

成人教育：教師の役割

- ☑ 学習者の援助者としての役割
- ☑ 学習者のプラス面を強調する
- ☑ 学習者の能動的学習を促進する
- ☑ 学習者の学習体験を反映させる

成人教育：環境

- ☑ 安全性(安心感)：
- ☑ 基本ルールと明瞭な目標
- ☑ 参加者の自己決定権の尊重と全ての場面での学習者の参加
- ☑ 学習者のゴールと学習スタイルを尊重する
- ☑ 違いを受け入れる
- ☑ 快適な環境

新医師臨床研修制度：「人格の涵養」  
→Professionalism

- ☑ primacy of patient welfare 患者中心
- ☑ patient autonomy 患者の自立
- ☑ social justice 社会正義

21世紀プロフェッショナリズム憲章  
Charter of Medical Professionalism  
(www.professionalism.org) 1999

説明責任と透明性  
Accountability & Transparency

医療変革の世界潮流  
Global Health (Healthcare) Transition

古いProfessionalismと新しいProfessionalism

- ☑ structural-functional approach (T. Parsons)
- ☑ Friedson, E.: Professional dominance (1970)
- ☑ .....clarification of genuine medical professionalism is necessary.... ("Medical Professionalism in Society" NEJM 1999)
- ☑ "Moral foundation of professionalism"
- ☑ Core elements of medical professionalism:
  - ☑ (1) Devotion to service
  - ☑ (2) Profession of values
  - ☑ (3) Negotiation within society



Reprinted From

# The New England Journal of Medicine

Established in 1812 as THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE AND SURGERY

VOLUME 341

SEPTEMBER 2, 1999

NUMBER 10

重症心不全患者の心事故発生率および死亡率に  
対するスピロノラクトンの効果

**The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with  
Severe Heart Failure**

Bertram Pitt, Faiez Zannad, Willem J. Remme, Robert Cody, Alain Castaigne,  
Alfonso Perez, Jolie Palensky, Janet Wittes, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators

---

*Owned, published, and © copyrighted, 1999, by THE MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY*

Japanese edition printed in Japan by Komiyama Printing Co., Ltd.,  
78 Tenjin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, and published by the Massachusetts Medical Society,  
1440 Main Street, Waltham, MA 02451-1600, USA. ISSN 0028-4793.

監訳 篠山 重威  
京都大学医学部 教授

## 重症心不全患者の心事故発生率および死亡率に対するスピロノラクトンの効果

## The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure

Bertram Pitt, Faiez Zannad, Willem J. Remme, Robert Cody, Alain Castaigne,

Alfonso Perez, Jolie Palensky, Janet Wittes, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators

## 〔要約〕

●背景および方法 アルドステロンは心不全の病態生理において重要な役割を担っている。今回の二重盲検試験においては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ループ利尿薬、および必要に応じてジゴキシンを投与されており、左室駆出率 35% 以下の重症心不全患者 1,663 例を対象とした。822 例にはスピロノラクトン 25mg/日が、841 例にはプラセボが投与された。なお、主要エンドポイントは患者の総死亡率とした。

●結果 中間解析の結果、スピロノラクトン投与群における有用性が明らかとなったため、経過観察期間が平均 24 カ月に達した時点で、試験は予定よりも早く中止された。死亡患者数は、プラセボ群 386 例(46%)、スピロノラクトン群 284 例(35%)であり、スピロノラクトン群における総死亡率の相対リスクは 0.70(95%信頼区間、0.60-0.82;  $P < 0.001$ )に減少した。またスピロノラクトン群において死亡リスクがプラセボ群に比べて 30% 減少したのは、心不全の増悪による死亡および心臓突然死の両者で死亡率が減少したことによるところが大であった。スピロノラクトン群では心不全の増悪による入院の頻度が、プラセボ群に比べ 35% 減少した(相対リスク、0.65; 95%信頼区間、0.54-0.77;  $P < 0.001$ )。さらに、スピロノラクトン投与群においては、NYHA 分類に基づく重症度の有意な改善が認められた( $P < 0.001$ )。男性患者における女性型乳房あるいは乳房痛の発現頻度は、スピロノラクトン群 10%、プラセボ群 1% であった( $P < 0.001$ )。重篤な高カリウム血症の発現頻度は、両群ともに非常に低かった。

●結論 従来の標準的治療にスピロノラクトンを追加投与し、レセプターレベルでアルドステロンの作用を遮断することによって、重症心不全患者の心事故発生率および死亡のリスクは大幅に減少する。

(N Engl J Med 1999;341:709-717)

アルドステロンは心不全の病態生理において重要な役割を担っている<sup>1,4)</sup>。実際にアルドステロンは、ナトリウム貯留やマグネシウムおよびカリウム喪失を引き起こすほか、交感神経の活性化や副交感神経の抑制、心筋および血管の線維化、圧受容体の機能不全および血管障害の促進、動脈コンプライアンスの障害に関与することが示されている<sup>4,8)</sup>。一方、従来より、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬によってレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制すれば、アルドステロンの産生も阻止される、と考えられてきた。さらに、ACE阻害薬と抗アルドステロン薬の併用は、重篤な高カリウム血症を誘発する恐れがあるため、禁忌であると考えられてきた<sup>9,10)</sup>。

現在、抗アルドステロン薬は心不全患者では、ほとんど用いられていないのが現状である<sup>11,12)</sup>。しかし、その一方で、ACE阻害薬によるアルドステロンの産生抑制は一過性であるとする報告が増えつつある<sup>7,13-16)</sup>。さらに、ACE阻害薬、ループ利尿薬、および必要に応じてジゴキシンを投与する標準的治療に抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンを 12.5~25 mg/日 併用することは、薬理的にも有効で、また忍容性も良好であり、心房性ナトリウム利尿ペプチドの濃度を減少させるが、重篤な高カリウム血症(血清カリウム値が少なくとも 6.0 mmol/Lと定義)をきたさないことが報告されている<sup>17)</sup>。今回、このような知見に基づき、Randomized Aldactone Evaluation Study(RALES)試験が計画され、そして、スピロノラクトン 25mg/日 の少量投与によって、左室機能不全の結果として重症心不全を呈し、ACE阻害薬(忍容性が良好であれば)を含む標準的治療を受けている患者において、死亡リスクが著明に減少するのではないかという仮説を実証することが試みられた。

## 方 法

### 対象患者

6カ月以内にNYHA分類IV度の心不全を呈したことがあり、エンタリー時にもNYHA分類III度またはIV度の状態にある患者で、少なくとも6週間前から心不全と診断され、ACE阻害薬(もし忍容性が良好であれば)およびループ利尿薬による治療を受けている者を対象として、心機能障害はエンタリー前6カ月以内の検査で左室駆出率が35%以下(臨床重大なイベントを併発していない症例)であることを条件とした。なお、ジギタリス製剤および血管拡張薬の併用は許可したが、カリウム保持性利尿薬の併用例は禁止した。経口でのカリウム補給は、低カリウム血症(血清カリウム濃度 $3.5\text{ mmol/L}$ 未満と定義)でない限りは行わないことにした。

原発性手術可能な弁膜性心疾患(左室機能不全による臨床症状を伴う僧帽弁または三尖弁閉鎖不全を除く)、先天性心疾患、不安定狭心症、原発性肝不全、活動性の悪性腫瘍、あるいは生命を脅かす疾患(心不全を除く)を有する患者は、対象から除外した。また、心臓移植を受けた患者もしくはその予定がある患者も除外した。他の除外規定は、血清クレアチニン値 $2.5\text{ mg/dL}$ ( $221\text{ }\mu\text{ mol/L}$ )以上、および血清カリウム値 $5.0\text{ mmol/L}$ 以上とした。プロトコールは全参加施設において、治験審査委員会あるいは倫理委員会の承認を受け、すべての患者からは文書によるインフォームドコンセントを得た。

### 試験方法

スクリーニングの後、患者を二重盲検法によりスピロラクトン(アルダクトン:サール) $25\text{ mg}$  1日1回投与群およびプラセボ投与群の2群に無作為に割り付けた。投与8週間後の時点で、高カリウム血症が認められず、心不全の増悪の徴候や症状が認められた場合には、スピロラクトンの用量を $50\text{ mg}$  1日1回に増量した。また高カリウム血症が発現した場合は、隔日 $25\text{ mg}$ に減量した。なお、このような場合には、まず最初に併用薬の用量を調整することとした。経過観察および血清カリウム値の測定を含む検査は、最初の12週間は4週間ごとに、その後1年までは3カ月ごとに、それ以降、試験終了時までには6カ月ごとに実施した。なお1週および5週後には追加検査を行った。 $50\text{ mg}$  1日1回投与に増量した患者においては、9週後の時点においても血清

カリウム値を測定した。重篤な高カリウム血症、血清クレアチニン値 $4.0\text{ mg/dL}$ 以上( $354\text{ }\mu\text{ mol/L}$ )、合併症を有する患者、あるいはこれ以上治験薬を投与することが患者にとって不利と考えられた場合においては投薬を中止した。なお、すべての患者に関して、試験期間を通じ入院および死亡の追跡調査を行った。

試験結果については、独立した組織である「データおよび安全性モニタリング委員会」がブラインド法により定期的に評価し、患者の死亡原因や入院理由については、投薬の割り付けを知らされていないメンバーからなる「イベント委員会」が評価を行った。

