

◆ [web 版資料30 エビデンスの収集と選定 CQ5 4-1～4-10, キーワードと文献, 推奨文草案]

※項目をクリックすると該当ページへとジャンプいたします

[4-1 データベース検索結果医中誌](#)

[4-1 データベース検索結果 Pubmed](#)

[4-2 文献検索フローチャート](#)

[4-3 2次スクリーニング表_1](#)

[4-3 2次スクリーニング表_2](#)

[4-4 引用文献リスト_1](#)

[4-4 引用文献リスト_2](#)

[4-5 評価シート介入研究](#)

[4-6 評価シート観察研究](#)

[4-7 評価シートエビデンス総体](#)

[4-8 定性的システマティックレビュー](#)

[4-9 メタアナリシス](#)

[4-10 SR レポートのまとめ](#)

[キーワードと文献](#)

[推奨文草案](#)

資料作成：日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会およびシステマティックレビューチーム

本資料を無断で、複製、転用などする事を禁じます。なお、資料の内容を雑誌、書籍、CD-ROM 等へ転載、掲載する場合は、事前に 一般社団法人 日本痛風・核酸代謝学会へご連絡ください。

4-1_データベース検索結果 医中誌

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」第3版
CQ	CQ05 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？
データベース	医学中央雑誌
日付	2017年3月11日(土)

#	検索式	文献数
#01	高尿酸血症/TH	5922
#02	痛風/TH	5114
#03	高尿酸血症/TA or 尿酸過剰血症/TA or 痛風/TA or 尿酸結晶沈着症/TA	10021
#04	"Uric Acid"/TH	7472
#05	"Uric Acid"/TA or 尿酸/TA or urate/TA	15798
#06	心不全/TH	50844
#07	心不全/TA or 心疾患/TA or 心臓機能不全/TA or 右室不全/TA or 右心室不全/TA or 右心不全/TA or 左室不全/TA or 左心室不全/TA or 左心不全/TA or 不全心/TA or 発作性呼吸困難/TA or 心腎症候群/TA or 心臓性浮腫/TA	96927
#08	痛風抑制剤/TH	10165
#09	("Xanthine Oxidase"/TH) and (SH=拮抗物質・阻害物質)	268
#10	痛風抑制剤/TA or 痛風抑制剤/TA or 抗痛風薬/TA or 痛風治療薬/TA or 痛風抑制薬/TA or 尿酸降下薬/TA or 尿酸生成抑制薬/TA or 尿酸降下剤/TA or 尿酸生成抑制剤/TA or 尿酸産生抑制薬/TA or 尿酸産生抑制剤/TA or 尿酸低下薬/TA or キサンチンオキシダーゼ阻害薬/TA or キサンチンオキシダーゼ阻害剤/TA or 尿酸排泄促進薬/TA or 尿酸排泄促進剤/TA or allopurinol/TA OR アロプリノール/TA or apazone/TA or アパゾン/TA or benzbromarone/TA or ベンズブロマロン/TA or benziadarone/TA or ベンズヨーダロン/TA colchicine/TA or コルヒチン/TA or febuxostat/TA or フェブキソスタット/TA or halofenate/TA or ハロフェナート/TA or indacrinone/TA or インダクリノン/TA or indomethacin/TA or インドメタシン/TA or lesinurad/TA or レシンウレアド/TA or "MK 473"/TA or naproxen/TA or ナプロキセン/TA or probenecid/TA or プロベネシド/TA or pyranoprofen/TA or プラノプロフェン/TA or sulfipyrazone/TA or スルフィンピラゾン/TA or ticrynafen/TA or チクリナフェン/TA or tisopurine/TA or チソプリン/TA or traxanox/TA or トラキサノクス/TA or zoxazolamine/TA or ゾキサゾラミン/TA	6370
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5) and (#6 or #7) and (#8 or #9 or #10)	67
#12	#11 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH)	2
#13	#11 and (RD=メタアナリシス)	0
#14	#11 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA)	0
#15	#11 and 診療ガイドライン/TH	4
#16	#11 and (RD=診療ガイドライン)	0
#17	#11 and 診療ガイドライン/TA	0
#18	#12 or #15	6
#19	#11 and ランダム化比較試験/TH	5
#20	#11 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#21	#11 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	1
#22	(#19 or #21) not #18	5
#23	#11 and 疫学的方法/TH	26
#24	#11 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	3
#25	(#23 or #24) not (#18 or #22)	19

