

て割付薬の取り扱いが無く、処方に変更されていた。転院先に申し入れの手紙を郵送済み、返信待ちの状態である。

- ③ 割付薬に変更後、血圧が 100mmHg 以下で持続し、併用薬調節にも関わらず血圧回復せず、全身倦怠感著明により試験薬を中止した。1 ヶ月後に体調が改善したことを確認済みで、今後は追跡のみとする。
- ④ 前回の報告で追跡不可能者であった 2 名のうちの 1 名。心不全悪化により 1 年 2 ヶ月ぶりに当院来院し、追跡中。現在割付薬を服用している。
- ⑤ 最近転院したばかりの患者が 1 名あり、主治医に検査の確認を予定。
- ⑥ その他、医局用採血のスピッツの緑の文字が消されていない場合が見受けられ、検査に支障を来さないよう注意していただきたい。
- ⑦ 今後も予後の追跡は継続して実施していく。転院者に対しても 1 年目、2 年目の検査の前にきちんと転院先の医師に事前連絡を取るようにすること。

5. 新規参加施設について

事務局：中島

現在の参加施設は 26 施設で、新規参加施設はなし。

6. メーリングリストについて

前回以降のメーリングリストは以下の通り。

4/12[JMELODIC000014]ニュースレターVOL. 14 発行のお知らせ

5/12[JMELODIC000015]ニュースレターVOL. 15 発行のお知らせ

7. 症例数を増やすためのお願い

各施設に追加症例の依頼文を郵送した。

5 件追加先： 本荘第一病院、和歌山医科大学、東宝塚さとう病院、近畿大学医学部、宝塚市立病院、名古屋市立大学

4 件追加先： 奈良県立医科大学附属病院

3 件追加先： 茨木医誠会病院、川崎病院

2 件追加先： 町立津南病院、医誠会病院

5 月末までの新規症例数は近畿大学医学部 1 件、町立津南病院 2 件、和歌山医科大学 1 件、東宝塚さとう病院 1 件、本荘第一病院 1 件の合計 6 件であり、成果は得られている。再度依頼することとする。尚、現時点で 0 件先への依頼は避ける。

8. 期間 1 年延長手続きの状況

①完了施設

本荘第一病院、関西労災病院、医誠会病院、茨木医誠会病院、東宝塚さとう病院、近畿大学医学部、大阪大学大学院、和歌山医科大学、宝塚市立病院 以上 9 施設

②未完了施設

秋田県立脳血管研究センター、名古屋市立大学、国立循環器病センター、奈良県立医科大学、川崎病院 以上 5 施設

③未返答の施設

秋田組合総合病院、秋田大学医学部、大阪南医療センター、大阪労災病院、平鹿総合病院、寺元記念病院 以上 6 施設

未返答先には、再度症例登録期間延長の手続きについて依頼文を郵送済み。

9. 外部施設のイベント発生報告

前回、症例登録のある医師にイベントの有無について確認を実施した。その際回答が得られなかった医師に連絡をし、確認を行った。結果は2. イベント報告（全施設）に記す。

- 1 0. 目標登録数に関する報告 試験調査管理担当者：辻野
3月の全体会議時に目標登録数の増加について討議が行われたが、解析担当医師の見解を伺い、目標登録数は300件をオフィシャルなものとして継続することとした。

1 1. 現在予定中の企画について

①講演会の開催予定

6月、7月については以下の通り実施する。

1) 第208回関東甲信越地方会

会期:2008年6月7日(土)

会場:コクヨホール(港区)

会長:川名 正敏 東京女子医科大学附属青山病院 循環器内科

座長:日本医科大学千葉北総病院内科学教授 清野精彦 先生

演者:増山 理 教授

2) 第131回東海地方会

会期:2008年6月21日(土)

会場:アクトシティ浜松(浜松市)

会長:佐藤 洋 浜松医科大学 循環器内科

座長:浜松医科大学内科学第三講座教授 林 秀晴 先生

演者:増山 理 教授

3) 第99回北海道地方会

会期:2008年6月21日(土)

会場:札幌市教育文化会館(札幌市)

会長:松居 喜郎 北海道大学大学院医学研究科 循環病態学講座 循環器外科学分野

座長:北海道大学大学院循環病態内科学教授 筒井裕之先生

演者:大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授 山本一博 先生

4) 第116回北陸地方会

会期:2008年7月6日(日)

会場:金沢大学医学部(金沢市)

