

症例報告

全身浮腫、うっ血性心不全を合併した 高度糖尿病性慢性腎不全に対してバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬、トルバプタンが有効であった1例

けいなん総合病院 内科；内科医

倉持 元

背景：最近、糖尿病由来の慢性腎不全患者が増加してきており、糖尿病による毛細血管の透過性の亢進による浮腫の要因に加え腎臓病からの浮腫も加味され、重症化すると全身浮腫・うっ血性心不全を併発し透析療法に導入せざるを得ないことも少なくない。このため糖尿病由来の慢性腎不全患者では浮腫対策も重要である。さらに腎機能低下および浮腫を伴ったうっ血性心不全患者に対して、バソプレシン V₂受容体拮抗薬、トルバプタン (Tolvaptan) のもつ利尿作用の有効性が報告されている。

症例内容：43歳、男性。主訴：倦怠感、呼吸困難感。2002年尿糖を指摘された。2009年体重減少、浮腫を認めた。2010年体重91.1kg、血圧170-111mmHg、HbA1c 値11.6%、血清クレアチニン値1.53mg/dl、クレアチニークリアランス値49.6 ml/min、蛋白尿を認めた。2011年5月、全身浮腫を認め、体重100.5kg、血圧130-70mmHg、HbA1c 値6.5%、血清クレアチニン値3.35mg/dlであった。2011年10月27日 体重103kg、高度の全身浮腫、うっ血性心不全状態であった。血圧171/110mmHg、血清クレアチニン値6.84mg/dl、血清総蛋白値5.7g/dl、血清アルブミン値2.8 g/dl であり、胸部X線では両側胸水貯留を認めた。その後呼吸困難感が増強し、11月1日 体重107.1kg、高度全身浮腫および起座呼吸にて入院となった。入院後、体内貯留水分の除去のためループ利尿薬であるフロセミド (furosemide) を80mg, 3x/日の静脈内投与にて第1、2病日と尿量1400-1800ml/日は確保できたが体重は不変だったため、第3病日よりバソプレシン V₂受容体拮抗薬であるトルバプタン15mg/日の内服を追加し、尿量は2000-3000ml/日と増加した。体重は減少し自覚症状の改善も認めた。しかし血清クレアチニン値は7.94mg/dl と増加した。トルバプタン併用投与中の血清ナトリウム・カリウム・クロール値には変動を認めなかった。

結論：糖尿病由来の末期慢性腎不全で全身浮腫、うっ血性心不全症状を認めた患者に対して、フロセミドにトルバプタンを併用することにより、電解質の変動を抑えかつ体内水分の減少を認め、透析導入時期を延期させることができた。

キーワード：糖尿病、慢性腎不全、全身浮腫、うっ血性心不全、バソプレシン V₂受容体拮抗薬、トルバプタン

背 景

浮腫は腎臓病における主要徴候であり、間質への液体貯留である。腎臓病に伴う浮腫の原因は様々であるが、多くはNa、体液貯留機転が関与している。また最近、糖尿病の合併症としての糖尿病性腎症からの慢性腎不全患者が増加してきており、腎臓病としての浮腫の要因に加え、糖尿病による毛細血管の透過性の亢進による浮腫も加味され、重症化すると全身浮腫・うっ血性心不全を併発しやすく、体内水分調節が破綻して早期に透析療法へ導入せざるを得ない状態になりやすい。このため糖尿病由来の慢性腎不全患者では特に浮腫対策が重要となってくる。さらに最近、腎機能低下および浮腫を合併したうっ血性心不全患者に対して、バソプレシン V₂受容体拮抗薬、トルバプタン (Tolvaptan) の持つ利尿作用の有効性が報告 (1-3) されてきている。

今回、糖尿病の合併症である糖尿病性腎症から腎機能の高度低下を認め、全身浮腫およびうっ血性心不全を併発した慢性腎不全患者に対して、ループ利尿薬(フロセミド：Furosemide) にトルバプタンを加えた治療にて体内水分調節に有効であった症例を経験したので報告する。

症 例 内 容

症例は、43歳、男性。主訴は倦怠感、呼吸困難感であった。既往歴は、特記事項なし。家族歴では、母親が糖尿病であった。現病歴は、平成14年 健診にて尿糖を指摘されたが放置していた。平成20年 視力低下を認めたがこのときも放置していた。平成21年 体重減少、浮腫を認めた。平成22年 眩暈にて近医を受診した。その際、糖尿病の悪化を指摘され4月1日当院糖尿病内科を紹介され受診した。その時の主な理学的小および血液・生化学的所見は、身長171.0cm、体重91.1kg、血圧170-111mmHg、血糖値388mg/dl、ヘモグロビン (Hb) A1c 値11.6%、血液尿素窒素 (BUN) 値18.8mg/dl、血清クレアチニン値1.53mg/dl、クレアチ

