

参考文献

- (1) 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) (ホームページ公開のみ. <http://www.j-circ.or.jp/guideline>)
- (2) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 359:2456-67, 2008.
- (3) Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 97:1759-64, 2006.
- (4) Domanski M, Tian X, Haigney M, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail.* 12:327-32, 2006.
- (5) Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 100:1311-15, 1999.
- (6) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 351:543-51, 2004.
- (7) Suter PM, Vetter W: Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition? *Nutritional Rev.* 58:319-323, 2000.
- (8) 赤堀 宏州, 辻野 健, 榎谷充男, et al. 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.* 49: 49-53, 2007.
- (9) Tsujino T, Nakao S, Wakabayashi K, et al. Loop diuretic precipitated beriberi in a patient after pancreaticoduodenectomy: a case report. *Am J Med Sci.* 334:407-9, 2007.
- (10) Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 47:354-61, 2006.
- (11) McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, et al. Furosemide and the progression of left

ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 44: 1301-7, 2004.

(12) 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. *J Am Coll Cardiol.* 46: 1-82, 2005.

(13) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 92:1326-31, 1995.

(14) 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.* 68:118-27, 2005.

(15) 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.* 71: 1137-40, 2007.

Figure legend

図 1. ループ利尿薬の使用量は慢性心不全の予後不良と関連する

1,354 人の収縮不全患者（左室駆出率が平均 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。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で補正しても、用量依存性に死亡率が高かった。

図 2. カリウム非保持性利尿薬は不整脈死を増加させる

SOLVD 試験 (n=6797) における服用している利尿薬の種類と不整脈死の関係。多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて他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。

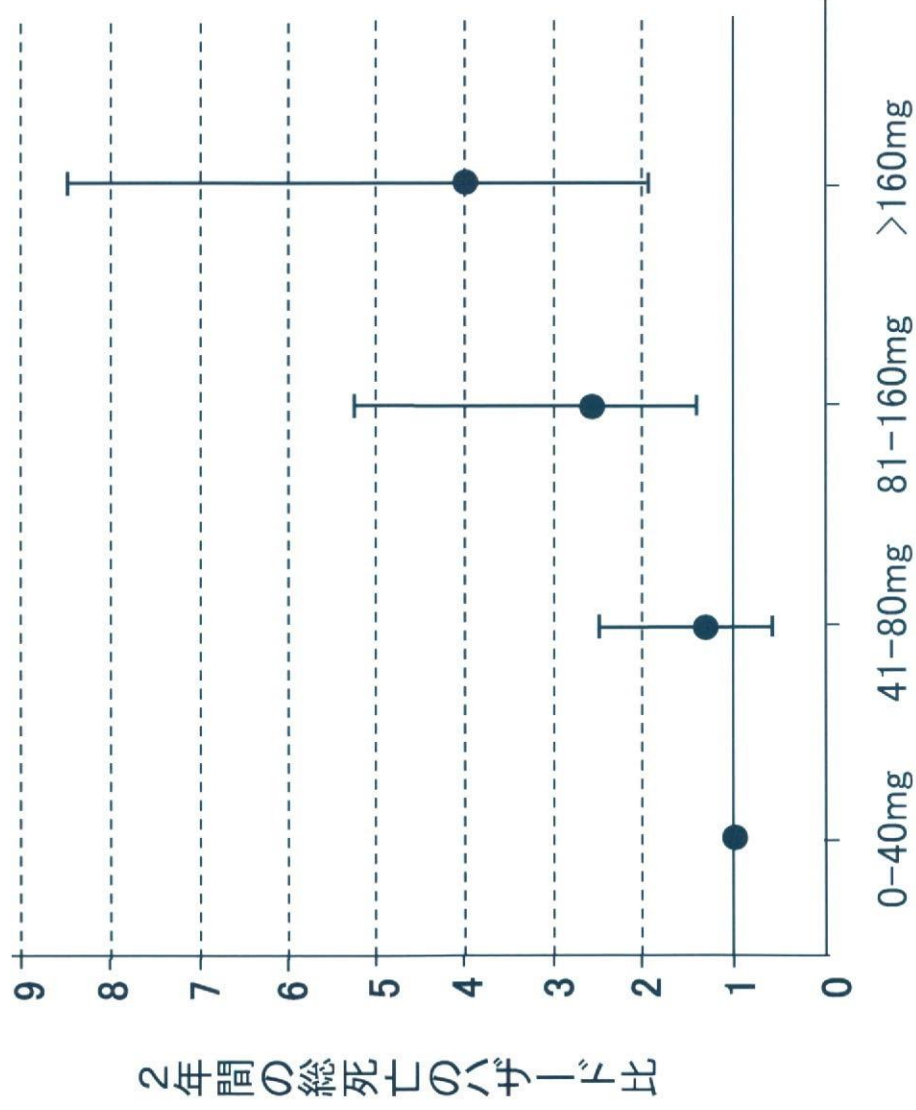
図 3. 長時間作用型ループ利尿薬は Dahl 食塩感受性高血圧ラットの生存率を改善する

