# 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 分担研究報告書

「高齢者における心不全の薬物療法に関する研究」

分担研究者 小島太郎 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 助教

## 研究要旨:

薬物有害事象をアウトカムとした治療薬剤の選択による予後関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。心不全領域では 66 件の文献が一次選択されこのうち 26 件が二次選択された。今回の検討により、高齢者心不全の薬物治療において薬物特有の副作用の頻度が多く、加齢以外では腎機能障害が副作用発現や忍容性に多大な影響があることが示唆された。

## A. 研究目的

本研究は、薬物有害事象をアウトカムとした高齢者の心不全治療関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的とする。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

## B. 研究方法

1. 対象文献

2005年から2013年に出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

高齢者における心不全を対象疾患とした。

## 3. 文献検索

Research Question の設定

上記疾患に関して老年症候群や副作用、薬物有害事象を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

Key words の選択

心不全関連の key words としては疾患名に加えて利尿剤やレニン・アンジオテンシン系

阻害薬、β 遮断薬など主に慢性心不全の治療薬と考えられるものを選定した。これに高齢を加えて検索を行った。

#### 検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌とした。

# 4.文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択したが、残念ながら該当する文献は認められなかった。一方で安全性や認容性を対象とした研究に関する文献を検索することができたため、本領域ではそのような文献を中心に選択を行った。学会報告やケースシリーズ、さらに若中年者を中心とした RCT やコホート研究については高齢者に関するデータがない限り除外した。

#### 5.構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

#### (倫理面への配慮)

文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

## C.研究結果

心不全領域では 66 件の文献が一次選択された。このうち 26 件が二次選択され、構造化 抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の4つが設定された。

(9 文献)

RQ1 高齢者における治療の安全性や忍容性に問題はないか?

RG2 臓器障害を有する場合にも従来の治療法でよいか? (5 文献)

RQ3 加齢や性差により治療法が修正されているか? (3 文献)

RQ4 エビデンスにて有効とされる治療法は高齢心不全患者にも有効か? (10 文献)

このうち RQ4 については有効性を検討した RCT やそのサブ解析のみを対象として有害事象の頻度や種類に着目した。以上の RQ に従い構造化抄録を作成した(報告書末尾に添付)。

RQ1ではコホート研究やRCTのサブ解析から高齢者の薬物治療における副作用をエンドポイントにした研究が9つ抽出された。ACE 阻害薬やARBに関する研究が2つ、スピロノラクトンに関する研究が2つあったが、いずれも高カリウム血症を評価しており、CKDの重症度やNYHA分類の高いものが危険因子であった。ループ利尿剤による低カリウム血症予防にカリウム製剤の内服が増加し、重症であるゆえに高用量のRAS系阻害薬が使用されることが原因と考察されていた。急性心不全の急性期に使用されるカルペリチド(HANP)の有害事象を調査したコホート研究が2つあったが、いずれも低血圧が有害事象として最

も多くその頻度は  $3.55\% \sim 9.45\%$ であった。この他では、 $\beta$  遮断薬の bisoprolol、carvedilol の 用量増加の安全性を比較した研究や介護施設入所の心不全患者におけるジゴキシンの使用 頻度・潜在的ジゴキシン中毒患者の頻度を調査した研究があった。 $\beta$  遮断薬では 2 剤共に心 不全の悪化が 20%以上、徐脈が 10%以上、認められており、高用量への titration は 25%前後 の高齢患者のみ可能とされた。ジゴキシンについては施設入所中の心不全患者の 1/3 で処方されており、この中で約 25%の血中濃度が中毒域にあったとされた。

RQ2 からは、臓器障害によっては高齢者の薬物療法の忍容性や安全性に問題が生じるのではないかというテーマで検討した。5 つの文献が検索されたが、対象とした臓器障害は腎障害で 2 件(ACE 阻害薬 / ARB1 件、 $\beta$  遮断薬 1 件)閉塞性肺障害に対する  $\beta$  遮断薬 1 件、心収縮不全で 2 件(ループ利尿薬 1 件、 $\beta$  遮断薬 1 件)であった。高齢 CKD 患者における検討では  $\beta$  遮断薬は eGFR が 55 未満でも忍容性、安全性はプラセボと同等であったが、ACE 阻害薬 / ARB は CKD のステージが高いと継続が困難となった。心収縮不全を有する高齢患者におけるループ利尿薬・ $\beta$  遮断薬の忍容性について検討した研究では、 $\beta$  遮断薬については bisoprolol、carvedilol 共に有害事象に注意しながら継続することが可能であることが示された。他方ループ利尿薬については退院時に処方が中止できた群で予後がよく、特に高齢者や非虚血性心疾患患者や心機能が若干よい群(EF>40%)では継続により全死亡や心臓死が多いことが示された。

