



# 非代償性肝硬変症による 肝性浮腫・腹水に対するトルバプタンの 臨床経過の検討

京都第一赤十字病院 消化器内科\*

西村 健／藤井秀樹／黄 哲久／土井はるな／福間泰斗／朝枝興平／  
角埜 徹／小林玲央／中野貴博／土井俊文／中津川善和／山田真也／  
戸祭直也／佐藤秀樹／奥山祐右／木村浩之

## ● 要約

トルバプタンは遠位尿細管のバソプレッシン V2 受容体と選択的に結合し、自由水の尿中排泄を増加させる新しい水利尿薬である。当院で導入した 122 症例の臨床経過につき検討した。有効率は 63.9% で、有効例は無効例に比べて、有意に腎機能が保たれていた。肝癌の有無、Child-分類、血小板、Fib-4 index などでは有意差を認めなかった。生存期間による有効率には有意差を認めなかった。6 カ月経過確認できた 58 症例については、アルブミン、コリンエステラーゼが有意に改善していた。難治性腹水には早期に導入が肝要と考えられた。

キーワード：トルバプタン，有効例，無効例，腎機能，腹水

## 緒 言

肝硬変は、種々の原因による慢性肝障害により肝実質細胞が減少し、線維化による肝臓内構造の改変をきたした状態である。非代償性肝硬変の主症状の一つとして、中等量以上の腹水があり、中でも既存の利尿薬（フロセミド 20～40 mg/day，スピロノラクトン 25～50 mg/day）を用いてもコントロールできない腹水を難治性腹水とすることが多い<sup>1)</sup>。腹水治療は塩分制限に始まり、スピロノラクトンから開始され、効果不十分な場合、ループ利尿薬のフロセミドが頻用されてきた<sup>2)</sup>。しかし、フロセミドを長期に、あるいは大量に使用すると腎機能の悪化が懸念される<sup>3)</sup>。

トルバプタンは遠位尿細管のバソプレッシン V2

受容体と選択的に結合し、腎集合体における水再吸収を阻害することで、電解質の放出を増加させることなく自由水の尿中排泄を増加させる新しい水利尿薬である<sup>4)5)</sup>。自由水のみ体外に排泄するため、電解質のバランスを大きく崩すことが少ない。日本では、従来の利尿薬治療で効果が不十分な体液貯留のある肝硬変にたいして 2013 年 9 月世界に先駆けて承認され、難治性腹水に対して 60% 前後の有効性が報告されてきた<sup>6)7)</sup>。

トルバプタンが使用できるようになり、実臨床下では種々の病状の患者に使用され、腹水治療は大きく変わった<sup>1)</sup>。しかし、長期的な使用については、まだまだ知見は少ない。そこで本研究では実臨床におけるトルバプタンの治療効果について検討を行い、トルバプタンを導入後 6 カ月以上経過観察した症例についても検討を行った。

\*：〒 605-0981 京都市東山区本町 15-749

表1 患者背景 (n = 122)

年齢 (歳)	69 [36-86]	
性別 (例数), 男 [%] / 女 [%]	73 [59.8%] / 49 [40.2%]	
肝臓 (例数), 有 [%] / 無 [%]	54 [44.3%] / 68 [55.7%]	
Child-Pugh (例数), B [%] / C [%]	65 [53.3%] / 57 [46.7%]	
病 因 (例数)	アルコール	29
	HBV	10
	HCV	21
	NAFLD	21
	原発性胆汁性胆管炎	3
	自己免疫性肝炎	7
AST (IU/mL)	49 [15-393]	
ALT (IU/mL)	22.5 [7-239]	
アルブミン (mg/dL)	2.6 [1.0-3.7]	
コリンエステラーゼ (IU/mL)	72 [16-209]	
トータルビリルビン (mg/dL)	2.0 [0.3-23.3]	
BUN (mg/dL)	17.5 [4-71]	
Cre (mg/dL)	0.90 [0.44-4.85]	
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	58 [10-141]	
Na (mEq/L)	136 [120-145]	
K (mEq/L)	4.0 [2.9-5.4]	
血小板 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	10.35 [2.0-45.8]	
Fib-4 index	6.2 [1.0-28.9]	
スピロノラクトン (例数), 12.5 / 25 / 50 / 50 mg <	1 / 43 / 46 / 3	
フロセミド (例数), 10 / 20 / 40 / 40 mg <	1 / 38 / 34 / 3	
アゾセミド (例数), 30 / 45 / 60 mg	24 / 1 / 10	

