

肝硬変の難治性腹水に対するトルバプタン投与時におけるミドドリン併用による腎機能悪化予防効果

眞柴 寿枝* 大野 彰久 丹下 和洋
青野 通子 越智 裕紀 武智 俊治
横田 智行 上甲 康二

要 旨

肝硬変症例の難治性腹水に対し V₂ 受容体拮抗剤のトルバプタンが使用されるようになった。トルバプタンは腎機能への影響は少ないとされているが、投与開始時にはすでに利尿剤使用による血管内脱水に伴う腎機能の悪化がみられることが多い。また非代償性肝硬変例では内臓血管の拡張や潜在的な肝腎症候群を伴うことが報告されている。肝腎症候群の治療に有効とされているミドドリン（選択的 α₁ 受容体刺激剤）を併用することで、トルバプタン投与時の腎機能悪化が予防できるか検討した。

対象は 2013 年 8 月から 2015 年 6 月までに当科に入院した難治性腹水患者 38 例である。トルバプタン単独（単独群）17 例、トルバプタン・ミドドリン併用療法（併用群）21 例で、投与前後の腎機能・肝機能・体重・血圧などを比較した。両群間の年齢、性別、肝硬変の成因、肝予備能などの背景因子に差はなかった。投与前後の eGFR を比較すると、トルバプタン単独群では投与前に比べ有意に低下した (p=0.0446) のに対して、トルバプタン・ミドドリン併用群では eGFR に有意な変化はみられなかった。肝硬変の難治性腹水に対するトルバプタン投与時において、ミドドリンの併用は腎機能の悪化を軽減した。トルバプタン・ミドドリン併用療法により安全に腹水治療を行える可能性が示唆された。

はじめに

V₂ 受容体拮抗剤であるトルバプタンは、2013 年 9 月より肝性浮腫に対して保険適用となった。肝硬変の体液貯留に対する新規作用機序を有する経口治療薬の登場は約 40 年ぶりであり、低 Na 血症を伴う難治性腹水に対する有効な治療法として広く認められている。トルバプタンは腎機能を悪化させることなく使用できると言われているが、難治性腹水患者では既存の利尿剤の使用による腎機能低下や潜在的な肝腎症候群を伴うなど、すでに腎障害がみられることも少なくない。肝腎症候群の治療に用いられるミドドリン（選択的 α₁ 受容体刺激剤）は末梢血管を収縮し血圧を上昇させ、有効循環血液量を増加させる。そこで、トルバプタンとミドドリンを併用することで、難治性腹水治療時の腎機能悪化が予防できるか検討した。

対象と方法

対象は 2013 年 8 月から 2015 年 6 月までに当科に入院した難治性腹水患者 38 例である。トルバプタン単独（単独群）17 例、トルバプタン・ミドドリン併用療法（併用群）21 例で、ミドドリンは 4 mg/日（1 日 2 回）、トルバプタンは 3.75 mg/日もしくは 7.5 mg/日（1 日 1 回）より開始し適宜増量した。投与前後の腎機能・肝機能・体重・血圧などを比

*松山赤十字病院 肝臓・胆のう・膵臓内科

較した。2群間の解析には Mann-Whitney U test, 1群間におけるトルバプタン投与前後の比較には Wilcoxon signed-rank test を使用した。

本試験は当院倫理委員会の承認を得た Open Trial であり, ミドドリン使用は高血圧の既往のない症例に限って行った。

結 果

平均年齢は単独群 68.7 歳, 併用群は 67.8 歳, 男女比はそれぞれ 10 : 7, 11 : 10 であった。肝硬変の成因は両群ともに C 型肝炎ウイルスが最も多かった。Child-Pugh スコアは B 以上で, 進行した肝硬変症例であった (Table 1)。治療前の両群間の体重, 血圧, T.Bil, Albumin, Na, eGFR, NH₃ などの検査値に有意差はなかった (Table 2)。両

Table 1 患者背景

	単独群 (n=17)	併用群 (n=21)
年齢	68.7 ± 9.6 歳	67.8 ± 11.1 歳
男女比	10 : 7	11 : 10
肝硬変の成因	HCV 9例, Alcohol 3例 その他 5例	HCV 17例, Alcohol 2例 その他 2例
Child-Pugh (A/B/C)	0/4/13	0/7/14

