

## うっ血性心不全におけるコペプチンの病態的意義に関する研究

### Therapeutic and Pathophysiological Significance of Plasma Copeptin in Patients with Congestive Heart Failure

平成 24 年度入学 岩下 菜摘子 (Iwashita, Natsuko)

指導教員 庄司 優

心不全は循環器疾患における主要な死因であり、近年日本では高齢化に伴い増加傾向にある。バゾプレシン (AVP) は心血管系の制御に重要な役割を担っていることは良く知られており、心不全において AVP 濃度の上昇が報告されていた。AVP 前駆体の C 末端を構成するコペプチンは、AVP に比べ体内で安定であり高い血漿濃度が観察できるため、AVP の代替マーカーとして心不全をはじめ様々な病態で注目されている<sup>1)</sup>。しかし心不全治療中のコペプチンの反応については明らかでなく、また日本人の心不全患者でコペプチン測定の意義を検討した報告もない。心不全患者のリスク評価改善のために、心不全マーカーの経時的変化について知ることは重要である。そこで本研究では、心不全増悪で入院した患者においてコペプチンの治療反応性を評価した。また、治療抵抗性重症うっ血性心不全に対して、新たな治療薬である選択的 AVP V2 受容体拮抗薬の効果に期待が集まっている。トルバプタン (TLV) 投与の目安については、尿浸透圧など現在も検討がなされており、多様な背景を持つ心不全患者において、TLV の選択にコペプチン測定は有用であるか注目が集まっている。そこで心不全増悪で入院した患者の TLV 治療前後のコペプチン濃度の変動についても検討した。

## 1. 心不全入院症例における血漿コペプチンの治療反応性に関する検討<sup>2)</sup>

対象はうっ血性心不全にて 2013 年 9 月から 2015 年 5 月までに JCHO 横浜保土ヶ谷中央病院に入院したクリニカルシナリオ (CS) 1 と 2 に該当する患者である。検討は各施設の倫理委員会の承認下に、53 症例からインフォームドコンセント (IC) を得て施行された。除外基準は、悪性腫瘍 (進行)、ショック、急性冠症候群、AVP V2 受容体拮抗薬投与患者、透析、肺性心とした。治療はガイドライン (JCS2011) に沿って行い、NYHA 心機能分類と CS によりそれぞれに分類し評価した。入院時と経過中に一般検査や心臓超音波検査を行った。コペプチン測定のため、入院時及び治療開始 1 週間後を目安に血液検体 5mL を採取し、直ちに冷却遠心後、血漿を凍結保存した。測定は血漿検体 1mL を SEP-Column により抽出し凍結乾燥後、EIA 法 (Peninsula Laboratories International Incorporation, San Carlos, CA 94070, U. S. A.) により、メーカーの推奨する方法で行った。結果は平均±SE、n 数 (%)、中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数) で適宜示した。統計解析は StatFlex Ver. 6 を用いて行い、 $P<0.05$  を統計的に有意とみなした。

経過中に除外基準の抵触又は該当が判明した症例を除外し、39 名を対象に解析を実施した。心不全の主な原因疾患は弁膜症 (43.6%) と高血圧症 (43.6%) であった。治療にはフロセミド (89.7%) やカルペリチド (87.2%) が最も多く投与された。39 名中 37 名は初期治療後に症状の改善がみられたが、1 名は症状の変化はなく、もう 1 名は悪化した。血清 Na は正常範囲であったのに対し、Ccr の低下が認められた。症例は入院時のコペプチン濃度により三分位に分け比較を行ったが、コペプチン濃度以外で入院時の各パラメータに有意差は認めなかった。

入院時のコペプチン濃度と血清 Na、血液浸透圧との間に相関はみられなかった (図 1)。入院時の全症例のコペプチン濃度の中央値は 0.5 (0.1-50.6)

pmol/L であり、初期治療後には 0.4(0.2-33.0)pmol/L へ低下する傾向が認められた(図 2)。ただし、コペプチンの治療への反応はその濃度により異なり、コペプチン濃度の高い第 3 三分位の群では、80.5(51.5-87.0)pmol/L より初期治療後 9.4(0.2-66.8)pmol/L へ有意に低下したのに対し( $P<0.05$ )、

