<特集>

腹水管理の最近の進歩

3. トルバプタンの使用について

—腎臓内科の立場から—

貝森 淳哉¹⁾²⁾* 猪阪 善隆²⁾ 高原 史郎¹⁾

要旨：2010 年 10 月に、バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬であるトルバプタン(サムスカ[®])が、「ループ利尿剤等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」に対し保険適用となって以降、わが国に利尿薬において新たな選択肢が一つ加わることになった。これと共に、今までのナトリウム利尿という考え方に、水利尿という新しい概念を付与することとなった。トルバプタンは、低ナトリウム血症をきたした心不全患者で利尿薬の選択に難渋していた場合に選択的に使われた。その際、トルバプタンが効果のある患者に関して研究が行われ、効果の期待できる患者の見分け方が明らかにされてきた。また、腎臓内科領域では、特に今まで全く治療法の無かった常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対する治療薬として、高容量のトルバプタンを使用する機会も増えてきた。本総説では、バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬(トルバプタン)の作用機序や使用の注意点を腎臓内科の立場から述べてみたい。

索引用語： 利尿薬 心不全 浮腫 バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬
トルバプタン

1. はじめに：バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬トルバプタン開発のきっかけ

腎臓内科として、日々浮腫のある患者さんを診察する機会は多い。また、心不全で肺浮腫のために呼吸困難をともなう患者は、一刻一秒を争う対応が求められる。しかしながら、以前は既存の利尿剤をこれ以上使用できない患者が少なからず存在し、それは、低ナトリウム及び低カリウム血症の合併した患者であった。また、心不全患者の中には病態の進行に伴う心機能の低下、腎機能の悪化により、既存の利尿剤の効果が減弱している場合も少なくない。そんな状態で、低ナトリウム及び低カリウム血症を増悪させず、なおかつ腎機能低下を起こしにくい利尿薬の開発が待たれていた。このような医療現場の要望を、大塚製薬に熱心に伝えたのが、折田義正元大阪大学医学部教授であった¹⁾。当時のバソプレシン受容体拮抗薬は、ペプチド製剤であったことにより、経口投与が出来ず、すぐに血中で

分解されてしまい臨床面での使用に耐え得なかった。しかしながら、その後の研究開発により、大塚製薬が非ペプチド性選択的 V₂ 受容体拮抗薬(モザバプタン塩酸塩)の開発に成功し、それが改良されてトルバプタンとなった。本総説では、総論で坂井田先生が肝不全時の腹水コントロールについて書いて下さっているので、私は腎臓内科の立場から主に心不全におけるトルバプタンの使用、及び、常染色体優性遺伝性多発嚢胞腎に対する高容量トルバプタンの使用について述べたい。

2. 利尿薬の作用部位

現在までに報告されている主な利尿剤(炭酸脱水素酵素阻害薬及び浸透圧利尿薬を除く)は、腎尿細管の管空側に存在するトランスポーター及びチャネルの働きを阻害する事によって、ナトリウム利尿効果を發揮する。すなわち、ループ利尿薬はヘンレ係蹄上行脚の Na⁺/K⁺/2Cl⁻ 共輸送体を阻害し、Na⁺と K⁺の再吸収を抑制する。サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管において管腔側膜にある Na-Cl 輸送体に競合することにより、塩化ナトリウムの再吸収を抑制する。抗アルドステロ

1) 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学

2) 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学

*Corresponding author: kaimori@att.med.osaka-u.ac.jp

ン薬は、アルドステロンの作用を阻害することにより、結果的に集合管空側にある Na^+ チャネルの発現を阻害する。トリウムテレン(カリウム保持性利尿薬)は、この Na^+ チャネルを直接阻害することによって、 Na^+ 再吸収を抑制する。トルバプタンはバソプレシン V_2 受容体に競合することによって、結果的に AQP2 の機能である水の再吸収を抑制することによって、水利尿を発揮する²⁾ (Fig. 1)。

3. 水利尿という考え方

バソプレシン V_2 受容体拮抗薬トルバプタンの出現とともに、水利尿という新しい概念が提唱されるようになった。この概念は、輸液の概念の逆を考えると非常に理解しやすい。張度 (tonicity) とは、水を引いてくる効果をもつ溶質の浸透圧をいう。高張液は、他のコンパートメントから、水を引いてくる。等張液である、生理食塩水を輸液しても、水を細胞外から移動させないので、輸液した量全てが細胞外に留まることになる。一方、5% ブドウ糖液は、体内ですぐさま代謝されて、自由水となり、体全体にくまなく分布する³⁾。これを、

