



J-MELODICニュースレター

VOL.4
2007
MAY.

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



★秋田にて講演会を開催しました

『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

本邦で最も汎用されているループ利尿薬フロセミドでは最近、好ましくない成績が発表されています。また、短時間作用型のCa拮抗薬は急激な血圧低下の後、反射性の交感神経系の亢進が起こり、心筋梗塞の発症率が高くなったため、現在では心不全治療には用いられなくなってきています。そこで、短時間作用型利尿薬でも同じことが起こりうるのではないかと仮説のもと、J-MELODICを立ち上げました。

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 特任教授 山本一博先生

J-MELODICのきっかけとなった心不全モデルラットを用いた基礎試験データを紹介され、続けてJ-MELODICのプロトコルの詳細な説明の後、患者登録、同意書の取得における注意事項などの説明が行われました。

秋田大学関連施設を対象に講演会が開催されました。参加された先生方からは、「いままで漠然とループ利尿薬であるフロセミドを使用していたが、確かにエビデンスが無いことも知らなかったし、かつフロセミドが却って良くないことも知らなかった。アゾセミドは聞いたことがあったが、このようなデータもはじめて知った。今後は、利尿薬を使用する際には長時間作用型のアゾセミドを意識して使用したいと思う。」といった声が聞かれました。また、J-MELODICに積極的に参加したいという先生もお見えになり、盛会となりました。

参加施設最新状況

参加表明施設は19施設となりました。

登録症例は108例(7施設)です。(2007年4月30日現在)

この度新しく、医療法人中央会尼崎中央病院、医療法人医誠会医誠会病院、茨木医誠会病院の3施設に正式参加をいただきました。引き続き症例のご登録をよろしくお願い申し上げます。

また、登録医師の移動が生じた場合は、AHIT株式会社(06-6133-5739または0724-28-2831)までご連絡をお願いいたします。ID・パスワードの発行を致します。



第2回利尿薬のエビデンス



心不全モデルにおいてフロセミドは左室機能を悪化させる



Furosemide and the Progression of Left Ventricular Dysfunction in Experimental Heart Failure.

McCurley JM et al. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:1301-1307

【要旨】

「利尿薬のエビデンス」第2回では、心不全モデルにおいてフロセミド投与が左心機能を悪化させたことを報告した2004年のJ Am Coll Cardiol.の論文を紹介したい。当時は、「利尿薬のエビデンス」第1回でも紹介されたthe Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)のレトロスペクティブな検討から、フロセミドを含めたカリウム非保持性利尿薬の使用が心不全悪化による入院や死亡率の増加させるのではないかという懸念がもたれるようになっていた。また、臨床試験のみならず、動物実験においてさえもループ利尿剤が心不全の予後を改善するかどうかを検討した報告がなかったことから、筆者らは、ブタペースンギ誘発心不全モデルに用いて、フロセミドが予後に及ぼす影響を検討しようとした。

【方法と結果】

32匹のブタを無作為にフロセミド群、プラセボ群に分け(フロセミドは1mg/kg/day筋注にて投与)、それぞれのブタにペースメーカーを植え込み200/分でペースンギし、収縮不全モデルを作成した。経胸壁心エコーにて左室短縮率(FS)を観察し、FS<0.16になるまでの進行度、生存率を比較したところ、図1に示すとおり、フロセミド群がプラセボ群に比べ、早期に左室収縮不全を呈した(21.4±3.2 vs 35.1±5.1日, フロセミド群vsプラセボ群, p=0.038)。ペースンギ14日後に採取した血中Na濃度は、フロセミド群でプラセボ群に比べ有意に低下していたが(133.0±0.9 vs 135.7±0.8 mmol/l, フロセミド群vsプラセボ群, p<0.05)、血中K濃度、BUN、クレアチニンは両群間で差を認めなかった。興味深いことに、血中ノルエピネフリン濃度はペースンギ後、両群で上昇していたが、両群間に有意差を認めなかった。血中アルドステロン濃度は、フロセミド群でプラセボ群に比べ有意に増加していた(43.0±11.8 vs 17.6±4.5 ng/dl, フロセミド群vsプラセボ群, p<0.05図2)。さらに、フロセミド群では、心筋細胞のNa/Ca交換currentが有意に上昇し、β刺激剤であるイソプロテレノールに対する反応が低下していた。

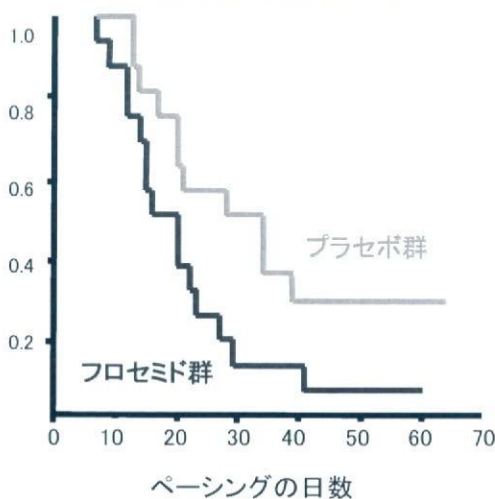
【結論】

ペースンギによる頻脈型心不全モデルにおいてフロセミドは、左室収縮能を早期に悪化させた。その機序としては、フロセミドによる血中アルドステロン濃度増加や、Na/Ca交換currentの異常が左心機能低下の原因になっていると考えられた。

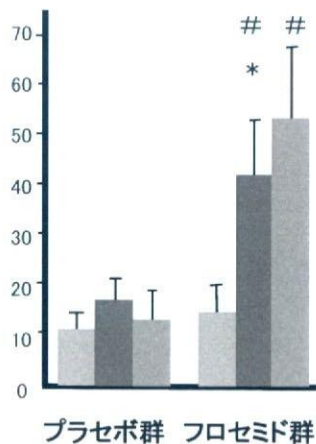
【論評】

本論文は動物実験ではあるが、心不全においてループ利尿剤が心機能を悪化させることを示した重要な報告である。ただ、プラセボ群で血中アルドステロン濃度の増加を認めなかったのは意外に思われる。また、他の慢性心不全モデルにおけるフロセミドの長期効果や他剤との比較検討も知りたいところである。フロセミドはレニン・アンジオテンシン系を活性すると報告がある。今回の検討では、フロセミド群で血中アルドステロン濃度増加を証明したが、血漿レニン活性も増加していたのか、両群間で差があったのかどうか興味深いところである。また、心不全において、アルドステロンは心筋間質の線維化に関係していることから、心筋組織染色による線維化や血中の線維化マーカーの比較検討があれば、さらに興味深い結果になっていたかもしれない。(兵庫医科大学 循環器内科 内藤 由朗)

