



公益財団法人
鈴木謙三記念医科学応用研究財団

第63回 学術講演会

日時 平成25年3月6日(水)
午後6時～8時

場所 ホテルメトロポリタン仙台
4階「千代」

心腎連関を考慮した 心不全治療の最前線

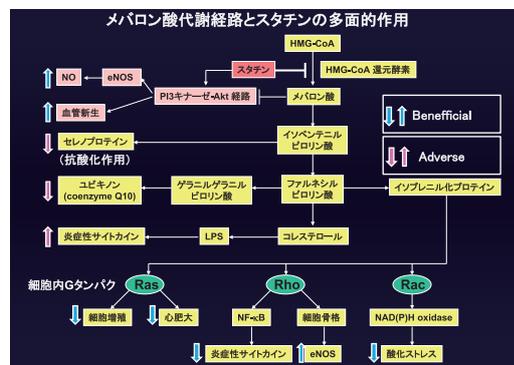
代表世話人 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授 下川 宏明 先生

講演 I 座長 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 教授 佐藤 博 先生

講演 「CKD治療に対する
EBM研究のアプローチ」

京都大学大学院医学研究科EBM研究センター

特定准教授 笠原 正登 先生

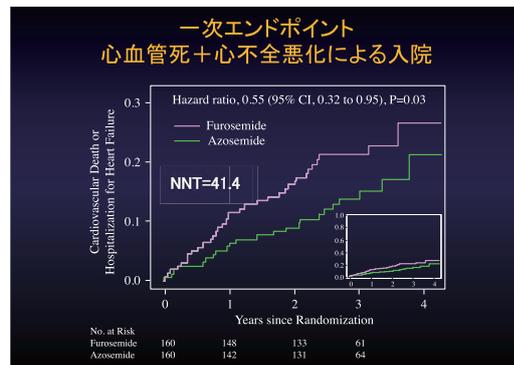


講演 II 座長 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授 下川 宏明 先生

講演 「慢性心不全における
利尿薬の使い方：
J-MELODIC研究から学んだこと」

兵庫医科大学循環器内科

主任教授 増山 理 先生



後援 / 宮城県医師会

この講演会は、宮城県医師会生涯教育認定講座2単位が取得できます。

講演I :

「CKD 治療に対する
EBM 研究のアプローチ」

京都大学大学院医学研究科EBM研究センター
特定准教授

笠原正登先生



講演II :

「慢性心不全における利尿薬の使い方：
J-MELODIC 研究から学んだこと」

兵庫医科大学循環器内科
主任教授

増山理先生



プロフィール

1981年 立命館大学理工学部機械工学科入学
1982年 同 退学
1984年 滋賀医科大学医学部医学科入学
1991年 同 卒業
1992年 京都大学医学部附属病院（研修医）勤務
1993年 大阪府済生会中津病院内科（医員）勤務
1995年 京都大学大学院医学研究科博士課程
（脳統御医科学系専攻）入学
1999年 同 博士課程所定の単位取得及び
研究指導認定（医学博士）
1999年 京都大学医学部（内科学第二講座）研修員
1999年 神戸市立中央市民病院腎臓内科
（内科副医長）勤務
2004年 先端医療センター腎臓・血液浄化領域
グループディレクター兼務
2005年 神戸大学医学部非常勤講師兼務
2005年 神戸市立中央市民病院腎臓内科医長
2005年 京都大学医学部臨床講師兼務
2006年 神戸市立中央市民病院腎臓内科退職
2006年 京都大学大学院医学研究科
内分泌・代謝内科特任講師
2011年 京都大学大学院医学研究科
EBM研究センター特定准教授

所属学会：

日本腎臓学会（専門医指・指導医・学術評議員）
日本透析学会（専門医・指導医・評議員）
日本内科学会（認定医・指導医・近畿地区評議委員）
日本内分泌学会（代議員・評議員）、欧州腎臓学会
米国腎臓学会、日本糖尿病学会
日本心血管内分泌代謝学会（評議員）
日本抗加齢学会（専門医）、日本高血圧学会
日本循環器学会

1980年 大阪大学医学部医学科卒業
1984年 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
1984年 大阪警察病院心臓センター医員
1987年 大阪大学医学部第一内科研究生
1987年 米国スタンフォード大学（Stanford University
School of Medicine, Cardiology Division）研究員
1989年 大阪大学医学部第一内科
1995年 大阪大学医学部第一内科助手
1997年 大阪大学医学部第一内科外来医長
1999年 大阪大学大学院病態情報内科講師
2000年 大阪大学医学部循環器内科診療局長（兼務）
2002年 大阪大学大学院病態情報内科助教授
2004年 兵庫医科大学内科学講座循環器内科主任教授

所属学会：

日本内科学会
日本循環器学会（監事、Editorial board）
日本心臓病学会（理事）
日本超音波医学会（理事）
日本心エコー図学会（理事）
日本エム・イー学会（評議員）
Fellow, American College of Cardiology

