

論文審査の結果の要旨

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測定の有用性

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; 22: 5104-13 掲載

バソプレシン V₂受容体拮抗剤であるトルバプタンは、2013年に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を取得した。しかし肝性浮腫を有する非代償性肝硬変患者の全症例でトルバプタンが奏功するわけではない。そこで申請者は、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、トルバプタンの効果および治療開始前の効果予測因子について検討を行った。

トルバプタンの導入は全例が入院にて行った。入院中は1日5gの塩分制限食としたが、水分制限は行わなかった。利尿剤は同量で継続し、入院の第3病日よりトルバプタン7.5mgを1日1回朝食後に経口投与を行った。トルバプタン導入後、7日間はAlb製剤の投与および腹水穿刺は行わなかった。背景因子の一つとして、トルバプタン導入前に推定門脈圧とされるhepatic venous pressure gradient (HVPG)を測定した。同意が得られた症例に対しては、トルバプタン導入7日目に、HVPGの測定を再度行いトルバプタンの門脈圧に対する影響を評価した。

トルバプタン導入後の全症例の1日目、7日目の尿量は導入前に比較し有意に増加し、体重変化量の中央値は1日目で-1.0kg、7日目で-1.3kgであり、導入前と比較し有意な体重減少を認めた。トルバプタン投与前の患者背景因子毎に、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が明らかな違いは認めなかった。HVPGに関しては、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、ROC曲線からcut off値(190mmH₂O)を算出し検討を行うと、190mmH₂O以下の症例では87.5%(7/8例)に効果が認められたが、190mmH₂O超えの症例では12.5%(2/16例)であり両群間に有意な差がみられた。トルバプタン投与前後によるHVPG値の変化はなかった。

以上より、非代償性肝硬変患者に伴う肝性浮腫に対するトルバプタンによる短期治療において良好な治療効果が確認された。治療効果の予測因子は、トルバプタン導入前のHVPG値が低い(190mmH₂O以下)の症例においてトルバプタンが有用であることが判明した。

第二次審査においては、HVPG高値症例においてトルバプタンが無効であった機序、門脈圧に相関するその他の治療効果予測因子、トルバプタンの有害事象、トルバプタンの作用部位に関する質疑がなされたが、いずれも的確な回答を得た。