

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 勝 又 真 理

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 病態制御内科学

審 査 員

主 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	矢尾 正祐
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	山中 竹春
副 査	横浜市立大学大学院医学研究科准教授	山川 正

学位論文:

## 心不全合併慢性腎臓病患者におけるトルバプタンの効果

Effects of Tolvaptan in patients with chronic kidney disease and chronic heart failure

論文内容の要旨:

**【序論】** バソプレシン(antidiuretic hormone : ADH)は腎集合管において  $V_2$  受容体に結合すると、アクアポリン 2 の管腔側への発現を介して水の再吸収に作用する。トルバプタンはバソプレシン  $V_2$  受容体に拮抗する新しい作用機序の利尿薬であり、バソプレシンによる水の再吸収を阻害して利尿効果を発揮する(Costello-Boerrigter et al. 2006)。既存の利尿薬のみでは効果不十分な心不全における体液貯留の治療薬として使用され、腎機能低下により体液貯留をきたしやすい慢性腎臓病(CKD)患者においても効果が期待される利尿薬であるが、CKD におけるトルバプタンの効果についての見地は未だ確立されていない。本研究ではトルバプタン治療が行われた慢性心不全を伴う CKD 患者における臨床諸因子の変動を解析し、実臨床における有用性について後方視的に評価を行った。

**【対象・方法】** 慢性心不全を合併した CKD 症例で、追加治療としてトルバプタンを投与された 21 名の症例について解析を行った。トルバプタンは既に投与されていた他の利尿薬と併用して連日追加された。トルバプタン内服前と 1 週間後の体重、平均尿量、血圧、尿比重、尿浸透圧、尿中ナトリウム排泄、血清クレアチニン濃度、推定糸球体濾過量(eGFR)、血清ナトリウム濃度、脳性ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide : BNP)、ヒト心房性ナトリウムペプチド(human atrial natriuretic peptide : hANP)、ADH の経過について、Wilcoxon 順位和検定を用いて比較した。また、体重変化量や血清ナトリウム濃度変化量に相関する因子の有無について、心駆出率や下大静脈径(inferior vena cava diameter : IVCD)も含めて検討し、解析には Spearman の順位相関係数を用いた。

**【結果】** 1週間のトルバプタンの内服によって、有意に体重は減少し、尿量も増加した(いずれも  $p < 0.001$ )。尿浸透圧は 1 週間にわたって有意な低下を認めた。尿中ナトリウム排泄量(尿中ナトリウム/尿中クレアチニン比)と尿中ナトリウム排泄率は 4 時間後には有意に増加し、8 時間後でより顕著な増加を示した。血清クレアチニン濃度は 1 週間でやや上昇( $p = 0.012$ )、eGFR は低下した( $p = 0.008$ )。血清ナトリウム濃度についても 1 週間で有意な上昇を認めた( $p = 0.002$ )。血圧、BNP、hANP、ADH の変化は有意ではなかった。1 週間の体重変化量は、内服前の尿浸透圧( $r = -0.479$ ,  $p = 0.038$ )、尿量( $r = -0.48$ ,  $p = 0.028$ )、IVCD( $r = -0.622$ ,  $p = 0.017$ )に負の相関を示した。また、血清ナトリウム濃度の変化量は、内服前の血清ナトリウム濃度に負の相関を示した( $r = -0.546$ ,  $p = 0.01$ )。可逆性の肝機能異常と軽症の脳梗塞により、2 症例が途中で内服中止に至った。

**【考察】** トルバプタンは CKD 症例においても、利尿が増加して 1 週間で有意に体重を減少させ、体液貯留の改善に有効である可能性が示された。CKD においてもトルバプタンが利尿効果を発揮する要因としては、トルバプタンは血清や尿中の蛋白量の影響を受けないことや、集合管主細胞の血管極側から作用するため GFR の影響も比較的受けにくいと考えら

れること、さらにはトルバプタンによって腎うっ血が改善することによりフロセミド抵抗性が改善する可能性が考えられる(Mullens et al. 2009). 尿細管間質障害が軽微な症例はトルバプタンのレスポonderであることが報告されているが(Sato et al. 2014), 高い尿濃縮力を有することはトルバプタンが作用する集合管を含む尿細管間質の機能が残存していることを示唆するため、尿浸透圧が体重減少に相関したと考えられた。尿量や IVCD の値が高い症例では、血管内容量が増加あるいは保たれているために利尿効果が得られやすい可能性が考えられた。本研究では血清クレアチニン濃度のわずかな上昇を認めたが、トルバプタンは腎血流や糸球体濾過量を減少させないとの報告(Costello-Boerrigter et al. 2006)のほか、多くの臨床研究ではトルバプタンによる有意な腎機能の悪化は認めなかったことが報告されており、他の利尿剤と比較して腎への悪影響が少ない可能性がある。また、トルバプタン内服後には低ナトリウム血症の是正効果も得られ、特に、内服前の血清ナトリウム濃度が低いほど1週間後の上昇が大きかった。心不全ではADH分泌が亢進し(Valania et al. 2011), ADH 過剰によって低ナトリウム血症が引き起こされていた可能性も考えられた。本研究では可逆性肝機能障害と軽症脳梗塞のためにトルバプタンの内服を中止された症例を含んだ。いずれも致命的病態ではなかったが、有害事象に留意して症状や検査の経過を追う必要がある。

