

Patients will discontinue previously prescribed loop diuretic(s) and will be directly rolled over to 1 of the 2 arms with either azosemide 30–60 mg/day or furosemide 20–40 mg/day, without a placebo run-in period. The dose of each diuretic will be appropriately adjusted according to the symptoms of each patient, and patients will be maintained on that dosage for the rest of the study. If it is difficult to stabilize the symptoms of HF, azosemide will be increased up to 120 mg/day, and furosemide up to 80 mg/day. Loop diuretics other than the study drugs are not allowed to be prescribed.

Thereafter, patients are reviewed every 2–8 weeks. The planned minimum follow-up period for each patient is 2 years, and electrocardiography, echocardiography, chest X-ray and blood sampling will be conducted at study entry and every 12 months after randomization.

Statistical Analysis

Sample Size Determination As the short-acting loop diuretic, furosemide has produced the data of a 2-year incidence of the primary endpoint of 35%, whereas the 2-year incidence by use of a long-acting loop diuretics, torasemide, has been demonstrated to be 15%.¹⁰ It suggests that the hazard ratio of azosemide, another long-acting loop diuretic, might be 0.38 against furosemide. However, the 2-year incidence in Japan will be probably lower than the data shown above based on previous clinical experience. The combined incidence of death and hospitalization for HF in Japanese patients who were treated with standard therapy was reported to be 15% for 1 year (30% for 2 years) in EPOCH¹¹ and 5% for 6 months (20% for 2-years) in ARCH-J¹². Therefore, the 2-year incidence was assumed to be 25% for furosemide and the hazard ratio was conservatively set at 0.5. Assuming a 2-year recruitment and a maximum of 4-years follow-up, a total of 132 per group is required to detect statistical significance between groups using the log-rank test, with a power of 80% according to the method of Lakatos and Lan.¹³ Taking a small proportion of attritions, we ended up with a total of 150 per group.

Methods Cumulative event-free curves are constructed by the Kaplan-Meier method, and differences between treatment groups are evaluated by log-rank test. The Cox proportional hazards regression model is used to examine the effect of treatment in the presence of pre-specified covariates. All analyses are conducted in accordance with the intention-to-treat principle. Proportions such as worsening BNP and symptoms are compared with either the chi-square test or Fisher exact test. Continuous variables, such as blood pressure, are compared by repeated measures analysis of variance adjusted by baseline values. Statistical significance is defined by 2-sided 5% and the analyses will be performed using SAS statistical software version 9.1. Interim analyses will be planned after the end of recruitment and 1 year later in an ad hoc fashion using the Peto-Haybittle criterion.

Status of the Study

The first patient was enrolled in June 2, 2006 and the study is expected to finish in 2010.

Discussion

Diuretics are clearly effective in relieving HF symptoms and loop diuretics are widely used in the treatment of HF; however, retrospective studies have reported increased

risks of the use of non-potassium-sparing diuretics including loop diuretics in patients with HF.^{14,15} Loop diuretics can be divided into short- and long-acting ones, and furosemide, a short-acting one, is the most widely used.⁴ Recent animal experiments suggest that the wide-spread use of short-acting loop diuretics partly explains the lack of improvement in the mortality of patients treated with loop diuretics.^{6,7}

Vasodilators are also widely used in the treatment of HF and are divided into short- and long-acting ones. Previous clinical studies reported adverse effects of short-acting vasodilators in patients with coronary artery disease, despite their antihypertensive effects.^{15,17} Currently, short-acting vasodilators are not used in the long-term treatment of patients with cardiovascular diseases. A probable mechanism is a reflex increase in sympathetic activity. Yoshida et al suggested the same mechanism as an explanation of the lack of improvement in the mortality rates with HF treatment using furosemide, despite a reduction in both preload and afterload.⁷

Previous clinical studies have shown the superiority of torasemide, a long-acting loop diuretic, to furosemide.^{17,18} Torasemide inhibits aldosterone binding to its receptor^{19,20} and several clinical studies have demonstrated the usefulness of aldosterone blockers in patients with HF.^{21,22} Thus, it is unclear whether the benefits of torasemide are provided through its longer half-life and longer duration of action or through its aldosterone blockade. The current study will address this issue.

