

## 論文審査の結果の要旨

氏名：加 藤 真帆人

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)

審査委員：(主査) 教授 阿 部 雅 紀

(副査) 教授 田 中 正 史 教授 塩 野 元 美

教授 天 野 康 雄

本研究は急性非代償性心不全の治療におけるループ利尿薬とバソプレシン受容体拮抗薬を併用した際の、尿量に及ぼす因子を検討した前向き介入研究である。急性非代償性心不全の病態解明および治療法の確立にかかわる有用な研究で、すでに *Clinical Cardiology* 誌に掲載されている論文である。わが国において急性非代償性心不全は増加傾向にあり、有効性および安全性の高い治療法の確立が求められている。急性非代償性心不全治療においては、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS)、バソプレシンや交感神経系活性亢進などの神経体液性因子の抑制が重要であると考えられている。本研究では急性非代償性心不全の診断で入院となり、ループ利尿薬による 24 時間尿量が 1500mL/day 以下の 52 症例を対象に、バソプレシン受容体拮抗薬を追加投与した際の尿量および RAAS との関連について検討がなされている。観察期間は 7 日間であり、バソプレシン受容体拮抗薬の血中濃度と尿量は、Late phase (Day 3~7) では良い相関を認めたものの、Early phase (Day 1) では関連は認められなかった。Early phase においては、尿量と血漿レニン活性およびアルドステロン濃度の間に負の相関が認められていた。このことから RAAS の亢進がバソプレシン受容体拮抗薬の利尿効果を抑制している可能性が示唆された。急性非代償性心不全の治療において早期から RAAS およびバソプレシンの活性を抑制することが重要であると結論している。

本研究では急性非代償性心不全において、尿量はバソプレシン受容体拮抗薬の血中濃度に依存するが、RAAS 亢進病態においてはその効果が減弱することを確認した点が新知見であり、学術的および心不全の病態解明につながる観点からも臨床的意義は極めて高い。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 29 年 10 月 25 日