会長:山岸 正和 金沢大学臓器機能制御学/循環器内科

座長:金沢大学循環器内科講師 藤野 陽 先生

演者:増山 理 教授

②ランチョンセミナーの申し込み状況

1) 第93回中国地方会

会期:2008年11月29日(土)

会場:呉阪急ホテル(呉市)

会長:松浦 秀夫 済生会呉病院 院長

座長:広島大学大学院探索医科学教授 吉栖正生 先生

演者:辻野 健 准教授

2) 第93回四国地方会

会期:2008年12月6日(土)

会場:松山市総合コミュニティーセンター

会長:芦原 俊昭 松山赤十字病院循環器科部長

座長:未定

演者:辻野 健 准教授

3) 第56回日本心臓病学会ランチョンセミナー(日程確認中)

会期:2008年9月8日(月)~10日(水)

会場:東京国際フォーラム

会長:高本 眞一 東京大学大学院医学研究科 臓器病態外科学 心臓外科 呼吸器外科

座長:増山 理 教授、演者:辻野 健 准教授、山本 一博 教授

4) 第73回日本循環器学会ランチョンセミナー(申し込み中)

会期:2009年3月20日(金)～22日(日)

会場:大阪国際会議場

会長:堀 正二 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科

③その他

購読医師数11万2千人のメディカルトリビューン紙企画としてJ-MELODIC 紹介記事を掲載した。

4/17 本誌掲載 監修:増山 理 教授、コメンテーター:吉川 勉 准教授

11. その他

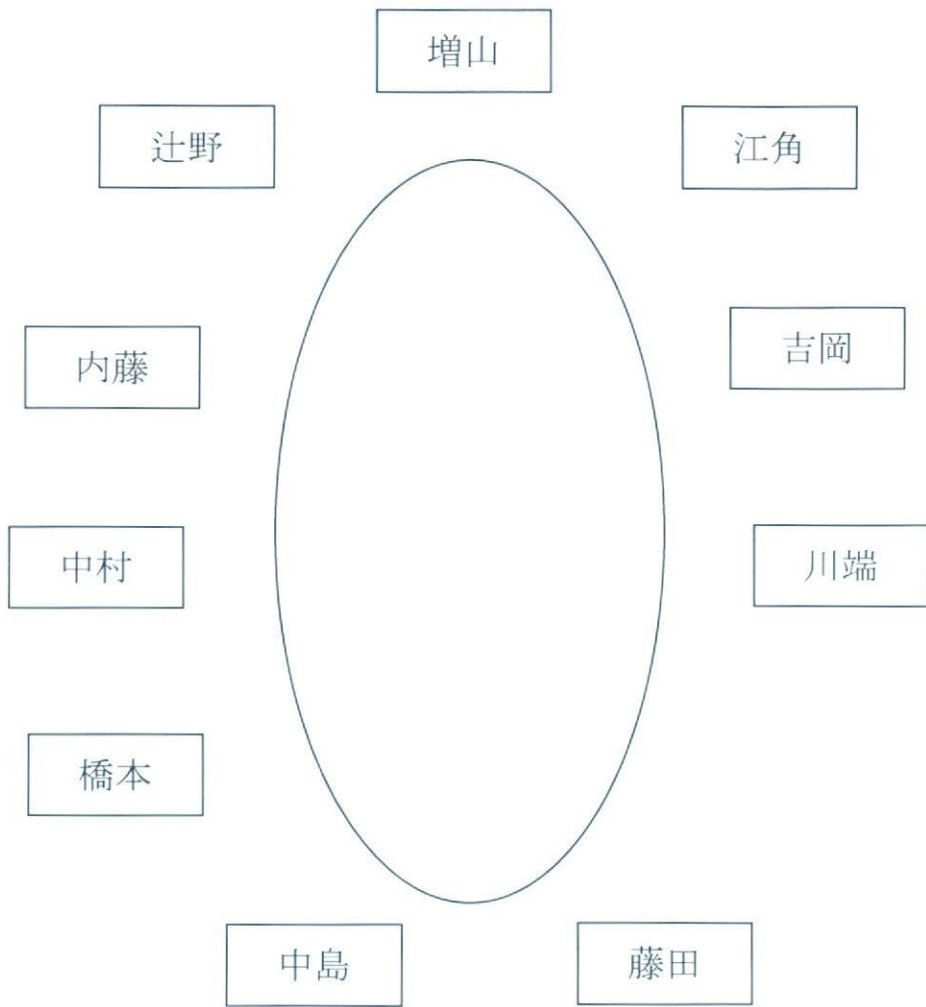
①第8回 J-MELODIC 推進協議会の日時決定

有害事象副作用報告担当者:川端

次回は9/1(月)19:00からとする。

<閉会>

座席表



第 8 回 J-MELODIC 推進協議会 議事録

1. 開催日時：平成 20 年 9 月 1 日 19:00
2. 時 間：19:00-20:00
3. 会 場：ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室
(06)6347-7111
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：川端
研究員：内藤、松本、吉田
事務局：藤田、中島
CRC：中村、橋本
AHIT(株)：吉岡