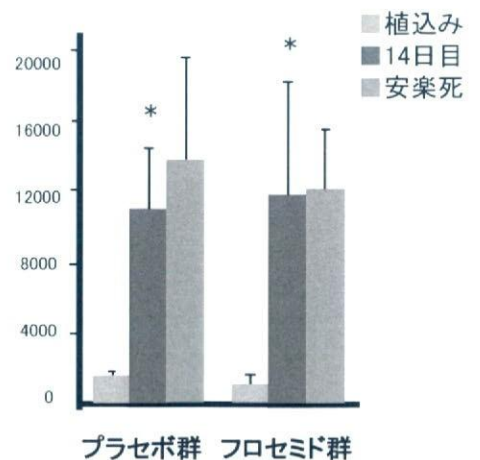
FS<0.16までの生存率



アルドステロン (ng/dL)



ノルエピネフリン (ng/dL)





J-MELODICニュースレター

VOL.5
2007
JUN.

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



★和歌山にて講演会を開催しました

「慢性心不全学術講演会 和歌山」

日時:2007年6月7日(木) 19:30-21:00

場所:ホテルアバローム紀の国 2F 鳳凰の間

座長 和歌山県立医科大学 循環器内科
教授 赤阪隆史先生

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
准教授 辻野 健 先生

講演 II 「慢性心不全トピックス」
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

上記の日程で和歌山医科大学関連施設を対象とした講演会が開催されました。
辻野先生にはJ-MELODICの背景や今までの経緯を、山本先生には利尿薬を念頭に置き、RAS系と拡張不全の関係やその治療法などについてご講演いただきました。

参加施設最新状況

参加表明施設は**24**施設となりました。

登録症例は**120例(8施設)**です。(2007年5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。



症例登録開始から1年を迎えて



中間報告

5月31日までの登録症例の推移をグラフでお示いたします。

参加表明施設は24施設で、そのうち正式に参加施設として登録されている施設は、秋田大学医学部、医療法人青嵐会本荘第一病院、町立津南病院、名古屋市立大学大学院医学研究科共同教育センター、大阪大学大学院医学系研究科・医学部、国立循環器病センター、近畿大学医学部、独立行政法人 労働者健康福祉機構大阪労災病院、独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター、和歌山県立医科大学、兵庫医科大学、宝塚市立病院、独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院、医療法人中央会尼崎中央病院、医療法人医誠会医誠会病院、茨木医誠会病院、医療法人堀尾会熊本詫麻台病院、東宝塚さとう病院、秋田組合総合病院で、19施設となりました。

1年目の検査は忘れずに！！

今月からJ-MELODICがスタートして1年目を迎えます。試験計画に基づいて1年目の検査を忘れずに実施してください。1年目の検査項目は、胸部X線、心電図、心エコー、血液検査(Hb、BUN、Cr、K、BNP、ノルエピネフリン:いずれも保険適応)、患者さん用アンケート調査(SAS)、自覚症状の有無となります。



同意説明に必要な書類を1冊のファイルにまとめました。お申し込みは事務局まで！

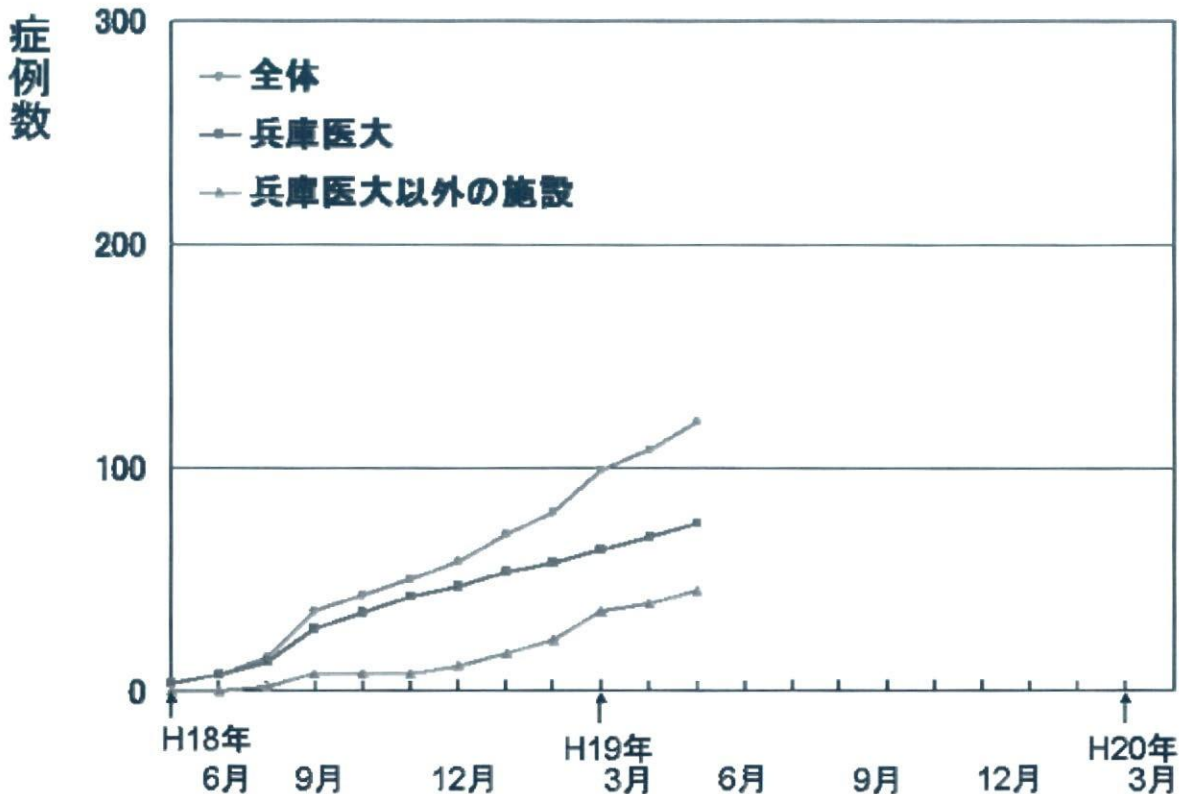
脱落の発生を気にされていませんか？

せっかく症例を登録しても脱落例になるのではないかと心配されて、登録を躊躇されていることはありませんでしょうか？

脱落を恐れず、まずはご登録をお願いいたします。

入院患者さんが退院される際に前もって患者さんの同意説明を実施し、外来に移って病態が安定してから登録を開始していただくとスムーズに症例登録が行われます。

また、兵庫医科大学では、同意説明の際に必要な資料を1冊のファイルにまとめており、外来ですぐファイルを取り出して説明が実施できるように工夫しています。もし必要であれば御連絡ください。





J-MELODIC ニュースレター

VOL.6
2007
JUL.

