

博士課程用 (甲)

(様式4)

学位論文の内容の要旨

小野洋平 印

(学位論文のタイトル)

Clinical effect of long-term administration of tolvaptan in patients with heart failure and chronic kidney disease

(慢性腎臓病を合併した心不全患者におけるトルバプタン長期投与の臨床効果)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【背景と目的】

急性心不全におけるトルバプタンの有用性は多数報告されているが、慢性心不全における有用性は未だ十分に検討されていない。また慢性腎臓病 (CKD) を合併する心不全患者におけるトルバプタン長期投与の臨床的効果については未だ十分に検討されていない。このため、CKDを合併した心不全患者におけるトルバプタン長期投与の有用性を検討した。

【対象と方法】

急性心不全で入院となり、その後トルバプタンを長期投与された連続31症例をTLV groupとした。全症例で心不全入院歴がありCKDを合併していた。対象として心不全入院歴のあるCKDを合併した連続27例の急性心不全症例をConventional groupとした。腎機能および臨床経過を急性心不全の退院時およびその6カ月後において比較検討した。

【結果】

患者背景ではTLV groupとConventional group間において、年齢、基礎心疾患、心不全治療薬において有意差を認めなかった。またTLV groupとConventional groupにおいて血清クレアチニン値($1.72 \pm 0.83 \text{ mg/dl}$ vs. $1.44 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$; $p=0.133$)、eGFR($34.2 \pm 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ vs. $36.1 \pm 12 \text{ mL/min/1.73m}^2$; $p=0.598$)、BNP($1260 \pm 970 \text{ pg/ml}$ vs. $873 \pm 712 \text{ pg/ml}$; $p=0.093$)と2群間に有意差を認めなかった。また入院時の血行動態や心エコーデータ、HFrEFとHFpEFの比率において有意差は認めなかった。

心不全急性期の治療で硝酸薬、カテコラミン、NIPPVなどの使用率において2群間に有意差を認めなかった。TLV groupにおいてトルバプタン長期投与による電解質異常や肝障害などの副作用発現および途中離脱は認めなかった。退院6カ月後の心不全治療薬もトルバプタン投与の有無を除き有意差は認めなかった。退院時のフロセミド換算でのループ利尿薬投与量に差を認めなかった($50.3 \pm 29.6 \text{ mg}$ vs. $45.9 \pm 30.9 \text{ mg}$; $p=0.44$)。

退院時と退院6カ月後のeGFRの推移を評価したところ、TLV groupではeGFRはほぼ同程度に保持された($-1.1 \pm 8.3 \text{ mL/min/1.73m}^2$)のに対しConventional groupでは低下した($-7.4 \pm 10.4 \text{ mL/min/1.73m}^2$)。eGFRの変化量においてTLV groupとConventional groupでは有意差を認めた($P=0.01$)。また2群間に心不全による再入院および死亡は有意差を認めなかった。

【考察】

心不全において腎機能は予後規定因子の一つとされ、悪化を抑制することは重要である。トル

バプタン継続投与はCKDを有する慢性心不全症例での腎機能悪化を抑制する可能性が今回示唆された。トルバプタンの腎機能悪化抑制のメカニズムは複数のものが想定される。トルバプタンは水利尿薬であることから腎血流を減少させにくいこと、結果としてレニン-アンギオテンシン系を活性化させにくい点が考えられている。また心不全において中心静脈圧が上昇することから腎静脈圧も上昇し、間質への水分漏出をきたし尿細管機能を悪化させる腎うっ血も腎機能悪化に関連する。間質からの水分除去が可能なトルバプタンでは腎うっ血の改善も期待されている。

トルバプタン長期投与が心不全再入院を減少させる可能性も報告されている。本研究においては心不全再入院率は2群間で有意差を認めなかった。本研究の対象患者は退院時に40mg/day以上のフロセミドを内服していたこと、全例でCKDや心不全入院歴を有することなど心不全再入院のリスクを複数有していた。さらに後ろ向き研究であり患者背景に何らかの差がある可能性もあり、この点に関しては今後の大規模前向き研究が必要と考える。

【結論】

CKD合併心不全患者において、トルバプタン長期投与は腎機能の悪化を抑制する可能性が示唆された。この結論は大規模前向き試験において確認を要する。