

論文内容の要旨

The effects of tolvaptan on patients with severe chronic kidney disease complicated by congestive heart failure

うっ血性心不全を合併した慢性腎臓病患者におけるトルバプタンの効果

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野

研究生 大塚 智之

Clinical and Experimental Nephrology Vol.17 No.6 掲載

## 背景

トルバプタンはバソプレシン V2 レセプターに選択的に作用することにより、腎皮質の集合管細胞におけるアクアポリン 2 の管腔側への移動を阻害し、水の再吸収を阻害する。この機序は既存の利尿薬にはなく、全く新しい利尿薬であるといえる。心不全に対するトルバプタンの短期間の効果は証明されているが、その利尿作用により、腎血流量が減少し腎機能を悪化させることが懸念されていた。しかしある研究においては、トルバプタンは腎機能に影響を与えず、さらに腎機能を保護する作用がある可能性が示唆された。さらにトルバプタンの慢性腎機能障害に対する効果は不明であり、かつ重度の慢性機能障害に対する報告は非常に少ない。そこで、うっ血性心不全を有する重度の慢性腎臓病患者におけるトルバプタンの効果を評価した。

## 対象および方法

本研究は後ろ向き観察研究であり、プロトコールの作成は行っていないが、トルバプタンの副作用についてのインフォームドコンセントを全患者に行い、投与の同意を得た。

CKD ステージ 4 以上でうっ血性心不全を有し、既存の利尿薬で治療困難な症例を対象とした。トルバプタンは一日量 7.5g より投与を開始し、効果が不十分、かつ副作用が存在しない場合に限って、投与の 2~3 日後に一日量 15mg に増量した。血清 Na 値の上限は 144mEq/l とし 145mEq/l 以上となった場合にはトルバプタンの投与量を減量することとした。投与後の尿量、尿浸透圧をエンドポイントとし、自由水クリアランス、血漿浸透圧、血清クレアチニン、および有害事象を評価した。さらに HANP、BNP を投与前および投与後 1 ヶ月で評価した。

## 結果

対象となった患者は 8 例で内 5 例が男性、3 例が女性であった。平均年齢は  $53.7 \pm 7.7$  歳で、入院時の血清クレアチニン値は  $7.57 \pm 5.66$ mg/dl であった。心機能の評価は NYHA を使用し 5 例が class II で 3 例が class III であった。基礎疾患は急速進行性糸球体腎炎が 1 例、MRSA 腎炎が 1 例、腎硬化症が 1 例、多発性嚢胞腎が 3 例、糖尿病性腎症が 2 例であった。入院時点で投与されていた利尿薬は azosemide 60mg/day 1 例、eplerenone 50mg/day 1 例、traseemide 8mg/day 2 例、furosemide 40-200mg/day 6 例であった。7 例が olmesartan 40mg/day の投与を受けていた。開始 3 日後のトルバプタンの投与量は 5 例が 15mg/day、3 例が 7.5mg/day であった。

1 例がトルバプタン投与 3 日後に血清 Na 値が 145mEq/l 以上となったが、24 時間以内に 144mEq/l 未満になったため、投与量の減量は行わなかった。

トルバプタン投与により有意差を持って尿量は増加し、同様に尿浸透圧は低下を示した。有意差は認めなかったが、自由水クリアランスは増加の傾向を示した。血漿浸透圧はほぼ変化なく経過した。

血清クレアチニン値はほぼ変化を認めなかったが、やや低下の傾向を認めた。しかし CKD ステージ 5 の症例においては、投与後 6 日目に有意差を持って低下を認めた。

HANP、BNP は有意差を持って低下を認めた。血圧も低下傾向を認めたものの有意差は認めなかった。

経過中に高ナトリウム血症などの有害事象は認めなかった。

## 考察

重度の慢性腎臓病患者においてもトルバプタンの利尿作用が示された。副作用である高 Na 血症は発生しなかったが、これはナトリウム排泄性利尿薬を併用したことが一つの要因と考えられた。また、トルバプタンの利尿作用により、うっ血性心不全が改善し、既存のループ利尿薬の効果が改善したことが示唆され、さらにこれが尿量と尿浸透圧がパラレルに変化しなかった理由として考えられた。

全症例の解析では血清クレアチニン値の有意な変化は認めなかったが、CKD ステージ 5 の症例については有意な低下を認めた。この効果のメカニズムについては不明であるが、トルバプタンによる腎血流の増加（腎機能正常症例に対するトルバプタンの研究で報告あり）や、利尿促進に伴う腎うっ血の改善が考えられた。また、このような作用は他の利尿薬には存在しないと考えられる。トルバプタンの腎機能改善のメカニズムは今後も研究が必要である。

今回血清バソプレシン濃度の測定は行わなかったが、おそらく高値になっていることが予測される。いずれの症例も重度の腎機能障害を有するにも関わらず、トルバプタンの効果を得ることができたのは、腎機能障害時においても集合管が残腎機能としてバソプレシンに対して反応することができたためと考えられる。

## 結論

今回、我々はうっ血性心不全を合併した高度腎機能障害患者におけるトルバプタンの効果を示した。さらに血清クレアチニン値の上昇やその他の重大な副作用も認めなかった。以上より、トルバプタンは慢性腎臓病患者においても有効な利尿薬であると考えられる。