In spite of recent progress in the treatment of HF following a number of prospective clinical trials during the past decades, the prognosis of HF patients is still poor.²³ If this study confirms our hypothesis, diuretic therapy should be switched to long-acting ones for the treatment of HF, leading to an improvement in the prognosis of HF patients. This clinical study will contribute to advances in the treatment of HF.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan [H18-Junkanki-tou(Seishuu)-Ippan-046]. The authors gratefully acknowledge the assistance of Ms. Satomi Fujita and Hiroko Nakashima (Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan).

References

1. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: Trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 29–34.
2. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: Findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 60–69.
3. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: A report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1214–1220.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *American College of Cardiology Web site* 2005: <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/46/6/e1>
5. Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Society of Cardiology web site* 2005:

- http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Chronic_Heart_Failure.htm
6. McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, Wedam EF, Michalski M, Haigney MC. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1301–1307.
 7. Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, Ohtani T, et al. Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats. *Cardiovasc Res* 2005; **68**: 118–127.
 8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971; **285**: 1441–1446.
 9. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; **98**: 2282–2289.
 10. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 507–513.
 11. The EPOCH Study Group. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: The effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; **66**: 149–157.
 12. Matsumori A, on behalf of the assessment of response to candesartan in heart failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; **5**: 669–677.
 13. Lakatos E, Lan KK. A comparison of sample size methods for the logrank statistic. *Statistics in Medicine* 1992; **11**: 179–191.
 14. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; **100**: 1311–1315.
 15. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 705–708.
 16. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; **274**: 620–625.
 17. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; **92**: 1326–1331.
 18. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; **111**: 513–520.
 19. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; **205**: 145–150.
 20. Uchida T, Yamanaga K, Kido H, Ohtaki Y, Watanabe M. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. *Cardiology* 1994; **84**: 14–17.
 21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on mortality and morbidity in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709–717.
 22. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1309–1321.
 23. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1397–1402.

Appendix 1

The J-MELODIC Program Committee

Executive Committee Members: Tohru Masuyama (Chair), Hyogo College of Medicine; Hiroshi Ito, Akita University; Nobuyuki Ohte, Nagoya City University; Takashi Akasaka, Wakayama Medical University; Satoshi Nakatani, National Cardiovascular Center; Yutaka Hirano, Kinki University; Kazuhiro Yamamoto, Osaka University Graduate School of Medicine.

Endpoint Subcommittee Members: Mitsumasa Ohyanagi (Chair), Hyogo College of Medicine; Keiko Takahashi, Takarazuka City Hospital; Yutaka Takeda, Nagoya City University; Shinichi Fujimoto, Nara Medical University; Toshiaki Mano, Osaka University Graduate School of Medicine; Yoshio Yasumura, National Hospital Organization Osaka National Hospital.

Statistics and Data Management: Hideki Origasa, University of Toyama School of Medicine; Tatsuyuki Kakuma, Satoshi Hattori, Kurume University Biostatistics Center; Takeshi Tsujino, Masaaki Lee, Hyogo College of Medicine.

Data Safety and Monitoring Committee: Akira Kitabatake, Japanese Circulation Society; Hirohide Matsuo, Shikoku Electric Power Co Inc; Toshihiko Morikawa, Kurume University.

特集

利尿薬*—ループ利尿薬は慢性心不全の予後を改善するか?—

辻野 健**
増山 理**

Key Words : diuretics, chronic heart failure, J-ME-LODIC

ガイドラインにおける利尿薬の位置づけ

はじめに

心不全治療に使用される利尿薬は、①ループ利尿薬、②サイアザイド系(およびサイアザイド類似)利尿薬、③アルドステロン受容体拮抗薬の3種がある(表1)。この中でもっとも多く処方されるのはループ利尿薬である。サイアザイド系利尿薬は降圧効果が強いわりに利尿効果が弱いので、単独では軽症例や高血圧合併例に使用される。また、ループ利尿薬と相加効果があるので、ループ利尿薬で十分な利尿が得られない例に併用される。アルドステロン受容体拮抗薬はループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬による低カリウム血症を代償するため併用薬として使われてきたが、近年その臓器保護効果が注目されており、現在は、利尿薬というよりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(renin-angiotensin-aldosterone : RAA)系の抑制薬の一つとみなされている。アルドステロン受容体拮抗薬については他稿で詳述されるので、本稿ではループ利尿薬を中心に、その心不全治療における位置づけについて考えてみたい。

