

令和元年6月14日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09065

研究課題名(和文) アクアポリン2で選定したレスポnderにおけるトルバプタン長期投与の有効性の検討

研究課題名(英文) Long-term prognosis of aquaporin-defined responders for tolvaptan in heart failure and renal dysfunction

研究代表者

絹川 弘一郎 (Kinugawa, Koichiro)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：00345216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：リアルワールドに近い患者背景のもとではほとんどすべての心不全患者はレスポnderであった。しかしながら、以前の検討と著しい違いはトルバプタンを継続投与したレスポnderでも予後が悪い群が存在することである。トルバプタンの急性期のレスポンスは尿中AQP2/血漿AVP比 0.5×10^{-3} 以上で担保されるが、予後改善効果はより高い尿中AQP2/血漿AVP比が必要となる可能性がある。多変量解析ではより強い因子としてeGFRが存在し、腎機能低下とともに尿中AQP2/血漿AVP比が低下することを考えると、腎機能が一定以上低下した場合にはトルバプタンの長期継続投与も入院回避効果が少なくなると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者やHFpEFの多い一般的な心不全コホートではトルバプタンのノンレスポnderはほとんど存在しないことが分かった。その一方で腎機能eGFRで40以下に低下した場合にはトルバプタンの長期継続投与による入院回避効果が少なくなると考えられる。かなり心不全ステージの早期からトルバプタンを併用する必要性がありそうである。腎機能障害と尿中AQP2の低下は以前から指摘している通りであるが、その正確なメカニズムについては引き続き検討が必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the real world clinic, almost all heart failure patients were responders to tolvaptan. In sharp contrast to the previous study, there were a considerable population who had a bad prognosis after long-term administration of tolvaptan in spite of responders. Acute response could be predicted by the ratio of urine AQP2 over plasma AVP $>0.5 \times 10^{-3}$ but prognostic impact of tolvaptan might need higher ratio of urine AQP2 over plasma AVP. Multivariate analysis revealed that most potent independent risk factor for prognosis was eGFR. Considering that lower eGFR would be associated with lower ratio of urine AQP2 over plasma AVP, those who had a certain level of renal dysfunction might not receive benefit from long-term tolvaptan administration in terms of avoiding re-hospitalizations.

研究分野：循環器内科

キーワード：aquaporin 2 responders tolvaptan renal dysfunction

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで心不全患者におけるトルバプタンの有効性を検討してきた経緯でレスポonderとノンレスポonderに分別することの重要性を指摘してきた^{1,2}。ここでいうレスポonderとはトルバプタン投与後に尿量が増加することが最も単純な定義であるが、尿量の増加が顕著でなくてもトルバプタンの利尿効果を尿浸透圧の低下で認めることができればレスポonderと考えられる。レスポonderはこのように定義できるものの、これでは投与したのちにしか分からず、なんとか投与前に予測できないかと考えた結果、まず投与前の尿浸透圧が一定以上高いことでレスポonderの比率が高いことがわかった³。この結果を受けて、尿浸透圧 350 mOsm/L 以上の心不全症例のみを選択して前向きにランダム化比較した AQUA-TLV 試験を計画したが⁴、すでに多くの施設でトルバプタンの使用が標準化していた時代であり、100 症例の目標に対し、40 症例のエントリーにとどまった。AQUA-TLV 試験は現在エントリー症例の解析中である。

投与前の尿浸透圧単独ではレスポonderの予測は正確でないこともわかっていたため、更に精密にすべく、尿中 AQP₂ に注目した。バソプレシンは集合管種細胞において V₂ 受容体に結合し、細胞内の cAMP-PKA シグナリングを活性化することで細胞質の AQP₂ を尿細管腔に移動させることで AQP₂ が水チャンネルとして働くようになる¹。これがバソプレシンによる水再吸収促進のメカニズムであり、心不全患者では主として心拍出量低下から活性化されているバソプレシンにより⁵、体液貯留傾向がさらに助長されるため、悪循環を形成していると考えられる。この活性化された AQP₂ は尿中に一定程度排泄されることが知られており、尿中の AQP₂ 濃度を測定することでバソプレシンシグナリングの活性化度合いを判定できると考えた。実際は尿中 AQP₂ と血漿中バソプレシン濃度の比が 0.5×10^3 以上である時、ほぼ確実にレスポonderであることがわかった⁶。また、同時に背景を傾向スコアマッチングしたコントロールと比較してレスポonderならばトルバプタン投与後に心不全再入院を優位に抑制することが示された⁶。この科研費では尿中 AQP₂/血漿 AVP 比を用いて AQUA-TLV 試験より更に精密にトルバプタンの急性効果が得られる心不全症例を選別すれば、前向きにトルバプタンの有効性を検証できると考えて計画した。