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



★大阪南地区にて講演会を開催しました

2007年7月5日(木)19:00～スイスホテル南海大阪にて講演会を開催いたしました。世話人は大阪南医療センター院長 宮武 邦夫先生、大阪労災病院院長 山田 義夫先生、近畿大学医学部循環器教授 宮崎 俊一先生。座長は、大阪南医療センター院長 宮武 邦夫先生で、兵庫医科大学 増山 理教授並びに大阪大学 山本 一博特任教授にご講演をいただきました。

「慢性心不全学術講演会」

座長: 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター
院長 宮武邦夫先生

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 「慢性心不全における最近の知見」

大阪大学臨床医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24施設となりました。

登録症例は138例(8施設)です。(2007年6月30日現在)

秋田県立脳血管研究センターが正式に参加施設となりました。

引き続き症例のご登録、並びに既にご登録いただいている症例の1年目の検査実施を
よろしくお願い申し上げます。

J-MELODIC 研究班



慢性心不全学術講演会 大阪南地区講演会 ご講演内容



ご挨拶

独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 院長 宮武邦夫 先生



まずはじめに、座長の大阪南医療センター 宮武邦夫院長より、講演会開催に際してご挨拶をいただきました。

「我々臨床医が日常汎用している利尿薬はさりげなく使用されていますが、利尿薬でも種類によって心不全の予後への影響が異なる可能性が考えられます。

それを検証するための試験としてJ-MELODIC研究が企画されており、本日の講演会でご紹介いただくことになりました。

今一度、利尿薬について振り返って考えていただければと思います。」

講演 I

兵庫医科大学 内科学循環器内科 教授 増山 理 先生



講演 I として、兵庫医科大学 増山 理教授から最近のループ利尿薬についてご講演いただきました。

「利尿薬は欧米でも日本でも心不全治療の基本薬として位置付けられており、実に日本の心不全患者の8割近くに処方されています。しかし基礎・臨床試験を見直してみると、現在、ループ利尿薬の中で最も汎用されている短時間作用型利尿薬であるフロセミドでは、生存率の短縮が認められたり、心血管疾患の発生率が高くなるという報告があります。そこで、長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドにおいて、フロセミド投与時よりも生存率の延長が期待できるのではないかと仮説のもと、我々は大規模試験を現在進行しています。

対象は我々が日常診療している外来の慢性心不全の通院患者さんです。使用薬剤、併用禁忌薬剤などの制限もほとんどないため、比較的容易に本試験に参加していただくことが可能です。7月4日現在で142例の症例導入が確認されており、このままの推移を保って目標300例に達するために参加施設の先生方のご協力が不可欠です。是非、積極的な症例導入をお願いいたします。」

講演 II

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任助教授 山本一博 先生



次に講演 II として、大阪大学 山本一博特任教授より、慢性心不全の最近の知見についてご講演いただきました。

「まずは我々が実施したフロセミドとアゾセミドとのダブル食塩感受性心不全ラットを用いた生存率の比較試験をご紹介します。フロセミドに比べ、アゾセミドでは生存率の延長が認められましたが、その機序については、反射性の交感神経活性亢進がフロセミドではみられたものの、アゾセミドではみられなかった点にあると推測されます。つまり、フロセミドでは線維化の抑制、心肥大の抑制といった効果が認められたにも関わらず、反射性の交感神経活性亢進による負の作用によって効果が相殺されてしまったのではないかと考えられます。

それから、最近アルドステロンの心不全に対する悪影響が脚光を浴びていることから、抗アルドステロン薬として位置づけられているエプレレノンの心不全モデルを用いた試験についても検討しました。

エプレレノンの心不全に及ぼす効果を我々は抗アルドステロン作用と表現していますが、本来はミネラルコルチコイド拮抗薬であり、心筋内ではアルドステロンの量より、ミネラルコルチコイド受容体への同様のaffinityを有するコルチコステロンの量の方が圧倒的に多く、エプレレノンはその作用を阻害しているのかもしれませんが、また、不全心ではアルドステロン受容体の数が増えるためにエプレレノンの効果が認められるという点もあると推測されます。

このように、利尿薬はその種類によって役割や効果が異なる面もあり、使い分けをしていくべきなのかもしれません。」



今回の講演会では、会場フロアからも活発なディスカッションが行われ、専門医の先生方同士の日常臨床における意見交換の良い場となった模様です。



J-MELODIC ニュースレター

VOL.7
2007
AUG.

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



★9月10日19:00～第4回全体会議を開催予定

千葉県浦安市にて行われます第55回日本心臓病学会学術集会の会期中である9月10日19:00より第4回J-MELODIC全体会議を開催いたします。場所は学会場内となります。詳細につきましては別途お知らせ致しますので、是非ご参加いただきますようお願い申し上げます。

第55回日本心臓病学会学術集会

2007年9月10日(月)～12日(水)
シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル
東京ベイホテル東急(千葉県浦安市)
斎藤 穎(日本大学先端医学講座)
URL: <http://www2.convention.co.jp/jcc55>

9月10日(月)19:00- 第4回全体会議開催

第11回日本心不全学会学術集会

2007年9月9日(日)～10日(月)
ヒルトン東京ベイ(千葉県浦安市)
友池仁暢(国立循環器病センター)
URL: <http://www2.convention.co.jp/11jhfs/>

参加施設最新状況

参加表明施設は25施設、登録施設は21施設となりました。

登録症例は157例(9施設)です。(2007年7月31日現在)