Table 2 治療前データ

	単独群	併用群	p value
体重(kg)	62.4 ± 11.0	58.6 ± 9.6	0.4453
SBP(mmHg)	118.4 ± 18.5	107.8 ± 13.9	0.0755
T.Bil. (mg/dL)	3.35 ± 4.65	2.78 ± 2.07	0.3861
Alb (mg/dL)	2.59 ± 0.62	2.55 ± 0.45	0.6677
Na (mEq/L)	128.8 ± 6.9	128.1 ± 5.0	0.6476
eGFR (ml/min/1.73m ²)	60.8 ± 29.1	48.1 ± 16.9	0.1002
NH ₃ (μl/mL)	0.87 ± 0.51	0.94 ± 0.51	0.6986

Table 3 治療開始後の体重変化

体重低下率 (%)	3日後	7日後
単独群	2.2 ± 4.3	2.4 ± 5.0
併用群	2.1 ± 2.7	3.5 ± 5.5

Table 4 治療開始後の収縮期血圧変化

収縮期血圧 (mmHg)	治療前	7日後
単独群	118.4 ± 18.5	112.4 ± 21.8
併用群	107.8 ± 13.9	106.1 ± 12.1

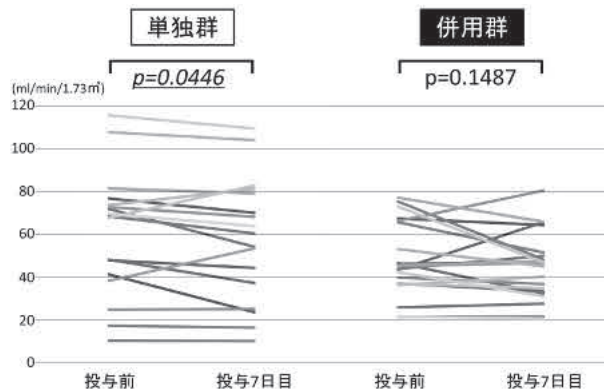


Fig. 1 治療前後の eGFR の変化

群の治療開始後 3 日目, 7 日目の体重減少率に有意差はみられなかった (Table 3)。また血圧についても治療前後で変化はなく, ミドドリン併用による血圧上昇は認めなかった (Table 4)。治療開始前と治療開始後 7 日目の eGFR を比較すると, トルバプタン単独群では eGFR が有意に低下した (p = 0.0446) のに対して, トルバプタン・ミドドリン併用群では eGFR に有意な変化はみられなかった (Fig. 1)。両群ともに治療中に重大な副作用の出現は無かった。

考 察

肝性腹水貯留のメカニズムは複雑であり, 種々の因子が関与している¹⁾。非代償性肝硬変では心拍出量や循環血液量は増加しているが, 末梢血管抵抗の低下のため有効循環血液量はむしろ減少しており, レニン-アンギオテンシン-アルドステロン (RAA) 系が促進され, バソプレシンの活性化も起こる。一因として一酸化炭素 (NO) が産生されることによる内臓血管拡張が大きく関わっている²⁾。

利尿薬により軽減できない中等量以上の腹水を難治性腹水という。肝硬変患者の難治性腹水に対して

は、スピロラクトンやフロセミドなどの利尿剤を使用する。その際、低ナトリウム血症を来すこと、低アルブミン血症に伴いループ利尿薬の作用が低下すること、長期使用による腎機能障害や利尿剤抵抗性などが問題点として挙げられる³⁾⁴⁾。

選択的 V₂ 受容体阻害薬であるトルバプタンは、V₂ レセプターとの結合力がバソプレシンより強いこと、水再吸収阻害が惹起され尿量が増加すること、2013年9月より肝性浮腫に対しても保険適用となり効果が報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。難治例に対する新たな選択肢として使用されているが、その有効性についての検討はいまだ十分とは言えない。