4-1 データベース検索結果 Pubmed

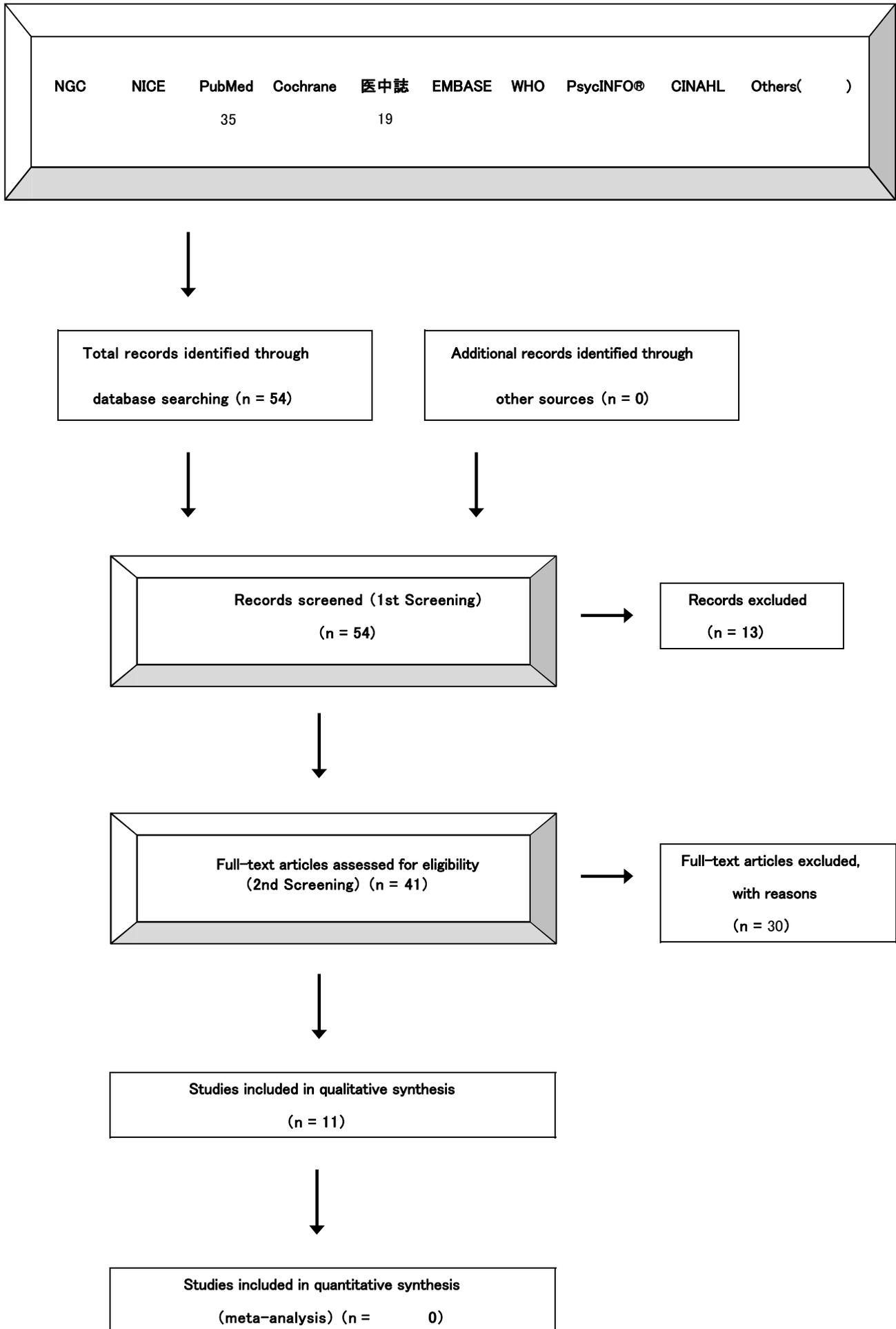
【4-1 データベース検索結果】

タイトル	「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」第3版
CQ	CQ05 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？
データベース	Pubmed, Cochrane
日付	2017年3月11日(土)

#	検索式	文献数
#01	"Hyperuricemia"[MH]	2,474
#02	hyperuricemia*[TIAB] OR hyperuricaemia*[TIAB] OR hyperuricemic*[TIAB] OR hyperuricaemic*[TIAB]	6,711
#03	"Gout"[MH]	10,736
#04	gout[TIAB] OR gouty[TIAB]	11,492
#05	"Uric Acid"[MH]	21,610
#06	uric acid*[TIAB] OR urate*[TIAB]	27,839
#07	"Heart failure"[MH]	100,464
#08	heart failure*[TIAB] OR failed heart*[TIAB] OR cardiac failure*[TIAB] OR heart decompensation*[TIAB] OR myocardial failure*[TIAB] OR cardio-renal syndrome*[TIAB] OR cardiorenal disease*[TIAB] OR cardiorenal syndrome*[TIAB] OR paroxysmal dyspnea*[TIAB] OR cardiac edema*[TIAB]	146,392
#09	"Gout Suppressants"[MH]	2,929
#10	"Gout Suppressants"[PA]	56,571
#11	"Xanthine Oxidase/antagonists and inhibitors"[MH]	1,578
#12	antigout agent*[TIAB] OR antihyperuricemic*[TIAB] OR uricosuric drug*[TIAB] OR uricosuric agent*[TIAB] OR uricosuric medicine*[TIAB] OR urate lowering therap*[TIAB] OR urate lowering drug*[TIAB] OR urate lowering agent*[TIAB] OR urate lowering medicine*[TIAB] OR xanthine oxidase inhibitor*[TIAB] OR gout suppressant*[TIAB] OR allopurinol*[TIAB] OR apazone*[TIAB] OR benzbromarone*[TIAB] OR benziodarone*[TIAB] OR colchicine*[TIAB] OR febuxostat*[TIAB] OR halofenate*[TIAB] OR indacrinone*[TIAB] OR indomethacin*[TIAB] OR lesinurad*[TIAB] OR MK 473*[TIAB] OR naproxen*[TIAB] OR probenecid*[TIAB] OR pyranoprofen*[TIAB] OR sulfipyrazone*[TIAB] OR ticrynafen*[TIAB] OR tisopurine*[TIAB] OR traxanox*[TIAB] OR zoxazolamine*[TIAB]	64,289
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8) AND (#9 OR #10 OR #11 OR #12)	136
#14	#13 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	129
#15	#14 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "meta-analysis"[TIAB])	2
#16	#14 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "systematic review"[TIAB])	0
#17	#14 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[MH] OR guideline*[TIAB])	4
#18	#15 OR #17	6
#19	#14 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH] OR random*[TIAB])	33
#20	#14 AND ("Clinical Study"[PT] OR "Clinical Studies as Topic"[MH] OR clinical trial*[TIAB] OR observational stud*[TIAB])	37
#21	(#19 OR #20) NOT #18	42
#22	#14 AND ("Epidemiologic Studies"[MH] OR "Epidemiologic Methods"[MH] OR "Study Characteristics"[PT] OR cohort stud*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR case control*[TIAB])	72
#23	#22 NOT (#18 OR #21)	35

