

# ICD/CRT-D留置中で心室性不整脈リスクの高い患者に 血漿K値を高め（4.5–5.0mmol/L）に管理すると 不整脈イベントや入院を減らせるか

Increasing the Potassium Level in Patients  
at High Risk for Ventricular Arrhythmia (The POTCAST trial)

N Engl J Med. 2025 Nov 20; 393(20): 1979-1989.  
doi: 10.1056/NEJMoa2509542. Epub 2025 Aug 29.

東京医療センター 総合内科

担当：岸本勇将

監修：山田康博、江口忠志

# 症例：75歳男性

## 【主訴】

発熱、悪寒

## 【現病歴】

STEMIおよびICD留置後で当院循環器内科通院中の患者。

発熱、悪寒を主訴に外来を受診したところ、血液検査で炎症反応上昇を認めた。

身体診察、画像検査では明らかな感染源は特定できなかった。

各種培養検査を提出し、アンピシリン/スルバクタムによる入院加療が開始となった。

## 【既往歴】

# LAD STEMI post PCI # ICD留置（1次予防目的）# 高血圧 # COPD # 糖尿病

# 症例：75歳男性

## 【内服歴】

フィネレノン10mg 1T/1×（朝）

（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬〔Mineralcorticoid receptor antagonist：MRA〕）

フロセミド20mg 1T/1×（朝）

（ループ利尿薬）

エンパグリフロジン25mg 1T/1×（朝）

（SGLT2阻害薬）

ビンプロロールマル酸塩0.625mg 3T/2×（朝1T、夕2T）

（β遮断薬）

クロピドグレル硫酸塩75mg 1T/1×（朝）

ロスバスタチンカルシウム5mg 2T/1×（朝）

シタグリプチンリリン酸塩酸水和物50mg 1T/1×（朝）

# 症例：75歳男性

## 【バイタルサイン】

BP 91/66mmHg, HR 95bpm, BT 38.0°C, SpO<sub>2</sub> 98%(RA)

## 【血液検査所見】

WBC 17300/ $\mu$ L, Hb 13.5g/dL, Plt 14.9万/ $\mu$ L, AST 48U/L, ALT 31U/L

BUN 38.6mg/dL, Cre 1.88mg/dL, Na 126mmol/L, K 4.5mmol/L, Cl 89mmol/L

CRP 33.28mg/dL, HbA1c 8.9%, BNP 336.2pg/mL

## 【入院後経過】

第3病日：血液培養からMRSA検出あり、抗菌薬をバンコマイシンへ変更した。

第12病日：経食道心エコー図検査で右室リードに疣贅を疑う複数の病変を認めた。

第44病日：MRSAによる持続菌血症に対して、ICD抜去術を施行した。

第55病日：心室頻拍出現したため、アミオダロン持続投与を開始した。

この時点でK 3.1mmol/Lと低K血症を認めており、K補正が開始となった。

# 症例の疑問点

- 低K血症を伴う心室性不整脈患者に対して、血漿K値の目標値は4.0mmol/L以上にするべきなのか、4.5mmol/L以上にするべきなのか。
- ICD留置中の患者に対して、血漿K値を高めに管理することで、心室性不整脈は予防できるのか。

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# EBMの実践 5 steps

**Step1 疑問の定式化 (PICO)**

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step1 疑問の定式化 (PICO)

P : ICD留置中などの心室性不整脈リスクの高い患者

I : 血漿K値を高めに管理

C : 血漿K値を基準値範囲内で管理

O : 心室性不整脈の発症

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

**Step2 論文の検索**

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step2 論文の検索

## PubMed®で検索

("Ventricular Arrhythmias"[MeSH] OR ventricular arrhythmia\*[tiab])AND("Potassium"[MeSH] OR potassium[tiab])

- Cold Inducible RNA-Binding Protein: A Novel Therapeutic Target for **Ventricular Arrhythmia** Control.  
14  
Cite Wu N, Shen C, Wang J, Hu Y, Du T, Chen X, Zhong P. *Cardiovasc Toxicol.* 2025 Nov;25(11):1768-1779. doi: 10.1007/s12012-025-10057-9. Epub 2025 Aug 31.  
PMID: 40887549  
Here, we demonstrate that cold- inducible RNA-binding protein (CIRP) functions as a critical regulator of **ventricular arrhythmia** susceptibility through post-transcriptional control of cardiac ion channels. ...Our results show that CIRP gene therapy significantly red ...
  
- Increasing the **Potassium** Level in Patients at High Risk for **Ventricular Arrhythmias**.  
15  
Cite Jøns C, Zheng C, Winsløw UCG, Danielsen EM, Sakthivel T, Frandsen EA, Saffi H, Vakilzadeh-Hashemi SS, Haugan KJ, Bruun NE, Iversen KK, Bosselmann HS, Risum N, Bundgaard H; POTCAST Study Group. *N Engl J Med.* 2025 Nov 20;393(20):1979-1989. doi: 10.1056/NEJMoa2509542. Epub 2025 Aug 29.  
PMID: 40879429 Clinical Trial.  
BACKGROUND: Hypokalemia and even low-normal plasma **potassium** levels increase the risk of **ventricular arrhythmias** among patients with cardiovascular disease. An assessment of a strategy of actively increasing plasma **potassium** levels to the high-normal r ...
  
- Effects of bisoprolol combined with torasemide on cardiac electrophysiology in patients with acute myocardial infarction and heart failure.  
16  
Cite Jing L, Shi Q, Zhao S. *Front Physiol.* 2025 Aug 6;16:1629758. doi: 10.3389/fphys.2025.1629758. eCollection 2025.  
PMID: 40843126 Free PMC article.  
The corrected QT (QTc) interval, QT dispersion, B-type natriuretic peptide (BNP) levels, left ventricular ejection fraction (LVEF), serum creatinine, serum **potassium**, New York Heart Association (NYHA) classification, Borg dyspnea score, lower-limb edema resolution, systoli ...

The screenshot shows the PubMed search results page. The search query is "ventricular arrhythmia\*[tiab] AND ("Potassium"[MeSH] OR potassium[tiab])". The results list the article "Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias" by Christian Jøns et al. from the NEJM. The article is a clinical trial published in November 2025. It includes details like authors, PMID, DOI, and a link to the full text. The page also features navigation links for title & authors, abstract, similar articles, and publication types.

心室性不整脈の高リスク患者における血漿K値の上昇について該当する論文がヒット

# 今回の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias

Christian Jøns, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup> Chaoqun Zheng, M.D.,<sup>1</sup>  
Ulrik C.G. Winsløw, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Elisabeth M. Danielsen, M.D.,<sup>1</sup>  
Tharsika Sakthivel, M.D.,<sup>1</sup> Emil A. Frandsen, M.D.,<sup>1</sup> Hillah Saffi, M.D.,<sup>1</sup>  
Sadjedeh S. Vakilzadeh-Hashemi, M.D.,<sup>1</sup> Ketil J. Haugan, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup>  
Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc.,<sup>2,3</sup> Kasper K. Iversen, M.D., D.M.Sc.,<sup>2,4</sup>  
Helle S. Bosselmann, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Niels Risum, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> and  
Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.,<sup>1,2</sup> for the POTCAST Study Group

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

**Step3** 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# 論文の背景

- ・ 血漿K値と死亡率の間にはU字型の関係が認められている。

Jønsson SS, Sørensen SA, Krøgh ST, et al. Short-term prognosis of changes in plasma potassium following an episode of hyperkalaemia in patients with chronic heart failure. Eur J Intern Med 2023; 118: 82-8.

