

学位論文の要旨

Effects of Tolvaptan in patients

with chronic kidney disease and chronic heart failure

(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)

Mari Katsumata

勝又 真理

Medical Science and Cardiorenal Medicine

Yokohama City University Graduate School of Medicine

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

(Doctoral Supervisor : Kouichi Tamura, Professor)

(指導教員 : 田村 功一 教授)

学位論文の要旨

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

(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)

.....

1. 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。

2. 研究対象と方法

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。

3. 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。

4. 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ンス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。

引用文献

Costello-Boerrigter, L. C., Smith, W. B., Boerrigter, G., Ouyang, J., Zimmer, C. A., Orlandi, C. and Burnett, J. C., Jr. (2006), Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure, *Am J Physiol Renal Physiol*, 290, F273-278.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G. S., Sokos, G., Taylor, D. O., Starling, R. C., Young, J. B. and Tang, W. H. (2009), Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 53, 589-596.

Sato, E., Nakamura, T., Amaha, M., Nomura, M., Matsumura, D., Yamagishi, H., Ono, Y. and Ueda, Y. (2014), Effect of tolvaptan in patients with chronic kidney disease due to diabetic nephropathy with heart failure, *Int Heart J*, 55, 533-538.

Valania, G., Singh, M. and Slawsky, M. T. (2011), Targeting hyponatremia and hemodynamics in acute decompensated heart failure: is there a role for vasopressin antagonists?, *Curr Heart Fail Rep*, 8, 198-205.

論文目録

I 主論文

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

Katsumata M, Hirawa N, Sumida K, Kagimoto M, Ehara Y, Okuyama Y, Fujita M, Fujiwara A, Kobayashi M, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S, Yatsu K, Fujikawa T, Toya Y, Yasuda G, Tamura K, Umemura S. :

Clinical and Experimental Nephrology 2017 [Epub ahead of print]

II 副論文

III 参考論文

- 1 Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Drop During the Sit-to-stand Test in Patients with Diabetes Mellitus.

Kobayashi Y, Fujikawa T, Kobayashi H, Sumida K, Suzuki S, Kagimoto M, Okuyama Y, Ehara Y, Katsumata M, Fujita M, Fujiwara A, Saka S, Yatsu K, Hashimoto T, Kuji T, Hirawa N, Toya Y, Yasuda G, Umemura S. :

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2016 [Epub ahead of print]

- 2 Impaired nitric oxide production and increased blood pressure in systemic heterozygous ATP2B1 null mice.

Fujiwara A, Hirawa N, Fujita M, Kobayashi Y, Okuyama Y, Yatsu K, Katsumata M, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Goshima Y, Tabara Y, Miki T, Ueshima H, Ishikawa Y, Umemura S. :

Journal of Hypertension Vol.32, No.7, Page 1415-1423, 2014

- 3 Efficacy of cyclosporine combination therapy for new-onset minimal change nephrotic syndrome in adults.

Fujiwara A, Hirawa N, Kobayashi Y, Yatsu K, Katsumata M, Ehara Y, Okuyama Y, Yutoh J, Kaneda T, Fujita M, Yamamoto Y, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Umemura S. :

Clinical and Experimental Nephrology Vo.19, No.2, Page 240-246, 2015