4-2.文献検索フローチャート

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



4-3 2次スクリーニング表 1

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
25444231	Systematic Review	①心不全患者1760人②心不全患者4785人③66歳以上の心不全患者25090人	①allopurinol投与量別、期間別に②投与頻度、投与量別に③Exposure:allopurinol投与期間、用量	①allopurinol非投与と比べて②allopurinol非投与と比べて③非投与と比べて	①高用量群は総死亡、入院を減少。低用量群は死亡を増加②低用量群はincident 群は総死亡、心血管死、心血管病再発が増えた。Prevalent群は心血管死が増えた。高用量群は低用量群に比べて総死亡が減少。③allopurinol投与の有無と心不全再入院、死亡は有意差無し。痛風の既往がある群では、心不全再入院、死亡を減少させた。	要参考	Systematic Reviewただし、本引用には言語(POL)が問題
23725772	Meta Analysis	11の研究から21373人を登録。	10813人の尿酸降下薬投与群は	10560人のコントロール群と比べて	尿酸値の変化と総死亡、MI、脳卒中、心不全、心血管死は差がなかった。	要参考	引用するか要検討
26957281	RCT	非高尿酸血症の心不全患者125例	治療群(allopurinol300mg, 62人)は	コントロール群(63人)と比べて	NYHAを改善、BNP低下、LVDd低下、LVDs低下、EF、FMD、TNF- α を改善させた。	要検討	研究の質と症例数
26297226	観察研究	HFpEF患者424人を尿酸値を元に2群に分けた	UA7以上(254人)	UA7未満(170人)	高UA群はHT、DM、HL、AF、利尿剤使用が多い。高UA群はCAVIが高値、運動耐用量が低い。高UA群はHb低値、BNP高値、腎機能低下。高UA群は心血管死、総死亡が多い。多変量解析で高UAは総死亡のリスク。	採用	観察研究
26102831	RCT	mild-moderate心不全患者73人	治療群36人、allopurinol 300mg, 3ヶ月	対照群37人	AI、PWVに差はなかった。	除外	学会抄録かつ最終報告未発表
25986447	RCT	UA9.5以上の心不全患者253人	allopurinol最大600mg, 128人, 24週	対照群, 125人	臨床状態、運動耐用量、QOL、左室形態、左室駆出率の改善なし。	採用	EXACT-HF結果。害についても言及あり。本採用の1つ。
25595565	RCT	CKD患者113人	allopurinol100mg, 57人	対照群, 56人	腎イベント、心血管イベント(MI, 冠血管再建、AP、CHF、脳血管障害、PAD)を減少	除外	腎予後対象のため
25180131	Systematic Review 1683論文のうち、5論文をreview。最終の3論文は全て腎予後を見たもの					除外	腎予後対象のため
23861505	プロトコル論文					除外	プロトコル論文
21264183	RCT	NYHA3-4の収縮不全患者、59名	allopurinol300mg, 36週。冠疾患患者34人、DCM患者25人。	対照群20人と比べて	全体の有意差なし。疾患毎にConと比較LEF、Tei index、E/AIに有意差なし。	要参考	サンプルサイズに懸念
21145258	RCT	NYHA2-3、LVEF<40%の74人	Atorvastatin20mg+allopurinol300mg, 32人, 4週	Atorvastatin20mg, 38人, 4週	両群ともMDA、SOD、MMP9、内皮機能、運動耐用量はベースラインより改善したが、群による差なし。	除外	研究デザインに問題
21095282	PRAISE試験のサブ解析	NYHA3b-4、LVEF<30%の1152人	allopurinol併用の115人	対照群をUALレベルで4群に分けた	allopurinol群と最高4分位群は、男性が多く、心不全重症度が多く、死亡が多かった。	要参考	サブ解析の取り扱いを要検討
20696962	後ろ向きコホート内ケースコントロール	心不全の診断で退院した25090人を2.1年観察。14327人の心不全再入院、死亡。11674人の死亡。	痛風発作の有無で比較。Allopurinol使用有無で比較		痛風発作既往は心不全再入院、死亡のリスク。Allopurinol長期用は心不全再入院、死亡と関連なし。Allopurinol長期用は痛風歴のある患者に限って、心不全入院、死亡、総死亡も減少させた。	採用	ただし、後方視的研究
19933411	横断研究と2重盲検クロスオーバー	NYHA2-3の心不全患者82人	高UA血症の14人にbenzbromarone50mgでクロスオーバー	健常者16人	CHF患者は尿酸高値、尿酸排泄低下。BenzbromaroneでBNP、LVEF、echo改善なし。インスリン抵抗性、TNF- α 低下。	採用	ただし、アウトカムはバイオマーカー
18549913	RCT	NYHA3-4の収縮不全405人	oxypurinol600mg, 203人, 24週観察	対照群, 202人	臨床症状改善なし。総死亡、CV死亡、入院、心不全入院の改善なし。	採用	OPT-CHF。本採用候補。
17130343	①RCTクロスオーバー用量試験②probenecid投与試験	NYHA2-3の心不全患者	①allopurinol 300mg or 600mg のクロスオーバー4週, 30人②probenecid1000mg, 4週, 26人	対照群	高用量allopurinol投与で血管内皮機能改善。probenecidでは改善なし	要参考	サンプルサイズに懸念
16952781	RCT	NYHA2-3の心不全患者60人	oxypurinol, 600mg, 30人, 1ヶ月	対照群, 30人	LVEFは改善傾向。LVEF40未満に限定すると、EF、LVMI改善。運動耐用量は変わりなし。	要参考	観察期間、サンプルサイズ、脱落の多さに懸念

