

新規利尿薬 トルバプタン錠(サムスカ ®)の当院での使用経験に関して

尾道市民病院循環器内科

杉山 弘恭

当院における利尿剤

《静注薬》

- ・フロセミド
- ・ベネクトミン(ソルダクトン)
- ・ハンプ [持続投与用]

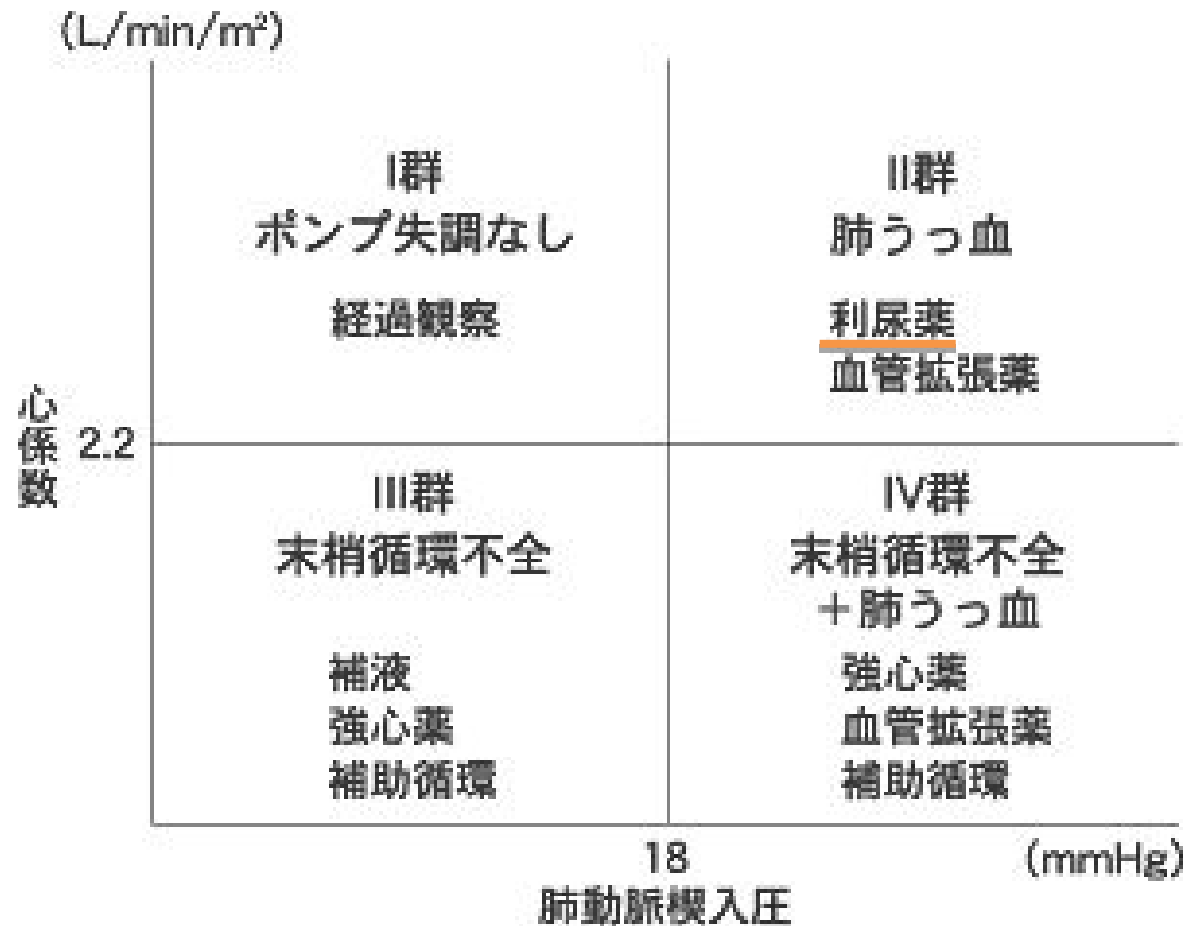
《内服》

- ・ラシックス
- ・ダイアート
- ・アルダクトン
- ・ルプラック
- ・フルイトラン
- ・プレミネント/コディオ/ミコンビ/エカード
(ARB+ヒドロクロロチアジド)

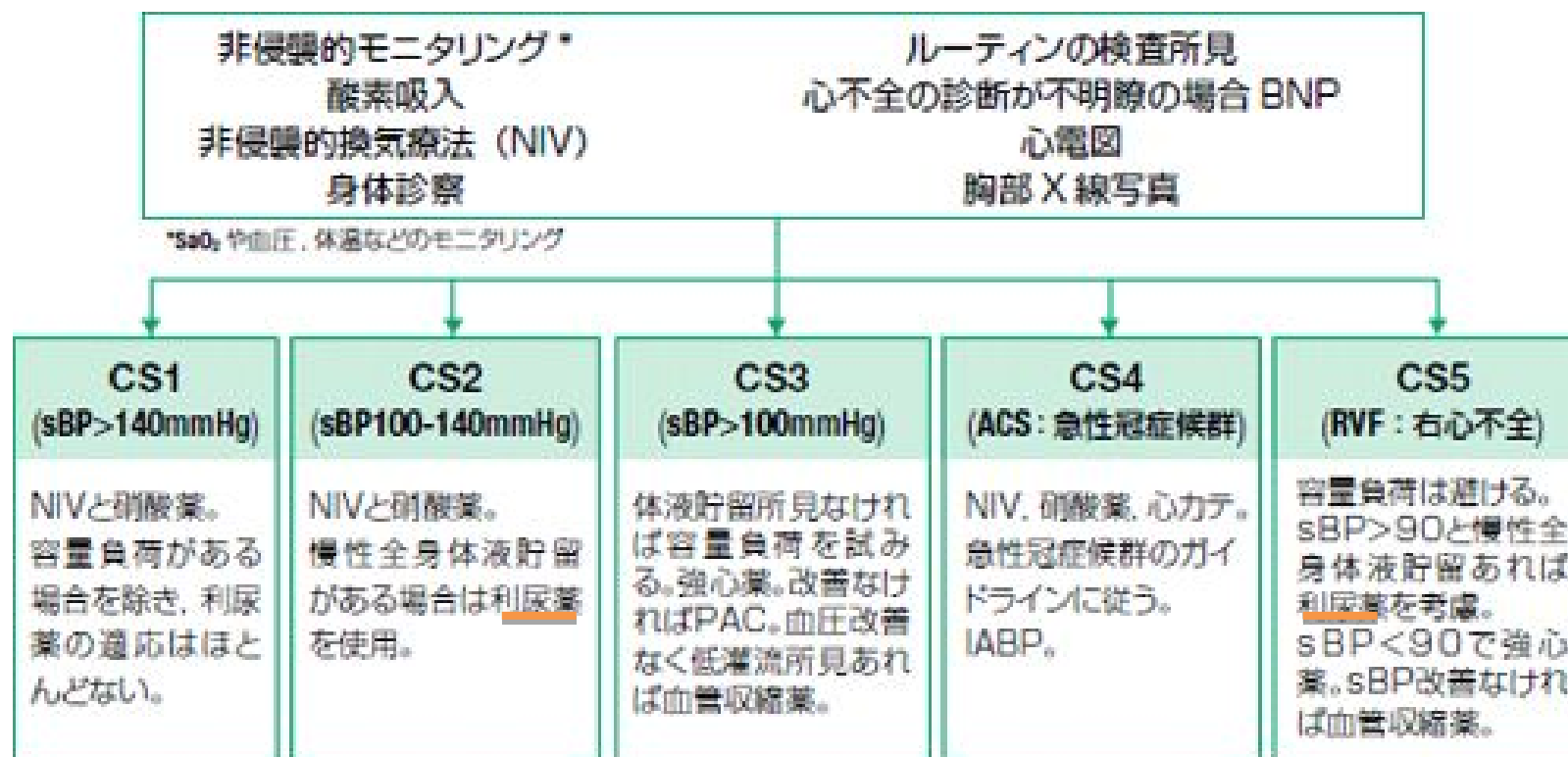
・サムスカ(トルバプタン) : 日本販売 2010年12月

心不全治療

- Forrester分類



クリニカルシナリオ (CS) に基づく 急性心不全治療



CS : clinical scenario

NIV : noninvasive ventilation

PAC : pulmonary artery catheter (肺動脈カテーテル)