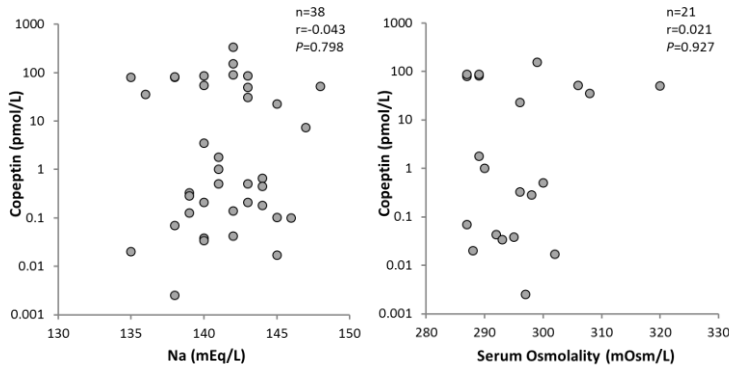


図 1 コペプチンと血清 Na 及び血液浸透圧性との相関

コペプチン濃度の低い第 1 三分位の群では 0.07(0.03-0.13)pmol/L から 0.3(0.1-16.2)pmol/L へ有意に上昇した( $P<0.01$ )(図 3A)。

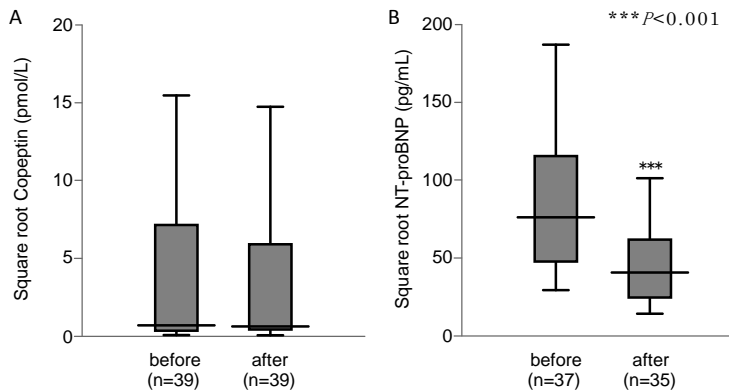


図 2 初期治療前後のコペプチンと NT-proBNP の変化

全症例の NT-proBNP 濃度は、入院時 5794.0(2289.0-12778.0)pg/mL から初期治療後 1652.0(606.0-3786.0)pg/mL へ有意に低下した( $P<0.001$ )(図 2)。

入院時の NT-proBNP 濃度により三分位に分けた場合もそれぞれの分位において有意な低下を認めた(第 1 三分位;  $P<0.01$ , 第 2;  $P<0.01$ , 第 3;  $P<0.001$ )(図 3B)。また、NYHA 分類では重症度と共に入院時コペプチン濃度は段階的