(参加者、順不同、敬称略)

<研究代表の挨拶>

研究代表者：増山

おかげさまで目標の 300 症例の登録を達成することができ、ありがとうございます。今後も継続してフォローをよろしくお願いします。

<CRCからの報告>

CRC：中村、橋本

1. エントリー患者に関する報告

① 8 月 15 日現在の登録者数と登録推移

2008 年 8 月 15 日 24:00 をもって症例登録を終了しました。7 月末の時点よりさらに症例数は伸び、全体で 325 例(症例の二重登録のため実質は 320 例)と、目標症例数の 300 例の登録を達成することができました。

割付状況は、アゾセミド群 163 例(実質 161 例)、フロセミド群 162 例(実質 159 例)です。

② 施設別の症例登録状況

内訳としては、兵庫医大 143 例、本荘第一病院 60 例、東宝塚さとう病院 22 例、和歌山医科大学 21 例、近畿大学医学部 16 例、宝塚市立病院 13 例、茨木医誠会病院 12 例、大阪大学大学院 11 例、名古屋市立大学 10 例、秋田大学医学部 6 例、町立津南病院 5 例、医誠会病院 3 例、川崎病院 2 例、奈良県立医科大学 1 例です。

2. イベント報告(全施設)

① 全体イベント数(一次・二次エンドポイント内訳)

一次エンドポイント：心不全死亡が 3 例、心不全入院が 13 例、合計 16 例。

二次エンドポイント：全死亡が2例、心不全悪化例が8例。
詳細については別紙参照のこと。

② 中止・脱落

中止・脱落者の合計は18例。この18例については、全員の安否確認は出来ていません。詳細については別紙参照のこと。

確認事項：

- 一次エンドポイントの心不全入院例は心不全の悪化による入院と捉えられるため、解析時には再確認すること。
- 兵庫医大以外の他施設については、1年目・2年目の検査データ入力時にエンドポイントならびに中止・脱落例の確認を要する。

3. 兵庫医大の新規患者登録に関する報告

6月5例、7月11例、8月1例の新規患者登録がありました。

8月15日の登録終了に伴い、外来に掲示していたポスターについても回収を実施しました。

4. 1年目および2年目のフォロー状況

1年目のフォロー状況：

72例のフォローが完了しています。

試験薬の用量変更（減量）があった症例が3例あり、変更した日時とその理由を報告書にまとめて保存しています。減量の理由は尿量が多いとの訴え、血清K値ならびにCTRの低下、ふらつきによるものです。

2年目のフォロー状況：

5例のフォローが完了しています。転院した2例についてもフォローを依頼・実施中です。

<事務局からの報告>

事務局：中島

1. 新規参加施設について

新規参加施設はなく、参加施設は26施設です。

2. メーリングリストについて

6月以降の発行状況は以下の4件です。

- 6/16 [JMELODIC000016] ニュースレターVOL. 16 発行のお知らせ
- 7/03 [JMELODIC000017] ニュースレターVOL. 17 発行のお知らせ
- 7/31 症例登録終了 (2008 年 8 月 15 日 24:00) のお知らせ
- 8/06 [JMELODIC000018] ニュースレターVOL. 18 発行のお知らせ

3. 症例数を増やす為のお願い

第 7 回 J-MELODIC 推進協議会終了後に以下の施設について追加症例の依頼文を郵送しました。依頼後、茨木医誠会病院にて 7 例の追加症例登録を頂きました。

