

第2回 J-MELODIC 全体会議 議事録

日時：平成18年9月26日（火）PM19:00～21:00

場所：ホテル・レクストン鹿児島2階 「月ヶ瀬」の間

〒892-0844 鹿児島市山之口町4-20 TEL (099) 222-0505

19:00-19:30

1) J-MELODIC 全体会議 代表挨拶

兵庫医科大学 内科学循環器内科教授 増山 理

2) 症例導入について

兵庫医科大学 内科学循環器内科学助教授 辻野 健

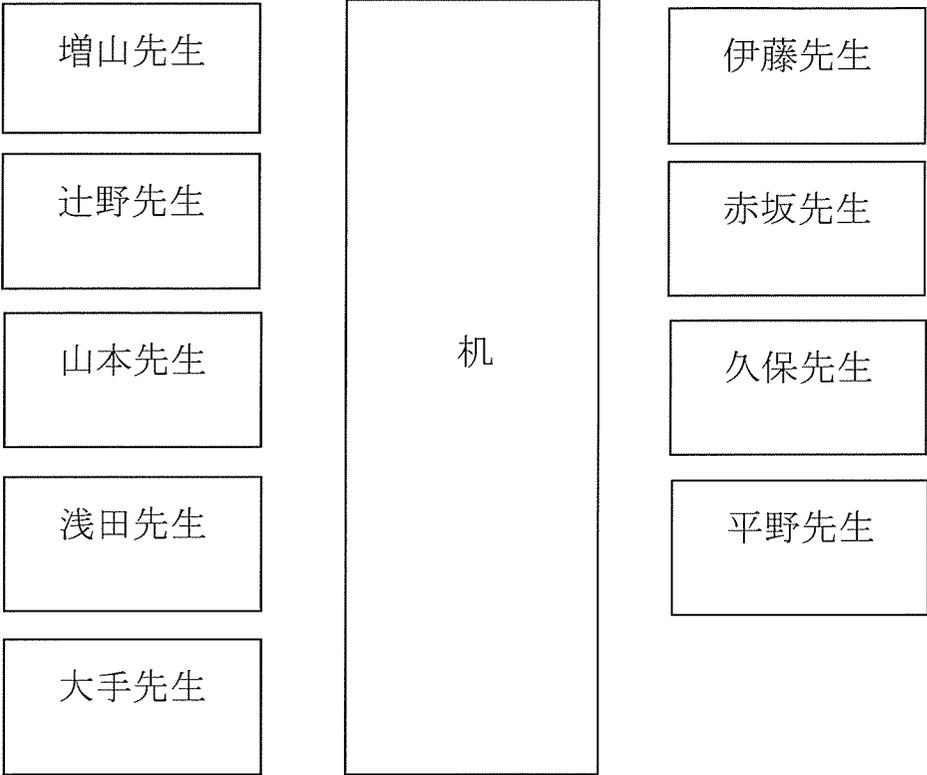
1. エントリーの条件について

- ・ プロトコールについて、ルプラック使用患者から切り替えで使いたいとの要望が多くあり、ルプラックからの変更も可ということで意見が一致した。
- ・ また、投与中止例についてもイベント例とは別と判断し、後から解析できるようフォローアップを行うこととした。ただし、患者の同意が得られない場合はフォローなしとなる。
- ・ おおよその導入目安としてBNP \geq 200がよいと山本先生からのご意見もあった。
- ・ 中間解析は目標症例に達したとき、および1年後に実施。

2. その他

- ・ 今回のような全体会議を、各学会等で登録医が集合しやすい機会に行うこととした。
- ・ 辻野先生からは投稿論文を提示し、「Journal of Cardiac Failure」もしくは「European Journal of Heart Failure」のどちらかに投稿する予定との報告があった。

座席表



第3回 J-MELODIC 全体会議議事録

日時：平成19年3月16日（金） 19:00～20:00

場所：神戸国際会議場（日本循環器学会総会・学術集会会場） 4F 405 会議室

1. J-MELODIC 代表挨拶

兵庫医科大学 内科学循環器内科 教授 増山 理

本日お集まりいただきました先生方には日ごろ J-MELODIC にご協力ありがとうございます。全体会議ですが、まず最初に H18 年 3 月に名古屋でキックオフミーティングが行われ、その後引き続き H18 年 9 月に鹿児島で第 2 回目が行われ、今回で第 3 回目を迎えることとなりました。今回は、今までの状況を把握する意味で、各施設で工夫されている点、お困りの点などをお話いただき、次のステップにつなげていきたいと思っております。

