

研究計画書

研究課題 体液貯留に対する五苓散の臨床効果の検討

1. 目的

慢性心不全の増悪などを原因とする体液貯留患者に対して現時点では利尿剤の投与が広く行われるが、腎機能を進行性に悪化させたり、電解質を喪失させたりすることに起因する有害事象がしばしば生じる。また、心不全による心腎連関や全身性炎症症候群などで尿量低下をきたした際は、サードスペースに体液が貯留し、静注利尿剤が無効であることもある。また、トルバプタンは腎機能悪化や電解質の喪失をきたさない薬剤として有用であるが、自由水の急激な喪失により高ナトリウム血症を来す恐れがあるため、頻回の血清電解質測定や飲水の励行が必要であり、鎮静中の重症患者など意思の疎通が取れない場合投与は禁忌となっている。一方、五苓散は東洋医学における水毒の状態を改善する処方として古くから用いられており、安全性はすでに確立されている。脱水状態ではサードスペースから血管内に水を移動させ、溢水状態では体外への水分排泄を促すという、心不全治療薬として合理的な作用があるとされている。五苓散投与によりサードスペースへの水分貯留を抑制できれば、電解質異常や腎機能障害を引き起こすことのない体液管理につながり、その結果、他の利尿薬の投与量を減らせる可能性があり、心不全治療における新たな治療戦略の創出が期待できる。

2. 方法

* 研究者

所属 循環器科 職名 部長 氏名 江崎 裕敬

* 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対象において試験を実施する。気管内

挿管中や鎮静中など本人から同意を得られない状況の場合は親族等代理の者に説明し、同意を得る。事前に問診を行い、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

体液貯留のために利尿剤の経静脈投与（静注）が必要な入院患者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（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）。体液貯留の臨床的判定は、末梢浮腫、胸水、腹水のいずれかの存在をもって判定する。また、尿道カテーテルが留置され、尿量測定が可能な患者を対象とする。