NAFLD : nonalcoholic fatty liver disease, AST : aspartate aminotransferase,  
ALT : alanine aminotransferase, 度数または中央値, [ ] : %または最大最小値

## 対象と方法

2013年9月から2018年12月までに当院において、非代償性肝硬変症による腹水に対して、ループ利尿薬やスピロノラクトンによる治療が効果不十分な症例に入院にてトルバプタンを投与し、体重変化の記録があった122例を対象とした。肝硬変の診断は画像および血液生化学等にて臨床診断を行い、癌性腹水や細菌性腹膜炎による腹水を除外した。トルバプタンは3.75 mgまたは7.5 mg/日を1日1回飲水制限なしで開始し、3.75 mg/日開始症例は効果不十分な場合は7.5 mgに増量を行った。1週間まで(初期治療効果)の体重変化、以後追跡可能な範囲で、各種一般生化学検査項目を測定した。1週間で体重が1.5 kg以上減少した症例をトルバプタン有効例とした<sup>8)</sup>。初期治療効果を有効群、無効群に分けて、治療前の利尿薬量、各種血液生化学検査結果、臨床情報について検討を行った。また、導入

後6カ月以上経過を追えた症例(58例)は、ループ利尿薬投与量と各種血液生化学検査値の変動について検討を行った。データは度数、中央値で表記し、%または最大最小値を併記した。統計解析には、群間の比較にはMann-WhitneyU検定、カイ二乗検定にて行った。解析にはIBM SPSS software (Ver23)を使用した。

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を表1に示す。トルバプタン投与症例は全体で122例であった。年齢の中央値は69歳、開始時、肝臓既往または治療中の患者が54人(44.3%)であった。肝予備能はChild-Pugh分類A症例はなく、Bが65人(53.3%)、Cが57人(46.7%)であった。原疾患はアルコールが29人と最も多く、HCV、NAFLDが21人、HBVが10人、原発性胆汁性胆管炎が3人、自己免疫性肝炎が7人で

