

介入10 (Interventions/Control 10)		
------------------------------------	--	--

適格性 (Eligibility)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>年齢 (下限)</u> (Age-lower limit)	20 歳/years-old 以上/<=	
<u>年齢 (上限)</u> (Age-upper limit)	適用なし/Not applicable	
<u>性別</u> (Gender)	男女両方/Male and Female	
<u>選択基準</u> (Key inclusion criteria)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 過去6ヶ月以内にFraminghamの心不全基準を満たす心不全が確認されている 2. 現在、NYHA II-III (左室駆出率は問わない) 3. 1ヶ月以上投薬内容の変更なく安定している 4. 現在、ループ利尿薬が投与されている 5. 文書による同意を取得できている 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical diagnosis of heart failure based on a slight modification of the Framingham criteria within 6 months before the entry 2. NYHA II or III 3. No change in baseline therapy and symptoms of heart failure within a month 4. Loop diuretic(s) is (are) administered currently 5. Written informed consent was obtained.
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus that has not been well controlled (fasting blood glucose > 200 mg/dl, HbA1c > 9%) 2. Current symptomatic hypotension

1. コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖>200 mg/dl、HbA1c > 9%）
2. 有症状の低血圧
3. コントロール不良の高血圧
4. 腎不全（クレアチニン>2.5mg/dl）
5. 重篤な肝機能障害
6. 急性冠症候群
7. 生命を脅かす急性疾患を有する症例（植え込み型除細動器の装着例含む）
8. 閉塞性肥大型心筋症
9. 肺疾患（COPD等）
10. 原発性肺高血圧症など左心機能障害によらない肺高血圧
11. 過去3ヶ月以内に心筋梗塞や脳梗塞、脳出血を発症した、あるいは経皮的冠動脈形成術、開心術を受けた症例
12. 冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術が予定されている症例
13. 過去1ヶ月以内に血管拡張薬、心不全治療薬の投与量に変更があった症例
14. 悪性腫瘍の存在が明らかな症例
15. 5年以内に悪性腫瘍の摘出術を受けた症例
16. 介助なしに歩行できない症例
17. 重篤な脳血管障害を有する患者
18. 登録時に、カテコラミンやPDEIII阻害薬の静脈内投与を受けている
19. 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者、あるいは試験期間中に妊娠

除外基準

(Key exclusion criteria)

3. Hypertension that has not been controlled to the satisfaction of the investigator
4. Serum creatinine > 2.5 mg/dl
5. Serious liver disease
6. Acute coronary syndrome
7. Any life-threatening acute disease (including patients with implantable cardiac defibrillator)
8. Hemodynamically significant (in the investigators opinion) LV outflow tract obstruction (due to either aortic stenosis or ventricular hypertrophy)
9. Chronic obstructive pulmonary disease or restrictive lung disease
10. Primary pulmonary hypertension or pulmonary hypertension not due to LV dysfunction
11. Acute myocardial infarction or cerebrovascular accident within the last 3 months
12. Percutaneous coronary intervention or open heart surgery within the last 3 months
13. Any change in cardiovascular drug therapy within a month prior to randomization
14. Malignancy
15. Surgery for resecting malignant tumor within 5 years

	を希望する 患者 20. 主治医が本試験へのエンロールが不適と認める症例	16. Patients unable to walk without personal aid 17. Serious cerebrovascular disease 18. Patients who require intravenous inotropes 19. Pregnancy 20. Patients who were judged not to be suitable for entry by physicians
目標参加者数 (Target sample size)	300	

責任研究者 (Research contact person)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
責任研究者名 (Name of lead principal investigator)	増山 理	Tohru Masuyama
所属組織 (Organization)	兵庫医科大学	Hyogo College of Medicine
所属部署 (Division name)	内科学 循環器内科	Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine
住所 (Address)	兵庫県西宮市武庫川町 1 - 1	1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

試験問い合わせ窓口(Public contact)

項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>担当者名</u> (Name of contact person)	辻野 健	Takeshi Tsujino
<u>組織名</u> (Organization)	兵庫医科大学	Hyogo College of Medicine
<u>部署名</u> (Division name)	内科学 循環器内科	Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine
<u>住所</u> (Address)	兵庫県西宮市武庫川町 1 - 1	1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan
<u>電話</u> (TEL)	0798-45-6553	
<u>試験のホームページ</u> <u>URL</u> (Homepage URL)	http://j-melodic.com/	
<u>E-mail</u> (E-mail)	jmelodic@hyo-med.ac.jp	

