

研究計画書

研究課題 慢性心不全急性増悪における木防已湯の有用性の検討

1. 目的

慢性心不全急性増悪に対しては一般に西洋医学による治療が主体であり、クリニカルシナリオや Nohria-Stevenson 分類、基礎疾患に従って強心薬、血管拡張薬、利尿薬等が用いられる。しかしこれらの治療だけでは軽快には至らない症例もあり、十分に体液量の調節や血清 BNP (brain natriuretic peptide) 濃度の低下が得られず、退院後早期に再入院となる症例も少なくない。また、高齢心不全患者においては急性増悪を契機とした入院後のベッド上安静が長期になると廃用性障害を来し社会復帰が困難になる症例も多い。

当院では西洋医学だけでは改善困難な症例に対し、木防已湯や五苓散などの漢方薬を併用して軽快に至った症例をこれまでに経験していることから、木防已湯の有用性に関して後ろ向き検討を行ったところいずれも木防已湯の投与で心不全が軽快したことを報告した（日本東洋医学雑誌 67(2), 169-177, 2016）。しかし、この研究は後ろ向き研究であり対照群もおいていないため、木防已湯の心不全に対する効果を検討するにあたっては従来治療群を対照とした前向き研究が必要である。

以上の経過を踏まえ、木防已湯の投与により無作為割付前向き研究でその有用性が示されれば、今後の心不全治療における新たな治療選択肢が生まれる可能性があると考え、本研究を計画した。

2. 方法

* 研究者

所属 循環器科 職名 循環器科部長 氏名 江崎 裕敬

* 共同研究者

所属 循環器科 職名 循環器科医長 氏名 谷脇 正哲

* 被験者

被験者の募集及び説明は江崎が中心となって実施する。まず研究に関する説明文書を手渡し、それにしたがって口頭で詳しく説明した後、書面で同意を得ることのできた慢性心不全急性増悪患者 40 名に対して実施する。事前に詳細に問診を行い、下記の除外基準を満たさないことを確認する。さらに研究開始当日も被験者には問診及びバイタル測定を実施し、参加の可否については研究チームでカンファレンスを行い、入念に検討する。

* 対象

慢性心不全急性増悪患者で、当院に入院加療が必要となった症例のうち文書による本研究への参加の同意が得られた患者 40 名（有効性を証明するためのサンプルサイズ不明のため本研究はパイロット研究として行う）

除外基準：

- （1）20 歳未満の未成年
- （2）来院時ショック状態もしくは気管内挿管が必要で口頭による同意が得られない患者
- （3）妊娠中もしくはその可能性のある患者
- （4）内服薬の経口投与が不可能な患者
- （5）シナモンアレルギーのある患者（木防已湯の成分に桂皮が含まれるため）。
- （6）入院時起座呼吸のため、必要な検査や体重測定が出来ない患者
- （7）その他主治医が対象として不適切と判断した患者

* 試験手続き

患者入院後、心不全の急性期加療を施行し、口頭による同意が得られた際、本研究の内容について口頭および文書で説明し、同意を得る。対象を木防已湯投与群及び対照群に、無作為割付ソフトを用いて無作為に割り付ける。主治医は文書による同意が得られたら、所沢ハートセンター循環器科江崎まで、研究対象である被験者の臨床的特徴を通知し、研究チームによる被験者としての適格性について慎重に検討し

た後、木防已湯投与群に対してはツムラ木防已湯エキス顆粒（医療用）7.5g 分 3 を標準用量として投与開始し、並行して標準的心不全加療を継続する。用量の増減に関しては主治医の判断に任せる。対照群は通常通りの心不全に対する標準的加療を行う。研究への組入は入院後 24 時間以内に行う。入院時から退院時までの全身の辛さを指標としたビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて患者の心不全症状を評価し、入院 10 日目もしくは退院時いずれか早い方の VAS および、入院時からの体重減少を主要評価項目とする。また、心不全の生化学的指標である血清 BNP 濃度低下の程度、心臓超音波検査における各種パラメーターの変化、末梢浮腫の程度を入院時と退院時で測定し、副次評価項目とする。木防已湯投与群において副作用など有害事象が生じた場合、被験者にはすみやかに投与を中止し、必要な処置を講ずる。

* 木防已湯

本研究ではツムラ木防已湯エキス顆粒（医療用）を用い、通常投与量である 7.5g 分 3 を食前又は食間に投与し、必要に応じて投与量を調整する。

* VAS

左端に「まったくつらくない」右端に「想像できる最高のつらさ」と記載した長さ 10cm の直線を用意し、患者にどこに該当するか線を引いてもらう。その線の位置を左端から測定した長さを mm 単位で記載し、VAS とする。VAS の記入は入院後毎日朝 1 回行う。

* 心臓超音波検査

通常の診療どおりに心臓超音波検査を入院時に行う。入院 10 日目もしくは退院前日のいずれか早い日に心臓超音波検査を行う。必須測定項目としては左室駆出率（Teichholtz 法）、収縮末期左房径、拡張末期／収縮末期左室径、拡張末期期心室中隔壁厚、拡張末期左室後壁壁厚、下大静脈径とし、その他は通常の院内ルーチン検査を行う。