- ・ 心血管疾患患者において、血漿K値が3.5-4.0mmol/Lの患者では死亡率が高く、4.5-5.0mmol/Lの患者では死亡率の低下と関連している。

Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of potassium in heart failure: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 2836-50.

- ・ MRAとアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitors : ACE阻害薬) は、心不全患者における死亡リスクおよび心房細動発生率を低下させる。

Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. Clin Res Cardiol 2019; 108: 477-86.

Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. N Engl J Med 2017; 377: 41-51.

Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832-9.

- ・ 血漿K値を正常高値域まで上昇させる利点については、低K血症によって引き起こされる不整脈を予防する可能性があるものの、ガイドラインでは言及されていない。

Guideline: potassium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2012(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132470/>).

Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of hypokalemia and hyper-kalemia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017; 10(3): e004667

# 先行研究①

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)

Original article

Short-term prognosis of changes in plasma potassium following an episode of hyperkalaemia in patients with chronic heart failure

Sofie Solhøj Jønsson <sup>a,b,1,\*</sup>, Sofie Amalie Sørensen <sup>a,b,1</sup>, Sidse Thim Krøgh <sup>a,b,1</sup>,  
Dorte Melgaard <sup>c,d,e</sup>, Peter Søgaard <sup>f</sup>, Marc Meller Søndergaard <sup>f</sup>, Peter Leutscher <sup>b,c</sup>,  
Kristian Kragholm <sup>f</sup>, Mette Aldahl <sup>f</sup>, Christian Torp-Pedersen <sup>g,h</sup>, Maria Lukács Krogager <sup>f</sup>

## 高K血症補正後の血漿K値と死亡率の関係

- ・後ろ向きコホート研究
- ・デンマーク国内のレジストリ
- ・1995年～2018年

P	• ACE阻害薬またはARBとループ利尿薬内服中の慢性心不全患者 • 初回血漿K値 $> 4.6 \text{ mmol/L}$ の高K血症を呈した成人
E	初回測定から6-30日後の血漿K値 ( $< 3.5, 3.5-4.0, 4.1-4.6, 4.7-5.0, > 5.0 \text{ mmol/L}$ )
C	血漿K値 $4.1-4.6 \text{ mmol/L}$
O	2回目測定から60日以内の全死亡

# 先行研究①

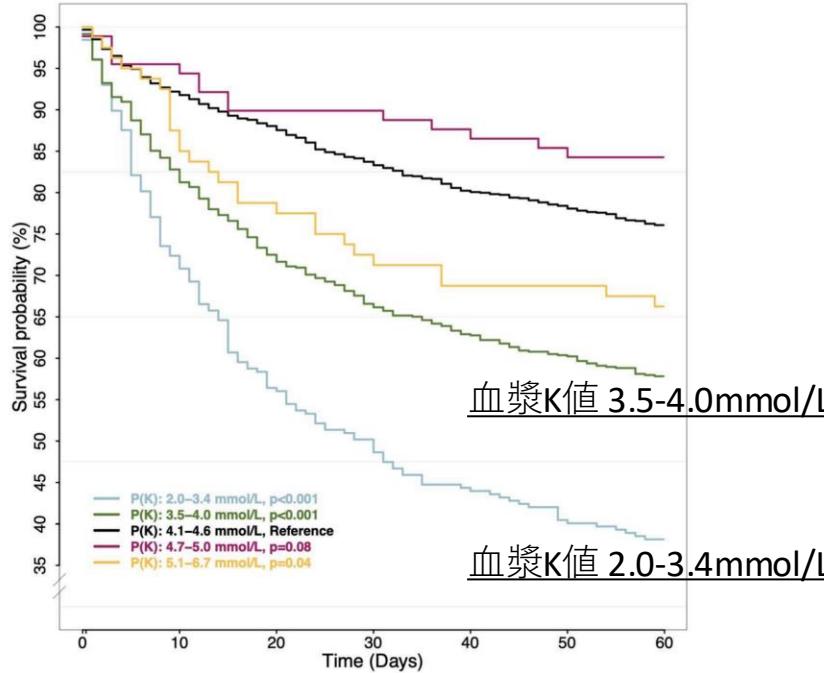
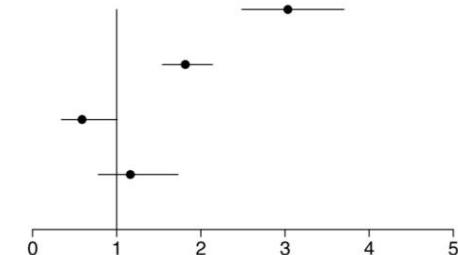


Fig. 2. - Kaplan-Meier survival curves displaying the 60-day survival probability for the five plasma-potassium intervals.

Variable	Univariable HR [95% CI]	Multivariable HR [95% CI]
Plasma potassium intervals		
P(K): 2.0–3.4 mmol/L vs. ref.	3.61 [2.98;4.38]	3.03 [2.49,3.70]
P(K): 3.5–4.0 mmol/L vs. ref.	2.03 [1.73;2.39]	1.81 [1.54,2.14]
P(K): 4.7–5.0 mmol/L vs. ref.	0.63 [0.37;1.07]	0.59 [0.34,1.01]
P(K): 5.1–6.7 mmol/L vs. ref.	1.51 [1.02;2.24]	1.16 [0.78,1.73]



血漿K値 2.0–3.4mmol/L Hazard Ratio 3.03 (95%CI; 2.49-3.70)  
血漿K値 3.5–4.0mmol/L Hazard Ratio 1.81 (95%CI; 1.54-2.14)