5 例追加依頼：名古屋市立大学、宝塚市立病院

4 例追加依頼：奈良県立医科大学

3 例追加依頼：茨木医誠会病院、川崎病院

2 例追加依頼：医誠会病院

4. 全体会議のご案内

第 56 回日本心臓病学会会期中に開催される第 6 回 J-MELODIC 全体会議について、郵送ならびにメールにて各施設への案内を行いました。

日時：9 月 8 日（月）19:00-20:00

場所：東京国際フォーラム G408

5. その他

事務局に以下の質問がありました。

Q. 登録した症例が通院不可能となった場合、脱落例として取り扱うのですか？

A. 他院にて必要項目の検査ならびにフォローが可能であれば継続となります。

< 試験調査管理担当者からの報告 >

試験調査管理担当者：辻野

1. データ・クリーニングについて

割付状況などは大きな問題がないことを確認済みです。

ただ、明らかな検査データの入力ミス、患者の取り違え等が認められる症例もみられるため、登録医師ごと、登録症例ごとのリストを作成し、郵送にて確認・修正・署名を依頼予定です。修正期間は該当症例数ごとに 2 週間から 1 ヶ月程度の範囲内で予定。WEB による入力 of 修正については管理者のみが実施することとしました。今後は半年ごとの定期的なチェックを実施します。