15500398	プロトコル論文					除外	プロトコル論文
12045167	①急性効果②クロスオーバー試験	心不全患者で正常UA10人、高UA9人	①allopurinol持続静注、19人②allopurinol300mg、15人、7日。1人は痛風発作で脱落	①生食持続静注②クロスオーバー	①高UAの患者の内皮機能改善②血流改善	除外	対象者とアウトカムに問題
11318768	RCTクロスオーバー	NYHA2-4の心不全患者16人	allopurinol100-300mg(腎機能別)、2ヶ月	プラセボ	心拍変動に差なし	除外	アウトカムに問題
25660249	観察研究	痛風患者24108人	XO阻害剤による治療	治療なし	複合非致死的CVD(MI, revascularization, stroke, HF)に差なし	採用	ただし、主要アウトカムが複合エンドポイント、定義が不明瞭。
25312638	観察研究	心不全入院した4133人のうちUAデータある3955人	UA値で4分位、9.9ヶ月観察	高UAは血圧低く、EF低く、BNP高く、腎機能悪い	eGFR30以上は、高UAの総死亡、複合エンドポイント(心血管死または心不全入院)が多い。eGFR30未満は差がなし	除外	サブ解析である上に腎機能による分類解析を行っており問題が多い
22939038	観察研究	心不全6204人を解析	UA値で4分位、498日観察、Cox回帰分析		UA高値、UA増加は死亡、心疾患入院が多い。Allopurinol投与は予後改善。UA値のエコーE/A(拡張能)が相関。	採用	観察研究
22717250	非ランダム化介入前後比較試験	DCM61人のうち42人が対象。最終39人が解析。LVEF<40%、NYHA1-3、高UA(27人)と正常UA(15人)に分けた	高UAにallopurinol300mg、3ヶ月	治療前後で比較	最終は24人。高UAはEF、CFR、拡張能悪い。AllopurinolでCFR改善	要参考	DCM限定、サンプルサイズに懸念
22699032	急性心不全レジストリー研究のサブ解析	急性心不全患者4153人のうちUAデータのある1255人	allopurinol入院前から投与、退院時に投与している群	治療なし	allopurinol治療群は入院期間長く、腎機能悪い。Allopurinol投与は死亡が少ない	要参考	急性心不全対象であることとサブ解析であることに懸念
22584465	レビュー					除外	レビューのみで個々の論文紹介にとどまる
11847159	観察研究	心不全患者、1760人	allopurinolなし、長期間low dose、短期間low dose、長期間high doseにわけて	総死亡、心血管死、心血管入院	長期間low doseはなしより死亡多い。長期間high doseは予後改善	採用	ただし、後方視的研究

◆目次へ戻る◆

4-3 2次スクリーニング表 2

【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
25444231	Systematic Review	①心不全患者1760人 ②心不全患者4785人 ③66歳以上の心不全患者25090人	①allopurinol投与量別、期間別に②投与頻度、投与量別に③Exposure:allopurinol投与期間、用量	①allopurinol非投与と比べて②allopurinol非投与と比べて③非投与と比べて	①高用量群は総死亡、入院を減少。低用量群は死亡を増加②低用量群はincident群は総死亡、心血管死、心血管病再発が増えた。Prevalent群は心血管死が増えた。高用量群は低用量群に比べて総死亡が減少。③allopurinol投与の有無と心不全再入院、死亡は有意差無し。痛風の既往がある群では、心不全再入院、死亡を減少させた。	除外	非該当
23725772	Meta Analysis	11の研究から21373人を登録。	10813人の尿酸降下薬投与群は	10560人のコントロール群と比べて	尿酸値の変化と総死亡、MI、脳卒中、心不全、心血管死は差がなかった。	除外	非該当
26957281	RCT	非高尿酸血症の心不全患者125例	治療群(allopurinol 300mg, 62人)は	コントロール群(63人)と比べて	NYHAを改善、BNP低下、LVDd低下、LVDs低下、EF、FMD、TNF- α を改善させた。	要検討	有害事象 介入群で1/62 非介入群で0/63
26297226	観察研究	HFpEF患者424人を尿酸値を元に2群に分けた	UA7以上(254人)	UA7未満(170人)	高UA群はHT, DM, HL, AF, 利尿剤使用が多い。高UA群はCAVIが高値、運動耐用量が低い。高UA群はHb低値、BNP高値、腎機能低下。高UA群は心血管死、総死亡が多い。多変量解析で高UAは総死亡のリスク。	除外	非該当
26102831	RCT	mild-moderate心不全患者73人	治療群36人、allopurinol 300mg, 3ヶ月	対照群37人	AI, PWVに差はなかった。	除外	非該当
25986447	RCT	UA9.5以上の心不全患者253人	allopurinol最大600mg, 128人, 24週	対照群, 125人	臨床状態、運動耐用量、QOL、左室形態、左室駆出率の改善なし。	除外	有害事象 介入群で80/128 非介入群で73/125
25595565	RCT	CKD患者113人	allopurinol 100mg, 57人	対照群, 56人	腎イベント、心血管イベント(MI, 冠血管再建、AP, CHF, 脳血管障害, PAD)を減少	除外	非該当
25180131	Systematic Review 1683論文のうち、5論文をreview。最終の3論文は全て腎予後を見たもの					除外	非該当
23861505	プロトコル論文					除外	非該当
21264183	RCT	NYHA3-4の収縮不全患者、59名	allopurinol 300mg, 36週。冠疾患患者34人、DCM患者25人。	対照群, 20人と比べて	全体の有意差なし。疾患毎にConと比較しEF, Tei index, E/Aに有意差なし。	除外	非該当
21145258	RCT	NYHA2-3, LVEF<40%の74人	Atorvastatin20mg+allopurinol300mg, 32人, 4週	Atorvastatin20mg, 38人, 4週	両群ともMDA, SOD, MMP9, 内皮機能、運動耐用量はベースラインより改善したが、群による差なし。	除外	非該当
21095282	PRAISE試験のサブ解析	NYHA3b-4, LVEF<30%の1152人	allopurinol併用の115人	対照群をUAレベルで4群に分けた	allopurinol群と最高4分位群は、男性が多く、心不全重症度が多く、死亡が多かった。	除外	非該当
20696962	後ろ向きコホート内ケースコントロール	心不全の診断で退院した25090人を2.1年観察。14327人の心不全再入院、死亡。11674人の死亡。	痛風発作の有無で比較。allopurinol使用有無で比較		痛風発作既往は心不全再入院、死亡のリスク。allopurinol長期用は心不全再入院、死亡と関連なし。allopurinol長期用は痛風歴のある患者に限って、心不全入院、死亡、総死亡も減少させた。	除外	非該当
19933411	横断研究と2重盲検クロスオーバー	NYHA2-3の心不全患者82人	高UA血症の14人にbenzbromarone 50mgでクロスオーバー	健常者16人	CHF患者は尿酸高値、尿酸排泄低下。BenzbromaroneでBNP, LVEF, echo改善なし。インスリン抵抗性、TNF- α 低下。	除外	非該当

