

原 著

肝硬変患者の肝性腹水・浮腫に対する Tolvaptan の治療反応性の検討

石破 博¹、岡 浩平¹、福居 顕文¹、春里 暁人¹、
岡山 哲也¹、堅田 和弘¹、伊藤 義人²

¹ 京都府立医科大学附属北部医療センター 消化器内科

² 京都府立医科大学 消化器内科学

Analysis of the response to tolvaptan in patients with hepatic ascites and edema

Hiroshi Ishiba¹, Kohei Oka¹, Akifumi Fukui¹, Akihito Harusato¹,
Tetsuya Okayama¹, Kazuhiro Katada¹, Yoshito Ito²

¹ Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
North Medical Center Kyoto Prefectural University of Medicine

² Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

Corresponding Author : 石破 博

連絡先 : 京都府立医科大学附属北部医療センター消化器内科

Tel: 0772-46-3371 Fax: 0772-46-3371

E-mail: chiroinu@koto.kpu-m.ac.jp

要 旨

Tolvaptan は肝性腹水の治療に非常に有用な薬剤だが、日常臨床ではしばしば無効例を経験する。本研究では Tolvaptan への反応性について、治療前後の腹水、肝予備能、血液生化学的検査の変化を検討したところ、Tolvaptan への反応性は、腎機能、肝予備能に規定されることがわかった。また Tolvaptan 無効例でもアルブミン補充や腹水濾過再静注 (CART) を併用することで、治療効果の改善を認めた。本研究は少数例の検討であり、今後症例の集積が必要である。

キーワード : トルバプタン、肝硬変、腹水

英文抄録

Tolvaptan is a vasopressin V2-receptor antagonist to treat hepatic ascites. Tolvaptan is effective in most cases of hepatic ascites, however, there are some cases with no response to tolvaptan. In this study, we found that the response to tolvaptan was affected by renal and liver function. Additionally, in those cases of hepatic ascites with no response to tolvaptan, the therapeutic effect was improved by the infusion of albumin or Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy (CART). Further studies focusing on the management of hepatic ascites using Tolvaptan are necessary.

Key word : Tolvaptan, Cirrhosis, Ascites

背 景

肝性腹水、肝性浮腫は、肝硬変の進展とともに発症する主たる合併症の一つであり、肝硬変患者のうち、10年に約50%の割合で発症する¹。肝性腹水・浮腫の治療としては、内科的には安静、塩分制限食、spironolactone や furosemide などの利尿剤投与を行い^{2,4}、それでもコントロールが困難な場合には、IVR 治療として、Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) やデンプーシャント術が考慮される。

内科的治療のうち、塩分制限食では食思不振、食事量が減少し、そのため低アルブミン血症となることがある。また spironolactone や furosemide などの利尿剤治療では、腹水患者の5 - 10%では症状の改善を認めなかったとの報告があり⁵、また高用量の利尿剤投与の合併症として、血管内脱水から腎前性腎障害が発症する可能性がある⁶。

Tolvaptan は抗利尿ホルモンである Vasopressin の受容体の一つである V2 受容体の Antagonist であり、電解質を介さずに集合管での水の再吸収を抑制する。furosemide などのループ利尿薬とは違い、Tolvaptan は血中アルブミン濃度に影響されず、糸球体濾過率 (GFR) を減少させ

ることで腎保護に働くことが知られている⁷。肝硬変患者では、renin-angiotensin や vasopressin 濃度が上昇している⁸が、肝性腹水・浮腫の治療に、vasopressin 受容体 Antagonist 剤である Tolvaptan が有効である可能性が高い。その中で、2013年、本邦における第3相試験において肝硬変患者の肝性腹水・肝性浮腫への Tolvaptan の有用性と安全性が示され⁹、従来の利尿剤が効きにくい肝性腹水・浮腫の患者への Tolvaptan の使用が可能となった。

しかしながら、実臨床の現場では、必ずしもすべての肝性腹水・浮腫の患者に Tolvaptan が有効でなく、無効例があることもしばしば経験する。そこで今回、本研究では、肝硬変患者のうちどのような因子を持つ患者群に Tolvaptan が有効・無効となるかについて検討を行った。

方 法

(1) 評価項目

2017年4月から2018年12月までに当院消化器内科通院中の肝性腹水・浮腫に対して Tolvaptan 投与後、経過を追えた肝硬変患者 26例を対象とした。評価項目は、投与前、投与1週間後、1か月後のそれぞれに