実施責任組織 (Sponsor)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>実施責任組織</u> (Name of primary sponsor)	J-MELODIC試験組織	The J-MELODIC Program Committee

実施責任組織とは、「試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織」です。英語名でスポンサーとありますが、通常

イメージする資金提供者のことではございません。従いまして、「なし」という記載はありません。

研究費提供組織(Funding Source)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
研究費提供組織 (Source of funding)	厚生労働省	The ministry of health, labor and welfare, Japan
組織の区分 (Category of Org.)	厚生労働省/Government	
研究費拠出国 (Nation of funding)	日本	Japan

その他の関連組織 (Other related organizations)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
共同実施組織 (Name of secondary sponsor(s))		
その他の研究費提供 組織 (Name of secondary funder(s))		

IRBによる審査・承認

項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
倫理委員会による審査・承認 (Research ethics review)	あり/YES	

他機関から発行された試験ID (Secondary IDs)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
他機関から発行された試験ID (Secondary IDs)	はい/YES	
試験ID1 (Study ID_1)	NCT00355667	
ID発行機関1 (Org. issuing International ID_1)	ClinicalTrials.gov	ClinicalTrials.gov
試験ID2 (Study ID_2)		
ID発行機関2 (Org. issuing International ID_2)		
治験届 (IND to MHLW)		

試験実施施設 (Institutions)

項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>試験実施施設数</u> (No. of institutions)	7	
<u>セッティング</u> (Setting)	プライマリーケア・専門病院・医院両方/All level	
<u>試験実施都道府県</u> (Prefectures)	秋田県/Akita-ken 新潟県/Niigata-ken 愛知県/Aichi-ken 大阪府/Oosaka-fu 兵庫県/Hyogo-ken 奈良県/Nara-ken 和歌山県/Wakayama-ken 熊本県/Kumamoto-ken	

試験進捗状況 (Progress)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>試験進捗状況</u> (Recruitment status)	参加者募集終了 - 試験継続中/No longer recruiting	
<u>プロトコル確定日</u> (Date of protocol fixation)	2006/03/17	
<u>登録・組入れ開始</u> (予定)日 (Anticipated trial start date)	2006/06	

フォロー終了(予定)日 (Last follow-up date)	2010/08
入力終了(予定)日 (Date of closure to data entry)	/
データ固定 (予定)日 (Date trial data considered complete")	/
解析終了(予定)日 (Date analysis concluded)	/

関連情報 (Related information)

項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
プロトコル掲載URL (URL releasing protocol)	http://j-melodic.com/	
試験結果の公開状況 (Publication of results)	未公表/Unpublished	
結果掲載URL (URL releasing results)		

<p><u>主な結果</u> (Results)</p>		
<p><u>その他関連情報</u> (Other related information)</p>	<p>プロトコール論文:The 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-versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure(J-MELODIC). Circulation Journal 2007; 71: 1137-1140</p>	

管理情報		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<p>登録日 (Date of registration)</p>	<p>2006/11/24</p>	
<p><u>最終情報更新日</u> (Date of last update)</p>	<p>2008/12/08 20:58:33</p>	

お問い合わせは、[こちらの問い合わせフォーム](#) から御願いたします。

UMIN

Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
The 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-versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure (J-MELODIC).	Circulation Journal	71	1137-1140	2007
辻野 健、増山理	利尿薬—ループ利尿薬は慢性心不全の予後を改善するか?—	循環器科	62	426-432	2007
辻野 健、増山理	主要薬剤の大規模臨床試験：利尿薬	日本臨床大規模臨床試験—循環・代謝系を中心に—	66巻 増刊号8	417-422	2008
辻野 健、増山理	頻用される循環器薬の使い方：利尿薬	medicina	46	30-33	2009
辻野 健、増山理	特集／心不全 2009 新たな治療法の今後の展開：薬物療法：利尿薬	総合臨床	In press		

研究成果の刊行物・別刷

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-MELOCIC) —

The J-MELOCIC Program Committee*

Background Diuretics are the most prescribed medication for heart failure (HF) patients, but clinical evidence of the long-term effects of diuretics are lacking. The present study was designed to compare the therapeutic effects of furosemide, a short-acting loop diuretic, and azosemide, a long-acting one, in patients with HF to test the hypothesis that long-acting diuretics are superior therapy.