2. 中間解析について

解析担当医師と相談中。有害事象検討の担当については再考？

3. 全体会議での議案について（一年目のデータ）

割付状況、データ・クリーニングについてのご案内を予定。

<その他>

有害事象副作用報告担当者：川端

1. 現在予定中の企画について

①9/09（火）12:00-12:50 東京国際フォーラム 第12会場 G502

第56回日本心臓病学会学術集会 ランチョンセミナー

「ループ利尿薬は慢性心不全の予後を改善するか？」

座長：兵庫医科大学内科学循環器内科 教授 増山 理

演者：大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任教授 山本 一博

兵庫医科大学内科学循環器内科 准教授 辻野 健

②11/29（土） 呉阪急ホテル

第93回日本循環器学会中国地方会 ランチョンセミナー

「心不全治療における利尿薬の使い方を考える

—わが国からのクリニカルエビデンス発信を目指して—

座長：広島大学医学部探索医科学 教授 吉栖 正生

演者：兵庫医科大学内科学循環器内科 准教授 辻野 健

③12/06（土） 松山市総合コミュニティーセンター

第93回日本循環器学会四国地方会 ランチョンセミナー

「心不全治療における利尿薬の使い方を考える

—わが国からのクリニカルエビデンス発信を目指して—

座長：未定

演者：兵庫医科大学内科学循環器内科 准教授 辻野 健

④2009年3/20-22 大阪国際会議場他

第73回日本循環器学会総会・学術集会 ランチョンセミナー（申込中）

⑤その他、日循推奨学会における企画を考案中

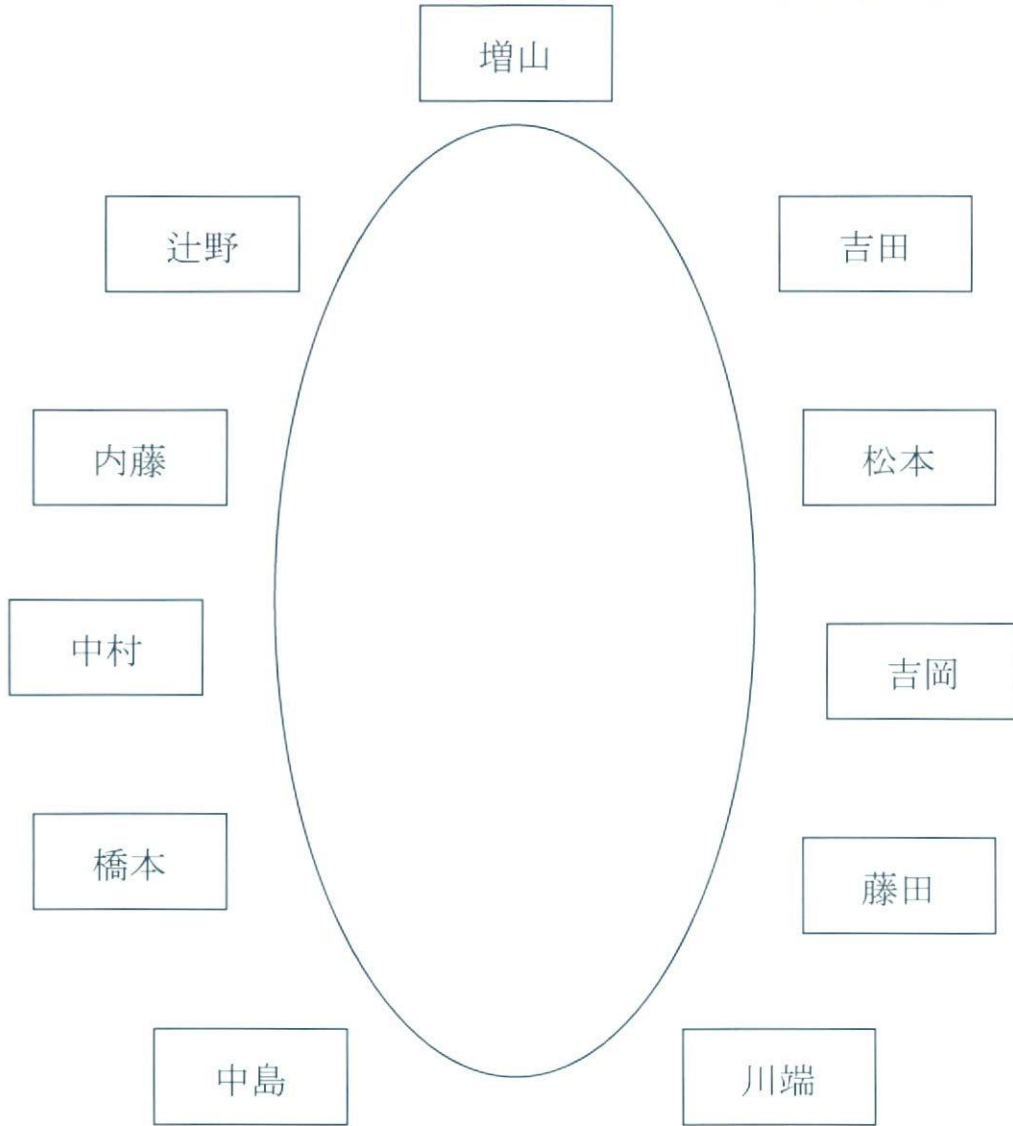
2. 第9回J-MELODIC推進協議会の日時決定

2009年3月9日（月）19:00より、同場所にて開催予定。

<閉会>

座席表

(参加者、順不同、敬称略)



第9回 J-MELODIC 推進協議会

1. 開催日時：平成21年3月9日 19:00
2. 時間：19:00-20:00
3. 会場：ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室
(06)6347-7111
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：川端
研究員：内藤
事務局：藤田、中島
CRC：中村、橋本
AHIT(株)：吉岡、溝上

(参加者、順不同、敬称略)

<研究代表の挨拶>

研究代表者：増山

<CRCからの報告>

CRC：中村、橋本

1. イベント報告 (全施設)

① 全体イベント数【一次・二次エンドポイント内訳】

全体の登録件数としては、欠番(004)および4件のミスカウントを除いて320例、うちフロセミド群160例、アズセミド群160例であった。

一次エンドポイント：心不全死亡が5例(第8回9月開催から+2例)、心不全入院が21例(同+8例)、合計26例(同+10例)。

二次エンドポイント：全死亡が3例(同+1例)、心不全悪化例が10例(同+2例)。詳細については別紙参照のこと。

② 中止・脱落者の合計は14例(同+1例)。

一時休薬中が3例あり、このまま休薬期間が継続した場合は中止・脱落例となる。

2. 【兵庫医大に関する現状報告】

現在における参加総数は143例(死亡3例含む)

1年未満者が27例(最終登録10月)、2年目経過者が40例。

3. 【現在のフォロー状況】

1年目および2年目のフォロー状況

現在のところは問題なく進行しており、今後も検査漏れのないよう管理するとともに、イベントや脱落等の報告を確認していく。3年目を迎える患者についても可能な限り継続を依頼予定、ラガールカードについても参加者には引き続き提供予定。未来診者は2名で、1名は連絡が取れず、1名は生存のみ確認済み。

<事務局からの報告>

事務局：中島

1. メーリングリストについて

第8回（9月開催）以降の発行状況は以下の通り。

9/4	[J-MELODIC000019]	ニュースレターVOL. 19 発行のお知らせ
10/16	[J-MELODIC000020]	ニュースレターVOL. 20 発行のお知らせ
11/21	[J-MELODIC000021]	ニュースレターVOL. 21 発行のお知らせ
12/11	[J-MELODIC000022]	ニュースレターVOL. 22 発行のお知らせ
1/14	[J-MELODIC000023]	ニュースレターVOL. 23 発行のお知らせ

2. データ確認用紙の発送

第8回（9月開催）以降、下記6施設宛にデータ確認用紙を発送し、割付時のデータ修正作業を実施した。

秋田大学医学部	未入力（高橋先生に11/27再送 返信待ち）
宝塚市立病院	未入力（植田先生に11/27再送 返信待ち）
名古屋市立大学大学院	1件 入力済み
茨木医誠会病院	4件 入力済み
東宝塚さとう病院	2件 入力済み
本荘第一病院	7件 入力済み