2. 進捗状況の報告

兵庫医科大学 内科学循環器内科 助教授 辻野 健

1) はじめに J-MELODIC 研究の背景・目的を振り返りますと、Euro Heart Failure 等に示されるように、ループ利尿薬は心不全患者の実に 80-90%以上に使われている心不全基本治療薬の 1 つであります。しかしながらそのエビデンスは海外を含めて皆無に等しいといえます。心不全ラットを用いた試験において、長時間作用型ループ利尿薬アゾセミドは、短時間作用型ループ利尿薬フロセミドと比較して予後改善効果に優れることが確認されています。そこで、我々は前向き無作為オープン比較試験により両薬の効果を比較することにしました。有効性に差が認められれば、本邦から海外へのエビデンス発信に繋がる研究です。

次に現在の進行状況ですが、まずプロトコルを公表するため、米国においては Clinical Trial. GOV に、また日本においては UMIN に登録を行いました。また、プロトコルの原著は Circulation Journal に投稿中です。

2007 年 3 月 16 日（金）現在の症例登録は合計 93 例であり、内訳は兵庫医大 61 例、近畿大学 10 例、和歌山医大 8 例、宝塚市立病院 5 例、秋田大学 4 例、名古屋市立大学 4 例、阪大 1 例です。

今後の課題は、まず①参加施設の拡大です。1 施設当たり最低でも 10 症例登録できる病院に参加をよびかけ、20 施設を目標としています。また②医師の積極的な参加、および③患者への呼びかけも同時に行っていかなければなりません。今回、日本循環器学会の後援が決定したことから、症例登録医師には循環器専門医の認定単位 10 単位が付与されることとなりました。また、兵庫医大においては個別医師用のしおり（パウチ）を準備するなど、各医師の利便性を高めるための努力をしています。患者用パンフレット・ポスターについても、厚生労働省の補助金で実施されている試験であること、日本循環器学会の後援を

受けている試験であることを明記した改訂版を用意しています。

2) 患者用パンフレット・ポスターについて AHIT(株) 吉岡さん

厚生労働省の補助金で実施されている試験であること、日本循環器学会の後援を受けている試験であることを明記した改訂版を用意しています。また、パンフレットにはこの試験のためにわざわざ通院する必要はなく、通常の診療の中で検査や治療が行われる試験であることを追記しました。

さらに今回新しく、お薬が変わることでトイレのタイミングが変わることを記載した2種類のパンフレットもご用意させていただきます。

錠剤の写真についてはPTPシート全体のものに変更します。

3) 各施設の状況

・和歌山医科大学 谷本先生

WEBの登録はもれなく行っています。登録患者の情報は印刷し、カルテに貼るようにして工夫しています。

・近畿大学 谷口先生

近畿大学では比較的継続して通院している患者が多い。外来の待合であらかじめ同意説明文を読んでもらっておき、次に同意を得たり、入院中に説明をしたりしています。

・近畿大学 平野先生

退院の前に同意説明文を渡しておき、次の外来で同意をもらうことが多いです。

4) 追加発言

・兵庫医科大学 CRC 中村 友子

兵庫医大では、どの先生もCRCもみられるように、1冊の共通ファイルを作成しています。ここに同意を得るために必要な書類をすべて入れておき、いつでも誰でも利用できる形をとっています。

共通ファイルの中身ですが、同意書、同意説明文、利尿パターンの説明資料、調査票（心不全悪化・有害事象）、中止脱落報告書、登録名簿、ピンク色のカードです。同意書については、同意が得られた患者のカルテにはさむようになっています。また、ピンク色のカードを用意し、検査スタート日等を記載して検査日を忘れないようにカルテの表紙に貼る工夫をしています。さらに症例登録があればすぐに登録名簿に追記していき、誰がどれだけ登録しているかすぐにわかる形にしています。利尿パターンの説明資料は、薬が変わることへの患者の不安を解消するために用いており、1日の尿量は同じでパターンだけがかかわることを理解いただいています。

・兵庫医科大学 李 正明先生

この共通ファイルは各施設分をこちらで作成してお送りしますので、是非ご活用ください。

また、調査票（心不全悪化・有害事象）、中止脱落報告書についてはJ-MELODICのWEBからいつでも出せますので、印刷してお使いください。FAXで事務局宛に連絡することになっていますのでよろしくお願いします。

3. 協議事項

1) プロトコールの変更について

別紙のとおりに変更いたします。

2) その他

4月に医師の移動が各施設で発生すると思われませんが、その際はAHIT(株)に必ず連絡をお願いします。IDとパスワードの手続きをさせていただきます。

協議事項

1. サイアザイド系利尿薬を併用している患者のエントリーも可能にしてはどうか。

(現在)

併用禁止薬について:フロセミド・アゾセミド・スピロラクトン以外の利尿薬(サイアザイド系利尿薬やトリウムテレンも含む)のみ併用禁止薬とする。

(改正案)

併用禁止薬について:フロセミド・アゾセミド以外のループ利尿薬のみ併用禁止薬とする(サイアザイド系利尿薬やスピロラクトン・トリウムテレンは併用可)。

(現在)