ニクリアランス値49.6ml/min、尿蛋白3+、尿糖4+、赤血球(RBC)値420x10⁴/mm³、Hb値12.6g/dl、ヘマトクリット(Ht)値35.1%であり、その後当院糖尿病内科にて管理されていた。平成23年5月6日全身浮腫、貧血、腎機能増悪にて腎臓内科に紹介となった。主な理学および血液生化学的所見としては、体重100.5kg、血圧130-70mmHg、血糖値197mg/dl、HbA1c値6.5%、BUN値43.5mg/dl、血清クレアチニン値3.35mg/dl、尿蛋白3+、尿糖2+、RBC値305x10⁴/mm³、Hb値9.5g/dl、Ht値27.6%であった。その後次第に腎機能が低下し、平成23年10月27日 体重103kgと高度の全身性浮腫、うっ血性心不全状態で、血圧171-110mmHg、BUN値64.9mg/dl、血清クレアチニン値6.84mg/dl、RBC値296x10⁴/mm³、Hb値9.1g/dl、Ht値26.7%、血清総蛋白値5.7g/dl、血清アルブミン値2.8g/dl、尿蛋白3+(表1)とネフローゼ状態を呈した。胸部X線では両側胸水貯留(写真1)を、心電図所見では陈旧性前壁梗塞の所見を認めた。入院治療を勧めたが本人は拒否し外来での経過観察となった。その後自覚症状として倦怠感および呼吸困難感が増強したため本人希望にて11月1日入院となった。入院時現症は、身長171.0cm、体重107.1kg、体温36.8度、脈拍96/min正、血圧143-90mmHg。高度全身浮腫および貧血を認めるが黄染なし。心音は清。肺にはラ音ははっきり認められなかったが起座呼吸であった。腹部は軟、腹満、疼痛なし。両足先の色調悪く壊疽あり末梢性動脈疾患を認めた。入院後、まず水分制限と体内に貯留した水分の除去のためにフロセミド80mg、3x/日の静脈内投与にて利尿を計った。それにより第1、2病日と尿量1400-1800ml/日は確保できたが体重は不変だったため、11月3日よりトルバプタン15mg/日の内服を追加した。その後、尿量は2000-2500ml/日を維持できた。11月12日には3000ml/日近くの利尿が認められた。その後やや尿量は低下したが体重の減少が認められた(図1)。自覚症状としては、起座呼吸は認められなくなり呼吸状態も安定した。しかし血清クレアチニン値は7.94mg/dlと増加した。トルバプタン併用投与中の血清ナトリウム・カリウム・クロール値にはほとんど変動を認めなかった(図2)。

考 察

本症例は、糖尿病の合併症である糖尿病性腎症を発症し、次第に腎機能が低下しネフローゼ症候群を併発しかつ慢性腎不全となった症例である。糖尿病性腎症からの慢性腎不全患者では、糖尿病による毛細血管の透過性の亢進による浮腫に加え、ネフローゼ症候群を併発することも多く全身性浮腫を引き起こしやすい。このため血清クレアチニン値が比較的低値でも体内水分調節ができず、透析療法に導入せざるを得ない症例が少なくないのが現状である。本症例も原病である糖尿病の治療がされておらず、腎機能も低下し全身浮腫を認めてから治療が開始されている。当科受診時にはネフローゼ状態に加え、全身浮腫・胸水貯留が高窒素血症に比較して強く、入院時からフロセミドによるコントロールを試みたができにくく、そこでトルバプタンを併用することによって血清クレアチニン値が7.0mg/dl以上の末期慢性腎不全状態においてもその有効性が示された症例である。腎機能低下を合併した症例

にトルバプタンを投与し有効性を認めたとする報告は、血清クレアチニン値が1.30mg/dl(推算糸球体濾過値45.2ml/min)(1)、1.74mg/dl(2)、4.78mg/dl(3)であり、本症例は、これらの報告された症例以上に高度に腎機能が低下した患者に対してもトルバプタンの有効性が認められた報告である。