利尿薬が心不全の治療に必須の薬剤であることは議論を待たない。ループ利尿薬は、うっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などをすみやかに軽減するので、これらの症状を有する低左心機能患者に対する使用は、ヨーロッパ心臓病学会(ESC)のガイドラインでClass I(通常適応され、常に容認される)、level of evidence A(複数のランダム化された臨床試験かメタアナリシスから得られたデータがある)に位置づけられる¹⁾。一方、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬の長期連用が慢性心不全患者の症状や予後を改善するか否かについては、ランダム化された臨床試験が一つもないので不明といわざるをえない。しかし、慢性心不全患者において、いったん開始した利尿薬をうっ血症状がなくなったあとに中止すると、多くの場合うっ血症状が再発することは経験的に明らかである。ゆえにアメリカ(ACC/AHA)のガイドラインでは、体液貯留の所見があり、現在もしくは過去に心不全症状を有し、左室駆出率の低下した患者に対する利尿薬の長期使用はClass I, level of evidence C(専門家の意見が一致しているが、ランダム化された臨床試験がない)に位置づけられている²⁾。ただし、ACC/AHAのガイドラインでは、利尿薬を使

* Do diuretics improve survival in patients with chronic heart failure?

** Takeshi TSUJINO, M.D., Ph.D. & Tohru MASUYAMA, M.D., Ph.D., F.A.C.C.: 兵庫医科大学内科学循環器内科 [〒663-8501 西宮市武庫川町1-1]; Department of Internal Medicine, Cardiovascular Division, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya 663-8501, JAPAN

表 1 各種利尿薬の特徴

	サイアザイド	ループ	スピロノラクトン
商品名	フルイトラン®, ナトリックス®など	ラシックス®, ダイアート®, ルプラック®など	アルダクトンA®
作用部位	遠位尿細管	ヘンレ係蹄上行脚	腎接合尿細管/皮質部集合尿細管細胞
標的分子	Na ⁺ /Cl ⁻ 共輸送体	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ 共輸送体	ミネラルコルチコイド受容体
利尿効果	弱い	強い	弱い
降圧効果	強い	弱い	中くらい
血清カリウム	減少	減少	増加
カルシウム	再吸収亢進	排泄増加	?
臓器保護効果	あり	?	あり
使い分け	本態性高血圧	心不全, 腎性高血圧	本態性高血圧, 原発性アルドステロン症, 心不全

用する際には体重を測定するなどして使用量が過少にも過多にもならないように注意すること, ACE阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) や β 遮断薬と併用することの重要性も強調されている。これらの記載が左室収縮能の低下した(収縮不全)患者についてのものであることを忘れてはならない。左室収縮能の保たれた心不全(いわゆる拡張不全)においてもほぼ同じ位置づけにあるが, 日本のガイドラインでは, NYHA I~II ではclass 2, NYHA III~IVではclass 1とされている³⁾。ACE阻害薬/ARBやβ遮断薬は, 収縮不全患者では豊富なエビデンスがあるが, 拡張不全患者ではほとんどエビデンスがないという著しい非対称性があるが, 利尿薬についてはどちらにもエビデンスがないので, ガイドラインでも同じ扱いになる, という皮肉な状況がある。

ループ利尿薬と慢性心不全の予後

ガイドラインではclass Aの位置づけではあるが, ループ利尿薬が慢性心不全の予後改善に役立っているかどうかについては疑問を呈する研究がいくつか報告されている。たとえば, 左室収縮能の低下した心不全(駆出率が平均24%)において, ループ利尿薬(93%はフロセミド)の使用量が多いほど予後が悪かった(図1)⁴⁾。それは年齢, 性, 虚血性心疾患, 駆出率, BMI, 血圧, 喫煙, 最大酸素消費量, 各種薬剤の使用, 腎機能, ヘモグロビン, 総コレステロールなどを変数として多変量解析をしても有意な規定因子であった。また, Digitalis Investigation Group