二次エンドポイント:

4、心不全症状の悪化により、以下のいずれかの処置が必要となった場合

・入院

・すでに用いている、試験薬あるいは併用薬の中止・減量・増量(1ヶ月以上持続した場合)

・併用可能薬・試験薬(現在服用していないもの)・試験薬が属するクラス(利尿薬)の他の薬剤(併用不可能薬)いずれかを「心不全治療」目的で新規追加(追加後1ヶ月以上経過した場合)、静注投与用抗心不全薬の4時間以上の投与とするが登録後の追加・増量はエンドポイントとみなす。

(改正案)

・併用可能薬・試験薬(現在服用していないもの)・試験薬が属するクラス(ループ利尿薬)の他の薬剤(併用不可能薬)いずれかを「心不全治療」目的で新規追加(追加後1ヶ月以上経過した場合)、静注投与用抗心不全薬の4時間以上の投与

2. ペースメーカー植込患者について

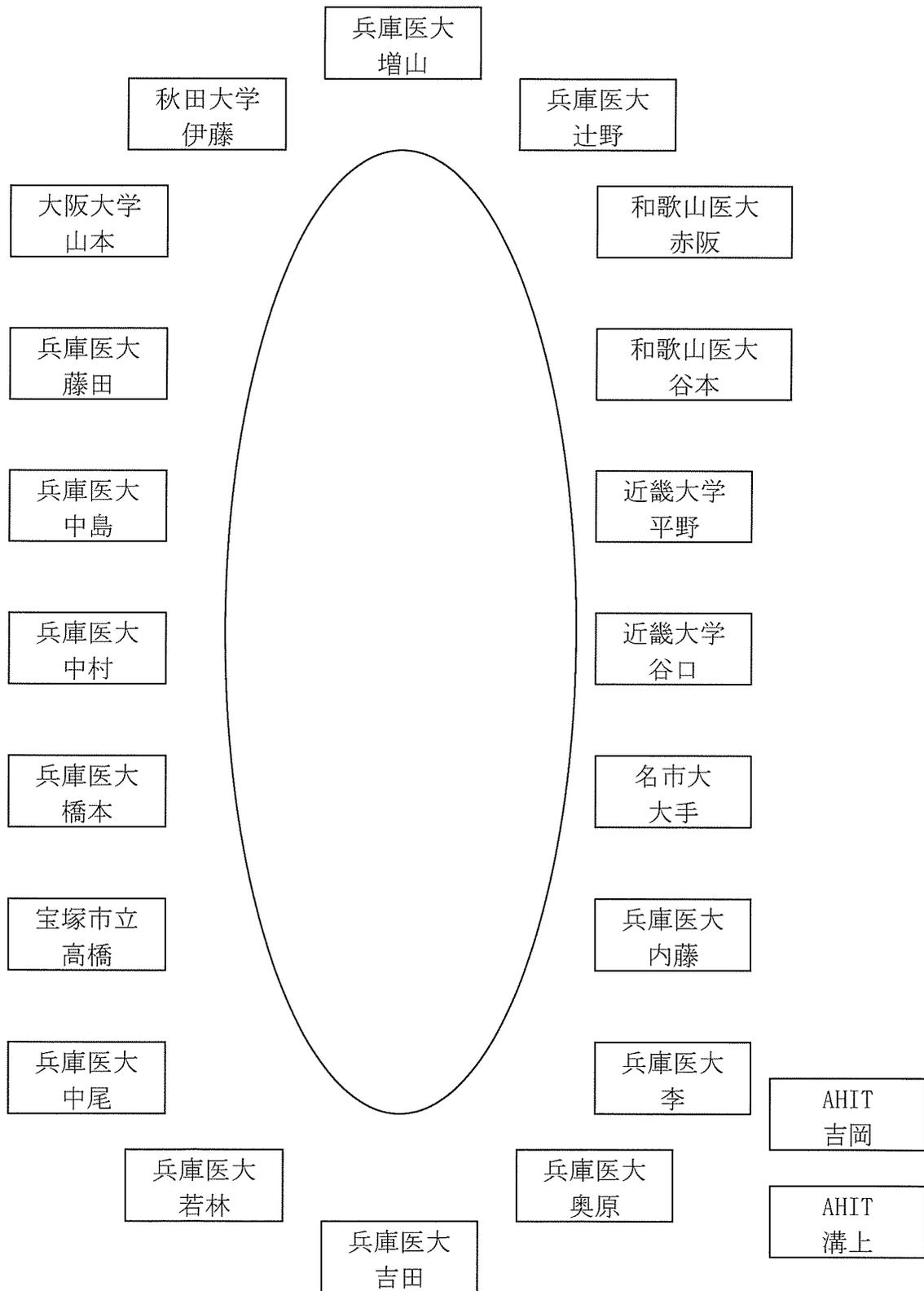
(現在)