RQ3 より年齢や性差により心不全治療が変更どうかについて検討した結果、いずれも3件のコホート研究が選択された。いずれも心不全の登録基準が異なっていたが、概して男女間では心不全治療薬の使用頻度や選択に差は認められないものの、抗凝固薬の使用が女性で少ないとする報告や疾患の教育が高齢女性で十分にされていないという報告が2件認められた。その他では75歳以上では予後が悪く、女性のほうが心不全の再入院が少ないものの一回の入院期間が長くなる傾向にあり、女性のほうで肥満やCKD、高血圧の合併頻度が高いこととのことであった。全体として高齢で死亡率が高く、女性の年齢層が男性より高く、十分な治療を受けられていない可能性が示唆されたが、文献数が少ないうえいずれも詳細な有害事象の情報を得ることは困難であった。

RQ4 では全てが薬物治療の有効性について報告した RCT10 件を集めた。内訳は ACE 阻害薬 / ARB が 6 件 (うち 5 件は対非内服群 ) β遮断薬が 3 件 (対非内服群 ) ループ利尿薬 2 剤の比較が 1 件であった。RCT の中では有害事象についての記載があるため、これらの情報を集めたところもっぱら薬物特有の副作用が多く報告されていた。ACE 阻害薬 / ARB における高カリウム血症の頻度は  $0.4\% \sim 3.2\%$ と低く、全ての報告で対照群と有意差がなかった。ARB では低血圧が多く報告され  $3\% \sim 17\%$ であった。ACE 阻害薬による咳の頻度は  $1.6\% \sim 7.3\%$ であった。一方、β遮断薬では 3 件とも nevibolol の研究であったが、いずれも内服群において予後が良いうえに心不全の増悪や低血圧、徐脈などの副作用が同等であったとしている。慢性心不全患者に対する利尿薬を検討した研究では、フロセミド・アゾセミド共に 3 か月後のカリウム値や腎機能の上昇が認められず 2 群間でも有意差はなか

ったが、アゾセミドにおいて BNP や体重の改善に有意な差があった。

総括すると今回の検討により、RCT の研究に登録された患者では β 遮断薬以外では有害事象が全般に少なかったが、高齢者心不全の薬物治療において薬物特有の副作用の頻度が多く、特に腎機能が低下している患者では RAS 系阻害薬による高カリウム血症やクレアチニン値上昇、ジゴキシン中毒の頻度が増加することが改めて示された。臓器障害の中でも閉塞性肺疾患や心収縮障害では β 遮断薬は高齢者でも有用である可能性があり、女性では治療が難しいことが示唆された。

### D. 考察と結論

本研究では文献レビューを基に高齢者の心不全治療における薬物有害事象について検討した。高齢者では薬物有害事象として従来から知られている薬物特有の副作用の他、転倒や ADL 低下、意識障害など老年症候群として知られる事象を生じることが多いが、残念ながら本レビューにおいてこれらの事象を検討した論文は発見することができなかった。しかしながら高齢者における薬物療法の安全性について検討した論文は散見されており、そのような論文について RQ ごとに検討した。

心不全領域で使用される薬剤として RAS 系阻害薬や β 遮断薬、利尿剤、ジゴキシンなどが多く使用され、それぞれ薬物特有の副作用が良く知られており、今回の検討ではこのような副作用の頻度について再検討することができた。普段われわれが普段診療している患者と比較し RCT に登録される患者は概して健康的であることから副作用の頻度が非常に低いと感じたが、コホート研究では高齢かつ腎機能が悪化するほど薬物特有の副作用頻度が上がることが示されており、RCT により構築されたエビデンスを高齢者で容易に適用しにくいことが示唆される。

