

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09086

研究課題名(和文)重症心不全における自由水排泄促進に抗する代償機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of compensatory mechanism against excessive free water excretion by aquaretic diuretics in heart failure

研究代表者

日浅 謙一 (Hiasa, Ken-ichi)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00380452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：薬物治療抵抗性心不全症例において、トルバプタン投与後のカリウム排泄率(FEK)亢進は予後不良と有意に相関していることが判明した。トルバプタンは他のナトリウム利尿薬と異なり、カリウム排泄に全く関与しない薬剤であり、投与後の腎におけるカリウム排泄率増加は腎血流量低下もしくはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系亢進を反映すると考えられ、FEKは利尿薬の中では唯一トルバプタンによる過度の除水を早期に発見することが出来る簡便かつ有用な指標と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In patients with drug-resistant heart failure, it was found that the increase in fractional excretion of potassium (FEK) after tolvaptan administration was significantly correlated with poor prognosis. As tolvaptan is a drug that, unlike other natriuretic drugs, has no effect on potassium excretion, increase in potassium excretion rate in the kidney after tolvaptan administration is thought to reflect renal blood flow reduction or activation of renin / angiotensin / aldosterone system. FEK was considered to be a convenient and useful indicator that it can find unexpectedly excessive free water removal at an early stage after tolvaptan administration.

研究分野：心不全、心エコー、救急

キーワード：利尿薬による過度の除水 利尿薬抵抗性心不全 水利尿薬

1. 研究開始当初の背景

我が国において、急性冠症候群による急性期死亡数は漸減している反面、全ての心疾患の終末像である心不全死は増加の一途をたどっており、2011年において全死亡者第2位、15.5%を占め、漸増傾向を示す。心不全死をいかに抑制するかは喫緊の課題である。そのような中、2011年に発売されたバゾプレッシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、水利尿を介し、心不全死の予測因子のひとつである低 Na 血症を改善しうる唯一の利尿薬である。これまで本剤投与にて、うっ血や低 Na 血症改善効果、再入院率低下などが報告されて来たものの、その一方で生命予後改善を示した報告は欧米も含めて皆無である。

2. 研究の目的

尿量確保のためトルバプタンをただ闇雲に増量するのみでは予後を悪化させる可能性があること、そのような症例でレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を活性化させずに治療を行うことは予後改善につながるという仮説の元、本研究ではトルバプタンを中心に据え、利尿薬の負の側面を解析し、適切な投与方法、別のアプローチを併用することで心不全治療のさならる効率化、さらには予後改善をめざし、以下を明らかにすることを目的とした。

トルバプタン投与心不全症例において、90日以内という投与開始後短期間で心不全死を含む全死亡および内科的治療の限界であった機械循環補助を要した症例の臨床的特徴を掴み、本薬剤を投与すべき症例の選別を行うことである。加えて、本薬剤は K 排泄率には影響がないこと、RAS 系活性化は尿中 K 排泄率 (FE-K) が高まることを利用し、尿中 K 排泄率が、本薬剤の至適投与方法の一助になるかを検討し、尿所見を確認することで、より FE-K という簡便な指標を用いて、本薬剤の安全かつ適切な投与方法を確立することである。また、計算式により求められる自由水クリアランスは水の出納の予測式であるが、この指標が投与後の Na 値を予測しうるかについても併せて検討した。

3. 研究の方法

トルバプタン投与を当院にて開始された、もしくは予定されている患者において、以下 1) および 2) を予後不良群と定義し、患者背景、投薬内容、心エコー、採血データに加え、尿生化学所見を投与前後で確認し、それら背景因子による予後の差異がないかを確認する。また可能な限りレニン、アルドステロンも計測した。

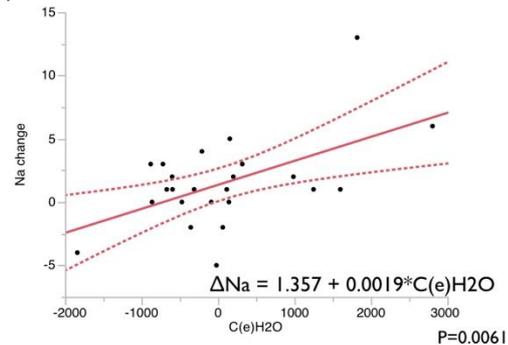
- 1) 死亡群 (3 ヶ月以内死亡)
- 2) 治療抵抗性心不全：機械補助群 (PCPS, IABP, LVAD) および心臓外科手術を要する弁膜症疾患群 (弁置換等、カテーテルに