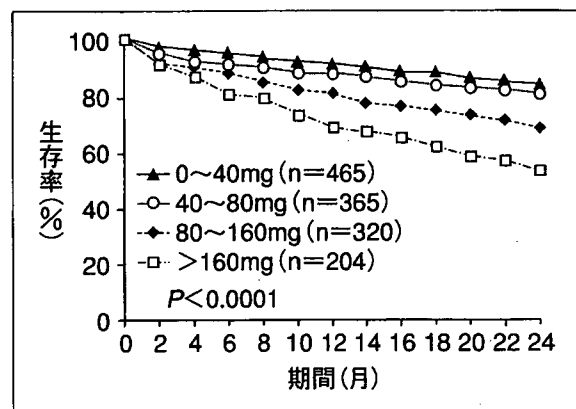


図 1 1,354人の左室収縮能の低下した心不全(駆出率が平均24%)におけるループ利尿薬の使用量(フロセミドに換算)と予後の関係⁴⁾

Study (DIG試験)はジゴキシンの心不全患者の予後に対する効果を検討した大規模臨床試験(n=6,797)であるが, カリウム非保持性利尿薬を服用している患者の予後は, 利尿薬を服用していない患者やカリウム保持性利尿薬を服用している患者よりも予後が悪かった(図2)⁵⁾。

これらはすべてレトロスペクティブな検討であり, 多変量解析でほかのリスク因子の影響を排除しきれぬかどうかは不明であるが, 「利尿薬をたくさん服用している患者ほど予後が悪いのは, 重症な患者ほどどうっ血のコントロールに多量の利尿薬が必要なためである」という理由だけでは説明できないものを感じるのも事実である。それではループ利尿薬にはどのような悪影響がありうるのだろうか。