18549913	RCT	NYHA3-4の収縮不全 405人	oxypurinol 600mg,203 人24週観察	対照群,202人	臨床症状改善なし。総死亡、CV死亡、入院、 心不全入院の改善なし。	除外	非該当
17130343	①RCTクロスオー バー用量試験② probenecid投与試 験	NYHA2-3の心不全患 者	①allopurinol 300mg or 600mg のクロス オーバー4週, 30人② probenecid 1000mg, 4 週, 26人	対照群	高用量allopurinol投与で血管内皮機能改 善。probenecidでは改善なし	除外	非該当
16952781	RCT	NYHA2-3の心不全患 者60人	oxypurinol, 600mg, 30 人, 1ヶ月	対照群, 30人	LVEFは改善傾向。LVEF40未満に限定する と、EF, LVMI改善。運動耐用能は変わりなし。	除外	非該当
15500398	プロトコル論文					除外	非該当
12045167	①急性効果②ク ロスオーバー試 験	心不全患者で正常 UA10人、高UA9人	①allopurinol持続静 注,19人②allopurinol 300mg,15人,7日。1 人は痛風発作で脱落	①生食持続静注②ク ロスオーバー	①高UAの患者の内皮機能改善②血流改善	除外	非該当
11318768	RCTクロスオー バー	NYHA2-4の心不全患 者16人	allopurinol 100- 300mg (腎機能別), 2ヶ月	プラセボ	心拍変動に差なし	除外	非該当
25660249	観察研究	痛風患者24108人	XO阻害剤による治療	治療なし	複合非致命的CVD(MI, revascularization, stroke, HF)に差なし	採用	非該当
25312638	観察研究	心不全入院した4133 人のうちUAデータあ る3955人	UA値で4分位、9.9ヶ 月観察	高UAは血圧低く、EF 低く、BNP高く、腎機 能悪い	eGFR30以上は、高UAの総死亡、複合エンド ポイント(心血管死または心不全入院)が多 い。eGFR30未満は差がなし	除外	非該当
22939038	観察研究	心不全6204人を解析	UA値で4分位、498日 観察,Cox回帰分析		UA高値、UA増加は死亡、心疾患入院が多 い。Allopurinol投与は予後改善。UA値のエ コ-エ/A(拡張能)が相関。	除外	非該当
22717250	非ランダム化介入 前後比較試験	DCM61人のうち42人 が対象。最終39人が 解析。LVEF<40%、 NYHA1-3、高UA(27 人)と正常UA(15人) に分けた	高UAにallopurinol 300mg, 3ヶ月	治療前後で比較	最終は24人。高UAはEF,CFR, 拡張能悪い。 AllopurinolでCFR改善	除外	非該当
22699032	急性心不全レジ ストリー研究のサ ブ解析	急性心不全患者4153 人のうちUAデータ ある1255人	allopurinol入院前 から投与、退院時に 投与している群	治療なし	allopurinol治療群は入院期間長く、腎機能悪 い。Allopurinol投与は死亡が少ない	除外	非該当
22584465	レビュー					除外	非該当
11847159	観察研究	心不全患者、1760人	allopurinolなし、長 期間low dose, 短 期間low dose, 長 期間high doseに わけて	総死亡、心血管死、 心血管入院	長期間low doseはなしより死亡多い。長 期間high doseは予後改善	除外	非該当