### エンドポイント

試験の主要エンドポイントは、患者の総死亡率とした。また、2次エンドポイントは、心疾患による死亡、心疾患による入院、心疾患による死亡および入院、NYHA分類による重症度の変化とした。さらに、患者の背景因子別のスピロラクトンの効果については、6つの指標(左室駆出率、心不全の基礎疾患、血清クレアチニン値、年齢、ACE阻害薬の投与の有無、ジギタリス製剤の投与の有無)から評価した。

### 統計解析

総死亡率(主要エンドポイント)の解析は、すべての患者に関して、intention-to-treat法により実施し、両群の累積生存曲線を対比するためにKaplan-Meier法<sup>18)</sup>を用いた。両群間の主な比較はlog-rank testに基づき行った<sup>19)</sup>。また、スピロラクトンの効果に及ぼすベースラインの変数の影響をみるためにCox比例ハザード回帰モデル<sup>20)</sup>を用いた。有効性の評価には、Lan-DeMets<sup>21)</sup>のstopping boundary およびO'Brien-Fleming<sup>22)</sup>のspending functionによる区分逐次モニター方式を用いた。

サンプルサイズは、試験期間1年当たりにおける1)プラセボ群の死亡率は38%、2)死亡リスクはプラセボ群よりスピロラクトン群のほうが17%低い、3)スピロラクトン群の約5%がドロップアウトする、という3つの仮定に基づいて算出した<sup>23)</sup>。なお、両群間の有意差検定に際しては、両側5%のデータを棄却した。

データおよび安全性モニター委員会は、中間解析を行う際に有効性と安全性に関する全てのデータから、有効性についての累積タイプI誤差を算出した。また過去に実施された心不全患者を対象とした2つの大規模臨床試

験において<sup>24,25)</sup>は、患者が死亡するまでの時間の分布は非指数関数的であったことから、この試験においては、総死亡率区分逐次モニターの評価は、イベント率の生命表計算に基づいて行った。なお、スピロノラクトンによる治療が有効であることを評価する上で必要な臨界 $z$ 値は2.02であり、これはP値0.043に対応していた。

### 試験成績

患者の割り付けは1995年3月24日に開始され、エントリーは1996年12月31日に完了した。なお、当初本試験は、1999年12月31日まで実施される予定であったが、5回目の中間解析の時点で、総死亡率に対するスピロノラクトンの有用性が、事前に決めていた臨界 $z$ 値を超えたことから、データおよび安全性モニター委員会の勧告を受けて、1998年8月24日をもって中止した。この時点で平均24カ月の経過観察が行われたことになる。なお、データの解析は1998年8月24日深夜までに生じたすべてのイベン

トについて行われた。

15カ国、195施設から1,663例がエントリーされ、その内841例はプラセボ群に、822例はスピロノラクトン群に割り付けられた。表1に示す通り、両群の試験開始時における患者背景には、差は認められなかった。NYHA分類IV度の心不全の既往を有してはいたが、7例(プラセボ群3例、スピロノラクトン群4例)は割り付け時にはII度であった。試験期間中に414例(プラセボ群200例、スピロノラクトン群214例)が、反応なし、副作用、あるいは他の理由で投薬を中止した。さらに19例(プラセボ群11例、スピロノラクトン群8例)では心臓移植を必要としたため、投薬が中止され、うち2例(いずれもプラセボ群)は移植後に死亡した。本試験においては、投薬を中止した患者に対しても生存状況を確認するため、定期的に電話による経過観察を行った。24カ月後において、投薬を継続した患者の平均投与量は、プラセボ群31mg/日、スピロノラクトン群26mg/日であった。

### 生存率

プラセボ群では386例(46%)、スピロノラクトン群では284例(35%)が死亡し、スピロノラクトン群において死亡リスクは30%減少(相対リスク, 0.70, Cox 比例ハザードモデルによる; 95%信頼区間, 0.60-0.82;  $P < 0.001$ )した(図1および表2)。死亡原因の内訳をみた場合、プラセボ群の314例(37%)とスピロノラクトン群の226例(27%)は心疾患が原因であり、スピロノラクトン群において心疾患による死亡のリスクは31%減少(相対リスク, 0.69; 95%信頼区間, 0.58-0.82;  $P < 0.001$ )した。なおスピロノラクトン群における死亡リスクの減少には、心不全の増悪による死亡および心臓突然死の有意な減少が大きく寄与していた(表2)。

患者の背景因子別解析では、事前に指定した6つの指標の解析においても、また性別、NYHA分類、投薬時の血清カリウム値、カリウム補給の有無、および $\beta$ 遮断薬の投与の有無について実施したレトロスペクティブ解析においてもスピロノラクトン群における死亡リスクの減少が認められた(図2)。またスピロノラクトンの有効性に地域差は認められなかった。

### 心疾患による死亡および入院

試験期間中に心疾患により少なくとも1回は入院治療を受けた症例はプラセボ群336例、スピロノラクトン群

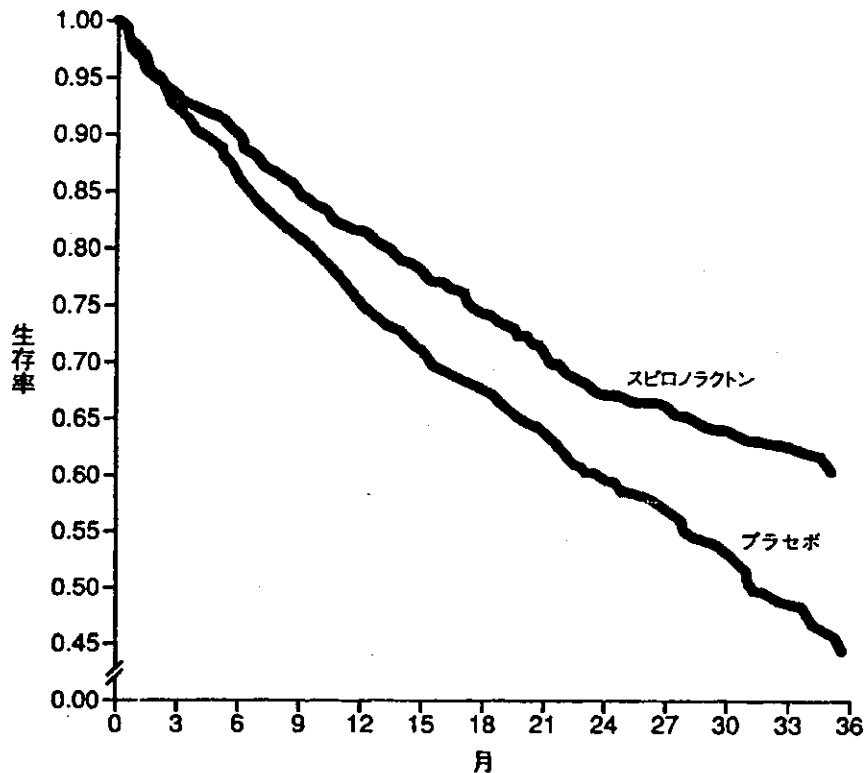
表1 患者背景\*

特徴	プラセボ群 (N = 841)	スピロノラクトン群 (N = 822)
年齢-歳	65 ± 12	65 ± 12
白人-%	86	87
性-例数 (%)		
男性	614 (73)	603 (73)
女性	227 (27)	219 (27)
血圧-mmHg		
収縮期	122 ± 20	123 ± 21
拡張期	75 ± 11	75 ± 12
心拍数-拍/分	81 ± 15	81 ± 14
NYHA分類-例数 (%)		
II度	3 (0.4)	4 (0.5)
III度	581 (69)	592 (72)
IV度	257 (31)	226 (27)
左室駆出率-%†	25.2 ± 6.8	25.6 ± 6.7
心不全の基礎疾患-例数 (%) ‡		
虚血性	453 (54)	454 (55)
非虚血性	386 (46)	368 (45)
薬物治療-%		
ループ利尿薬	100	100
ACE阻害薬	94	95
ジギタリス	72	75
アスピリン	37	36
カリウム補給	27	29
$\beta$ 遮断薬	10	11
ACE阻害薬の平均投与量-mg/日		
カプトプリル	62.1	63.4
エナラプリル	16.5	13.5
リシノプリル	13.1	15.5

\*平均±SD

†左室駆出率は、contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, あるいは心エコーにより測定。

‡心不全の基礎疾患は患者の既往歴、血管造影所見、あるいは両者によって判定(プラセボ群の2例ではデータが得られなかった)。



患者数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
プラセボ群	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
スピロラクトン群	822	768	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

図1 生存率の推移

死亡リスクは、プラセボ群よりもスピロラクトン群のほうが30%低かった。

260例であった(表2)。のべ入院件数はプラセボ群 753件、スピロラクトン群 515件であり、スピロラクトン群において心疾患による入院のリスクが30%減少(相対リスク, 0.70; 95%信頼区間, 0.59-0.82;  $P < 0.001$ )した(表2)。さらに、心疾患による死亡と入院を複合したエンドポイントのリスクは、スピロラクトン群でプラセボ群に比べて32%減少したことが明らかになった(相対リスク, 0.68; 95%信頼区間, 0.59-0.78;  $P < 0.001$ ) (表3)。

#### NYHA分類による重症度の変化

改善、不変、悪化または死亡という、3つのカテゴリーを設定し、心不全症状の変化に及ぼすスピロラクトンの効果を評価した。なお、試験開始時に NYHA 分類が III 度であった患者については、試験終了時に I 度また