において体重、血清ナトリウム、カリウム、クロライド濃度、尿素窒素、血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量、血清アルブミン濃度、AST、ALT、GGT、総ビリルビン値、血中アンモニア濃度、PT 活性値、尿比重、Child-Pugh スコアの肝性脳症、腹水の点数（1 - 3 点）、総点数について検討した。また肝性浮腫については、下腿浮腫の程度について、浮腫なし（1 点）、Pitting で容易に圧痕を認める（2 点）、下腿全体に緊満した浮腫（3 点）として評価した。また全 26 症例中、投与 1 か月以内に死亡した症例は除外した。

（2）投与方法

塩分制限や spironolactone・furosemide を投与したが、浮腫・体重減少を認めなかった患者を対象とし、入院にて Tolvaptan（サムスカ[®]、大塚製薬）を 1 日 1 回 3.75-7.5mg 経口投与し、服用 4 時間後の高ナトリウム血症や脱水など合併症の有無を評価、合併症がない場合は、その 1 週間後、1 か月後の各評価項目を検討した。服用後、1 週間までに利尿作用がない場合や体重減少を認めない場合には、CART や 3 日間の経静脈的アルブミン補充とフロセミド 20mg を投与し利尿を図った。

（3）Tolvaptan 治療反応の定義

Tolvaptan 投与後の治療反応の定義（Tolvaptan Responder）として、以下の各項目を認めたものを治療反応ありと定義した。①投与後 1 週間目での体重が 1.5kg 以上減少。②1 週間後の画像上での腹水の減少（Child-Pugh スコアで 1 点以上減少）、③前述の下腿浮腫の程度が 1 点減少。ただし Tolvaptan 開始後、体重減少や下腿浮腫の軽減がなく、アルブミン投与や CART を行った例は、Tolvaptan 無効例（Tolvaptan non-Responder）とした。

（4）統計解析について

患者群を Tolvaptan Responder と non-Responder の 2 群に分け、質的変数はカイ二乗検定を、連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いて、Tolvaptan 投与前の各評価項目について有意差検定を行った。また投与前、投与 1 週間後、投与 1 ヶ月後の各項目の経時的変化について対応のある t 検定を行った。また Kaplan-Meier 法を用い、観察期間中の Responder と non-Responder の累積生存率の違いについて比較検討を行った。検定には Wilcoxon 検定を用いた。本研究は、本学倫理委員会の承認のもと行った（決定通知番号：ERB-C-1058）。

結 果

（1）患者背景

全 26 例中、Tolvaptan 投与開始後 1 週間以内に 2 例の患者が肝癌破裂による肝不全で死亡、また投与開始 1 週間後から 1 ヶ月以内に肝不全で 3 例の患者が死亡した。本検討では、以上 5 例を除く、21 例を対象に検討を行った。

評価可能な 21 例の患者背景は、表 1 に示す通りである。年齢中央値は 75 歳であり、肝硬変の病因として、C 型肝炎が最も多く、ついでアルコールであった。また肝細胞癌合併患者は、全 21 例中、13 例（61.9%）であった。治療前に Child-Pugh スコア 2 点以上の脳症を有する患者は 1 例、同スコア 2 点以上の腹水を有する患者は、2 点 5 例、3 点が 13 例、下腿浮腫については全例で下腿の緊満を認めた。Child-Pugh スコアの中央値は 9 点の B であった。

（2）Tolvaptan Responder と Non-

Responder の各評価項目の経時的変化

全 21 例中、Non-Responder は 7 例であり、

全例でアルブミン投与や CART を必要とした。残る 14 例は全例、Tolvaptan に良好に反応した。投与前、投与 1 週間後、1 か月後の各評価項目の経時的変化は表 2 に示す通りである。Non-Responder では、アルブミン投与や CART により利尿を誘発し、1 週間後の体重は中央値では、2.8kg の減少を認めしたが、統計的な有意差は認めなかった。一方、Tolvaptan を継続で投与することで、1 か月後の有意な体重減少を認め、浮腫の改善、腹水の減少を認めた。一方、Responder では、Tolvaptan の投与のみで 1 週間後に 3.1kg の有意な体重減少を認めた。また 1 か月後にはアルブミンの有意な増加を認め、腹水、浮腫の改善を認めた。また Child-Pugh スコアについても 1 週間後、1 か月後と改善していく傾向を認めた。

(3) Tolvaptan への反応に寄与する因子についての単変量解析と予後の検討

次に Tolvaptan に対する反応性の違いを検討するために、投与前の各評価項目について、単変量解析を行った (表 3)。Non-Responder と比べ、Responder では BUN、クレアチニンが有意に低く、推定 GFR が有意に高く、腎機能が良好であることが示唆された。Responder 群では、肝性脳症は認めず、また Child-Pugh スコアも低値であった。肝予備能についても、Responder は Non-Responder と比べ維持されていることが示唆された。また累積生存率について生存時間分析を行ったところ、Non-Responder と比べ、Responder は有意に予後が良かった (図 1)。