2. 研究の目的

しかしながら、前述のように AQUA-TLV 試験のエントリーに難渋を極め、さらなる前向きランダム化比較試験は困難であると考えられた。また以前の報告は心臓移植実施施設という比較的特異度の高い施設での検討であり、重症例かつ若年者に偏頗していた可能性もあり、よりリアルワールドに近い患者コホートでの尿中 AQP₂ とトルバプタンの反応性、そしてその後の予後を検討することとした。

3. 研究の方法

患者総数は 60 例で背景は表 1 の通りである。

表 1 患者背景

	TLV投与 (n=60)		TLV投与 (n=60)
平均年齢 (y.o.)	73.4 ± 14.7	AVP (pg/ml)	4.5 ± 2.8
男性 n (%)	38 (63)	Hb (g/dl)	11.7 ± 2.4
虚血性心疾患 n(%)	14 (23)	Alb (mg/dl)	3.2 ± 0.5
1年以内の心不全入院歴 n(%)	18 (30)	Na (mEq/L)	137.6 ± 4.2
体重 (kg)	57.2 ± 13.7	K (mEq/L)	4.1 ± 0.6
収縮期血圧(mmHg)	106 ± 17	BUN (mg/dL)	32.7 ± 17.4
心拍数(bpm)	87 ± 19	Cre (mg/dL)	1.5 ± 0.8
BNP	475 (291-915)	T-Bil (mg/dL)	1.1 ± 1.0
NTproBNP	3440 (1638-9918)	尿AQP2 (ng/mL)	7.2 ± 7.0
フロセミド換算 mg/day	39.4 ± 24.1	尿AQP-2/AVP	2.7 ± 2.8
MRA n (%)	30 (50)	LVDd (mm)	56.4 ± 12.6
ACE阻害薬/ARB n(%)	30 (50)	LVEF (%)	42.5 ± 19.5
β-blocker n(%)	30 (50)	HFrEF n (%)	30 (50)
		長期継続投与 n(%)	47 (78)

以前の報告⁶では 50 歳代であった平均年齢は 70 歳代とよりリアルワールドに近い症例と考えられる。また血清クレアチニンはより高く、腎機能としてはより悪いと考えられる、最近の心不全の疫学を反映して LVEF の保たれた心不全が半分を占め、以前の報告⁶とここも大きく異なる。しかしながら、尿中 AQP₂ や AVP との比を見ると約 2 倍の値となっており、レスポonderが多いことが予想される。実際、尿量増加・尿浸透圧低下・体重減少というトルバプタンの急性効果を見る方法でレスポonderを定義すると実に 59 人がレスポonderであり、その尿中 AQP₂ 濃度は中央値 5.19 (2.21-8.73) ng/mL 尿中 AQP₂/血漿 AVP 比の中央値 1.77×10^3 ($0.81-3.96 \times 10^3$) であり、全て比が 0.5×10^3 とレスポonderとしての条件も満たしていた。ただ一人ノンレスポonderであった患者は尿中 AQP₂ 濃度が 0.53 ng/mL、尿中 AQP₂/血漿 AVP 比が 0.29×10^3 と確かにノンレスポonderであった。

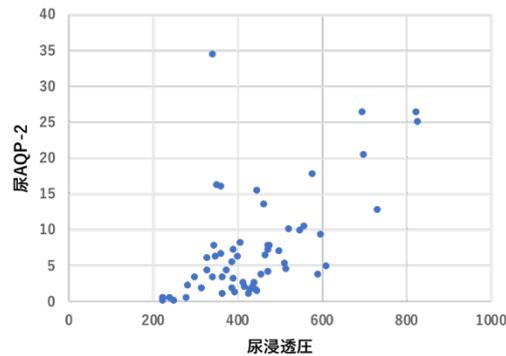
4. 研究成果

このようにリアルワールドではほとんどノンレスポonderが存在しないと言っても過言ではない。図1に示すように尿中 AQP₂ と尿浸透圧の相関はよく、やはり尿中 AQP₂ がバソプレシンのシグナリング、そしてそれによる濃縮尿生成に深く関与していることは再度確認された。

表2 尿中 AQP₂ と各種指標の相関

	相関係数	p値
Age	-0.2135	0.1014
Cre	-0.0314	0.8117
BUN	0.1857	0.1555
Na	0.0223	0.8654
Log(BNP)	-0.1212	0.3564
SBP	-0.1938	0.1379
Uosm	0.5861	<.0001
AVP	0.2806	0.0313