は II 度であれば改善とみなし、IV 度(または死亡)であれば悪化とみなした。一方、試験開始時に NYHA 分類 IV 度であった患者の場合は、試験終了時に I 度、II 度または III 度であれば改善とみなし、その他の患者は不変もしくは死亡した。その結果、プラセボ群においては、33%で重症度が改善し、18%は不変、48%は悪化した。一方、スピロラクトン群では、41%が改善、21%が不変、悪化は38%であった。なお、両群間には有意差が認められた( $P < 0.001$ , Wilcoxon test)。

#### 安全性

試験期間を通じ血清ナトリウム値、血圧、心拍数については、両群間で有意差は認められなかった。クレアチニンおよび平均カリウム値は、プラセボ群では最初の1年間の追跡中に変化は認められなかった。しかしなが

表2 死亡および入院の相対リスク

	プラセボ群 (N = 841)	スピロラクトン群 (N = 822)	相対リスク (95%信頼区間)	P値
患者数				
死亡原因				
心疾患	314	226	0.69 (0.58-0.82)	<0.001
心不全の増悪†	189	127	0.64 (0.51-0.80)	<0.001
突然死‡	110	82	0.71 (0.54-0.95)	0.02
心筋梗塞	15	17		
他の心血管系疾患	13	12		
脳卒中	11	8		
非心血管系疾患	41	29		
不明	7	9		
総計	386	284	0.70 (0.60-0.82)	<0.001
患者数/イベント数				
入院の理由				
心疾患§	336/753	260/515	0.70 (0.59-0.82)	<0.001
心不全の増悪	300/663	215/413	0.65 (0.54-0.77)	<0.001
狭心症	35/44	43/66		
心室性不整脈	24/31	23/25		
心筋梗塞	14/15	10/11		
他の心血管系疾患	112/163	117/169		
脳卒中	20/24	14/15		
非心血管系疾患	232/377	223/361		

† 心不全の増悪 (さらなる治療を必要とする症状や所見があった場合として定義) による死亡を含む

‡ 死亡が予測できなかった患者における、イベント発症後1時間以内の急激な意識消失に続いて生じた心疾患による死亡を含む

§ 一部の患者は1つ以上の心疾患により入院

ら、スピロラクトン群においては、同期間中における平均クレアチニン値は、約0.05 mg/dLから約0.10 mg/dL (4 μmol/Lから9 μmol/L)へと増加し、平均カリウム値は0.30 mmol/L増加した。両群間の差は有意であった (P<0.001)が、臨床的には重要なものではなかった。

表4に両群の有害事象を示す。重篤な高カリウム血症が、プラセボ群10例(1%)、スピロラクトン群14例(2%)で発現した (P=0.42)。女性型乳房あるいは乳房痛の発現率は、スピロラクトン群の男性患者において10%であったのに対しプラセボ群では1%であり (P<0.001)、スピロラクトン群のほうがプラセボ群よりも投与中止例が多い原因となった (10 vs 1, P=0.006)。

## 考 察

今回の試験の結果、左室機能不全による重症心不全を呈し、ACE阻害薬を含む標準的治療を受けている患者に対して、スピロラクトンを追加投与することにより、患者の総死亡率、心疾患による死亡、心疾患による入院、および心疾患による死亡または入院の複合エンドポイントのリスクがそれぞれ減少することが明らかに

なった。またスピロラクトンの投与により、NYHA分類に基づく重症度も改善することが認められた。なお、このスピロラクトンが死亡および入院のリスクを減少させるという有効性は、投与開始2~3カ月後から認められ、試験期間を通じて維持された (平均経過観察期間24カ月)。また、この結果は患者の背景因子によって変動するものではなかった。投与中止を必要とするような重篤な高カリウム血症はほとんど発現せず、プラセボ群1例とスピロラクトン群3例で認められたのみであった。

今回の試験で対象とした患者は、ピソプロロール<sup>26)</sup>、ジゴキシン<sup>27)</sup>、アミオダロン<sup>28)</sup>、カルベジロール<sup>29)</sup>の臨床試験で対象となった左室機能不全を伴う心不全患者で、ACE阻害薬を含む標準的治療を受けていた者に比してリスクが高い。しかし、エナラプリルの有効性を検討した最初のCONSENSUS試験の対象患者に比してはリスクは低かった<sup>25)</sup>。スピロラクトンの投与による総死亡率の減少には、心不全の増悪による死亡および心臓突然死が有意に減少したことが大きく寄与していた。この結果は、心不全患者においてアルドステロンが重要な役割を演じるという最近の概念とも一致するもの

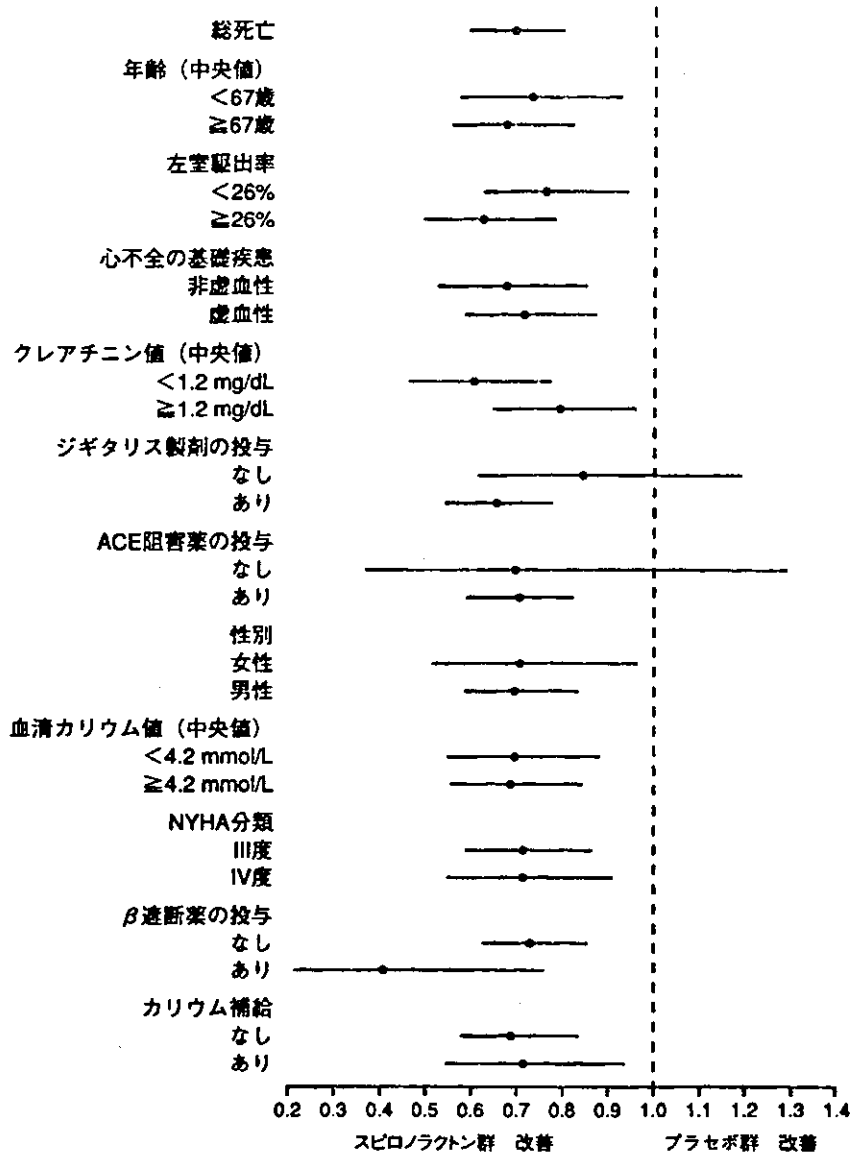


図2 患者背景因子別にみた総死亡の相対リスク  
水平線 (—) は95%信頼区間を示す。

表3 スピロラクトン群における死亡または入院の複合エンドポイントの相対リスク\*

エンドポイント	相対リスク (95%信頼区間)	P値
心疾患による死亡、または心疾患による入院	0.68 (0.59-0.78)	<0.001
すべての原因による死亡、またはすべての理由による入院	0.77 (0.68-0.86)	<0.001
すべての原因による死亡、または心疾患による入院	0.68 (0.60-0.77)	<0.001

\*各解析結果は各イベントの初回発生までの時間に基づき算出した。両方のイベントをきたした患者については、最初のイベントのみを解析の対象とした。

である<sup>30,32)</sup>。

アルドステロンは元来、ナトリウム貯留およびカリウム喪失を促進するという点のみから、心不全の病態生理に重要な役割を担っていると考えられていた。しかしながら、この数年の研究によって、アルドステロンには心筋や血管の線維化<sup>33,34)</sup>、直接的な血管障害<sup>8)</sup>および圧受容体の機能障害<sup>4)</sup>を引き起こし、心筋におけるノルエピネフリンの取り込みを阻害する<sup>4,32)</sup>作用を有することが明らかにされた。今回の試験における死亡リスクの減少