4-4 引用文献リスト_1

【4-4 引用文献リスト】

<p>採用論文</p>	<p>1) 26297226 Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015 Shimizu T-Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction.</p> <p>2) 25986447 Circulation 2015 Givertz MM-Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study.</p> <p>3) 20696962 Arch Intern Med 2010 Thanassoulis G-Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes.</p> <p>4) 19933411 Circ Heart Fail 2010 Ogino K-Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study.</p> <p>5) 18549913 J Am Coll Cardiol 2008 Hare JM-Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study.</p> <p>6) 25660249 Am J Med 2015 Kim SC-Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study.</p> <p>7) 22939038 J Card Fail 2012 Gotsman I-Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival.</p> <p>8) 11847159 Heart 2002 Struthers AD-Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study.</p>	<p>1) 観察研究 2) RCT(EXACT-HF) 3) 観察研究(後方視的) 4) 横断研究/二重盲検クロスオーバーだが、アウトカムがバイオマーカー 5) RCT(OPT-CHF) 6) 観察研究、アウトカムが総死亡+心血管イベント(心不全入院含む)複合エンドポイント 7) 観察研究 8) 観察研究(後方視的研究)</p>
<p>不採用論文</p>	<p>26102831, 25595565, 25180131, 23861505, 21145258, 15500398, 12045167, 11318768, 25312638, 22699032, 22584465</p>	<p>26102831;抄録のみで本論文の報告未発表のため 23861505と15500398;プロトコル論文 22584465;レビュー その他;研究デザインに何らかの重篤な問題あり</p>
<p>その他の引用論文</p>	<p>25444231, 23725772, 26957281, 21264183, 21095282, 17130343, 16952781, 22717250</p>	<p>25444231; Systematic Reviewであるが言語が非英語(POL) 23725772; Meta analysis流用するか検討 その他;サンプルサイズや対象患者などの問題あり</p>

◆目次へ戻る◆

4-4 引用文献リスト_2

【4-4 引用文献リスト】

<p>採用論文</p>	<p>1) 26957281 Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016 Xiao J- Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricaemic patients with chronic heart failure.</p> <p>2) 25986447 Circulation 2015 Givertz MM-Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study.</p>	<p>有害事象のアウトカム検討ありは次の2文献</p>
<p>不採用論文</p>	<p>25444231, 23725772, 26297226, 26102831, 25595565, 25180131, 23861505, 21264183, 21145258, 21095282, 20696962, 19933411, 18549913, 17130343, 16952781, 15500398, 12045167, 11318768, 25660249, 25312638, 22939038, 22717250, 22699032, 22584465, 11847159</p>	<p>非採用論文または害がアウトカム記載なし</p>
<p>その他の引用論文</p>	<p>該当なし</p>	<p>なし</p>

4-6 評価シート観察研究

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？
介入	尿酸降下薬
対照	尿酸降下薬無投薬群

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

** 上昇要因
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		有害事象が増える																										
個別研究		バイアスリスク*																										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					信頼区間								
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子		(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
採用論文なし																												

コメント(該当するセルに記入)

4-7 評価シートエビデンス総体

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	心血管
対象	高尿酸血症合併心不全患者
介入	尿酸降下薬
対照	対照

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

リスク人数(アウトカム率)

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)			リスク人数(アウトカム率)			効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
心血管死亡																			メタ解析不能にて文献紹介にとどまるのみ
総死亡																			メタ解析不能にて文献紹介にとどまるのみ
有害事象																			メタ解析不能にて文献紹介にとどまるのみ

コメント(該当するセルに記入)

4-8 定性的システマティックレビュー

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	5	高尿酸血症合併心不全患者に尿酸降下薬を投与すべきか？
P	高尿酸血症合併心不全患者：RCTでは中等度以上の重症度(NYHA III-IV)の心不全症例、心収縮障害のある症例など、心不全の定義に論文間の差異がみられる。	
I	尿酸降下薬：RCTではアロプリノールないしはオキシプリノールが用いられ、用量は300～600mg/日であった。	
C	尿酸降下薬無投与群	
臨床的文脈		心不全に対する予後を改善させるために行う薬物療法(利尿薬など)によって血清尿酸値上昇がみられ、痛風、慢性腎臓病などの有無にかかわらず、尿酸降下薬を投与すべきかどうか迷うことが多い。観察研究ならびにそのメタアナリシスにて、血清尿酸値高値は心不全の発症ならびに心血管死亡リスクと連続的に相関し、心不全患者における血清尿酸値は心不全増悪および全死亡率の増加と相関することが明らかとなっているが、尿酸降下薬を投与すると患者の予後や心不全再入院等のクリニカルイベントは減少するかは不明である。 以上のことから、高尿酸血症合併心不全患者に尿酸降下薬を投与すべきかは明らかにすることが必要である。

O1	心血管死亡が低下する
非直接性のまとめ	2文献を採用(Givertz MM, et al; Hare JM, et al)したが、いずれも副次アウトカムをみており、この2つのみの文献を統合して評価することが困難である。
バイアスリスクのまとめ	いずれも総じて低バイアスと考える。
非一貫性その他のまとめ	2論文のみを統合して評価することが困難であり、非一貫性の評価はできない。
コメント	現状RCTうち質の高いものは副次アウトカムをみた2編のみである。また、症例数が少なく、心不全の定義、投与薬物にも文献間で差異がみられる。本CQのニーズを満たすためには現在行われている大規模臨床試験においてその結果が待たれることを紹介する方向性が良いかと考えられた。 一方、観察研究が4本検索できたが、後方視的検討が中心であり本CQの回答を得るには対象患者・アドヒアランス評価・アウトカム設定など多くの問題があった。現時点では結論を得られる情報には乏しく、低いエビデンスレベルと考えた。

O2	総死亡が低下する
非直接性のまとめ	2文献を採用(Givertz MM, et al; Hare JM, et al)したが、いずれも副次アウトカムをみており、この2つのみの文献を統合して評価することが困難である。
バイアスリスクのまとめ	いずれも総じて低バイアスと考える。
非一貫性その他のまとめ	2論文のみを統合して評価することが困難であり、非一貫性の評価はできない。