血漿K値を低値（2.0–3.4mmol/L）および正常低値（3.5–4.0mmol/L）に管理することが、死亡リスク上昇と関連している可能性

低K血症は望ましくないが、具体的にどのレベルで管理すべきかは定かではない

# 先行研究②

ORIGINAL PAPER



Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials

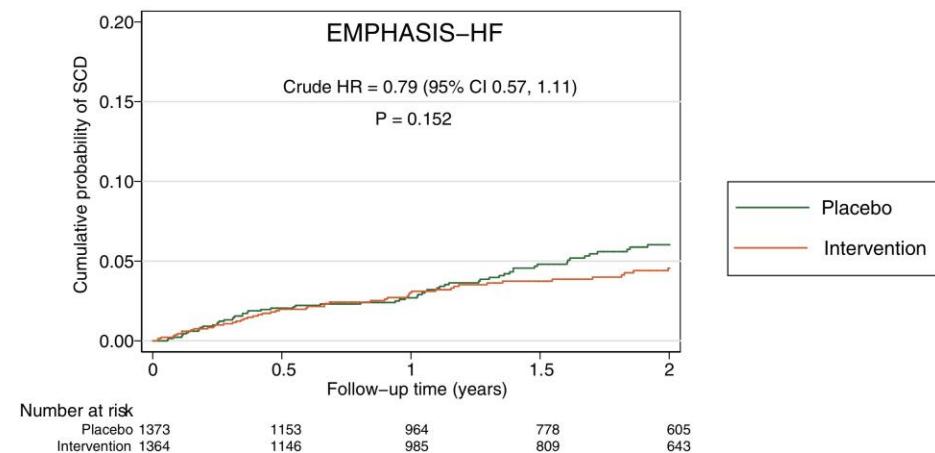
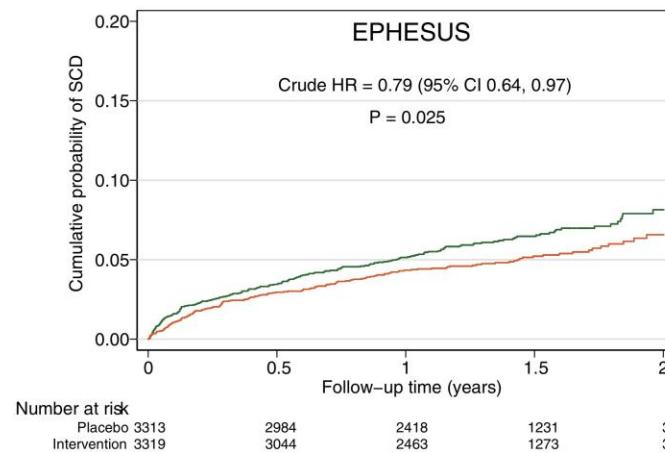
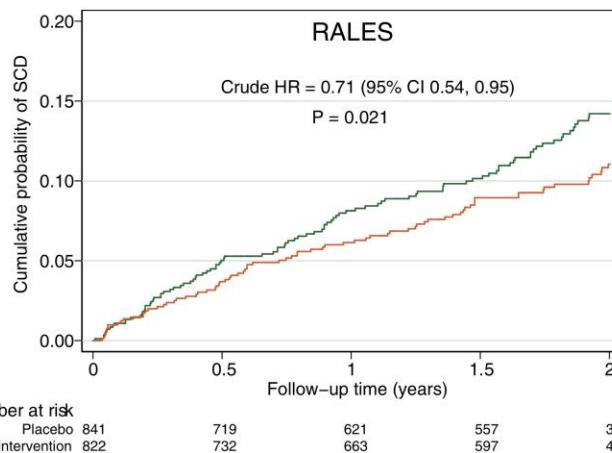
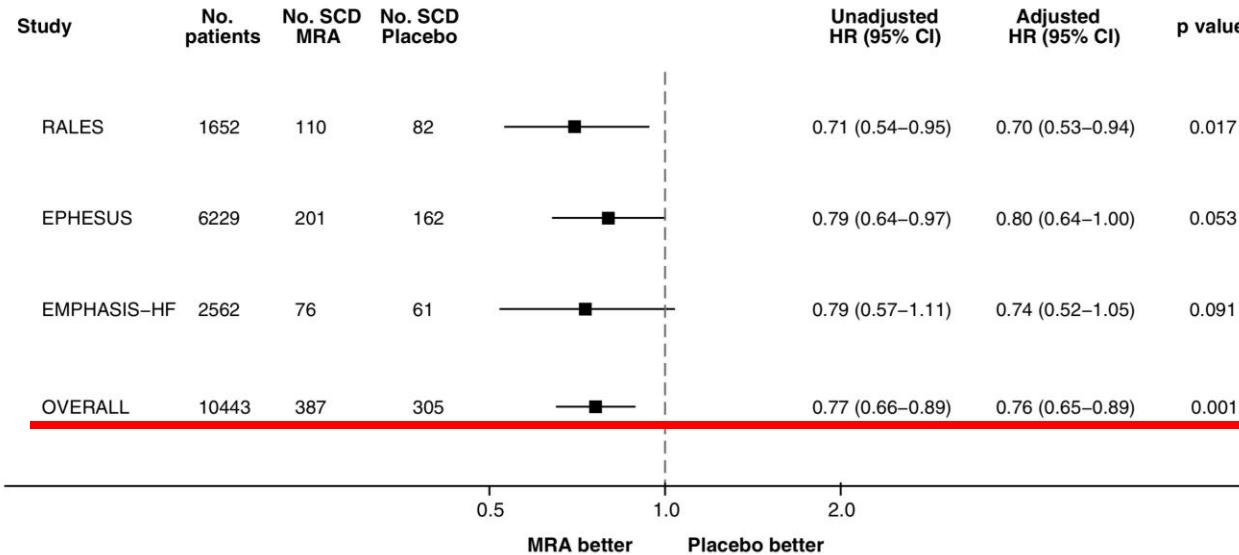
Xavier Rossello<sup>1,2,3</sup> · Cono Ariti<sup>2,4</sup> · Stuart J. Pocock<sup>1,2</sup> · João Pedro Ferreira<sup>5</sup> · Nicolas Girerd<sup>5</sup> · John J. V. McMurray<sup>6</sup> · Dirk J. Van Veldhuisen<sup>7</sup> · Bertram Pitt<sup>8</sup> · Faiez Zannad<sup>5</sup>

## MRAと突然心臓死リスクとの関連

- 3つの大規模RCT（RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF）のメタ解析

P	<ul style="list-style-type: none"><li>• RALES：重症HFrEF（NYHA III-IV, LVEF≤35%）</li><li>• EPHESUS：AMI後の左室機能低下（LVEF≤40%）+心不全または糖尿病</li><li>• EMPHASIS-HF：軽症HFrEF（NYHA II, LVEF≤35%）</li></ul>
I	MRA
C	プラセボ
O	突然心臓死（Sudden Cardiac Death : SCD）

# 先行研究②



Hazard Ratio 0.76 (95%CI; 0.65-0.89)



MRAがSCDを有意に減らす可能性  
ただし具体的な血漿K値について言及なし

# 今回の論文のPICO

- P : ICDおよびCRT-D留置中の18歳以上かつ血漿K値 $\leq 4.3\text{mmol/L}$
- I : 血漿K値  $4.5-5.0\text{mmol/L}$ を目標に管理  
(MRA±カリウム製剤補充のプロトコル)
- C : 標準治療
- O : 持続性心室頻拍、適切なICD治療、不整脈および心不全による24時間以上の予定外入院、全死亡

# Study Design

研究デザイン：多施設前向き非盲検ランダム化比較試験

参加施設：デンマークの3施設

対象期間：2019年3月～2024年9月まで無作為化、2025年3月31日まで追跡

# Inclusion Criteria / Exclusion Criteria

## Inclusion Criteria

- ・ 18歳以上の成人
- ・ ICDまたはCRT-D留置中
- ・ 血漿K値 $\leq 4.3\text{mmol/L}$



**血漿K値が低め～正常範囲の患者群が対象**

## Exclusion Criteria

- ・ eGFR $<30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$
- ・ 妊娠
- ・ 同意不能