#### 審査結果の要旨:

上記の論文要旨の説明に続いて、以下の質疑応答がなされた。

まず、山川 正副査から以下のような論評と質問がなされた。

- 1) 対象症例の入院目的についての記載を研究報告書に追記する方が好ましい。対象症例のもともとの入院目的は何であったのか。
- 2) トルバプタンの利尿効果と尿浸透圧が予測因子になることについては既に報告が出ているようであるが、今回の研究で一番言えることは何か。
- 3) 血清カリウム濃度が低下したという報告はないか。
- 4) 今回の研究は1週間のみでの評価であるが、1~2年後でみた評価はどうであるか。

これらに対してそれぞれ以下のような回答がなされた。

- 1) 外来通院加療のみでは体液貯留症状のコントロールが困難であった教育入院目的の症例や、溢水の加療目的の症例が主体であった。ただし、著しい心不全症状を呈する症例については直ちに治療にとりかかるためトルバプタン内服前の尿量が不明であったり、他の利尿剤の増量を行った場合もあるため、対象から除外された。このため本研究の対象症例は比較的心不全症状の程度が軽症であった症例が中心であった。
- 2) 過去の論文は尿浸透圧の関連についてレスポonderとノンレスポonderとの間の有意差を報告したものであったが、今回の研究では尿浸透圧と体重変化量の相関を評価した点で一つ違いがある。効く、効かないの二分化評価でなく、どの程度の症例でどの程度の効果が出るかの評価を試みるものである。次に、低ナトリウム血症の是正効果を報告できたことについても、既存薬のフロセミドで低ナトリウム血症が問題とされることを踏まえると、有益な報告であったと考える。

3) 血清カリウム濃度については、本研究対象や過去の報告でも有意な影響は報告されていない。

4) 循環器領域の報告では長期的効果について既存治療と有意な差は認めなかったとの報告が出ている。CKDにおいてはその薬価が高価であることや血液透析導入により利尿剤の使用が減ることもあり、短期でトルバプタンが中止される場合が多く、数ヶ月～数年単位の評価ができずにまだ見地は確立されていない。

続いて、山中竹春副査より以下のような論評がなされた。

1) 21例の対象症例の選択理由が不明瞭である。シェーマとして対象症例と除外理由についての記載が必要である。

2) 過去の類似研究のエンドポイントや、同様の研究対象においてこれまでどのような研究が行われてきたのか、今回の研究が特異なエンドポイントを用いているのか、などの点を含めてオーバービューが必要である。

3) コントロールのデータがないため、今回の研究の変化が有意なものであるのかが評価できない。比較対象があれば、よりトルバプタンの効果を示すことができる。

また、論評の中で以下の質疑もなされた。

1) 主要評価項目として何を一番とするか。

2) トルバプタン以外の治療としてはどのようなものがあるか。他の治療については実際に今のプラクティスでもそうしているか。

これらの質疑に対して以下の回答がなされた。

1) 尿量変化をみるか体重変化をみるかの問題について中間審査でも指摘があったが、個々の飲水量のデータが不正確であったため、今回は体重変化を評価することとした。

2) 他の治療としては、既存薬(フロセミド)をさらに増量する方法がある。主治医の意向もあるが、最近ではトルバプタンを追加する、あるいはトルバプタンも追加してフロセミドを増やすこともある。

最後に、矢尾正祐主査より以下のような論評と質問がなされた。

1) CKD 症例における体液貯留に対する治療アルゴリズムは確立されているのか。

2) 現況で治療の中心としてはフロセミドが使用されているか。

3) 原疾患による治療効果の違いはどうだったか。

4) 今回の研究を踏まえたうえで、今後の研究展望についてどのように考えているか。

これらの質疑に対して、以下の回答がなされた。

1) どの程度の症状に対してどの程度の薬剤を使用するか、またそのタイミングについて明確に示された基準はなく、個々の症例の状態に応じて調節することになる。例えば、腎不全では高カリウム血症を合併することが多いためカリウム保持性利尿薬は避けられることが多いが、一方でフロセミドの多量投与により低カリウム血症に陥っている症例では逆にカリウム保持性利尿薬が有用である場合もある。さらに末期腎不全で利尿剤により尿量確保が困難な症例では、血液透析が選択されることもある。

- 2) トルバプタンの保険適応として、他の利尿薬使用においても改善不十分な体液貯留となっているため、もともと他に利尿剤が使用されていることが条件となる。このため慣習的に多用されるフロセミドがまず使用されていることが多く、現況としてフロセミドは体液貯留治療の中心的利尿剤である。今後検討すべき事項としては、どの程度のフロセミド使用量やタイミングでトルバプタンを追加するかという点があげられる。
- 3) 原疾患による違いについては、症例数が少ないこともあるが、報告に値するような有意なものは認めなかった。
- 4) 本研究の初期知見を基に、トルバプタンとフロセミドの前向きランダム化比較試験を申請者が中心となり立案し、既にこれを開始している。同様の試験はほかでも行われているが、この研究ではあくまで標準的内服薬としての量で設定している。

その他にもいくつかの質問があったが、申請者によりいずれも適切な回答がなされた。申請者は本課題に対して深い理解と洞察を持って研究を遂行し、新たな学術的知見を明らかにしたことを証明した。よって博士の学位授与に値すると総合的に判断された。