ペースメーカー(両室ペーシングを含む)装着中の患者はエントリー可能だが、ペースメーカー植え込み術を予定している患者は除外する。

(改正案)

ペースメーカー(両室ペーシングを含む)植込後3ヶ月以上経過した患者はエントリー可能だが、ペースメーカー植え込み術を予定している患者は除外する。

座席表 (敬称略)



添付資料 3

第一回 J-MELODIC 推進協議会 議事録

1. 開催日時：平成 18 年 11 月 28 日 18:30
2. 時 間：18:30～20:30
3. 会 場：ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室
4. 参 加 者：研究代表者：増山
試験調査管理担当者：辻野
有害事象副作用報告担当者：李
事務局：藤田、中島（書記）
C R C：中村、橋本
AHIT(株)：吉岡、溝上
(敬称略)

協議事案

1. 施設別登録者数に関する報告（現状と分析）

11 月 27 日現在の登録者数は 50 症例。

内訳は、兵庫医科大学 42 例、市立宝塚病院 8 例、秋田大学 2 例、近畿大学 1 例。

9 月までは登録者数の伸びが認められるが、それ以降伸び悩んでいる状況である。

今後いかにして治験分担医師のモチベーションを上げ、登録者数を増やしていくかが本日の重要な事案である。

2. 今までの症例登録獲得への取り組み（兵庫医大）

①患者様用パンフレット

患者及び患者家族への資料として、自宅でも読み返すことができるツールとして活用している。説明する側としても使いやすいツールである。

②患者様用ポスター

血圧計の前など 3 箇所に掲示することで、患者も病院内で認められている試験であることが分かり、試験参加への安心感が得られるようである。また、ポスターを見て試験について尋ねてきた患者もいた。

ただし、自分が心不全であるという認識がない患者も多く、このポスターを見ても自分には関係ないと思ってしまう部分もある。新たに患者様用ポスター、パンフレット類を増やす必要性は現時点ではないと思われる。

③個別ドクター用研究概要のしおり

ポケットサイズで ID やエントリー基準などをラミネートしたしおりを作成した。白衣に入れておくことで外来での意識付けに繋がると考えられる。

④個別ドクター用研究ファイル

李先生からの提案で共通ファイルを作成した。いつでも内容を見返すことができ、また名前を入れることで導入への意識を持っていただくこともできると思われる。

3. 現在の症例登録推進における問題点（兵庫医大 CRC からの提言）

①登録システム上または患者管理上の問題点

CRC を特別な試験チームと勘違いしており、日常診療とは別の試験に拘束されてしまうという認識をされているケースが見受けられる。2 年間拘束されてしまうという不安感を非常に強く感じる患者もあり、先生方からも患者への説明をより丁寧に行って欲しい。また、途中辞退者を避けるためにもこうした主治医からの早い段階からのアプローチが必要と思われる。導入が決定してから割り付けまでには 1 ヶ月の期間があるため、その期間に患者の不安を取り除くことが重要である。医師が CRC にまかせ切りにせず、開始前から充分にコンタクトをとるこ

とが大事だと思われる。

②ドクターと CRC 間における問題点

登録患者が入院した際にCRCに連絡がなされるよう徹底してほしい。

この対策としては、医局会を通して各先生方にお知らせしていく形とする。

曜日ごとのコンタクトについては特に支障は出ていない。

カルテのフォローに関しては内藤医師に行っていただく。

フロセミドからアゾセミドに変更した患者で、朝方のふらつきや夜間尿に困っているケースがある場合は用量が多いと判断されるため、CRC から主治医へのフィードバックを行う。また、CRC から患者に利尿薬ではこうした症状が出やすいこと、フロセミドとアゾセミドでの利尿パターンの違いなどを説明する際の参考資料があれば欲しい。

→これはリーフレットを作成することとする。

③登録数増への提案・提言

ニュースレターを隔月毎にホームページに掲載し、全登録医師に対して郵送することで意識付けを行う。A4サイズ両面1枚裏表にPDFで12月号より対応。他臨床研究でも発行されているのでそれらを参考にし、参加施設数や登録数を入れて作成する。

4. さらなる参加症例獲得のための方策

①他臨床研究における患者サービス

1周年記念品などをできれば提供したい。

②本研究における患者サービス（今後の事業展開）

患者同士の親睦会のようなものが行われるケースもあり、患者からそうした会はないのか尋ねられたことがある。J-MELODICの登録患者だけでなく、市民健康講座などを利用して来年の春くらいに行きたい。市の広報などで広く知らしめればよいと考えられる。