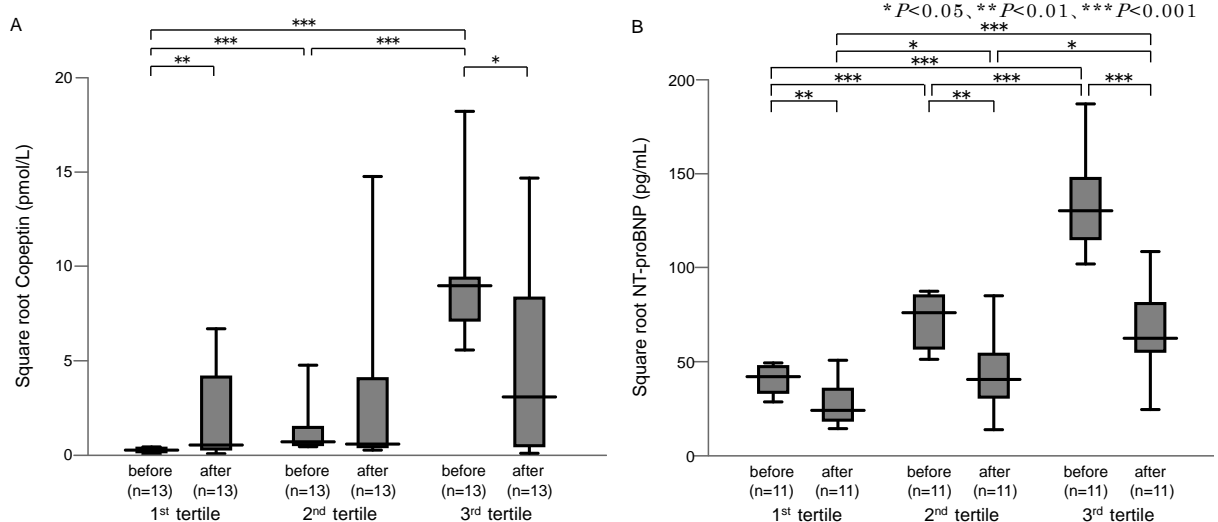


図 3 各三分位群患者における初期治療前後のコペプチンと NT-proBNP の変化

に上昇し、治療後コペプチン濃度は NYHA I と II の群と NYHA III と IV の群で有意差を認めた ( $P < 0.01$ )。一方、入院時 NT-proBNP 濃度は、NYHA I と II の群と NYHA III と IV の群で有意差を認め ( $P < 0.05$ )、治療後 NYHA III と IV の群で有意に低下した ( $P < 0.001$ )。CS1 の入院時コペプチン濃度は CS2 より低い傾向にあった。入院時 NT-proBNP 濃度は、CS1 と 2 で治療後それぞれ有意に低下した。

入院時のコペプチンと NT-proBNP には正の相関が認められ ( $r = 0.373$ 、 $P = 0.023$ )、また治療前後の変化量についても同様に正の相関が認められた ( $r = 0.426$ 、 $P = 0.013$ )。重回帰分析ではコペプチンの独立した予測因子として NT-proBNP が抽出された ( $r = 0.495$ 、 $P = 0.012$ )。

本研究での入院時のコペプチン濃度は、生理的な変動外の上昇を認めた。コペプチンと NT-proBNP の間、及び両者の反応性にそれぞれ正の相関を認め、さらに重回帰分析では NT-proBNP はコペプチン濃度の独立した予測因子だった。これらの知見は BNP や NT-proBNP のように、AVP とコペプチンは心不全の神経内分泌系マーカーであるという報告と一致する<sup>3)</sup>。入院時コペプチン濃度と血清 Na や血液浸透圧と相関を認めなかったことから、心不全患者でのコペプチン分泌は非浸透圧性の刺激によるものと考えられた。心不全では血管充満圧の低下をきたし、それによる頸動脈の圧受容体の活性化が AVP の非浸透圧性刺激として重要とされてきた<sup>3)</sup>。さらに AVP の刺激因子として、アンジオテンシン II や、インターロイキン 1 のような炎症性サイトカインの心不全での関与が報告されている。逆に、AVP 分泌の抑制因子として動脈圧の上昇<sup>3)</sup>やグルココルチコイド、BNP の報告がある。このように AVP 及びコペプチンの分泌調節には複雑なメカニズムが背景にあり、コペプチン値の変動の個体差が観察されたものと考えられた。コペプチン濃度の高い第 3 三分位では、初期治療後コペプチン濃度が低下したのに対し、低い第 1 三分位では上昇を認めた。これらの結果はコペプチン濃度の高

い群では入院時のコペプチン放出の刺激因子が優位であるのに対し、低い群では抑制因子が優位であると考えられた。また初期治療によりコペプチン濃度の回復が見られ、コペプチン放出を刺激又は抑制する因子が治療により減弱したと考えられた。以上より、心不全患者での心機能障害や治療に対するコペプチンの反応は多様性を有し、心臓非特異的で、刺激と抑制性因子の統合が個々におけるコペプチンの反応を反映すると考えられた。

2. トルバプタン投与症例における血漿コペプチンの治療反応性に関する検討 ICが得られたうっ血性心不全急性期症例中 TLV を投与された 2 症例について、その治療効果とコペプチンの病態的意義について検討した。

【症例】71 歳女性。38℃の発熱、呼吸困難を主訴に、肺炎を契機とした心不全増悪にて入院。僧帽弁狭窄症に起因する慢性心不全、慢性心房細動、高血圧症、脂質異常症を治療中であった。入院時所見では、頸静脈怒張がみられ、NYHA はIV、CS は 2、EF は 50.4%、X 線上胸水を認めた。臨床経過について図 4 に示した。第 4 病日から第 23 病日まで TLV 3.75mg による治療を行った。コペプチン濃度は入院時 87.6