考 察

今回、本研究にて当院通院中の経過観察可能であった Tolvaptan を投与された肝性腹水・浮腫を有する患者群のうち、治療反応性に寄与する因子について検討を行った。検討

Table1. 患者背景

	n=21
Age (year)	75 (49-85)
female (%)	11 (52.4%)
Etiology (%)	
HCV	9 (43.9%)
HBV	1 (4.8%)
NAFLD	2 (9.5%)
Alcohol	5 (23.8%)
HCC 合併率(%)	13 (61.9%)
furosemide (mg)	20 (0-20)
spironolactone (mg)	25 (0-50)
Tolvaptan (mg)	7.5 (3.75-7.5)
Body weight (kg)	65.8 (43.4-87.5)
Na (mEq/L)	136 (129-144)
K (mEq/L)	4.1 (2.7-5.6)
Cl (mEq/L)	104 (99-108)
BUN (mg/dL)	13.8 (5.4-58.8)
Creatinine (mg/dL)	0.7 (0.4-3.1)
eGFR	62.15 (16.62-135.53)
Albumin (g/dL)	2.7 (1.6-3.1)
AST (IU/L)	45 (20-478)
ALT (IU/L)	26 (11-263)
GGT (IU/L)	43 (8-562)
T-Bilirubin (mg/dL)	1.5 (0.5-5.9)
NH3 (μg/dL)	67 (20-150)
PT%	63.6 (39-99)
Urinary specific gravity	1.017 (1.006-1.031)
Hepatic Encephalopathy (1/2/3)	19/2/0
Ascites (1/2/3)	3/5/13
Edema (1/2/3)	0/0/21
Child-Pugh score	9 (8-12)

Hepatic Encephalopathy, Ascites のスコアは Child-Pugh スコアを用いた。
連続変数：中央値 (最小値-最大値)

