

背景

心不全患者は増加傾向にあり，高齢化社会である本邦において社会問題になっている．Tolvaptan は経口選択的バソプレッシン 2 型受容体拮抗薬で，レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化せず，糸球体濾過率を低下させることなく，集合管においてバソプレッシンの結合を阻害し，水利尿を促進する．Tolvaptan の急性心不全に対する有効性を示す報告は多いが，長期使用の有効性を示す報告は少ない．日本循環器学会ガイドラインにおいても Tolvaptan の長期使用に関する記載は，「左室収縮能が保たれた心不全患者（Heart failure patients with preserved ejection fraction; HFpEF）における退院後の継続投与がクラス II a」という内容に限定されている．Tolvaptan が使用可能になってから 10 年が経ち，当院においても長期使用症例が増加してきた．そこで本研究では Tolvaptan 長期投与が有効な患者層を探ることを目的に検討を行った．

対象と方法

本試験は後ろ向き，単施設研究である．2011 年 1 月から 2018 年 12 月までに心不全で当院に入院し，Tolvaptan が導入された 591 人のうち，1 年以上 Tolvaptan を内服継続し，当院でフォローし得た 147 人を登録した．左室駆出率 \geq 50%を HFpEF 群，左室駆出率 $<$ 50%を左室収縮能が低下した心不全患者(Heart failure patients with reduced ejection fraction; HFrEF)群に分類し，それぞれの患者背景を比較した．主要評価項目は全死亡，副次評価項目は心血管死とした．また尿浸透圧で分類した Tolvaptan に対する反応性（Tolvaptan 投与前の尿浸透圧が 350mOsm/L 以上かつ投与 4-6 時間後に 25%以上上昇した患者を responder, 当てはまらない患者を nonresponder とした）で層別解析も行った．本研究は日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を受け実施した．

結果

解析対象となった患者は 147 人で，HFpEF 群が 77 人(52.4%)，HFrEF 群が 70 人(47.6%)であった．2 群間の比較において，Tolvaptan 導入時に HFpEF 群は HFrEF 群と比較し有意に男性が少なく (58.4 vs. 78.6%, $P<0.01$)，高齢であった (77.7 ± 9.2 vs. 71.3 ± 11.5 years, $P<0.01$)．Tolvaptan の開始用量，1 年後の用量は両群で差はなかった (4.92 ± 2.04 vs. 5.04 ± 2.7 mg, $P=0.766$, 10.1 ± 4.55 vs. 10.3 ± 5.11 mg, $P=0.860$)．平均 2.7 年の追跡で，HFpEF 群は HFrEF 群と比較し，全死亡率，心血管死が有意に低かった (24.7 vs. 38.6%, log-lank $P=0.014$, 13.0 vs. 25.7%, log-lank $P=0.007$)．全死亡にかかわる因子として，単変量解析で，HFpEF (HR 0.48, 95%CI 0.26-0.87, $P=0.016$)，男性 (HR 2.12, 95%CI 1.02-4.40, $P=0.045$)，血清クレアチニン変化量 (HR 1.50, 95%CI 1.00-2.24, $P=0.049$) が同定された．性，年齢を含む多変量解析では HFpEF のみが有意な因子であった (HR 0.44, 95%CI 0.23-0.86, $P=0.017$)．

解析対象となった 147 人のうち，尿浸透圧を Tolvaptan 投与前後で測定した 102 人を，

Tolvaptan に対する反応性で層別化すると、responder 群は 40 人(HFpEF 17 人, HFrEF 23 人), nonresponder 群は 62 人(HFpEF 33 人, HFrEF 29 人)であった。全死亡において responder 群では HFpEF 群と HFrEF 群の間に差は認めなかったが (23.5 vs. 21.7%, $P=0.897$), nonresponder 群では HFpEF 群は HFrEF 群と比較し低かった (24.2 vs. 48.3%, $P=0.049$)。心血管死は responder 群, nonresponder 群ともに HFpEF 群と HFrEF 群の間に差は認めなかった (5.9 vs. 17.4%, $P=0.288$, 18.2% vs. 31.0%, $P=0.245$)。

考察

心不全急性期の Tolvaptan 短期投与の臨床的有効性は数々の試験で示されているが、長期投与 (特に 1 年以上) の報告は少ない。2007 年に行われた大規模臨床試験である EVEREST 試験の長期成績 (平均追跡期間 9.9 ヶ月) では全死亡, 心血管死, 心不全再入院の改善を示せなかった。しかし EVEREST 試験には HFrEF のみが対象で, ループ利尿薬抵抗性の患者は含まれておらず, ループ利尿薬のみで心不全が改善する患者が含まれている可能性があった。本試験は実臨床において左室駆出率に関わらず Tolvaptan 投与が必要と判断された症例が対象であり, また今までの研究より長期間の観察, HFpEF と HFrEF の予後を直接比較している点に新規性があると考えている。

慢性腎臓病は予後に強く関連している。Tolvaptan はループ利尿薬と比較し, 腎機能, 血行動態, 神経体液性因子の観点で有利であると考えられ, 慢性腎臓病を伴った心不全患者にはループ利尿薬を使用した従来治療よりも Tolvaptan を使用した方が予後を改善するとの報告がある。本試験でもベースのクレアチニンは両群とも高値であり, 腎機能の増悪は単変量解析において全死亡の有意な因子であった。

一般的に HFpEF と HFrEF の予後は同等であると考えられている。Tolvaptan の長期投与は responder に限った検討において, 左室駆出率に関わらず心不全入院を減らす可能性が報告されている。本試験では HFrEF 群に比較し HFpEF 群で全死亡, 心血管死が少ない結果であり, 多変量解析では HFpEF が全死亡における唯一の因子であった。層別解析において nonresponder では HFpEF 群は HFrEF 群と比べ全死亡が少ない結果であったが, responder 群では両群間に差は認めなかった。本研究結果から, Tolvaptan の長期投与は HFpEF においては responder 群, nonresponder 群に関わらず有用である可能性がある一方で, HFrEF において, nonresponder への Tolvaptan 長期投与は有用ではない可能性が示唆された。本試験は後ろ向き単施設研究であり, 1 年以上 Tolvaptan を内服できた患者のみを対象としていることが Limitation である。前向きの研究が今後必要である。

結論

Tolvaptan の長期投与は HFrEF に比べ HFpEF により有用である可能性, さらに nonresponder の HFrEF への長期投与は推奨されない可能性が示唆された。