**高度CKD患者は対象外**

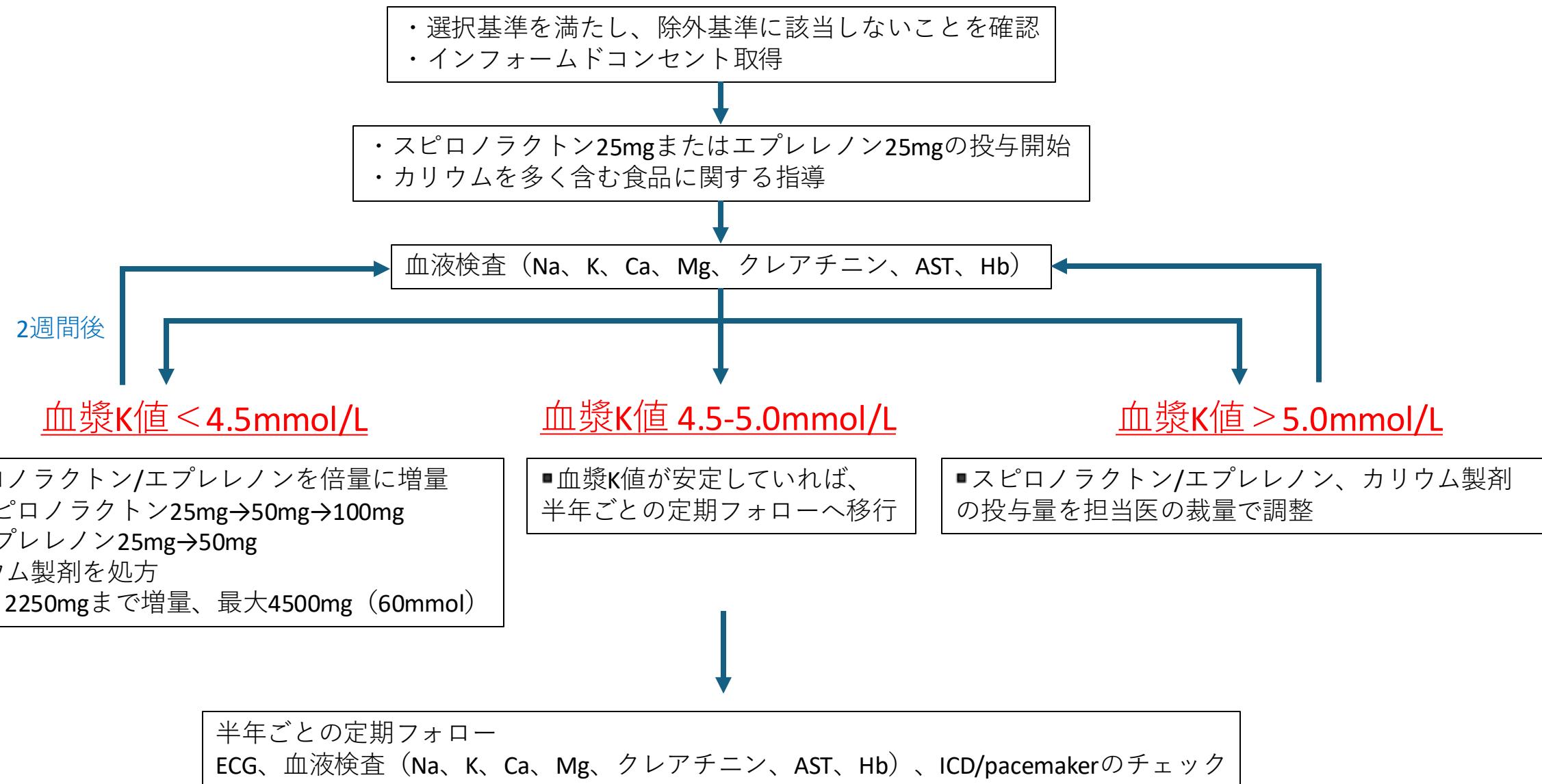
# Intervention

High-normal potassium group      Standard-care group

K 4.5-5.0mmol/L      VS

標準治療

# High-normal potassium group



# High-normal potassium group

- ・ 血漿K値が4.5-5.0mmol/Lに達するまで、内科的治療を継続する。
- ・ MRAの治療歴がない患者には、スピロノラクトンまたはエプレレノンの投与を開始する（初回投与量は25mg/日）。
- ・ 血漿K値<4.5mmol/Lの場合、スピロノラクトンまたはエプレレノンの投与量を2週間ごとに倍増する（それぞれ最大投与量は100mg/日または50mg/日）。
- ・ サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬は可能な限り減量もしく中止する。

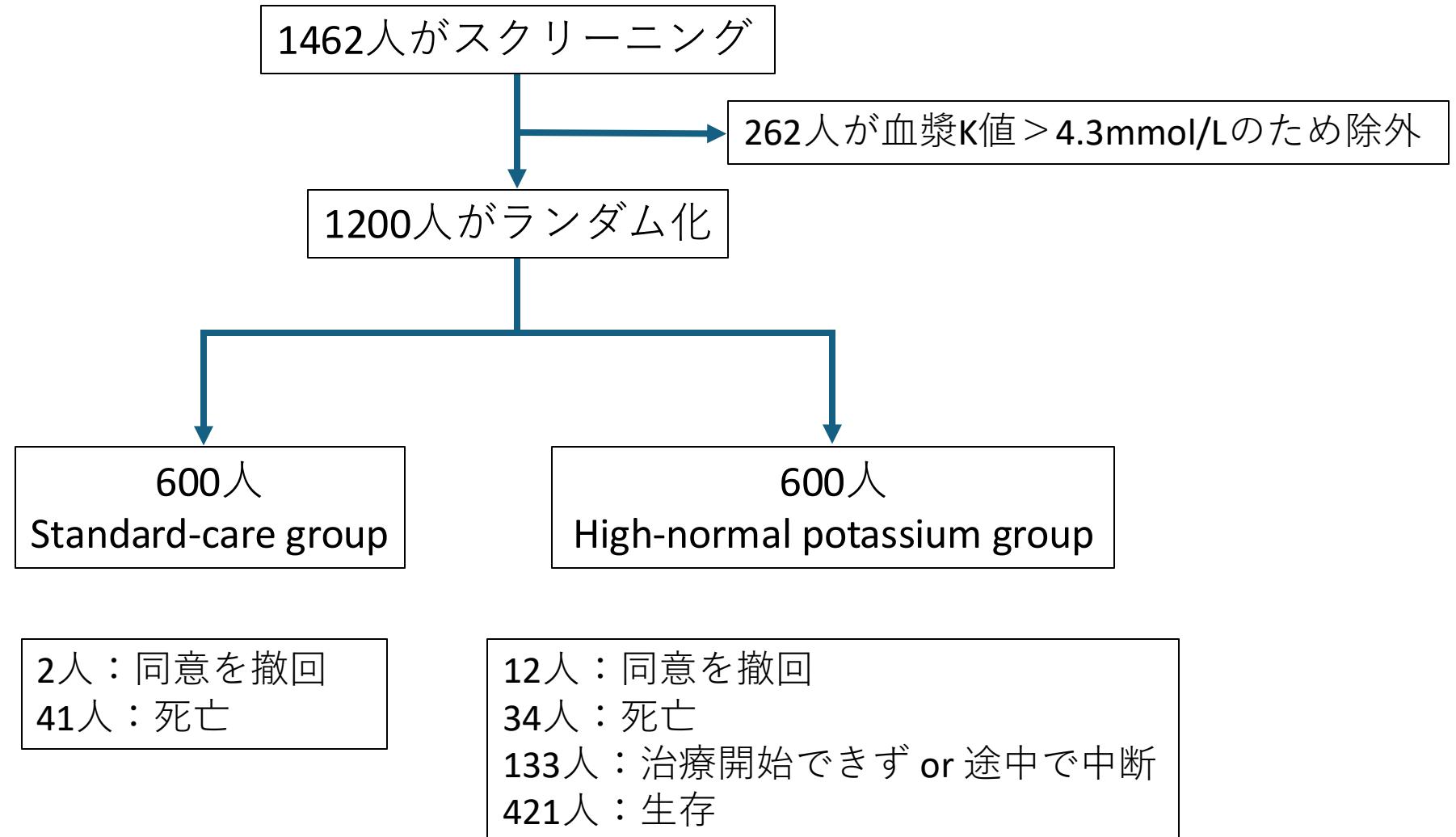
# High-normal potassium group

- ・スピロノラクトン100mgまたはエプレレノン50mg使用下で血漿K値<4.5mmol/Lであれば、カリウム製剤を追加する（1500mg/日～4500mg/日）。  
※カリウム製剤750mgあたり約10mmol
- ・最大投与量/耐用量に達した場合や、血漿K値が4.5-5.0mmol/Lで安定した場合、半年毎にフォローする。
- ・1回の測定で血漿K値が5.2mmol/Lまでであれば薬物調整しないが、繰り返しの測定で血漿K値>5.0mmol/Lならば薬物調整する。
- ・重篤な高K血症（血漿K値>6.0mmol/L）の場合、入院加療とする。