図1 尿浸透圧と尿中 AQP₂ の相関



しかしながら、レスポonderにトルバプタンを投与したその予後は必ずしも良くなかった。平均観察期間 275 日の中で、心不全再入院が 16 人(27%)、死亡が 13 人(22%)、心不全入院と死亡の複合エンドポイントでは 26 人(43%)、透析導入も 5 人(8%)いた。以前の報告では⁶、レスポonderに対するトルバプタン投与群では心不全入院のない生存率が 2 年で 81%であり、この群での 1 年で 57%とは大きく異なる。そこで、今回の検討において予後に最も影響を与えているものは何かを検討した。

まず、心不全入院と死亡の複合エンドポイントに対する単変量解析を施行したところ、表3のように高齢、腎機能障害、HFpEF、尿中 AQP₂/血漿 AVP 比が 3.733 未満、が有意な因子であった。なお、このカットオフ値は図2のように ROC 解析で求めた(尿中 AQP₂/血漿 AVP 比 3.733 の AUC 0.688)。多変量解析を施行するにあたり、イベント数が 26 であることから説明変数は 2 因子とし、p 値の小さいもので eGFR と尿中 AQP₂/血漿 AVP 比を選択した。その結果、最も強い影響のある因子は eGFR であり、尿中 AQP₂/血漿 AVP 比は腎機能に影響を受けると推察された)表4)(相関係数 r=0.2107, p=0.1062)。最後に eGFR と尿中 AQP₂/血漿 AVP 比で層別化した予後曲線を図3に示す。

図2 心不全入院と死亡の複合エンドポイントを予測する ROC 解析

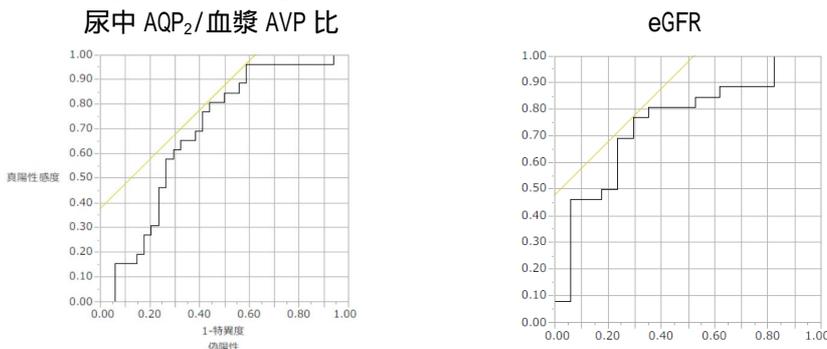


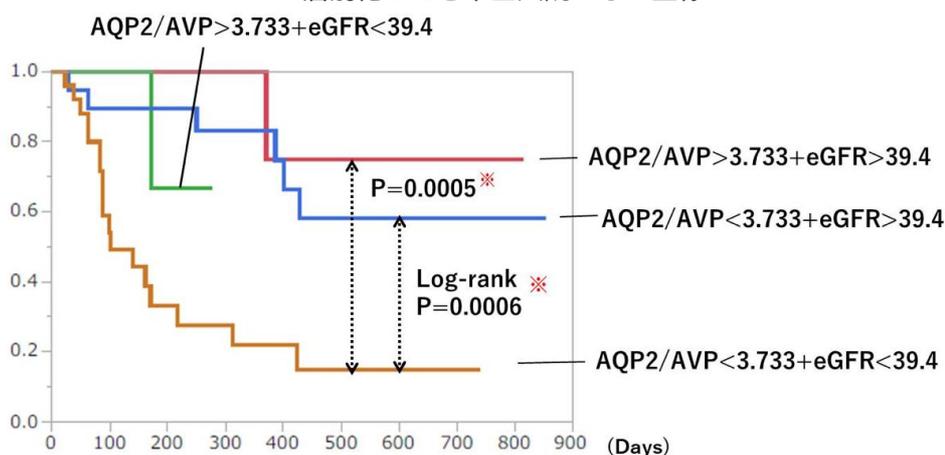
表3 心不全入院と死亡を複合エンドポイントとした単変量解析

	リスク比	95% CI	p値
Age>73	2.6856	1.1256-6.4075	0.0260
Cre>1.39	3.0094	1.3676-6.6222	0.0062
eGFR<39.4	5.7414	2.350-14.029	0.0001
Na<139	0.4021	0.1840-0.8787	0.0224
BNP>642	1.3445	0.6187-2.9222	0.4548
退院時BNP>355	1.4160	0.6453-3.1072	0.3857
EF>50 (HFpEF)	2.9449	1.3478-6.4347	0.0068
EF	8.8270	1.6666-49.959	0.0104
1年以内のHF入院歴	0.7088	0.2972-1.6907	0.4378
SBP<103	0.690	0.2981-1.5962	0.3857
ループ利尿薬減量可能	0.7866	0.3630-1.7048	0.5430
TLV投与後のループ利尿薬>30mg	1.9020	0.8437-4.2875	0.1211
uAQP2/AVP<3.733	4.755	1.121-20.170	0.0034