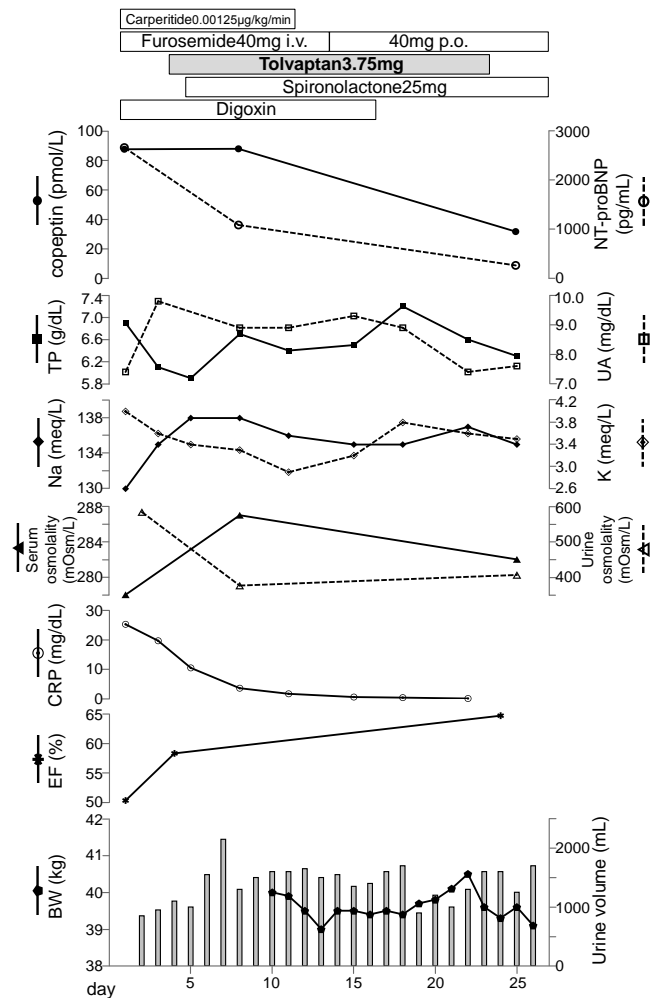


図 4 トルバプタン治療によるコペプチン濃度の推移及び臨床経過

pmol/L と高値を示し、1 週間後の TLV 投与中の採血では 87.9pmol/L と高値のまま変化はなく、TLV 投与終了後に 31.7pmol/L まで低下した。TLV 投与により利尿が得られ、血液浸透圧の上昇と尿中浸透圧の低下を認めた。また

NT-proBNP は低下し、症状も改善を認めた。もう 1 症例の NYHA はⅣ、CS は 1 であった。コペプチン濃度は入院時 0.3pmol/L と低く、TLV 投与中の採血では 66.8pmol/L へ上昇を認め、症状に著しい変化はみられなかった。

【考察】 今回の 2 症例は NYHAⅣで重症度は同じだったが、入院時のコペプチン濃度に差異がみられた。1 症例目は TLV 投与後 NT-proBNP は低下し、また症状の改善もみられ、TLV の治療効果を認めた症例と考えられる。この症例は 1. の検討での第 3 三分位に属し、入院時コペプチン濃度は高値で、TLV 治療中のコペプチン濃度も高値のまま変化を認めなかった。本来治療による症状の改善からこの群ではコペプチン値の低下が予想されたが、コペプチン濃度に変化はなく、循環血液量の低下と血液浸透圧及び Na の上昇を認めた。2 症例目では TLV 投与中のコペプチン濃度は上昇した。これらは TLV の V2 受容体拮抗作用を介した AVP 分泌の亢進を示唆している可能性がある。TLV 投与の際、コペプチン濃度の高い方が治療薬の効果は得られやすく、安全な投与を可能にするのではないかと考える。コペプチン濃度の測定は、治療の選択に寄与する可能性が高くその役割は重要であると考えられる。

総括 入院時の心不全患者ではコペプチン濃度の上昇が認められ、コペプチンは心不全マーカーとして重要と考えられた。さらにコペプチンは治療への多様な反応性から、心不全の層別化に役立つ可能性が考えられた。TLV 治療では、コペプチン分泌へのフィードバックを考慮する必要が認められたものの、コペプチンは TLV 選択の意思決定に役立つ可能性が示唆された。

#### 参考文献

- 1) Morgenthaler NG., *Congest. Heart Fail.*, **16**, S37-44 (2010).
- 2) Iwashita N., Nara N., Sato R., Nakatogawa T., Kobayashi S., Zama S., Mita M., Hishinuma S., Shoji M., *Tohoku J. Exp. Med.*, **239**, 213-221 (2016).
- 3) Schrier R.W., Abraham W.T., *N. Engl. J. Med.*, **341**, 577-585 (1999).