秋田組合総合病院と湖東総合病院が正式に参加施設として登録されました。引き続き症例のご登録をよろしくお願い申し上げます。

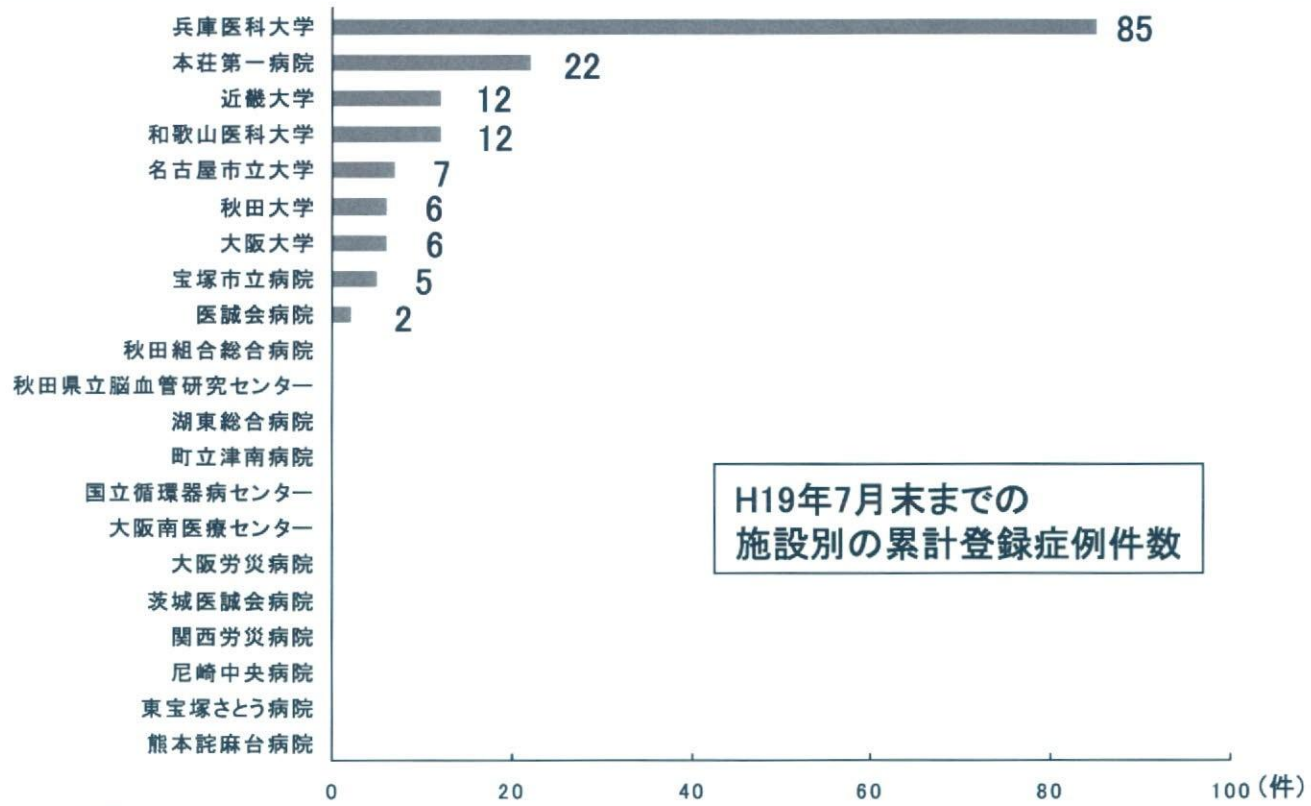
J-MELODIC研究班



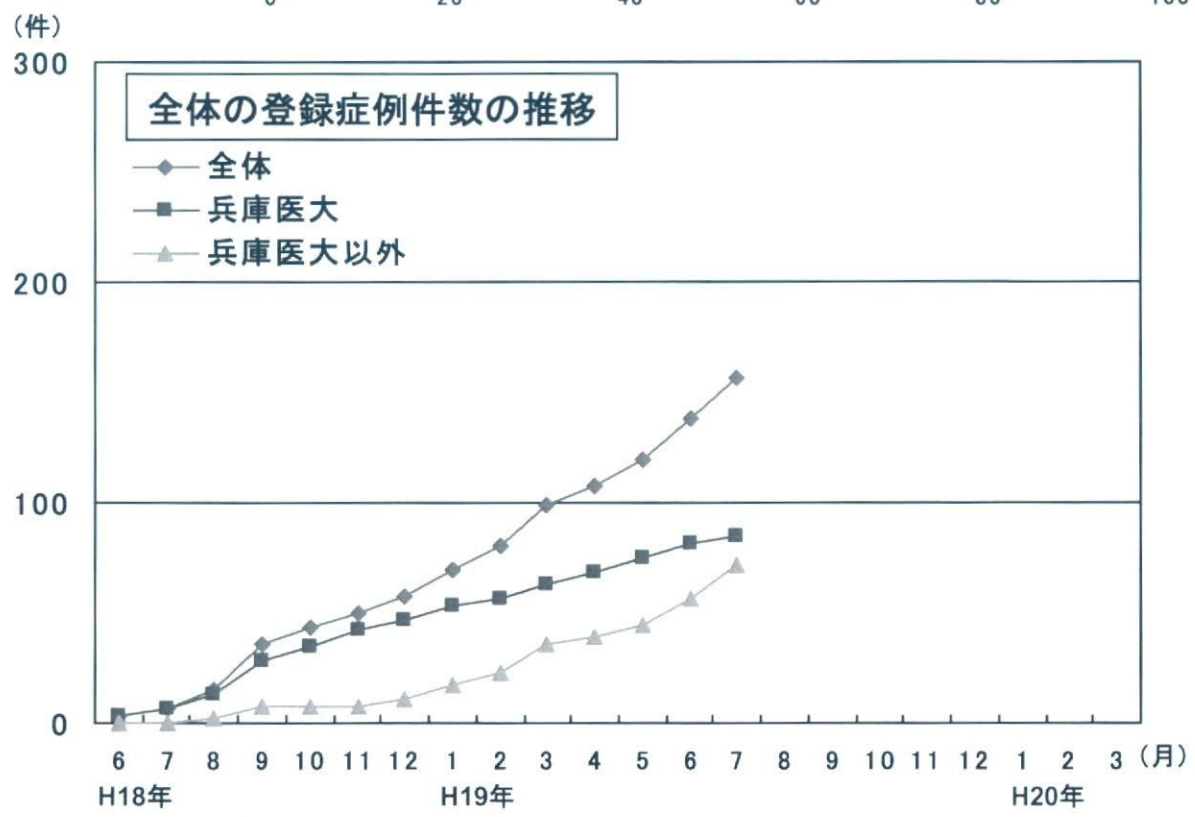
さらなる症例登録をお願いいたします！



施設別の累計登録症例件数と全体の登録症例件数の推移



H19年7月末までの
施設別の累計登録症例件数





J-MELODICニュースレター

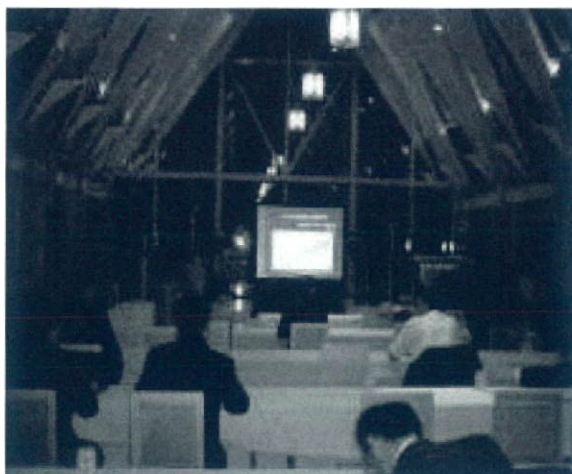
VOL.8
2007
OCT.

