

[短 報]

## トルバプタン投与により難治性下腿浮腫の著明な改善が認められた 終末期がん患者の2例

白井 正信<sup>\*1</sup> 二村 昭彦<sup>\*1,\*2</sup> 都築 則正<sup>\*1</sup> 伊藤 彰博<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> 藤田医科大学外科・緩和医療学講座<sup>\*2</sup> 藤田医科大学七栗記念病院・薬剤課

(2021年9月30日受理)

**【要旨】** トルバプタン投与により、著明な浮腫軽減を認めた2例を経験したので報告する。症例1: 盲腸がん多発肝転移患者の難治性下腿浮腫に対し、3カ月で体重は6kg減少し、歩行可能となり自宅に退院した。症例2: 多発遠隔転移を有する腎細胞がん。下腿浮腫が著明であったが投与2カ月で体重は6.5kg減少し、退院できた。終末期がん患者の難治性浮腫に対するトルバプタン投与は、浮腫の軽減およびQOL向上に有効な可能性が考えられた。

キーワード: V2受容体アンタゴニスト, 終末期がん, 難治性浮腫

### 緒 言

トルバプタンは日本で開発された vasopressin V2 受容体アンタゴニストであり、水のみを尿中に排泄する経口利尿薬である。入院での投与開始が必要とされるが、心不全や肝硬変での臨床経験の蓄積によりトルバプタンの有効性は確認されてきている<sup>1-3)</sup>。終末期がん患者においても著明な体液貯留をきたすことがあり、トルバプタン以外の経口利尿薬が投与されるが、明らかな治療効果が得られないことも多く、著明な浮腫がとれず、体位保持などが困難となる場合がある。これらは薬剤抵抗性のことが多く、同時に浮腫が増悪しないように食事量や輸液量を制限せざるを得ず、必要な栄養がとれなくなる場合もある。また、腹水や胸水貯留により腹部膨満や呼吸困難を併発しADLの低下をもたらすことも多い。心不全の利尿薬として販売されたトルバプタンが、肝硬変に伴う腹水貯留に有効とされ適応が追加された。緩和領域では、あまり使われてこなかった利尿薬であるが、肝転移などにより肝障害を来し、難治性腹水と低アルブミン血症を伴う終末期がん患者は、少なくとも代償性から非代償性への過渡期の肝硬変と診断できるため<sup>4)</sup>、このような症例については積極的にトルバプタンの投与を行っている。そこで今回、トルバプタン投与により特に著明な下腿浮腫に対して浮腫軽減を認めた2例を経験したので報告する。

### 症 例 1

#### 1. 現 病 歴

90歳代女性。盲腸がん多発肝転移で終末期治療を目的に紹介となった。

#### 2. 入院時現症

身長142.0cm, 体重46.2kg, body mass index (以下, BMIと略) 22.5, 結膜に貧血・黄疸がなく、腹部はやや膨満・軟で圧痛はなく腹水貯留を認めた。腹水による腹部膨満以外の体感はやせていたが下体浮腫が著明であり、自力で立ち上がれず、ベッド上に臥床であった。

#### 3. 入院時血液学的検査所見

WBC 17,500/mm<sup>3</sup>, 総リンパ球数 (TLC) 460/mm<sup>3</sup>, Hb 7.2g/dL, TP 5.1g/dL, Alb 1.9g/dLと白血球増多とリンパ球数低下と貧血および低アルブミン血症を認めた。CRP 14.3mg/dL, トランスサイレチン (TTR) 5.5mg/dL, Mg 1.8mg/dL, Cu 170μg/dL, Zn 47μg/dLであった。脳症 (-), 腹水少量, 血清総ビリルビン 1.9mg/dL, プロトロンビン活性値 72%より、肝機能障害の重症度を表すChild-Pugh分類の基準より7点 (Grade B) の中等度の肝硬変と評価された。AST 193IU/L, ALT 92IU/L, γ-GTP 444IU/L, BUN 20.1mg/dL, クレアチニン 0.81mg/dL, eGFR 49.5mL/min, Na 131mEq/L, K 4.3mEq/L。