ループ利尿薬の悪影響

1. 低カリウム血症

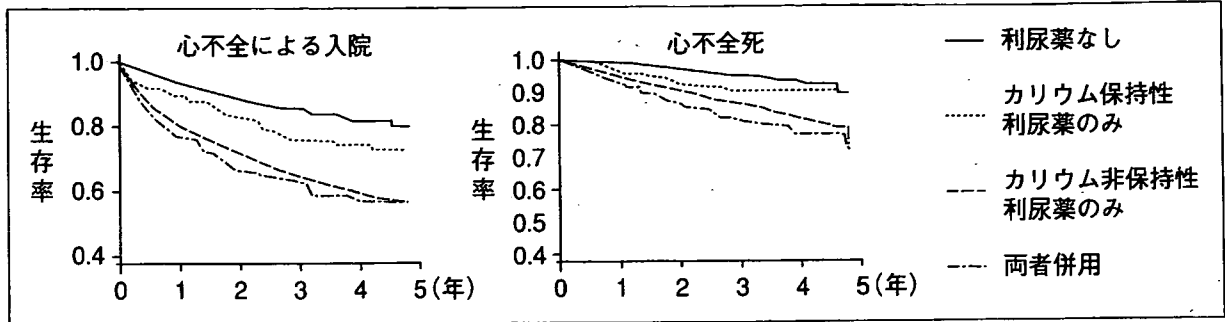


図2 DIG試験(n=6,797)における服用している利尿薬の種類と予後の関係⁵⁾

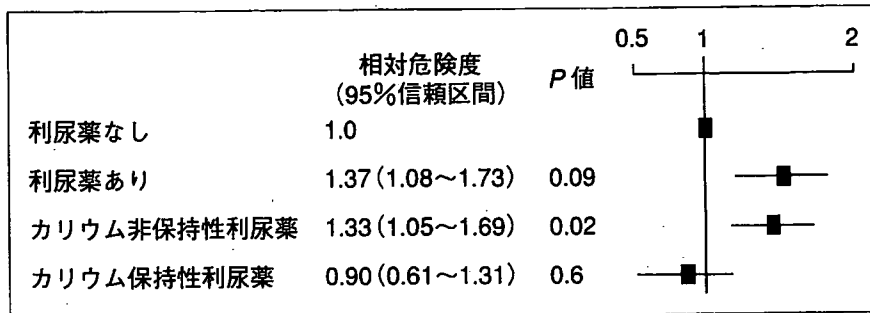


図3 SOLVD試験における服用している利尿薬の種類と予後の関係
多変量Cox比例ハザードモデルを用いてほかの危険因子や内服薬の違いを解析しても、カリウム非保持性利尿薬使用は独立した危険因子として残った⁶⁾。

低カリウム血症は致死性不整脈の誘因になりうる。左室駆出率<0.36の患者6,797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(the Studies Of Left Ventricular Dysfunction : SOLVD)のデータをレトロスペクティブに検討したところ、カリウム非保持性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(図3)⁶⁾。また、心不全患者対象の臨床試験ではないが、高血圧患者におけるレトロスペクティブな検討で、サイアザイド系利尿薬の使用量が多いほど突然死の危険が高く、カリウム保持性利尿薬と併用するとその危険性が減ることが報告されている⁷⁾。これらの報告では、カリウム保持性利尿薬(多くはスピロラクトン)の効果が低カリウム血症の予防によるものか、臓器のアルドステロン受容体を直接阻害したことによるものかは不明であるが、低カリウム血症が致死的不整脈を誘発することは病態生理学的にも明らかであり、ループ系・サイアザイド系を問わず、利尿薬を使用する際には常に低カリウム血症を避けるよう配慮すべきである。

2. 水溶性ビタミン欠乏

水溶性ビタミンの欠乏は利尿薬の知られざる副作用の一つである。この観点からもっとも検討されているのはビタミンB1(チアミン)である。どのような利尿薬であれ、尿量の増加はビタミンB1の排泄増加をきたしうる⁸⁾。ビタミンB1の欠乏は脚気、すなわちウェルニッケ脳症・多発神経炎のような神経症状(dry beriberi)や、浮腫・高拍出性心不全などの心血管症状(wet beriberi)をきたす。通常の食生活を送っているかぎり、利尿薬の使用のみで脚気になることはないが、アルコール多飲の患者、上部消化管手術後(日本では胃癌、欧米では病的肥満に対する手術が多い)で吸収の低下があるような患者に利尿薬を使用したため脚気を発症したという症例報告はわれわれのものも含めいくつもある^{9)~11)}。それでは、利尿薬を使用する患者にはすべてビタミンB1の補充を行うべきなのであろうか。現時点では、小規模な研究で利尿薬を内服中の心不全患者にビタミンB1補充を行ったところ、心機能の改善がみられたとする報告があるが(図4)¹²⁾、みられないとする報告もあり、それを勧めるだけ

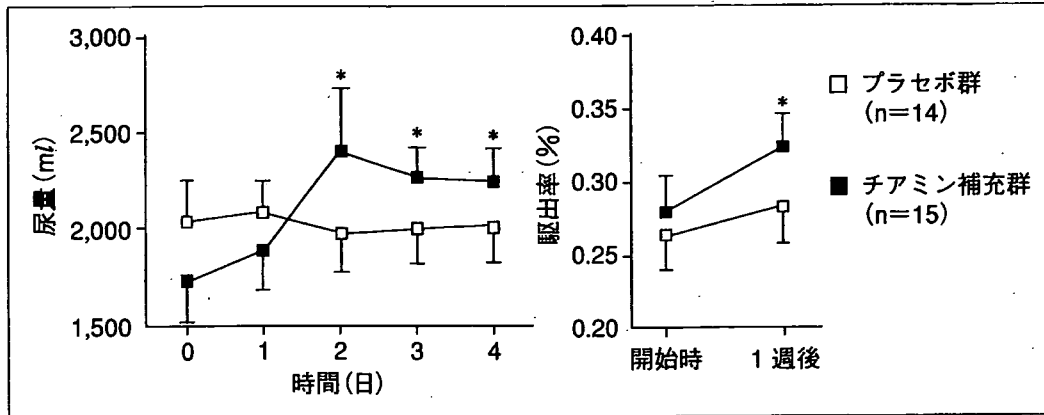


図4 フロセミド内服中の心不全患者におけるビタミンB1補充の心機能改善効果
 フロセミド80mg/日以上内服中の慢性心不全患者では、明らかなビタミンB1欠乏はないものの、
 ビタミンB1の補充により尿量が増加し、駆出率が改善した¹²⁾。