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



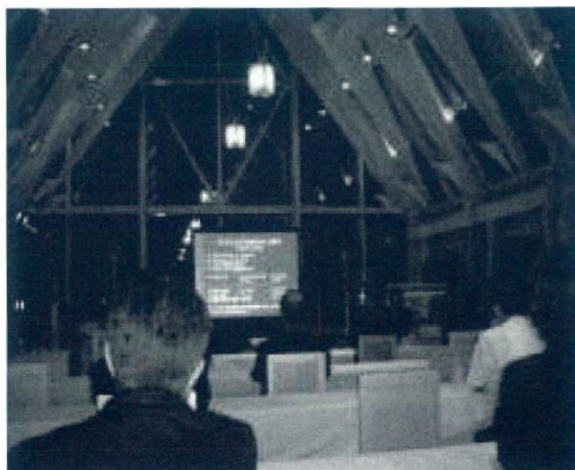
★第4回全体会議を開催しました



千葉県浦安市にて2007年9月10～12日に行われました
第55回日本心臓病学会学術集会の会期中に第4回
J-MELODIC全体会議が開催されました。
概略は以下の通りです。

前回の全体会議で決定したエントリー基準の見直しにより、
登録症例数は順調に推移しています。
しかし、現在の登録症例数では、目標達成率79%であり、
ととも2008年3月末までに300例を達成できません。
各施設あと5例の登録追加をお願いいたします。
また、イベント発生数が少ないことから、少し重症な症例
(例えばNYHAⅢ度)等の登録も是非ご検討下さい。
さらに、割付をした後、検査データを入力されていない
ケースも見受けられます。
データ登録も併せてお願いいたします。

あくまでも当初の目標を達成することを目指します。
しかし、仮に2008年3月末までに目標症例数に達しない
場合は、1年間のエントリー期間延長を実施しますので、
各施設で倫理委員会への申請準備を整えておいてくだ
さい。試験計画書については改訂版をご用意します。



参加施設最新状況

参加表明施設は26施設、登録施設は21施設となりました。

登録症例は168例(10施設)です。(2007年8月31日現在)
エントリー期間終了まであと半年となりました。引き続き症例のご登録をよろしくお願
い申し上げます。



第4回全体会議



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

前回の第3回全体会議から半年がたちまして、本日で第4回目を迎えることとなりました。登録いただいている先生方にご協力いただいているお陰で、順調に症例数も伸びてきております。しかし、まだもう一息というところで、今後も更なるご協力を願いたいと思っております。本日は、現在までの経過報告をさせていただき、登録症例数を増やすためのアクセルとなればと考えます。

2008年3月末までに目標症例数300例を確保するために

兵庫医科大学 内科学循環器内科 准教授 辻野 健

エントリー基準の見直しにより、登録が順調に増加

第3回全体会議におきましては、ご存知の通りエントリー基準の見直しが行われました。具体的には、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すること、それに伴って二次エンドポイントの表記の変更、またペースメーカー（両室ペーシングを含む）については、植込後3ヶ月以上経過した患者はエントリー可能とすることが取り決められました。これによってエントリー可能な範囲が広がり、これまでに登録が進んだ一つの要因になっていることと思われます。

各施設あと「5例」の登録追加をお願いします！

イベント発生数が少ないことから、NYHAⅢ度の症例登録も是非ご検討下さい！

次に2007年9月6日（木）現在の登録症例数ですが、合計170例であり、兵庫医大が87例、兵庫医大以外の施設が83例となっています。順調に症例数の伸びは認められるものの、今のままで推移をしますとエントリー期限である来年3月末までには目標症例数300例には到達しないという計算になります。また、イベントの発生についても、一次エンドポイント・二次エンドポイントともに発生が報告されていますが、発生数が少ないと考えられます。これには、比較的病態が安定した患者さんのみがエントリーされている傾向が伺えます。他の多施設共同研究であるARCH-JやEPOCHの結果から、年間9.4%程度の入院率を見込んでいましたが、現在のところ6.6%しか発生しておらず、2群間での差異を確認するためにも途中の中止・脱落やエンドポイント発生を恐れずにエントリーいただきたいと思えます。

現在の登録施設数は21施設であり、今後5施設を追加予定しておりますので、各施設があと5例ずつ登録いただくと300例を達成できるものと判断できます。是非、ご協力をお願いいたします。あくまでも当初の目標達成が基本です。しかし、仮に目標症例数を達成できない場合に備えて、1年間の登録延長の準備も順次整えておいてください。試験計画書の改訂版は事務局にて作成中です。

患者背景について

また、登録開始から1年が経過していることから、今回は患者背景を検討してみました。登録症例数は170例ですが、その中でデータが登録されている120例についてまとめております。割付後の検査データ登録も併せて宜しくお願いいたします。

まず、性別・年齢分布ですが、平均年齢は70歳、女性の方がやや高齢者が多くなっております。全体としては男性が女性に比べて患者数が多くなっています。

EFは50%未満が6割、50%以上が4割です。

基礎疾患は、OMI、DCMの割合が多く、MRの合併も多いようです。

併用薬は、ACE阻害薬20%、ARB63%、抗アルドステロン薬44%、ジギタリス20%、ワルファリン49%、抗血小板薬47%、スタチン44%、β遮断薬53%等です。

その他

- ・外來掲示用ポスターを改訂しました
より目で見やすく、患者さんに受け入れられやすい表現に改訂しました。順次配布いたしますので、各施設でご活用下さい。
- ・協力金の振込み用紙を中央委員以外の登録施設に配布しました。
- ・日本循環器学会の専門医認定単位の申請書、及び認定施設の申請書を準備しております。必要に応じて事務局まで申し出てください。
- ・メーリングリストを作成中です。
タイムリーな情報提供をさせていただく予定です。しばらくお待ち下さい。

登録中に服用中の薬名へお知らせです

利尿薬を服用しておられる患者様のお声を聞かせてください

登録中に服用中の利尿薬の種類、用量、副作用の有無などについてお知らせください。

ご記入いただいた情報は、登録中に服用中の利尿薬の種類、用量、副作用の有無などについてお知らせください。

ご記入いただいた情報は、登録中に服用中の利尿薬の種類、用量、副作用の有無などについてお知らせください。

ご記入いただいた情報は、登録中に服用中の利尿薬の種類、用量、副作用の有無などについてお知らせください。



J-MELODICニュースレター

VOL.9
2007
NOV.