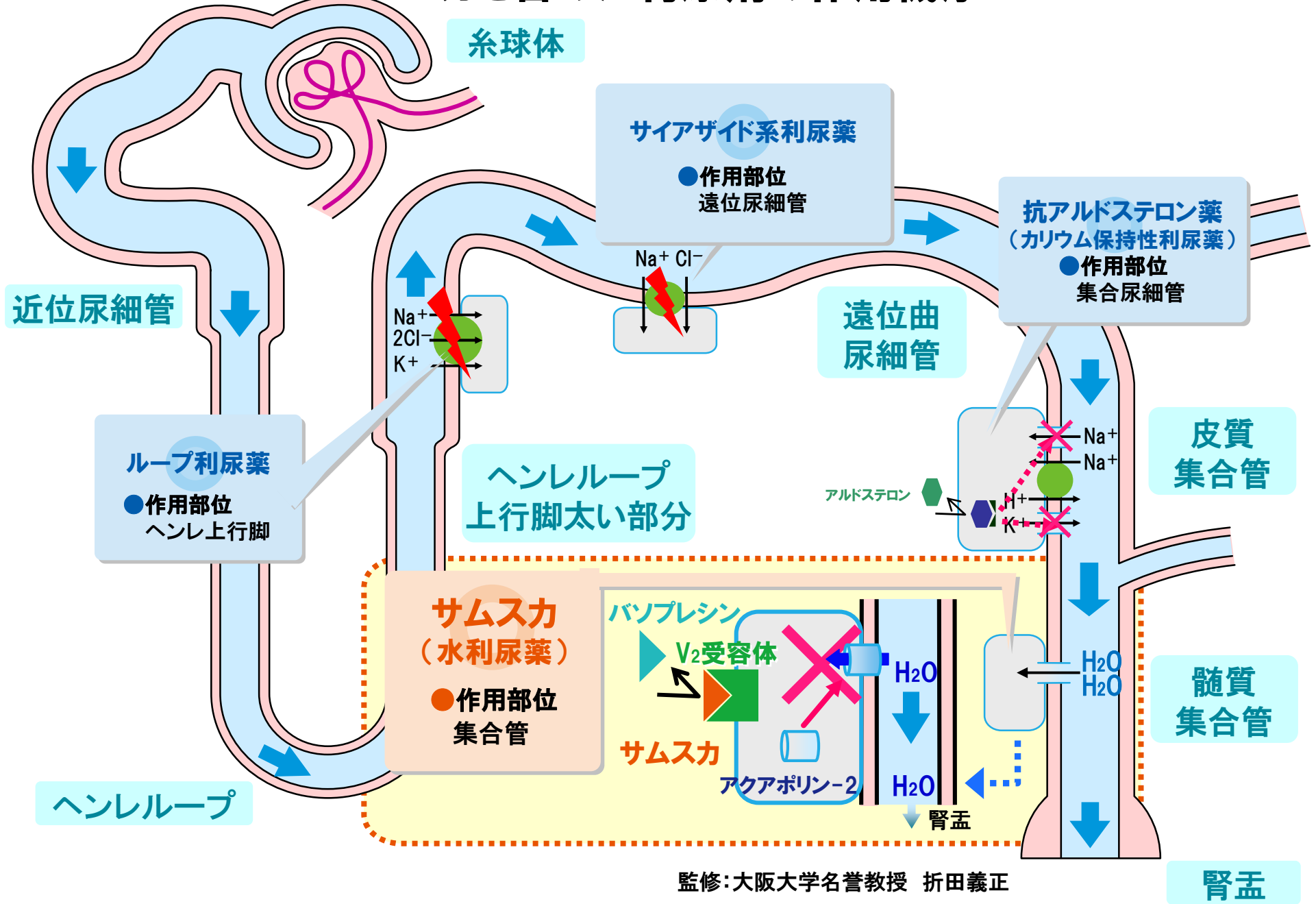
IABP : intraaortic balloon pumping (大動脈内バルーンポンピング法)

硝酸薬 : ニトログリセリンや硝酸イソソルビドなど。

強心薬 : ドブタミン、ミルリノンなど。

血管収縮薬 : ノルアドレナリンなど。

サムスカを含めた利尿剤の作用機序



監修:大阪大学名誉教授 折田義正

バソプレシン（抗利尿ホルモン）とは

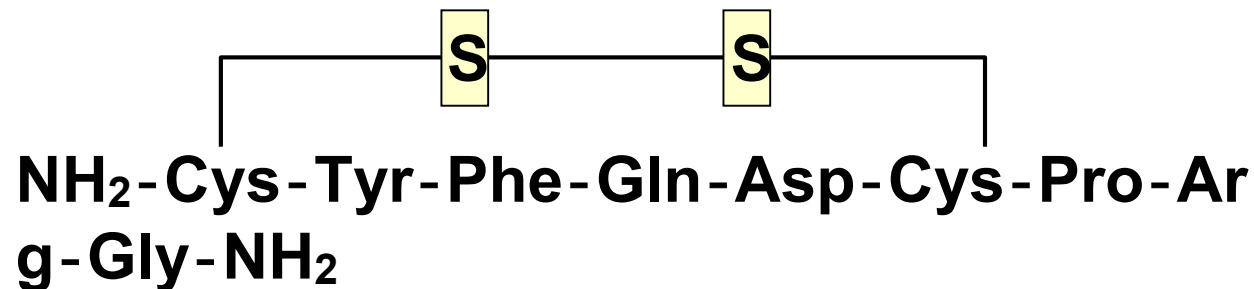
- 神経内分泌ホルモンの一種

- 抗利尿ホルモン

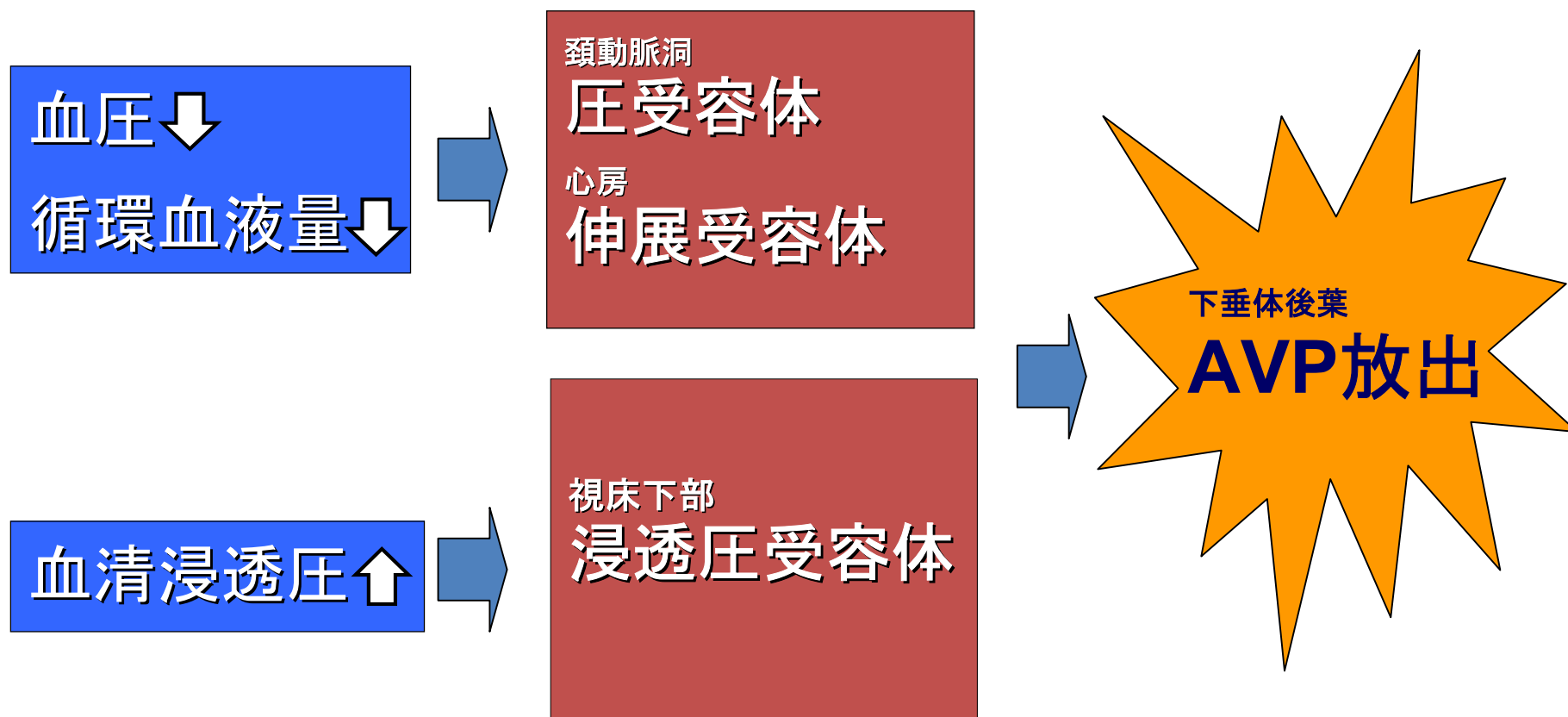
AntiDiuretic Hormone (ADH)