表 4 心不全入院と死亡を複合エンドポイントとした多変量解析

	リスク比	95% CI	p値
eGFR<39.4	4.8463	1.9642-11.957	0.0006
uAQP2/AVP<3.733	3.2456	0.7497-14.0514	0.1154

図 3 トルバプタン長期投与患者における eGFR と尿中 AQP₂/血漿 AVP 比で層別化した心不全入院のない生存



< 考察 >

まず、この研究ではリアルワールドに近い患者背景のもとでは高齢者、HFpEF の多い状況でもトルバプタンの急性効果はほとんどすべての患者で認められた。またその急性効果については以前の検討通り、尿中 AQP₂/血漿 AVP 比 0.5×10^3 以上であれば良いことも確認できた。尿中 AQP₂ は尿浸透圧との相関もよく、バソプレシシグナリングの良い指標であると考えられる。しかしながら、以前の壮年者を中心とした検討と著しい違いは尿中 AQP₂/血漿 AVP 比も保たれ、実際トルバプタンの利尿効果もあり、トルバプタンを継続投与した患者でも予後が悪い群が存在することである。最後の図 4 を見ると尿中 AQP₂/血漿 AVP 比が 3.733 を下回るとレスポナーであってもトルバプタンの効果が失われる可能性がある。トルバプタンの急性期のレスポンスは尿中 AQP₂/血漿 AVP 比 0.5×10^3 以上で担保されるが、予後改善効果はより高い尿中 AQP₂/血漿 AVP 比が必要となる可能性がある。多変量解析ではより強い因子として eGFR が存在し、腎機能低下とともに尿中 AQP₂/血漿 AVP 比が低下することを考えると、腎機能が一定以上低下した場合にはトルバプタンの長期継続投与も入院回避効果が少なくなると考えられる。カットオフ値からは eGFR40 程度と推測され、かなり心不全ステージの早期からトルバプタンを併用する必要性がありそうである。腎機能障害と尿中 AQP₂ の低下は以前から指摘している通りであるが、その正確なメカニズムについては引き続き検討が必要と考えられる。

< 文献 >

1. Imamura T and Kinugawa K. Urine Aquaporin-2: A Promising Marker of Response to the Arginine Vasopressin Type-2 Antagonist, Tolvaptan in Patients with Congestive Heart Failure. *International journal of molecular sciences*. 2016;17.
2. Imamura T and Kinugawa K. Update of acute and long-term tolvaptan therapy. *Journal of cardiology*. 2019;73:102-107.
3. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Kyo S and Nagai R. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients--association between non-responders and chronic kidney disease. *Circulation journal*. 2013;77:397-404.
4. Imamura T, Kinugawa K, Ohtani T, Sakata Y, Higo T, Kinugawa S, Tsutsui H, Sunagawa K and Komuro I. Assessment of quality of life during long-term treatment of tolvaptan in refractory heart failure: design and rationale of the AQUA-TLV study. *International heart journal*. 2014;55:264-7.
5. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M and Komuro I. Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure. *Circulation journal*. 2014;78:2259-67.
6. Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A and Komuro I. Increased

urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure. *Circulation journal*. 2014;78:2240-9.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1.Imamura T and Kinugawa K. Update of acute and long-term tolvaptan therapy. *Journal of cardiology*. 2019;73:102-107.

2.Kinugawa K, Sato N and Inomata T. Effects of Tolvaptan on Volume Overload in Patients with Heart Failure. *International heart journal*. 2018;59:1368-1377.

3.Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Yasuda M, Shibasaki Y and Shimakawa T. Novel Risk Score Efficiently Prevents Tolvaptan-Induced Hypernatremic Events in Patients With Heart Failure. *Circulation journal*. 2018;82:1344-1350.

4.Nakamura M, Sunagawa O and Kinugawa K. Tolvaptan Improves Prognosis in Responders with Acute Decompensated Heart Failure by Reducing the Dose of Loop Diuretics. *International heart journal*. 2018;59:87-93.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：今村 輝彦

ローマ字氏名：Teruhiko Imamura

所属研究機関名：東京大学

部局名：循環器内科

職名：助教

研究者番号(8桁)：80746652

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。