表4 有害事象

有害事象	プラセボ群 (N = 841)	スピロラクトン群 (N = 822)
	患者数	
1つ以上のイベント	667 (79)	674 (82)*
副作用による中止	40 (5)	62 (8)
心血管系異常	251 (30)	248 (30)
狭心症	83 (10)	103 (13)
心不全	80 (10)	52 (6)
呼吸器系異常	285 (34)	262 (32)
咳	117 (14)	103 (13)
呼吸困難	39 (5)	34 (4)
肺炎	25 (3)	17 (2)
肺浮腫	7 (0.8)	5 (0.6)
胸水	11 (1)	3 (0.4)
代謝栄養障害	215 (26)	269 (33)
高尿酸血症	25 (3)	16 (2)
腫瘍	10 (1)	13 (2)
泌尿器系異常	89 (11)	99 (12)
皮膚感覚器系異常	72 (9)	73 (9)
骨格・筋肉系異常	118 (14)	101 (12)
神経系異常	173 (21)	185 (23)
精神医学的異常	126 (15)	122 (15)
消化器系異常	241 (29)	236 (29)
内分泌系異常	26 (3)	84 (10)
男性における女性型乳房†	8 (1)	55 (9)‡
男性における乳房痛†	1 (0.1)	10 (2)§
男性における女性型乳房または乳房痛†	9 (1)	61 (10)‡
浮腫	21 (2)	18 (2)
異常な高カリウム血症	10 (1)	14 (2)

\*P=0.17

†男性患者はプラセボ群614例、スピロラクトン群603例。

‡P&lt;0.001

§P=0.006

は、ナトリウム貯留やカリウム喪失に対するスピロラクトンの抑制作用だけによるものではなく、むしろスピロラクトンの心保護作用に基づくものであると考えられる。今回の試験に先立って実施した用量設定試験<sup>17)</sup>において、スピロラクトンの25 mg/日投与では明らかな利尿作用は認められなかった。すなわち、体重、ナトリウム貯留スコア、あるいは尿中ナトリウム排泄に変化はなかった。今回の試験においても、スピロラクトン(平均投与量26 mg/日)は血行動態に対して臨床的に有意な影響を及ぼさなかった。今回の試験でスピロラクトンがナトリウム貯留に一部影響を及ぼした可能性は否定できないが、この影響は高用量のループ利尿薬の作用と比較するとあまり重要ではないと思われる。また、スピロラクトン群において血清カリウムが試験開始時に比して有意に増加したが、この変化も臨床的に重要なものではなかった。

心不全の増悪による入院のリスクが35%減少したのは、スピロラクトンが心筋や血管の線維化を減少させたためとも考えられる。今回の試験で認められた死亡リスクの減少が、何によってもたらされたのかについては推測の域を出ないが、抗アルドステロン薬が、ナトリウム貯留や心筋の線維化の抑制によって心不全の増悪を防止し、またカリウム喪失の抑制や心筋へのノルエピネフリンの取り込みの増加によって心臓突然死を防止したことが、その原因として考えられる。スピロラクトンはコラーゲンの形成を促進するアルドステロンの作用をブロックすることによって、心筋の線維化を阻止する可能性があり<sup>5,35,36)</sup>、それはさらには心臓突然死の減少に一部関与するものと考えられる。すなわち、心筋の線維化は心室伝導時間を変化させることから、リエントリー性の心室性不整脈が発生しやすくなるためである<sup>32,35,37)</sup>。

スピロラクトン群の一部の患者(11%)では、試験開始時にβ遮断薬が投与されていたが、β遮断薬による治療を受けた患者と受けなかった患者では死亡リスクの減少に有意な差は認められなかった。今回の試験で対象とした心不全患者のほうが、β遮断薬の有用性を検討した最近の試験で対象とされた患者よりもリスクが高かったことから<sup>26,29)</sup>、今後、抗アルドステロン薬とβ遮断薬の併用効果を含め、リスクの高い患者におけるβ遮断薬の忍容性と有効性について検証する必要がある。

ACE阻害薬を投与されている患者の心事故の発生率および死亡率のリスクを抗アルドステロン薬がさらに減少させたという今回の知見は、ACE阻害薬単独ではアルドステロンの産生を十分に抑制しえないという点<sup>7,14)</sup>を裏付けるものである。高用量のACE阻害薬は、低用量の場合よりも心不全患者の心事故発生率や死亡率を減少させるが<sup>38)</sup>、高用量であってもアルドステロンの産生を長期にわたってより有効に抑制するという証拠はなく、ACE阻害薬のみではアルドステロンの産生を完全に抑制することはできない。すなわち、アルドステロンの産生にはアンジオテンシンII以外の因子(例えば、血清カリウム)が重要であり、アンジオテンシンIIによるものより多くのアルドステロンを産生している可能性がある<sup>39-41)</sup>。また、アルドステロンは循環血液中に長く存在することから、アルドステロン受容体拮抗薬のみがこのホルモンの作用を完全に抑制できると考えられる。

今回の試験において低用量のスピロラクトンがリスクの高い患者の心事故発生率と死亡率を大幅に減少さ

せ、しかも重篤な高カリウム血症の発現頻度がきわめて低かったという成績が得られたが、これはACE阻害薬と併用する場合のスπιロノラクトンの有効かつ安全な用量を決定するために行った用量設定試験の結果に帰するところが大きい<sup>17)</sup>。すなわち、この試験でスピロノラクトン 12.5~25 mg/日の用量がアルドステロン受容体を遮断し、心房性ナトリウム利尿ペプチドの濃度を減少させる上で薬理的に有効であること、ならびに 50 mg/日以上の投与では重篤な高カリウム血症が高頻度に発現することが証明された<sup>17)</sup>。この成績を踏まえ、今回の試験では、スピロノラクトンの投与は 1日 25 mg から開始し、8週後に血清カリウム値が高カリウム血症のレベルに上昇した場合は、隔日 25 mg に減量したり、高カリウム血症が認められず、心不全増悪の徴候や症状が認められた場合は 50 mg/日に増量する方法がとられた。特に、プロトコールでは 2.5 mmol/L 以上の血清クレアチニン値、および 5.0 mmol/L 以上の血清カリウム値を示す患者は除外した。また、スピロノラクトンとの相互作用を有する薬剤、高カリウム血症のリスクを増加させる薬剤、もしくはその両方が当てはまることが知られている薬剤の長期使用も禁止した。カリウム補給はスピロノラクトン群の 29% の患者で行われたが、スピロノラクトンの効果は、カリウム補給の有無にかかわらず同等であった。

総体的に、スピロノラクトンの投与は忍容性が良好で、副作用のために投与を中止した患者は、プラセボ群が 5% であったのに対して、スピロノラクトン群では 8% であった。なお、スピロノラクトン群で中止例がやや多いのは、男性患者における女性型乳房および乳房痛の発現によるものである ( $P < 0.001$ )。また、この副作用による投与中止例は、プラセボ群よりもスピロノラクトン群で有意に高かった (2% vs 0.2%,  $P = 0.006$ )。女性型乳房は、スピロノラクトンでは既知の副作用であり<sup>42,43)</sup>、特にスピロノラクトン 50 mg/日以下を投与した高血圧男性患者の 6.9% で発現することが報告されている<sup>43)</sup>。Eplerenone のような選択性の高いアルドステロン受容体拮抗薬は、スピロノラクトンよりもアンドロゲンやプロゲステロン受容体に対する親和性が低く<sup>44)</sup>、女性型乳房のリスクを最小限に抑えることができる。しかしながら、スピロノラクトンが心不全患者の心事故発生率と死亡率の両者を減少させるというメリットを考慮した場合、女性型乳房のリスクのためだけで男性の重症心不全

患者に対してスピロノラクトンの使用を中止すべきではない。今回の試験で対象とした患者よりもより重症度の低い心不全患者におけるスピロノラクトン投与の有効性と安全性を明らかにするためには、さらにプロスペクティブ試験を行う必要がある。

ACE阻害薬に抗アルドステロン薬を併用することによって、心不全の増悪による死亡と心臓突然死のリスクが減少するという今回の知見は、心不全の病態生理の理解にも大きく寄与する。また、高血圧患者や心筋梗塞の既往歴のある患者のように、ACE阻害薬が有効とされる心不全以外の患者の治療にも有効である可能性が示唆される。

Supported by a grant from Searle, Skokie, Ill.

Preliminary data were presented at the American Heart Association meeting, Dallas, November 8-11, 1998.

We are indebted to Lorraine R. Baer, Pharm.D., for editorial contributions and assistance in the preparation of the manuscript.