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



目標300例達成まであと90例となりました



10月31日現在の施設別の登録状況は以下の通りです。
ご登録いただきありがとうございます。

新たに4施設(川崎病院、寺元記念病院、平鹿総合病院、藤原記念病院)が加わり、試験進行に拍車がかかることを期待します。

また、未登録の施設につきましては、まずは最初の1例の導入をお願いいたします。

来年の3月までに300例を達成することがあくまでも目標ですが、第4回全体会議で決まったとおり、試験期間の1年延長の手続きをよろしく申し上げます。

兵庫医科大学	100
本荘第一病院	32
和歌山医科大学	19
近畿大学	14
東宝塚さとう病院	10
大阪大学	10
名古屋市立大学	7
秋田大学	6
宝塚市立病院	6
茨木医誠会病院	4
医誠会病院	2
合計	210例

参加施設最新状況

参加表明施設は26施設、登録施設は25施設となりました。

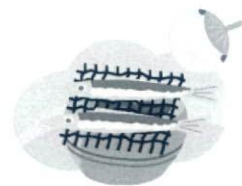
登録症例は210例(11施設)です。

(2007年10月31日現在)

新しく、川崎病院、寺元記念病院、平鹿総合病院、藤原記念病院が正式に登録施設となりました。引き続き症例のご登録をよろしくお願い申し上げます。



第3回 利尿薬のエビデンス



DIG試験に参加した患者における利尿薬の使用と心不全の進行や死亡との関係

Diuretics use, progressive heart failure, and death in patients in DIG study.

Domanski M et al. J Card Failure 2006; 12: 327-332.(Editorial comment: J Card Failure 2006; 12: 333-335).

久しぶりの「利尿薬のエビデンス」ですが、第3回目の今回はthe Digitalis Investigation Group (DIG) studyのデータをレトロスペクティブに検討し心不全患者において利尿薬が心不全の進行や死亡にどのような影響を及ぼすかを検討した論文を紹介します。

<方法と結果>

DIG試験は左室駆出率 ≤ 0.45 の洞調律の心不全患者6800人をジゴキシン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、試験参加時の利尿薬使用について情報の得られた6797人のデータを解析した。心不全による入院、心不全死、突然死、心血管死、総死亡、複合アウトカム(心不全悪化による入院および死亡)の6つのアウトカムに対するリスク比をCox比例ハザードモデルを用いて解析した[共変量は年齢、駆出率、SBP、DBP、クレアチニン、血清カリウム、心拍数、性、人種、NYHA、心胸比、薬剤(ジゴキシン、ACE阻害薬、 β 遮断薬、硝酸薬)、高血圧、狭心症の既往、糖尿病、心筋梗塞、虚血性心不全]。利尿薬(-)群(n=1242)、カリウム保持性利尿薬群(Potassium sparing diuretics: PSD)(n=230)、カリウム非保持性利尿薬群(Non-potassium sparing diuretics: NPSD)(n=5039)、両者併用群(n=286)で比較したところ、利尿薬を使用している患者は使用していない患者はより心不全の重症度が高かった。各群で血清カリウム値には差はなかった。図に示すように、心不全による入院に関しては、利尿薬(-)群>PSD群>NPSD群=両者併用群の順に予後がよく、心不全死に関しては、利尿薬(-)群=NPSD群>PSD群=両者併用群の順に予後が悪かった。多変量解析をおこなうと、これらの6つのアウトカム全てに関して、PSD群は利尿薬(-)群と予後に差はないが、NPSD群と両者併用群はPSD群や利尿薬(-)群よりも有意に予後が悪かった。NPSD群と両者併用群は予後に差はなかった。