除外基準：

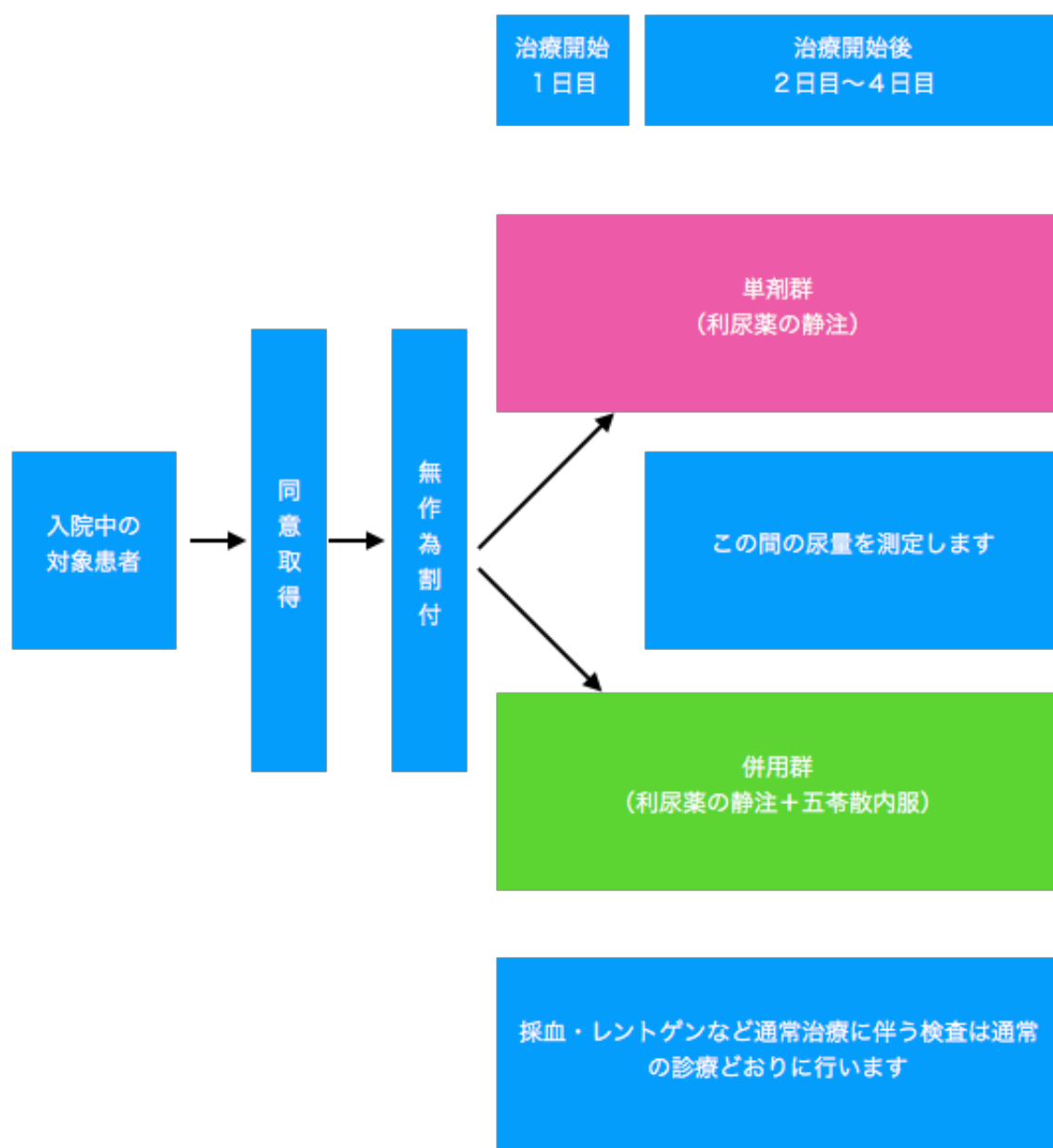
- （1）20 歳未満の未成年
- （2）シナモンアレルギーのある患者
- （3）妊娠中もしくはその可能性のある女性
- （4）内服薬の経口投与が不可能な患者
- （5）慢性腎不全維持透析患者で自尿のない患者
- （6）急性腎障害のために乏尿を呈し、利尿薬に対する反応が期待できない患者
- （7）他の介入試験に参加中のもの
- （8）その他主治医が対象として不適切と判断した患者

* 試験手続き

対象をフロセミド静注群（単剤群）、またはフロセミド静注／五苓散併用群（併用群）に、無作為割付ソフトを用いて無作為に割り付ける（図）。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、単剤群に対してはフロセミド静注を、併用群についてはフロセミドの静

注とともにツムラ五苓散エキス顆粒（医療用）7.5g分3（必要に応じ用量調整）を投与する。フロセミドの用量・投与回数に関しては主治医の判断に任せる。独力による薬剤の内服が困難なため経鼻胃管から投与する場合は微温湯にツムラ五苓散エキス顆粒を溶解させた後、冷蔵庫で冷やしてから投与する。また、当該疾患入院中において、フロセミド静注を未だ行っていない患者を対象とする。併用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。

(図)



* 評価項目

(1) 主要評価項目

試験開始日の翌日から3日間の尿量を主要評価項目とする。

(2) 副次評価項目

血清クレアチニン値、電解質、肝酵素、体重、浮腫の程度（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

本試験における治療はすべて保険診療範囲内であり、心不全における五苓散投与の利益および不利益は知られていないため、投与非投与の無作為化に倫理上の問題はないものと考えられる。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試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

2018年4月から3年間を予定（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。

体液貯留に対する^{ごれいさん}五苓散（漢方薬）の臨床効果の検討

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、本研究はむくみや胸水などの体液貯留のために利尿剤の点滴注射を必要とされる方を対象として計画されたものです。

