

## 論文審査の結果の要旨

論文題目 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

論文題目・英文 Therapeutic and Pathophysiological Significance of Plasma Copeptin in Patients with Congestive Heart Failure

論文提出者 岩下 菜摘子 (Iwashita, Natsuko)

心不全は、虚血性心疾患、弁膜疾患、高血圧性心疾患、心筋疾患など多彩な心疾患の終末像であり、頻度の高い重要な疾患である。心不全の診療に当たっては、予後不良で心血管イベントの高リスクの患者の識別とともに、病態に即した迅速な治療が求められている。したがって、簡便で鋭敏な病態マーカーが必要とされており、診断、治療薬選択や効果判定のためのより良い新たなマーカーの探索が進んでいる。

本研究は心血管系の制御に重要な役割を担っているバゾプレシンの心不全における病態的意義を明らかにするために、バゾプレシンの前駆体分解産物であるコペプチンに注目し、心不全の新規入院患者の血中コペプチンの変化を解析したものであり、以下のような結果を得ている。

1. 入院時の全症例における血漿コペプチン濃度は、健常人の値に比し高値であり、コペプチン/バゾプレシンがうっ血性心不全のマーカーであるとする既報とは矛盾しなかった。このことは、同時に測定した確立した心不全のマーカーである血漿 NT-proBNP 濃度と正の相関が認められたことから

裏付けられた。

2. 入院時の血漿コペプチン濃度は、血清ナトリウム濃度や血清浸透圧とは相関が認められず、入院時のコペプチンの増加は健常人にみられる浸透圧刺激によるものとは異なる非浸透圧性の分泌機序を示唆していた。また、コペプチン濃度の高い群においては、コペプチン濃度と血清クレアチニン濃度の関連が認められ、血清クレアチニン濃度に対する腎機能の影響が示唆された。

3. 初期治療 1 週間後殆どの症例で臨床症状の改善が得られ、血漿 NT-proBNP 濃度は減少を示した。しかし、血漿コペプチン濃度は有意の低下が認められなかった。New York Heart Association の重症度別及びクリニカルシナリオによる病態別の検討でも NT-proBNP との治療反応性の差が明らかとなった。収縮機能及び拡張機能での検討でも、血漿 NT-proBNP 濃度は治療反応性が良好であったが、コペプチンは反応性が示されなかった。

4. 入院時の血漿コペプチン濃度により、高、中、低濃度群に症例を分類して、治療反応性を解析したところ、高濃度群では初期治療 1 週間後の血漿コペプチン濃度は有意に低下し、低濃度群では有意に上昇を示していた。中濃度群では変化がなかった。すなわち、心不全でも血漿コペプチン濃度が増加しないあるいは抑制される症例の存在することが明らかとなった。このコペプチンの多様性は、その分泌制御の多様性に関連していると考えられた。

5. バゾプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンを投与された 2 症例における血中コペプチンと治療効果を検討し、血中コペプチン濃度が低い場合にはトルバプタンが無効である可能性を見出した。また、トルバプタン投与後に血中コペプチン濃度が上昇することから、何らかのフィードバック機構の存在が示唆された。

以上、本論文は心不全における血漿濃度の解析から、下垂体後葉ホルモンであるバゾプレシン関連ペプチドであるコペプチンが、高値を示す症例では心特異的な心不全マーカーである NT-proBNP と一致した動態を示す一方、低値を示す症例では相反する変動を呈することを示した。本研究は心不全の多様性の解明や治療薬選択の判断に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

平成 28 年 8 月 30 日

主査 明治薬科大学 教授

庄司 優 印

副査 明治薬科大学 教授

越前 宏俊 印

副査 明治薬科大学 教授

高橋 晴美 印