コメント	<p>現状RCTのうち質の高いものは副次アウトカムをみた2編のみである。また、症例数が少なく、心不全の定義、投与薬物にも文献間で差異がみられる。本CQのニーズを満たすためには現在行われている大規模臨床試験においてその結果が待たれることを紹介する方向性が良いかと考えられた。</p> <p>一方、観察研究が4本検索できたが、後方視的検討が中心であり本CQの回答を得るには対象患者・アドヒアランス評価・アウトカム設定など多くの問題があった。現時点では結論を得られる情報には乏しく、低いエビデンスレベルと考えた。</p>
------	---

O3	有害事象が増える
非直接性のまとめ	<p>2文献を採用(Xiao J, et al. Givertz MM, et al)したが、Xiao J, et al.では尿酸正常値の心不全患者を対象としておりCQと一致しない。またXiao J, et al.が血清Cre値・ALT値・CPK値といった連続変数をエンドポイントとしているのに対してGivertz MM, et al.ではイベント数をエンドポイントとしており2つの文献を統合して評価することが困難である</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>Xiao J, et al.ではランダム化の方法が記載されておらず、double blindかどうか不明。バイアスリスクが非常に高い。Givertz MM, et al.は総じて低バイアスと考える。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>2論文を統合して評価することが困難であり、非一貫性の評価はできない。</p>
コメント	<p>Xiao J, et al.のみの評価であるが、本論文のエビデンスレベルは強く、その結果に基づき有害事象は増えないと考えられる。なお参考としてXiao J, et al.ではアロプリノール 300mg/day 24週の介入で皮膚・皮下組織の発疹がアロプリノール群に有意に多く、静脈イベントが対照群に有意に多いと報告している。またXiao J, et al.ではアロプリノール 300mg/day 6か月の介入でCre, ALT, CPK値は対照群と有意差なしと報告している。</p>

◆目次へ戻る◆

4-9 メタアナリシス

【4-9 メタアナリシス】

CQ		高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？																																															
P	高尿酸血症合併心不全患者		I	尿酸降下薬																																													
C	なし/プラセボ		O	心血管死亡の減少																																													
研究デザイン		RCT	文献数	2	コード																																												
			Hare JM. J Am Coll Cardiol. 2008 Givertz MM. Circulation. 2015																																														
モデル	fixed and random effect models		方法	inverse variance method (Review Manager 5.3)																																													
効果指標	RR (risk ratio)		統合値	1.16 (0.41 - 3.23) P= 0.78																																													
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">尿酸降下薬</th> <th colspan="2">対照群</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hare et al</td> <td>8</td> <td>203</td> <td>4</td> <td>202</td> <td>48.3%</td> <td>1.99 [0.61, 6.50]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Givertz et al</td> <td>5</td> <td>128</td> <td>7</td> <td>125</td> <td>51.7%</td> <td>0.70 [0.23, 2.14]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>331</td> <td></td> <td>327</td> <td>100.0%</td> <td>1.16 [0.41, 3.23]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">13</td> <td colspan="2">11</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.20; Chi² = 1.59, df = 1 (P = 0.21); I² = 37% Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)</p>					Study or Subgroup	尿酸降下薬		対照群		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Hare et al	8	203	4	202	48.3%	1.99 [0.61, 6.50]	2008	Givertz et al	5	128	7	125	51.7%	0.70 [0.23, 2.14]	2015	Total (95% CI)		331		327	100.0%	1.16 [0.41, 3.23]		Total events	13		11				
	Study or Subgroup	尿酸降下薬		対照群			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																								
Events		Total	Events	Total																																													
Hare et al	8	203	4	202	48.3%	1.99 [0.61, 6.50]	2008																																										
Givertz et al	5	128	7	125	51.7%	0.70 [0.23, 2.14]	2015																																										
Total (95% CI)		331		327	100.0%	1.16 [0.41, 3.23]																																											
Total events	13		11																																														
コメント: 両群に差異はみられず。研究間の異質性は乏しい。																																																	
Funnel plot																																																	
	コメント: 出版バイアスを示唆する分布はみられないが、文献数が少ない。																																																
その他の解析				コメント:																																													
メタリグレーション																																																	
感度分析																																																	

4-10 SRレポートのまとめ

【4-10 SRレポートのまとめ】

高尿酸血症ないしは痛風、心不全ないしは心疾患、ならびに尿酸降下薬(薬剤名を含む)の3項目を含む文献の中で、システマティックレビュー、ランダム化比較試験(RCT)、観察研究を網羅的に検索した。その中から文献スクリーニングを行い、高尿酸血症ないしは痛風合併心不全患者に対する尿酸降下薬使用が無投薬に対して「心血管死亡を減少させる」、「総死亡を減少させる」、「有害事象が増加する」のいずれかをアウトカムとして検討したエビデンスを選別した。

そこで、3件のRCTを採用したが[1-3]、すべて観察期間が半年と短く、症例数も両群とも200~400例前後と少なかった。使用薬剤はアロプリノールないしはオキシプリノールで用量は300~600mg/日であった。アウトカムごとに定量的メタ解析を行った結果、全てのアウトカムに関して両群に差はみられなかった。

