

トルバプタンの至適投与法の検討

聖隷横浜病院

内田 英二¹⁾ 望月 俊直¹⁾ 藤村 静香²⁾
 吉野 利尋²⁾ 佐々木 大輔²⁾ 佐藤 正岳²⁾
 中嶋 徹²⁾

急性心不全におけるトルバプタンの可能性

心不全の体液貯留改善の第一選択薬物療法として、我々はフロセミドをはじめとした塩類排泄型利尿薬や、カルペリチド（ヒト心房性 Na 利尿ペプチド）を多くの症例に投与してきた。フロセミドには経口と静脈注射という2つの剤型があり、特に急性期においては静脈注射を屯用している。また、カルペリチドも、利尿作用はそれほど強力ではないものの、静脈注射という剤型に加え、利尿作用だけではなく血管拡張作用¹⁾²⁾による呼吸困難感改善作用³⁾や心保護⁴⁾・腎保護作用⁵⁾など多面的な作用を有することから、急性期心不全症例に対して第一選択となることが多い。しかしながらフロセミドは強い利尿効果はあるものの、高用量での長期投与はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) を亢進し、腎機能を悪化させることが指摘されており、フロセミドを 80 mg 以上使用することは予後悪化因子であると言われて⁶⁾⁷⁾。また、カルペリチドは 24 時間持続静注が必須であり、それによる感染のリスクや高齢患者における自己抜去のリスク、時として四肢体幹の抑制が必要になるなどの ADL の低下が懸念されることから、当院において持続静注の使用は必要最小限にするように取り組んでいる。

2010 年 12 月に本邦にて上市されたトルバプタンは、従来の利尿薬とは異なり腎集合管において水の再吸収をつかさどるバソプレシン V2 受容体に拮抗

する水利尿薬である。そのため、電解質排泄を増加させずに水のみ排泄を促す結果、従来の利尿薬で問題であった電解質異常などが起こりにくいことがわかっている。

フロセミド 40 mg 相当量以上の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象とした国内第Ⅲ相の QUEST 試験の結果、トルバプタン 15 mg を 7 日間追加投与することで、電解質異常だけでなく、腎機能の悪化や血圧低下を引き起こすことなく、プラセボと比較して有意に体重を減少させることが示された⁸⁾。そのため現在ではうっ血性心不全の水分管理において注目されており、特に低 Na 血症や利尿薬抵抗性を示す心不全患者に対して広く使用されている。

国内第Ⅲ相の臨床薬理試験の結果、トルバプタン 7.5 mg もしくは 15 mg を心不全患者に投与することで、投与後 4 時間以内に強い利尿作用を示すことがわかっている⁹⁾。また、心不全による入院後 48 時間以内に、心不全の標準治療薬に加えトルバプタン 30 mg もしくはプラセボを上乗せ投与した EVEREST 試験のサブ解析の結果、トルバプタン投与後 12 時間以内に、プラセボと比較して有意に呼吸困難感を改善した¹⁰⁾。トルバプタンは現在経口薬のみの剤型ではあるが、経口投与が可能で中等度の呼吸困難感を呈するなど早急な体液貯留の改善が必要な患者に対しても有用であると考えられる。

そのため当院では高度な呼吸困難感を伴わない再発性心不全に対して、従来のカルペリチド、フロセミドを中心とした静脈注射の利尿薬治療ではなく、外来時より服用していた薬剤に経口薬であるトルバ