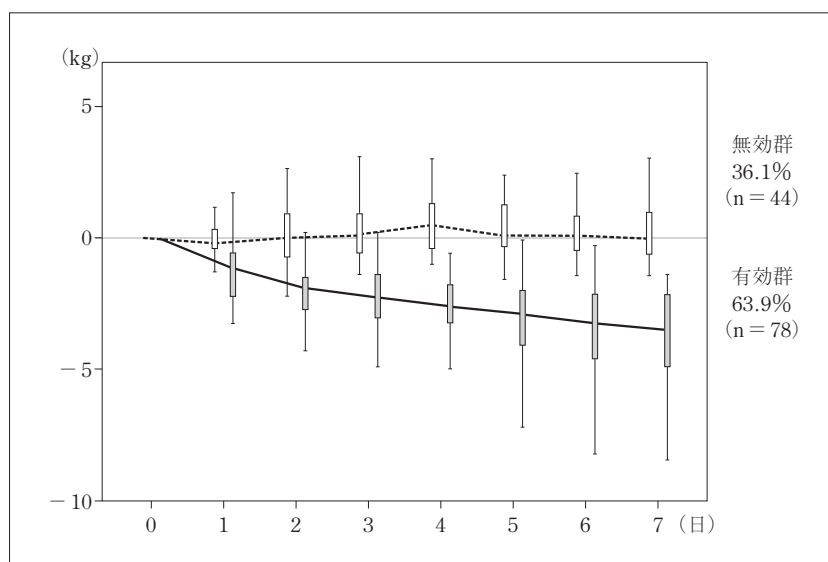


図1 導入後7日目までの体重変化

表2 有効群, 無効群別の基本統計量

		有効 (n=78)	無効 (n=44)	p
年齢 (歳)		68 [36-85]	70 [44-86]	0.179
性別 (例数), 男 [%] / 女 [%]		50 [64.1%] / 28 [35.9%]	23 [52.3%] / 21 [47.7%]	0.179
肝臓 (例数), 有 [%] / 無 [%]		34 [43.6%] / 44 [56.4%]	20 [45.5%] / 24 [54.5%]	0.842
Child-Pugh (例数), B [%] / C [%]		43 [55.1%] / 35 [44.9%]	22 [50.0%] / 22 [50.0%]	0.586
病 因 (例数)	アルコール	22	7	0.167
	HBV	6	4	
	HCV	34	18	
	NAFLD	12	9	
	原発性胆汁性胆管炎	3	0	
	自己免疫性肝炎	4	3	
AST (IU/mL)		49 [15-393]	49 [15-169]	0.526
ALT (IU/mL)		22.5 [7-239]	22 [9-207]	0.930
アルブミン (mg/dL)		2.65 [1.8-3.7]	2.6 [1.0-3.5]	0.404
コリンエステラーゼ (IU/mL)		76 [20-181]	61 [16-209]	0.913
トータルビリルビン (mg/dL)		2.0 [0.4-16.6]	2.0 [0.3-23.3]	0.417
BUN (mg/dL)		16 [5-57]	22.5 [4-71]	<0.001
Cre (mg/dL)		0.845 [0.48-4.28]	1.0 [0.44-4.85]	0.040
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		65 [12-141]	47.5 [10-108]	0.013
Na (mEq/L)		138 [120-145]	134 [125-142]	0.002
K (mEq/L)		3.85 [2.9-4.8]	4.15 [3.0-5.4]	0.025
血小板 (×10 <sup>4</sup> /μL)		10.55 [2.0-34.1]	9.45 [2.6-45.8]	0.924
Fib-4 index		6.5 [1.00-28.9]	5.85 [1.3-23.5]	0.638

度数または中央値, [ ]: %または最大最小値, Mann-Whitney U 検定, カイ二乗検定

あった。トルバプタン導入前に使用されていたループ利尿薬はフロセミド 10 mg が 1 名, 20 mg が 38 名, 40 mg が 34 名, 40 mg を超える用量が 3 名であった。アゾセミドは 30 mg が 24 名, 45 mg が 1 名, 60 mg が 10 名であった。アルドステロン拮抗

薬はスピロノラクトン 12.5 mg が 1 名, 25 mg が 43 名, 50 mg が 46 名, 50 mg を超える用量が 3 名であった。

## 2. 導入後7日目までの初期治療の有効率

全体の有効率は 78 人 (63.9%) であった (図

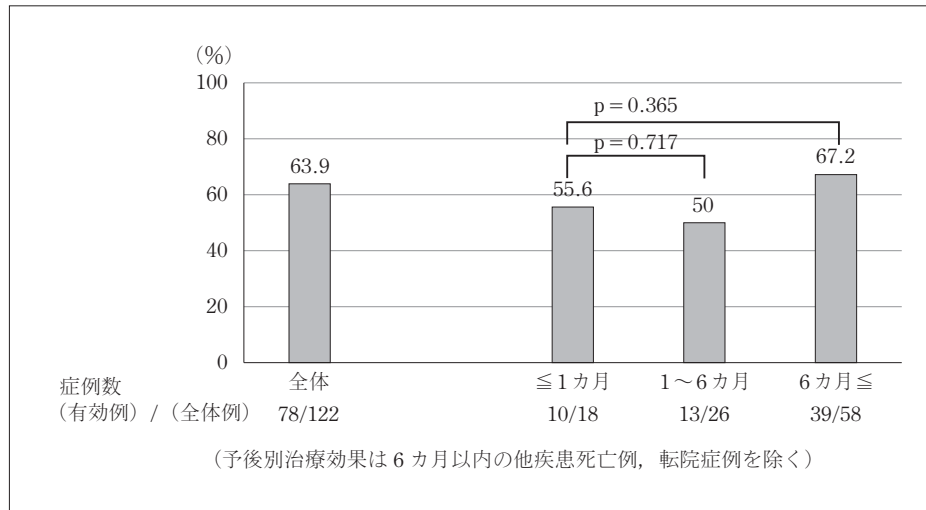


図2 肝疾患の予後別のトルバプタン治療効果

表3 6カ月後の検査値の変化 (n = 58)