Methods and Results The Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs short-acting Diuretics In Congestive heart failure (J-MELOCIC) is a multicenter, prospective, randomized trial enrolling a total of 300 patients (150 patients in each group). The primary outcome is a composite of cardiovascular death and unplanned admission to hospital for congestive HF. Other outcomes include all-cause mortality, worsening of the symptoms of HF, or a need for modification of therapy. Serial assessment of echocardiographic and neurohumoral parameters will be conducted over a minimum follow-up period of 2 years.

Conclusions The study results will provide important evidence for the treatment of chronic HF. (Circ J 2007; 71: 1137–1140)

Key Words: Azosemide; Diuretics; Furosemide; Heart failure

Heart failure (HF) continues to be prevalent, particularly in the elderly population^{1,2} and mortality and morbidity are still high, despite emerging evidence of the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, β -blockers, angiotensin II type 1 receptor blockers and aldosterone-receptor antagonists.

Diuretics are the most prescribed drugs for HF³ and there is no question of their necessity for attenuating symptoms related to fluid retention, and they are recommended as essential in patients with HF symptoms and/or fluid retention.^{4,5} However, the effects of long-term administration on morbidity and mortality have not been adequately assessed in a prospective clinical study, and retrospective analysis does not necessarily indicate diuretic-induced improvement of mortality.³

Loop diuretics are more widely used in the treatment of HF than thiazide diuretics and can be divided into 2 classes: short-acting and long-acting.³ In clinical practice, furosemide, a short-acting loop diuretic, is the most commonly used in the treatment of HF.⁴ McCurley et al demonstrated adverse effects of furosemide in a tachycardia-induced HF model⁶ and Yoshida et al demonstrated that administration of furosemide did not improve mortality rate in a hypertensive HF model, despite a significant

reduction in blood pressure.⁷ Thus, a lack of improvement in the mortality rate of HF patients with prescription of diuretics may be partly explained by the wide-spread use of short-acting loop diuretics.

Yoshida et al also reported that the administration of azosemide, a long-acting loop diuretic, improved mortality rate in their hypertensive HF model.⁷ If the effects on mortality and/or morbidity of HF patients are different among the classes of diuretics, we should choose a class that provides a better prognosis. Thus, we designed a multicenter prospective study, J-MELOCIC (Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs short-acting Diuretics In Congestive HF) to obtain clinical evidence of the effects of diuretics in HF.

Aims

The aim of this trial is to test our hypothesis that long-acting diuretics give a better prognosis for HF patients than short-acting ones, and we will compare the effects of furosemide, a short-acting loop diuretic, and azosemide, a long-acting one.

Study Design

The study uses a multicenter, prospective, randomized, open, blinded endpoint (PROBE) design.

Ethical Issues

The study will be conducted in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki, 1964, as revised

(Received January 28, 2007; revised manuscript received March 23, 2007; accepted March 28, 2007)

*Members are listed in Appendix 1.

Mailing address: Tohru Masuyama, MD, Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya 663-8501, Japan. E-mail: masuyama@hyo-med.ac.jp

Table 1 Definition of Heart Failure

Major	Minor
Paroxysmal nocturnal dyspnea	Edema
Orthopnea	Night cough
Abnormal jugular venous distention	Dyspnea on exertion
Pulmonary rales	Hepatomegaly
Cardiomegaly	Pleural effusion
Pulmonary edema	Tachycardia (>120 beats/min)
Presence of a third heart sound	Weight loss of ≥ 4.5 kg in 5 days (considered a major criterion if it occurs during therapeutic interventions for heart failure)
Central venous pressure >16 cmH ₂ O	
Hepatojugular reflux	

A patient is considered to have heart failure if 2 major criteria are present or if 1 major and 2 minor criteria are present concurrently.