#### 4. 入院時画像所見

胸部X-ray: 右上葉に巨大結節1個と右胸水を認めた。腹部X-ray: 腸閉塞などなし。

胸部CT: 右胸壁に接して腫瘍性病変 (17mm), および右胸水を中等量認めた。腹部CT: 多発肝転移および腹水を肝表面に認めた (図1)。

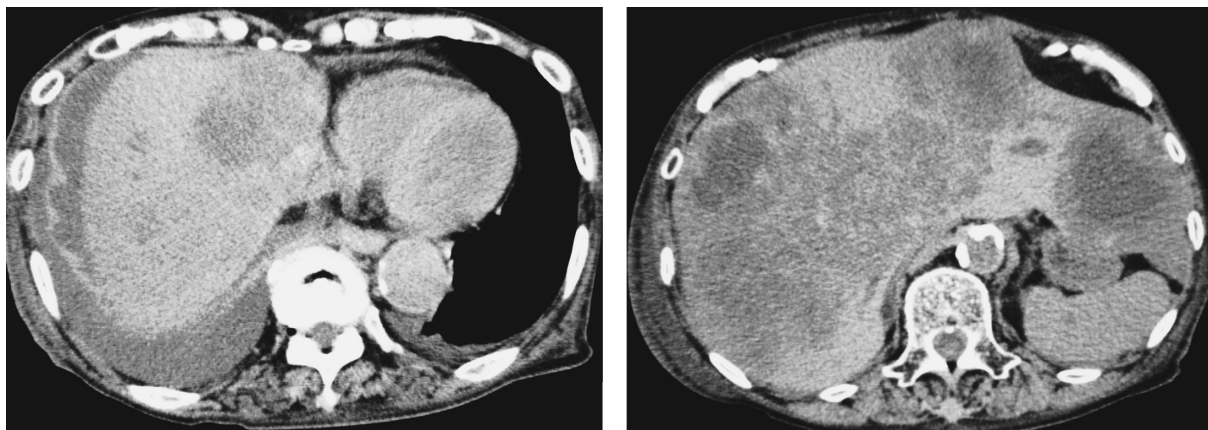


図1 入院時単純CT所見。多発肝転移と胸腹水を認めた。

表1 症例1の入院時併用薬と体液貯留の症状経過

	用量/用法	入院時	2日目	4日目	38日目	39病日(退院)
トリクロルメチアジド 1mg	1錠/1×	○	○	○	○	○
トルバプタン 7.5mg	1錠/1×			○	○	○
アムロジピン 2.5mg	1錠/1×	○	○	○	○	○
バルサルタン 80mg	1錠/1×	○	○	○	○	○
ゾルピデム 5mg	0.5錠/1×	○	○	○	○	○
ワンパル1号輸液 <sup>®</sup> 800mL	1袋		○	○	○	
イントラリポス 20%輸液 <sup>®</sup> 100mL	1袋		○	○	○	

CART 施行 CV ポート造設

	入院時	4日目	8日目	12日目	15日目
両下肢浮腫	+++	+++	++	+	-
腹部膨満感	+++	+	+	-	-



8月30日 体重 46.2kg

9月11日 42.2kg

9月20日 39.8kg

図2 症例1の下腿写真。下腿浮腫が著明に改善。

## 5. 入院後経過

スピロラクトン 25mg を1錠の投与から開始した。1週間後にはほとんど効果を認めなかったことより、トルバプタン 7.5mg/日の投与を追加した。開始時の体重は 46.2kg で3カ月後の体重は 40.2kg と減少を認めた。栄養管理は、食事 1,200kcal と Oral Nutrition Supplementation (ONS) 300kcal を提供した。栄養指標として Alb は入院時 1.9g/dL から3カ月後は 2.2g/dL と改善し、TTR も 5.5mg/dL