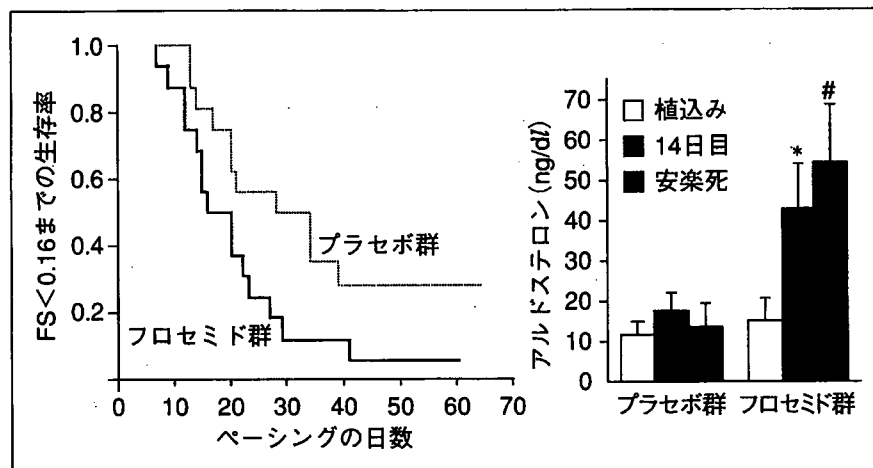


図5 ペーシング誘発心不全モデルにおけるフロセミドの効果
 ブタ心臓を200/分でペーシングし心不全を誘発したモデルにおいて、フロセミド
 投与は左心機能を悪化させ、それには血漿アルドステロン濃度の上昇を伴った¹³⁾。

のエビデンスはない。AHAの心不全治療ガイドラインには「栄養補助サプリメントの使用は心不全治療の目的では現在もしくは過去に心不全の症状があった患者や体液貯留のある左室駆出率の低下した患者に適応とならない(Class III, エビデンスレベルC)」とある²⁾。しかし、心不全患者は食欲低下により潜在的にビタミン不足に陥っている患者が多いので、利尿薬を処方する際は水溶性ビタミン欠乏の症状に注意を払う必要がある。

3. 脱水によるレニン・アンジオテンシン系や交感神経系の興奮

左心不全により肺うっ血が起これば低酸素血症となり、RAA系や交感神経系などの神経体液性因子は当然活性化するのであろう。そのような

場合は、利尿薬によって肺うっ血をとれば神経体液性因子の改善につながると考えられる。しかし、利尿薬は体液量を減少させ血圧も低下させるので、過剰に使用すれば神経体液性因子を興奮させ、予後を悪化させる可能性がある。このことを直接証明した臨床研究はないが、興味深い動物実験がある。McCurleyらは、ブタの心臓を200/分でペーシングすることにより誘発した心不全モデルにおいて、フロセミドの投与は左室収縮能の低下を促進させること、それには血漿アルドステロン値の上昇を伴うことを示した(図5)¹³⁾。このことは、フロセミドの投与による神経体液性因子の活性化が心機能の悪化につながることを示唆しており、ループ利尿薬を使用する際、いかにして神経体液性因子の活性化