図 1. Tolvaptan Responder と Non-Responder の累積生存率

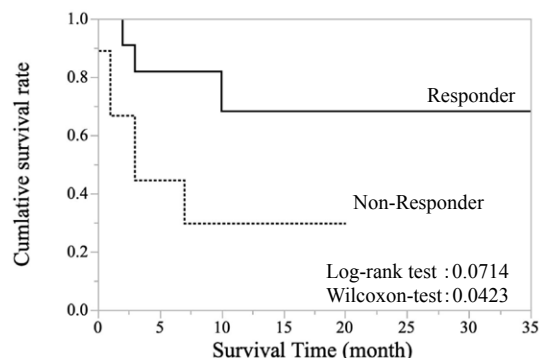


Table2. Tolvaptan 開始前、1 週間後、1 ヶ月後の各評価項目の変化

	non-Responder (n=7)			Responder (n=14)		
	Start	After 1weeks	After 1month	Start	After 1weeks	After 1month
Body weight (kg)	68.6 (43.9-83.4)	65.8 (40.8-75)	53.0* (52.9-61.1)	64.5 (43.4-87.5)	61.4** (42.2-86.7)	64.0** (40.2-87.3)
Na (mEq/L)	137 (131-139)	140 (129-141)	135 (130-139)	136 (129-144)	138* (133-145)	137 (134-146)
K (mEq/L)	4.1 (3.5-5.6)	4.3 (3.9-6.2)	4.3 (3.8-5.5)	4.1 (2.7-5.4)	3.9 (3.1-4.5)	4.0 (2.9-4.8)
Cl (mEq/L)	103 (100-105)	105 (100-108)	102 (100-107)	105 (99-108)	107* (101-110)	106 (96-110)
BUN (mg/dL)	23.9(9.1-58.8)	23.1 (8.8-49.0)	18.0 (11.6-64.4)	13.1 (5.4-28.5)	14.1 (6.1-19.1)	11.9 (5.0-31.7)
Creatinine (mg/dL)	1.2 (0.6-3.1)	1.3 (0.7-1.8)	1.2 (0.6-1.8)	0.7 (0.4-0.9)	0.7 (0.3-1.0)	0.7 (0.4-1.0)
eGFR	43.01 (16.62-82.08)	34.67 (30.13-82.08)	44.98 (28.50-94.47)	67.26 (51.20-135.5)	62.35 (42.77-154.0)	71.64 (40.11-135.5)
Albumin (g/dL)	2.4 (2.0-2.8)	2.7* (2.6-2.8)	2.8* (2.3-3.2)	2.7 (1.6-3.1)	2.7 (1.5-3.5)	2.9* (2.1-3.5)
AST (IU/L)	52 (25-478)	48 (25-78)	46 (32-75)	45 (20-161)	38 (17-65)	40 (18-58)
ALT (IU/L)	44 (14-263)	36 (12-48)	26 (15-49)	26 (11-85)	25 (11-46)	23 (13-33)
GGT (IU/L)	38 (8-76)	30* (7-66)	48 (9-82)	44 (13-562)	44 (15-374)	44 (17-281)
T-Bilirubin (mg/dL)	2.1 (0.6-3.5)	2.1 (0.6-3.2)	2.5 (0.5-3.1)	1.3 (0.5-5.9)	1.1 (0.6-5.4)	0.9 (0.4-2.8)
NH3 (μg/dL)	60 (30-131)	86 (78-106)	47 (40-128)	67 (20-150)	68 (19-129)	77 (29-195)
PT%	57.3 (41.2-72.5)	49.5 (43.2-53.0)	60.5* (47.9-79.1)	64.4 (39.0-99.0)	63.1 (51.8-100.6)	67.3 (25.2-102.6)
Urinary specific gravity	1.017 (1.01-1.031)	1.009* (1.007-1.017)	1.013 (1.006-1.022)	1.017 (1.006-1.030)	1.010 (1.006-1.019)	1.013 (1.007-1.022)
Hepatic Encephalopathy (1/2/3)	5/2/0	7/0/0	7/0/0	14/0/0	12/0/0	14/0/0
Ascites (1/2/3)	0/3/4	1/3/3	1/6/0	3/2/9	2/5/5	6/5/3
Edema (1/2/3)	0/0/7	0/6/1	3/2/2	0/0/14	4/6/2	6/4/4
Child-Pugh score	10 (8-12)	9 (8-11)	9 (7-10)	9 (8-10)	9 (7-11)	8 (5-11)

対応のある t 検定にて解析。*：p<0.05、**：P<0.01
連続変数：中央値（最小値-最大値）

Table3. Tolvaptan 投与前の Responder vs Non-Responder の比較

	non-Responder (n=7)	Responder (n=14)	p value
Age (year)	78 (70-86)	76 (49-85)	0.433
female (%)	2 (28.6%)	9 (64.3%)	0.183
HCC 合併率 (%)	5 (71.4%)	8 (57.1%)	0.658
Body weight (kg)	68.6 (83.4-43.9)	64.5 (43.4-87.5)	0.782
Na (mEq/L)	137 (131-139)	136 (129-144)	0.572
K (mEq/L)	4.1 (3.5-5.6)	4.1 (2.7-5.4)	0.245
Cl (mEq/L)	103 (100-105)	105 (99-108)	0.347
BUN (mg/dL)	23.9 (9.1-58.8)	13.1 (5.4-28.5)	0.011*
Creatinine (mg/dL)	1.2 (0.4-0.9)	0.7 (0.4-0.9)	0.012*
eGFR	43.0 (16.6-82.1)	67.3 (51.2-135.5)	0.025*
Albumin (g/dL)	2.4 (2.0-2.8)	2.7 (1.6-3.1)	0.258
AST (IU/L)	52 (20-161)	45 (20-161)	0.551
ALT (IU/L)	44 (14-263)	26 (11-85)	0.232
GGT (IU/L)	38 (8-76)	44 (13-562)	0.332
T-Bilirubin (mg/dL)	2.1 (0.6-3.5)	1.3 (0.5-5.9)	0.278
NH3 (μg/dL)	60 (30-131)	67 (20-150)	0.88
PT%	57.3 (41.2-72.5)	64.4 (39-99)	0.64
Hepatic Encephalopathy	1 (1-2)	1 (1-1)	0.04*
Ascites	3 (2-3)	3 (1-3)	0.931
Edema	3 (3-3)	3 (3-3)	1.00
Urinary specific gravity	1.017 (1.010-1.031)	1.017 (1.006-1.030)	0.59
Child-Pugh score	10 (8-12)	9 (8-10)	0.048*

Mann-Whitney U 検定にて解析。*：p<0.05。
連続変数：中央値（最小値-最大値）

の結果、肝硬変患者のうち、BUN や血清クレアチニン高値、eGFR が 43.0 (中央値) と低下を伴う腎障害があり、また脳症傾向や Child-Pugh スコアが 10 点 (中央値) と高度の非代償性肝硬変の患者では Tolvaptan の反応が悪い可能性が示唆された。また一方で、このような症例でも早期にアルブミン補充や CART を導入することで、1 か月後に体重減少や浮腫・腹水の改善、PT 活性値の改善など肝予備能の改善がはかれる可能性が示唆された。