から3カ月後は 6.5mg/dL と上昇していた。中性脂肪 (TG) は、46mg/dL から3カ月後 75mg/dL、TLC は 460/mm<sup>3</sup> から3カ月後 1,180/mm<sup>3</sup> と上昇し、6.0kg の体重減少を認めたが、栄養状態は逆にすべてで改善していた。電解質は Na 131mEq/L から 128mEq/L、K 4.3mEq/L から 4.5mEq/L とほぼ横ばいであった。

下腿浮腫は著明に改善し (図2)、自立歩行可能となり自宅に退院した。退院後4カ月で、自宅で家族に見守ら

れながら死去した。

## 症例 2

### 1. 現病歴

80歳代女性。多発遠隔転移を有する腎がんが終末期治療を目的に紹介となった。

### 2. 入院時現症

身長144.9cm, 体重55.0kg, BMI 26.2, 結膜に貧血・黄疸はなく, 腹部は平坦軟で下体浮腫が著明であり, 自力で立ち上がれず, 車いす移乗もできずベッド上に臥床であった。

### 3. 入院時血液学的検査所見

WBC 8,500/mm<sup>3</sup>, TLC 1,310/mm<sup>3</sup>, Hb 12.6g/dL, TP 6.5g/dL, Alb 3.0g/dLと貧血および低アルブミン血症を認めた。CRP 2.3mg/dL, TTR 7.7mg/dL, Mg 1.9mg/dL, Cu 127μg/dL, Zn 44μg/dLであった。脳症(-), 腹水中等量, 血清総ビリルビン1.3mg/dL, プロトロンビン活性値76.6%より, 肝機能障害の重症度を表すChild-Pugh分類の基準より7点(Grade B)の中等度の肝硬変

と評価された。AST 51IU/L, ALT 13IU/L, γ-GTP 111IU/L, BUN 15.8mg/dL, クレアチニン 0.53mg/dL, eGFR 78.2mL/min, Na 138mEq/L, K 4.1mEq/L。

### 4. 入院時画像所見

胸部X-ray: 肺炎像や腫瘍性病変は認めなかった。腹部X-ray: 腸閉塞などなし。

胸部CT: 両側胸水(右>左)を認めた。腹部CT: 多発肝転移および腹水を肝表面と骨盤腔内に認めた(図3)。

### 5. 入院後経過

スピロラクトン 25mgを1錠の投与から開始した。1週間後にスピロラクトンの投与で効果が弱かったため, トルバプタン 7.5mg/日の連日投与を開始した。開始時の体重は55.0kgで2カ月後は48.5kgと体重減少を認めた。栄養管理は, 900kcal ハーフ食と中心静脈栄養ポートより760kcalを提供した。食事栄養指標として, Albは入院時3.0g/dLから2カ月後3.1g/dLと横ばいでトランスサイレチンはTTR 7.7mg/dLから2カ月後11.5mg/dLと上昇し, TG 128mg/dLから2カ月後110mg/dLと6.5kgの体重減少を認めたが, 栄養状態は逆に横ばいから上昇と保