トルバプタンの作用機序は、バソプレシンV₂受容体拮抗作用により利尿作用を示すことである。バソプレシンは視床下部視索上核および視床下部室傍核で産生され、軸索を通り下垂体後葉に蓄えられ、血漿浸透圧が上昇すると下垂体後葉から分泌される。バソプレシン受容体には3種ありバソプレシンV₂受容体は主に腎集合管主細胞の基底膜側にあり、バソプレシンがV₂受容体に結合するとcyclic adenosine3',5'-monophosphate(cAMP)が活性化され水チャネルであるアクアポリン2が管腔側細胞膜へ移動し膜の水透過性が亢進した結果、水の再吸収が促進される。よってトルバプタンは、バソプレシンV₂受容体拮抗作用により腎集合管での水の再吸収を阻害することで電解質の排泄を伴わずに利尿効果を発現させるとされている(4)。さらにその作用はadenosine triphosphate(ATP)の消費を必要としないため、腎機能を悪化させる可能性は低いとされている(5)。また、急性非代償性心不全患者を対象としてトルバプタン投与後の短期症状の改善と長期予後を評価したEVEREST試験では、長期予後の改善は認められなかったが、腎機能の悪化は認められず、短期間では体重減少、肺うっ血所見の改善が認められている(6、7)。今回、全身浮腫を合併し高度腎機能低下が認められた患者に用いたが、フロセミドのみでは抵抗性であったためトルバプタンを追加してさらに利尿が得られ、血清クレアチニン値は軽度増加したが、電解質の変動もなく全身浮腫および心不全状態の改善を認めた。しかし高度腎機能障害のある患者にトルバプタンを投与することについては、肺うっ血や体液貯留の改善に反比例して利尿に伴う腎血流量の低下により進行性に腎機能低下を認めたとの報告、いわゆるcardio-renal syndromeにおけるworsening renal functionの病態を示したとの報告(8)もあり、特に高度腎機能低下患者には注意が必要とされている。

本症例においては、利尿剤にトルバプタンを併用して血清クレアチニン値は軽度上昇したが、血清電解質はほとんど変動させることなく、難治性であった浮腫のコントロールに対してある程度の効果を認めたことから、難治性の浮腫を合併した糖尿病性高度腎機能低下患者における体内水分調節法の一つの選択肢になりうると考えられた。しかしトルバプタンにはまだ臨床的および薬理学的にも未知な点が多く、今後の治療実績の積み重ねが必要と考えられた。

結 語

糖尿病性腎症由来の末期慢性腎不全で全身浮腫およびうっ血性心不全症状を認めた患者に対して、フロセミドにトルバプタンを併用することにより、電解質の変動を抑えかつ体内水分貯留の減少効果を認め、透析導入時期を延期させることができた。

文 献

1. 木原 一. トルバプタンが心不全増悪急性期に奏功し慢性期再入院の回避にも有効であった虚血性心筋症の 1 例. *Fluid Management Renaissance* 2011 ; 1 : 206-8.
2. 坂口大起, 安村良男. 慢性腎臓病合併心不全に対してトルバプタンがうっ血の解除に有効であった 1 例. *Fluid Management Renaissance* 2012 ; 2 : 93-6.
3. 野村哲矢, 辰巳哲也: 高度腎機能低下を伴った高齢心不全患者に対してトルバプタンが走行した 1 例. *Fluid Management Renaissance* 2012 ; 2 : 312-5.
4. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V₂-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure; results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003 ; 107 : 2690-6.
5. Aghel A, Tang WH. Tolvaptan; the evidence for its therapeutic value in acute heart failure syndrome. *Core Evid* 2008 ; 3 : 31-43.
6. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, 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 : 1332-43.
7. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. The EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007 ; 297 : 1319-31.
8. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010 ; 121 : 2592-2600.

英 文 抄 録

Case report

A case: tolvaptan, vasopressin V₂ antagonist, was effective for advanced diabetic chronic renal failure complicated by systemic edema and congestive heart failure

Keinan General Hospital, Department of Internal Medicine; Physician

Gen Kuramochi

Background: Recently, it has been an increase in the number of patients with chronic renal failure due to diabetes. We must take account of the edema from kidney disease in addition to the factors of edema by the increased permeability of the capillary due to diabetes. In many patients with the se-

vere renal failure due to diabetes, the control of fluid volume in the body is worsening, resulting to the complication of systemic edema and congestive heart failure. The intractable edema induced not a little patient to the dialysis therapy. Therefore, it is important to control the fluid volume in the body in patients with chronic renal failure due to diabetes. Furthermore, it has been reported that tolvaptan, vasopressin V₂ antagonist, has diuretic effects and is effective for the patients with congestive heart failure associated with renal dysfunction and edema.