* 末梢浮腫の程度の評価

末梢浮腫の程度は看護記録上の浮腫 (-) (±) (+) (++) (+++) を数値化して0～4に変換し評価する。

* 実験に伴う危険

木防已湯の投与は保険診療でも承認されており、漢方薬投与以外の標準心不全加療は通常診療どおりであることから倫理上の問題はないものと考えられる。木防已湯は通常保険診療で投与可能な薬剤であり、当研究における危険度の上昇は推定しがたいが、もし何らかの不測の事態が出現した場合には被験者の希望によりいつでも実験を中断できるものとし、万一重篤な副作用が出現した際には、当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行う。また、本研究に伴い何らかの保障の必要性が生じた場合、金銭的補償はない。

* 個人情報の取扱い

本研究は個人情報の保護に細心の注意を払って行う。得られた個人情報は厳重に管理し、公的な発表に際しては匿名化を行い個人が決して特定されないように留意する。

3. 研究費等

本研究では通常の保険診療範囲内の研究であることから特別な研究費負担の想定はしていない。

4. 研究期間

倫理委員会承認後3年間で予定（ただし、被験者がすみやかに集まれば2年以内に終了すると考える）。尚、研究結果については年に1回所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告する。

慢性心不全急性増悪に対する木防已湯の有用性の検討

説明文書

1 はじめに

本研究への参加はあくまでも任意であり、参加に同意しなくても全く不利益を被ることはありません。また、一度研究に同意をしたとしても、いつでも不利益を被ることなく撤回することができます。尚、本研究は慢性心不全が急に悪くなった（急性増悪）ために入院された方を対象として計画されたものです。

2 研究の背景

慢性心不全の患者さんにおいては、お薬の内服が症状を改善し、寿命を延ばすことが分かっています。しかし、このような薬をきちんと内服していても心臓の状態が悪くなって呼吸が苦しくなったり、体がむくんだりすることがあります。このような状態を慢性心不全の急性増悪と呼び、多くの場合入院が必要です。このような場合の治療薬として、血管拡張薬や強心薬、利尿薬などが使われますが、必ずしもこのような「西洋薬」だけではなかなかよくなることはありません。このような場合は特殊なペースメーカーや呼吸を助けるマスクなどを使って少しでもよくなるように治療をします。そこでわれわれは、何とかお薬だけで早く

心不全が改善するように様々な取り組みを行っていますが、その中で当院では漢方薬やサプリメントを使った心不全の治療も行っております。これまで当院で行った治療で、^{もくぼういとう}木防已湯という漢方薬を服用していただいた患者さんのデータを振り返ってみると、通常の西洋薬治療だけではなかなかよくならなかった患者さんたちのうち、この漢方薬の内服で元気になられた患者さんがいるという印象があります。しかし、よくなった患者さんについて後から振り返っても、本当に漢方薬が心不全をよくしたのか、あるいは標準的な治療だけでも自然とよくなっていたのかがわかりません。標準的な治療に漢方薬を追加することで、本当にメリットがあるかどうかは、標準的な治療を受ける患者さんと、標準的な治療に加えて漢方薬を内服する患者さんとで比べてみなくてはわかりません。そこで今回われわれは、慢性心不全の急性増悪で入院治療が必要な患者さんのうち、研究にご協力いただける患者さんに対して、漢方薬の内服の効果を検討することにしました。

3 ^{もくぼういとう}木防已湯（もくぼういとう）とは

中国の後漢の時代（三国志よりちょっと前の時代です）に、張仲景という人物が書いた^{きんきようりやく}金匱要略という漢方薬治療の本に登場し、現在でも保険診療で心不全の治療に使われている、歴史的に広く有効性が認められたお薬です。この漢方薬は石膏・桂皮・防已・人參という生薬からできており、実際当院ではこれらを顆粒状にしたツムラ^{もくぼういとう}木防已湯エキス顆粒（医療用）を白湯と共に服用していただいています。この漢方薬に特徴的な副作用はありませんが、成分に^{けいひ}桂皮という生薬が入っており、シナモンアレルギーの方は服用しないほうがよいとされています。また、食欲不振や胃もたれ・下痢などが起こることがあるので、このような症状

が出た場合は、服用する量を減らす方が良いとされています。

4 本研究の目的

この研究では、慢性心不全の急性増悪で入院治療が必要な患者さんに木防已湯^{もくぼういとう}を併用することでメリットがあるか否かを検討します。もし、この研究で木防已湯^{もくぼういとう}の心不全に対する効果が証明されれば、今後の心不全治療に対して新しい治療手段となる可能性があります。