高齢者では前述したような老年症候群の評価対象とした研究が不足していることを認識 した。老年症候群は高齢者の予後に大きく影響するため、このような研究が今後なされる ことが期待される。

#### E . 研究発表

## 1. 論文発表

- 1 ) Akishita M, Ishii S, **Kojima T**, et al. Priorities of health care outcomes for the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 7:479-84, 2013.
- 2)高齢者に対する適切な医療提供の指針.秋下 雅弘,荒井 秀典,荒井 啓行,江頭 正人,遠藤 英俊,木川田 典彌,葛谷 雅文,神崎 恒一,高橋 龍太郎,武川 正吾,武久 洋三,鳥羽 研二,堀江 重郎,森田 朗,三上 裕司,池端 幸彦,石井 伸弥,江澤 和彦,小島 太郎,美原 盤,山口 潔,厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「高齢者に対する適切な医療提供に関する研究」研究班.日本老年医学会雑誌 51:89-96,2014.

## 2. 学会発表

- 1) 小島太郎、秋下雅弘、遠藤英俊、鳥羽研二、大内尉義.薬物療法グループワークの検討から見た高齢者薬物療法の課題と対策(続報).日本老年医学会学術集会,大阪,2013.6.6.
- 2 ) <u>Taro Kojima</u> (Symposium): Inappropriate Prescribing of Asian Geriatric Inpatients. 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, 2013. 6. 24
- 3 ) <u>Taro Kojima</u> (State of Art Lecture): Connection of acute care hospital and LTC facilities in Korea and Japan. International Training Programs for Geriatric Medicine Center, Kaohsiung, Taiwan, 2014. 11.13-15
- 4 ) <u>Taro Kojima</u>, Shinya Ishii, Yumi Kameyama, Yasuhiro Yamaguchi, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. (Poster): Low BMI is associated with adverse drug reactions in geriatric inpatients. International Conference on Sarcopenia and Frailty Research 2014, Barcelona, Spain, 2014. 3.12-14