Case report: A case was male, 43 years old with general fatigue and dyspnea. He was pointed out the urine sugar in 2002. He showed body weight loss and edema in 2009. In 2010, body weight was 91.1 kg. HbA1c value, blood pressure and serum creatinine level were 11.6%, 170-111mmHg and 1.53mg/dl respectively. Creatinine clearance value was 49.6ml/min. Also proteinuria was observed. On May in 2011, systemic edema was found. Body weight reached 100.5kg. HbA1c, blood pressure, and serum creatinine levels were 6.5%, 130-70 mmHg and 3.35mg/dl, respectively. On October 27, 2011, a high degree of systemic edema (103kg weight) and a state of congestive heart failure were observed. Blood pressure and serum creatinine level were 171-110mmHg and 6.84mg/dl. Total serum protein and serum albumin levels were 5.7g/dl and 2.8g/dl. Chest X-ray showed pleural effusion on both sides. The state of dyspnea and orthopnea were enhanced. He admitted in 1 on November. Body weight was 107.1kg. After admission, intravenous furosemide 80mg, 3x/day for the removal of body fluid was started, resulting to 1400-1800ml/day of urinary excretion at day 1 and 2. However, body weight was unchanged. At day 3, tolvaptan of oral 15mg/day was added. Thereafter, urine volume increased to 2000-3000 ml/day. Body weight decreased, resulting to the improvement of subjective symptoms and signs. Serum creatinine level increased to 7.94mg/dl, however. The values of serum sodium, potassium and chloride showed no significant changes.

Conclusion: For patients with chronic renal failure due to diabetes admitted to systemic edema and congestive heart failure, a combination of tolvaptan and furosemide showed a decrease in body fluid volume with suppressing the variation of the electrolyte, and postpone the induction of dialysis therapy.

Keywords: diabetes mellitus, chronic renal failure, systemic edema, congestive heart failure, tolvaptan, vasopressin V₂ antagonist

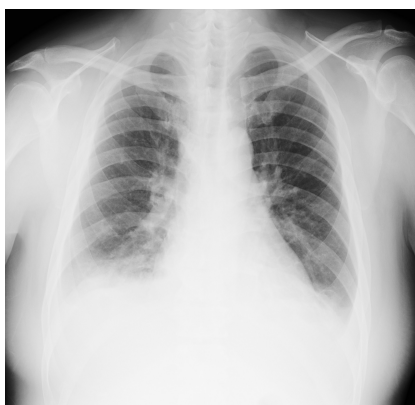


写真1 平成23年10月27日受診時の胸部X線

表1 平成23年10月27日の生化学的所見

総ビリルビン	0.2mg/dl	赤血球	296x10 ⁴ /mm ³
AST	22IU/l	ヘモグロビン	9.1g/dl
ALT	15IU/l	ヘマトクリット	26.7%
アルカリフォスファターゼ	349IU/l	血小板	27.2x10 ⁴ /mm ³
LDH	355IU/l	白血球	10600/mm ³
γ-GTP	19IU/l		
コリンエステラーゼ	209IU/l	C反応性蛋白	0.41mg/dl
クレアチニンキナーゼ	979IU/l		
クレアチニン-MB	27IU/l	尿蛋白	3+
トロポニンT	陽性	尿糖	2+
アミラーゼ	92IU/l	尿ウロビリノーゲン	±
中性脂肪	115mg/dl	尿ビリルビン	陰性
総コレステロール	215mg/dl	尿ケトン体	陰性
HDL-C	42mg/dl	尿 sediment	
LDL-C	150mg/dl	赤血球	5-9/HPF
血液尿素窒素	64.9mg/dl	白血球	10-19/HPF
クレアチニン	6.84mg/dl	上皮	<1/HPF
尿酸	6.7mg/dl	円柱	1-4/HPF
ナトリウム	141mEq/l		
カリウム	5.3mEq/l		
クロール	112mEq/l		
カルシウム	7mg/dl		
リン	6.9mg/dl		
総蛋白	5.7g/dl		
アルブミン	2.8g/dl		
血糖	147mg/dl		
ヘモグロビンA1c (JDS)	5.9%		

略語説明一覧

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

LDH：乳酸脱水素酵素

γ-GTP：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

HDL-C：高比重リポ蛋白コレステロール

LDL-C：低比重リポ蛋白コレステロール

全身浮腫、うっ血性心不全を合併した高度糖尿病性慢性腎不全に対してバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬、トルパブタンが有効であった 1 例

