

主論文の要旨

**Usefulness of the Combination of In-Hospital
Poor Diuretic Response and Systemic Congestion
to Predict Future Cardiac Events
in Patients With Acute Decompensated Heart Failure**

〔 急性心不全の予後予測に対する
利尿薬反応性とうっ血との連関の重要性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

青木 聡一郎

【緒言】

急性心不全の主な治療ターゲットはうっ血であり、その残存は急性心不全患者の予後と関連している。また、ループ利尿薬は心不全治療の主な治療薬の一つであるが、利尿薬反応性（DR：Diuretic Response）が心不全治療の成否を分ける重要な指標となると考えられており、早期に利尿薬反応性低下を予測することが治療の成功のために重要である。一方、うっ血の有無により心不全の治療戦略は異なるが、その有無による利尿薬反応性の違いや予後への影響を検討した報告はない。

本研究では、急性心不全入院患者において、①うっ血の有無および利尿薬反応性低下の予後に対する影響、②リスク層別化のための利尿薬反応性低下と入院時所見との関連を検討した。

【対象及び方法】

対象は、2013年1月から2013年12月までに半田市立半田病院に入院した急性心不全患者連続186例とした。利尿薬反応性は、静脈注射フロセミド40mgあたりの入院中体重変化と定義した〔DR = (退院時体重 - 入院時体重) kg × 40 / (入院中に使用したフロセミド総量とそれに準ずるその他ループ利尿薬の総量の和) mg〕。異なるループ利尿薬の換算としては静脈注射フロセミド40mg = 内服フロセミド80mg = 内服トラセミド20mg = 内服アゾセミド160mgとした。うっ血の定義は、入院時における下肢浮腫もしくは頸静脈怒張の有無とした。

DRの中央値(-0.5kg/40mg)とうっ血所見の有無により、対象を4群に分け(**Figure1**)、1年間経過観察を行った：GR/C群（利尿薬反応性良好〔Good DR (GR) ,DR ≤ 中央値〕；うっ血あり〔Congestion (C) 〕, n=66)、GR/N群（利尿薬反応性良好；うっ血なし〔Non-congestion (N) 〕, n=27)、PR/C群（利尿薬反応性不良：〔Poor DR (PR) ,DR > 中央値〕；うっ血あり, n=48)、PR/N群（利尿薬反応性不良；うっ血なし, n=45)。複合エンドポイントは心臓死もしくは心不全再入院とした。

本観察研究は半田市立半田病院の倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】

患者背景では、入院期間、入院中の体重変化、ループ利尿薬使用量に全群間で有意な差異を認めた(**Table1**)。PR/C群では有意に虚血性心疾患の既往が多く、ヘモグロビン低値、尿素窒素高値を認めた。またPR/C群では、入院中のみならず入院前、退院時にも最も高用量のループ利尿薬を内服していた(**Table2**)。退院時において、レニン-アンジオテンシン系阻害薬、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬の内服については有意差を認めなかった。経過観察期間において、63例の心不全再入院、不整脈による突然死3例を含む20例の心臓死を認めた。不整脈による突然死の3例は全例PR/C群の患者であった。 Kaplan-Meier生存解析の結果、PR/C群が他3群に比べて有意にイベント発生が多い結果であった(log-rank, P<0.001; **Figure2**)。Cox比例ハザードモデルの結果、PR/C群とヘモグロビン値がイベント発生の独立した規定因子であった

(PR/C 群、ハザード比 2.17, 95%信頼区間 1.16-4.06, P=0.016; ヘモグロビン値、ハザード比 0.87, 95%信頼区間 0.77-0.98, p=0.020; Table3)。

また、ロジスティック回帰分析の結果、PR を予測する入院時所見として、虚血性心疾患の既往 (オッズ比 2.19, 95%信頼区間 1.07-4.49, p=0.032) と入院前のループ利尿薬内服量 (オッズ比 1.04, 95%信頼区間 1.02-1.06 ; p<0.001) が同定された (Table4)。ROC 解析では、PR に対する入院前ループ利尿薬内服量のカットオフ値としてフロセミド換算量で 18mg (感度 0.710, 特異度 0.731)、38mg (感度 0.892, 特異度 0.484) の 2 点が示された。