3. データ登録状況について

第8回（9月開催）以降、各施設宛にデータ入力予定日から30日以上経過している未入力分について連絡をし、データ入力を依頼した。

3/6（金）現在におけるデータ未登録症例が0件の施設は茨木医誠会病院、大阪大学、奈良県立医科大学の3施設のみ。詳細については別紙参照のこと。

その他の施設についてはデータ未登録症例があるため、手入力が可能な用紙を送付し、入力促進に努める。訪問が可能な先は訪問して入力を依頼予定。

4. 全体会議のご案内について

第7回全体会議は日循会期中の3月21日（土）18:40より、リーガロイヤルホテル2F「ゴールドンルーム」にて開催予定。各施設宛、案内状をメーリングリストおよび封書にて連絡済み。

<試験調査管理担当者からの報告>

試験調査管理担当者：辻野

1. 全体会議での議案について（2年目のデータ）

2. データ・クリーニングについて

いずれについても未入力施設をなくすことが目的であり、「3. データ登録状況」について徹底することとする。また、併せてイベント発生などの確認を実施する。

<その他>

有害事象副作用報告担当者：川端

1. 現在予定中の企画について

○第73回日本循環器学会総会・学術集会

会期：2009年3月21日(土)確定

会場：ホテルNCB

会長：堀 正二(大阪府立成人病センター総長)

テーマ：心腎連関を考慮した利尿薬の使い方

座長：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

演題1：慢性心不全における最適なループ利尿薬とは？

演者1：辻野 健先生(兵庫医科大学循環器内科准教授)

演題2：心不全治療の腎臓の立場から

演者2：田部井 薫先生(自治医科大学さいたま医療センター腎臓科教授)

○第17回アジア太平洋心臓病学会

会期：2009年5月21日(木)確定

会場：国立京都国際会議場

会長：北畠 顕(アジア太平洋心臓病学会事務局長)

演題：Re-considering the use of diuretic in patients with chronic heart failure

Why we started to promote multicenter trials of diuretics, J-MELODIC.

座長：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

演者：辻野 健先生(兵庫医科大学循環器内科准教授)

○第26回日本心電学会学術集会

会期：2009年7月3日(金)確定

会場：国立京都国際会館

会長：堀江 稔(滋賀医科大学呼吸器循環器内科教授)

演題：心不全治療における利尿薬の使い方を考える

－わが国からのクリニカルエビデンス発信を目指して－

座長：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

演者：辻野 健先生(兵庫医科大学循環器内科准教授)

○第45回日本小児循環器学会総会

会期：2009年7月15日(水)確定

会場：神戸国際会議場

会長：八木原 俊克(国立循環器病センター副院長)

演題：心不全治療における利尿薬の使い方を考える

－わが国からのクリニカルエビデンス発信を目指して－

座長：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

演者：辻野 健先生(兵庫医科大学循環器内科准教授)

○第13回日本心不全学会学術集会(予定)

会期：2009年10月30日(金)～11月1日(日)

会場：福岡国際会議場

会長：今泉 勉(久留米大学心臓・血管内科部門)

演題：心不全治療薬である利尿薬で予後改善効果が期待できるか？

座長：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

演者1：辻野 健先生(兵庫医科大学循環器内科准教授)

演者2：未定

○第108回日本循環器学会近畿地方会(予定)

会期：2009年12月5日(土)

会場：和歌山県文化会館・アバローム紀の国

会長：赤阪 隆史(和歌山県立医科大学循環器内科)

演題：心不全治療における利尿薬の使い方を考える

－わが国からのクリニカルエビデンス発信を目指して－

座長：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

演者：辻野 健先生(兵庫医科大学循環器内科准教授)

○第27回日本冠疾患学会学術集会(予定)

会期：2009年12月18日(金)～12月19日(土)

会場：大阪国際会議場

会長：(内科系)南都 伸介(関西労災病院循環器科)

(外科系)澤 芳樹(大阪大学心臓血管外科)

演題：慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立を目指して－利尿薬を中心にして－

座長：未定

演者：増山 理先生(兵庫医科大学循環器内科教授)

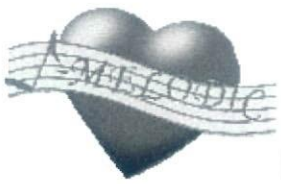
2. 第10回J-MELODIC 推進協議会の日時決定

日時：平成21年9月7日(月) 19:00

会場：ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室

<閉会>

添付資料 4



J-MELODIC ニュースレター

VOL.1
2006
DEC.