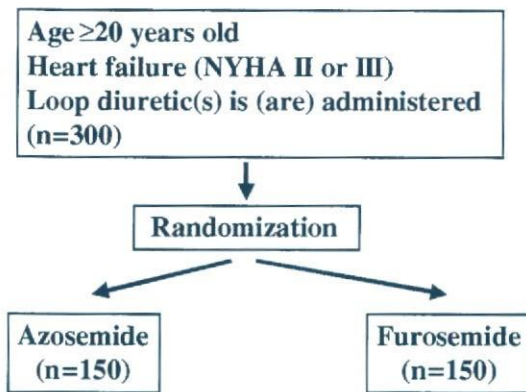


Fig 1. J-MELODIC study design.

in South Africa in 1996. The Ethical Committee in Hyogo College of Medicine approved this study on October 18, 2005 (No. 298). The study protocol was also submitted to the ethics committee of each participating hospital. Written informed consent will be given by all patients before entry to the study.

Outcome Measures

The primary outcome is a composite of cardiovascular death and unplanned admission to hospital for congestive HF. The secondary outcomes are: all-cause mortality; worsening of symptoms (defined by either a decrease by ≥ 1 Mets in the SAS questionnaire score or an increase by ≥ 1 class in the New York Heart Association (NYHA) functional class for at least 3 months as compared with the baseline); an increase in brain natriuretic peptide (BNP) by $\geq 30\%$ of the value at randomization in patients with BNP ≥ 200 pg/ml at randomization; unplanned admission to hospital for congestive HF, or a need for modification of the treatment for HF (changes in oral medicine for at least 1 month or addition of intravenous drug(s) for at least 4h). Outcomes will be assessed by the endpoint committee where the allocated group is blinded to all the committee members.

Eligibility

- Inclusion Criteria** (1) 20 years or older; clinical diagnosis of HF based on a slight modification of the Framingham criteria⁸ as previously described⁹ within 6 months before the entry (Table 1); current status of HF is NYHA II or III.
(2) Currently, loop diuretic(s) is (are) administered.

- (3) No change in baseline therapy or symptoms of HF within past month.
(4) Clinical diagnosis of HF confirmed on hospital records or physician practice data.

- Exclusion Criteria** (1) Diabetes mellitus that has not been well controlled (fasting blood glucose >200 mg/dl, hemoglobin A_{1c} >9%).
(2) Current symptomatic hypotension.
(3) Hypertension that has not been controlled to the satisfaction of the investigator.
(4) Serum creatinine >2.5 mg/dl.
(5) Serious liver disease; acute coronary syndrome; any life-threatening acute disease.
(6) Other diseases likely to cause death or serious disability during the period of the study.
(7) Patients with implantable cardiac defibrillator.
(8) Hemodynamically significant (in the investigators opinion) left ventricular (LV) outflow tract obstruction (caused by either aortic stenosis or ventricular hypertrophy).
(9) History of serious chronic obstructive pulmonary disease or restrictive lung disease.
(10) Primary pulmonary hypertension or pulmonary hypertension not caused by LV dysfunction.
(11) Acute myocardial infarction, cerebrovascular accident, percutaneous coronary intervention or open heart surgery within the last 3 months.
(12) On a waiting list for percutaneous coronary intervention or open heart surgery.
(13) Any change in cardiovascular drug therapy within the month prior to randomization.
(14) Malignancy; surgery to resect malignant tumor within past 5 years.
(15) Patients unable to walk without personal aid.
(16) Serious cerebrovascular disease.
(17) Patients who require intravenous inotropes.
(18) Pregnancy.
(19) Patients who were judged not to be suitable for entry by physicians.

Randomization and Maintenance Phase

After screening for eligibility and obtaining written informed consent, patients will be randomized to either azosemide or furosemide treatment in a 1:1 ratio (Fig 1). In any arm, patients will be treated with standard therapy including digitalis, mineralocorticoid receptor blockers, thiazide diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II type 1 receptor blockers, β -blockers, and calcium-channel blockers.