5. 参加施設に対するアクティブ・プラン

①PC貸し出しによる定期訪問

定期的に声かけを行うことで意識付けとなるため、できる限り対応する。

②その他

将来的にはフルイトラン使用患者もエントリー可能としたりすることも視野にいれておくべきである。

6. 新規の参加施設への案内

①阪大関連施設（大阪労災病院、関西労災病院、大阪南医療センター）

参加表明施設については倫理委員会やIRBで必要な提出書類を揃えるなどの便宜を図る。

各施設の医局勉強会等における研究プロトコル説明を研究組織の医師を行なうよう検討する。

関連病院でない新規参加施設の場合は、少なくとも10症例以上の登録を依頼したい。

秋田大学関連施設の本庄第一病院、平鹿総合病院、つなみ病院（新潟）は伊藤先生から声をかけていただけるかもしれない。

さぬき市民病院は医局内で検討される予定。

参加施設の数ではなく、一施設あたりの登録数が極めて重要である。

②倫理審査のない病院の取り扱い

参加希望があっても、当面ご遠慮願う事とする。

7. その他

①会の名称

兵庫医科大学のみの会は J-MELODIC 推進協議会とする。

参加施設を含めての会は J-MELODIC 全体会議とする。

②開催期間

J-MELODIC 推進協議会については、年 3、4 回とし、次回は 2 月中旬から下旬に予定する。

J-MELODIC 全体会議は学会時や 1 年後の中間解析時などの区切りで予定する。

次回の全体会議は 3 月 15 日～17 日に神戸で行われる日本循環器学会開催時に予定する。

第二回 J-MELODIC 推進協議会 議事録

1. 開催日時： 平成 19 年 3 月 5 日 19:00
2. 時 間： 19:00～20:30
3. 会 場： ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室
4. 参 加 者： 研究代表者：増山
試験調査管理担当者：辻野
有害事象副作用報告担当者：李（司会）
研究員：内藤、松本、吉田
事務局：藤田、中島（書記）
CRC：中村、橋本
AHIT(株)：吉岡

(順不同、敬称略)

研究代表者の挨拶

増山

協議事案

1. 施設別登録者数に関する報告（現状と分析）

報告者：CRC 中村

①3月5日現在の登録者数

全体として84例。

ただし、欠番1件と同一患者の重複登録4件があったため、実際の登録数は79例。

②施設別登録者数

兵庫医大 59、和歌山医大 9、宝塚市立病院 5、秋田大学 4、名古屋大学 3、
近大 3、阪大 1。

③一次エンドポイントの内訳

心不全悪化による死亡が1例、心不全による入院が3例、合計4例のエンドポイント
が発生。

④脱落患者の内訳

5例発生。脱落理由は、併用禁止薬であるフルイトランの服用のため、患者自身が試験薬に
よる喘息の悪化と捉えて服用を中止したため、車椅子生活で患者が家族への負担を気にして
試験の中止を要望したため、除外項目である肥大型心筋症であったため、患者が高齢で2年
間の試験期間の拘束に不安を抱いて試験の中止を要望したため。

⑤Dr別の患者候補

CRC が今後この試験に参加できそうな患者をリストアップし、カルテに付箋をつけていく
予定。先生方の負担を減らすとともに、前もってリストアップすることで導入への意識付け
にもなり得ると考えられる。

⑥兵庫医大 Dr 別登録者数

別紙参照。

2. 今までに起こった問題点、その解決策について（兵庫医大） 報告者：CRC 中村

3. 現在の症例登録推進における問題点（兵庫医大）

2、3については下記にまとめて報告する。

①登録システム上または患者管理上の問題点

- ・同一患者の重複登録が4件発生。
→ システム回線の問題であったため AHIT(株)がすぐにプログラムを改善し、対応済み。
- ・管理者パスワードでは入力できないケースがある。
→ 登録医のパスワードで登録可能。
- ・欠損値の入力について。
→ 半角で入力する。

②ドクターとCRC間における問題点

- ・複数の参加同意を得るために診察時間の妨げになったことがあった。
→ 1年後、2年後の追跡調査（インタビュー）については、CRCが土曜出勤して対応する。
- ・4月からの先生方の移動、および診察日の変更に伴い、登録患者の担当CRCも変更となる点について。
→ 対象患者のカルテに付箋を貼り、連絡を取るようにする。
- ・患者に同意の説明をする際の問題点。特に複数の参加同意がある場合。
→ 事前に対象患者名とID番号を先生方からCRCに連絡する。