#### APPENDIX

In addition to the authors, the following persons participated in the study: *Dose and Safety Monitoring Board* — D. Julian (chair), J.-P. Boissel, C. Furberg, H. Kulbertus, S. Pocock; *Primary End-Point Committee* — J. Blumenfeld, J.A. Ramirez; *Nonfatal Hospitalization End-Point Committee* — S. Sasayama (chair), C. Brilla, D. Duprez, R. Muñoz; *Medical Officers* — D. Asner, B. Koniker; *Investigators: Belgium* — P. Block, G. Boxho, J.-M. Chaudron, V. Conraads, J. Creplet, P. De Sallé, F. Deman, D. Duprez, O. Gurnee, G. Heyndrickx, S. Janssens, G. Jouret, C. Mortier, L. Pierard, P. Timmermans, J.L. Vandebosche, W. Van Mieghem, J. Vanwelden, J. Vincke; *Brazil* — F.M. Albanesi Filho, F.A. de Almeida, J.C.A. Ayoub, E.T. Barbosa, M. Barlouini, L.C. Bodanese, R.M. Carrasco, A.C. de C. Carvalho, I. Castro, O.R. Coelho, D. Dauar, C. Drumond Neto, G.S. Feitosa, R.A. Franken, P.C.B.V. Jardim, C. Mady, M.F. de C. Maranhão, J.A. Marin Neto, L.F. de Miranda, J.C. Nicolau, W. Oigman, W.A. de Oliveira Júnior, W.C. Pereira Filho, J.A.F. Ramires, J.F.F. Raposo Filho, S. Rassi, J.M. Ribeiro, J.P. Ribeiro, P.R.F. Rossi, J.F.K. Saraiva, A.S. Sbisca, M.A.D. da Silva, J.E. de Sigueira, J. Souza Filho; *Canada* — I.M. Arnold, D. Beanlands, C. Koilpillai, S. Lepage, A. Morris, M. White; *France* — F. Albert, G. Amat, F. Apffel, M.C. Aumont, S. Balcynaud, P. Battistella, J. Beaune, L. Bonnefoy, A. Bonneau, J. Bonnet, M. Bory, J.P. Bousser, J.A. Boutarin, B. Charbonnier, A. Cohen, A. Cohen-Solal, M.T. Courbet-Andrejak, A. Cribier, F. Delahaye, C. D'ivernois, J.P. Doazan, V. Dormagen, H. Douard, F. Dravet, A. Dutoit, J.M. Fayard, M. Ferriere, C. Fournier, Y. Frances, F. Funck, M. Galinier, L.F. Garnier, P. Gibelin, P. Gosse, B. Grivert, L. Guize, B. d'Hautefeuille, A. Heraudeau, J.F. Huret, L. Janin-Manificat, G. Jarry, Y. Jobic, E. Jullien, J.C. Kahn, K. Khalife, A. Koenig, F. Latour, C. Leclercq, F. Leclercq, L. Ledain, H. Le Marec, S. Levy, J.M. Mallion, P. Maribas, G. Mialot, P.L. Michel, J.P. Millet, B. Moquet, J.P. Normand, T. Olive, P. Poncelet, J. Ponsonaille, J. Puel, A. Rifai, P. Sans, J.P. Simon, M. Toussaint, A. Verdun, B. Veyre, S. Werquin; *Germany* — C. Brilla, G. Riegger, M. Zehender; *Japan* — Y. Aizawa, M. Hori, H. Inoue, H. Kasanuki, A. Kitabatake, M. Matsuzaki, S. Ogawa, M. Omata, S. Sasayama, A. Takeshita, Y. Yazaki, M. Yokoyama; *Mexico* — L. Avila, F.J. Guerrero, H. Gutiérrez-Leonard, J.L. Leyva-Garza; *the Netherlands* — P.J.L.M. Bernink, H. Fintelman, J.A. Kragten, J.B.L. ten Kate, D.J.A. Lok, A.R. Ramdat Misier, G.P. Molhoek, G.M.G. Paulussen, L.H.J. van Kempen, D.J. van Veldhuisen, L.G.P.M. van Zeijl, A.J.A.M. Withagen; *New Zealand* — H. Ikram; *South Africa* — J.D. Marx, D.P. Naidoo; *Spain* — J.M. Aguirre, S. Alcasena, M. Artaza, J. Azpitarte, I.R. Berrazuela, A. Castro-Beiras, P. Conthe, A. Cortina, J.M. Cruz-Fernández, J. Farré, I. Ferreira, M. García-Moll, V. López-García-de-Aranda, J.L. López-Sendón, R. Muñoz, F. Navarro, J. Palomo, J.M. Ribera-Casado, J.L. Rodríguez-Lambert, J. Soler-Soler, E. de-Teresa, J.A. de-Velasco; *Switzerland* — P. Delafontaine, O.M.

Hess, L. Kappenberger, G. Noll, W. Rutishauser, J. Sztajzel; *United Kingdom* — A.J.S. Coats, T.S. Callaghan, A.D. Struthers; *United States* — G.W. Dec, P. Deedwania, J. Nicklas, K.T. Weber; *Youzuela* — N. Lopez, S. Wach.

## REFERENCES

- Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63:645-51.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmson L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.
- Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:Suppl:3A-11A.
- Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:1259-65.
- MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997;35:30-4.
- Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994;24:571-5.
- Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998;19:1371-6.
- Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Srier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998;31:451-8.
- Capoten tablets; captopril tablets. In: Physicians' desk reference. 52nd ed. Montvale, N.J.: Medical Economics, 1998:784-7.
- Vasotec tablets; enalapril maleate. In: Physicians' desk reference. 52nd ed. Montvale, N.J.: Medical Economics, 1998:1771-4.
- Cleland JG, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998;352:Suppl 1:S119-S128.
- Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:490-8.
- Borghgi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993;33:40-5.
- Cleland JGF, Dargie HJ, Hodson GP, et al. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984;52:530-5.
- Biolaz J, Brunner HR, Gavras I, Wachter B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
- Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91:457-65.
- The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:187-202.
- Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659-63.
- O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-56.
- Lakatos E. Sample sizes based on the log-rank statistic in complex clinical trials. *Biometrics* 1988;44:229-41. [Erratum, *Biometrics* 1988;44:923.]
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- The CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone combination therapy: new objectives in congestive heart failure treatment. *Am J Cardiol* 1993;71:Suppl:34A-39A.
- Pitt B. "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:145-9.
- Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-65.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355-64.
- Klug D, Robert V, Swynghedauw B. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and the biologic limits of myocardial adaptation. *Am J Cardiol* 1993;71:Suppl:46A-54A.
- Brilla CG, Marsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:563-75.
- Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9.
- Hobbs RE. Results of the ATLAS study — high or low doses of ACE inhibitors for heart failure? *Cleve Clin J Med* 1998;65:539-42.
- Hajnoczky G, Varnai P, Hollo Z, et al. Thapsigargin-induced increase in cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> concentration and aldosterone production in rat adrenal glomerulosa cells: interaction with potassium and angiotensin-II. *Endocrinology* 1991;128:2639-44.
- Szalay KS, Beck M, Toth M, Je Chatel R. Interactions between ouabain, atrial natriuretic peptide, angiotensin-II and potassium: effects on rat zona glomerulosa aldosterone production. *Life Sci* 1998;62:1845-52.
- Okubo S, Niimura F, Nishimura H, et al. Angiotensin-independent mechanism for aldosterone synthesis during chronic extracellular fluid volume depletion. *J Clin Invest* 1997;99:855-60.
- Aldactone; spironolactone. In: Physicians' desk reference. 53rd ed. Montvale, N.J.: Medical Economics, 1999:2928-9.
- Jeunemaitre X, Chatellier G, Krefft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:820-5.
- de Gasparo M, Joss U, Ramjouw HP, et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization *in vivo* and *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:650-6.

# Complications of Inappropriate Use of Spironolactone in Heart Failure: When an Old Medicine Spirals Out of New Guidelines

Biykem Bozkurt, MD,\* Ildiko Agoston, MD,\* A. A. Knowlton, MD†

Houston, Texas

<b>OBJECTIVES</b>	This study was designed to investigate the appropriateness and complications of the use of spironolactone for heart failure (HF) in clinical practice.
<b>BACKGROUND</b>	Spironolactone was reported by one prospective randomized trial to decrease morbidity and mortality in patients with New York Heart Association (NYHA) class III and IV HF. With this report (Randomized Spironolactone Evaluation Study [RALES] trial), we noted a marked increase in widespread use of spironolactone in patients with HF. Long-term outcome data with respect to safety and utilization of this medication in HF are not available.
<b>METHODS</b>	To investigate the use of spironolactone for HF in a clinical setting, we analyzed the application of the RALES trial protocol to the care of 104 patients, whom we identified as being started on spironolactone for HF after prerelease of the RALES trial.
<b>RESULTS</b>	We found broader use, less intensive follow-up, and increased complications with spironolactone treatment compared with the RALES trial. Cardiologists provided more appropriate care than did primary care providers.
<b>CONCLUSIONS</b>	These data suggest that spironolactone is being used widely in HF without consideration of the NYHA class and ejection fraction, and without optimization of background treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers. Clinical follow-up does not adhere to the RALES trial guidelines, resulting in higher complications. We conclude that long-term studies with further safety and efficacy data are needed. (J Am Coll Cardiol 2003;41:211-4) © 2003 by the American College of Cardiology Foundation

Spironolactone has been reported to reduce morbidity and mortality in patients with severe heart failure (HF) by a single, prospective, randomized large-scale trial, the Randomized Spironolactone Evaluation Study (RALES) (1). Patients enrolled in the RALES trial were strictly limited to those with advanced HF, normal serum potassium values, and normal or only mildly elevated serum creatinine levels. Moreover, in this study, spironolactone was used at very low doses, far less than the customary doses used for cirrhosis or hypertension (1).

See page 215

Spironolactone is a familiar diuretic for the primary care physician—easy to initiate, simple to titrate, and very reasonably priced (2). In contrast, though supported by a large body of literature, the initiation, titration, and monitoring of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in HF can be difficult and time consuming (3,4). With the report of the RALES trial, we noted widespread use of spironolactone in patients with HF. Considering the difference in patients enrolled in trials and

in clinical practice (5), we decided to investigate the appropriateness and complications of the use of spironolactone for HF in clinical practice.

## METHODS

**Study cohort and protocol.** Of the 377 patients with new prescriptions for spironolactone after August 1, 1999, 110 were identified to be initiated for HF and constituted the study cohort. The date was chosen after the prerelease of the RALES trial on July 19, 1999, and subsequent media publicity (6). Retrospective medical record reviews were performed on all cohort patients. Inclusion criteria included patients initiated on spironolactone for HF between August 1, 1999, and January 1, 2000, and consent of the primary care providers for medical record review. Exclusion criteria included patients with chronic liver disease, portal hypertension, use of spironolactone for hypertension, or edema without HF. Patient records were reviewed for 12 months from the date of spironolactone initiation. Six patients were excluded because no follow-up data were available.