# Standard-care group

- ・ ICDが留置された基礎疾患に対して、ガイドラインで推奨される治療は開始する。
- ・ それ以外の治療介入は研究プロトコル上行わない。
- ・ フォローアップは介入群と同様に年2回±3か月で行われ、血液検査（Na、K、Ca、Mg、eGFR、AST、Hb）、血圧、ECG、身長、体重、心血管症状、内服状況、入院の有無について評価がなされる。

# Patient Flow



# 論文の妥当性を吟味

1. 患者の割り振りはランダム化されているか
2. 隠蔽されているか
3. 患者背景は両群で等しいか
4. サンプルサイズは十分か
5. 追跡率・追跡期間は予測通りか

# Randomization / Masking

## Randomization

- High-normal potassium groupとStandard-care groupを1:1の比率で無作為に割り付け。
- コンピューターベースのアルゴリズムに基づいて行われた。

## Masking

- 本試験は盲検化されておらず、バイアスがかかっている可能性がある。
- 予防措置として、主要エンドポイントの構成要素は外部から判定を受けている。
- 外部からの判定は、2名の独立した心臓電気生理学およびデバイス検査の専門家によって行われた。

# Characteristics of Participants

両群とも大きな差はなし

Table 1. Characteristics of Participants at Baseline.\*

Characteristic	High-Normal Potassium (N=600)	Standard Care (N=600)
Age — yr	62.7±12.1	62.8±11.8
Male sex — no. (%)	483 (80.5)	480 (80.0)
ICD for secondary prevention — no. (%)	346 (57.7)	334 (55.7)
Median left ventricular ejection fraction (IQR) — %	45 (35–55)	45 (30–55)
Left ventricular ejection fraction ≤40% — no. (%)	256 (42.7)	256 (42.7)
NYHA class — no. (%)		
I	353 (58.8)	354 (59.0)
II	213 (35.5)	214 (35.7)
III	34 (5.7)	32 (5.3)
IV	0	0
Plasma potassium level — mmol/liter	4.01±0.24	4.01±0.24
History of ischemic heart disease — no. (%)†		
Ischemic heart disease	293 (48.8)	302 (50.3)
Previous myocardial infarction	208 (34.7)	227 (37.8)

年齢平均値は62-63歳

二次予防が56.7%

血漿K平均値は4.01mmol/L

約半数が虚血性心疾患既往

# Characteristics of Participants

Nonischemic cardiomyopathy and primary arrhythmia — no. (%)†		
Dilated cardiomyopathy	111 (18.5)	90 (15.0)
Nonischemic heart failure, unknown phenotype	40 (6.7)	61 (10.2)
Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy	36 (6.0)	36 (6.0)
Hypertrophic cardiomyopathy	32 (5.3)	34 (5.7)
Primary arrhythmia‡	75 (12.5)	74 (12.3)
Other diagnoses§	23 (3.8)	21 (3.5)
History of heart failure or atrial fibrillation — no. (%)		
Heart failure	390 (65.0)	385 (64.2)
Atrial fibrillation	199 (33.2)	191 (31.8)
History of ventricular tachyarrhythmias		
Previous ventricular tachycardia — no. (%)	414 (69.0)	390 (65.0)
Previous appropriate ICD therapy — no. (%)	181 (30.2)	160 (26.7)
Median time since last ICD therapy (IQR) — days	800 (271–1990)	631 (230–1714)

拡張型心筋症 16.8%  
 非虚血性心不全 8.4%  
 不整脈源性心筋症 6.0%  
 肥大型心筋症 5.5%  
 原発性不整脈 12.4%  
 (QT延長症候群、QT短縮症候群、  
 Brugada症候群、カテコラミン誘発性  
 心室頻拍、特発性心室細動)  
 その他 3.7%

64.6%に心不全既往

# Characteristics of Participants

Characteristic	Controls (N=600)	High-normal potassium (N=600)	
<b>Other cardiovascular risk factors</b>			
Hypertension – no. (%)	320 (53)	305 (51)	高血压 52.0%
Diabetes – no. (%)	113 (19)	108 (18)	糖尿病 18.4%
Previous stroke – no. (%)	66 (11)	67 (11)	脑梗塞 11.1%
Peripheral artery disease – no. (%)	31 (5)	17 (3)	末梢動脈疾患 4%
Kidney failure – no. (%)	59 (10)	68 (11)	腎不全 10.6%

# Characteristics of Participants

Characteristic	Controls (N=600)	High-normal potassium (N=600)	
<b>Drug treatment at baseline</b>			
Potassium supplementation – no. (%)	163 (27)	136 (23)	カリウム製剤 24.9%
Mineralocorticoid receptor antagonist – no. (%)	229 (38)	232 (39)	MRA 38.4%
ACE inhibitor/ARB/ARNi – no. (%)	427 (71)	425 (71)	ACE阻害薬/ARB/ARNi 71%
Beta blockers – no. (%)	485 (81)	466 (78)	β遮断薬 79.3%
SGLT-2 inhibitors – no. (%)	99 (16)	104 (17)	SGLT2阻害薬 16.9%
Non-MRA diuretics – no. (%)	187 (31)	189 (32)	
Loop diuretics – no. (%)	141 (24)	146 (24)	ループ利尿薬 24%
Bumetanide – no. (%)	11 (2)	11 (2)	
Thiazides – no. (%)	51 (9)	49 (8)	
Amiodarone – no. (%)	51 (9)	51 (9)	アミオダロン 9%
Sotalol - no. (%)	0 (0)	1 (0)	
Dronedarone - no. (%)	1 (0)	0 (0)	
Flecainide - no. (%)	1 (0)	8 (1)	

多くの患者がガイドライン準拠の薬物療法を受けていた

# Characteristics of Participants

Characteristic	Controls (N=600)	High-normal potassium (N=600)
<b>Cardiac devices</b>		
Single chamber ICD – no. (%)	389 (65)	388 (65)
Dual Chamber ICD – no. (%)	103 (17)	97 (16)
Single Chamber CRT-D – no. (%)	4 (0.7)	4 (0.7)
Dual chamber CRT-D – no. (%)	99 (16)	106 (18)
Subcutaneous ICD – no. (%)	5 (0.8)	5 (0.8)
Lowest zone limit for monitoring or treatment of ventricular arrhythmia - IQR	190 (171-200)	190 (171-200)
Right ventricular pacing (endocardial lead ICDs) (IQR) - (%)	0.0 (0.0 – 1.0)	0.0 (0.0 – 1.0)
Left ventricular pacing (CRT-D devices)( IQR) - (%)	99.0 (97.0 – 99.3)	98.1 (97.0 – 99.0)
<b>ECG parameters***</b>		
Rhythm (Sinus/atrial flutter or fibrillation/paced)**** – no.	472/66/131	455/68/152
QRS width (IQR) – ms	110 (98 -140)	110 (96 -141)
QTc – ms	449±39	448±39