【考察】

本研究では以下のことが示された。①経過観察期間において、PR/C 群の心臓死もしくは心不全再入院が最も多かった。②虚血性心疾患の既往と入院時のループ利尿薬内服量が利尿薬反応性低下を有意に予測する因子であった。

先行研究において、ループ利尿薬の使用量の増加や利尿薬反応性の低下は、心不全の進行と関係があると指摘されている。また薬理学的にも、心不全患者においては利尿効果を得るのにより多くの利尿薬を要するとされ、利尿薬反応性の低下すなわち利尿薬抵抗性という概念が提唱されている。実際、利尿薬反応性の低下は強力な予後指標と言われているが、利尿薬反応性に関係する体重変化や尿量変化はうっ血の状態に依存すると考えられる。

本研究においても PR/C 群と PR/N 群の予後には違いがあった。入院中の利尿薬反応性を検討して PR 群を決定したが、PR/C 群は入院前よりすでに最も多い利尿薬内服量であったにも関わらずうっ血所見を認めており、入院する以前から利尿薬反応性がすでに低下していたのではないかと考えられる。PR/N 群は PR/C 群より予後良好であったが、PR/N 群は全群間で最も体重変化が少なく、急性心不全の原因が水分貯留ではなく central volume shift 主体であった可能性が考えられる。PR/N 群では 64%の患者が入院前よりループ利尿薬を内服しており、ある程度の利尿効果が得られていたと考えられる。すなわち、PR/N 群は利尿薬抵抗性がまだ完成していない群であったため、予後が比較的良かったと考えられる。また、PR/C 群では不整脈による突然死が最も多かった。PR/C 群は最も利尿薬反応性が低下し、より重症な心不全ステージの患者群であった可能性がある。PR/N 群の患者に対して過剰なループ利尿薬を使用することは、利尿薬抵抗性を完成させ、PR/C 群のような状態へ進展させてしまう可能性があり、入院前にうっ血を認めない患者へのループ利尿薬の使用には注意を払うべきと考える。

また、虚血性心疾患の既往と入院前のループ利尿薬内服量の 2 つが、有意に PR を予測する入院時所見であった。さらに、入院時に PR を予測する入院前ループ利尿薬内服量のカットオフ値はフロセミド換算量で 18mg と 38mg であった。以上から、入院時に虚血性心疾患の既往やループ利尿薬の量から PR 群であることを予測し、さらに入院時点でのうっ血所見を組み合わせることで、心不全患者のリスク層別化ができる可能性がある。急性心不全患者が入院した際、すでに 20mg から 40mg のフロセミ

ド換算量の利尿薬を内服し、かつ虚血性心疾患の既往を認めた場合、うっ血の指標として、下肢浮腫や頸静脈怒張の有無を診察し、それらを認めた場合、必要以上のループ利尿薬の増量を避け、水利尿薬やサイアザイド系などの代替利尿薬を用いることも検討すべきである。

本研究の限界として、以下の点が挙げられる。①日本人の単施設での後ろ向き研究であり、多施設多人種でのさらなる検討が必要である。②本研究では、心不全急性期にできる限り簡便に評価できる指標を重視し、うっ血の所見として下肢浮腫と頸静脈怒張と単純に定義したが、胸部レントゲンや心エコー所見などその他の評価からも得られうる。③利尿薬反応性の定義として入院中の体重変化を用いたが、尿量を評価項目とする先行研究もあり、利尿薬反応性の定義は未だ確立していない。さらに本研究では、入院中の水分摂取・食事摂取量は検討されていない。

【結語】

急性心不全において、入院時うっ血所見を有するも利尿薬反応性が低下した患者では、そうでない患者に対し予後不良であった。また、利尿薬反応性の低下を入院時に予測する因子として、虚血性心疾患の既往と入院前のループ利尿薬の内服量が示唆された。