利尿に考えると、従来のナトリウム利尿は、細胞外から水を引くのに対して、トルバプタンによる水利尿は、体全体からくまなく水を引いてくることになる⁴⁾ (Fig. 2)。それ故、トルバプタンによる利尿では、ナトリウム利尿で起こる様々な生理的变化が高ナトリウム血症以外起きにくいということになる⁵⁾ (Fig. 3)。

4. トルバプタン responder と non-responder の違い

なにかと有利な点の多いトルバプタンであるが、どのような患者に効果があるかというのは、臨床の現場でとても重要な情報であると思われる。実際、肝不全及び心不全の患者において、腎機能低下を起こしている患者は多い。問題は、腎機能低下を起こしている腎障害がバソプレッシン/AQP2 のシステムまで及んでいるか、すなわち、間質質細管障害がどの程度なのかということである⁶⁾。この指標になるのが、尿浸透圧であり、尿中の AQP2 量である。尿中浸透圧は、CKD stage 4 より良好な患者群では、トルバプタン投与前 352 mOsm/L が指標となり、トルバプタン投与後 4~6 時間後の尿

Fig. 1 既存利尿薬とトルバプタンの作用機序

現在までに報告されている主な利尿剤（炭酸脱水素酵素阻害薬及び浸透圧利尿薬を除く）は、腎尿管の管空側に存在するトランスポーター及びチャネルの働きを阻害する事によって、ナトリウム利尿効果を発揮する。トルバプタンは、2型受容体 (V_2R) に結合し、以降のシグナル伝達系を阻害することにより、管腔膜上の AQP2 機能を阻害する。(折田義正 監修, 大塚製薬サムスカ®インタビューフォームの引用改変)

Fig. 2 Na利尿と水利尿の考え方

(上段) 等張液及び自由水 (5% ブドウ糖液) 輸液のメカニズム

(下段) Na利尿と水利尿のメカニズム

(須藤 博 Dr. 須藤のやりなおし輸液塾と Finley JJ, et al. Circulation 2008 ; 118 : 410-421. からの引用改変)

	水利尿薬 (トルバプタン)	Na利尿薬 (ループ利尿薬)
心拍数	—	↑
血圧	—	↓
不整脈	—	↑
血清Cr / BUN	—	↑
腎血流	—	↓
GFR	—	↓
血清Na	↑	↓
血清K	—	↓
交感神経系活性	—	↑
血漿レニン活性	—	↑

Fig. 3 水利尿とナトリウム利尿の生理学的な違い
従来のナトリウム利尿は、細胞外から水を引くのに対して、トルバプタンによる水利尿は、体全体からくまなく水を引いてくることになる。それ故、トルバプタンによる利尿では、ナトリウム利尿で起こる様々な生理的变化が高ナトリウム血症以外起きにくいということになる。(Goldsmith SR et al. Expert Opin. Pharmacother, 12 (6), 961-976, 2011 から引用改変)

中浸透圧低下率 26% 以上がもう一つの指標となる⁷⁾。より腎機能の低い、CKD stage5 程度の患者群では、尿中浸透圧が 275 mOsm/L (感度 0.86, 特異度 0.80) が、効

果判定の指標になるとの報告もある⁸⁾。また、腎機能 CKD stage 3 より良好な非代償性心不全患者群において、尿中 AQP2 の量が高いほどトルバプタンに良く反応する事が見出され、尿中 AQP2 と血中バソプレッシンの比 500 が一つの指標にあるという報告もある⁹⁾。なお、トルバプタン抵抗性に関する事項に関しては、総論で、坂井田先生が詳しく述べられているので、そちらを参照して頂きたい。

5. トルバプタン投与による心不全に対する効果

心不全患者では、血清浸透圧以外に、心内圧、動脈内圧、AngiotensinII 濃度、痛み、 $\alpha 2$ adrenergic 刺激等、バソプレッシンを分泌させる要因が多数存在する⁴⁾。また、心不全患者では、健常者に比べて、少しの血清浸透圧の上昇でより多くのバソプレッシンが分泌されてしまうという特徴がある¹⁰⁾。それ故、心不全患者では、血清浸透圧が低いにも関わらず、比較的高い血清バソプレッシン濃度となっていると考えられている¹¹⁾。

