



心腎不全の新しい浮腫管理

～ トルバプタンの使用経験を含めて～

佐野厚生総合病院

腎臓内分泌代謝内科、透析センター長

院長 村上円人

Vasopressin受容体とその作用

受容体 タイプ	部位	薬理作用	生理作用
V_{1A}	血管平滑筋 肝臓 血小板	細胞内 Ca^{2+} ↑	- 血管収縮 - 糖新生 - 血小板凝集
V_{1B}	下垂体前葉	細胞内 Ca^{2+} ↑	ACTH分泌刺激
V_2	腎集合管の 主細胞	- 細胞内cAMP ↑ - AQP2移動	- free waterの再吸収亢進 - 血漿浸透圧の低下 - 尿素の再吸収亢進

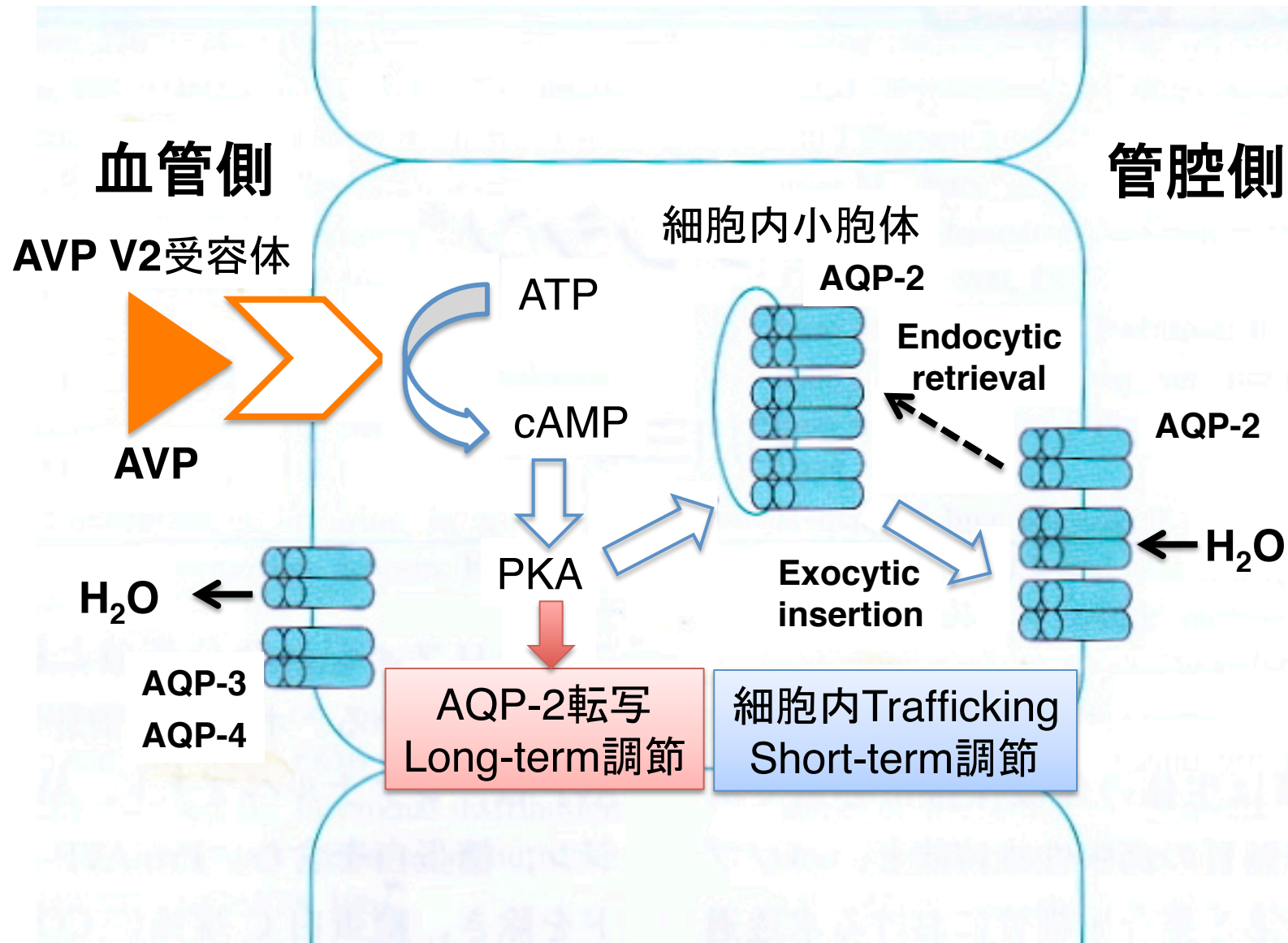
疾患別のtolvaptan用量多様性

	tolvaptan (mg)		
	Low	Medium	High
	1.5-3.75	3.75-15	30-120
心不全		15mg錠	
肝硬変		7.5mg錠	
ADPKD		?	30mg錠
ネフローゼ症候群*	粉砕		
腎不全*			
SIADH*			