＝アルギニンバソプレシン

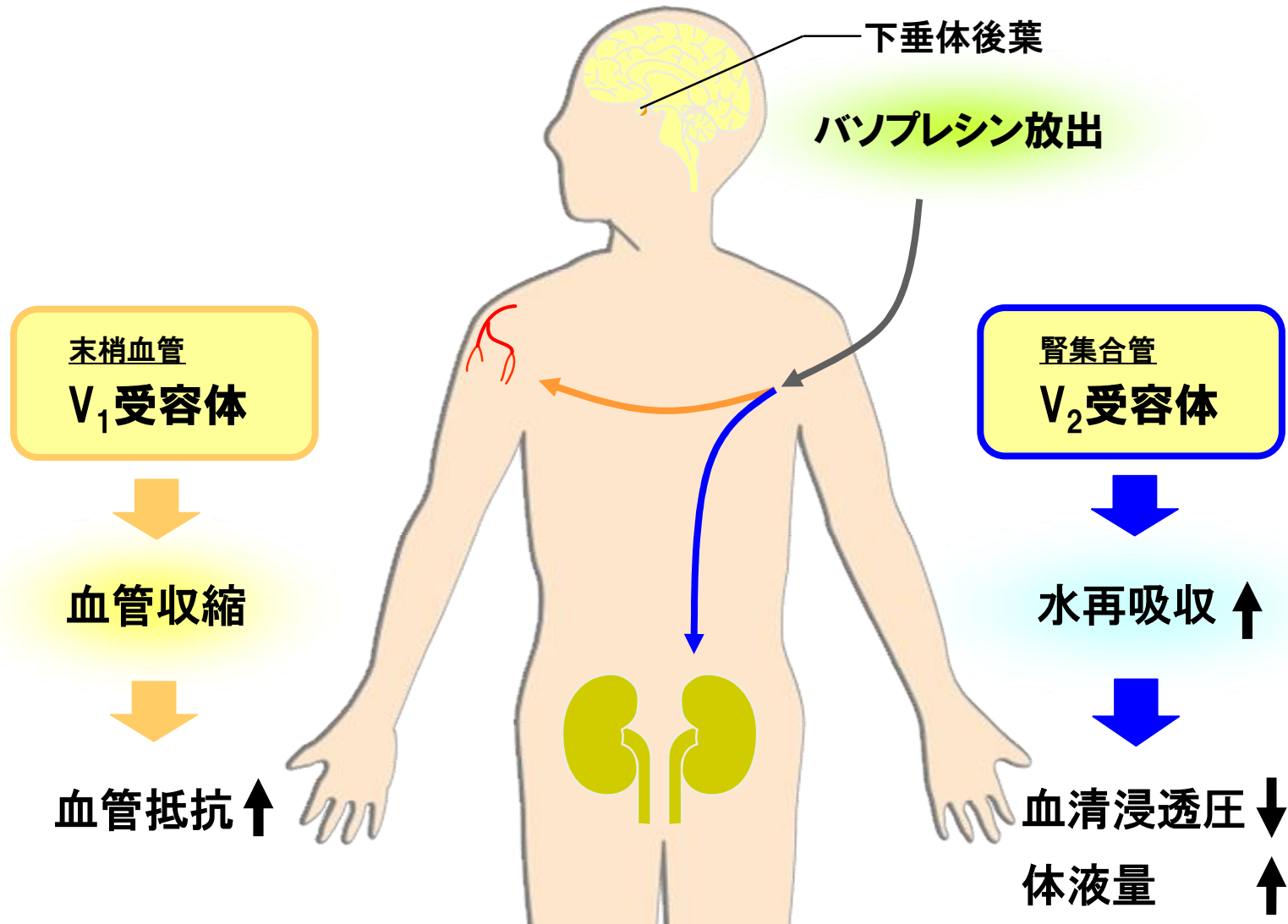
Arginine VasoPressin (AVP)



