

# 博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

令和6年3月

近畿大学大学院

医学研究科

# 学位論文審査結果の報告書

氏名 松田 靖弘

生年月日 昭和 57 年 5 月 28 日

本籍（国籍） 大阪府

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 医第 1426 号

学位授与の条件  
（博士の学位） 学位規程第5条第2項該当

論文題目

Effects of low-dose tolvaptan for fluid management after  
cardiovascular surgery

開心術後の周術期管理に関する研究—少量トルバプタンによる体  
液管理の有効性—

学位論文受理日 2023年 11月 9日

学位論文審査終了日 2024年 1月 25日

審査委員 (主査) 中澤 学

(副主査) 中嶋 康文

(副主査) 有馬 香二

指導教員 坂口 元

## 論文内容の要旨

### 【目的】

人工心肺を用いた手術後の体液バランスを適切に調整することは、周術期において術後合併症などの転帰に影響するため非常に重要である。本研究の目的は、人工心肺を用いて心臓血管外科手術を受けた予定の患者に対してループ利尿薬に加えて少量トルバプタンを使用することが、周術期の体液バランスの早期コントロールの改善に有効か検討することである。

### 【方法】

単施設、非盲検、ランダム化比較試験、Intention to treat 解析。対象は人工心肺を使用した心臓血管外科手術を受ける 20 歳以上の患者。除外基準は慢性腎不全（透析または  $eGFR < 30$  ml/分/1.73m<sup>2</sup>）、低心機能（EF < 40%）、術前 4 週間以内の心不全や感染による入院歴、準緊急または緊急手術、胸腹部大動脈置換術または人工心肺非使用下冠動脈バイパス術、術後 24 時間以上の人工呼吸管理や再挿管を要した患者。

全 240 例。コントロール（C）群 100 例（アゾセミド 30mg/日 + フロセミド 10~40mg/日）、除外症例 20 例。トルバプタン（T）群 99 例（アゾセミド 30mg/日 + フロセミド 10~40mg/日 + トルバプタン 3.75mg/日）、除外症例 21 例。主要評価項目は術後 6 日目までに目標体重に至るかどうかが。副次的評価項目は worsening renal function の発生、尿量、術後合併症（主に心房細動）。

### 【結果】

主要評価項目を達成したのは C 群 78 例、T 群 77 例で有意差なし（ $P=0.553$ ）。副次評価項目ではトルバプタン投与開始後（術後 3 日目）の尿量が C 群  $2145 \pm 812$  ml、T 群  $2529 \pm 891$  ml（ $P=0.002$ ）であり T 群で有意に多く、フロセミド投与量が C 群  $31.8 \pm 34.8$  mg、T 群  $23.9 \pm 28.9$  mg（ $P=0.086$ ）で T 群に少ない傾向を認めた。患者背景（術前、手術）に有意差なし。術後 30 日死亡は C 群・T 群ともになし。ICU 滞在期間（C 群  $3.0 \pm 1.4$  日、T 群  $2.9 \pm 1.2$  日； $P=0.439$ ）入院期間（C 群  $15.1 \pm 5.1$  日、T 群  $14.5 \pm 5.8$  日； $P=0.362$ ）に有意差なし。worsening renal function の発生は C 群 7 例、T 群 7 例（ $P=1.000$ ）で有意差なし。血清 Na 値は C 群で  $138.3 \pm 3.2$  mEq/L、T 群で  $139.8 \pm 2.6$  mEq/L であり T 群で有意に高値であったが（ $P < 0.001$ ）、トルバプタン中止症例なし。

### 【考察】

T 群で尿量は有意に多くフロセミド使用量は少ない傾向にあった、少量でもトルバプタンの利尿効果は得ることができた。また高 Na 血症を来たすことはなかったため、徐々に増量すれば安全に使用できると考えられた。

### 【結論】

少量のトルバプタンでも尿量は増加することから、ループ利尿薬と併用してトルバプタンの使用量を増やすことで周術期の体液バランスを早期にコントロールすることが期待される。

	公表年月日	出版物の種類および名称
博士論文の印刷公表	2022 年 11 月 11 日 公表 (DOI : 10.1253/circrep.CR-22-0107)	博士学位論文 Circulation Reports 第 4 巻 第 12 号 563~570 頁
	全文	Effects of Low-Dose Tolvaptan for Fluid Management After Cardiovascular Surgery

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

#### 【目的】

人工心肺を用いた手術後の体液バランスを適切に調整することは、周術期において術後合併症などの転帰に影響するため非常に重要である。本研究の目的は、人工心肺を用いて心臓血管外科手術を受けた予定の患者に対してループ利尿薬に加えて少量トルバプタンを使用することが、周術期の体液バランスの早期コントロールの改善に有効か検討することである。

#### 【方法】

単施設、非盲検、ランダム化比較試験、Intention to treat解析。対象は人工心肺を使用した心臓血管外科手術を受ける20歳以上の患者。除外基準は慢性腎不全（透析または $eGFR < 30$  ml/分/1.73m<sup>2</sup>）、低心機能（ $EF < 40\%$ ）、術前4週間以内の心不全や感染による入院歴、準緊急または緊急手術、胸腹部大動脈置換術または人工心肺非使用下冠動脈バイパス術、術後24時間以上の人工呼吸管理や再挿管を要した患者。