よる手技を含む)

4. 研究成果

1) 投与前後の自由水クリアランス、および尿素窒素 (UN) の要素を取り除いた有効自由水クリアランス ($C_{(e)}H_2O$) を求めると、有効自由水クリアランスこそがその後の血清 Na 値の変化を予測できることが判明した。これは UN は血中のみならず細胞内にも存在することから、UN による浸透圧形成が、血管内ポリウムの規定因子でないことによると考えられた。(図 1)

図 1



2)

短期予後不良群における患者背景には強心剤使用以外に差異はなかった。なお、心エコーによる左室機能においても両群間に差はなかったものの、予後不良群において、採血上、総コレステロール値は低値、また総ビリルビン値は高値であった。(図 2-4)

図 2

	Death within 3M & Tx-resistant HF		p value
	+	-	
	(n=20)	(n=27)	
Age	60.5 ± 3.2	63.4 ± 3.4	n.s.
Gender, Male (%)	60.0	40.7	n.s.
CKD (%)	77.8	68.6	n.s.
Anemia (%)	50.0	51.9	n.s.
DM (%)	10.5	14.8	n.s.
DL (%)	15.8	29.6	n.s.
HTN (%)	26.3	14.8	n.s.
Hypoalbuminemia (%)	40.0	37.4	n.s.
NYHA			n.s.
class II (%)	0	14.8	
class III (%)	31.6	29.6	
class IV (%)	68.4	55.6	

	Death within 3M & Tx-resistant HF		p value
	+	-	
	(n=20)	(n=27)	
LVDd	62.3 ± 5.4	55.6 ± 2.2	n.s.
LVDs	50.0 ± 6.2	42.7 ± 2.6	n.s.
LVEF	46.2 ± 3.0	38.6 ± 7.3	n.s.
LVEF <40%	46.9	53.3	n.s.
SV	50.7 ± 11.3	55.5 ± 4.8	n.s.
SVI	35.6 ± 7.0	35.5 ± 2.9	n.s.
TRPG	36.9 ± 6.2	39.0 ± 2.6	n.s.
VHD	42.1	37.0	n.s.

図 3

図 4

	Death within 3M & Tx-resistant HF		p value
	+	-	
	(n=20)	(n=27)	
WBC	6761 ± 707	5230 ± 341	n.s.
Ht	37.7 ± 1.4	37.4 ± 1.2	n.s.
Plt	150.0 ± 18.2	156.1 ± 15.2	n.s.
DD	6.0 ± 3.8	1.7 ± 0.4	n.s.
TP	6.5 ± 0.2	6.8 ± 0.2	n.s.
Alb	3.5 ± 0.1	3.7 ± 0.1	n.s.
UA	7.6 ± 0.8	7.7 ± 0.5	n.s.
T.Bil	1.6 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.0384*
D.Bil	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	n.s.
TC	132.0 ± 5.5	232.2 ± 71.7	0.0080†
TG	81.7 ± 13.3	92.0 ± 7.3	n.s.
図 4	1.27 ± 0.4	2.0 ± 1.2	n.s.
HbA1c	5.8 ± 0.2	5.9 ± 0.1	n.s.
BNP	1225.9 ± 291.2	921.1 ± 160.0	n.s.

3)

短期予後不良群において、腎機能および尿生化学所見において投与前値で差異のある項目は認めなかった。しかし、予後不良群では、投与直後のクレアチニン値および K 排泄率、前後での変化量・率が高値であり、特に投与後 FEK の実測値は簡便かつ有用な指標と考えられた(図 5 緑四角、図 6)。