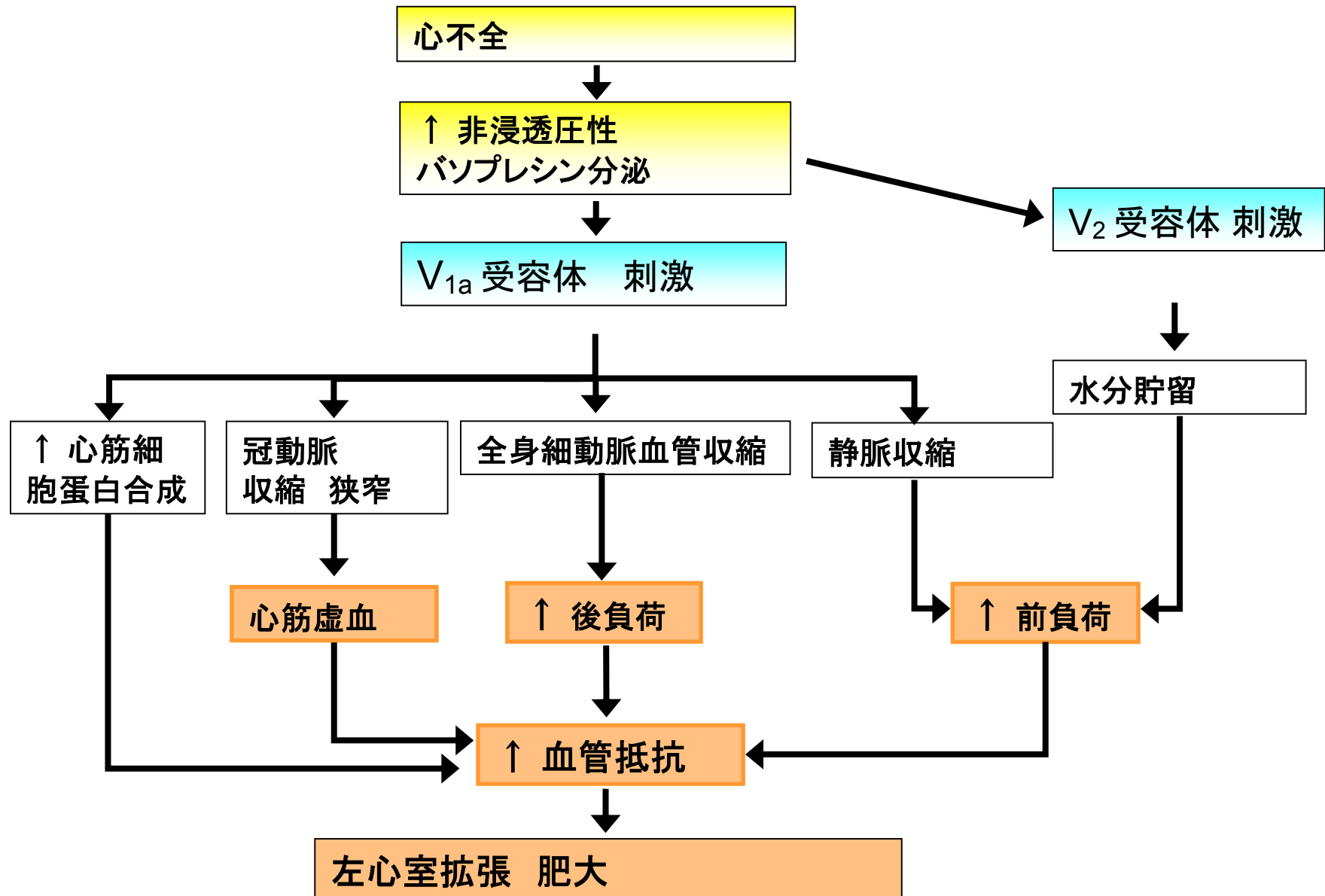
バソプレシンの分泌調節



バソプレシンの作用

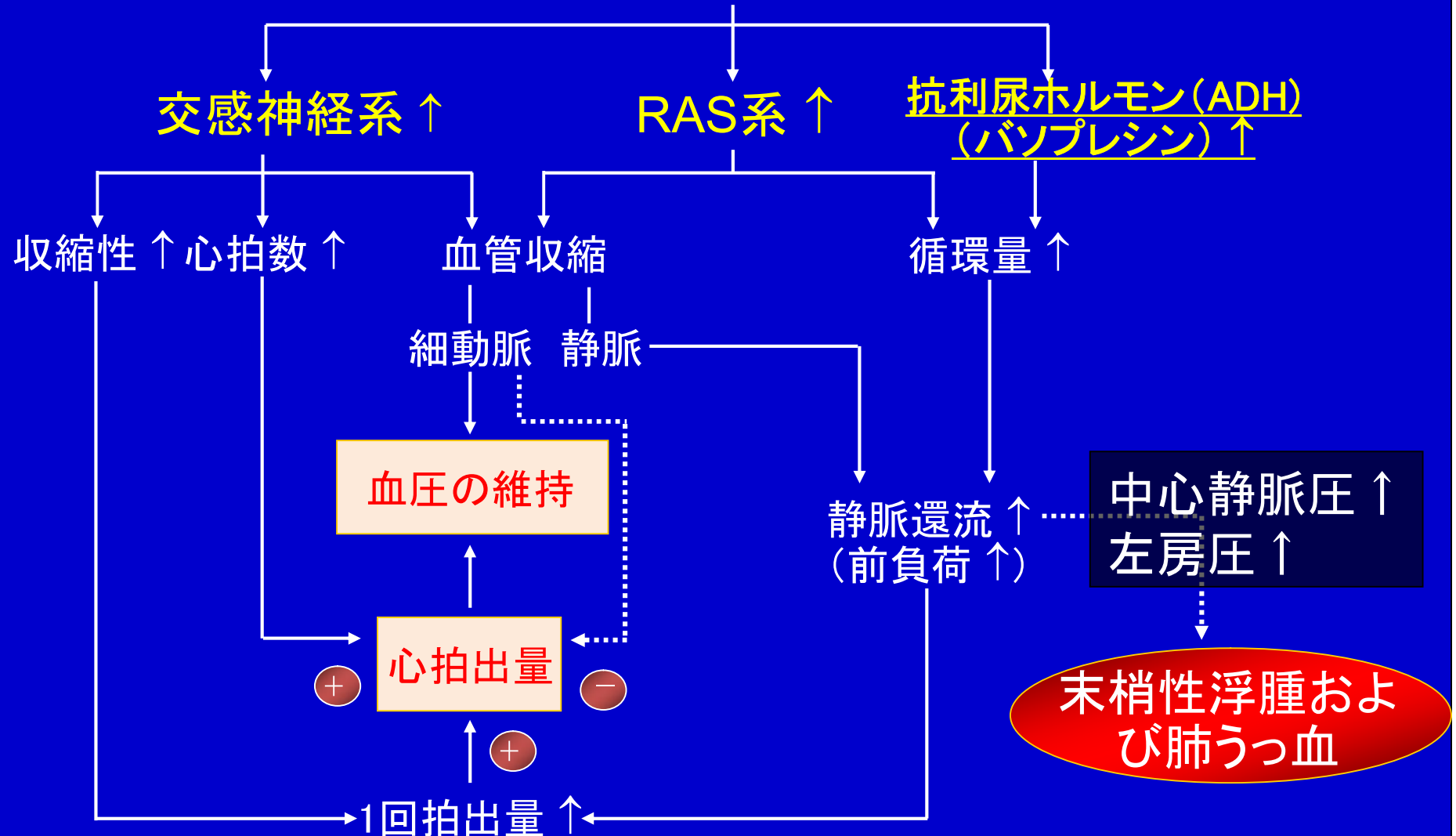


心不全でのバソプレシンの作用

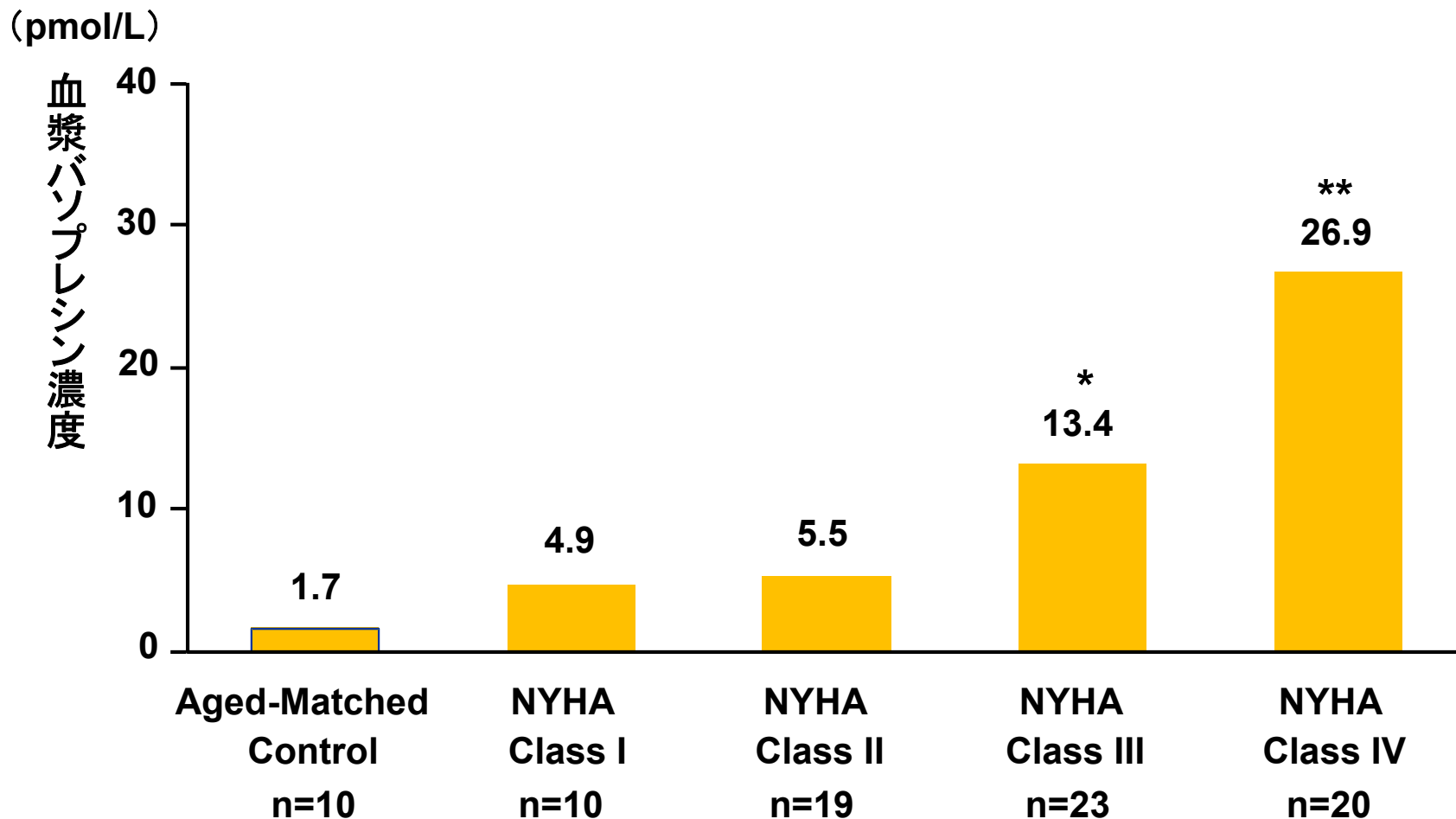


慢性心不全は神経体液性因子の亢進状態

心拍出量の低下



心不全重症度 (NYHA) 別にみた 血中バソプレシン濃度 (海外データ)