トルバプタンは V₁ 受容体には作用しないため、血圧変動や腎機能を悪化させることなく使用できると言われている⁸⁾。しかし、トルバプタンの使用は既存の利尿剤の併用が前提であることから、血管内脱水に伴う腎機能の悪化はしばしば経験される。また難治性腹水患者では、潜在的な肝腎症候群を伴うことが報告されている⁹⁾。肝腎症候群は基礎肝疾患に続発する進行性の機能的腎不全であり、腎皮質虚血に基づく糸球体機能不全がその本体であると考えられている¹⁾。その発現機序には大別して①肝産生腎血管拡張物質の産生低下や肝内圧受容体の亢進による肝腎反射などの関与、②有効循環血漿量の減少に基づく腎血管収縮（末梢動脈拡張説）の2つの考え方があり¹⁰⁾。

ミドドリンは選択的 α_1 受容体刺激剤であり、末梢血管を収縮し血圧を上昇させ、有効循環血液量を増加させることにより肝腎症候群の治療に有効とされている¹¹⁾。我々は、トルバプタン使用時にミドドリンを併用することで RAA 系の活性化を防ぎ、さらに腎障害の悪化を抑えることが可能かどうか検討を行った。腹水減量の効果に差は無かったが、トルバプタン単独での使用の場合には投与前後で eGFR は低下するが、ミドドリンを併用すると変化は無いという結果であった。しかしながら他の因子も含めた十分な検討はできておらず、今後症例数を重ねて評価していく必要がある。また、トルバプタン・ミ

ドドリンの良好な効果が得られる導入時期や症例の条件も併せて検討が必要と思われる。

結 語

肝硬変の難治性腹水に対するトルバプタン投与時において、ミドドリンの併用は腎機能の悪化を軽減した。トルバプタン・ミドドリン併用療法により安全に腹水治療を行える可能性が示唆された。

文 献

- 1) 福井 博：腹水・肝腎症候群。肝臓 **43**：32-41, 2002.
- 2) Martin PY.: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med.*, **339**: 533-541, 1998.
- 3) Ginés P. *et al.*: Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* **7**: 122-128, 1987.
- 4) Planas R. *et al.*: Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.*, **40**: 823-830, 2004.
- 5) Okita K. *et al.*: A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol.*, **45**: 979-987, 2010.
- 6) Sakaida I. *et al.*: Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res.*, **44**: 73-82, 2014.
- 7) Okita K. *et al.*: Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res.*, **44**: 83-91, 2014.
- 8) Ginés A. *et al.*: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* **105**: 229-236, 1993.
- 9) Miyazaki T.: Tolvaptan, an orally active non-peptide arginine vasopressin V₂ receptor antagonist, reduces ascites in rats with chronic liver injury. *Hepatol Res.*, **43**: 1224-1230, 2013.
- 10) Bataller R. *et al.*: Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis.*, **17**: 233-247, 1997.
- 11) Angeli P. *et al.*: Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* **29**: 1690-1697, 1999.

The Utility of Tolvaptan and Midodrine Combined Therapy in Decompensated Liver Cirrhosis Patients with Refractory Ascites and Renal Dysfunction

Toshie MASHIBA*, Akihisa OHNO, Kazuhiro TANGE, Michiko AONO,
Hironori OCHI, Shunji TAKECHI, Tomoyuki YOKOTA and Kouji JOKO

*Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

AIM: Tolvaptan is considered to be a novel therapeutic option for refractory ascites. However some liver cirrhosis patients with refractory ascites insufficiently respond to diuretic therapy and require administration of diuretics at high doses that can cause adverse events such as renal dysfunction. Hepatorenal syndrome (HRS) to be effectively treated by a complication that often affects cirrhotic patients with ascites, is considered midodrine, an orally available α -adrenergic drug. Therefore, we investigated whether tolvaptan and midodrine combined therapy for refractory ascites prevents renal function exacerbation.

METHODS: Liver cirrhosis patients with insufficient response to a conventional diuretic therapy were enrolled in this study. The patients were divided into 2 groups: group 1, which was treated with tolvaptan alone (n=17) and group 2, which was treated with a tolvaptan and midodrine combined therapy (n=21). Liver functional test, renal functional test, body weight and blood pressure were compared in group 1 and group 2.

RESULTS: No significant differences in background characteristics or baseline laboratory findings were observed between the two groups. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) significantly decreased on day 7 in group 1 (p=0.0446), but there was not a significant difference in group 2. Serious adverse effects were not observed.

CONCLUSION: Refractory ascites can be treated without renal dysfunction exacerbation by tolvaptan and midodrine combined therapy.