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-J!¹² 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!^{5,17} 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, Nishinomya, 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-aldosteronergic 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

慢性心不全薬物治療の現状と今後の展望

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

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。

ガイドラインにおける利尿薬の位置づけ

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

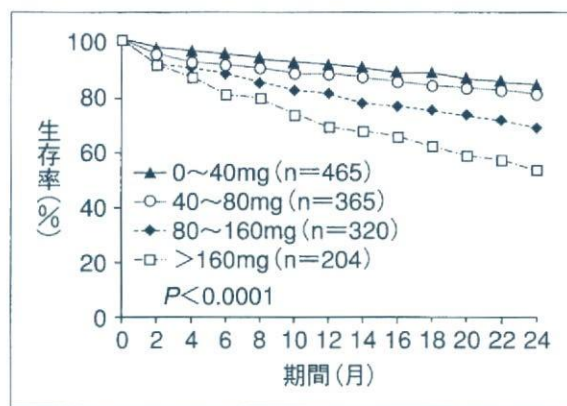


図1 1,354人の左室収縮能の低下した心不全(駆出率が平均24%)におけるループ利尿薬の使用量(フロセミドに換算)と予後の関係⁴⁾

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、多変量解析では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

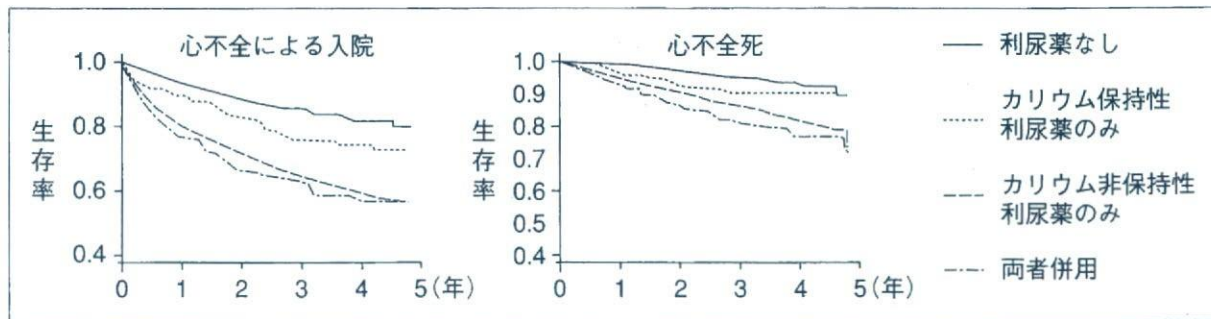


図2 DIG試験(n=6,797)における服用している利尿薬の種類と予後の関係⁵⁾



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るべきである。

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

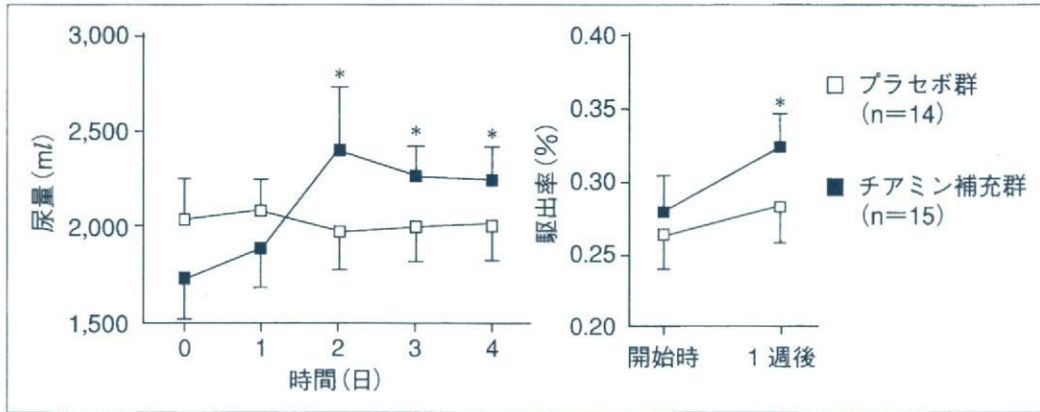


図4 フロセמיד内服中の心不全患者におけるビタミンB1補充の心機能改善効果
 フロセמיד80mg/日以上内服中の慢性心不全患者では、明らかなビタミンB1欠乏はないものの、
 ビタミンB1の補充により尿量が増加し、駆出率が改善した¹²⁾。