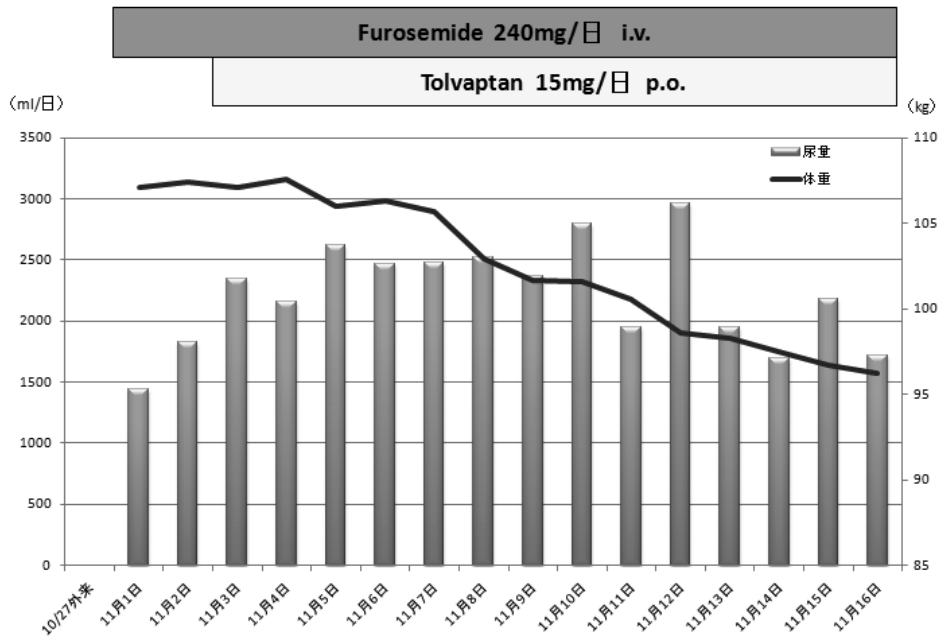


図1 尿量および体重の経時的変化 Furosemide：フロセミド、Tolvaptan：トルパブタン

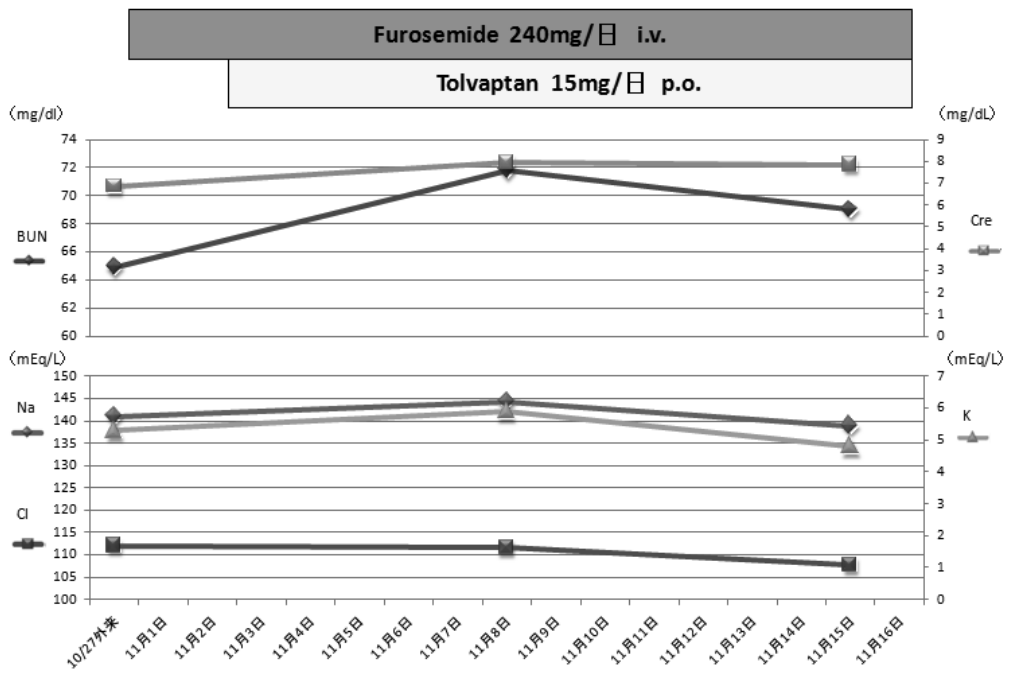


図2 血液尿素窒素 (BUN)、血清クレアチニン (Cre)、血清ナトリウム (Na)、血清カリウム (K)、血清クロール (Cl) 値の経時的変化

(2012/11/27受付)