1) 総合診療内科 2) 循環器内科

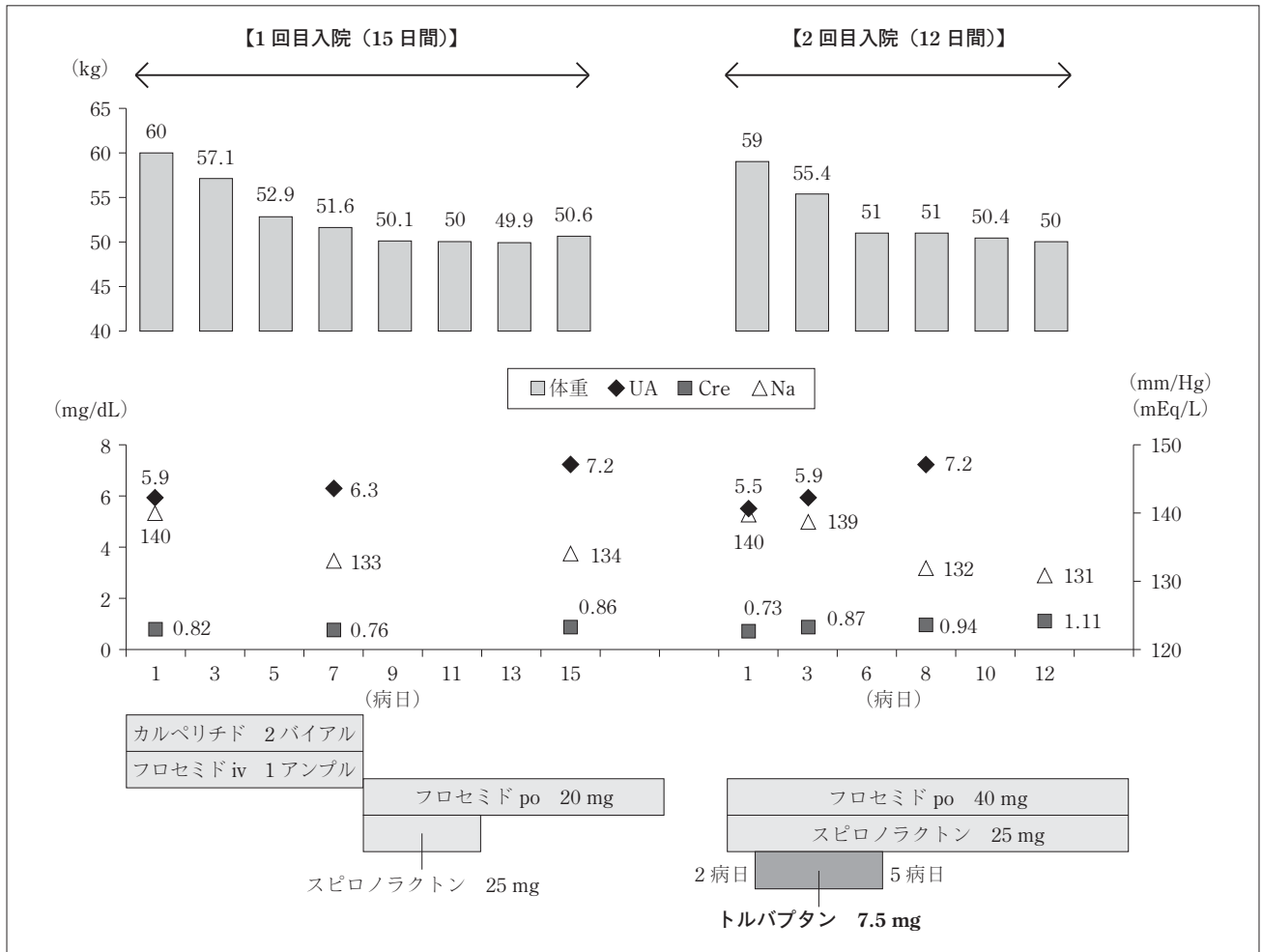


図1 症例経過図 (87歳男性)

プタンを上乗せ投与する利尿薬治療を“サモン療法 (「サムスカ・アドオン療法」の略)”と称し、多くの症例に投与している。今回我々は、サモン療法導入のきっかけとなった症例を報告した後に、サモン療法の対象患者像、メリットを後述する。

症例提示

症例は87歳男性で、全身浮腫により2012年X月に他院からの紹介で当院入院となった患者である。来院時の体重は60 kg、収縮期血圧は134 mmHg、拡張期血圧は90 mmHg、血清Na値は140 mEq/L、血清Cre値は0.82 mg/dL、Nt pro BNPは1,570 pg/mLの高血圧性心不全患者であった。

高度な呼吸困難感は伴わなかったが、当院における初期治療としてカルベリチド持続静注1バイアルとフロセミド静注1アンブルを7日間継続投与した後に、フロセミド経口20 mgとスピロノラクトン25 mgに切り替え、体重は入院後13日目に49.9