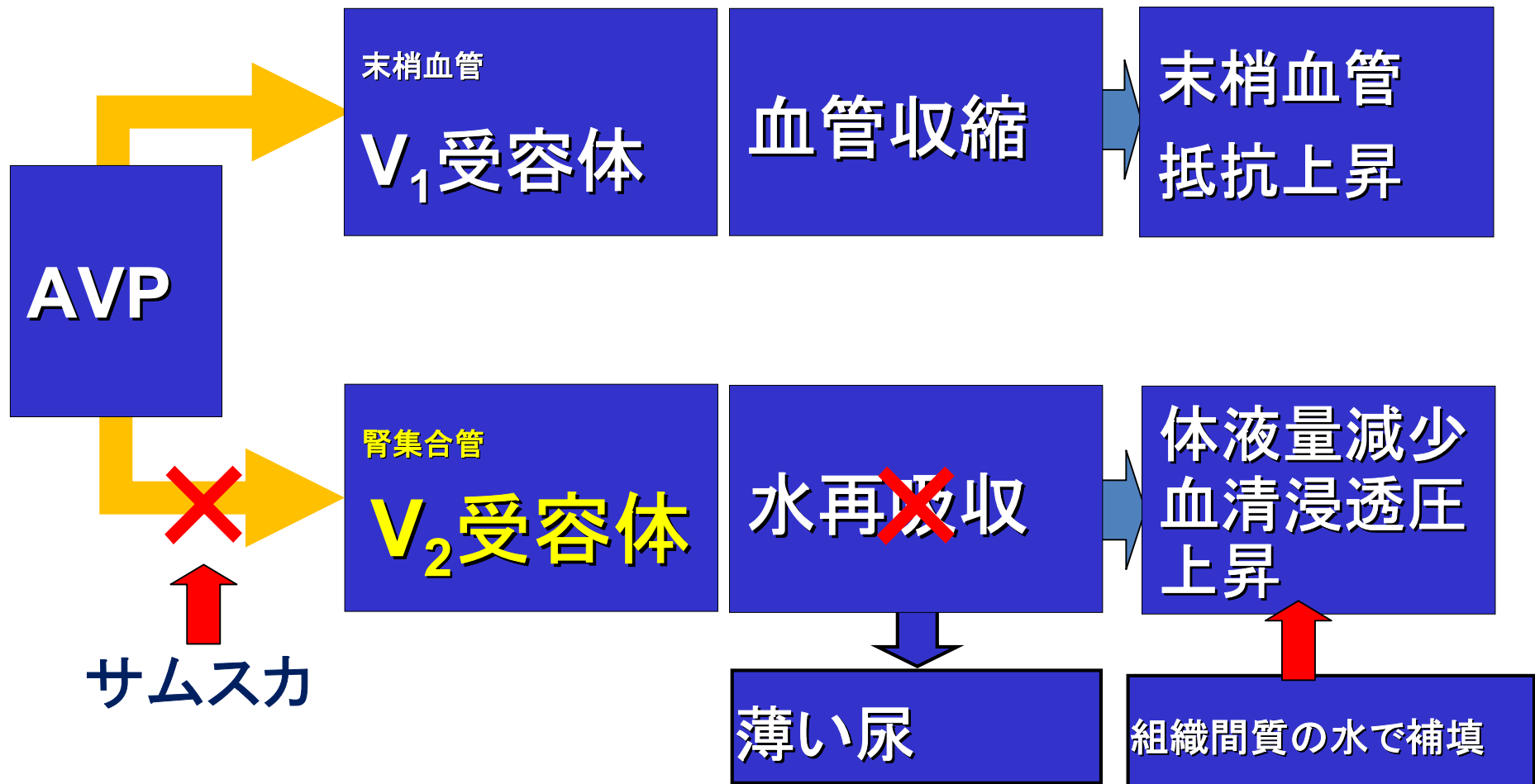


*P<0.05 vs control ; **P<0.001 vs control, Fisher's *t* test

AVPの薬理作用

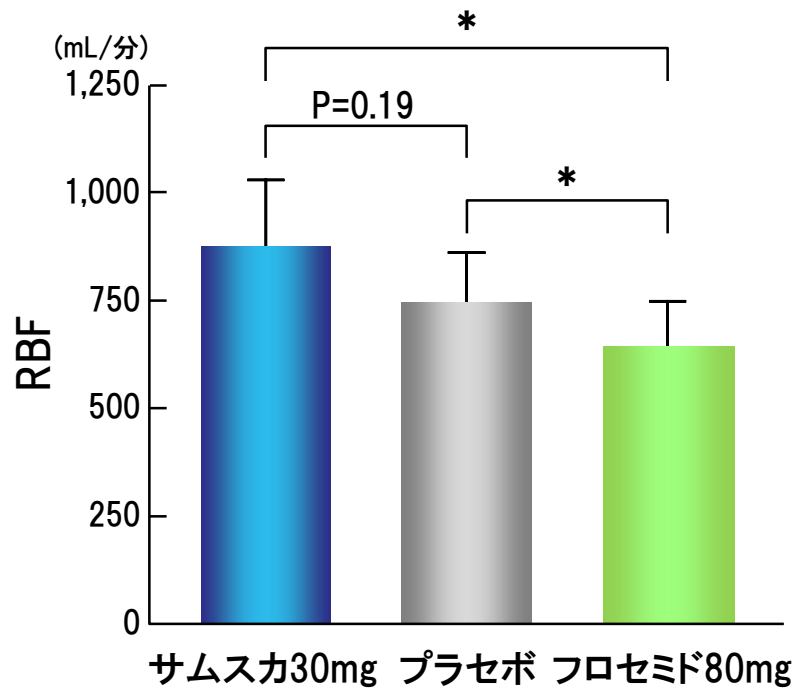


サムスカの薬理作用

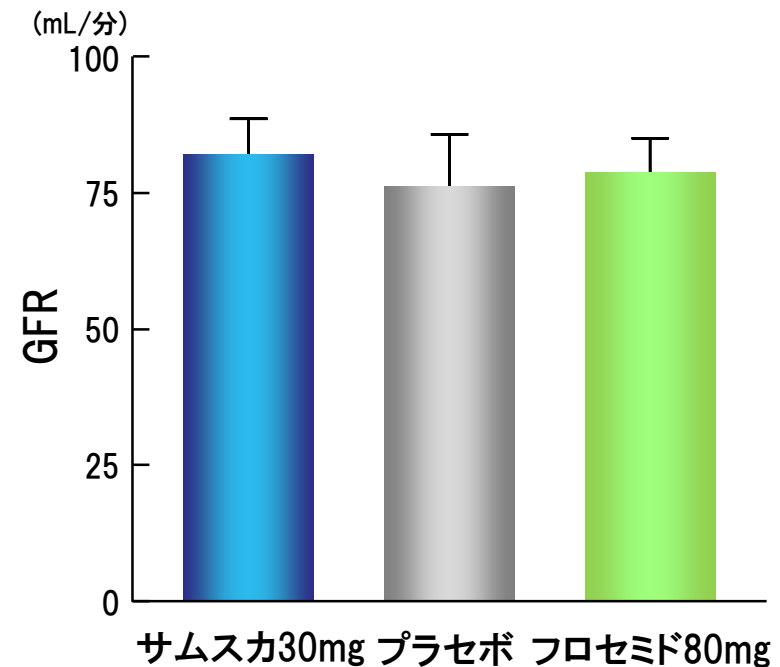


うっ血性心不全患者における腎血流量(RBF)、糸球体濾過量(GFR)に対する影響

試験概要: NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅲ度のうっ血性心不全患者14例。試験3日前入院し、カプトプリル、利尿薬、β遮断薬およびアスピリンの使用を中止。試験1日目にプラセボまたはトルバプタン30mgを単回投与し、3日目に他方の薬剤にクロスオーバーした。5日目に、被験者全員にフロセミド80mgを投与した。2日目と4日目はウォッシュアウト期間とした。RBF、GFRは、各薬剤投与9時間の平均値を測定した。(単施設無作為化非盲検プラセボ対照交叉法試験)