# Sample Size

Birdらの先行研究によると

- ・ 血漿K値を4.4-4.9mmol/Lに管理することで、治療率が約40%減少すると考えられている。
- ・ 心血管死のICD治療の年間リスクは、介入群で9.6%、対照群で16%と想定される。
- ・ 患者の一部は血漿K値が4.6mmol/Lに到達しないと予想される。
- ・ 30%が血漿K値の目標値を下回り、その結果主要エンドポイントのリスクが高くなると予想される。
- ・ 介入群では30%がリスク不変のままであり、70%が平均40%のリスク低減となる。

$$\text{介入群の平均リスク} = 0.3 \times 0.16 + 0.7 \times 0.096 = 0.1152(11.52\%)$$

$$\text{Relative risk reduction} = 1 - (0.1152 / 0.16) = 0.28(28\%)$$

$$\text{HR} = 0.72$$



- ・ 介入群で主要エンドポイントのリスクが28%低下する検出力が80%になるようデザイン (power=80%)。
- ・ 両側 $\alpha=0.05$ 、検出力80%で、HR 0.72を検出可能となるよう設計。
- ・ 試験結果が決定的になるために、少なくとも291例の主要エンドポイントイベントが必要。
- ・ 1000人を登録する予定であったが、イベント発生率が予想外に低下し、試験後半に1200人に増員された。

# Statistical Analysis

- ・主要エンドポイントはintention-to-treatで解析。
- ・群間のリスク差はCox比例ハザードモデルで解析。
- ・比例ハザードの仮定はlog-rank検定で評価された。
- ・Kaplan-Meierプロットを用いて、主要エンドポイントイベントがない場合の生存確率を経時的に示した。
- ・主要エンドポイントのフォレストプロットは、年齢、性別、虚血性心疾患または非虚血性心疾患、心不全、血漿K値、ICDの適応となる一次予防または二次予防などの関連するサブグループについて作成された。
- ・連續変数は平均値、標準偏差または中央値、四分位範囲として適宜報告し、カテゴリー変数は頻度およびパーセンテージとして報告した。
- ・イベント発生率は100人年当たりのイベント数で報告した。
- ・両側P値が0.05未満を統計的に有意とみなした。

# Outcome

## Primary endpoints

- ・心電図またはICDによって記録された心室頻拍 ( $\geq 125\text{bpm}$ ) が30秒以上持続
- ・心電図またはICDによって記録された適切なICD治療
- ・不整脈および心不全による24時間以上の予定外入院で治療変更を伴う  
(新規薬剤の追加、薬剤投与量の変更、侵襲的または非侵襲的治療)
- ・全死亡

## Secondary endpoints

- ・心電図またはICDによって記録された上室性不整脈の発生
- ・CRTペーシング率 $< 92\%$ が2週間以上続くりスク (CRT-D患者のみ)
- ・心不全による入院
- ・不整脈による入院
- ・電解質異常や腎不全による入院
- ・適切なICD治療
- ・不適切なICD治療
- ・心室性不整脈負荷の変化
- ・上室性不整脈負荷の変化
- ・心筋構造および機能の変化

# Results (治療介入内容)

Study-related drugs	Baseline	End of uptitration
	(n=572)	(n=572)
MRA and potassium supplements	53	326
MRA only	169	73
Potassium supplements only	78	148
No MRA or potassium supplements	272	25

- ・600人中572人(95.3%)が薬物調整プロセスを完了した。

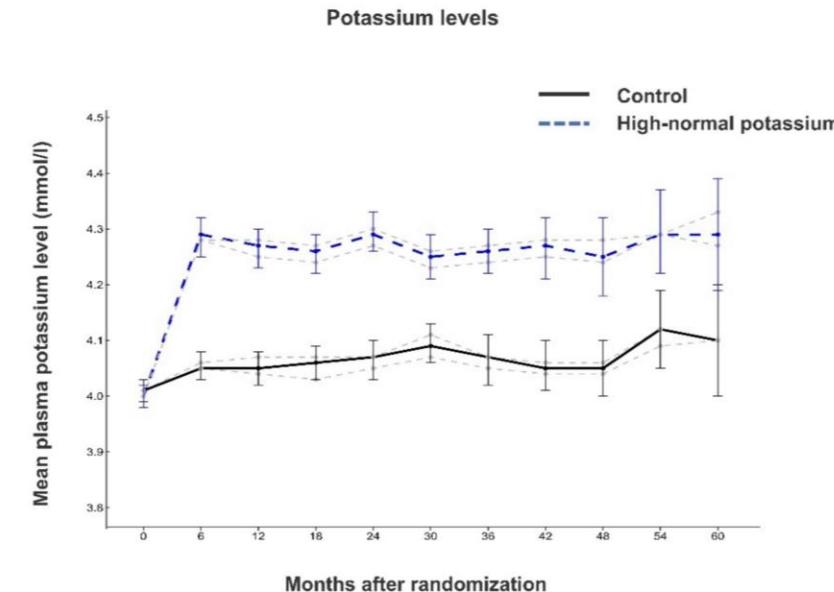
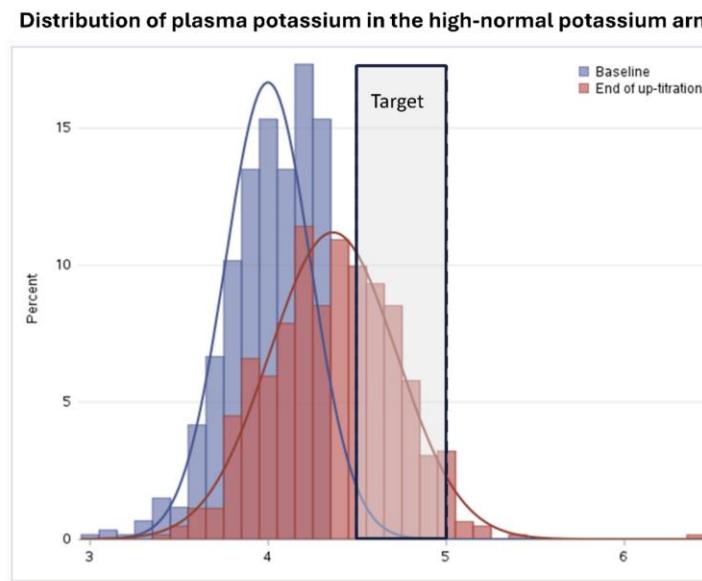
## ■MRA

- ・ベースライン時の内服：222/572人(38.8%)
- ・追加投与：181人
- ・調整期間終了時：399/572人(69.8%) うち73人はMRA単剤

## ■カリウム製剤

- ・ベースライン時の内服：131/572人(22.9%)
- ・追加投与：343人
- ・調整期間終了時：474/572人(82.9%) うち148人はカリウム製剤単剤

# Results (血漿K値の変化)



- ・ 血漿K値は249人が目標範囲(4.5～5.0mmol/L)に達した。
- ・ 目標範囲に達しなかった最も一般的な理由は、最大耐用量を投与されたこと(146人[25.5%])、服用の拒否(71人[12.4%])、1日最大用量に達したこと(52人[9.1%])、その他の理由(54人[9.4%])であった。

## ■ High-normal potassium group

ベースライン時の平均 $4.01 \pm 0.24\text{mmol/L}$ から、調整期間中央値85日後(IQR; 58-119)に $4.36 \pm 0.36\text{mmol/L}$ に増加。