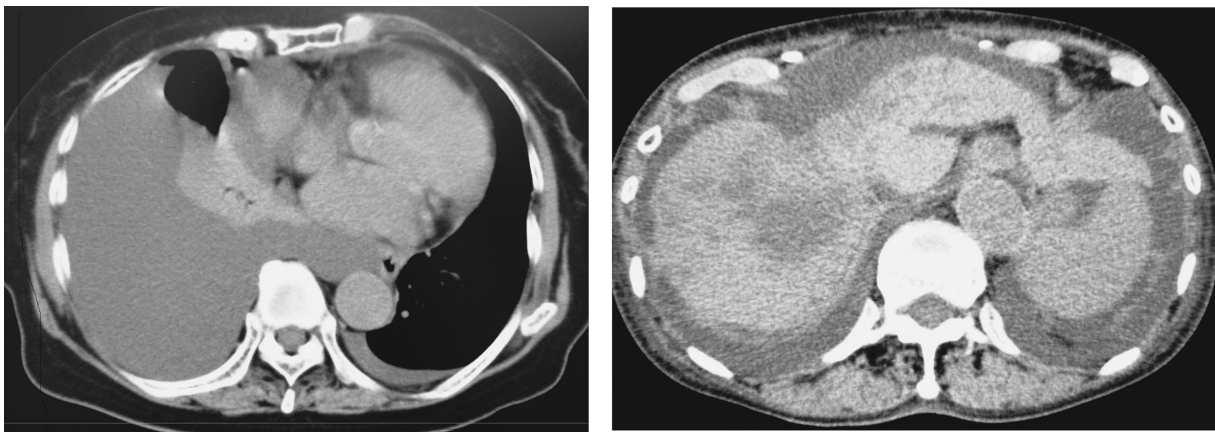


図3 入院時単純CT所見。多発肝転移と肝の萎縮を認め, また大量の胸腹水を認めた。

表2 症例2の入院時併用薬と体液貯留の症状経過

	用量/用法	入院時	3日目	7日目	53病日(退院)
フロセミド 20mg	1錠/1×	○	○	○	○
スピロラクトン 25mg	1錠/2×		○	○	○
トルバプタン 7.5mg	1錠/1×			○	○
オキシコンチン 5mg	2錠/2×	○			
ロキソプロフェン 60mg	3錠/3×	○	○	○	○
レバミピド 100mg	3錠/3×	○	○	○	○
デキサメタゾン 0.5mg	1錠/1×	○			
ONS 経腸用液 187.5mL	1袋		○	○	○

	入院時	3日目	7日目	13日目	20日目
両下肢浮腫	++	++	++	+	-
腹部膨満感	++	+	+	+	+

たれていた。電解質はNa 138 mEq/Lから136 mEq/L, K 4.1 mEq/Lから4.5 mEq/Lと正常範囲を推移した。

下腿浮腫は著明に改善を認めた。腹水は腹水濾過濃縮再静注を施行後、腹部膨満感はなく、自力歩行可能となったため、入院後3カ月で施設に退院となった。

## 考 察

最近、選択的競合的バソプレッシン受容体拮抗薬であるトルバプタンの登場により、有腹水肝硬変患者における利尿剤治療の推奨レジメンが変わってきた。トルバプタンは腎集合管主細胞の血液側細胞膜にあるバソプレッシンV2受容体を選択的に拮抗し、水チャネルの細胞膜への移動を抑制することで水の再吸収を阻害する。本邦における多施設での使用経験において、フロセミドの投与量は20 mg/dayもしくは40 mg/day程度までの少量投与の段階にとどめておき、それ以上の増量の必要性が生じた際には早期にトルバプタンを併用することが推奨されている<sup>5)</sup>。高度のeGFR低下や低ナトリウム血症が生じない早期の段階においてフロセミドの増量をせずにトルバプタンを併用することで、肝硬変の予後改善にもつながると考えられている。トルバプタンは特に、投与開始時には水利尿効果が非常に強く表れることもあり、初回投与は入院でとなっている。十分な水分補給を行い、脱水に陥りやすい高齢者でしかも終末期がん患者に対する投与は、特に注意深く観察する必要がある<sup>5)</sup>。また、トルバプタンの市販後調査が行われ<sup>6)</sup>、トルバプタンの使用適応が他の利尿薬による効果がない場合に限られるためとなっており、前投薬としてフロセミドが多く使われていた。一方Dohiらは、トルバプタン投与の前利尿薬としてK保持性利尿薬の投与を推奨している<sup>7)</sup>。これは、トルバプタンの利尿効果は、間質と尿管の間の浸透圧の違いも利用しているため、トルバプタンの効果がフロセミドの前投与によって薄れてしまう可能性があることを示唆している。このため当科でも、新規で使用する場合はK保持性利尿薬を投与している。

終末期がん患者の浮腫については、そのマネジメントとして、標準治療はスキンケア、圧迫療法、用手的リンパドレナージなどを包括的に行うことであるが、日常生活指導も重要とされ、現時点では、リンパ浮腫に対する効果的な薬物療法はない。手術療法としてリンパ管細静脈吻合術などがあるが、特に終末期がん患者に対しては、その有効性は示されておらず、がん終末期における浮腫に対して有効な治療法は確立されていない。このため下腿浮腫の多くは、マッサージなどを行っているが、あまり奏効せず歩行に支障をきたし長期入院の原因にもなっている。今回下腿

