

論文内容の要旨

Usefulness of portal vein pressure for predicting the effects of tolvaptan in cirrhotic patients

肝硬変患者においてトルバプタンの効果を予測するための門脈圧の有用性

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野  
研究生 岩下愛

World Journal of Gastroenterology 2016 June 7; 22(21): 5104-13 掲載

目的：バソプレシン V<sub>2</sub>受容体拮抗剤である tolvaptan は、2013 年に日本においてループ利尿剤等の既存の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留に対して適応となった。しかし肝性浮腫を有する非代償性肝硬変患者においてすべての症例で tolvaptan が奏功するわけではなく、さらに tolvaptan の治療効果予測因子についての報告は少ない。そこで我々は、既存の利尿剤に対して治療抵抗性である肝性浮腫を有する非代償性肝硬変患者を対象として、tolvaptan の効果を観察するとともに、baseline の効果予測因子を明らかにするために前向きに調査した。

方法：2013 年 9 月から 2015 年 8 月までに日本医科大学千葉北総病院を受診した肝性浮腫（胸水、腹水、下腿浮腫）を有する連続する非代償性肝硬変患者 47 例を対象とした。除外基準は以下の合併症を有する症例とした；(a) コントロール不良である多発肝細胞癌 (b) 治療を必要とする食道静脈瘤 (c) 急性門脈血栓 (d) 明らかな肝性脳症（犬山シンポジウム肝性脳症の昏睡度分類でⅡ度以上の肝性脳症）(e) 1 型 HRS (f) 血清 sodium 147 mEq/L 以上。本研究は 2013 年のヘルシンキ宣言に則り施行され、日本医科大学千葉北総病院薬物治験倫理委員会の承認を得て施行された。また、すべての患者あるいは患者の家族は治療開始前に本研究についての説明をうけ、同意が得られた患者が参加した。

全例が入院の上治療導入された。入院中は 1 日 5g の塩分制限食とし、従来の利尿剤を同量で継続した。第 3 病日より tolvaptan (SAMUSKA, Otuska Pharmaceutical, Tokyo, Japan) 7.5mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与した。入院中水分制限は行わなかった。Tolvaptan 導入後、7 日間は Alb 製剤の投与と腹水穿刺は行わなかった。

背景因子の一つとして、tolvaptan 導入前に推定門脈圧とされる hepatic venous pressure gradient (HVPG) を測定した。続いて tolvaptan 導入 7 日目に、同意が得られ測定可能であった症例で再度肝静脈カテーテル法を用いて同様の手法で HVPG を測定し、tolvaptan の門脈圧に対する影響を評価した。

結果：対象症例は 47 例で、その内除外基準に適合した症例が 4 例、同意が得られなかった症例が 3 例で、最終的に解析対象となったのが 40 例であった。対象症例の年齢は中央値 65 (40-82) 歳、男性 26 例 (65%)。背景肝疾患は C 型肝炎 15 例、B 型肝炎 3 例、アルコール性肝炎 15 例、PBC 3 例、PSC 1 例、NASH 3 例であった。Child-Pugh 分類は A が 3 例、B が 19 例、C が 18 例。12 例で肝細胞癌を合併していた。25 例が食道静脈瘤合併例であったが、全例が治療を必要としない、又は治療後の症例であった。血清 albumin の中央値は 2.6 (1.6-3.7) g/dl、血清 sodium は 139 (124-146) mEq/L、血清 creatinine は 0.95 (0.45-6.45) mg/dl、血清 eGFR は 60 (8-112) ml/min/1.73m<sup>2</sup>、血清ヒアルロン酸値は 420.7 (122-6984) ng/ml、尿浸透圧は 414.5 (254-954) mOsm/L、HVPG は 240 (105-580) mmH<sub>2</sub>O であった。Tolvaptan 導入前の利尿剤投与量は furosemide 20 (20-160) mg/day、spironolactone 50 (0-100) mg/day であった。全症例の 1 日目、7 日目の尿量の中央値はそれぞれ 1600ml (ベースラインより +492ml)、1582ml (ベースラインより +474ml) であり、導入前に比較し有意に増加した (1 日目  $P=6.97\times 10^{-5}$ 、7 日目  $P=4.87\times 10^{-4}$ )。体重変化量の中央値は 1 日目で -1.00kg、7 日目で -

1.30kg であり、導入前と比較し有意に体重減少を認めた (1 日目  $P = 2.04 \times 10^{-6}$ , 7 日目  $P = 1.83 \times 10^{-5}$ ). 次に tolvaptan 投与前の患者背景因子ごとに、それぞれを中央値で二群に分け 7 日目までの体重変化量を比較した. 明らかな有意差は認めなかったもののもっとも治療効果において差を認めた因子は血清ヒアルロン酸値であった ( $P = 0.088$ ). 他の因子において両群間で体重変化量に有意な差は認めなかった. 次に導入前 HVPG に関して、同意が得られた 28 例で測定が行われた. 28 例のうち閉塞肝静脈造影にて肝静脈 - 肝静脈間短絡を認めた 4 例は除外され、24 例で解析を行った. HVPG を、門脈圧亢進症と定義される 200 mmH<sub>2</sub>O 超えあるいは以下で二群に分け体重変化量を比較した. HVPG 200 mmH<sub>2</sub>O 超えの群では 7 日目の体重変化量は -0.2kg であったが、HVPG 200 mmH<sub>2</sub>O 以下の群では -3.05kg の体重変化を認め、両群間に明らかな差を認める結果となった ( $P = 0.012$ ). そこで投与前の体重から 2kg 以上の体重減少を認めた例を治療効果ありと定義し、効果が得られる cut off 値 ROC 曲線を用いて予測したところ 190mmH<sub>2</sub>O が得られた. 190 mmH<sub>2</sub>O 以下の症例は 87.5% (7/8 例) が効果ありと判定されたが、190 mmH<sub>2</sub>O 超えの症例は 12.5% (2/16 例) で効果が認められるのみであり、両群間で有意な差を認めた ( $P = 7.46 \times 10^{-4}$ ). 次に tolvaptan が門脈圧に影響を及ぼすかどうかについて、tolvaptan 投与後に測定が可能であった 19 例で治療前後の HVPG 値を比較した. tolvaptan 投与前 213 (105-305) mmH<sub>2</sub>O で投与後 210 (150-340) mmH<sub>2</sub>O であり、tolvaptan 投与による HVPG 値は変化を認めなかった ( $P = 0.938$ ).

結論：非代償性肝硬変患者に伴う肝性浮腫に対する tolvaptan は多くの症例で有効であり、安全に使用することができた. 治療効果予測因子として唯一有意な因子として抽出されたのは tolvaptan 導入前の HVPG 値であり、HVPG が低い症例において tolvaptan が有用であった. 一方で HVPG が高値の症例では tolvaptan による治療効果は不良であり、今後このような症例における肝性浮腫に対する治療の工夫が必要と考える.