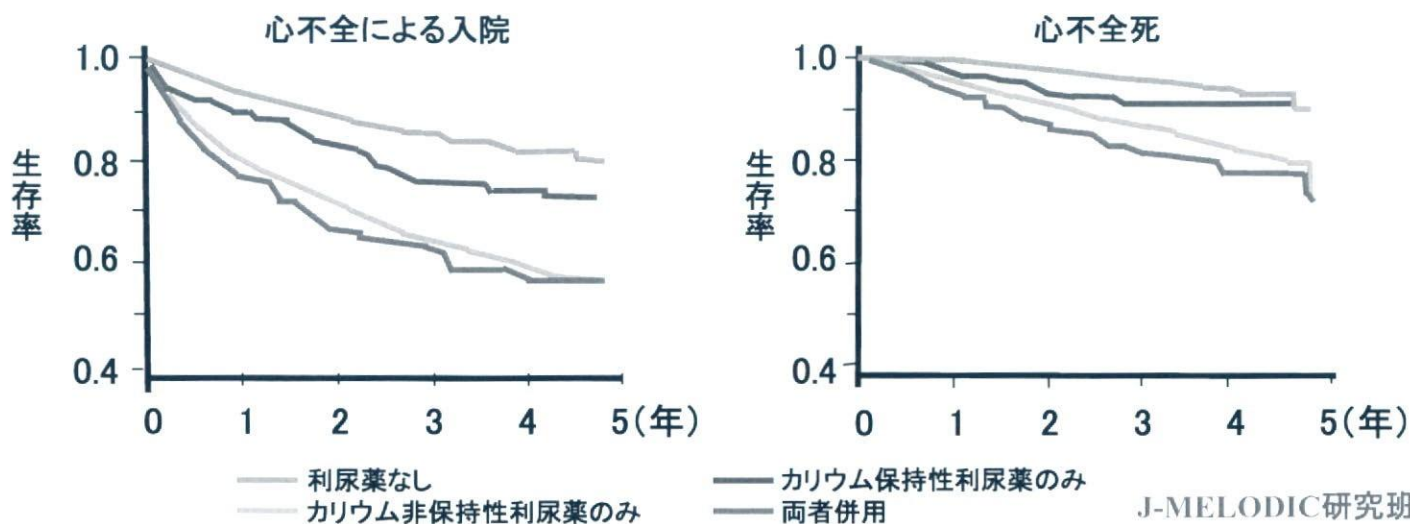
<結論>

DIG試験参加患者においてカリウム非保持性利尿薬の使用は心不全による再入院や死亡と関連していた。

<論評>

この論文は第一回で紹介したSOLVD試験参加患者における検討(Circulation 1999; 100: 1311-1315)と同じく、NPSDの使用が慢性心不全患者の予後を悪化させていることを示唆しています。また各群間に血清カリウムの差がないことから、低カリウム血症がNPSDによる予後悪化の原因ではないと考えられます。NPSDによる神経体液性因子の活性化が悪化の原因ではないかと筆者らは考察していますが、残念ながらそれをサポートするデータはありません。この論文を読んでわかるのは、慢性心不全におけるループ利尿薬の使用に関しては1999年と現在とでほとんど進歩がない、ということです。J-MELODIC試験を完遂し、この分野に新しいエビデンスをもたらすことの重要性がいまさらのように強く感じられます。(兵庫医大 辻野)

図. DIG試験における利尿薬の使用と心不全の予後との関係





J-MELODIC ニュースレター

VOL.10
2007
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



★日本循環器学会九州地方会にて ランチョンセミナーを開催しました

第103回日本循環器学会九州地方会
会期: 2007年12月1日(土)
会場: 別府国際コンベンションセンター
B-CONPLAZA
会長: 牧野 直樹
(九州大学生体防御医学研究所
老化制御学分野)



上記九州地方会にてランチョンセミナー
を開催しました。
裏面に実際の模様を記載しております。
また、翌週の12月8日(土)には
近畿地方会が開催され、
そこでもランチョンセミナーを
開催致します。
詳細は次号のニュースレター
1月号に掲載予定です。

★ ランチョンセミナー開催！詳細は来月号で...

第104回日本循環器学会近畿地方会
会期: 2007年12月8日(土)
会場: 国立京都国際会館
会長: 藤田 正俊
(京都大学大学院医学研究科人間健康科学系)



参加施設最新状況

参加表明施設は**26**施設となりました。

登録症例は**229例(12施設)**です。(2007年11月30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ニュースレター

VOL.11
2008
JAN.

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

皆様、新年明けましておめでとうございます。

今年はいよいよJ-MELODICの最終エントリーとなり、先生方のますますの登録を期待致します。

どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて今回のニュースレターですが、前号でお知らせしました通り、2007年12月8日に京都府で開催されました日本循環器学会近畿地方会ランチョンセミナーの様をお伝えします。

★日本循環器学会近畿地方会にて
ランチョンセミナーを開催しました！



第104回日本循環器学会近畿地方会
会期:2007年12月8日(土)
会場:国立京都国際会館(京都市)
会長:藤田 正俊
(京都大学大学院医学研究科
人間健康科学系)

参加施設最新状況

参加表明施設は26施設となりました。

登録症例は244例(12施設)です。(2007年12月31日現在)

残り56例となりました。引き続き症例のご登録をよろしくお願い申し上げます。



第104回日本循環器学会近畿地方会 ランチンセミナー



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—



座長：国立病院機構 大阪南医療センター
病院長 宮武 邦夫先生
演者：兵庫医科大学内科学 循環器内科
教授 増山 理 先生



平成19年12月8日(土)、国立京都国際会館にて第104回日本循環器学会近畿地方会が開催されました。快晴のもと、12月というのにまだ京都北部はやっとちらほらと紅葉が見られるというような綺麗な景色でした。座長は国立病院機構 大阪南医療センター病院長 宮武邦夫先生が務められ、兵庫医科大学内科学 循環器内科教授 増山理先生より利尿薬を中心とした話題とJ-MELODIC研究の紹介がありました。

利尿薬は何気なく使われているところがあり、日常診療の中であまり意識されていないのが現状と思われます。しかし、実際には欧米でも国内においても非常に使用頻度が高く、また処方されているのは短時間作用型のフロセミドに偏っています。ところが、近年になって短時間作用型のフロセミドを大量に長期連用することで、予後が悪くなるなどの結果が報告されました。そこで、利尿薬の潜在的悪影響とは何かと考えてみたところ、1)低K血症、低Mg血症、低Na血症に代表されるような電解質異常、2)ビタミンB1に代表される水溶性ビタミンの欠乏、3)脱水によるレニン—アンジオテンシン—アルドステロン(RAA)系や交感神経系の興奮が挙げられました。

1)についてはK保持性医薬品の補充、2)についてもビタミン剤を追加する等である程度は補えると思われます。しかし、3)についての対策を考えますとRAA系に関しては抗アルドステロン薬の併用も有り得ますが、交感神経系の亢進を抑えることは難しいと考えられます。血管拡張薬であるCa拮抗薬においても交感神経系の亢進をもたらして心筋梗塞のリスクが高くなることが知られて以来、近年では短時間作用型のCa拮抗薬の使用量は格段に減少しています。我々は利尿薬についても同様のことが言えるのではないかと考えます。つまり、短時間作用型のフロセミドは交感神経系の亢進を引き起こし、結果として予後が良くないという結果が出ているものと推測します。同じ利尿薬でも長時間作用型のアゾセミドはたぶん交感神経活性の亢進がフロセミドより抑えることができ、予後が良いのではないかと、それを実際に臨床で確認してみようというのがこのJ-MELODIC研究の発端です。

また、J-MELODIC研究のエントリー患者をみていくと、日本の慢性心不全の縮図ともいえる患者背景が明らかになってきました。今後もエントリーを継続していきますし、参加施設もまだ募集をしていますので宜しくお願いします。

最後に宮武先生より、J-MELODICの結果が発表されればどういった治療が慢性心不全患者さんにとってよりの確かな治療なのかははっきりすることになり、今後のデータ解析を待ちたいとお言葉をいただきました。会場は満席となり、盛会に終了致しました。

J-MELODIC研究班



J-MELODIC ニュースレター

VOL.12
2008
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



エントリー期間終了まであと1ヶ月となりました！
まだ1例もエントリーされていないご施設は早めのエン
トリー完了をお願い致します。

エントリーをされた後は、エントリー時、1年後、2年後の検査を実施していただき、データの
入力も忘れずをお願い致します。
3月末までに目標症例数に達しない場合、エントリー期間を延長しますので、期間延長の手
続きも同時並行で行ってください。