## ■ Standard-care group

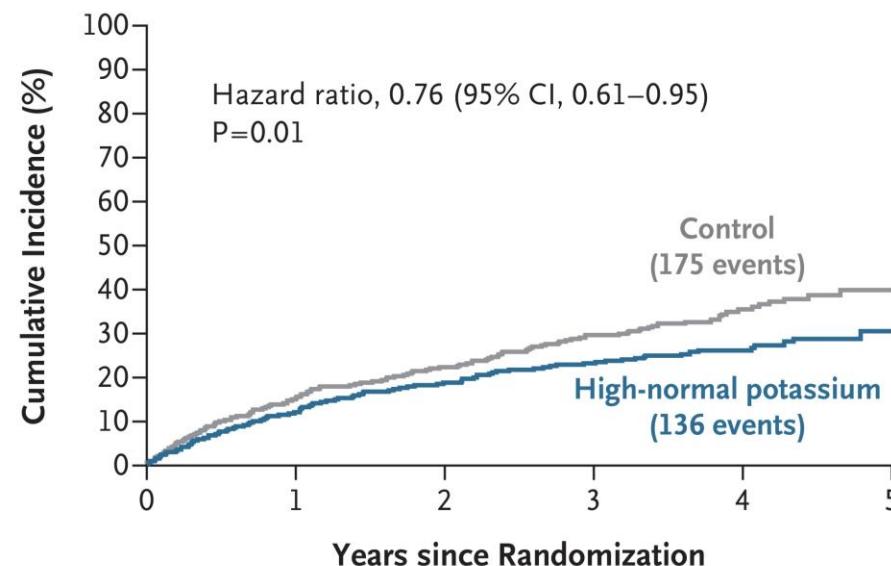
ベースライン時の平均 $4.01 \pm 0.24\text{mmol/L}$ から6カ月後に $4.05 \pm 0.33\text{mmol/L}$ に増加。

# Primary End Points

Table 2. Primary and Secondary End Points and Safety Measurements.\*

End Point or Measurement	High-Normal Potassium (N=600)		Standard Care (N=600)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of participants with event (%)	events per 100 person-years	no. of participants with event (%)	events per 100 person-years		
主要複合エンドポイント	136 (22.7)	7.30	175 (29.2)	9.60	0.76 (0.61–0.95)	0.01

136/600人(22.7%) vs 175/600人(29.2%) Hazard Ratio 0.76 (95%CI; 0.61-0.95)



- 5年時点の累積発生率の差は7.7%ポイント
- この時点でのNNT 12.3 (95%CI; 2.0-14.0)

High-normal potassium groupの方が  
主要複合エンドポイントの発生が有意に低い

No. at Risk	Standard care	High-normal potassium	Standard care	High-normal potassium	Standard care	High-normal potassium
Standard care	600	443	371	254	121	34
High-normal potassium	600	452	386	277	131	34

# Primary End Points

適切なICD治療

92 (15.3) 5.05 122 (20.3) 6.69 0.75 (0.57–0.98)

全死亡

34 (5.7) 1.86 41 (6.8) 2.25 0.85 (0.54–1.34)

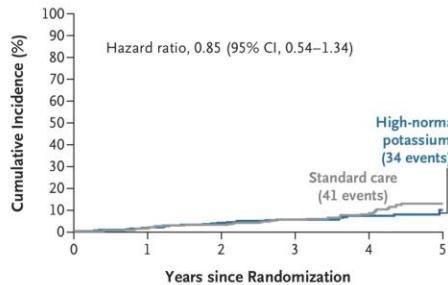
不整脈による入院

40 (6.7) 2.19 64 (10.7) 3.51 0.63 (0.42–0.93)

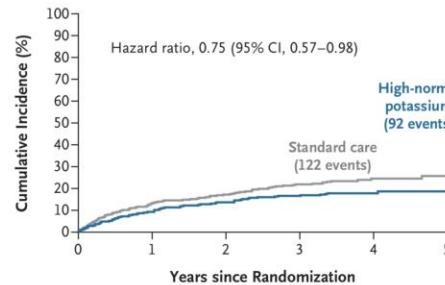
心不全による入院

21 (3.5) 1.15 33 (5.5) 1.81 0.64 (0.37–1.11)

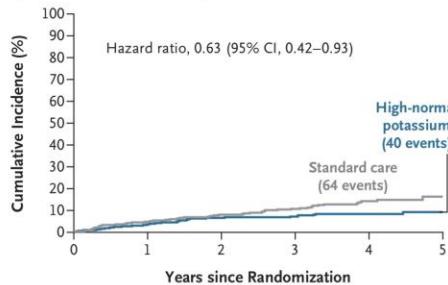
B Death from Any Cause



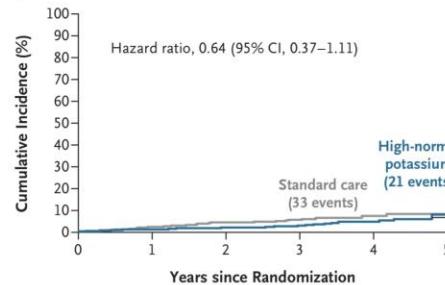
C Appropriate ICD Therapy and Ventricular Tachycardia



D Hospitalization for Cardiac Arrhythmia



E Hospitalization for Heart Failure



**High-normal potassium groupの方が  
適切なICD治療、不整脈による入院が有意に低い  
(ただし多重比較調整がされていない)**

# Secondary End Points

Other secondary end points

心室性不整脈による入院	31 (5.2)	1.70	41 (6.8)	2.25	0.76 (0.48–1.22)	—
上室性不整脈による入院	12 (2.0)	0.66	27 (4.5)	1.48	0.45 (0.23–0.89)	—
不適切なICD治療	28 (4.7)	1.54	30 (5.0)	1.65	0.95 (0.57–1.60)	—
電解質異常や腎不全による入院	17 (2.8)	0.93	10 (1.7)	0.55	1.75 (0.80–3.82)	—