③登録数増への提案・提言

- ・患者が薬を変更することに不安を感じる場合があるため、コップの絵でダイアートとラシックスの利尿パターンを示したパンフレットを使用して説明することでイメージさせ、参加しやすい環境にする。
- ・患者が自分はいくつかの病気を抱えているから試験に参加することは無理だと感じていることがあるため、J-MELODICのパンフレットの除外項目を一緒に見ていき、電子カルテと見比べることで理解を得ていく。患者自身が自分の病気を知ることにもなり、試験に参加することでより詳しく調べてもらえるという意識を持ってもらえる。
- ・登録患者とCRCが毎月顔合わせをすることで、薬を飲み比べた感想を聞いたり、患者の疑問点に対応したりとコミュニケーションが取れていることで患者の不安の軽減に繋がっている。
- ・より効率的な導入を行うため、CRCが今後この試験に参加できそうな患者をリストアップし、対象患者のカルテに付箋をつけていく予定。
- ・100例に達したらニュースレターで登録数の推移をグラフで示して配布する。
- ・登録施設別、登録医師別の集計をメーリングリストで報告する。
- ・兵庫医大の医局会においても、月1回くらいで集計して報告する。

4. 新規参加施設について

①阪大関連施設：大阪労災病院、関西労災病院、大阪南医療センター

大阪労災病院については、当初からCRCが必要と言われていたが、他の施設でも対応

していないため特別な措置は取れないという返答を行った。懸念されているのは同意の説明をする時間的な余裕がないことで、J-MELODIC パンフレットを活用していただくこととした。また、4月から外来が増えることもあり、ダイアートをよく使っている先生を中心に導入を依頼する予定。

関西労災病院は倫理委員会が通過し、3月6日に医局内勉強会を予定。

大阪南医療センターは倫理委員会通過、医局内勉強会も終了済み。

東宝塚さとう病院については増山先生より依頼中。

②秋田大学関連施設：本荘第一病院

5月2日の講演会に参加いただく予定。その際にWEB登録についてもご紹介予定。

③新潟大学関連施設：津南町立病院

個別に対応予定。

④さぬき市民病院

現在、倫理委員会そのものを見直し中。

・施設別に配布するパンフ、ポスターについて

日本循環器学会後援、厚生労働省科学研究費採択との文字を入れなおして、各施設ごとの要望に応じて配布する。

日本循環器学会のホームページにはもうすぐ掲載される予定。

5. 第三回 J-MELODIC 全体会議について

①日循ブース：新ポスター・パンフレット、ニュースレター、パソコン（ホームページ）

ブースは神戸国際展示場 2 号館 C-12

新ポスター、新パンフレットを準備する。(AHIT)

基礎試験の文献・パンフレット、心臓病学会ランチョンセミナー講演録を準備。

ニュースレターは登録数のグラフなどを盛り込んで号外を発行する。

ホームページなどをプロジェクターで映写予定。

②AHIT のブースとの関連（案内者）について

1 名を J-MELODIC 専属とする。

③全体会議の議事進行について（議案の取りまとめ）

・フルイトランの取り扱いについて

→ 最初から投与されている場合はそのまま併用薬として使用可とする。

割付後のフルイトランの追加は不可とする。

・和歌山医大 谷本先生より、導入時の問題点や提案などのコメントをいただく。

・300 例導入時点で中間解析を行う。

・パワーポイントによる厚労省報告を実施。

・各施設に対し、先生方の移動に伴う新たな ID・パスワードの発行、登録患者の引継ぎ等をしっかり行っていただくように依頼する。

・エントリーのノウハウについて紹介する。

6. その他

・全体会議は辻野、推進協議会は李の担当とする。

・次回、第 3 回 J-MELODIC 推進協議会は 6 月 4 日（月）19:00～同場所で予定。

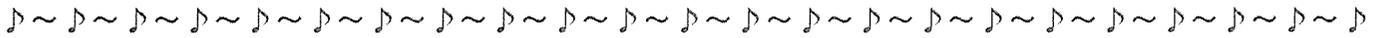
添付資料 4



J-MELODICニュースレター

利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する
効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究

Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure



★J-MELODICホームページが開設されました

J-MELODICのホームページが開設されました。
下記のアドレスよりどなたでもご覧いただけます。

<http://j-melodic.com/>

★第54回 日本心臓病学会ランチョンセミナーにて J-MELODICが紹介されました

第54回 日本心臓病学会会期中の平成18年9月27日(水)に
鹿児島市鴨池ドームにてランチョンセミナーが開催され、
J-MELODIC試験概要が公開されました。



参加施設最新状況

参加表明施設は**11**施設となりました。

登録症例は**50例(4施設)**です。(2006年11月30日現在)

2006年6月からの登録スタートより5ヶ月が過ぎ、皆様のご協力により症例登録が進められてきています。引き続き症例のご登録をよろしくお願い申し上げます。



J-MELODICニュースレター

利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する
効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究

Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure



第71回日本循環器学会総会・学術集会
会長:横山 光宏(神戸大学 循環呼吸器病態学)
会期:2007年3月15日(木)・16日(金)・17日(土)
会場:神戸国際会議場、神戸国際展示場、
神戸商工会議所、神戸ポートピアホテル
公式ページ: <http://www.congre.co.jp/jcs71/>

