第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

The efficacy and safety of ivabradine hydrochloride in hemodialysis patients with chronic heart failure

慢性心不全を合併する血液透析患者におけるイバブラジン塩酸塩の有効性と安全性

日本医科大学大学院医学研究科　内分泌代謝・腎臓内科学分野
大学院生　川﨑　小百合

Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2024 Jun ;28(3):354-363.掲載
DOI: 10.1111/1744-9987.14107

本邦において心不全は血液透析患者の死因の第一位を占めており、透析患者における心不全のコントロールは臨床的に重要な意義を担っている。心不全のコントロールにおいて安静時心拍数は生命予後と相関する重要な要素と考えられているが、血液透析患者においては、β遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬/アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の使用が透析関連低血圧を助長する可能性があることから十分な心不全のコントロールが行えないことが問題となっている。

イバブラジン塩酸塩は、HCN チャネルを遮断することで陰性変力作用を示さずに心拍数のみを低下させることが知られている。そこで本論文では、血液透析患者の心不全コントロールにイバブラジン塩酸塩を用いることで、透析関連低血圧を防ぐことができると仮説を立て、慢性心不全を合併する血液透析患者におけるイバブラジン塩酸塩の安全性と有効性を評価することを目的とした。

β遮断薬を含む心不全の標準治療を行っても安静時心拍数が 75/分以上の慢性心不全を合併した血液透析患者を対象とした。多施設共同・非盲検・前向き介入研究とし、対象者にイバブラジン塩酸塩を投与し、前後での心拍数、透析関連低血圧の発生頻度を比較した。介入開始前の観察期間を 4 週間、介入開始後の観察期間を 12 週間とした。また、介入前後で health-related quality of life（HR-QOL）、心エコーの変化も評価した。

6 施設から 18 名の患者がエントリーした。安静時心拍数は、介入前 87±12.61/分から介入後 75.85±8.91/分に低下した（p=0.0003）。また、収取期血圧は有意な上昇を認め（p<0.0001）、透析関連低血圧の頻度は顕著に低下し（p=0.0001）、イバブラジン塩酸塩は陰性変力作用を持たずに心拍数のみを低下させることで、心拍出量を増加させ、透析関連低血圧の発生頻度を低下させることが示された。また HR-QOL による評価では、社会的機能の改善が見られた（p=0.0178）。心エコーでは、EF の改善傾向を認めた。また観察期間中、徐脈や心房細動など、イバブラジン塩酸塩に起因する副作用は一例も認めなかった。

第二次審査では、イバブラジン塩酸塩により血圧が上昇したメカニズム、透析患者における薬物動態の特徴、心不全の重症度に応じたイバブラジン塩酸塩の効果の差異などに関して質疑がなされ、それぞれに対して的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、イバブラジン塩酸塩は透析患者においても有意な心拍数の低下をもたらし、安全性も問題がないことを明らかにするとともに、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることを示している。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。