図 5

	Death within 3M & Tx-resistant HF		p value
	+	-	
	(n=20)	(n=27)	
BUN			
pre	47.6 ± 6.7	36.6 ± 3.4	n.s.
post	60.6 ± 9.9	36.3 ± 4.2	n.s.
Cre			
pre	1.9 ± 0.3	1.29 ± 0.1	n.s.
post	2.17 ± 0.4	1.28 ± 0.1	0.0409*
Na			
pre	134.1 ± 1.9	138.0 ± 0.9	n.s.
post	134.2 ± 2.5	138.5 ± 0.7	n.s.
FEK			
pre	20.9 ± 4.0	11.7 ± 1.2	n.s.
post	41.7 ± 14.4	12.6 ± 2.1	0.0057†
change rate	124.4 ± 44.3	40.0 ± 31.3	0.0256*
Δ	20.8 ± 0.4	1.0 ± 2.1	0.0138*

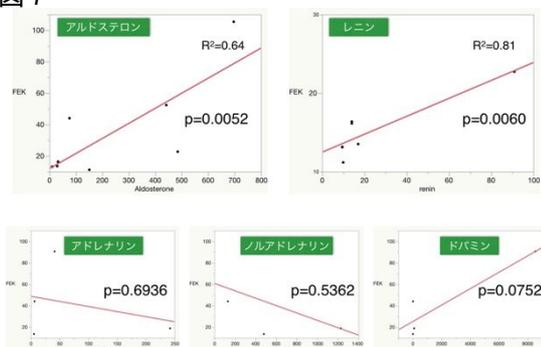
図 6

Baseline variables	Odds ratio (95% CI)	p value
Post FE _K (10 point increments)	1.64 (1.11-3.06)	0.0033†
TC (10 point increments)	0.86 (0.71-1.00)	0.0424*

4)

レニン、アルドステロンおよびカテコラミンについては、全例での計測はできなかったものの、計測が可能であった症例において、カリウム排泄率(FE-K)とRAS系の正の相関が得られた。一方、カテコラミン3分画についてはFE-Kとの相関は得られなかった。(図7)

図 7



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Ken-ichi Hiasa, Takeo Fujino, Takafumi Sakamoto, Kisho Ohtani, Taiki Higo, Tomomi Ide, FEK guided administration of tolvaptan may improve survival rate via minimization of excessive intravascular volume reduction, 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016.03.
2. 日浅謙一, 予後を見据えた重症心不全へのトルバプタン投与方法～継続と中止の見極めについて～, 第 2 回心不全 care&cure 研究会, 2016.01.
3. Hiasa Ken-ichi, Takeo Fujino, Takafumi Sakamoto, Taiki Higo, Ide Tomomi, The Impact of Fractional Excretion of Potassium (FEK), Useful Marker of RAAS activation or Low Output, On The Survival Rate of Heart Failure Patients Treated With Tolvaptan, American Heart Association Scientific Sessions 2015, 2015.11.
4. 日浅謙一, 坂本 一郎, 大谷 規彰, 大井 啓司, 向井 靖, 肥後 太基, 井手 友美, FEK を指標としたトルバプタン投与は心不全の予後を改善しうる, 第 43 回日本救急医学会, 2015.10.

5. 日浅 謙一, 藤野 剛雄, 坂本 隆史, 大谷 規彰, 向井 靖, 肥後 太基, 井手 友美,
The FE-K guided therapy may lead a better outcome in heart failure patients treated with tolvaptan, 日本心不全学会, 2015.10,
6. 日浅 謙一, 予後を見据えた重症心不全へのトルバプタン投与法 -継続と中止の見極めについて-, 心臓リハビリテーション研究会, 2015.08.
7. Hiasa Ken-ichi, Kisho Ohtani, Keiji Oi, Yasushi Mukai, Ide Tomomi, Taiki Higo, Kenji Sunagawa, The impact of FE-K (a possible marker of RAAS activation or GFR reduction) on the survival rate of heart failure patients treated with tolvaptan, HAKATA Cardiovascular Conference 2015, 2015.05.
8. Hiasa Ken-ichi, Yasuhiro Sezutsu, Ichiro Sakamoto, Keiji Oi, Yasushi Mukai, Ide Tomomi, Taiki Higo, Kenji Sunagawa, The impact of FE-K (a possible marker of RAAS activation or GFR reduction) on the survival rate of heart failure patients treated with tolvaptan, Japanese Circulation Society, 2015.04.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

日浅 謙一 (Hiasa, Ken-ichi)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：00380452

(2)研究分担者

肥後 太基 (Taiki Higo)
九州大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：10457426

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()