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。



第54回 日本心臓病学会ランチョンセミナー概要

平成18年9月27日(水) 鹿児島市鴨池ドーム



「心不全治療薬である利尿薬で予後改善効果が期待できるか？」

座長 兵庫医科大学 内科学循環器内科教授 増山 理先生

慢性心不全の治療においては利尿薬が7~8割の患者さんに投与されていますが、その予後改善効果については評価が定まっていません。本セミナーでは、利尿薬の予後改善効果に関するこれまでの成績を検証するとともに、本邦における新たなエビデンスの確立を目指してスタートした臨床試験J-MELOCICの概要を報告いたします。本臨床試験の結果によっては、日本・欧米の慢性心不全治療ガイドラインにおける基本治療薬の部分を変えて大きく変える可能性があり、かつ日本から海外に向けてエビデンスを発信することにも繋がり、学問的にも社会的にも意義は大きいものと思われま

講演1 「心不全治療におけるループ利尿薬:何を使ってもいいのでしょうか？」

大阪大学大学院 循環器内科学特任助教授 山本一博先生

心不全治療における利尿薬の位置付けは、ACC/AHAガイドライン2005にも明示されており、特に自覚症状の軽減に必須の薬剤であります。ループ利尿薬の使用は心不全患者さんの約9割に達しており、中でも短時間作用型のループ利尿薬フロセミドが最も汎用されています。しかし、SOLVDのサブ解析 (Cooper HA, et al. Circulation 1999;100:1311-5等) においては、ループ利尿薬を中心とする非K保持性利尿薬服用群で予後が悪化していることが報告されています。また、血管拡張薬であるCa拮抗薬には短時間作用型と長時間作用型があり、短時間作用型では、反射性交感神経活性の亢進によって予後を悪化させると報告されています (Furberg.C.D, et al. Circulation 1995;92:1326-1331)。これらの結果から、ループ利尿薬服用患者さんで予後が悪い原因のひとつが、短時間作用型ループ利尿薬が汎用されているためであることが示唆されます。

そこで、ダール食塩感受性ラットの収縮不全モデルを用いて、長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドと短時間作用型ループ利尿薬であるフロセミドによる予後に対する効果を比較検討しました。その結果、アゾセミド投与群で生存率の有意な改善を認めましたが、フロセミド投与群に予後改善効果は認めませんでした。無投薬(心不全)群で認められた心筋組織中のノルエピネフリンの枯渇は、アゾセミド投与によって改善を認め、一方でフロセミド投与においては逆に血中ノルエピネフリン濃度を上昇させる結果となりました。この結果は先の血管拡張薬と同様に、両者の交感神経活性に与える影響の差異に基づく可能性を示唆しています (Yoshida J, et al. Cardiovasc Res 2005;68:118-127)。

講演2 「心不全治療における利尿薬の使い方を考える:

わが国からのクリニカルエビデンス発信を目指して」

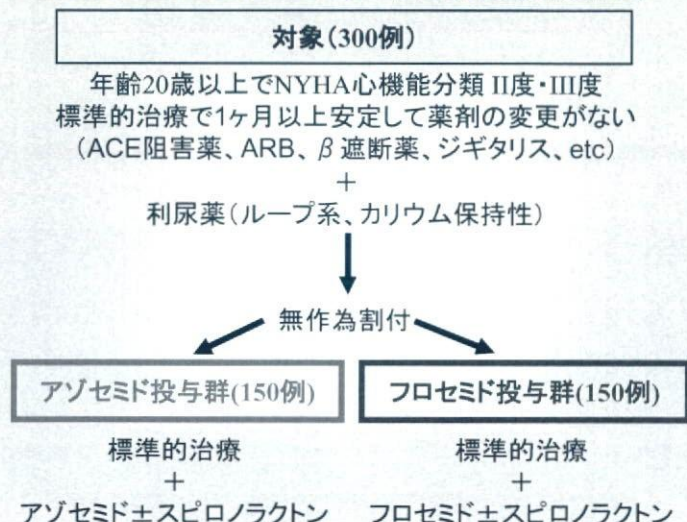
兵庫医科大学 内科学循環器内科助教授 辻野 健先生

心不全治療におけるretrospectiveな検討では、ループ利尿薬の使用量が多いほど予後が悪いことが示されています (Eshaghian S et al. Am J Cardiol 2006; 97: 1759-1764)。利尿薬には、電解質異常、水溶性ビタミン欠乏、神経体液因子の活性化というデメリットが存在することから、重症例ほど多量の利尿薬が必要なためという理由だけでは予後不良の因子であるとは考えられません。