254 人の安定期の心不全患者を対象とした、double blind の試験では、30, 45, 60 mg/day の 3 つのトルバプタン容量投与群をプラセボと 25 日間比較した¹²⁾。比

Fig. 4 トルバプタンの嚢胞抑制における作用機序

嚢胞を覆っている尿細管細胞は、細胞内の cAMP の影響で、活性化した PKA のため増殖傾向にある。そのため、この cAMP を低下させると、細胞増殖が抑制できる。トルバプタンは、バソプレシン V₂ 受容体のアデニル酸シクレス活性化を阻害し、cAMP を低下させると考えられている。(東原英二, 医薬ジャーナル: Vol. 51, S-1, 2015, 320-332 より引用改変)

較の期間中全てにおいて、トルバプタン投与群で体重と浮腫の有意な減少及び、尿量の増加が認められた。また、患者の 28% に血清ナトリウム < 136 mEq/L の低ナトリウム血症が存在したが、トルバプタンを投与した全ての群で水分摂取制限をせずに、有意な低ナトリウム血症の正常化を認めた。

急性、非代償性心不全の入院患者を対象とした、AC-TIV in CHF 試験では、トルバプタン 30, 60, 90 mg/day, プラセボの 4 群に無作為化した患者群を 60 日間フォローした¹³⁾。入院 1 日目から、プラセボに比べて有意な体重減少と尿量の増加を認めたが、dose dependency は認められなかった。また、60 日間の観察期間で、再入院率に投与群とプラセボ群で有意差は認められなかったが、生存率は投与群に良好な傾向が認められた。

EVEREST 試験は、4133 名の急性、非代償性心不全の入院患者を標準治療 + トルバプタン 30 mg/day と標準治療 + プラセボの 2 群に無作為化し、短期と長期について評価した試験である¹⁴⁾。無作為化 7 日目までは、標準治療 + トルバプタン 30 mg/day 投与群で有意な体重減少及び呼吸困難改善効果が認められた¹⁵⁾。9.9 カ月長期のフォロー期間では、両群において全死亡率、心疾患による死亡率、再入院率の複合エンドポイントに差は認めなかった¹⁶⁾。これらの試験結果から、トルバプタンによる心不全に対する治療は、長期的な生存率に

はあまり関係しないが、短期的な体重減少、尿量増加、心不全症状の軽減には効果があると考えられる。

6. ADPKD に対するトルバプタンの治療 (高容量トルバプタン投与)

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) は、細胞増殖性の疾患と考えられている。消化器内科の先生方なら、一度は ADPKD で、多発肝嚢胞で腹部膨満した患者を診断したことがあると思われる。嚢胞を覆っている尿細管細胞は、細胞内の cAMP の影響で、活性化した PKA により増殖傾向にある。それ故、この cAMP を低下させると、細胞増殖が抑制できると考えられる¹⁷⁾。バソプレシン V₂ 受容体は、バソプレシン結合とともに、細胞内のアデニル酸シクレスにより、ATP から cAMP を合成し、cAMP 濃度が上昇する (Fig. 4)。それ故、トルバプタンにより、バソプレシン V₂ 受容体のアデニル酸シクレス活性化を阻害出来れば、細胞増殖が抑制できる可能性がある。実際、ADPKD モデルマウスでは、腎嚢胞増殖抑制効果が認められ¹⁸⁾、複数国で集められた 1445 人の ADPKD 患者を対象とした、トルバプタンとプラセボ無作為化試験 (TEMPO 試験) において、トルバプタン投与群では、プラセボ群に比べ、腎容積増加及び腎機能低下を有意に抑制出来た¹⁹⁾。また、この結果は、日本人の患者だけを集めた subgroup 解析でも

確認された²⁰⁾。また、TEMPO 試験でトルバプタンを投与された3.3%の患者に、肝障害を認めたが、肝不全になった患者は認められなかった。同時に、肝障害とトルバプタン投与量に関係は認められなかった²¹⁾。筆者も、実際に外来でADPKDの患者にトルバプタン75 mg/dayを投与している。トルバプタン75 mg/dayはかなりの高容量であり、著明な利尿作用で、患者は日に何度も排尿と飲水を繰り返さなければならない。この程度は、患者個人によって異なり、患者によっては治療の継続が困難な場合がある。また、脱水による腎機能低下も時に起こりうる。