	開始時	6カ月後	p
アルブミン (mg/dL)	2.7 [1.6-3.7]	2.95 [1.2-4.7]	0.015
コリンエステラーゼ (IU/mL)	83.5 [27-209]	106 [23-279]	0.001
トータルビリルビン (mg/dL)	1.35 [0.3-14.5]	1.2 [0.3-11.5]	0.107
BUN (mg/dL)	16.5 [5-46]	22 [5-77]	0.002
Cre (mg/dL)	0.97 [0.48-2.18]	0.975 [0.56-3.83]	0.116
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	55 [18-141]	54 [10-124]	0.102
Na (mEq/L)	137 [120-143]	138 [125-144]	0.667
K (mEq/L)	3.95 [2.9-5.2]	4.3 [2.8-6.0]	0.001
血小板 (×10 <sup>4</sup> /μL)	10.8 [2.6-45.8]	11.1 [2.1-38.9]	0.542

度数または中央値, [ ] : %または最大最小値, Mann-Whitney U検定, カイ二乗検定

1)。導入のための入院中, 血清 Na 150 mEq/L 以上の高 Na 血症や肝性脳症の増悪など中止に至る副作用は認めなかった。7日目の体重の変化は, 有効群は変化量 - 3.45 (IQR : 2.83), 無効群は 0 (IQR : 0.6) で  $p < 0.001$  と有意差を認めた。有効例で7日目に最大 - 9.21 kg 体重減少する症例を認めた。

### 3. 初期治療の有効群, 無効群別の臨床的背景

初期治療の有効群, 無効群ごとに臨床的背景を比較した (表2)。初期治療有効群は無効群に比べて, 有意に低 BUN (有効群 vs 無効群 : 16 [5-57] vs 22.5 [4-71] mg/dL,  $p < 0.001$ ), 低 Cre (有効群 vs 無効群 : 0.845 [0.48-4.28] vs 1.0 [0.44-4.85] mg/dL,  $p = 0.040$ ), 高 eGFR (有効群 vs 無効群 : 65 [12-141] vs 47.5 [10-108] mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p = 0.013$ ), 高 Na 血症 (有効群 vs 無効群 : 138 [120-145] vs 134 [125-142] mEq/L,  $p = 0.002$ ), 低 K 血症 (有効群 vs 無効群 : 3.85 [2.9-4.8] vs 4.15

[3.0-5.4] mEq/L,  $p = 0.025$ ) であった。年齢, 性別, 肝癌の有無, Child-Pugh 分類, 病因, 前述の生化学以外の項目, 血小板, Fib-4 index では有意差を認めなかった。

### 4. 導入後の予後期間別による治療効果

予後別のトルバプタンの治療効果について, 非肝疾患関連死を除いて検討を行った (図2)。1カ月以内の肝疾患関連死 18例, 転院 4例, 他疾患死亡 6例, 1~6カ月の肝疾患関連死 26例, 転院 4例, 他疾患死亡 6例であった。それぞれの群のトルバプタンの有効率は, 1カ月の肝疾患関連死症例で 55.6%, 1~6カ月で 50%, 6カ月以上生存した症例で 67.2%であった。生存期間ごとによる有効症例の割合は, 有意差を認めなかった。

### 5. トルバプタンの長期使用例の検討

トルバプタンの長期効果について, 導入後6カ月経過観察できた 58症例について肝予備能に関連す

る検査項目を中心に検討した。トルバプタン投与継続症例が28例(初期治療有効群が16例, 無効群が12例), 間歇的投与症例が15例(初期治療有効群が11例, 無効群が4例), 1カ月以内に終了した症例が15例(初期治療有効群が12例, 無効群が3例)であった。58症例の投与6カ月後にはアルブミンが開始時2.7 [1.6-3.7] mg/dLが6カ月後2.95 [1.2-4.7] mg/dL, コリンエステラーゼが開始時83.5 [27-209] IU/Lが6カ月後106 [23-279] IU/Lと改善を認めた。BUNは開始時16.5 [5-46] mg/dLが6カ月後22 [5-77] mg/dLと上昇していたが, Cre, eGFRに有意な変化はみられなかった。Kは開始時3.95 [2.9-5.2] mEq/Lが6カ月後4.3 [2.8-6.0] mEq/Lと有意な上昇がみられた(表3)。

6カ月経過観察できた症例でのトルバプタンの継続について, 初期治療の有効群は, 奏功してトルバプタン・ループ利尿薬をともに減量・投薬終了した症例, 投薬継続してループ利尿薬を減量した症例, トルバプタンを間欠投与して加療を継続した症例など多彩な経過となった。一方, 初期治療が無効群でもトルバプタンを6カ月投薬継続または間欠投与した症例が16症例あり, そのうち5症例はループ利尿薬が減量投与, 8症例がループ利尿薬は増量せず加療継続していた。

