

論文の内容の要旨

氏名：加 藤 真帆人

博士の専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Association between plasma concentration of tolvaptan and urine volume in acute decompensated heart failure patients with fluid overload

(体液過剰を伴う急性非代償性心不全におけるトルバプタンの血中濃度と尿量の関係)

はじめに

選択的 V2 バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンは水利尿効果を持ち、主に体液過剰な状態を伴った急性非代償性心不全の治療に使用される経口投与薬である。本研究の目的は、1) 体液過剰を伴う急性非代償性心不全の治療過程におけるトルバプタンの血中濃度の変化、および、2) トルバプタンの血中濃度と尿量の関連について、調査することである。

方法

体液過剰を伴う急性非代償性心不全にて入院した患者を候補者として選出し、慢性腎臓病、貧血、急性冠症候群、強心薬の投与もしくは機械的循環補助装置が必要になった患者、非侵襲的陽圧換気療法を含む人工呼吸器管理が必要となった患者を除外し、入院後 6 時間以内にフロセミド 40mg を静脈内投与 (Day 0) した。24 時間尿量が 1500 mL 未満の患者にトルバプタン 7.5 mg を 7 日間追加投与 (Day 1~Day 7) し、Day 1、3、7 に血中濃度の測定を行った。経過中、体液過剰状態が消失した患者や有害事象が認められた患者はトルバプタンを中止した。

結果

1 年間で 286 名を候補として選出しフロセミドを投与した。24 時間尿量が 1500 mL 未満であった 92 名のうち試験を完了したのは 52 名であり解析の対象とした。平均年齢 66.4±11.8 歳、平均収縮期血圧は 121±15mmHg、平均左室駆出率は 42.5±10.5%、左室拡張末期径は 63.7±10.5 mm、平均推定糸球体濾過量値は 78.8±12.8 mL/min/1.73m²、平均 NT-proBNP 値は 9079±7795 pg/mL であった。トルバプタンの血中濃度は Day 1 に 67.6±30.1 ng/mL、Day 3 に 98.3±39.6 ng/mL ($p < 0.01$ vs. Day1) そして Day 7 には 144.8±44.2 ng/mL ($p < 0.001$ vs. Day1) と有意に増加した。トルバプタン血中濃度と尿量は、Day 1 では関連を認めなかったが、Day 3 では相関する傾向($r = 0.392$, $p < 0.01$)を認め、Day 7 ではよい相関を認めた ($r = 0.639$, $p < 0.001$)。

考察

Day 1 においてトルバプタンの血中濃度が低値である原因として腸管浮腫による薬物の吸収障害が推察され、血中濃度と尿量の関連には神経体液性因子の関与が認められた。本研究の限界は、腸管浮腫の程度もしくは薬物吸収効率を直接測定していない、神経体液性因子が尿量の交絡因子である可能性がある、侵襲的な測定ではなく低血圧をもって低心拍出患者としている、である。

結論

体液過剰を伴う急性非代償性心不全の治療過程においてトルバプタンの血中濃度が変化することが示され、また、心不全安定期には血中濃度と尿量とに相関があることが示された。