今回は、高齢者心不全の再入院率に関して、老年医学的総合機能評価(CGA)による包括
的治療が有効であるとする記事をご紹介します。

参加施設最新状況

参加表明施設は**26**施設となりました。

登録症例は**260**例(12施設)です。(2008年1月31日現在)

引き続き症例のご登録、並びに検査実施と検査値の入力をよろしくお願い申し上げます。



—高齢者慢性心不全の再入院の予防— 多職種介入による包括的治療が有効



包括治療の実施により再入院率が有意に低下

高齢者心不全の再入院率の高さが課題とされているが、東京都老人医療センター理学療法科の内山 覚氏は、同センターで行われている入院患者に対する包括的な疾患管理とチームアプローチを紹介し、「医師やコメディカルスタッフなどの多職種介入による包括的治療が、高齢者慢性心不全の再入院を予防するのに有効」と述べた。

内山氏によると、同センターにおける高齢者心不全の6ヶ月以内の再入院率は31.7%で、2年でほぼ全例が再入院する。原因は、疾患関連外(内服薬中断、水分・塩分過剰摂取、過労・過剰な安静)が最も多く、以下、感染、虚血発作、不整脈と続く。再入院は安静治療を必要とし、廃用症候群や運動耐容能の低下という悪循環の末に、意欲や日常生活動作(ADL)の低下を伴って寝たきりに陥りやすい。

そこで、同センターでは、高齢者の生活機能障害を評価するため、入院患者に対し老年医学的総合機能評価(CGA)を行っており、医師・栄養士・医療ソーシャルワーカー・薬剤師・理学療法士などがチームを組んで包括治療を実施している。同センターに心不全で入院した高齢者を、CGAによる包括治療を実施した病棟(CGA病棟群)と通常の治療のみの群(一般病棟群)に分けて、約1年半の再入院率を調べたところ、CGA病棟群の再入院率が有意に改善していた(図)。また、外来通院の費用や在宅でのヘルパーの費用などを含めても、CGA介入後の医療費は低い傾向が見られたという。これらのことから、同氏は「心不全はCGAによる包括治療の格好の対象疾患であり、心不全の治療法として、運動療法を含む包括的な心リハが加わってくることを望む」と述べた。

Medical Tribune 2007/10/11

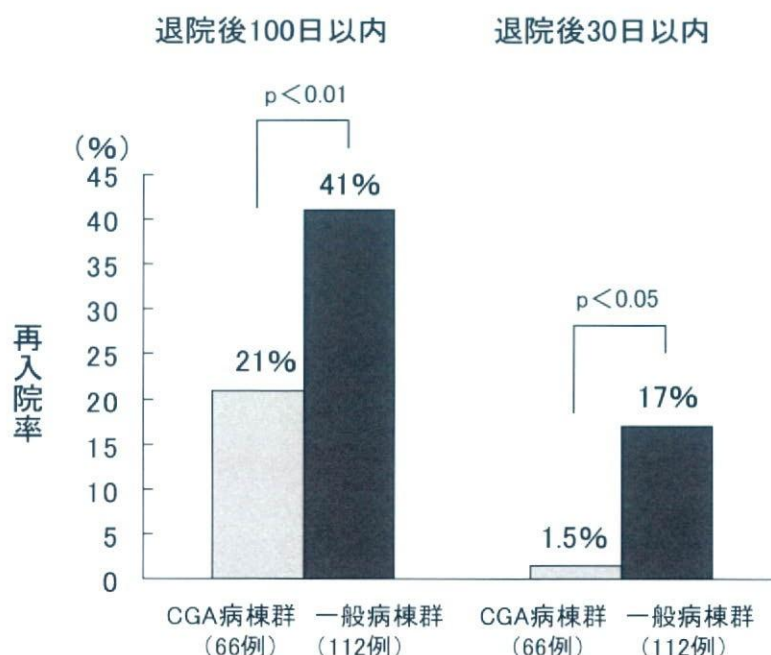


図: 包括治療(CGA介入)の有無でみた高齢者心不全の再入院率



J-MELODIC ニュースレター

VOL.13
2008
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



★日本循環器学会にて全体会議開催予定

第72回日本循環器学会総会・学術集会

- 会 期： 2008年3月28日(金)・29日(土)・30日(日)
会 場： 福岡国際会議場、福岡サンパレスホテル&ホール
福岡国際センター、マリンメッセ福岡
会 長： 松崎 益徳 (山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 教授)
U R L: <http://www2.convention.co.jp/jcs72/>

上記学会会期中に第5回J-MELODIC全体会議を開催いたします。
丁度、エントリー期間終了間際となりますが、是非多数の先生方
にご出席賜りたいと存じます。
メーリングリストにてご案内を送付させていただいておりますが、
出欠の可否につきまして返信いただきますようお願い申し上げます。
すでにお返事を頂戴しております場合はご了承下さい。



◆会合名：J-MELODIC全体会議

◆日 時：3月28日(金)19:00～20:00

◆会 場：福岡サンパレスホテル&ホール2F 末広

参加施設最新状況

参加表明施設は**26**施設となりました。

登録症例は**268例(13施設)**です。

(2008年2月29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。



心不全増悪による再入院の誘因



心不全の増悪因子

心不全増悪による再入院の誘因を表に示す。従来の報告でも、塩分・水分制限の不徹底が最も多く、過労、治療薬服用の不徹底、精神的または身体的ストレスなどの患者側要因が上位を占め、感染症・不整脈・心筋虚血・高血圧などの医学的要因よりもむしろ多かったことが示されている(図)。

さらに、「退院後の外来受診が少ない」、「在宅療養サービスの利用がない」などで再入院が多く、受診頻度が月0-1回の患者は、それ以上の患者より再入院のリスクが約5倍高いことも報告されている。

このように慢性心不全の増悪による再入院には、予防可能な患者側の要因が多いことが分かる。この解決には、心不全患者本人および家族に対するカウンセリングが重要と思われ、各心不全患者の病期や重症度および社会的背景因子(年齢・職業など)に応じて十分な説明が必要である。

治療 89(6):2058,2007より抜粋

表:心不全増悪による再入院の誘因

患者側要因	塩分・水分管理の不徹底 服薬コンプライアンス不良 過労・ストレス
全身性要因	感染症 腎機能障害 貧血
医原性要因	非ステロイド系解熱鎮痛薬 過剰輸液・輸血 抗不整脈薬

図:慢性心不全の急性増悪因子