「CKD治療に対するEBM研究のアプローチ」

京都大学大学院医学研究科EBM研究センター

特定准教授 笠原正登

我が国の慢性腎臓病CKD患者は約2000万人とも言われており、透析患者数が先進諸国の中でもトップクラスにあることを考えると、早急の対策が必要である。

これまで多くの腎保護効果のある薬剤が検討され、有効とされる薬剤は臨床応用されているが、透析患者の減少には至っていない。市販後薬への評価は主に大規模臨床研究を中心に行われるが、我が国である程度のクオリティを保持した臨床研究を実施する環境が欧米に比較して発達しているとは必ずしも言えない。

EBM研究を推進するのに重要と考えられているのは、①症例と割付方法（施設数と分布・ブロック）②登録期間と追跡率③プロトコルの遵守④エンドポイントの質と量⑤デザイン論文と発表内容の整合性⑥データの表示の妥当性⑦スポンサーシップと試験システム（立案と解析）⑧独立した評価システム（イベントと安全性）⑨掲載雑誌の質などであるが、何よりもその試験が、臨床的に真に効果があるかどうかを解決でき

る内容か？または実際に実行可能で参加者の知的意欲を湧き立て実りのある成果を出せるプロトコルか？ではないだろうか？

我々は、センターで初めて実施したCASE-Jにより高血圧治療におけるARBの意義について明らかにした。その中で、特にstage4のCKDでは心血管イベント発生に対するカンデサルタンの有用性を示した。また、SAKURAトライアルでは、KARTER試験の結果を踏まえて、初期糖尿病性腎症におけるシルニジピンの腎保護作用を検討した。

さらに、現在ASUCAトライアルにおいては、脂質異常症を伴うCKD患者において、アトルバスタチンがeGFRの改善に影響を及ぼすかどうかを検討している。

我々は、検診データの解析による疫学研究をもとにCKD発症に関する因子の検討を行うとともに、内臓脂肪と高血圧の関係等も検討している。

京都大学EBM研究センターは発足10年を迎え、多施設共同大規模臨床研究を中心に活動してきた。その中で、CKDを中心とした臨床研究のうち、我々が中心的にかかわってきたいいくつかのトライアルを説明し、さらに現在検討中の内容も一部紹介する。本講演会では、試験内容を中心にその成果とともに、今後の臨床研究の在り方について議論したい。

「慢性心不全における利尿薬の使い方：

J-MELODIC研究から学んだこと」

兵庫医科大学循環器内科

主任教授 増 山 理

心不全の本態はポンプ機能の低下ではなく、最近では交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系、神経体液性因子の活性化であると考えられている。そのため、現在では ACE 阻害薬、ARB と β 遮断薬が慢性心不全の基礎治療薬として位置づけられている。しかし、今もなお心不全治療に最も繁用されている薬剤は利尿薬であり、その多くがループ利尿薬である。心不全患者で退院時に肺動脈楔入圧が高い症例では予後が悪いとの報告があげられ、利尿薬により肺うっ血を除いた状態で退院することが重要であると考えられているからである。日本のガイドラインにおいても、ループ利尿薬・サイアザイド系利尿薬はうっ血を伴う患者にはクラス I として位置づけられているが、利尿薬が予後を改善するエビデンスはない。一方で、心不全患者に投与するループ利尿薬の使用量が多いほど予後が悪いとの報告があり、ループ利尿薬の副作用として、低 K 血症などの電解質異常、交感神経系や RAA 系の活性化が懸念されている。

1990 年代に短時間作用型カルシウム拮抗薬は急激な降圧により交感

神経を活性化し予後を悪化させるという報告が出され、現在では、交感神経への影響が少ない長時間作用型カルシウム拮抗薬が用いられている。同様に、ループ利尿薬においても長時間作用型であるアゾセミドは短時間作用型であるフロセミドより交感神経や RAA 系への影響が少ないことが期待され、慢性心不全例における長期連用において予後に違いがあるのではないかと考えた。そこで、我々は高血圧ラットを用いた心不全モデルで実験を行った結果、フロセミド群に比べてアゾセミド群で生命予後の有意な改善が認められた。

この仮定を臨床で実証したのが J-MELODIC 研究である。すでにループ利尿薬を連用している慢性心不全例 320 例を対象に、無作為に短時間または長時間作用型のループ利尿薬投与群に割り付け、2 年間以上にわたる予後改善効果に対する評価を行った。その結果、長時間作用型ループ利尿薬（アゾセミド）の予後改善効果が短時間作用型利尿薬（フロセミド）に比べて有意に優れていることを明らかにした。すなわち、軽症の慢性心不全例に対しては、長時間作用型のアゾセミドを使うべきと考えられた。

また、本研究のサブ解析として β 遮断薬服用の有無別で予後改善効果を比較したところ、非服用例ではフロセミド群の心不全死、突然死がアゾセミド群と比較して増加傾向にあった。

以上の知見から、慢性心不全に対して短時間作用型ループ利尿薬フロセミドで治療している場合には、長時間作用型ループ利尿薬アゾセミドに変更することが望ましいと考える。

本講演では J-MELODIC 研究の結果も含め、慢性心不全治療における利尿薬の使い方にも言及したい。