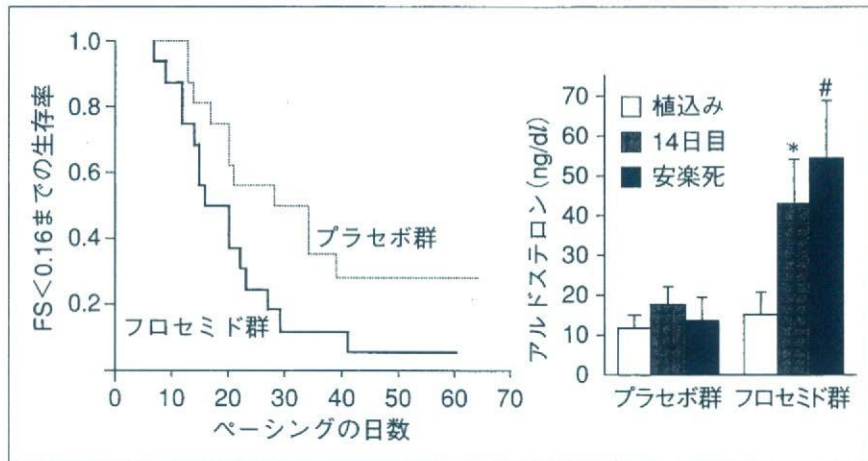


図5 ペーシング誘発心不全モデルにおけるフロセמידの効果
 プタ心臓を200/分でペーシングし心不全を誘発したモデルにおいて、フロセמיד
 投与は左心機能を悪化させ、それには血漿アルドステロン濃度の上昇を伴った¹³⁾。

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る。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、プタの心臓を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מיד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מיד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

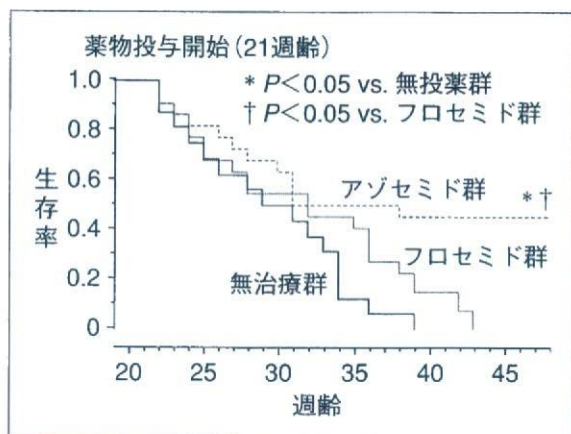


図6 心不全モデルラットにおける利尿薬の生存率改善効果

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しょうか。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Torasemide In Congestive Heart Failure (TORIC)試験があるが、これはopen-label, non-randomised,

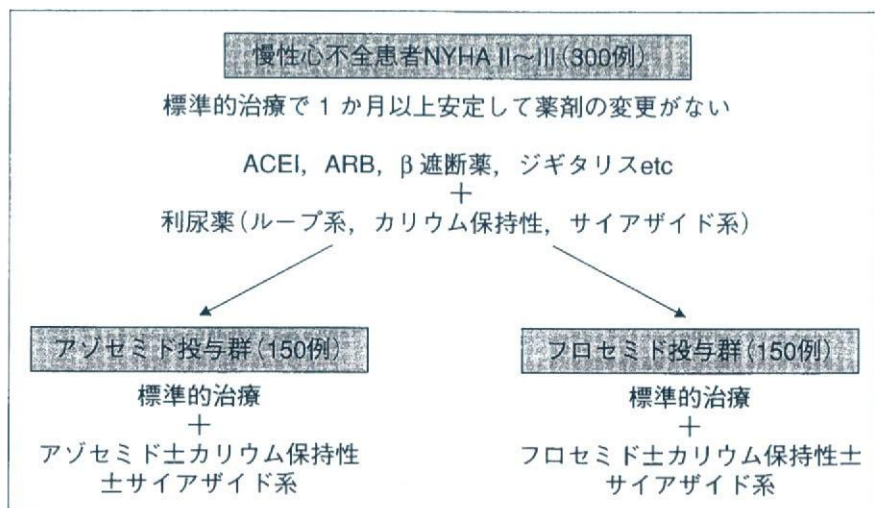


図7 J-MELODIC試験のデザイン