7. 終わりに

トルバプタンという新しい薬理作用をもつ利尿剤の出現によって、水利尿という新しい概念が出現してきた。腎臓内科としては、既存の利尿剤が使用できない場面で、選択肢が増えて対処できる疾患の種類も増えてきている。しかしながら、利点ばかりでなく肝障害、高ナトリウム血症などの副作用も起こりえる事を念頭に使用しなくてはならない。

文 献

- 1) 折田義正. 「バソプレシンと受容体拮抗—その基礎と臨床—」 メディカルレビュー社, 東京, 2011
- 2) 折田義正監修, 「大塚製薬サムスカインタビューフォーム」大塚製薬, 東京, 2015
- 3) 須藤 博. 「Dr. 須藤のやりなおし輸液塾 (上)」ケアネット, 東京, 2008
- 4) Finley JJ, Konstam MA, Udelson JE. Arginine Vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation* 2008; 118: 410—421
- 5) Ambrosy A, Goldsmith SR, Gheorghiade M. Tolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (6): 961—976
- 6) Tato E, Nakamura T, Amaha M, et al. Effect of Tolvaptan in patients with chronic kidney disease due to diabetic nephropathy with heart failure. *Int Heart J* 2014; 55: 533—538
- 7) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to Tolvaptan in decompensated heart failure patients. *Circ J* 2013; 77: 397—404
- 8) Iwatani H, Kawabata H, Sakaguchi Y, et al. Urine osmolality predicts the body weight-reduction response to Tolvaptan in chronic kidney disease patients: a retrospective, observational study. *Nephron* 2015; 130: 8—12
- 9) Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, et al. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to Tolvaptan in patients with decompensated heart failure. *Circ J* 2014; 78: 2240—2249
- 10) Uretsky BF, Verbalis JG, Generalovich T, et al. Plasma vasopressin response to osmotic and hemodynamic stimuli in heart failure. *Am J Physiol* 1985; 248: H396—H402
- 11) Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106: 90—96
- 12) Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Tolvaptan I. Vasopressin V2-receptor blockade with Tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107: 2690—2696
- 13) Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963—1971
- 14) Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005; 11: 260—269
- 15) Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332—1343
- 16) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319—1331
- 17) 東原英二. 第II部 注目の新薬 [V2-受容体拮抗薬] 「サムスカ[®]錠7.5mg, 同15mg, 同30mg」*医薬ジャーナル*. 新薬展望 2015; 51: S-1
- 18) Torres VE, Wang X, Qian Q, et al. Effective treatment of an orthologous model of autosomal domi-

- nant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10: 363—364
- 19) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407—2418
- 20) Muto S, Kawano H, Higashihara E, et al. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3: 4 trial. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19 (5): 867—877
- 21) Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, et al. Clinical pattern of Tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: analysis of clinical trials database. *Drug Saf* 2015; 38: 1103—1113
- 本論文内容に関連する著者の利益相反：
貝森淳哉：なし
猪阪善隆：(大塚製薬 (株))
高原史郎：なし

Tips for use of tolvaptan —From a nephrologist to gastroenterologists—

Jun-Ya Kaimori¹⁾²⁾, Yoshitaka Isaka²⁾, Shiro Takahara¹⁾

Nephrologist obtained another piece of diuretic strategy when Tolvaptan, a new vasopressin V2 receptor inhibitor, had emerged to the clinical scenes. The new diuretics also introduced a concept of “free water diuresis” instead of “sodium diuresis”, which was caused by the conventional diuretics. Tolvaptan has started to be used as an alternative choice to the conventional sodium diuretic agents, when the patients have edema or heart failure with hyponatremia. Nephrologists have learned which patients get the most benefits by this diuretic. In addition to edema control, Tolvaptan was used as a therapeutic drug for autosomal dominant polycystic disease, in which high dose of Tolvaptan suppress the proliferation of cyst-lining renal epithelial cells, resulting in inhibiting cyst enlargement and renal function loss. This emerging new diuretic has lots of advantages, which conventional diuretics do not have. However, physicians have to be careful when we use this drug with side effects of liver injury or hypernatremia.

Key words: diuretics heart failure edema vasopressin (AVP) V2 receptor antagonist
tolvaptan

Kanzo 2017; 58: 85—90

1) Department of Advanced Technology of Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine

2) Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine

*Corresponding author: kaimori@att.med.osaka-u.ac.jp