表1 提示症例の1回目入院と2回目入院の概要

	1回目入院	2回目入院
主 訴	全身浮腫	全身浮腫
初 回 追加治療	フロセミド静注20 mg, カルベリチド2バイアル (静注薬)	トルバプタン 7.5 mg (経口薬)
電解質異常	なし	なし
腎機能悪化	なし	なし
入院日数	15日間	12日間
入院診療 報酬点数	42,295点	31,596点
薬剤の診療 報酬点数	4,698点	1,125点

kgまで減少した。そして入院後16日目に無事退院した。

退院後はフロセミド20 mgを投与し、その後にフロセミド40 mgに増量しスピロノラクトン25

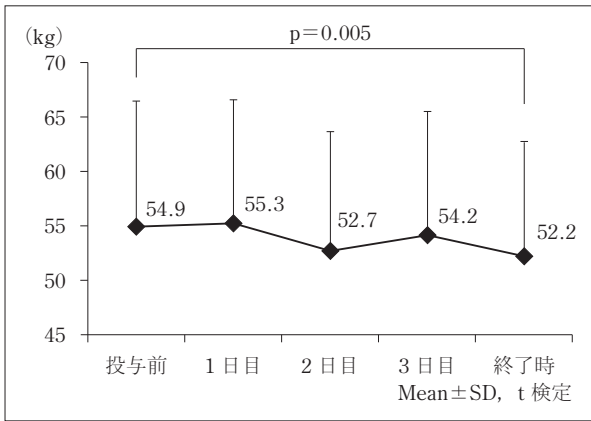


図2 サモン療法における体重の変動 (n = 12)

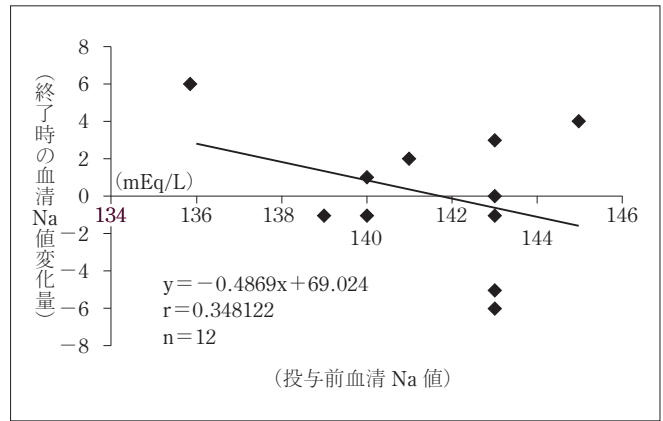


図3 サモン療法における血清ナトリウム値の変動 (n = 12)

mgを追加投与して外来加療を実施していた。しかしながら、前回入院から12カ月後の2013年X月に全身浮腫のため再度当院入院となった。

前回と同様に今回も高度な呼吸困難感を伴わなかったため、今回の入院時は初期治療として静脈注射の利尿薬は投与せず、外来の内服薬は継続しつつ入院2日目よりトルバプタン7.5 mgの上乗せ投与を4日間行った。その結果、トルバプタン投与前(第1病日): 1,400 mL, 投与1日目(第2病日): 4,050 mL, 2日目(第3病日): 5,000 mL, 3日目(第4病日): 2,700 mL, 4日目(第5病日): 2,600 mL, 最終投与の翌日(第6病日): 1,200 mL, 来院時59 kgであった体重が第6病日に51 kgまで低下した。その間に血清クレアチニン値が0.73から0.93 mg/dLへとわずかに上昇したが、電解質異常は認めず、入院後13日目に無事退院した。今回の入院時は、静脈注射の心不全治療薬は使用せずに退院することが可能であった(図1)。

ほぼ同一の時期に同じような状態で2回入院した今回の症例から、筆者は入院後早期より経口薬であるトルバプタンを中心とした新たな心不全治療戦略の有用性を検討した。

本症例の1回目入院と2回目入院の概要は表1の通りである。入院期間はほぼ同じであり、腎機能障害、電解質異常など臨床上問題となる事象はどちらの入院時にもみられなかった。しかしながら、2回目入院時は静脈注射をせずに経口薬であるトルバプタンにより体液貯留の改善を図ったことで、患者のADL(Activity of daily living)の低下が避けられただけでなく、カルペリチドを使用せずに治療でき

表2 サモン療法の適応とメリット

適 応	① 再発性心不全(2回目以降入院) ② 高度な呼吸苦を伴わない ③ 自発的な飲水ができる ④ 高ナトリウム血症を伴わない
メリット	① ルートをとる必要がない ② 自己抜去の危険性がない ③ 四肢・体幹の抑制が必要ない ④ 持続点滴による感染のリスクがない

たことにより入院期間中の薬剤費の減少にもつながった。

初回入院の場合、心臓カテーテル検査などの原因検索や投与されていた薬剤の調整など実施すべきことが多いが、2回目以降の入院であれば初回入院時ほどの多くの検査は通常行う必要はなく、前回の退院時の状態に早く戻すことが目標となる。今回の症例のように、静脈注射の薬剤とほぼ同程度の効果を経口薬であるトルバプタンで得ることが可能であれば、患者にとっても、医療者側にとっても、静脈注射をしなくて済むというメリットがあり、投薬に際しての手間も非常に軽減される。筆者はこの症例を経験して以降、積極的にサモン療法を実施しており、特に問題となる有害事象を経験することはなく、非常に有用な心不全治療戦略であると考えている。