2 研究の背景

慢性心不全などの病気でからだに水が溜まってしまいうことを体液貯留と呼びます。具体的には足や顔のむくみが出たり、本来水の溜まる場所ではない肺の外側に水が溜まったり（胸水）、お腹の中に水が溜まったり（腹水）する状態のことです。このような場合、通常は利尿薬というお薬を使い尿を多めに出すことにより体液貯留を改善します。利尿薬には飲み薬と点滴薬があり、当初飲み薬で治療しますが、効果が十分でない場合、点滴が必要になります。利尿薬の点滴の量が増えると体の中の電解質（ナトリウムやカリウムなどのミネラル）バランスが崩れたり、腎臓の機能が悪化したりすることがあります。また、腎臓に届く血液の量が十分でない場合、利尿薬が全く効かないこともあります。

いわゆる西洋薬である利尿薬の欠点を補う可能性が漢方薬に期待されています。漢方治療の分野では体に余分な水がたまる状態あるいは脱水状態のような水分バランスの異常な状態を“水毒”と呼び、その治療薬として“五苓散”という薬が昔から使われてきました。近年の科学的な研究により、五苓散には体の余分な部分にたまった水を体外に排出し、逆に脱水状態の時は水分を体に蓄えようとする働きがあることがわかってきました。利尿薬の効果が乏しくても、五苓散を併せて投与することでしっかり尿が出るようになれば、利尿薬の増量による副作用を防ぐことができるかもしれません。しかし、現状では漢方薬の有効性が十分に分かっていないため、体液貯留がある患者さまに漢方薬を使う治療は行われておりません。そこで我々は、利尿薬に加えて五苓散を投与することにより尿量および利尿薬の投与量に変化があるかどうか調べる研究を計画しました。

3 五苓散（ごれいさん）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傷寒論^{きんきょうりやく}や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水毒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。この漢方薬は沢瀉^{たくしゃ}・猪苓^{ちよれい}・茯苓^{ぶくりょう}・蒼朮^{そうじゆつ}（もしくは白朮^{びやくじゆつ}）・桂皮^{けいひ}という生薬からできしており、実際当院ではこれらを顆粒状にしたツムラ^{ごれいさん}五苓散エキス顆粒（医療用）を冷水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、成分に桂皮^{けいひ}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言われています。その他、この薬に特異的な副作用はあまり報告されておりませんが、どのような薬剤でも起こりうる薬疹や検査値異常（肝機

能の異常など) が認められた場合は内服を中止して様子を見ます。

4 本研究の目的

この研究では、心不全などで入院治療が必要な患者さまのうち、体液貯留のために利尿薬の点滴が必要な患者さまに対して五苓散を併用することでメリットがあるか否かを検討します。もしこの研究の結果から五苓散の効果が証明されれば、体液貯留の新しい治療法がひろが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