★第71回日本循環器学会総会・学術集会会期中に全体会議を開催します。
また、J-MELODICのブースを出展します。

全体会議は3月16日(木)19時より学会会場で開催致します。数多くの先生方のご参加をお待ちしております。また、展示会場にお越しの際は是非J-MELODIC展示ブースに足をお運びください。



★利尿薬のエビデンスを紹介します。

J-MELODIC試験参加医師の皆様、平素は
ます。皆様への情報提供を目的として2006年12月
にしましたが、少しでも皆様の日常診療に役立つ
「利尿薬のエビデンス」をスタートすることにいたし
豊富なエビデンスがありますが、心不全の分野ではアルドステロン拮抗薬の大規模臨床試験以外はほとん
どないといっても過言ではありません。また安価な薬なので製薬会社の情報提供も乏しく、エビデンスが
ないということすら知られていない、という状態ではないかと思えます。そのような中で、利尿薬について
少しでも興味を持っていただく、という趣旨で新旧の利尿薬に関する重要な論文を要約して紹介していく
ことにしました。少しでも皆様のお役に立てば幸いです。(兵庫医大 辻野 健)

当試験にご協力いただき誠にありがとうございます
からJ-MELODICニュースレターをお送りすること
ような情報もお届けしよう、ということで連載企画
ました。利尿薬は古い薬で、高血圧の分野では豊

参加施設最新状況

参加表明施設は13施設となりました。

登録症例は70例(6施設)です。(2007年1月31日現在)

大阪労災病院、大阪南医療センターが参加施設として正式に決定致しました。引
き続き症例のご登録をよろしくお願い申し上げます。



利尿薬のエビデンス紹介



心不全治療においてカリウム非保持性利尿薬が不整脈死を増加させる可能性



Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction

Cooper HA et al. Circulation 1999; 100:1311-1315

<要旨>

「利尿薬のエビデンス」第1回にあたって、心不全治療においてカリウム非保持性利尿薬が不整脈死を増加させる可能性を初めて指摘した1999年のCirculationの論文を紹介する。当時は高血圧治療において高用量のサイアザイド系利尿薬が不整脈死を増加させる危険性が指摘され、降圧利尿薬の低用量化が勧められるようになった時代であった。一方、重症心不全患者においてスピロラクトンが予後を改善する、という画期的なRALES試験が発表される直前でもあった。筆者らはthe Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)のデータをレトロスペクティブに検討することにより心不全患者においてもカリウム非保持性利尿薬が予後を悪化させるかどうかを検討しようとした。

【方法と結果】

SOLVDは左室駆出率<0.36の患者6797人をエナラプリル群とプラセボ群に割り付け予後を検討した大規模臨床試験で、著者らは試験参加時の利尿薬使用とその後の不整脈死(心不全症状の悪化が先行しない死亡)の関連を調査した。利尿薬を服用している患者はそうでない患者よりも不整脈死の頻度が高かった(100人-年につき3.1 vs. 1.7)。単変量解析において、利尿薬使用は不整脈死の増加と関連していた(相対危険度1.85, P=0.0001)。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて解析[共変量は試験薬への割付(エナラプリルかプラセボ)、年齢、性、駆出率、NYHA、狭心症の既往、心筋梗塞、血行再建術、高血圧、糖尿病、喫煙、薬剤(ジギタリス、β遮断薬、抗不整脈薬、アスピリン、抗凝固薬)]しても、利尿薬使用は独立した危険因子として残った(図:相対危険度1.37, P=0.009)。なかでもカリウム非保持性利尿薬の使用(ループ利尿薬かサイアザイド系利尿薬)のみが危険因子として残り(相対危険度1.33, P=0.02)、それはカリウム補充を共変量にいれても変わらなかった(相対危険度1.31, P=0.04)。カリウム保持性利尿薬の服用は(ほとんどがカリウム非保持性利尿薬との併用であったが)不整脈死の増加と関連しなかった(相対危険度0.90, P=0.6)。