そこで我々は、兵庫医科大学循環器内科の増山理教授を中心として、「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確立に関する多施設共同臨床研究 (J-MELOCIC)」を立ち上げました。本研究の目的は、慢性心不全を対象とし、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効果を前向き無作為オープン比較試験により、神経体液因子や生理学的検査指標の推移を比較検討し、両者の有効性の差異が存在する場合にはその機序を明らかにすることです。

エントリー基準及び試験概要は左図に示したとおりです。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、二次エンドポイントは全死亡、QOLの変化、BNPの上昇、心不全症状の悪化による入院や薬剤の変更などが必要となった場合です。症例組み入れ期間は平成18年6月~平成20年3月で、平成22年3月までの追跡期間としています。現在も多くの施設の参加を募集中です。

J-MELOCICのエントリー基準及び試験概要



J-MELOCIC研究班



J-MELODICニュースレター

VOL.2
2007
FEB.

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こう、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
しました。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、重症心不全患者さん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さん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の患者さん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さんはそうでない患者さん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さんにおいて、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さん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

VOL.3
2007
APR.

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・学術集会にて全体会議開催・ブース出展

2007年3月15-17日に神戸国際会議場で開催されました第71回日本循環器学会総会・学術集会会期中の、3月16日(金)にJ-MELODIC全体会議が開催されました。

2006年3月に第70回記念日本循環器学会総会・学術集会の会期中に名古屋行われましたキックオフミーティング、同年9月に第54回日本心臓病学会会期中に鹿児島で行われました全体会議に引き続き、今回で第3回目の開催となります。約20名の先生方にご参加いただき、盛会に終了いたしました。

会議では、研究責任者である兵庫医科大学 内科学循環器内科 増山 理教授より挨拶があり、辻野助教授より現状報告と症例導入における課題等が提示されました。また会期中に、神戸国際展示場においてJ-MELODICの展示ブースを出展致しました。



★秋田にて講演会を開催致します

「慢性心不全に関する学術講演会」

日時:2007年5月2日(水) 19:30-20:30
場所:秋田キャッスルホテル 2F 天平の間

総合司会:秋田大学医学部内科学講座

循環器内科学分野・呼吸器内科学分野助手 石田 大先生

座長:秋田大学医学部内科学講座

循環器内科学分野・呼吸器内科学分野教授 伊藤 宏先生

講演 I 「慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立を目指して
～利尿薬の立場から～」

兵庫医科大学 内科学循環器内科教授 増山 理先生

講演 II 「慢性心不全のトピックス」

大阪大学臨床工学融合研究教育センター
特任助教授

山本一博先生



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 99例(7施設)です。(2007年3月31日現在)

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研究班

第3回全体会議

症例登録の継続をするために



全体会議ご挨拶

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。

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)現在の進行状況

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患者さん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。患者さん用パンフレット・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)各施設の状況

和歌山医科大学 谷本先生より、登録症例の情報は印刷し、カルテに貼るなど工夫をされている様子が報告されました。また、近畿大学 谷口先生、平野先生からは、入院中(退院前)に説明文を渡しておき、次の外来で同意をもらうようにステップを踏むことでスムーズに同意が得られていると話されていました。

3)追加発言(兵庫医科大学 CRC 中村 友子)

兵庫医大では1冊の共通ファイルを作成し、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さんのカルテにはさむようにしています。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さん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わることを理解いただいています。是非他の施設でもご活用下さい。

4)プロトコルの変更について(下図参照)

5)その他:4月に医師の移動が発生した際は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致します。

プロトコルの変更について(変更後のプロトコルはWEBでご確認下さい)

- サイアザイド系利尿薬を併用している患者さんのエントリーも可能にする。
- ペースメーカー植込患者さんについては「植込後3ヶ月以上経過した患者」と明記する。

	現在	改訂後
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ノも含む)のみ併用禁止薬とする。	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・トリウムテレノは併用可)。
二次エンドポイント	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	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
ペースメーカー植込患者さんについて	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、ペースメーカー植込術を予定している患者は除外する。	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、ペースメーカー植込術を予定している患者は除外する。