**Study objectives.** Primary objectives were to 1) Determine if patient selection adhered to the RALES criteria, which included: a) New York Heart Association (NYHA) class IV HF within six months; b) NYHA class III or IV HF at the time of enrollment; c) left ventricular ejection fraction (LVEF) <35% within six months; and d) exclusion of patients with a serum creatinine  $\geq 2.5$  mg/dl or a serum

From the \*Winters Center For Heart Failure Research and †Cardiology Research, VA Medical Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas. Dr. Bozkurt is a recipient of a Veterans Affairs Career Development Award. Dr. Knowlton is supported by a Veterans Affairs Merit Award.

Manuscript received April 8, 2002; revised manuscript received August 23, 2002, accepted September 6, 2002.

**Abbreviations and Acronyms**

ACC	= American College of Cardiology
AHA	= American Heart Association
BP	= blood pressure
HF	= heart failure
LVEF	= left ventricular ejection fraction
NYHA	= New York Heart Association
RALES	= Randomized Spironolactone Evaluation Study
SBP	= systolic blood pressure

potassium >5 mmol/l. 2) Determine whether management followed the RALES trial criteria, which included: a) dosing of spironolactone at 25 to 50 mg/day; b) laboratory and clinic follow-up at four weeks and at three and six months; c) appropriate use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers; d) discontinuation of potassium-sparing diuretics and potassium supplements, unless potassium was <3.5 mmol/l; e) holding spironolactone for hyperkalemia or creatinine >4 mg/dl. 3) Determine the incidence of the complications following spironolactone use, prospectively defined as development of the following: a) hyperkalemia with serum potassium  $\geq$ 5.2 mEq/l or serious hyperkalemia  $\geq$ 6.0 mEq/l; b) renal insufficiency with serum creatinine  $\geq$ 2.0 mg/dl; and c) hyponatremia with serum sodium <135 mEq/l.

Secondary objectives were to determine 1) adverse events related to hyperkalemia, such as temporary pacemaker insertion for hemodynamically unstable bradyarrhythmia; 2) incidence of hypotension, defined as drop in systolic blood pressure (SBP) >15% compared with baseline and a SBP <90 mm Hg following spironolactone therapy; and 3) correlation between appropriate management index and specialization and training level of the providers.

This study was approved by the Baylor College of Medicine and VA Medical Center Institutional Review Board.

**Statistical analysis.** All data were expressed as mean  $\pm$  SEM. The appropriate management index was calculated as the weighed cumulative effect of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, indicated NYHA or LVEF selection, and indicated lab and clinic follow-up for spirono-

**Table 1.** Patient Demographics

	Study Cohort (n = 104)	RALES trial (n = 822)
Age (yrs)	66.2 $\pm$ 10	66 $\pm$ 12
Male gender (%)	100	73
BP		
Systolic	127 $\pm$ 25	123 $\pm$ 21
Diastolic	72 $\pm$ 13	75 $\pm$ 12
LVEF (%)	27.2 $\pm$ 14.7	25.6 $\pm$ 6.7
Cause of HF (% ischemic)	55.8	55

Data  $\pm$  SD.

BP = blood pressure; HF = heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; RALES = Randomized Spironolactone Evaluation Study.

lactone use. Correlations were assessed by Spearman rank test (Sigmastat, SPSS).

**RESULTS**

**Patient demographics.** Table 1 shows the baseline characteristics of patients in our cohort in comparison with the RALES trial. All of our patients were men, reflecting the Veterans Affairs Medical Center population. Baseline characteristics of age, LVEF, blood pressure (BP), and etiology of HF were similar to those in the RALES trial.

**Patient selection and follow-up.** As shown in Table 2, though almost all of the patients in the RALES trial were in NYHA class III-IV HF, 9% of our patients had documented NYHA class I to II at baseline and only 25.6% had the appropriate, documented NYHA class of III to IV. A total of 65.4% of our patients did not have any classification of NYHA before or after spironolactone initiation. Though the mean LVEF was similar to the RALES trial, only 54.8% of the cohort patients had documented LVEF of <35% before beginning spironolactone.

Overall, most patients were on optimal background therapy for HF: 80% were on angiotensin-converting enzyme inhibitors, 5% were on angiotensin receptor blockers, and 3% were on hydralazine and isosorbide combination. The mean daily doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors were much higher than in the RALES trial, but closer to the target doses used in other studies and recom-

**Table 2.** Patient Selection and Follow-Up

	Study Cohort (n = 104)	RALES Trial (n = 822)
NYHA (% patients)		
I	4.5	0
II	4.5	0.5
III	15.3	72
IV	10.3	27
Undocumented	65.4	0
% Patients with LVEF < 35	54.8	100
Medications (% patients)		
Loop diuretics	90.4	100
ACE inhibitors	79.8	95
Digitalis	55.7	75
Potassium supplements	40.4	29
Beta-blockers	34.6	11
Mean dose of ACE inhibitors		
Captopril (mg/day)	120 $\pm$ 12	63.4
Lisinopril (mg/day)	23 $\pm$ 2	15.5
Mean dose of beta-blockers		
Metoprolol (mg/day)	72.3 $\pm$ 10	not reported
Mean dose of spironolactone (mg/day)	40.7 $\pm$ 3.1	26
% Patients continued on potassium supplements	40.4	29
% Patients with renal insufficiency at baseline	30.7	excluded
% Patients with diabetes mellitus	46.2	not reported

ACE = angiotensin-converting enzyme; NYHA = New York Heart Association; other abbreviations as in Table 1.

mended by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines (7). The mean daily dose of spironolactone in our cohort ( $40.7 \pm 3.1$  mg) was also much higher than the dose used in the RALES trial (26 mg). Thirty-five percent of our patients were on beta-blockers and 40% of the patients were continued on potassium supplements despite absence of hypokalemia. At baseline, 31% of our patients had renal insufficiency and 46% had diabetes mellitus. Only 38% of our patients had appropriate laboratory and 34% appropriate clinical follow-up.

**Adverse events.** Twenty-four percent ( $n = 25$ ) of our patients developed hyperkalemia (levels  $\geq 5.2$ , normal potassium values at our laboratory: 3.5–5.1 mEq/l). Twelve percent ( $n = 12$ ) developed serious hyperkalemia (levels  $\geq 6$  mEq/l), compared with only 2% reported in the RALES trial. Thirty-one percent ( $n = 32$ ) developed hyponatremia, and 25% ( $n = 26$ ) developed renal insufficiency. Only 2% of our patients, compared with 10% in the RALES study, developed gynecomastia. Seven percent ( $n = 7/104$ ) of our patients developed hypotension and 3% ( $n = 3/104$ ) required temporary pacemaker insertion for hemodynamically unstable bradyarrhythmia related to serious hyperkalemia such as complete heart block, Mobitz type II atrioventricular block, or pauses  $\geq 3$  s. Twenty-one percent of our patients were subsequently discontinued from spironolactone compared with 8% in the RALES trial.

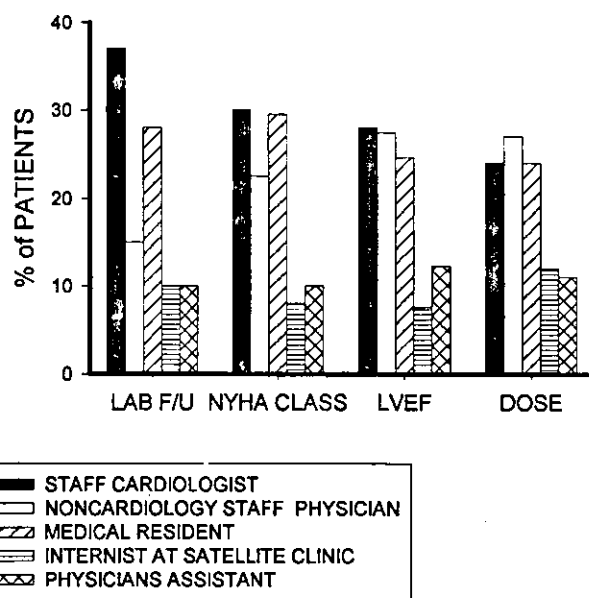
**Provider type.** Providers were ranked into five categories according to their specialty, affiliation and training: academic staff cardiologist, noncardiology academic staff, medical residents, noncardiology medical staff at community clinics, and physician's assistants.

As shown in Figure 1, the staff cardiologists, followed by the academically affiliated noncardiology staff members and medical residents, had better profiles in appropriate management of spironolactone treatment in patients with HF than did other primary care providers. There was a significant correlation between provider type rank and appropriate management index, with a correlation coefficient of 0.2 and *p* value of 0.04.

## DISCUSSION

Our study reveals that complications with spironolactone use in patients with HF are greater in clinical practice than reported in a rigorous trial. According to our results, part of the reason is broad use of this medication and lack of appropriate follow-up of the patients. The relative familiarity of primary care providers with spironolactone for other indications, as well as the low cost and ease of titration of this medication, probably make it readily applicable for HF. However, providers appear to have difficulty adhering to new indication guidelines and resort to their customary prescription and management habits.