その中で、HareらのOPT-CHF試験では、中等度以上の重症度(NYHA III-IV)の心不全症例を対象として、ランダム化試験により、オキシプリノール600mg/日の24週投与の効果を検討している[1]。その結果、オキシプリノールは、臨床イベントを改善しなかった。一方、オキシプリノール群において十分な血清尿酸値の低下が得られなかった患者も存在しており、血清尿酸値がより低下した症例ほど、臨床アウトカムが抑制されている可能性も示されているが、この結果は一次評価項目ではないため、エビデンスレベルとしては低いものとする。Givertzらは、左室駆出率40%未満の心収縮障害のある、血清尿酸値9.5mg/dL以上の症例に対して、アロプリノール600mg/日を二重盲検で投与した、12ヶ月、24ヶ月の時点で評価を行っているが、左室駆出率、運動耐用能、臨床症状の改善にはつながらなかった[2]。XiaoらのRCT[3]には死亡に関するエンドポイントは含まれていなかった。

有害事象に関しては、GivertzらのRCT[2]の結果を集計したところ有意差はなかったが、XiaoらのRCT[3]からはイベント数を計算することが困難であった。

さらに、尿酸降下薬の有無で2群に分けて両群の心血管死亡、総死亡ないしは心不全による入院を含む複合エンドポイントのいずれかを比較した4件の観察研究(後方視的を含む)をあわせて検討した[4-6]。追跡期間は1.5~7年、症例数は1700~25000であった。その結果、尿酸降下薬群の死亡率が少ないという研究と、両群に差が乏しいとするものがみられた。各文献を評価したところ、対象、アドヒアランス評価の欠如、アウトカム設定などに重篤な問題がみられた。

※ エビデンスレベルを下げる要因に関して

現時点で本CQを主要アウトカムとして検討した質の高いRCTが存在せず、副次アウトカムを検討したRCTが2本あるのみであった。この2本も対象が限定的・定義が異なる、アウトカム設定も異なる、などの問題を有する。

また、観察研究が4本検索できたが、後方視的検討が中心であり本CQの回答を得るには対象患者・アドヒアランス評価・アウトカム設定など多くの問題があった。現時点では結論を得られる情報には乏しく、低いエビデンスレベルと考えた。

文献

- [1] Hare JM, et al: Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jun 17;51(24):2301-9.
- [2] Givertz MM, et al: Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation.* 2015 May 19;131(20):1763-71.
- [3] Xiao J1, et al: Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricaemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):756-61.
- [4] Thanassoulis G, et al: Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med.* 2010 Aug 9;170(15):1358-64.
- [5] Kim SC, et al: Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *Am J Med.* 2015 Jun;128(6):653.e7-653.e16.
- [6] Struthers AD, et al: Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart.* 2002 Mar;87(3):229-34.
- [7] Gotsman I, et al: Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival. *J Card Fail.* 2012 Sep;18(9):694-701.

キーワードと文献

GOUT-GL-CQ05 : 【心血管】 ①

CQ: 高尿酸血症合併心不全患者に尿酸降下薬を投与すべきかは明らかではない。尿酸降下薬を投与すると患者の予後や心不全再入院等のクリニカルイベントは減少するかは不明である。そこで尿酸降下薬がクリニカルイベントを減少するかを検討する。

① クリニカルクエスションの検索に重要なキーワードの英語並びに日本語
いずれもまず #1 and #2a and #3 の文献群をしらべ、2次スクリーニングに回るものが少なければ #1 and (#2b not #2a)
and #3 の文献群を追加する検索プロセスを想定しています。

- ・ 日本語（医学中央雑誌）

<Category #1 I: 尿酸降下薬> 以下の語の1つ以上を含む文献群を作成する（orで結ぶ。以下も同様）

尿酸降下薬

尿酸排泄促進薬

キサンチンオキシダーゼ阻害薬

アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット、ベンズブロマロン、probenecid

<Category #2a P: 高尿酸血症患者>

高尿酸血症

痛風

<Category #2 b P: 高尿酸血症患者>

高尿酸血症

痛風

尿酸

<Category #3 P: 心不全患者>

心不全

心機能低下

◆目次へ戻る◆

1. CQ 高尿酸血症合併心不全患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？		
2. 推奨草案 高尿酸血症を伴う心不全患者に対して、生命予後改善を目的としたキサンチン酸化還元酵素阻害薬の投与は現時点では推奨されない。しかし、有害事象は少なく、再入院を減少させる可能性や、観察研究で尿酸降下薬群の死亡率が少ないという研究報告も認められている。 なお、心不全に対する薬物療法（利尿薬など）によってしばしば血清尿酸値が上昇するため、治療アルゴリズムに則った尿酸降下療法の要否を検討することを提案する。 ※推奨草案の根拠は2編のRCT結果（OPT-CHF、EXACT-HF）によるものであるが、本CQに採用した2編のRCTが対象の限定や副次アウトカムを評価したものであること、現時点で報告されている観察研究は対象・アドヒアランス評価の欠如・アウトカム設定などに重篤な問題があること、を主な理由としてエビデンスレベルを下げた。		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する） 本CQに対する推奨の作成にあたっては、心不全患者の生命予後と尿酸降下薬による有害事象に加えて、頻回の入院の防止、心腎連関による臓器障害の進行抑制の可能性を重要視した。また、利尿薬、β遮断薬など、心不全の予後改善を目的とした薬物療法により高尿酸血症を合併しやすいことから、腎不全、痛風関節炎などにより生命予後ないしは生活の質が低下しないよう、治療アルゴリズムに則った尿酸降下療法の要否を検討する必要性に言及した。		
4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ） <div style="text-align: center;"> A(強) B(中) ○ C(弱) D(非常に弱い) </div>		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/>	今回採用したRCTは副次アウトカムをみた2編のみで、いずれも観察期間が半年と短く、症例数も少なかった。
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいか、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input checked="" type="checkbox"/>	RCTにて検討された益の確実性は小さく、害も小さい。

推奨の強さに考慮すべき要因

患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)

正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

(空欄)

明らかに判定が当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

◆目次へ戻る◆