氏　　名	伊　藤　丈　浩
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1275 号
学位授与の日付	2021年3月14日
学 位 論 文 題 名	Predictors of clinical outcome in heart failure patients treated with vasopressin type 2 receptor antagonist 「バソプレシン2型受容体拮抗薬にて治療した心不全患者の予後予測因子」 Fujita Medical Journal. 2018; 4: 77-81
指　導　教　授	井　澤　英　夫
論 文 審 査 委 員	主査　教授　高　木　　靖
	副査　教授　長　崎　　弘
	教授　伊　藤　弘　康

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

心不全に対する薬物治療は進歩しているものの、心不全増悪による再入院や死亡率は依然高いままである。バソプレシン２型受容体拮抗薬であるトルバプタンは尿細管での自由水の再吸収を抑制する作用を持ち、最近心不全の治療に使用されている。急性心不全患者におけるトルバプタンの有効性と安全性は確立されている一方で、トルバプタンを投与しても効果なく死に至る症例も数多く存在する。

【目的】

心不全増悪により入院し、トルバプタンを投与した患者における院内死亡に関する予測因子を同定すること。

【方法】

2011年９月から2013年10月の間に藤田医科大学ばんたね病院に心不全増悪で入院し、トルバプタンを投与した連続61例を前向きに調査した。心不全はFramingham基準に従って診断した。すべての患者がトルバプタン投与前に血液生化学検査、心電図、胸部レントゲンおよび心エコー検査を受けた。本研究は藤田医科大学倫理委員会の承認のもとに実施した。

【結果】

平均年齢は79±14歳で32例が男性であった。対象患者を院内死亡群(n=21)と生存退院群(n=40)に分類した。院内死亡群は生存退院群と比較して、NYNA class Ⅳの割合（52% vs. 18%, p=0.001)、The Get With The Guidelines-Heart Failure（GWTG-HF）リスクスコア（52±8 vs. 44±7, p=0.001)、血清クレアチニン（Cr）濃度（2.0±1.2 mg/dL vs. 1.3±0.7 mg/dL, p=0.046）が有意に高く、血清アルブミン（Alb）濃度（2.5±0.7 g/dL vs. 3.0±0.6 g/dL, p=0.001)、心エコー検査で評価した下大静脈径（IVC）（15±3 mm vs. 17±4 mm, p=0.015）が有意に小さかった。また院内死亡群では生存退院群と比較してカテコラミンによる治療を受けている症例が有意に多かった（67% vs. 25%, p=0.002)。Receiver Operating Characteristic曲線分析に基づいて、GWTG-HFリスクスコア>47、Alb≤2.4 g/dL、Cr>1.5 mg/dL、IVC≤15 mmをトルバプタンで治療された心不全患者の院内死亡を予測するためのカットオフスコアとして採用した。各院内死亡予測因子に関する院内死亡患者数の割合は、NYHA class Ⅳ あり vs. なし：61% vs. 23%、GWTG-HFリスクスコア>47 vs. ≤47：61% vs. 12%、Alb≤2.4 g/dL vs. >2.4 g/dL：77% vs. 23%、Cr>1.5 mg/dL vs. ≤1.5 mg/dL：59% vs. 21%、IVC≤15 mm vs. >15 mm：52% vs. 21%、カテコラミン治療 あり vs. なし：58% vs. 19%であった。多変量ロジスティック回帰分析により、GWTG-HFリスクスコア>47[Odds Ratio（OR）：6.7 , p=0.041]、Alb≤2.4 g/dL[OR: 10.6 , p=0.041]、Cr>1.5 mg/dL[OR: 8.0 , p=0.039]、IVC≤15 mm[OR: 80.1 , p=0.016]、カテコラミン治療[OR: 43.9, p=0.033]が独立して院内死亡を有意に予測した。以上の結果から急性心不全患者の新しい院内死亡の予測因子としてAlb≤2.4 g/dL、Cr>1.5 mg/dL、IVC≤15 mm、カテコラミン治療を定義し、これらの予測因子を従来使用されてきたGWTG-HFリスクスコアと組み合わせることで、院内死亡の予測が大幅に改善された[Area Under the Curve：0.94（95%CI 0.84–0.98)]。

【考察】

本研究はトルバプタンで治療された心不全患者の急性期予後予測因子を明らかにすることを目的とした。本研究の結果から急性期予後予測因子として同定された血清Alb濃度低値やCr濃度高値、IVC拡張不良、カテコラミン治療は、末期重症心不全の状態と推測できる。すなわちトルバプタンは従来の心不全治療を十分に行っても改善しない末期重症心不全状態に限って投与する傾向が強かったが、今回の結果からは重症化する前にトルバプタンを使用するべきであることが示唆された。トルバプタンを用いた大規模臨床試験であるEVEREST試験の結果と比較して本研究は院内死亡率が高かった。EVEREST試験では左室収縮能の低下した患者のみが対象であったが、本研究では高齢者に多い左室収縮能が保たれた心不全患者も対象に含まれている等、患者背景が異なっていることが院内死亡率が異なった原因と考えられた。

【結論】

急性心不全入院中にトルバプタンを投与した患者の院内臨床転帰の予測因子を開発した。本研究結果は心不全患者に対してトルバプタンを投与する際の治療戦略に貢献できると考えられる。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

バソプレシン２型受容体拮抗薬(トルバプタン)を通常の心不全の治療に組合せることによる有効性はすでに確立されているが、実際には治療効果がなく死亡する例も多く存在し、その予後予測因子は未だ十分に解明されていない。

本研究は、心不全増悪で入院しトルバプタンを投与した連続61例を、院内死亡群(n=21)と生存退院群(n=40)に分類し比較検討している。院内死亡群は、NYNA class Ⅳの割合、The Get With The Guidelines-Heart Failure(GWTG-HF)リスクスコア、血清クレアチニン(Cr)濃度が有意に高く、血清アルブミン(Alb)濃度、心エコー検査で評価した下大静脈径(IVC)が有意に小さかった。また院内死亡群では、カテコラミンによる治療を受けている症例が有意に多かった。多変量ロジスティック回帰分析により、GWTG-HFリスクスコア>47、Alb≤2.4 g/dL、Cr>1.5 mg/dL、IVC≤15 mm、カテコラミン治療が独立して院内死亡を有意に予測した。以上の結果から、急性心不全患者の新しい院内死亡の予測因子としてAlb≤2.4 g/dL、Cr>1.5 mg/dL、IVC≤15 mm、カテコラミン治療を定義し、これらの予測因子を従来使用されてきたGWTG-HFリスクスコアと組み合わせることで、院内死亡の予測が大幅に改善された。

本研究は、急性心不全入院中にトルバプタンを投与した患者の転帰の予測因子を開発し、院内死亡患者を検討することにより重症化する前にトルバプタンを使用するべきであることを示した。心不全患者にトルバプタンを投与する際の治療戦略に貢献できると考えられ、学位論文として十分な内容と評価した。