6 方法及び期間

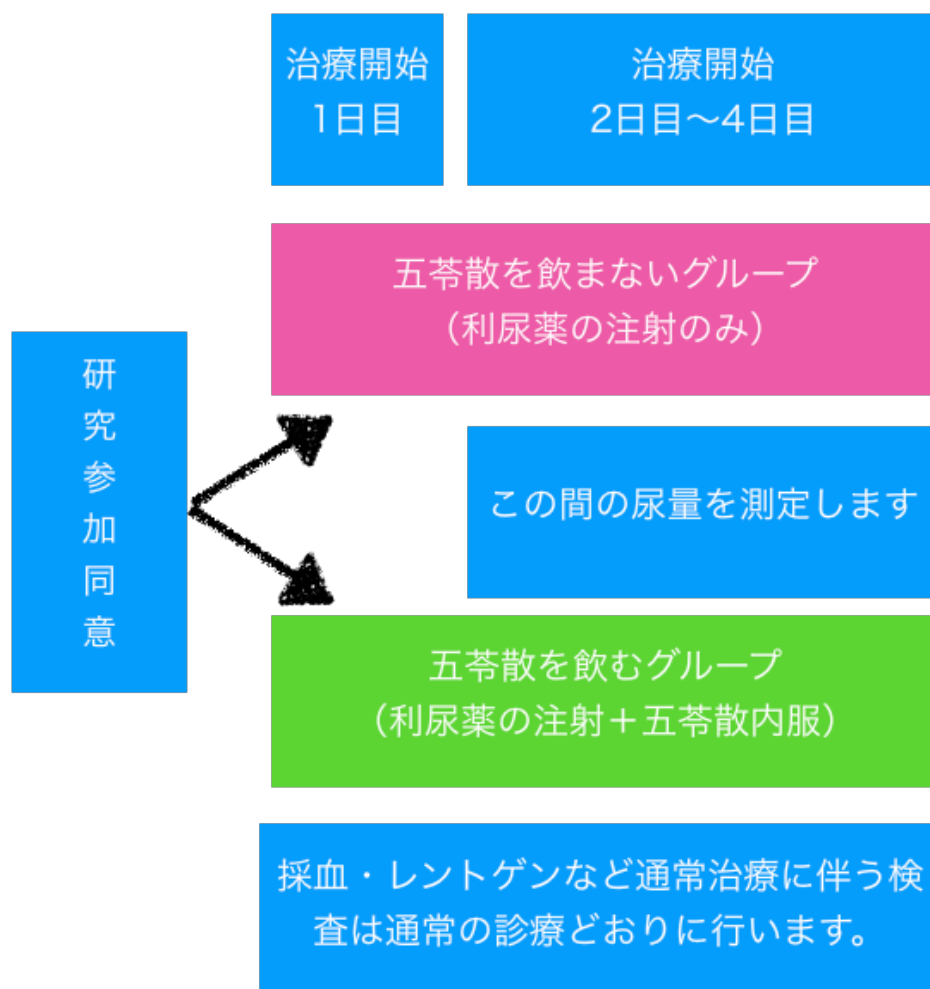
ご同意をいただいた後、五苓散を飲むか飲まないかはコンピュータによりどちらかに振り分けます。五苓散を飲むグループは、通常治療（利尿薬の注射）に加え、五苓散を内服して頂き、五苓散を飲まないグループは、通常治療（利尿薬の注射）のみを行います。もし、どちらかの治療をご希望の場合はお申し出いただき、ご遠慮なく研究への参加をお断り下さい。たとえお断りされたとしても、あなたに不利益が生じることはありませんし、今後の治療に何ら影響はありません。同意いただいてからの治療の流れは図のようになります。

入院中は通常の診療と同様に採血や体重測定、尿量のチェックなどを行います。これらがどの程度良くなったかを測定いたします。尿量は同意いただいた翌日から3日間の量を評価いたします(図)。その後は病状に応じて通常の治療を行い、五苓散の内服を続けるかやめるか、もしくは新しく始めるかどうかは、患者様の

ご希望や主治医の判断により決めさせていただきます。

入院期間は入院の原因となったもと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退院がおくれることはございません。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。

この研究は2018年4月から3年間で、40名の患者様を対象に行われます。



(図)

7 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、五苓散の体液貯留に対する効果を、これから治療を行う患

者さまに対して評価することで、今後の体液貯留の治療法の発展に役立てることができる
ということです。特に心不全で繰り返し入院が必要になるような患者さまには大きな貢献
ができると考えます。

デメリットとしては、五苓散という漢方薬が体質に合わなかったりした場合に発疹など
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じる可能性は極めて少ないと考えられますが、特許権等
が生じ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。

8 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。

9 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、「体液貯留に対する五苓散の臨床効果の検討」について研究協力の同意をいたしました
が、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： 体液貯留に対する五苓散の臨床効果の検討

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