

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

伊藤 史之

専攻分野：内科学

コース：循環器内科

指導教授：明石 嘉浩

主論文の題目：

Long-term effects and prognosis in heart failure patients receiving Tolvaptan after discharge  
(退院後の外来心不全患者におけるトルバプタンの長期効果と予後)

共著者：

Keisuke Kida, Norio Suzuki, Ryo Kamijima, Takeru Nabeta, Hideyuki Maezawa, Shiro Ishihara, Toshitaka Okabe, Tae Ishikawa, Yoshihiro J Akashi.

緒言

心不全は悪化と寛解を繰り返しながら徐々に進行する疾患である。再入院を繰り返すことは予後不良因子であると報告されており、その予防は予後改善に重要であることを示唆している。

新たに開発された利尿剤であるトルバプタンは、遠位尿細管および集合管におけるバソプレシン V2 受容体に拮抗し、水の再吸収を選択的に阻害し、利尿効果を示す薬剤である。

入院中の心不全患者におけるトルバプタンの短期的な効果については広く知られているが、退院後の心不全外来患者のトルバプタン長期投与の安全性・効果を評価した研究はほとんどなく、我々は退院後の外来患者におけるトルバプタンの長期的効果、予後および安全性を検討する

ために本研究を行った。

## 方法・対象

2013年1月から2015年8月に神奈川県内の8つの病院に入院し、退院後もトルバプタンを投与した167例の心不全患者を対象とした。我々は、退院後もトルバプタンを投与した心不全患者におけるトルバプタン内服継続率及び6カ月後の予後、安全性を後ろ向きに評価した。患者を以下の3つの群に分類した。継続群：退院後6ヶ月でトルバプタン投与をなお受けている患者群、不要群：病状改善によりトルバプタンを終了した患者群、中止群：心不全増悪による再入院、死亡のためにトルバプタンが中止された患者群とした。3群間での患者背景、各種検査項目、各種内服薬投与状況について比較を行った。

統計はKaplan-Meier分析、ログランク検定、Wilcoxon順位和検定を用いた。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認3280号)の承認を得たものである。

## 結果

167例のうち121例は退院後6ヶ月間時点でトルバプタン投与を継続しており(継続群)、24例は心不全の安定化によりトルバプタンを必要とせず(不要群)、22例はトルバプタン投与を中止した(中止群)。3群間での患者背景の比較では、心不全悪化による再入院( $p=0.002$ )、Brain natriuretic peptide(BNP) ( $p=0.011$ )、フロセミド投与量 ( $p=0.037$ ) に有意差を認めた。中止群ではイベントが有意に多く発生し ( $p<0.001$ )、多くは退院後30日以内に起こった。167例全例における退院後30日以内の再入院率は6%であったが、中止群では55%が再入院していた。本研究で報告されたトルバプタンによる有害事象は肝機能障害のみであった。高ナトリウム血症または腎機能の悪化のためにトルバプタンを中止した症例はなかった。

## 考察

本研究の目的は、退院後の心不全外来患者におけるトルバプタン長期投与の効果、予後および安全性を調査することであった。これまでの研究では、フロセミドに抵抗性の慢性腎疾患を呈するような重症心不全に対するトルバプタン投与、急性心不全に対するトルバプタン短期投与の有効性などに焦点を当てている。国内の臨床研究ではトルバプタン外来長期投与の関する研究もいくつか報告されてきている。非代償性心不全または低ナトリウム血症の患者において、トルバプタンが好ましく長期的なアウトカムに関連していることが報告されている。しかし比較対照研究ではなく、トルバプタンの長期投与が予後の改善につながったかを直接評価することは不可能であった。

本研究では退院後 30 日以内の再入院率は 6%であった。国内の心不全の 30 日以内の再入院率は 6.6%であり、本研究と同程度であった。しかし本研究ではトルバプタン投与が必要である心不全症例であり、一般的な症例より重症である症例が多いため、外来患者に対するトルバプタン投与は、再入院率を低下させる可能性があると考えられた。さらに、トルバプタン投与を継続する必要性は退院後 30 日である程度評価できると考えられた。

本研究では退院後の外来患者におけるトルバプタンの安全性も評価することができた。トルバプタンの継続投与は腎機能の悪化のリスクを低下させ、慢性腎疾患患者の予後の改善につながる可能性があることが他の研究で示唆されている。一方で副作用として高ナトリウム血症が問題となる症例も報告されている。

本研究の限界は、第 1 に、他の国内臨床研究と同様に比較対照試験ではなかったことがあげられる。第 2 に、これは後ろ向き観察研究であり、検査基準 (BNP および NT-proBNP) で十分な統一が得られなかった。第 3 に、母集団が比較的小さいためより母集団の大きい多施設共同研究が

必要である。第4に、トルバプタン投与の統一基準は確立されておらず、医師の裁量に委ねられ、客観的指標を欠いていた。

#### 結論

退院後30日以内に心不全外来患者におけるトルバプタン投与の効果を判断できる可能性があり、またトルバプタンの長期投与は比較的安全である。