## F. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

			_	_	_	_	_	_	и
DEC00525	DEC00529	DEC00554	DEJ00249	DEJ00256	DEF00717	DEF00731	DEF00790	DEF00819	文献管理番号
incidence, dinical predictors and prognistic impact of wasening dreat intraction in defaily patients with chonoic heart failure on intensive medical therapy.	Feasibility of evidence- based dagnosis and management of heart failure in older people in care: a pilot randomised controlled trial.	Titration to taget dose of bisoprobit vs. carveditor in detection patients with heart failure: the CIBIS-ELD teal.	Multicenter Prospective Investigation on Efficacy and Sale ty of Carperitide for Acute Heart Failure in the 'Real World' of Therapy	Multienter Prospetive Investigation on Efficacy and Salety of Carpentide are filed by and Salety of Carpentide Section Heart Failure Drug for Jesus Heart Failure Syndrome With Preserved Bood Pressure Bedood Pressure Effects Observed Through Effects Observed Through Acute Decompensated Heart Failure Study Heart Failure Study Heart Failure Study	Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities.	A propensity score analysis of the impact of anglotensin-converting enzyme inhibitors on long- term survival of older adults with heart failure and perceived containdications.	Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study.	Frequency and predictors of hyperkalemia in patients 760 years of age with heart failure undergoing intense medical theapy.	9414
American heart journal	BMC geriatrics	European joumal of heart failure	Circulation Journal	Circulation Journal	The Canadian joumal of cardiology	American heart journal	Journal of cardiac failure	The American journal of cardiology	的
2012	2012	2011	2005	2008	2005	2005	2006	2012	発行
163	12	13	69	72	21	149	12	109	峨
ω . 4		6	3 2	3	ω	4	ω	O1	410
407-14, 414.e1	70	670-80	283-290	1777- 1786	281-6	737 -43	205-10	693-8	<u>بر</u> اب
患 動産 を 単 を 単 を 単 を まかま と まん お まん お まん さ まん さ まん さ まん さ まん と も かん と も と も と も と も と も と も と も と も と も と	介護施設における 循環器疾患治療 チームの訪問が 心不全診断および 適切な管理を行う ことができるかどう かを検証した。	ピンプロロールと力[ ルベジロールを高] 齢心不全患者におんいて問題な(増量。 できるかを比較検討した。	カルベリチド (HANP) の市版後 臨床調査	一週八八リチャを第一週次以外を終入して急行業として急性して急性した金融者に使用した場合の有用性につき評価を行った。	心不全を有する介護施設人所者におけるジゴキシン使が一体のションが使用頻度やその使用頻度やその使用に影響を与える因子を調査し、ジゴキシツ中毒の起こりらる危険度を評価した。	高齢心不全患者に対してACE阻害 に対してACE阻害 薬が適用しに(い) 患者の長期予後 がどうであるかに ついて調査した。	心不全患者にいて スピロノラケトンに スピロノラクトンに よる高カリウム血 症の危険性につい て検討した。	高齢者の心不全 治療において、治 療薬に伴う高カリ ウム血症の予知 因子が何であるか を解析した。	田野
(ランダム:1つ以上のランダム 以上のランダム 化比較試験に : よる)	[非ランダム:非 ランダム化比較 試験による]	ランダム:1つ 以上のランダム と比較試験に kg]	[ ] ホート: 分析 疫学的研究/ ] ホート研究]	[コポート:分析 海学的研究/コ ホート研究]	[模断:模断研究]		[コホート: 分析 疫学的研究/コ ホート研究]	[ランダム:1つ レ・ロランダム 化比較試験に よる]	研究デザイン