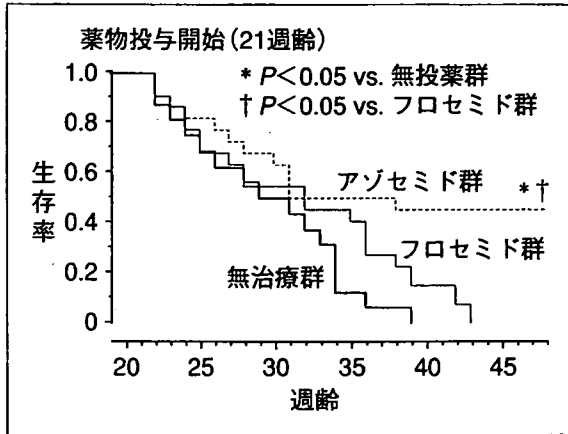


図6 心不全モデルラットにおける利尿薬の生存率改善効果

長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドはDahl食塩感受性高血圧ラットの予後を改善したが、短時間作用型のフロセミドは改善しなかった¹⁶⁾。

を最小限に留めるかを考慮する必要があることを教えてくれる。そのためには常用量を少なめに設定し、体重測定を毎日行い、体重増加時に屯用で追加するなどの方法をとることは有効であると思われるが、果たしてそれだけで十分であろうか。

どのループ利尿薬も同じか？

皆さんは1995年に突如巻き起こった「カルシウム拮抗薬論争」を覚えておられるであろうか。FurbergらがCa拮抗薬を虚血性心疾患患者や高血圧患者に使用した論文のメタアナリシスを行い、Ca拮抗薬が心筋梗塞の発症を増やすと報告し、

それがアメリカでは一般のマスコミにも報道され、大きな社会不安をひき起こした¹⁴⁾。その後の研究で、これらの危険性は短時間作用型のCa拮抗薬に限られることが明らかになった。短時間作用型Ca拮抗薬は急激な降圧に伴って交感神経活性やRA系の活性亢進をきたし、心拍数や心仕事量を増加させ、虚血性心疾患の悪化を招くのであろうと結論され¹⁵⁾、長時間作用型Ca拮抗薬への転換が加速され、論争は終結した。

ところで、現在使用されているループ利尿薬の70~80%は短時間作用型のフロセミドである。利尿薬も体液量減少や血圧の低下に伴いRA系や交感神経系の活性化を伴うのであるから、短時間作用型よりも長時間作用型の方がよい可能性がある。Yoshidaらは、Dahl食塩感受性高血圧ラットに高食塩食を負荷することにより誘発された心不全モデルにおいて、短時間作用型のフロセミドは予後を改善しないが、長時間作用型のアゾセミドは心臓交感神経活性を低下させるとともに予後も改善することを示した(図6)¹⁶⁾。このことは、ループ利尿薬も長時間作用型の方が好ましいことを示唆している。

しかし、まだヒトの心不全では長時間作用型のループ利尿薬が短時間作用型のものより優れているかどうかは明らかでない。NYHA II~III度の慢性心不全患者においてフロセミドとトラセミド(長時間作用型)の効果を比較したTorsemide In Congestive Heart Failure (TORIC)試験があるが、これはopen-label, non-randomised,