パラアミノ馬尿酸クリアランス



イヌリンクリアランス

n=14 Mean±S.E. *P<0.05 longitudinal analysis model

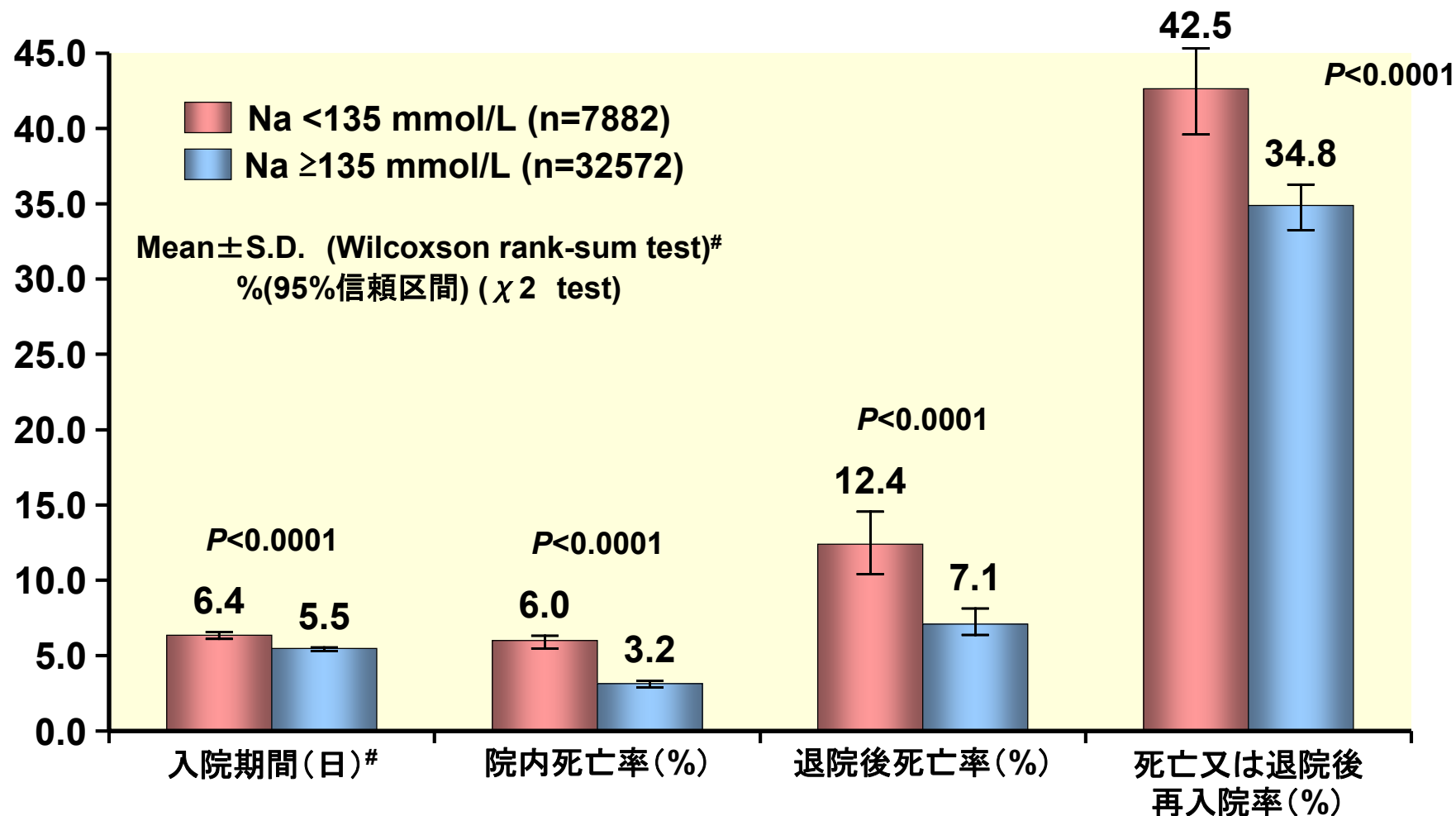
サムスカ群では、プラセボ群に比べて腎血流量(RBF)および糸球体ろ過量(GFR)において有意な差がみられませんでした。

心不全入院患者の血清Na濃度別 入院期間と転帰

OPTIMIZE-HF* (海外データ)

* The Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure registry.

試験概要:心不全入院患者の登録と成績改善プログラム、追跡データも含むレトロスペクティブの疫学調査。入院時血清ナトリウム濃度と臨床転帰の関係を米国の259施設、48,612人で解析。
患者背景:平均年齢73歳(男性48%) 白人74% 入院時利尿薬 ループ利尿薬60% サイアザイド系10% 低Na血症の割合20% 全体の入院死の割合3.8%



Na濃度135mEq/L未満群では、入院期間の延長、院内死亡率、退院後死亡率、死亡又は退院後再入院率が増加しました。

症例1 82歳 女性

慢性心不全憎悪で前医入院
腎機能悪化、無尿となり転院加療

転院時所見

心エコー: EF50%(びまん性に壁運動低下)
MR2度、TR2度(PG20mmHg?)

IVC18mm(呼吸変動低下)

ECG: HR125/分・整 2:1心房粗動

胸部XP: 左胸水++、右胸水軽度

腎機能: 普段のCre1.4-1.5

血圧100台、脈拍125/分、SpO₂ 98-99%8Lマスク

転院時 胸部XP



症例1 82歳 女性

慢性心不全憎悪で前医入院
腎機能悪化、無尿となり転院加療

転院時所見

心エコー: EF50%(びまん性に壁運動低下)

MR2度、TR2度(PG20mmHg?) IVC18mm

ECG: HR125/分・整 2:1心房粗動

胸部XP: 左胸水++、右胸水軽度

腎機能: 普段のCre1.4-1.5

内服: ラシックス60mg、アルダクトン50mg、ピモベンダン2.5mg

血圧100台、脈拍125/分、SpO₂ 98-99%8Lマスク

経過表

日付	1/15	1/26	1/27	1/28	1/29	1/30	1/31	2/1	2/2
2/3	外来	前医入院		当院転院					

尿量 2400 2100 900 ほぼ無尿 660 ↑ 130 ↓ 430 1900 ↑ 3100

BUN 36.2 39.6 (転院後は80 ↑) 54.8 64.2 80.5 81.2

75.2
Cre 1.5 1.7 2.4 2.6 2.8 2.3

Na 142 フロセミド20 1Ax2回 128 128 129
治療 135
K 5.7 4.5 3.9 5.3 6.0
フロセミド持続 (1/31~)(5A/日)
ハンブ少量(約0.01γ)

2/1~サムスカ1T
(15mg)

イベント

洞調律に。
夜、挿管。
胸水ドレナージ

経過表 その2

日付	2/13	2/14	2/15	2/16	2/17~
胸水増					
尿量	1300	2300 ↑	2600	1900	1600~1900
BUN	51.1			42.2	
36.0					
Cre	1.4			1.3	
1.2					
Na		133			132
131					
《治療》					
K		3.6			3.7
4.1					
off)					
		フロセミド持続継続中(2.5A/日)			(2/24 持続off)
		(2/8サムスカoff)	サムスカ0.5T再開		(3/4サムスカ
			(2/14~)		
			プレドパ3γ 再開(2/14~)		

症例2 85歳 女性

慢性心不全憎悪・慢性腎不全で前医入院
胸水増量傾向となり転院加療

転院時所見

心エコー: EF65%(左室肥大+)

AR moderate、AS moderate、MR mild-
moderate、

IVC拡張

ECG: HR60台/分・整 洞調律 左室肥大に伴うST-T変化
+

胸部XP: 両側胸水中等量

腎機能: 普段のCre1.5

血圧170、脈拍60/分・洞調律、SpO₂ 100%3l マスク

転院時 胸部Xp



症例2 85歳 女性

慢性心不全憎悪・慢性腎不全で前医入院
胸水増量傾向となり転院加療

転院時所見

心エコー: EF65%(左室肥大+)
張

IVC拡張

AR moderate、AS moderate、MR mild-
moderate

ECG: HR60台/分・整 洞調律 左室肥大に伴うST-T変化
+

胸部XP: 両側胸水中等量

腎機能: 普段のCre1.5

内服: ラシックス40mg、ARB、ACE-I、CCB2種類

経過表

日付 2/7 2/16 2/17 2/23 2/24 2/25 2/26 2/27

前医入院

当院転院

尿量 **600-700/日** **約700/日** **240 ↓** **90 ↓** **830** **800** **1000**

BUN 39.6 36.5 51 63

Cre 1.5 2.1 2.2 2.3

Na 131 132

130

K治療 5.1 5.6

5.5フロセミド1A→1.5A→2A/日 → 継続。→

2/17～ハンプ開始(約0.025γ→0.05γ)