“サモン療法”12例の検討

当院では現在まで12例にサモン療法を実施したが、トルバプタン投与前から投与終了時(平均5.5日目)までの体重の推移を検討すると、投与前が54.9 kg, 投与終了時が52.2 kgであり、有意に体重

が減少した ($p = 0.005$, 図2)。また, 懸念されていた高ナトリウム血症に関連して, 投与前と投与終了時の血清ナトリウム値の変動の相関を検討したところ, 投与前の血清ナトリウム値と投与後の変化量に負の相関が確認され (図3), その有効性と安全性を確認している。

以上の使用経験から, 筆者の考えるサモン療法の適応とメリットを表2にまとめた。実際, 当院の循環器病棟看護師より, 「高齢心不全患者への持続静注療法はルートがとりづらい」, 「四肢・体幹の抑制によりADLや認知機能の低下などが問題となることから, 静脈注射は必要最小限にして欲しい」, という意見があった。また, 2012年度の当院での静脈注射の自己抜去の発生件数を調査した結果, 213件の発生が確認され, うち80歳代が138件と全体の64.8%を占めていた。このようなことから, 高度な呼吸困難感を伴わない再発性心不全においては, 静脈注射を中心とした心不全治療の問題点が垣間見えてくる。

トルバプタンの海外大規模臨床試験であるEVEREST試験の結果, NYHA III, IV度の重症心不全に対して標準治療にトルバプタンを追加投与することで電解質異常, 腎機能悪化, 血圧低下を生じることなく体重減少や呼吸困難改善が得られ, 短期間の有効性が示されている¹¹⁾。また, 前述したように国内第III相のQUEST試験の結果, フロセミド40 mg相当量以上の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者に対してトルバプタン15 mgを7日間追加投与することで, 電解質異常だけでなく, 腎機能の悪化や血圧低下を引き起こすことなくプラセボと比較して有意に体重を減少させることが示された⁸⁾。これら2つの国内外の臨床試験結果より, 既に利尿薬を服用しているにもかかわらず体液貯留の残る心不全患者に対するトルバプタンの速やかな体液貯留改善効果と安全性が示唆される。

以上, 高度な呼吸困難感を伴わない再発性心不全患者に対するサモン療法の有用性をまとめてみた。今後はさらに症例数を増やし, 静脈注射を中心とした心不全治療との前向き割り付け試験を実施することにより, “サモン療法”の有用性を評価したいと考えている。

引用論文

- 1) 日高寿範, 相坂一雄, 猪俣則夫, 他: Carperitide (α -human atrial natriuretic peptide) の循環器系に対する作用. 日本薬理学雑誌 1993; **101**: 309-325.
- 2) 猪俣則夫, 滝口千佳子, 大野知親: イヌの各種摘出動脈標本におけるカルペリチドの血管弛緩作用について. *Pharma Medica* 1995; **13**: 121-126.
- 3) Nomura F, Kurobe N, Mori Y, et al: Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide as a first-line drug for acute heart failure syndrome with preserved blood pressure: COMPASS: Carperitide Effects Observed Through Monitoring Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure Study. *Circ J* 2008; **72**: 1777-1786.
- 4) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al; J-WIND investigators: Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; **370**: 1483-1493.
- 5) 笠原正登, 吉本明弘, 鈴木隆夫: ナトリウム利尿ペプチドの考え方—腎保護に注目した使用法—. *Therapeutic Research* 2004; **25**: 305-313.
- 6) Ahmed A, Husain A, Love TE, et al: Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization; an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1431-1439.
- 7) Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, et al: Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *Am Heart J* 2010; **160**: 264-271.
- 8) Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, et al; Tolvaptan Investigators: Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study). *Cardiovasc Drugs Ther* **25** (Suppl 1): S33-45.
- 9) Inomata T, Izumi T, Matsuzaki M, et al; Tolvaptan Investigators: Phase III Clinical Pharmacology Study of Tolvaptan. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; **25** (Suppl 1): S57-65.
- 10) Pang PS, Konstam MA, Krasa HB, et al; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators: Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J* 2009; **30**: 2233-40.
- 11) Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al: Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; **297**: 1332-1343.