浮腫を認めた8名に新規薬であるトルバプタンを導入したところ、6名に改善を認め、著明に改善した2名を報告した。体重減少も認めたが栄養状態は横ばいから改善であり、腹水貯留や浮腫の改善につながっており、これに伴って症状も改善されていた。改善しなかった2例は、腹水貯留のみと胸水貯留のみの症例であり、体液貯留でも浮腫以外には効果が低い可能性が考えられる。反応例に対し、こういった反応に乏しい症例が存在することも報告されており<sup>8)</sup>、緩和医療領域への導入は慎重に行っていく必要があると考えられる。

トルバプタン投与は終末期がん患者において、一般的な利尿薬ではコントロール困難であった難治性体液貯留に対しても、経口摂取可能な患者に対して安全に投与可能で有効例を認めた。ただし、どのような症例においてトルバプタン投与が有効であるかは明らかではない。今後症例を蓄積して、どのような患者に有効かを検討すべきであると考えられた。

## 結 論

終末期がん患者の難治性浮腫に対するトルバプタン投与は、浮腫の軽減およびQOL向上に有益な場合があり、著効した2例を報告した。しかし、症例によっては改善しない例もあるため、導入には注意が必要である。

利益相反：報告すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 橋口正史, 玉井 努, 山崎成博, 他. 肝動脈化学塞栓療法時のhydrationによる体液貯留予防にTolvaptanが有効であった肝硬変合併肝細胞癌の4例. 肝臓 2017; 58: 582-588.
- 2) Hiramane Y, Uojima H, Nakanishi H, et al. Response criteria of tolvaptan for the treatment of hepatic edema. J. Gastroenterol. 2018; 53: 258-268.
- 3) Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatol. Res. 2014; 44: 73-82.
- 4) 日本消化器病学会・日本肝臓学会(編集). 肝硬変診療ガイドライン2020(改訂第3版). 2020. 金原出版. 東京.
- 5) 瀬川 誠, 岩本拓也, 坂井田功. 腹水管理の最近の進歩. トルバプタンを用いた腹水に対する新たな治療戦略—腎保護を重視した利尿薬治療—. 肝臓 2017; 58: 72-77.
- 6) 絹川弘一郎. 市販後調査(SMILE study)からわかってきたこと. 医学のあゆみ 2017; 263: 848-851.
- 7) Dohi K, Watanabe K, and Ito M. Urine. Osmolality-guided tolvaptan therapy in decompensated heart failure. Circul. J. 2013; 77: 313-314.
- 8) Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al. Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. J. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 34(7): 1231-1235.

## Two Cases of Terminal Cancer Patients with Marked Improvement in Refractory Lower Leg Edema with Tolvaptan Administration

Masanobu USUI,<sup>\*1</sup> Akihiko FUTAMURA,<sup>\*1,\*2</sup> Norimasa TSUZUKI,<sup>\*1</sup> and Akihiro ITO<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Surgery and Palliative Medicine, Fujita Health University, School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

<sup>\*2</sup> Pharmacy Division, Fujita Health University Nanakuri Memorial Hospital, 424-1, Oodoricho, Tsu, Mie 514-1295, Japan

**Abstract:** Here, we report on 2 cases of marked reduction of edema by tolvaptan. Case 1: A patient with multiple liver metastases from cecal cancer. Tolvaptan was administered to treat refractory lower limb edema. In 3 months, the patient became able to walk with a bodyweight reduction of 6 kg and was discharged home. Case 2: A patient with multiple distant metastases from renal cell carcinoma. Tolvaptan was administered to treat marked lower limb edema. In 2 months, bodyweight was reduced by 6.5 kg, and the patient was discharged. Tolvaptan is likely to be effective for reducing refractory lower limb edema and improving quality of life in patients with terminal cancer.

**Key words:** vasopressin V2 receptor antagonist, terminal cancer, intractable edema