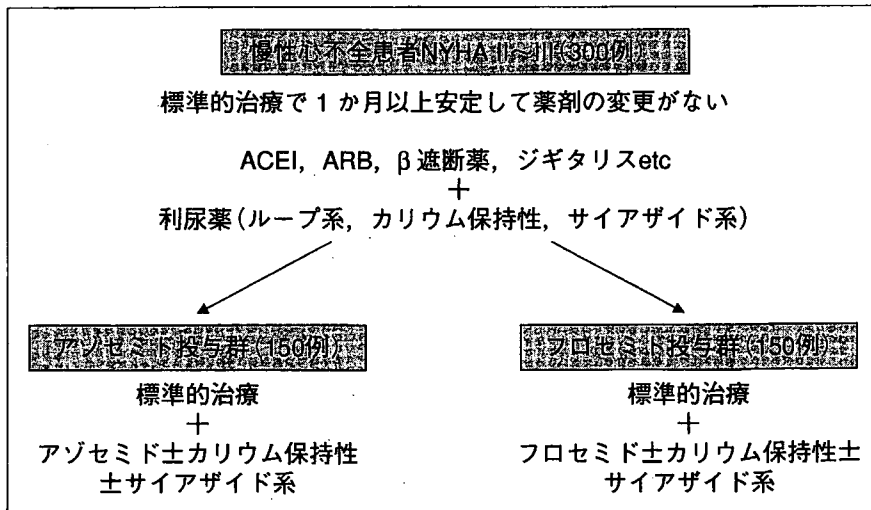


図7 J-MELODIC試験のデザイン

post-marketing surveillanceであり、2つの薬剤を厳密に比較した試験ではない¹⁷⁾。しかし、TORIC試験においても、長時間作用型のトラセミド群において死亡率が約半分になっている。

J-MELODIC試験

われわれは長時間作用型ループ利尿薬と短時間作用型ループ利尿薬の優劣を明らかにするため、「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)] (研究責任者: 兵庫医科大学内科学循環器内科・増山 理, <https://j-melodic.com>)」を立ち上げた¹⁸⁾(図7)。対象はNYHA II~III, 1か月以上安定している慢性心不全(左室駆出率は問わない)の症例で、現在ループ利尿薬(フロセミド, アゾセミド, もしくはトラセミド)が投与されている患者である。文書による同意の得られた患者をアゾセミド群(ループ利尿薬をアゾセミド錠[®] 1日1回朝食後30~60mg経口投与のみとする, 120mgまで増量可)とフロセミド群(ループ利尿薬をフロセミド錠[®] 1日1回朝食後20~40mg経口投与のみとする, 80mgまで増量可)に無作為に割付け, PROBE (Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint design)法で最低2年間観察追跡を行う。一次エンドポイントは心不全症状の悪化による入院または心血管死であり, 二次エンドポイントは, ①全死亡, ②QOLの悪化, ③BNPの上昇, ④心不全症状の悪化による薬剤の変更や新規追加である。この試験により, 長時間作用型ループ利尿薬が短時間作用型ループ利尿薬よりも有用であることが明らかになれば, 慢性心不全治療がさらに一歩前進することが期待される。

おわりに

以上, ループ利尿薬の心不全治療における現状を概観した。利尿薬は心不全治療においてもっとも基本的な薬であるにもかかわらず, これほどまでにエビデンスが乏しいことに驚かれた方も多いのではないだろうか。われわれが現在実施中のJ-MELODIC試験により, 心不全治療にお

けるエビデンスの空白地帯であったループ利尿薬の分野に新たな知見が得られることが期待される。

文 献

- 1) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115.
- 2) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 2005; 112: e154.
- 3) 松崎益徳, 相沢義房, 麻野井英次, ほか. 慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版). Available from: URL: <http://www.j-circ.or.jp/guideline>
- 4) Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759.
- 5) Domanski M, Tian X, Haigney M, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006; 12: 327.
- 6) Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311.
- 7) Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852.
- 8) Suter PM, Vetter W. Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutritional Rev* 2000; 58: 319.
- 9) Wakabayashi A, Yui Y, Kawai C. A clinical study on thiamine deficiency. *Jpn Circ J* 1979; 43: 995.
- 10) 赤堀宏州, 辻野 健, 榎谷充男, ほか. 利尿薬による増悪が疑われた胃下垂全摘術後の脚気の1例. *J Cardiol* 2007; 49: 49.
- 11) Tsujino T, Nakao S, Wakabayashi K, et al. Loop diuretic precipitated beriberi in a patient after pancreaticoduodenectomy: a case report. *Am J Med Sci*. In press 2007.
- 12) Shimon I, Almog S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation

- in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995 ; 98 : 485.
- 13) McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 1301.
- 14) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995 ; 92 : 1326.
- 15) Alderman MH, Cohen H, Roque R, et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997 ; 349 : 594.
- 16) Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. Different effects of long- and short-acting loop diuretics on survival rate in Dahl high-salt heart failure model rats. *Cardiovasc Res* 2005 ; 68 : 118.
- 17) Cosin J, Diez J ; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure : results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002 ; 4 : 507.
- 18) J-MELODIC Program Committee. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure : Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC). *Circ J* 2007 ; 71 : 1137.

*

*

*