Dahl 食塩感受性高血圧ラットに 8 週令から食塩負荷を行い収縮不全型の心不全モデルを作成した。代償性肥大期にある長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドは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。(ref.14)

図 4. J-MELODIC 試験のデザイン

(ref.15 より作図)

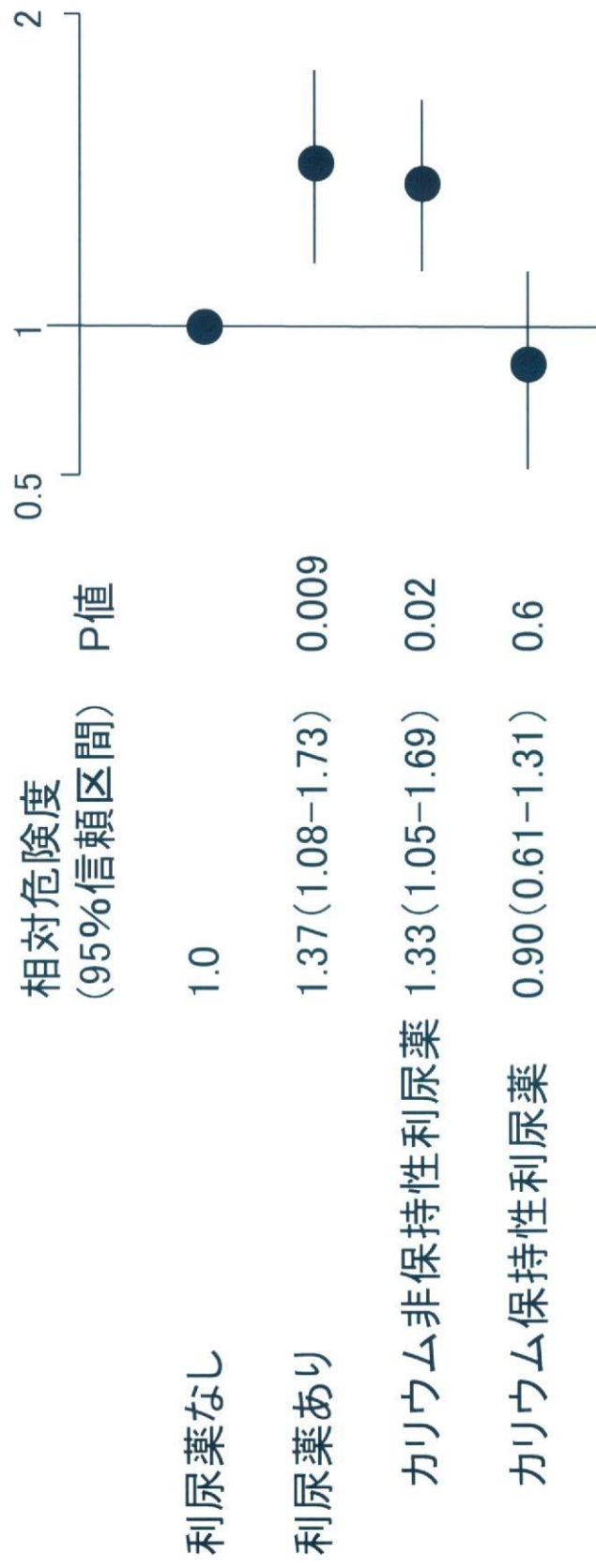
図1. ループ利尿薬の使用量は慢性心不全の予後不良と関連する



利尿薬の投与量(フロセミド換算)

(ref.3より作図)

図2. カリウム非保持性利尿薬は不整脈死を増加させる



(ref.5より作図)