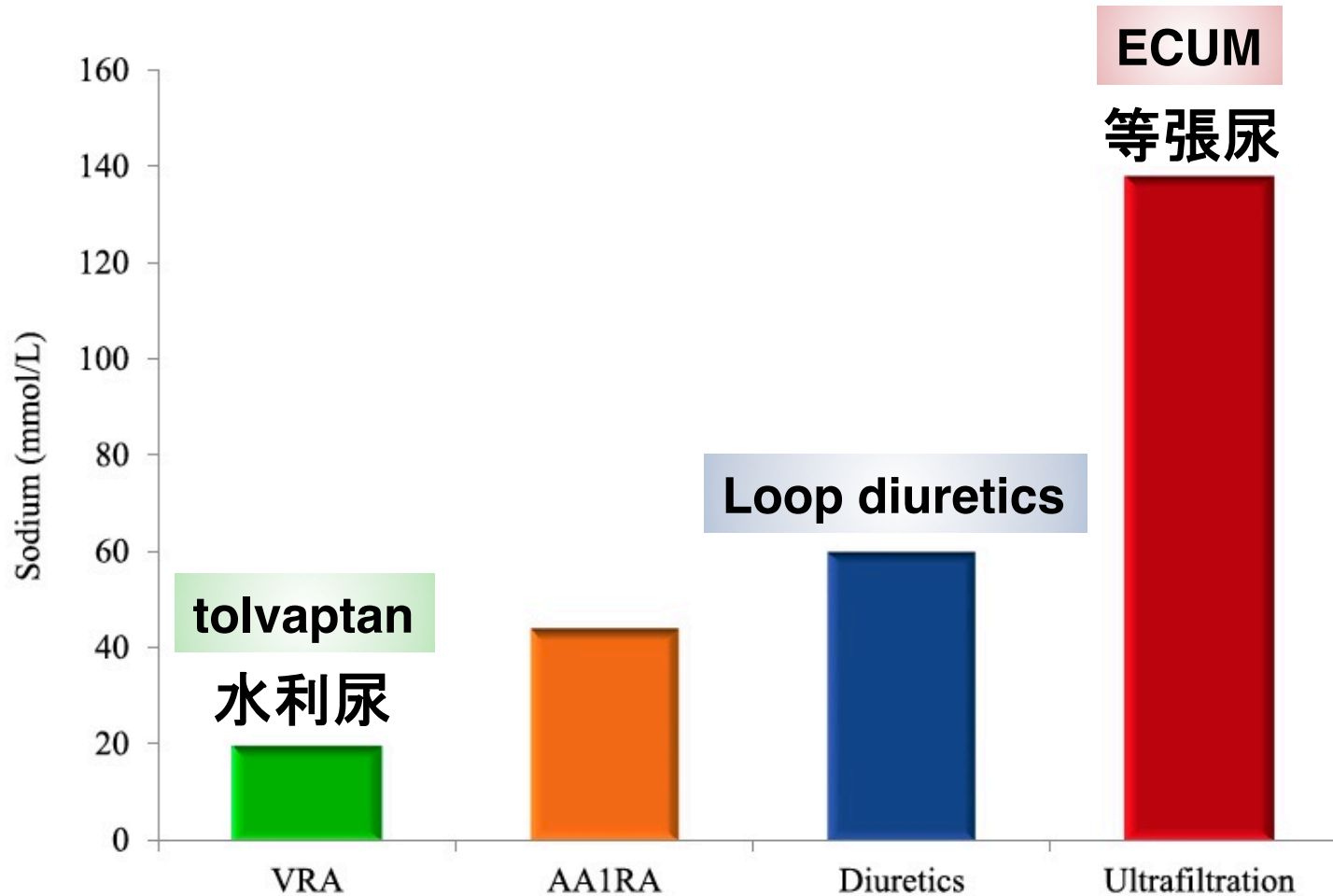
low-dose
tolvaptan therapy

* 心不全徴候がある場合のみ使用

腎集合尿細管の主細胞における**AVP**の作用

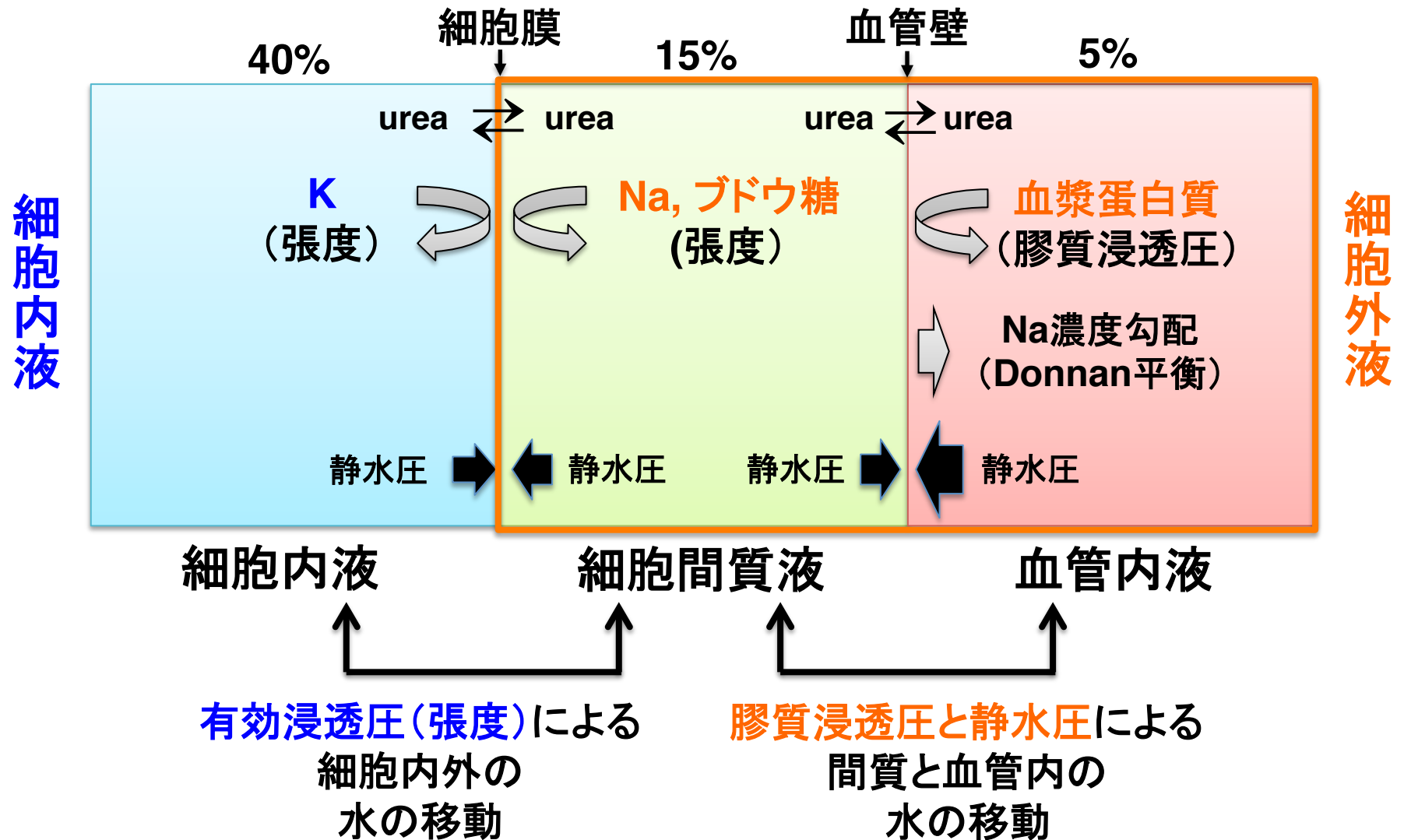


各種治療による尿中ナトリウム濃度の比較



VRA, vasopressin receptor antagonists; AA1RA, adenosine-A1 receptor antagonists

体液のコンパートメント間の移動の機序



血管内体液量の変化が腎血行動態に影響する ＜溶液を、等張液と自由水に変換して考える＞

- 等張液は細胞内外の水分の移動なし ⇒ 細胞外に分布
- 自由水(electrolyte free water)とは張度ゼロの溶液 ⇒ 細胞内外の全体に分布

溶液 = 等張液 + 自由水

15/20
細胞間質

5/20
血管内

40/60
細胞内

15/60
細胞間質

5/60
血管内

- 等張液(尿) ⇔ 細胞間質 : 血管内 = 3 : 1
- 自由水(尿) ⇔ 細胞内 : 細胞間質 : 血管内 = 8 : 3 : 1

張度(有効浸透圧)の計算

- 血漿浸透圧: plasma osmolality (mOsm/L)
 $2 \times [\text{Na}] + \text{glucose}(\text{mg/dl})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dl})/2.8$
- 血漿張度(有効浸透圧): plasma tonicity, effective osmolality (mOsm/L)
 - 血漿張度 $= 2 \times [\text{Na}] + 2 \times [\text{K}] + \text{glucose}/18 \div 2 \times [\text{Na}]$
 - 細胞内外の水の移動を起こす張度
 - BUNは細胞内外を自由に移動。有効浸透圧物質ではない
 - 輸液の張度を計算する時には $2 \times [\text{Na}] + 2 \times [\text{K}] + \text{glucose}/18$