[レベル : 1つ以上のランダム化比較試験による]	[レベル :: #ランダム化比較試験による]	(レベル : 1つ以上のラン1つ以上のランダム化比較試験による)	「 [レベル a: 1 分析疫学的研究:コホート研究:コホート研究]	「アベア・a: が 予報学的単 究: コホート単 究]	[7人7 b: 分布学的研究: 前网对照研 院,横断研究]	「フベル a :: ひ布疫学的単 : 3 : コホート単 : 23 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 :	「アベル a: 分析疫学的研究:コホート研究:コホート研究]	[レベル :: 10以上のランタ A代比較試験による]	エピデンスレベル
80歳以上でNYHA 分類 以上、120 月以内の心不会 人院歴あり、NT- BNP 400g/I以上 (75歳未満) 800g/I以上(75歳 以上)、血調クレア チニン値25mg未 満	65歳~100歳の介 ご護施設入所者で 心収縮不全を有す る患者	心不全患者に対する。 退断薬治療は有用であるが、 用量が少ないと思われる。 高齢心不 を患者における用量増加に対する耐量増加に対する耐用性について評価	カルベリチドにより 治療中の心不全 患者	急体心不会等で 入院とは、企る 人院とは、企る 全の初期治療とし てカルベリチドを使 用された患者を登録した。	心不全を有する介護施設人所者	アラバで州の11の 病院を退院した 295名の高齢心不 全患者。	オンタリオ州の病院を退院した心不 院を退院した心不全患者	NYHA分類II以上, 60歳以上, 1年以 内の入院歴あり, NT-BNP値が平時 の2倍以上, 急性心筋梗塞10 目以内, PCIーヶ 月以内, CABG 三ヶ月以内, は除 外	対象者(疾患/病態)
566	28 <b>±</b> 3	883	3598	1832	1223	295	9165	566	サイズ
	[多施設]	[多国多施設]	[多施設]	多施設		[多施設]	[多施設]	[多施設]	セッティング
	介護施設			市販後臨 採調查? 75.1	介護施設				セッティング (その お)
	循環器治療チームの介護施設訪 四による治療の有 16名対無12名	カルベジロール対 ピソプロロール			ジゴキシンの内服	18%の患者にACE 阻害薬をさけるへ き合併症があった。 合併症があった。 合併症: 血圧 90mmHg, Cre 2.5mg/d以上、血 清カリウム2.5以 上、大動脈弁狭窄	スピロノラクトンの 処方と高カリウム 処方と高カリウム 由症に影響を与え かねない因子につ いて	ACE阻害薬 ARB、過断薬、 スピロノラクトンの 内服	予知因子:介入/ 要因曝露と対照
回海リルテチニン(803末) 湖の上昇は12%、05末湖 の上昇が19%、05以上の 上昇が29%、05以上の 上昇が29%。05以上の 地野の日子して、電機能源 第の合併、スピリラリン によら治療、ループ利以前 のペースライン時での高 同量使用るよび用量の高 度増加が悪化因子であっ た。	6か月後のACE阻害薬およりび、遮断薬の適正用量の 没 処力率	1.2週間後の用量増加に 対する耐用性。	心不全患者における心不全患者における心不全患者における心不全の予後および有害事象	modified Borg scaleを使用した症状の改善度	ジゴキン/使用の過度、対使用に影響する因子、ジーコー・シン濃度(中華の可能が生)	生存率 4年間の追跡	高カリウム血症の発症等	高カリウム血症の頻度	エンドポイント(アウトカム)
金砂の不金融をではリープ利尿薬の癌用 管理のインによる治療が緊急膨胀 たと配達した。	調響等チームの介入によりACE阻害薬や 顕潔の処方頻度は高かったが、有意差は 記事の処方頻度は高かったが、有意差は なかった。6か月後の入院率、COL、死亡 Eに差が出なかった。	開発性についてはよ難暇でかららず、カルベ ジロール度にて25%、ピソプロロールで2 4%であった。	カルベリチャ使用の82%の患者で改善が認められた、年齢群による治療の優位性は認められなかった。 められなかった。 有害事象の多かったものとして他圧低下 (9.4%)、BUN上昇(199%)、血清Cre	カルペリチは30.4%の機能では、00.025- 0.06 で使用され、83.2%では地部治療にて 改機が認められた。	所者で心不を発育するもののパタでジュンンを行動でしたを発育するもののパタでジュンンを行動にていた。別所御野が無色が にび影響する時代であった。26%において ゴキシン中毒の危険性がつかがえた。	んの阻害派が、他に使用できてい感謝事者に対しても、特に力・アラン(他の斯)思考には使用したほうがよいと思われた。	本研究でスピロ/ラケトンを処方された患者 ではRALES研究で処方された患者より高齢 で女性が多かった。18においては高カリウ ム血症が人味中に認められ、23%ではカリ ウム補充療法が併用されていた。	ペースラインのカリウム 値、ペースラインで の べてロ プラインで ロ リライン ア原 は アビリライン 日 重増加、が危険日子であった。COL NYHA 分割が高い 悪歌、通風報者も危険日子で あった。	主な結
スピロノラクトンで OR 1831/17- 2.93)、フロセミ* 40mg相当でOR 1.15(106-125)、フロセミド40mg増量 相当でOR 1.15(117-123)/多 変量ロジスティック 回帰分析	特記すべき効果指標値ないカイニ乗検定		. ロジスティック回帰 分析	ANOVA, カイ三男 検定などが使用 れた。	カイ二乗検定. フィッシャー直接 法、t検定. ANOVA, Hosmer- Lemeshow法	Kaplan Meier method, Cox proportional hazard analysis	りイ二乗検定等	多変量ロジスティック解析	効果指標值/統計 学的解析法
「機構能悪化以外の有害事象につけての応認なし、サフ製作	ノバイロット研究で対象人数が少な に、全てに有意差なし、本証版の 結果が待たれる。	有書事をして、心不全の婚惠 が22%、21%、徐既が16%、11%、低 血圧が99%、10%、AVblockが 11%、9%であった。		が フルバリチ 5の音響像は46%。 在 で認められ、この7585%は再 由 田できった。0.71%は重線行 番乗がなめ、由日田・心部連 銀 心不全・心を行みを助。四 不全・原理策、わりのでものの strock、急性勝不全であった。			Juurlinkの文献をさらに詳し〈年 歌、腎様能、性別などについてみ たもの。		コメント
		27	31	8	51	84	27	8	N E
1	1	1	1	-	1	4	1	_	RQ分 類