2/18～サリペックス2ml/hr(2/24off)

2/23～ サムスカ0.5T(7.5mg)開始・継

続

2/23～ プレドパ3γ開始(2/25off)

血圧 160-180 140 130 160-200 ↑ 160

脈 50 50 40台 50 60

症例3 72歳 男性

当院外来通院中に慢性心不全憎悪で入院加療に。
陳旧性心筋梗塞(下壁)、徐脈性心房細動(3.1秒ポーズ)

薬剤歴:サルファ剤にアレルギーあり

(ループ利尿剤含め既存の利尿剤の使用はアレルギーの可能性あり
使用できず。)

入院時所見

心エコー:左心機能はほぼ正常範囲

TR severe IVC拡張

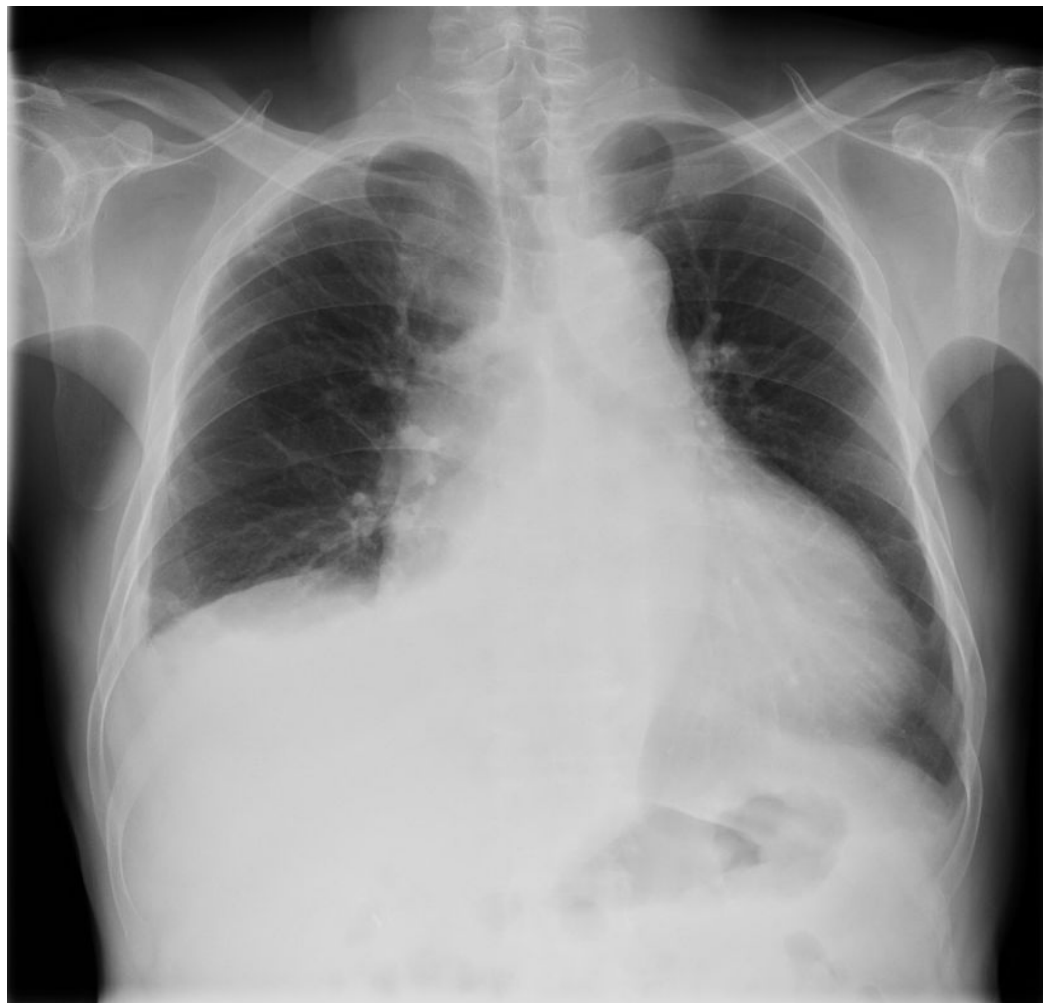
ECG:HR40台/分・不整 心房細動

胸部XP:胸水軽度+、心拡大+、肺うっ血±

腎機能:普段のCre0.7-0.8

血圧110、脈拍40台/分・心房細動、SpO2 99%2Lカヌラ

入院時 胸部xp



症例3 72歳 男性

当院外来通院中に慢性心不全憎悪で入院加療に。
陳旧性心筋梗塞(下壁)、徐脈性心房細動(3.1秒ポーズ)

薬剤歴:サルファ剤にアレルギーあり

(ループ利尿剤含め既存の利尿剤の使用はアレルギーの可能性あり
使用できず。)

入院時所見

心エコー:左心機能はほぼ正常範囲

TR severe IVC拡張

ECG:HR40台/分・不整 心房細動

胸部XP:胸水軽度+、心拡大+、肺うっ血±

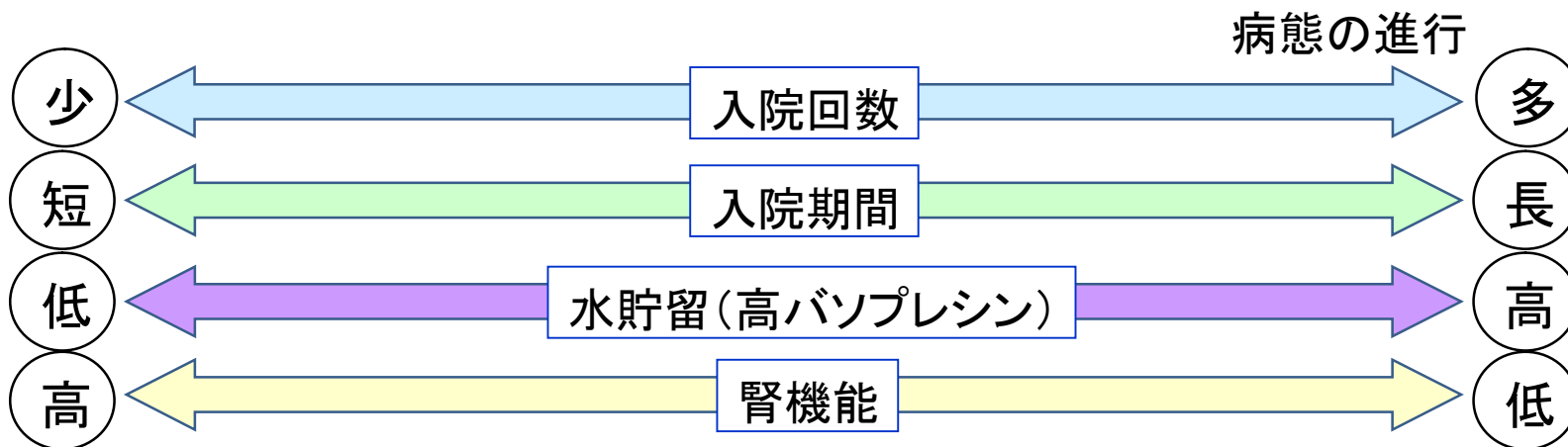
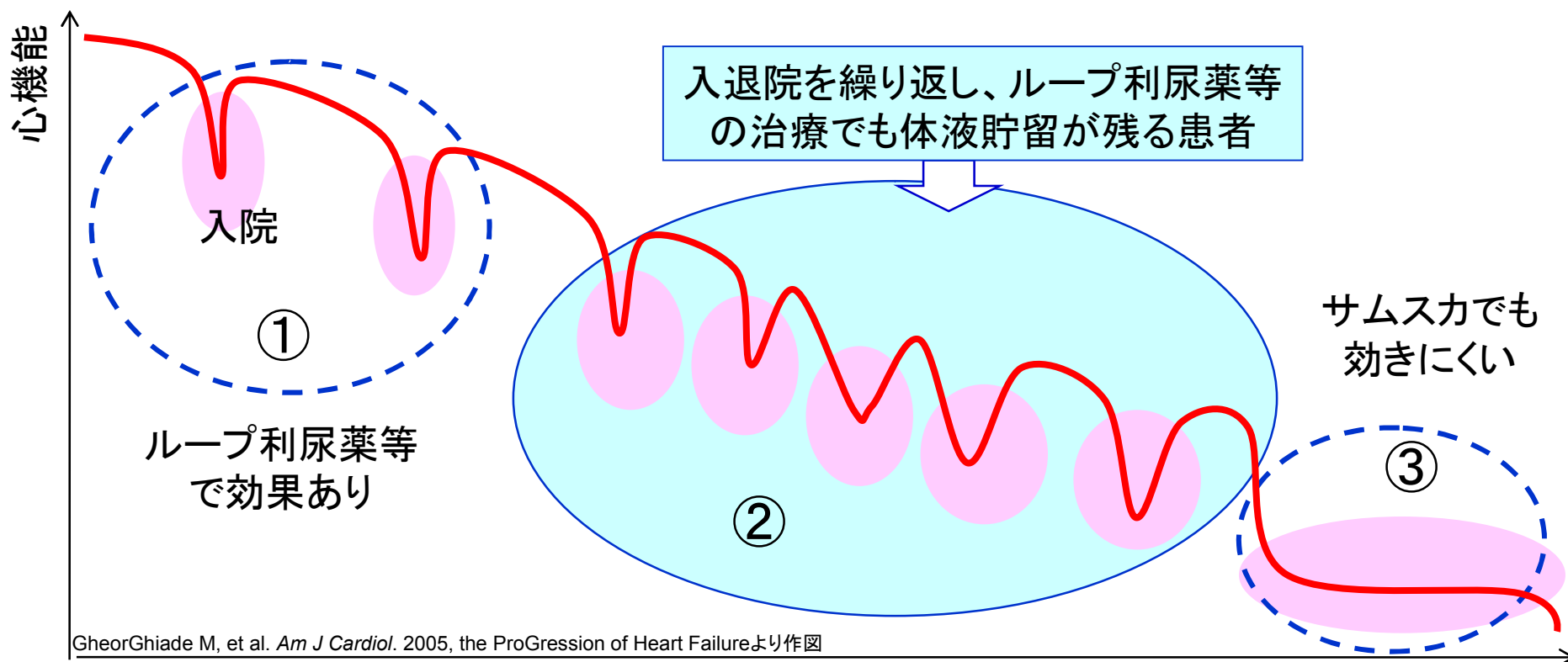
腎機能:普段のCre0.7-0.8