## 考 察

難治性腹水に対するトルバプタンの効果については, すでに多くの論文がある。急激な水利尿から脱水, 高ナトリウム血症, 意識障害などをきたすリスクのため入院下で投与を必要とし, 血清ナトリウムや水分バランスの測定が必要なものの, 難治性腹水に対して60%と高い有効率を示している<sup>7,9,10</sup>。今回の検討でも, 実臨床下の種々の条件下で, すでに利尿薬を含め種々の薬剤投薬を受けているにもかかわらず同等の成績で, 重篤な副作用も認めなかった。

トルバプタンの初期治療効果予測因子については種々の報告があり, 腎機能が保たれた状態で使用するほうが有効率が高いと報告されている<sup>11-13</sup>。我々の検討(表2)でも, 有効群は低BUN, 低Cre, 高eGFR, 高Na血症, 低K血症と, 腎機能が保たれている傾向であった。ループ利尿薬は長期に, あるいは大量に使用すると腎機能の悪化が懸念され

る<sup>3</sup>。そのためトルバプタンは, 以前よりより早期に導入する方向となっている<sup>1</sup>。また効果予測因子としてのbiomarkerに関しては, 種々の報告がある<sup>14-16</sup>。しかしこれらのbiomarkerのみでトルバプタンの効果を完全に予測するのは困難で, 保険で認められていない, 検体採取後すぐに結果がわからないなどの実臨床下での障壁もある。難治性腹水と診断した際は, すみやかに一度はトルバプタンを導入し, その後注意深く経過を確認してみるべきと思われる。

今回の検討で, 導入からの生命予後期間にかかわらず, トルバプタンは一定の効果を示した(図2)。初期治療有効群と無効群での比較検討では, 治療効果に肝予備能が関連していないことが示唆されている。予後1カ月以内でも55.6%が有効であることを考えると, 予後が短いと考えられる肝疾患の終末期における腹水症状の緩和のための使用も, 一定の効果が期待できると考えられた。また, 6カ月以上経過観察できた症例では, アルブミン, コリンエステラーゼが有意に上昇していた(表3)。トルバプタンを継続することで, 予後改善が期待しうる報告もある<sup>10</sup>。トルバプタンを間欠であれ, 持続であれ投与している症例で, 浮腫・腹水が改善から, 結果的に食事摂取が進むことから栄養状態が改善していることが一因として考えられた。一方BUN, Kの有意な上昇を認めたが, 臨床的には許容できる程度の差と思われた。

6カ月以上経過観察できた症例の利尿薬内服については, 初期治療が奏功して, トルバプタン・ループ利尿薬ともに中止できた症例から, 投薬のみではコントロール困難で腹水穿刺まで要する症例と様々な経過をとっていた。注目すべきは, トルバプタン初期治療無効群でも, 継続または間欠投与していた症例で, ループの減量ができる症例があったことである(5/16症例)。既報でも導入早期に効果が得られなくても, 投薬を継続・工夫することで遅れて効果が得られている症例もある。機序としては, ループ利尿薬を減量することで, 腎機能が改善し, トルバプタンの効果を引き出せると考えられている<sup>17</sup>。初期治療効果が得られなくても, トルバプタンを継続することで, ループ利尿剤が減量できる, あるいは増量せず加療継続ができることは, 結果長期的に腎機能の保護が期待される。今後はループ利尿薬に



変わり、トルバプタンを治療の中心にしたほうがよいのではないかと考える。

今研究の Limitation は、単施設による検討で症例数が限られていることである。また非代償性肝硬変は予後不良な疾患であるため、長期観察症例が限られてしまうことであった。さらなる症例集積が望まれる。

## ま と め

今回、実臨床下のトルバプタンの効果について検討した。既報と同様、良好な効果を認め、有効群では腎機能が保たれている症例が多かった。年齢、性別、肝臓の有無、Child-Pugh 分類、病因、前述の生化学以外の項目、血小板、Fib-4 index、投与開始時からの予後に有意差を認めなかった。トルバプタン導入後、6 カ月以上継続している症例でアルブミン、コリンエステラーゼの改善を認めた。難治性腹水には早期に導入し、ループ利尿薬の減量も考慮していくことが肝要と考えられた。