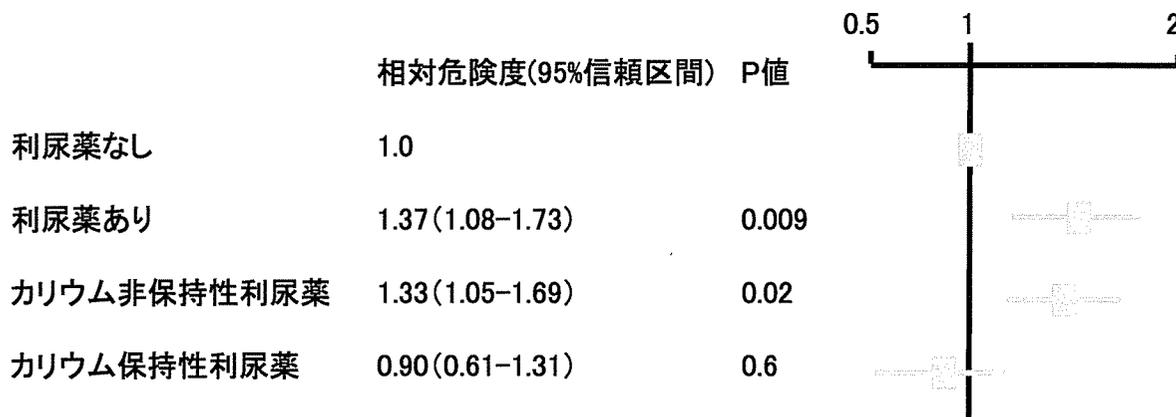
【結論】

SOLVDにおいて試験参加時のカリウム非保持性利尿薬の使用は不整脈死の増加と関連したが、カリウム保持性利尿薬は関連しなかった。左室収縮能の低下した患者において、利尿薬による電解質代謝の異常が致死的不整脈の原因になっていると考えられた。

【論評】

本論文はレトロスペクティブな検討ながらカリウム非保持性利尿薬と不整脈死の関連を収縮不全患者で初めて示した重要な報告である。しかしいくつかの疑問点は残る。1つは、カリウム非保持性利尿薬群とカリウム保持性利尿薬群とで血清カリウムの濃度が0.08mEq/Lしか変わらなかったことである(4.32 vs. 4.40 mEq/dL, P<0.0001)。果たしてこのような少しの差で不整脈死の頻度が変わるものであろうか。血清カリウム値で層別化したときにカリウム値が低いほど不整脈死は多かったのかどうか知りたいところである。またSOLVDでは個々の薬剤名や使用量は記録されておらず、利尿薬の個々の名称や使用量がわからない。また試験期間中に中止や変更があったかも不明である。当時はアルドステロンがリスクホルモンとしてさほど認識されていなかった時代だが、スピロラクトンと他のカリウム保持性利尿薬との違いなども検討できればさらに興味深い結果がでたかもしれない。(兵庫医大 辻野 健)

図:利尿薬使用と不整脈死のリスク





J-MELODIC ニュースレター

号外
2007
MAR.

利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する
効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究
Japanese Multicenter Evaluation of LOng- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure



J-MELODICに日本循環器学会の後援決定！ 症例を登録すれば専門医の研修単位が10単位

わが国の慢性心不全患者数は増加の一途をたどっており、現在では推定200～250万人にも上るとも言われています。様々な治療法の進歩にもかかわらずその10年生存率は未だ30%程度にとどまっています。

慢性心不全の治療では利尿薬が70～80%の患者に投与されており、治療ガイドラインにおいても基本治療薬として推奨されていますが、その予後改善効果については評価が定まっていません。最近の報告によると、心不全モデル動物を用いた実験結果において、短時間作用型利尿薬(フロセミド: ラシックス®)に比べ長時間作用型利尿薬(アゾセミド: ダイアート®)では反射性の交感神経活性の亢進が抑制され、結果として生存率の改善に繋がったという結果が得られています。

そこでJ-MELODIC試験では、厚生労働省科学研究費の補助を受け、慢性心不全患者に対する長時間作用型利尿薬と短時間作用型利尿薬の効果を前向き無作為オープン比較試験によって検討することとなりました(研究の概要は下記の表を参照)。本研究において、先の動物実験で示されたのと同じような結果が確認されれば、利尿薬選択の在り方を見直すだけでなく、日本発のエビデンスとして

各国の心不全治療ガイドラインの記載が変更される可能性もあります。

本研究はこのたび、日本循環器学会の後援が決定致しました。症例を登録していただくと循環器専門医の研修単位10単位が加算されますので、是非ご参加ください。

J-MELODIC概要

対 象
20歳以上、NYHA II-IIIで、ループ利尿薬(フロセミド、アゾセミド又はトラセミド)を投与中の慢性心不全患者
方 法
前向き無作為オープン比較試験 (層別無作為化割り付け)
対象(300例)
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> アゾセミド群 (±スピロラクトン) 30-60mg/日 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> フロセミド群 (±スピロラクトン) 20-40mg/日 </div> </div>
一次エンドポイント
心不全症状の悪化による、入院または心血管死
2006年6月より2年間登録、追跡2010年5月まで



J-MELODICホームページのアドレスは

<http://j-melodic.com/>

お問い合わせは

J-MELODIC事務局

(兵庫医科大学内科学循環器内科)

〒663-8501

兵庫県西宮市武庫川町1番1号

TEL: 0798-45-6553

FAX: 0798-45-6551

E-mail: jmelodic@hyo-med.ac.jp

