

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	木村和広
論文審査担当者	主査 今村 浩 副査 山田 充彦・桑原 宏一郎
論文題目 Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure (高齢急性非代償性心不全患者へのトルバプタン早期投与は腎機能を保護する)	
(論文の内容の要旨)	
【目的】 人口の高齢化に伴い心不全患者は増加の一途にある。心不全治療においてループ利尿薬の使用は不可欠であるが、しばしば腎障害を引き起こし、用量依存性の予後悪化との関連も報告されている。水利尿薬トルバプタンの腎保護効果の可能性が注目されているが、それを前向き無作為比較試験で示したデータはない。本研究の目的は、実際の臨床現場における高齢者急性非代償性心不全患者の治療で、トルバプタンの追加投与が、従来のループ利尿薬フロセミドを中心とした治療と比較し、腎機能にどのような影響を与えるかを明らかにすることである。	
【方法】 対象は急性非代償性心不全で入院した連続 52 症例(平均 83.4 ± 9.6 歳)で、急性冠症候群や透析患者は除外とした。対象患者は入院順に交互割付で、トルバプタン追加群(n = 26)とフロセミド増量群(n = 26)に割付した。トルバプタン群のループ利尿薬投与はフロセミド 20mg/日で固定し、トルバプタンは入院後 24 時間以内に投与、用量は主治医の判断とした。フロセミド群は主治医の判断で適宜追加投与とした。主要評価項目は入院後 7 日間の worsening renal function (WRF: 血清クレアチニンのベースラインから 0.3mg/dL 以上の上昇)発現率とした。	
【結果】 トルバプタン群のトルバプタン初期投与量は 8.37 ± 2.44mg/日であった。フロセミド総投与量は、トルバプタン群 124.2mg、フロセミド群 299.6mg であった(p < 0.001)。主要評価項目である入院後 7 日以内の WRF 発現率は、トルバプタン群で有意に低かった(トルバプタン群 26.9% vs. フロセミド群 57.7%, p = 0.025)。また、持続性 WRF(退院時も継続する WRF)、遅発性 WRF(入院 5 日目以降に発現した WRF)ともに、トルバプタン群で発現率が低かった。持続性 WRF と一過性 WRF 発症患者における退院後 90 日間の心臓死および心不全再入院率を比較すると、持続性 WRF 発症患者で有意に高かった。遅発性 WRF と早発性 WRF 発症患者における退院後 90 日間の心臓死および心不全再入院率を比較すると、遅発性 WRF 発症患者で有意に高かった。	
【考察】 本研究の大きな特徴は、平均年齢 83.4 歳と非常に高齢の心不全患者を対象としていることである。我々のデータは今後到来が予想される高齢者心不全パンデミック時代に重要な予見を与えるものとなる可能性がある。 このような実臨床世界の高齢非代償性心不全患者において、入院後 24 時間以内のトルバプタン投与は、WRF 発現率を低下させた。WRF 発現の原因の一つとして、治療初期の血圧低下が挙げられているが、本研究でも入院 1 日目から 2 日目の収縮期血圧の変化は、トルバプタン群で血圧が保持されていたのに対し、フロセミド群では有意に低下していた。また、血中尿素窒	

素/血清クレアチニン比(BUN/Cr)の上昇や尿中尿素排泄分画(FEUN)の低下が、トルバプタン群で有意に少なく、循環血漿量や腎血流が保持されていることが示唆された。水利尿薬であるトルバプタンは血行動態を変化させにくいということが、腎保護に有効に働いていると考えられた。

高齢急性非代償性心不全患者を対象とする前向き無作為比較試験を施行し、入院 24 時間以内のトルバプタン投与することで、ループ利尿薬投与量を減らし、WRF 発現率を有意に減らすことが示された。持続性 WRF と遅発性 WRF 発症患者では、退院後 90 日以内の心臓死および心不全再入院を増やすという結果が得られたが、トルバプタン群ではこれらの予後の悪い WRF 発現を有意に抑えた。