## 利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

## 文 献

- 1) 日本消化器病学会：肝硬変診療ガイドライン 2015（改定第2版）101-104. 南江堂，東京，2015.
- 2) Liver EAftSot: EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* **53**: 397-417 (2010)
- 3) Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF: Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* **56**: 1527-34, 2010.
- 4) Gassanov N, Semmo N, Semmo M, et al: Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharmacol* **67**: 333-46, 2011.
- 5) Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* **371**: 1624-32, 2008.
- 6) Sakaida I, Yanase M, Kobayashi Y, et al: ASCITES Clinical Pharmacology Group. The pharmacokinetics

and pharmacodynamics of tolvaptan in patients with liver cirrhosis with insufficient response to conventional diuretics: a multicentre, double-blind, parallel-group, phase III study. *J Int Med Res* **40**: 2381-93, 2012.

- 7) Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al: ASCITES-DOUBLEBLIND Study Group. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* **44**: 73-82, 2014.
- 8) Hiramane Y, Uojima H, Nakanishi H, et al: Response criteria of tolvaptan for the treatment of hepatic edema. *J Gastroenterol* **53**: 258-268, 2018.
- 9) Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, et al: Effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with edema: Interim results of post-marketing surveillance of tolvaptan in liver cirrhosis (START study). *Hepatol Res* **47**: 1137-1146, 2017.
- 10) Hiramane Y, Uto H, Mawatari S, Kanmura S, et al: Effect of tolvaptan on the prognosis of patients with hepatic ascites. *Hepatol Res* **49**: 765-777, 2019.
- 11) Atsukawa M, Tsubota A, Kato K, et al: Analysis of factors predicting the response to tolvaptan in patients with liver cirrhosis and hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol* **33**: 1256-1263, 2018.
- 12) Tahara T, Mori K, Mochizuki M, et al: Tolvaptan is effective in treating patients with refractory ascites due to cirrhosis. *Biomed Rep* **7**: 558-562, 2017.
- 13) Uojima H, Kinbara T, Hidaka H, et al: Close correlation between urinary sodium excretion and response to tolvaptan in liver cirrhosis patients with ascites. *Hepatol Res* **47**: E14-E21, 2017.
- 14) Imamura T, Kinugawa K. Urine Aquaporin-2: A Promising Marker of Response to the Arginine Vasopressin Type-2 Antagonist, Tolvaptan in Patients with Congestive Heart Failure. *Int J Mol Sci* **17**: pii: E105, 2016.
- 15) Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, et al. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients. *Circ J* **77**: 1208-1213, 2013.
- 16) Nakanishi H, Kurosaki M, Hosokawa T, et al: Urinary excretion of the water channel aquaporin 2 correlated with the pharmacological effect of tolvaptan in cirrhotic patients with ascites. *J Gastroenterol* **51**: 620-7, 2016.
- 17) Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al: Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. *J Gastroenterol Hepatol* **34**: 1231-1235, 2019.

---

## Clinical Course of Tolvaptan Treated Hepatic Ascites and Edema of Decompensated Liver Cirrhosis Patients

Takeshi NISHIMURA / Hideki FUJII / Tetsuhisa KO / Haruna DOI / Taito FUKUMA /  
Kohei ASAEDA / Toru KADONO / Reo KOBAYASHI / Takahiro NAKANO / Toshifumi DOI /  
Yoshikazu NAKATSUGAWA / Shinya YAMADA / Naoya TOMATSURI /  
Hideki SATO / Yusuke OKUYAMA / Hiroyuki KIMURA

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital  
Hon-machi 15-749, Higashiyama-ku, Kyoto 605-0981, Japan

### Summary

Tolvaptan is a new water diuresis that binds vasopressin 2 receptor located on the surface of principal cell selectively, and blocks free water reabsorption. We investigated a clinical course of 122 cases treated in our hospital. The effectiveness was 63.9%. Responders showed significantly keeping renal function compared with non-responder. Effectiveness of tolvaptan was not affected by the presence or absence of hepatocellular carcinoma, Child-Pugh classification, platelet counts, and Fib-4 index. In 58 cases treated for 6 months, albumin and cholinesterase were improved. We recommend tolvaptan should be used for early stage of ascites resistant to conventional diuretics.

**Key words:** tolvaptan, responder, non-responder, renal function, ascites

---