全240例。コントロール（C）群100例（アゾセミド30mg/日＋フロセミド10～40mg/日）、除外症例20例。トルバプタン（T）群99例（アゾセミド30mg/日－フロセミド10～40mg/日＋トルバプタン3.75mg/日）、除外症例21例。主要評価項目は術後6日目までに目標体重に至るかどうか。副次的評価項目はworsening renal functionの発生、尿量、術後合併症（主に心房細動）。

#### 【結果】

主要評価項目を達成したのはC群78例、T群77例で有意差なし（ $P=0.553$ ）。副次評価項目ではトルバプタン投与開始後（術後3日目）の尿量がC群 $2145 \pm 812$  ml、T群 $2529 \pm 891$  ml（ $P=0.002$ ）でありT群で有意に多く、フロセミド投与量がC群 $31.8 \pm 34.8$  mg、T群 $23.9 \pm 28.9$  mg（ $P=0.086$ ）でT群に少ない傾向を認めた。患者背景（術前、手術）に有意差なし。術後30日死亡はC群・T群ともになし。ICU滞在期間（C群 $3.0 \pm 1.4$ 日、T群 $2.9 \pm 1.2$ 日； $P=0.439$ ）入院期間（C群 $15.1 \pm 5.1$ 日、T群 $14.5 \pm 5.8$ 日； $P=0.362$ ）に有意差なし。worsening renal functionの発生はC群7例、T群7例（ $P=1.000$ ）で有意差なし。血清Na値はC群で $138.3 \pm 3.2$  mEq/L、T群で $139.8 \pm 2.6$  mEq/LでありT群で有意に高値であったが（ $P < 0.001$ ）、トルバプタン中止症例なし。

#### 【考察】

T群で尿量は有意に多くフロセミド使用量は少ない傾向にあった、少量でもトルバプタンの利尿効果は得ることができた。また高Na血症を来たすことはなかったため、徐々に増量すれば安全に使用できると考えられた。

#### 【結論】

少量のトルバプタンでも尿量は増加することから、ループ利尿薬と併用してトルバプタンの使用量を増やすことで周術期の体液バランスを早期にコントロールすることが期待される。

### 2) 審査結果の要旨

松田靖弘氏の学位論文に対する最終試験は令和6年1月4日17時から小講堂にて開始された。

まず松田靖弘氏が本研究を行うに至った背景、方法と対象、結果と考察を口頭で発表し、主査である中澤学、副査である中嶋康文教授、有馬秀二教授がいくつかの疑問点を質した。

中嶋康文教授からは類似研究では手術当日からトルバプタンを開始して比較検討しているが、本研究では術後2日目から試験薬の投与が行われた理由について問われた。また、高度の腎不全や心機能低下例が除外されている理由についても質問された。これに対して松田靖弘氏は、心臓外科手術においては術中に約4L程度のOut-overで管理されるケースが多いが、術直後には酸素化などの指標をモニターしつつ一気には利尿をかけない方法が主流で管理する施設での研究であったことや、術直後から急速な利尿を来した場合には循環動態に影響する可能性があることも考慮したため翌日からとしたと説明した。また本研究は安全性を検証することが主な目的であるため今回は重症症例は除外されている点などを、理路整然と述べた。

引き続き、有馬秀二教授からは心不全のガイドラインを背景として述べているが、本研究での対象患者は心不全状態といえるか否か、また本研究が本質的に達成できた点は何か、という点について問われた。これに対して松田氏は人工心肺を用いた手術を対象としているため術中は必ず心停止となり、さらに大量の輸液・輸血を要するため、術後は少なくとも3～4kgはプラスバランスとなるため一般的に術後は心不全としての治療が必須と考えられている、と説明した。また、今回の研究ではトルバプタンを使用する上乗せ効果については優位性を示せなかったが、使用するループ利尿薬の量が抑えられた点や、電解質異常をきたすことなく安全にトルバプタンを使用することができる点が示すことができた点において安全性試験としては重要な位置付けであることを述べた。

最後に主査である中澤学からはループ利尿薬の使用量が現場医師の判断で決められた点や急性腎障害に至った症例の独立した因子はなかったか、などの点について質問があり、これに対して、利尿剤の量については担当医の判断で決められたが結果としてトルバプタン群でループ利尿薬の必要量が減ったことが示されており、腎機能保護の観点からも重要な結果といえることが強調された。上記の審査を総合的に判断し、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに松田靖弘氏の研究成果であること、また、松田靖弘氏が学位授与にふさわしい基礎研究手法ならびに科学的思考能力と研究指導能力を合わせ持つものと判断し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：

審査基準に基づく評価点

A項目 46/50点 46/50点 38/50点

B項目 5/5点 5/5点 5/5点

合

4) 学位授与の可否：合格