

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Clinical features and long-term prognosis of patients with congestive heart failure taking tolvaptan: a comparison of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

トルバプタンを使用したうっ血性心不全患者の臨床的特徴と長期予後：左室駆出率の保たれた心不全患者と低下した心不全患者の比較

日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野
大学院生 関 俊樹

Heart and Vessels (2021年) 掲載予定

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01957-1>

心不全患者は増加傾向にあり、高齢社会である本邦において社会問題になっている。Tolvaptan は経口選択的バソプレッシン 2 型受容体拮抗薬で、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化せず、集合管においてバソプレッシンの結合を阻害し、水利尿を促進する。Tolvaptan の急性心不全に対する有効性を示す報告は多いが、長期使用の有効性を示す報告は少ない。日本循環器学会ガイドラインにおいても Tolvaptan の長期使用に関する記載は、「左室収縮能が保たれた心不全患者 (Heart failure patients with preserved ejection fraction; HFpEF) における退院後の継続投与がクラスIIa」という内容に限定されている。Tolvaptan が使用可能になってから 10 年が経ち、当院においても長期使用症例が増加してきた。そこで本研究では Tolvaptan 長期投与が有効な患者層を探ることを目的に検討を行った。

本試験は後ろ向き、単施設研究である。2011 年 1 月から 2018 年 12 月までに心不全で当院に入院し、Tolvaptan が導入された 591 人のうち、1 年以上 Tolvaptan を内服継続し、当院でフォローし得た 147 人を登録した。左室駆出率 \geq 50%を HFpEF 群、左室駆出率 $<$ 50%を左室収縮能が低下した心不全患者(Heart failure patients with reduced ejection fraction; HFrEF)群に分類し患者背景を比較した。主要評価項目は全死亡、副次評価項目は心血管死とした。また尿浸透圧で分類した Tolvaptan に対する反応性 (Tolvaptan 投与前の尿浸透圧が 350mOsm/L 以上かつ投与 4-6 時間後に 25%以上低下した患者を responder, 当てはまらない患者を nonresponder とした) で層別解析も行った。本研究は日本医科大学附属病院倫理委員会の承認を受け実施した(B-2020-226)。

解析対象となった患者は 147 人で、HFpEF 群が 77 人(52.4%)、HFrEF 群が 70 人(47.6%)であった。Tolvaptan 導入時に HFpEF 群は HFrEF 群と比較し有意に男性が少なく (58.4 vs. 78.6%)、高齢であった (77.7 \pm 9.2 vs. 71.3 \pm 11.5 歳)。Tolvaptan の開始用量、1 年後の用量は

両群で差はなかった(開始時 4.92 ± 2.04 vs. 5.04 ± 2.7 mg, 1年後 10.1 ± 4.55 vs. 10.3 ± 5.11 mg). 平均 2.7 年の追跡で, HFpEF 群は HFrEF 群と比較し, 全死亡率, 心血管死が有意に低かった (24.7 vs. 38.6% , log-lank $P=0.014$, 13.0 vs. 25.7% , log-lank $P=0.007$). 全死亡にかかわる因子として, 単変量解析で, HFpEF (HR 0.48, 95%CI 0.26-0.87, $P=0.016$), 男性 (HR 2.12, 95%CI 1.02-4.40, $P=0.045$), 血清クレアチニン変化量 (HR 1.50, 95%CI 1.00-2.24, $P=0.049$) が同定された. 性, 年齢を含む多変量解析では HFpEF のみが有意な因子であった (HR 0.44, 95%CI 0.23-0.86, $P=0.017$). 次に尿浸透圧を Tolvaptan 投与前後で測定した 102 人を, Tolvaptan に対する反応性で層別化すると, responder 群は 40 人(HFpEF 17 人, HFrEF 23 人), nonresponder 群は 62 人(HFpEF 33 人, HFrEF 29 人)であった. 全死亡において responder 群では HFpEF 群と HFrEF 群の間に差は認めなかったが (23.5 vs. 21.7% , $P=0.897$), nonresponder 群では HFpEF 群は HFrEF 群と比較し低かった (24.2 vs. 48.3% , $P=0.049$). 心血管死は両群ともに差は認めなかった (5.9 vs. 17.4% , $P=0.288$, 18.2% vs. 31.0% , $P=0.245$).

Tolvaptan の長期投与(特に 1 年以上)の報告は少ない. 大規模臨床試験の EVEREST 試験 (2007 年)の長期成績(平均追跡期間 9.9 ヶ月)では全死亡, 心血管死, 心不全再入院の改善を示せなかった. 本試験は実臨床において左室駆出率に関わらず Tolvaptan 投与が必要と判断された症例が対象であり, 今までの研究より長期間の観察, HFpEF と HFrEF の予後を直接比較している点に新規性があると考えている. 慢性腎臓病は予後に強く関連している. Tolvaptan は慢性腎臓病を伴った心不全患者にはループ利尿薬に加え Tolvaptan を使用した方が予後を改善するとの報告がある. 本試験でもベースラインのクレアチニンは両群とも高値であり, 腎機能の増悪は単変量解析において全死亡の有意な因子であった. 一般的に HFpEF と HFrEF の予後は同等であると考えられている. Tolvaptan の responder は左室駆出率に関わらず心不全入院を減らす可能性が報告されている. 本試験では HFrEF 群に比較し HFpEF 群で全死亡, 心血管死が少ない結果であり, 多変量解析では HFpEF が全死亡における唯一の因子であった. 層別解析において nonresponder 群では HFpEF 群は HFrEF 群と比べ全死亡が少ない結果であったが, responder 群では両群間に差は認めなかった. 本研究結果から, Tolvaptan の長期投与は HFpEF においては responder 群, nonresponder 群に関わらず有用である可能性がある一方で, HFrEF において, nonresponder 群への Tolvaptan 長期投与は有用ではない可能性が示唆された. 本試験の限界としては, 後ろ向き単施設研究であり, 1 年以上 Tolvaptan を内服できた患者のみを対象としていることであり, 前向きの研究が今後必要である.

第二次審査では HFpEF の心血管死以外の死亡理由, 心不全入院に差はあるのか, 主要評価項目の設定, 今回の結果をどのように臨床に活かすか, 層別解析において HFpEF, HFrEF をそれぞれ responder と nonresponder で比較した結果について質問があったが, いずれも本研究で得られた知見や過去の文献的考察から適切な回答を得られた. 本研究は Tolvaptan を長期間投与した患者の背景を検討し, 長期投与の有効あるいは無効な可能性がある患者層を詳細に検討した初めての報告であり学位論文として価値のあるものと認定した.

最終試験結果の要旨

第二次審査では、主論文の内容に関する質疑がなされ、それぞれの試問に対し適切な回答が得られた。申請者は本研究を中心に自立した研究活動を行っており、その基礎となる豊かな学識も有している。高度に専門的な業務に従事する研究能力および、研究過程における倫理性も十分有している。以上より、合格と判定した。