入歌 可 生 E	1000	DEF00734	DEC00538	DEF00818	DEF00811	DEJ 00260	DEC00552	DEC00545
_	differences in quality of care and out corres of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF).	influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting findings from IMPROVE HF.	Sex differences in clinical characters it is and out comes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the libersartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE)	influence of renal function on the use of guideline- recommended therapies for patients with heart failure.	Differences between bisoproiol and carvediol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.	Loop Diversic Use at Discharge is Associated With Adverse Outcomes in Hospitalized Patients With Heart Falure: A Report From the Japanese Cardac Registry of Heart Falure in Cardiology (J.CARE: CARD)	Efficacy and safety of nebtwoled in elderly heart failure patients with impaired senal function: insights from the SEN/ORS trial.	Effects of nebhoolol in eldedy heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENORS echocardographic substudy.
The i		American heart journal	Circulation. Heart failure	The American journal of cardiology	Respiratory medicine	Circulation Journal	European journal of heart failure	European heart journal
年 2009	2009	2009	2012	2010	2011	2012	2009	2006
104	ğ	157	Ch.	105	105 Suppl 1	76	3	27
		4	C1	8		00	9	O1
107-15		754- 62.e2	571-8	1140-6	S44-9	1920- 1927	872-80	562-8
心不全治療におけ	の代表にのできませた。 会性差や年齢差に伴う治療法の違い が実際にあるのか、検討した。	年齢や性別により ガイドライン推奨 の心不全治療が 影響されるかにつ いてIMPROVE-HF 研究のデータを基 に検討された	の機能の保されて[コホード分析] いる掲載の心不全 仮学的研究/コ 患者における任義 ボート研究] を調査した。	心不全患者におい[ て腎機能がどれば系 どガイドラインで規 にされている治療 方針に影響したか について検討した。	COPDと心不全を 合併する患者にお いてピソブロロー ルとカルベジロー ルの有効性につい て評価した。	る必不全患者におけ [コホート:分析 る必不実施という。 方が死亡率や南 入院に関連するか どうかを検討した。	高齢心不全患者へのみどボロールの有用性は示されたが、胃機能別に見た安全性については見なる検討が必要であるため、	ネピボロールの高齢心不全患者に齢心不全患者に対する有用性が示けれたが、左室収組障害の有無によりとのような影響があるのかについて検討した。
コホート分析	(三次) 1.23年 疫学的研究/二 水一ト研究]	[コホート: 分析 疫学的研究/コ ホート研究]	[口水一下分析级学的研究/口水一下形成学的研究/口水一下研究]	口水一下: 分析 医学的研究/口 水一下研究]	[ランダム:1つ 以上のランダム 化比較試験に よる]	[コホート:分析 疫学的研究/コ ホート研究]	[ランダム:1つ 以上のランダム 化比較試験に よる]	(ランダム) (ランダム) (ランダム) (リーランダム) (リーランダム) (リーランダム) (リーラン・コンドラン・コンドランド) (アーラン・コンドランド) (アーラン・コンドラン・アーラン・アーラン・アーラン・アーラン・アーラン・アーラン・アーラン・アー
	中で発生	[レベル : 非ランダム化比 較試験による]	「レベル a : 分析疫学的研 究:コホート研 究]	[レベル a : 分析疫学的研 究: コホート研 究]	レベル :  1つ以上のラン  ダム化比較試  験による	[レベル a : 分析疫学的研 究:コホート研 究]	[レベル #ランダム代比 較試験による]	: 1つ以上のラン ダム化比較試 験による]