There were a number of striking differences between the patterns of use of spironolactone for HF in our hospital and



**Figure 1.** Differences in appropriate patient selection and management with spironolactone according to provider type. The providers are ranked as the staff cardiologist, noncardiology academic staff member, medical resident, satellite clinic nonacademic internist, and the physician assistant. Vertical axis represents the % of patients in our cohort adhering to RALES trial management guidelines for appropriate laboratory follow-up (LAB F/U) (at four weeks and three and six months), New York Heart Association (NYHA) class selection (class III to IV), left ventricular ejection fraction (LVEF) selection ( $<35\%$ ), and the mean daily dose (25 to 50 mg/day) for spironolactone use in patients with heart failure.

the RALES trial. Although patients were similar in age, baseline BP, and etiology of HF, only a small percent of our patients were in NYHA class III to IV and had documented low LVEF. The average daily dose of spironolactone prescribed in our cohort far exceeded the dose in the RALES trial, and more patients in our cohort were continued on potassium supplements despite the absence of hypokalemia. Likewise, the clinical and laboratory follow-ups were not as rigorous as in the RALES trial.

Adverse outcome rates, especially hyperkalemia, exceeded those reported in the RALES trial for several reasons. First, the higher angiotensin-converting enzyme inhibitor doses used in our study, closer to the recommended target doses, may have resulted in more hyperkalemic complications. Second, more patients with baseline renal insufficiency were started on spironolactone, and potassium supplements or potassium-sparing diuretics were not adjusted. Third, half of our patients had diabetes and may be prone to hyporeninemic hypoaldosteronism and hyperkalemia. These findings, however, are similar to other studies reporting life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone (8–10). Thus, the long-term safety of combination therapy in HF with high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitors, digoxin, beta-blockers, and spironolactone is not well established and needs careful monitoring.

According to our study, cardiologists provided more appropriate care in selection and follow up of patients with HF on spironolactone. As suggested by this and other studies (11-13), the sophisticated treatment regimen with increasing number of medications in HF may require input or close monitoring of a specialist or multidisciplinary team. With the results of this study, there was an overall change in patient management at our hospital. A quality improvement team was formed providing education and feedback on spironolactone use in HF, and these patients on discharge were referred to a HF specialty clinic with a cardiologist.

One of the great challenges of medical research is to translate findings into clinical practice. Though beta-blockers have been demonstrated to be beneficial in HF by numerous large-scale clinical trials (4), and are recommended as standard therapy (7), only 34.6% of our patients placed on spironolactone were on beta-blockers. ACC/AHA HF guidelines recommend spironolactone to be initiated only in selected patients after optimal background therapy including angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers (7). Our data demonstrate that physicians initiate spironolactone before beta-blockers in a significant number of patients. This likely reflects the greater difficulty in starting beta-blocker therapy, and the need for frequent follow-up visits to cautiously titrate the dose. As suggested by Ghali et al. (6), our results also raise the concern that high levels of publicity created by media coverage, quoting only the summary of findings of a study, may have resulted in early but oversimplified adoption of a sophisticated treatment strategy.

We conclude that long-term studies are needed, with further data on safety and efficacy of optimal combination therapy with spironolactone in HF. High-risk patients on multiple medications not commonly represented in randomized trials may need to be followed up more closely with regard to safety and medication interaction.

---

**Reprint requests and correspondence:** Dr. A. A. Knowlton, Cardiovascular Division, TB172, University of California, Davis, One Shields Avenue, Davis, California 95616. E-mail: aaknowlton@ucdavis.edu.

---

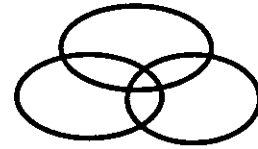
## REFERENCES

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
2. Margo KL, Luttermoser G, Shaughnessy AF. Spironolactone in left-sided heart failure: how does it fit in? *Am Fam Physician* 2001;64:1393-8.
3. Kermani M, Dua A, Gradman AH. Underutilization and clinical benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2000;86: 644-8.
4. Eichhorn EJ. Experience with beta blockers in heart failure mortality trials. *Clin Cardiol* 1999;22 Suppl 5:V21-9.
5. Fielding LP, Grace R, Hittinger R. Limitations of randomised controlled trials. *Br Med J* 1995;310:1410.
6. Ghali WA, Cornuz J. Early uptake of research findings after fast-track publication. *Lancet* 2000;355:579-80.
7. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
8. Dutka M, Dzielski T, Wojciechowska J, Heller L, Trybus M. [Drug-related hyperkalemia resulted from spironolactone and angiotensin converting enzyme inhibitors therapy]. *Pol Merkuriusz Lek* 1999;7:69-70.
9. Berry C, McMurray JJ. Serious adverse events experienced by patients with chronic heart failure taking spironolactone. *Heart* 2001;85:E8.
10. Schepkens H, Vanholder R, Billiow JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-41.
11. Philbin EF, Weil HF, Erb TA, Jenkins PL. Cardiology or primary care for heart failure in the community setting: process of care and clinical outcomes. *Chest* 1999;116:346-54.
12. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:471-80.
13. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:733-8.

厚生労働科学研究  
EBM普及支援研究班の軌跡

佐賀大学医学部附属病院総合診療部  
小泉俊三

What is EBM? :



■ Evidence-based medicine(EBM) is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values.

■ EVIDENCE-BASED MEDICINE---How to Practice and Teach EBM: David L. Sackett et al.

経緯:

- H12: EBM普及支援システムの開発
- H13-2月: 歴史的な第1回講習会: A. Donald
- 「クリニカル・エビデンス」日本版作成
- H14,15: 臨床研修医・EBM普及支援システム
- 乃木坂指導医講習会(H15/2,16/2,16/11)
- 研修病院等でのEBMワークショップ
- H16: 臨床研修病院・患者安全・EBM
- H17: EBM・教育カリキュラム

Anna K. Donald B.A. B.M.B.Ch. M.P.P.

- Evidence-Based Medicineの普及と21世紀の医療
- 講師: アンナドナルド 女史
- Anna K. Donald B.A. (Sydney) B.M.B.Ch. (Oxford) M.P.P. (Harvard)
- Journal of Evidence-based Health Care編集長
- Clinical Evidence副編集長
- University College (London)名誉臨床講師
- エビデンス・ベースド・ストラテジー社最高経営責任者 (CEO)
- (当時)

班員 (2000年当時)

- 小泉 俊三\* (佐賀医科大学)
  - 長谷川 敏彦 (国立医療・病院管理研究所)
  - 長谷川 友紀 (東邦大学)
  - 高西 龍樹 (日鋼記念病院)
  - 津谷 喜一郎 (東京医科歯科大学)
  - 名郷 直樹 (作手村)
  - 武澤 純 (名古屋大学)
  - 武藤 正樹 (国立長野病院)
  - 吉村 学 (摂生郡地域医療センター)
  - 多治見 公高 (帝京大学)
  - 北井 啓高 (埼玉社会保険病院)
- \*主任研究者, その他多数の研究協力者予定。

EBM普及班会議 (11/10/2000)  
医学教育におけるEBMの現況 (佐賀医大・小泉俊三)

- 時代背景: ……医療改革 (／医療批判)
- Humanismや伝統的価値観の立場からする技術 (至上主義) 的医療への批判
- 医療における専門家支配への批判 (医療のPaternalism批判) ……「患者中心の医療」
- 古いProfessionalismと新しいProfessionalism



### 古いProfessionalismと新しいProfessionalism

- structural-functional approach (T. Parsons)
- Friedson, E.: Professional dominance (1970)
- “.....clarification of genuine medical professionalism is necessary...” (“Medical Professionalism in Society” NEJM 1999)
- “Moral foundation of professionalism”
- Core elements of medical professionalism:
  - (1) Devotion to service
  - (2) Profession of values
  - (3) Negotiation within society

### 人格の涵養: Professionalism

21世紀プロフェッショナリズム憲章  
Charter of Medical Professionalism  
(www.professionalism.org) 1999

- **primacy of patient welfare** 患者中心
- **patient autonomy** 患者の自立
- **social justice** 社会正義

説明責任と透明性  
Accountability & Transparency

医療変革の世界潮流  
Global Health (Healthcare) Transition

EBM普及班会議(11/10/2000)  
医学教育におけるEBMの現況(佐賀医大・小東俊三)

- 技術評価として:
  - Biomedicineの成果と限界(危険(医原病、医療事故)と費用)についての認識
- 基盤(前提条件)としてのBioscience: Biochemistry Genetics Immunologyなどの発達
- Electronicsと画像診断・治療装置(技術)などの進歩
- 例: X線 US CT MRI PET 放射線照射 移植医療 遺伝子治療
- Informatics特にInformation Technologyの革命的進歩

EBM普及班会議(11/10/2000)  
医学教育におけるEBMの現況(佐賀医大・小東俊三)

- AttitudeとしてのEvidence-Based Medicine...
  - 勤・度胸に基づく医療の克服を目指して
  - 不確実性を特徴とする臨床の場で客観的合理性を保証するのは統計的合理性
  - 医療が実現しようとしている価値を定量的に表現する...QOL、満足度測定などOutcomeの再考を促すHealthcare Researchの推進
- Population-BasedのEvidenceと臨床現場のEBM実践(5つのステップetc.)