5 研究担当者

研究は以下の者で実施します。

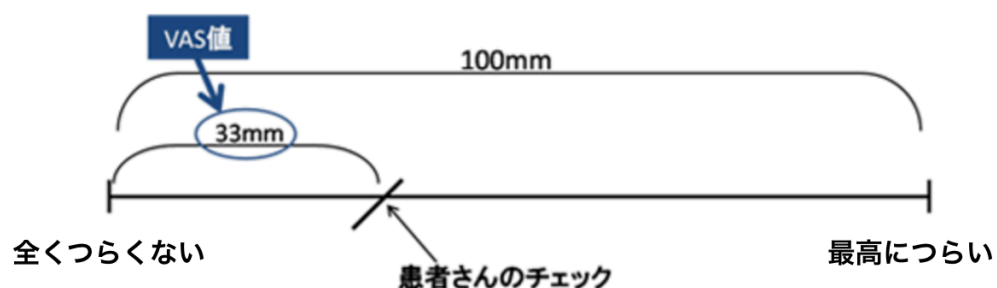
主任研究者 所属 所沢ハートセンター 職名 循環器科部長 氏名 江崎 裕敬

分担研究者 所属 所沢ハートセンター 職名 循環器科医長 氏名 谷脇 正哲

6 方法及び期間

慢性心不全の急性増悪で入院治療が必要な患者さんに対し初期治療をしてある程度楽になった後に、この研究に参加するかどうか質問します。ご同意をいただいた後、木防已湯^{もくぼういとう}を飲むか飲まないかはコンピュータによりどちらかに振り分けます。もし、どちらかの治療をご希望の場合はお申し出いただき、ご遠慮なく研究への参加をお断り下さい。たとえお断りされたとしても、あなたに不利益が生じることはありませんし、今後の心不全の治療に何ら影響はありません。入院中は通常の診療と同様に採血や心臓超音波検査がありますが、そういった心不全に関する指標の改善具合や、体重やむくみがどのくらいよくなったかについて検

討します。また、心不全の治療においては、体全体の「つらさ」の評価も大事です。しかし、一般的に「つらさ」を表す客観的な指標がありません。そこで今回の入院中は体の「つらさ」を数値で表せるよう、ヴィジュアルアナログスケールという指標を用います。ヴィジュアルアナログスケール（VAS）とは下の図のように



「つらさ」を数値で表します。この値を用いて、つらさがどれくらいよくなっているかを比べていきます。

入院期間は心不全の症状や治療法によって変わるのでこの研究に参加することで期間が変わることはありません。また、採血や心臓超音波・レントゲンなどの検査の頻度も、通常の入院と変わりません。

6 本研究のメリット・デメリット等について

本研究のメリットとしては、^{もくぼういとう}木防已湯の心不全に対する効果を、これから治療を行う患者さんに対して評価することで、今後の心不全の治療法の発展に役立てることができるといことです。

デメリットとしては、^{もくぼういとう}木防已湯という漢方薬が体質に合わなかったりした場合に下痢や食欲不振などが出現する可能性があるということです。この場合はすぐに投薬を中止しま

す。

本研究の成果により特許権が生み出される可能性は極めて少ないと考えられますが、特許権等が生み出された場合の帰属先は所沢ハートセンターとなります。

本研究から生じた貴重なデータは論文・教科書・学会発表等の形で学術的用途に供されますが、その際は被験者の方の個人情報に留意し、個人を特定できないようにした上（匿名化）で本研究の成果を公表させていただきます。また、本研究の結果については、年に1回所沢ハートセンターの倫理委員会にその進捗状況を報告します。

7 本研究のサポート体制について

我々は試験に伴って突発的な事故が起こらないよう細心の注意を払いますが、万一不測の事故が生じた場合は当方において保険診療の範囲内で万全の処置を行ないます。尚、本研究に伴い何らかの補償の必要性が生じた場合、所沢ハートセンターが金銭的補償を行うことはありません。

8 本研究に係る資金について

本研究は全て通常の保険診療の範囲内で行われる研究のため、特別な資金が必要になることはありません。

説明日時 平成 年 月

日

説明者 所沢ハートセンター

印

住所 〒359-1142 埼玉県所沢市上新井 2-61-11

所沢ハートセンター

電話：04-2940-8611

研究協力同意の取り消し請求書

研究責任者

電話番号 04-2940-8611

江崎 裕敬 宛

FAX番号 04-2940-8613

郵便番号 359-1142

所沢市上新井2-61-11 所沢ハート

センター

私は、「慢性心不全急性増悪に対する木防已湯もくぼういとうの有効性の検討」について研究協力の同意をいたしました。研究協力の同意を取り消します。なお、提供した調査資料は、速やかに破棄してください。

差し支えなければ、同意を取り消される理由をお書きください。

氏名の欄にご自分でお名前をお書きの上、研究責任者宛てに郵送またはFAX でお送りください。

平成 年 月 日

氏名（自署）

住所

同意書

所沢ハートセンター院長 殿

件名： 慢性心不全急性増悪に対する^{もくぼういとう}木防已湯の有効性の検討

平成 年 月 日 所沢ハートセンター 医師 氏名

より

- 1 研究の目的・方法
- 2 予想される効果及び副作用
- 3 同意しない場合でも不利益を受けないこと。
- 4 同意を撤回した場合でも不利益を受けないこと。
- 5 人権、その他保護について配慮されていること。
- 6 研究に参加した場合の費用など。

について、説明文書に基づき、十分説明を受け、理解しましたので、自らの意思でこの研究へ参加することに同意します。

同意年月日 年 月 日

氏名