(表)	たりのMPDO/へ 院している高齢心 不全患者	心不全を有する患 者またはEF 35%以 下の患者。	心以縮能機能の 保たれている心不 全患者男性1637 名、女性2491名	EF35%以下の心 不全でIMPROVE HF試験にエント リーされた患者	EF40%未満の心不 全患者でCOPDを 合併する患者	JCARE-CARDに 登録された心不全 患者	70歳以上の有症 7.状の心不全患者	70歳以上の高齢 心不全患者(心不 全の入院歴または EF35%以下)
48612	2004	15381	4128名	15381	63	2549	2112	104
[多施設]	<i>पु</i> स	[多施設]	[多施設]	[多篇設]	[大学病院]	[多施設]	(% ) (% ) (% ) (% ) (% ) (% ) (% ) (% )	[多国多施設]
お) (その					PROBE法		サ <b>ノ</b> 索 木	
要因曝露と対照		性別、あるいは年 齢群(64歳以下、 65歳~76歳、77 歳以上)	<b>在</b> 签	腎機能ごとに使用 された7つの治療 群 (ARB/ACE阻害 薬、遮断薬、抗 アルドステロン薬、 抗凝固薬、CRT、 ICD/CRT-D、心不 全教育)	ピンプロロー ル対 カルベジロール	利尿剤を退院時処 方された患者 対 そうでない患者	ネピポロール群対 プラセボ群 最低 4週間	左室収縮障害の 有無
H. J. 1871 V. L. V. 1814 V. 18		7 つの治療群(ACE阻害薬 (ARB. 速断薬、抗アル ドステロン薬、抗凝固薬 CRT、ICD/CRT-D、心不 全教育)の継続率	1) 心血管疾患による初回 人には死に 2) 心恵血管疾患死、心不全 2) 心恵血管疾患死、心不全 死または心不全人院、心 不全によるのL低下、 NYHA分類の増悪など	腎機能別に見た7つの治療群の継続率	呼吸機能の変化、NT- proBNP、ヘモグロビン、ク レアチニン、血清カリウム 値	総死亡、心臓死、再入院。 composite	1次:全死亡と心疾患入院 のcomposite 2次:全死亡、入院、全死 亡、全外院、心疾患入院、 心疾患死亡 心疾患死亡	ネピポロールあるいはブラ セポ投与12ヶ月後の左室 収縮障害の有無別による 心機能の変化
上で紹介でMane 高齢者の心不全治療においては性差は認		風鬱群では、各種の予告診療薬、心不全教 育の比率がに低く女性においてにひ治療、 抗凝固薬、心不全教育の導入が伝かった。 特に高齢女性においてガイドライン推奨の治 療を受けにくいことが明らかとなった。	関係と比較して女性は単級が高く 原編。 〇代の「高値田が多い。信仰にあったが、値に 住宅の乗車・の保値制・の日の行りなかった。 女性の日かびエンが成くりの疾患などにつ いては有態に少なかった。	ARR /ACE阻塞のみらCOのステージがあ がった場合に継続困難であることがわかった。	COPDがあるにも関わらず、ピソブロロールで、49%、カルペジロールでで、30%の患者が有害事象がなく用量を増加することができた。	ルーチンでの形成組織での過源性の不 (Splan - Meid 全 患者の長期子後に悪影響を与える可能性 methot Qo がある。 model	low eGPR(155未満) にも認容性がよく、プラ セポよりも有用であった。	左室収組調査を有する群においてネピボ ロールはEFおよび左室系を攻善した。
学的解析法		一般化推定方程 式	Cox proportional hazard 解析	多変量ロジス ティック一般化推 定方程式	t検定, カイ二乗検定, Mann-Whitney 定, Mann-Whitney U検定	azard	Cox regression modelなど	心機能の変化は 一般化推定方程 式により調べられ た。
1			心不全だけの入院や死亡には性差なし、		(株成 カイ二県株 647ページに氏 2400年が19名 近 Mann-Whittopで (電板 ビソプロコールでも別、カ ルペジロール様で3例中止 (低血圧、機能)、カルペジ ロール様で5例(低血圧、機能) 1、即ペジ 1、即ペ等で5例(低血圧、機能)	高齢 非虚血心疾患、非糖尿病 患者 EF40%以上では利尿剤の 使用はリスクとなる。	腎機能別に見た安全性のサブ解析	
80 N	8	22	33	24	23	46	36	38
RQ分 類	22	2	2	3	3	3	ω	3

The continue of the continue
Property   Property
Property   Property
The color   The
Part
Column   C
Company
Control   Cont
Control   Cont
Column   C
Company   Comp
1983   1983
### # # # # # # # # # # # # # # # # #
### # # # # # # # # # # # # # # # # #
### 200 (2017) 17 (2017) 日本 (2017) 1
### 200 (2017) 17 (2017) 日本 (2017) 1
200 (1987年) 2017
200 (1987年) 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20
200A. H. P. ACID J. J. BI 0.091 1%. 3  200A. H. P. ACID J. J. BI 0.091 1%. 1  Y. CORT. I 1909 18 16 10 195 17 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19
31 34 29 30 67 33 13
27 C C C C C C C C C C C C C C C C C C C