血圧110、脈拍40台/分・心房細動、SpO2 99%2Lカヌー

経過表

日付	7/26	7/27	7/28	7/29	7/30	7/31	8/7	8/10
	当院入院						退院	
尿量	730	3100 ↑	2400	1300	1600	1400	1200	
BUN	13.0		9.1		10.9		11.0	
Cre	0.85		0.68		0.72		0.80	
Na	141		140		142			
K	4.3		4.0		3.9			
Cl	110		110		109			
治療		酸素2Lカヌラ 安静					酸素off	
		サムスカ0.25T (7/27~)						
血压	110					110台		
脈	40台					40台		
SpO2	99%					98%		
体重	57.2kg					55.0		

サムスカの効果期待される患者



サムスカの効果が期待される症例

慢性心不全の増悪により入院した患者さんで、他の利尿薬を用いても体液貯留*があり、血清Na濃度が135mEq/L未満（AVP亢進による水貯留状態）、腎機能が保たれている（血清Cr<2mg/dl）患者

*胸水、腹水、下肢浮腫など

サムス力錠15mgの効能・効果及び用法・用量

〔効能・効果〕

ループ利尿薬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

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。（「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照）

〔用法・用量〕

通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕
- (2) 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。
〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕
- (3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。（〔臨床成績〕の項参照）
- (4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（7.5mg）から開始することが望ましい。（「1. 慎重投与(1)、(2)」の項参照）
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。（「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照）
- (6) CYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕
（「3. 相互作用」の項及び〔薬物動態〕の項参照）
- (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

サムス力錠15mgの 警告・禁忌を含む使用上の注意(その1)

〔警告〕

本剤投与により、急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3)高ナトリウム血症」の項参照)

サムスカ投与中のモニタリングについて

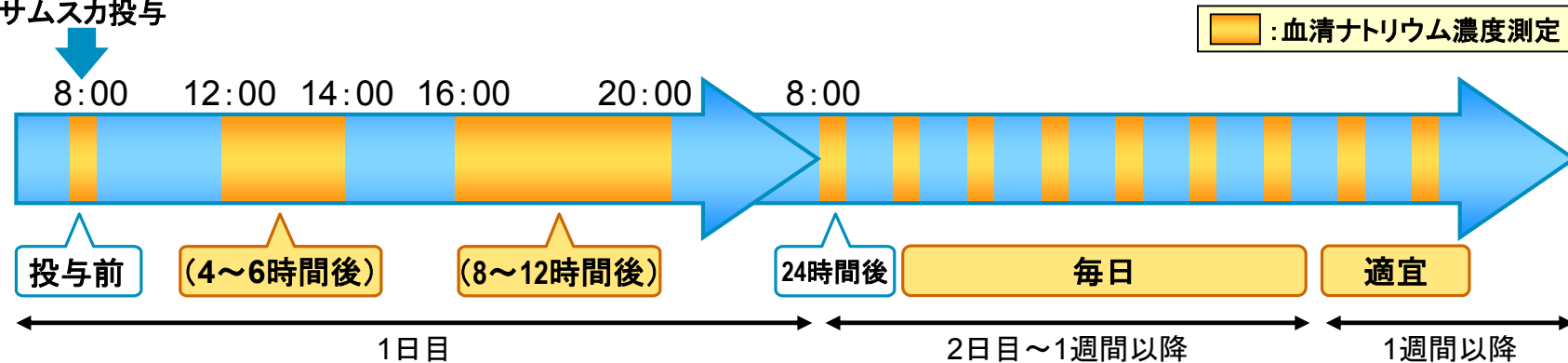
本剤は、入院下で投与を開始し、少なくとも血行動態、臨床症状等の安定、過度の水利尿や高ナトリウム血症・高カリウム血症等の有害事象が生じる危険性が高くないことが確認されるまでの期間は、入院を継続して、適切なモニタリングを実施する必要があります。

適切な血清ナトリウム濃度の測定

重要な 基本的注意

本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。

例)サムスカ投与



注意) 血清ナトリウム濃度の上昇が1日(24時間)当たり12mEq/Lを超えないように注意してください。必要に応じ、飲水量を増量させたり、輸液(5%ブドウ糖液)の投与をご検討ください。また、血清ナトリウム濃度が24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止してください。なお、可能な限り、投与前、24時間後の血清ナトリウム値の測定をお願いします。

その他 標準的なモニタリング内容(例)

- 尿量 ● 飲水量 ● 体重 ● 自覚症状(口渴, 倦怠感等) ● バイタルサイン(血圧, 脈拍数等)
- 他覚所見(診察; 皮膚乾燥, 粘膜乾燥等) ● 臨床検査値(Hb, Hct, K, Cr, BUN等)

※必要に応じて随時実施

サムスカ®錠を服用していただく時の**注意点**について

水分補給

本剤投与期間中に限り必要に応じて
水分制限を緩和してください。

〈患者への指導について〉

患者指導を行うにあたり、本剤の特徴を十分説明した上で、

「サムスカを服用すると尿量が増えることにより、のどが渇くことがよくあります。その場合には水分を補給してください。詳しくは担当医師に相談ください。」
とご説明ください。



血清ナトリウム濃度上昇の処置

- **24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止してください。**
必要に応じ、飲水量を増量させたり、輸液(5%ブドウ糖)により、血清ナトリウム濃度の上昇が1日(24時間)当たり12mEq/Lを超えないように注意してください。
- **高ナトリウム血症**(施設基準:正常域 ~ mEq/Lを超える血清ナトリウム濃度の上昇)が見られた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行ってください。

トルバプタン錠に期待する効果

既存の利尿剤では体液貯留がコントロール不十分な状態に、機序の異なる利尿作用、AVP亢進に対する作用が期待される。一定の基準を満たせば、血行動態・腎機能・電解質への悪影響が少ないなかでの利尿効果が期待される。

結語

当院でのトルバプタン錠(サムスカ)の経験はまだまだ少なく、有効例・投与のタイミングなどが、今後の課題である。