例) ソリタT3: Na 35mEq/L, K 20mEq/L の張度は

張度 $= 2 \times 35 + 2 \times 20 = 110$ (mOsm/L) であり

ソリタT3, 1L = 自由水(α ml) + 等張液 (β ml) とすると

① $\alpha + \beta = 1000$ ml

② $\beta \times 308 = 1000 \times 110 \Rightarrow \alpha = 643\text{ml} \quad \beta = 357\text{mL}$

※ 0.9%NaCL(等張液)の張度は $154 \times 2 = 308$

- 尿張度: urine tonicity $= 2 \times ([\text{Na}] + [\text{K}])$ (mOsm/L)

各種治療時の血管内体液量変化

輸液＝等張液＋自由水

- ✓ 等張液(体液と張度が等しい溶液)
- ✓ 自由水(Na^+ や K^+ などの有効浸透圧物質を含まない水)

等張液の輸液

15/20
(75%)

細胞間質

5/20
(25%)

血管内

細胞外液の張度を変えないため、細胞内外の水の移動なし(細胞外に100%残る)

自由水の輸液

40/60
(67%)

細胞内

15/60
(25%)

細胞間質

5/60
(8%)

血管内

細胞外液の張度を低下させ、最終的には細胞内外に2:1で分布

(同様に)

等張尿

血管内体液の**25%**喪失

ECUM

1/2 等張尿

血管内体液の**17%**喪失

loop diuretics

自由水尿

血管内体液の**8%**が喪失

tolvaptan

Tolvaptanの水利尿作用のまとめ

1. AQP2阻害による水利尿作用
2. 血漿浸透圧上昇による強力な血管内への体液refilling作用
3. Na利尿薬と比して、少ない血管内体液の喪失
4. 複数のコンパートメントから除水され、腎うっ血が改善される
5. RBF、GFR、CO低下作用が少なく従来治療よりWRFが少ない
6. K、Mg、Caなどの電解質の影響がほとんどない
7. 尿素利尿作用
8. RA系、交感神経の亢進作用が少ない
9. ENaC 阻害によるNa利尿作用？
10. 低アルブミン血症時も水利尿作用が期待できる

心腎不全、腎疾患、肝硬変の浮腫治療におけるパラダイムシフト

Take-Home Message

Take-Home Message

- 早期のtolvaptan導入は従来治療(ループ利尿薬)に比して、うっ血性心不全の浮腫管理をWRF(腎機能悪化)を起こさずに可能とする
- 浮腫管理に優れ再入院率は下げるが、心臓への直接的な作用はなく死亡率軽減の報告はない
- 腎⇒心連関の機序で、特にCKD合併のうっ血性心不全の浮腫管理には有用
- WRFを回避することは将来の心腎不全による透析導入患者の減少に寄与する可能性がある
- 晩期のtolvaptan導入時は、大量ループ利尿薬が神経体液性因子の変化、腎臓内環境の変化をもたらしtolvaptan抵抗性の原因となりうることを考慮する

Vaptanとのかかわり

1. 心腎不全(基礎研究): 共同研究者
 - ✓ イヌの心腎不全モデルへのV1拮抗薬とV2拮抗薬の効果
 - Am J Physiol 267; H2245-H2254, 1994
2. 心腎不全(**Low**~**Moderate-dose tolvaptan**)
 - ✓ 維持透析中の慢性心不全治療 → 透析回数の減少
 - 透析会誌 47: 691-696, 2014
 - ✓ 血液透析導入後の透析離脱 (**Low-dose tolvaptan**)
 - 日本透析医学会学術総会発表(2014,2015,2016,2017)
 - 日本心血管内分泌代謝学会学術総会(2018)
3. SIADH (**Low-dose tolvaptan**)
 - ✓ 心不全と悪性中皮腫合併例への少量投与
 - 第41回日本腎臓学会東部学術大会発表(2011)
4. ネフローゼ症候群 (**Low-dose tolvaptan**)
 - ✓ 心不全徴候を呈する重症浮腫例への少量投与
 - 第43回日本腎臓学会東部学術大会発表 (2013)
 - 腎と透析 77: 859-862, 2014
 - 第45回日本腎臓学会東部学術大会発表 (2015)
5. ADPKD (**High-dose tolvaptan**)
 - ✓ ネフローゼ症候群を合併したADPKDへの少量投与
 - 第45回日本腎臓学会東部学術大会発表 (2015)