論文審査の結果の要旨

The effects of tolvaptan on patients with severe chronic kidney disease complicated by congestive heart failure

うっ血性心不全を合併した慢性腎臓病患者におけるトルバプタンの効果

日本医科大学大学院医学研究科　腎臓内科学分野
研究生　大塚　智之

Clinical and Experimental Nephrology 2013 Dec;17(6):834-8.

トルバプタンは腎集合管細胞におけるバソプレシン V2 レセプターに選択的に拮抗することにより同細胞内におけるアクアポリン 2 の管腔側への移動を阻害するという、全く新しい機序を持った利尿薬である。一方既存のループ利尿薬では腎機能障害患者において有効性が減少すること、更に腎機能障害を悪化させてしまうことという欠点があり臨床上の問題となっていた。トルバプタンについても心不全患者に対する利尿効果は証明されているが、ループ利尿薬同様に腎機能を悪化させることが懸念されていた。そこで、今回うっ血性心不全を有する重度の慢性腎臓病患者におけるトルバプタンの効果を評価した。

今回の試験において、申請者らは CKD ステージ 4 以上でうっ血性心不全を有し、既存の利尿薬で治療困難な症例を対象とした。トルバプタン投与前後での尿量、尿浸透圧の変化をプライマリーエンドポイントとし、このほかに自由水クリアランス、血漿浸透圧、血清クレアチニン濃度の変化、および有害事象も評価した。さらに血漿中 HANP、BNP を投与前および投与後 1 ヶ月で評価した。

対象となった患者は 8 例で平均年齢は 53.7±7.7 歳、入院時の血清クレアチニン値は 7.57±5.66mg/dl であった。このような腎不全患者においても、トルバプタン投与により有意差を持って尿量は増加した。自由水クリアランスに関しても有意差は認めないものの増加の傾向を示した。また、血清クレアチニン値は有意ではないものの平均値の低下を認めた。特に CKD ステージ 5 の症例に限定すると、投与後 6 日目に有意差を持って低下を認めた。血圧も低下傾向を認めたものの有意差は認めなかった。また、経過中に高ナトリウム血症などの有害事象は認めなかった。以上のことから、比較的重度の慢性腎臓病患者においてもトルバプタンが利尿作用を示すことが明らかとなった。

学位論文第二次審査においては、腎機能悪化時のバゾプレッシン受容体発現の変化、本試験における自由水クリアランスや血清クレアチニン値の変化に関する解釈、更には今後の本研究の発展性などについて深く議論されたが、いずれも的確な応答がなされた。本研究は、新しい機序を持った利尿薬トルバプタンが比較的重度の腎機能障害患者においても有効であることを示した点において新規性の高い報告である。更には既存のループ利尿薬と異なり腎保護効果をもつ可能性も示しており、非常に意義深いものである。症例数の少ない点が問題ではあるが、問題提起という点も含めてこの分野の進歩へ貢献の高い報告と考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。