EBM普及班会議(11/10/2000)  
医学教育におけるEBMの現況(佐賀医大・小東俊三)

- 情報公開～診療録開示...患者の自己決定権とInformed Consentの法理
- 情報ギャップの相対的縮小と医師の役割(医師-患者関係)
- 知識・技術を占有し、診療方針全般に関して裁量する専門家から、一人一人の患者が必要とする医療情報をバランスよく提供し(あるいは患者の持っている医療情報の偏りを修正、補足し)、患者のニーズを重視して、可能な限り共有された価値観に基づくShared Decision Makingを行うコーディネーターないしはAdvocateへ

EBM普及班会議(11/10/2000)  
医学教育におけるEBMの現況(佐賀医大・小東俊三)

- 卒前:
  - 標準的な教科書におけるEBMへの言及
  - 教科書の再編 医療科学など
  - Core Curriculum/Clerkship
- 医師国家試験の改革
- 卒後:
  - 研修医マニュアル(Guideline)
  - Journal類 (EBM Journalなどの二次文献)
  - EBMの実践

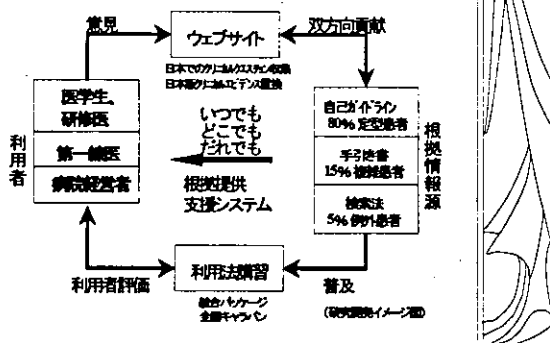
EBM普及研究会(11/10/2000)  
医学教育におけるEBMの現状(佐賀医大・小泉俊三)

- 日本医学教育学会
- 日本総合診療医学会
- 日本プライマリ・ケア学会
- 家庭医療学研究会
- 内科専門医会(各地)
- 日本内科学会
- 日本医師会

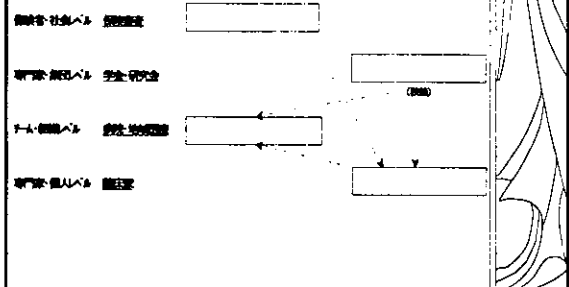
### 行動計画の基本:

- 患者特性3類型(80%-15%-5%)モデル
- 初級-中級-指導医(TOT)講習会
- 教材開発
- 研修現場でのEBM活用(H16)
- EBM教育機会の例示
- 指導医ガイドライン(H17)

### いつでもどこでも使えても使えるEBM普及支援システム



### 臨床ガイドラインとその応用

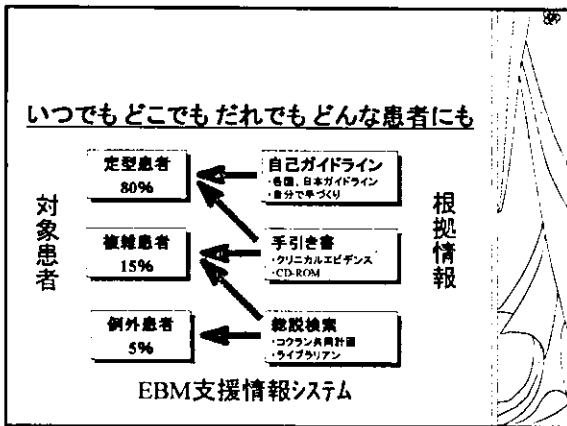


### 1. 研究目的(2000)

- だれでも、どこでも、いつでも(時間や勤務場所、診療科を問わず)どんな患者に対しても、忙しい臨床家があまり余分な負担なく、臨床の判断を根拠に基づいて(EBM)行えるようにする支援システムを研究開発し普及し評価する。

臨床家が対象とする患者を、その診療の特性に沿って3分類すると、以下のようになる。

患者グループ	患者割合	根拠情報
1 比較的定型的でかつ、よくある疾患の患者	約80%	ガイドラインなど比較的ルーティンなもので処理可能
2 非定型的な診療を要するか、比較的稀な疾患で特定のガイドを要する疾患	約15%	英国医師会雑誌の出版するClinical Evidenceコクランセンターのような系統的な情報、即ち手引き書が有効
3 極めて非定型的な疾患で、個別に判断を要する患者	約5%	インデックスメディックス、ジクストなど、手間をかかけた情報の検索が必要



平成14年度厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術評価総合研究事業)

**臨床研修医を対象とした  
EBM普及支援システムの開発  
に関する研究**

	定型患者	複雑患者	例外患者
専門カンファ	教科書、マニュアル、標準ガイドラインの使用	Clinical questionsの定式化	Clinical questionsの定式化
症例カンファ	教科書、総説、Case series文献の検討	EBM二次文献の活用(可能であればRCT中心に)	Medline, Cochraneなどを活用。EBM一次文献に当たる。
抄読会	標準ガイドラインの検討(時限)	二次文献から適切な一次文献を選んで批判的に検討	一次文献の検索と時限。
遠隔的記載	標準フォーマットの作成	二次文献を引用した考察の記載	可能であれば一次文献を参照して考察。
地方会 症例発表	研修病院における症例を基盤し、Case seriesとして発表。	症例に関してClinical questionsの定式化から文献の時限にいたるまでのEBM実践プロセスを示す。	症例に関してClinical questionsの定式化から文献の時限にいたるまでのEBM実践プロセスを示す。 例外症例を提示することの意義を示す。
セミナー (講習会) 参加	標準ガイドラインについての講習。 医学の基本についての講習。	二次文献の利用法についての講習。 (ワークショップ形式)	一次文献の検索と時限についての講習。 交絡因子などについての検討。

4つの教育パッケージ(2004)

- 「入門課程: 感作編」
- 臨床研修医を対象に卒業後のオリエンテーションの一部をなす半日コース
- 「応用課程: ブラッシュアップ編」
- 2年目の1日半コースによる「EBM手法によるカンファレンス」
- 「Training of Teacherコース」
- 指導医のための1日半のカリキュラム
- 「臨床研修現場でのEBM応用」
- 2年間の臨床研修を通じてのEBM実践

カリキュラムA

**目的**  
臨床研修に先立ち、短期間にEBMを実践するのに必要な基本的な考え方と最低限の知識と技術の伝達。また、その後継続するカリキュラムDのための感作と共通言語の学習

**人数** 約10-20名  
**講師** 1-5名  
**期間** 半日(4時間) **時期** 研修開始時

時間	内容	教材
13:00-14:00	EBM研修コースの目的 5段階と3情報源解説(導入)	レジュメ、マニュアル
14:00-15:00	症例検討 2-4グループに分かれてEBM応用 PECOの使い方	症例2-4シナリオ
15:00-15:15	休憩	
15:15-16:00	作業グループ発表と質問	
16:00-17:00	検索へのアクセス法 up-to-date臨床ガイドライン、クリニカル エビデンス、コクラン等の使用方法	情報源の使い方、マニュアル
17:00-17:15	論文の読み方 全員で検討、2例実習	実習論文2例、マニュアル
17:15-17:30	論評解説	

### カリキュラムB

#### 選択コース

(2年目、地域保健研修の時期を念頭に)

#### 目的

基礎知識や経験・興味のある研修医にEBMの知識技術をブラッシュ・アップし強化する

対象 研修生2年目

人数 約30名

講師 3名

期間 2日 時期 2年目の選択期

費用 20万円/1回

### プログラム第1日

時間	内容	教材
9:00-10:00	EBM応用の課題 研修生からの問題提起と整理	指導要領
10:00-10:30	まとめとEBM方法の復習	教科書
10:30-10:45	休憩	
10:45-12:00	症例検討	ケース(4-6)
12:00-13:30	昼食	
13:30-15:00	情報源ブラッシュアップ	
15:00-15:15	実習	
15:15-16:00	批判的論評のやり方解説	教科書
16:00-17:00	実習	論文(2-4つ)

### プログラム第2日

時間	内容	教材
9:00-10:30	生物統計学の理論と実際	テキスト
10:30-10:45	休憩	
10:45-12:00	臨床疫学の理論と実際	テキスト
12:00-13:30	昼食	
13:30-14:00	批判的論評の方法	論文事例
14:00-15:00	論文論	
15:00-15:15	休憩	
15:15-17:00	新しい論文互いに指導	新しい論文
17:00-17:30	反省	

### カリキュラムC(2日案) 教育者コース(T.T.)

#### 目的

必須コース、選択コースの講師にEBMコースの実施法を教えるための研修会

対象 研修指導者

人数 約50名

講師 3名

期間 2日 時期 10回2003-2005年

費用 100万円/1回、

参加者自身がプレゼンテーションをする工夫

### プログラム第1日

時間	内容	教材
9:00-09:30	EBMとは 今なぜ必要か EBMのレビュー	レジュメ
09:30-10:00	サケットの5段階と3情報源 EBMの実践	教科書
10:00-10:15	休憩	
10:15-12:00	教え方を教える	
12:00-13:30	昼食	
13:30-14:00	症例応用の方法指導	4シナリオ
14:00-15:00	グループ検討	
15:00-15:15	休憩	
15:15-17:00	2人ずつ先生となって他の 人を指導	4シナリオ
17:00-17:30	相互評価	

### 第2日

時間	内容	教材
9:00-10:00	生物統計学	教科書
10:00-10:15	休憩	
10:15-11:00	臨床疫学	教科書
11:00-12:00	医学判断学	教科書
12:00-13:30	昼食	
13:30-14:30	批判的論評	教科書
14:30-15:30	実習	論文
15:30-15:45	休憩	
15:45-17:00	質疑応答	
17:00-17:30	まとめ	