様式(8)

論　文　内　容　要　旨

題目　Response Prediction and Influence of Tolvaptan in Chronic Heart Failure Patients Considering the Interaction of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Arginine Vasopressin

(慢性心不全患者におけるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系およびアルギニンバソプレッシンに対するトルバプタンの影響と利尿効果予測因子の検討)

著者　Muneyuki Kadota, Takayuki Ise, Shusuke Yagi, Takashi Iwase, Masashi Akaike, Rie Ueno, Yutaka Kawabata, Tomoya Hara, Kozue Ogasawara, Mika Bando, Sachiko Bando, Tomomi Matsuura, Koji Yamaguchi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata

平成28年発行　International Heart Journal誌に掲載予定

内容要旨

【目的】慢性心不全においては、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)や交感神経系の賦活化、およびアルギニンバソプレッシン(AVP)分泌亢進が病態を悪化させる。ゆえに薬物治療としてβ遮断薬やACE阻害薬などの長期予後改善効果が確立されている。これに対し体液貯留が増悪し非代償性心不全に至った症例に対する初期治療は利尿薬でのvolume reductionが基本となる。しかしながら既存の利尿薬は、RAAS・交感神経系の更なる賦活化といった問題がある事に加え、低Na血症などの電解質異常、腎機能悪化をきたすことが知られている。トルバプタンは腎集合管のバソプッレシンV2受容体に対する 拮抗作用により水利尿を行う新しい機序の利尿薬である。V2受容体拮抗薬は血管内外に貯留した自由水を腎臓から排泄させるため、既存のナトリウム利尿薬に比し RAAS を亢進させないことが過去に動物実験や健常者において報告されている。しかしながら慢性心不全患者に対するトルバプタン投与によるRAASへの影響や利尿効果の予測因子については確立されていないため、我々はこれを検討した。

【方法】2011年12月から2014年3月までに当院循環器内科へ入院された慢性心不全患者で、既存の利尿薬に抵抗性かつ体液貯留が残存している26名を対象

としてトルバプタン 15mg/日の経口投与を 7 日間行い、使用前後の理学所見、尿・採血データを検討した。平均年齢は 72±4 歳、NYHA 心機能分類はⅢが 52%、Ⅳが 19%であり、心エコーでの平均左室駆出率は 41%±17%、ループ利尿薬の使用量はフロセミドとして 75±66mg だった。基礎疾患は虚血性心疾患が 9 例、高血圧性心疾患が 5 例、拡張型心筋症が 5 例、弁膜症が 2 例を占めていた。

【結果】観察期間でトルバプタン投与後に体重、血漿 BNP 値は有意に改善した(P<0.05)。これに対し血漿レニン活性、血漿アルドステロン(PAC)値、血清電解質および BUN、Cr 値については有意差を認めなかった。またトルバプタンに対する利尿反応良好例(レスポンダー)を投与開始後 1 週間時点での体重 2kg 以上減少と定めたところ、レスポンダー群は非レスポンダー群に比し、トルバプタン投与前の尿浸透圧が有意に高かった(P<0.05)。また PAC/AVP 比がトルバプタン投与前後の尿増加量と有意な相関がみられた(P<0.05)。

【結論】トルバプタンは慢性心不全患者において、腎機能や電解質および RAAS に悪影響を与えずに体液貯留を改善した。また投与前の尿浸透圧が高値であること、アルドステロンに比しバソプレッシンが亢進していることがトルバプタンの効果予測因子であることが示唆された。

様式(11)

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第1288号	氏　名	門田　宗之
審査委員	主査：北川哲也 副査：玉置俊晃 副査：田中克哉		

題目　Response Prediction and Influence of Tolvaptan in Chronic Heart Failure Patients Considering the Interaction of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Arginine Vasopressin
(慢性心不全患者におけるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系およびアルギニンバソプレッシンに対するトルバプタンの影響と利尿効果予測因子の検討)

著者　Muneyuki Kadota, Takayuki Ise, Shusuke Yagi, Takashi Iwase, Masashi Akaike, Rie Ueno, Yutaka Kawabata, Tomoya Hara, Kozue Ogasawara, Mika Bando, Sachiko Bando, Tomomi Matsuura, Koji Yamaguchi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata
平成28年発行　International Heart Journal 誌に掲載予定
(主任教授　佐田政隆)

要旨　慢性心不全においては、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)や交感神経系の賦活化、およびアルギニンバソプレッシン(AVP)分泌亢進が病態を悪化させる。体液貯留が増悪し非代償性心不全に至った症例に対する初期治療は利尿薬での体液量減少が基本となるが、既存の利尿薬は、RAASの更なる賦活化といった問題がある事に加え、低Na血症などの電解質異常、腎機能悪化をきたすことが知られている。トルバプタンは腎集合管のバソプッレシン V2 受容体に対する拮抗作用により水利尿を行う新しい

機序の利尿薬である。V2受容体拮抗薬は血管内外に貯留した自由水を腎臓から排泄させるため、既存のナトリウム利尿薬に比しRAASを亢進させないことが報告されている。しかし、慢性心不全患者に対するトルバプタン投与による RAAS への影響や利尿効果の予測因子については確立されていない。

申請者らは、2011年12月から2014年3月までに徳島大学病院循環器内科に入院した慢性心不全患者で、既存の利尿薬に抵抗性かつ体液貯留が残存している 26 名を対象としてトルバプタン15mg/日の経口投与を7日間行い、使用前後の理学所見、尿・採血データを検討した。得られた結果は以下のとおりである。

（1）トルバプタン投与後に体重、血漿BNP値は有意に改善した($P<0.05$)。これに対し血漿レニン活性、血漿アルドステロン(PAC)値、血清電解質およびBUN、Cr値については有意差を認めなかった。

（2）トルバプタンに対する利尿反応良好例(レスポンダー)を投与開始後1週間時点での体重2kg以上減少と定めたところ、レスポンダー群は非レスポンダー群に比し、トルバプタン投与前の尿浸透圧が有意に高かった($P<0.05$)。またAVP/PAC 比がトルバプタン投与前後の尿増加量と相関がみられた($P<0.05$)。

以上の結果から、新規利尿薬トルバプタンが、慢性心不全患者において、腎機能や電解質およびRAASに悪影響を与えずに体液貯留を改善し、その効果予測因子が投与前の尿浸透圧が高値であること、アルドステロンに比しバソプレッシンが亢進していることであることが明らかとなった。本研究は、心不全に対する治療戦略の新しい可能性を示したことから、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。