本研究では、症例数が少なく単変量解析しか施行できていないが、Tolvaptan の反応性を規定する因子として BUN 高値、血清クレアチニン高値、eGFR 低値と腎機能低下を示す因子が抽出された。先行研究では、2 週間後の体重減少に寄与する因子として eGFR、血清クレアチニンや尿素窒素など腎機能に関連する因子が報告され¹⁰、また単変量解析だが、尿素窒素や血清クレアチニンが、Tolvaptan 開始後 1 週間での 1000ml 以上の 24 時間尿量増加や 1.0kg 以上の体重減少に寄与するとの報告がある¹¹。これらの他、さまざまな先行研究で、Tolvaptan への反応性には、尿素窒素や血清クレアチニン、eGFR など腎機能を示すこれらの血清マーカーが、有用であることが示されている。本研究でも、Responder と比べ、Non-Responder ではこれらの血清マーカーの差を認めており、その値も概して先行研究と同様の範囲内であった。また今回の検討では肝予備能低下例も Tolvaptan への反応が悪いとの結果であったが、これは Non-Responder 群に非代償性肝硬変、肝腎症候群の症例が含まれているためと考えられる。肝予備能低下例も肝腎症候群などにより腎機能が低下しており、Tolvaptan への反応が悪い可能性がある。また本研究では、Responder では 1 か月後に有意に血清アルブミン値の改善を認めた

が、腹水の減少により食欲や腸管浮腫の改善が得られ、栄養状態が改善した可能性が考えられる。また Responder では腹水の改善、血清アルブミンの改善など、肝予備能が改善する可能性がある。一方、non-Responder では血清アルブミン値は、アルブミン補充や CART の影響で 1 週間後は上昇しているが、1 ヶ月後も低下することなく維持され、また PT 活性値の有意な上昇や、体重の有意な減少を認めた。Non-Responder でも、Tolvaptan 不応と判断した時点で早期にアルブミン補充や CART を導入することで、Responder ほどではないかもしれないが、肝予備能が改善する可能性があると考えられた。

Tolvaptan 不応と判断した際に、速やかにアルブミン補充や CART を導入したが、今後症例数のさらなる集積をもって、その必要性、併用の効果についての検討が必要であり、また単変量解析で得られた血清クレアチニンや尿素窒素、Child-Pugh スコアの肝性脳症やスコアの総計のうちどの因子が有意に Tolvaptan の反応性を決めるのか、多変量解析を行う必要がある。さらにラクツロース系の肝性脳症予防薬や分岐鎖アミノ酸製剤などがすでに処方されている症例があり、これらの影響についても今後検討が必要と思われる。

本研究では、Tolvaptan 開始後に 2 名が肝細胞癌破裂、3 名が肝不全により死亡したが、肝細胞癌破裂と Tolvaptan の関連はこれまで報告がなく、また肝不全死した 3 名についても入院時より肝不全の状態であり、死因については自然経過と考えられ、これらの症例については Tolvaptan 投与との関連はないものと考えられる。残る 21 名については明らかな合併症なく、安全に投与可能であった。

本研究にて、肝硬変患者の腹水・浮腫の管理に Tolvaptan を使用する際には、腎機

能や肝予備能が重要であることが示された。Tolvaptan 投与により Responder では肝予備能の改善が得られる可能性が示唆されたが、さらに Non-Responder でも早期にアルブミン投与や CART を導入することで、低アルブミン血症の改善、さらには Tolvaptan の反応性の改善、肝予備能の改善が得られる可能性がある。

利益相反について

大塚製薬株式会社より奨学寄付金を得ている。

参 考 文 献

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-8.
2. Moore KP, Wong F, Gines P et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
3. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 11-20.
4. Fukui H, Saito H, Ueno Y et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016; 51: 629-50.
5. Ginés P, Arroyo V, Quintero E et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-41.
6. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; 23: 164-76.
7. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371: 1624-32.
8. Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 370-6.
9. Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol. Res.* 2014; 44: 73-82.
10. 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.* 2017; 47: 1137-46.
11. Chishina H, Hagiwara S, Nishida N et al. Clinical factors predicting the effect of tolvaptan for refractory ascites in patients with decompensated liver cirrhosis. *Dig. Dis.* 2016; 34: 659-64.