図3. 長時間作用型ループ利尿薬はDahl食塩感受性高血圧ラット収縮不全モデルの生存率を改善する

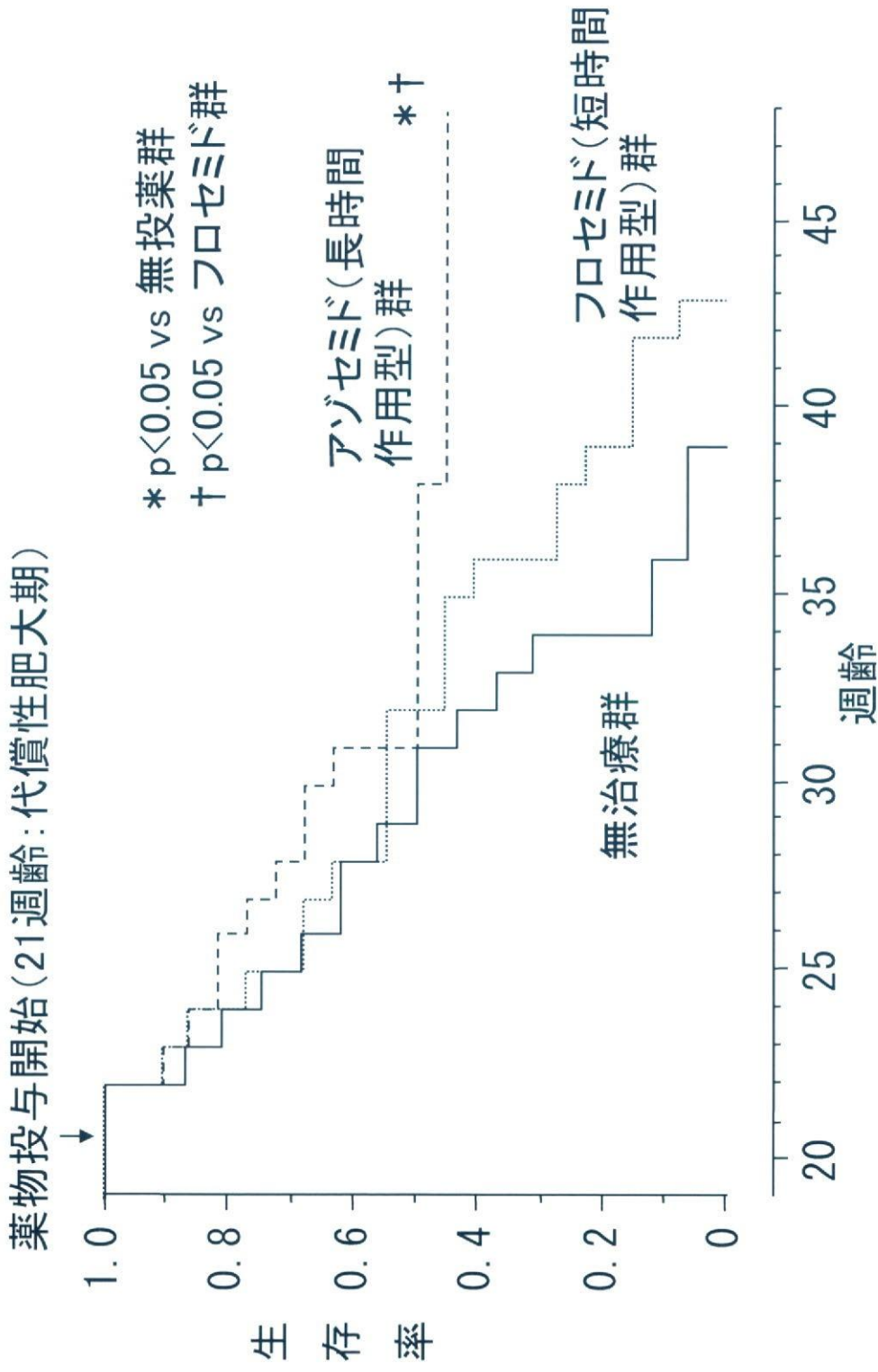


図4. J-MELODIC試験のデザイン

NYHA II or III度の慢性心不全患者であり、ループ利尿薬を含む標準的治療で一ヶ月以上安定して薬剤の変更がない患者

ループ利尿薬

+

ACEI, ARB, β 遮断薬、ジギタリス

カリウム保持性利尿薬、サイアザイド系利尿薬etc



アゾセמיד投与群

アゾセמיד

+

標準的治療

フロセמיד投与群

フロセמיד

+

標準的治療

表1. J-MELODIC試験と他の日本の慢性心不全臨床試験との比較

	EPOCH	ARCH-J	MUCHA	J-MELODIC
プロトコール	ピモベンタン vs. フラセボ	カンテサルタン vs. フラセボ	カルベジロール vs. フラセボ	長時間 vs. 短時間利尿薬
発表年	2002年	2003年	2004年	—
症例数(n)	298	305	174	320
年齢(yrs)	64±10	64±11	60±11	72±11
女性(%)	26	23	23	41
心不全の原因疾患				
DCM (%)	62	57	74	21
IHD (%)	34	25	26	34
HHD (%)	—	6	—	8
Valvular diseases (%)	—	3	—	23
左室駆出率(%)	33±9	35±11	30±7	52±15
EFのエントリー基準	45%以下	45%以下	45%以下	—
左室拡張末期径 (mm)	—	63±11	—	55±9
内服薬				
β遮断薬(%)	31	20	—	53
ACEI/ARB	68	—	76	70
ジギタリス	59	52	86	21
利尿薬	82	83	65	100

EPOCH, Circ J 2002;66:149. ARCH-J, Euro J Heart Fail 2003;5:669. MUCHA, Am Heart J 2004;147:324.
 原著で群別のデータしか示されていないものは計算して推定した。
 平均 ± 標準偏差