いずれも有意差なし

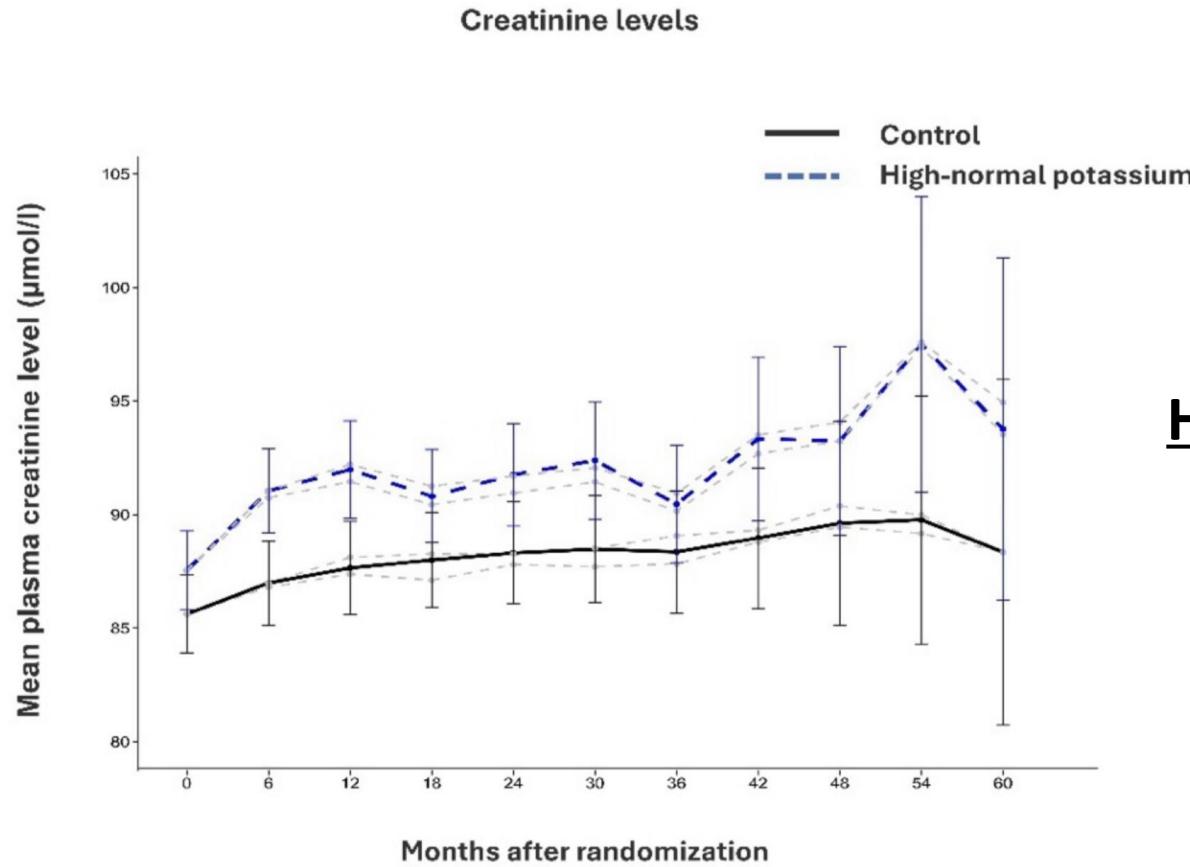
# Safety measurements

Safety measurements

その他の心血管疾患による入院	35 (5.8)	1.92	31 (5.2)	1.70	1.15 (0.71–1.87)	0.56
非心血管疾患による入院	111 (18.5)	6.09	127 (21.2)	6.96	0.88 (0.68–1.14)	0.34
全原因による入院	168 (28.0)	9.21	190 (31.7)	10.42	0.88 (0.71–1.08)	0.21
全原因入院または死亡	177 (29.5)	9.71	199 (33.2)	10.91	0.88 (0.72–1.08)	0.22

いずれも有意差なし

# Safety measurements



High-normal potassium groupでCr値が高値

ただしその差は0.046mg/dL程度であり、  
臨床的影響は軽微である可能性

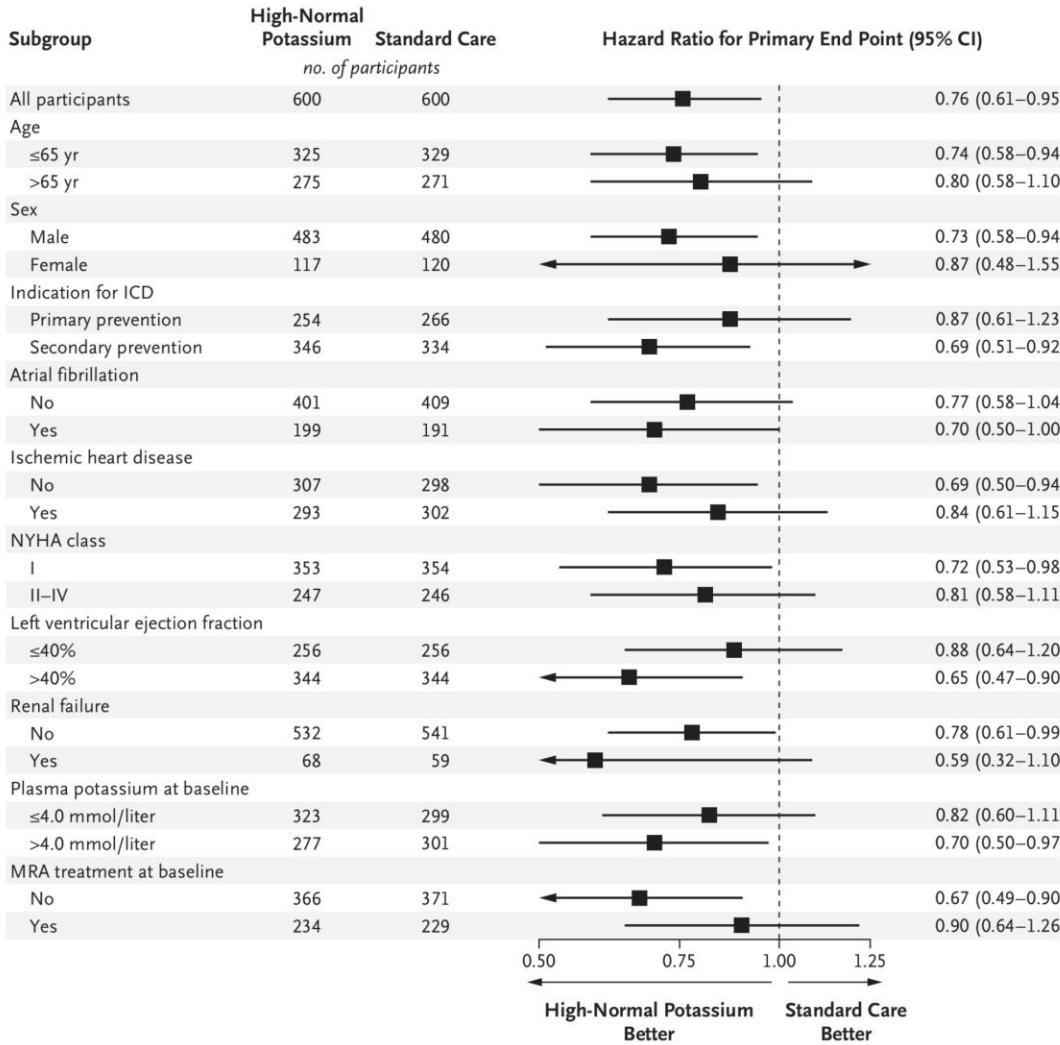
試験終了時の血漿クレアチニン値の平均群間差  
 $4.11 \pm 1.33 \mu\text{mol/L}$  ( $0.046 \pm 0.015 \text{mg/dL}$ ) ( $P = 0.002$ )

# Safety measurements

Arrhythmias	Electrolyte					Total No. Events
	Heart Failure	disturbances or Renal	Other Cardiac	Non- Cardiac		
	Failure					
<b>Control</b> —no. events/no. patients	105/64	45/33	12/10	40/31	228/27	430
<b>High-normal</b>						
<b>potassium</b> —no. events/no. patients	61/40	26/21	17/17	47/35	221/111	372
<b>Total</b> —no. events/no. patients	166/104	71/54	29/27	87/66	449/238	802

- ・ 入院した参加者：合計358人
- ・ 入院件数：合計802件（High-normal potassium group 372件 / Standard-care group 430件）
- ・ 入院した人数：High-normal potassium group 168人 / Standard-care group 190人

# Subgroup Analysis



Subgroup Analysisでも治療効果の方向性は一貫

特定のサブグループでのみ治療効果が異なる  
という確証は得られていない

# MRAの有無・血漿K値到達の有無

## ■MRAの有無による差

薬物調整期間終了時に

- ・ MRAを投与された409人 Hazard Ratio 0.75, 95%CI; 0.58-0.97
- ・ MRAを投与されなかった191人 Hazard Ratio 0.77, 95%CI; 0.56-1.00

→ MRAの有無による効果差は認められなかった

## ■血漿K値による差

- ・ 血漿K値が目標範囲である4.5-5.0 mmol/Lに達した249人 Hazard Ratio 0.84, 95%CI; 0.63-1.12
- ・ 目標範囲に達しなかった351人 Hazard Ratio 0.70, 95%CI; 0.53-0.92

→ 目標K値（4.5–5.0 mmol/L）到達の有無による効果差も認められなかった



- ・ MRAの有無、目標血漿K値到達の有無でも治療効果の方向性はおおむね一貫している。
- ・ MRA有りだけ or 目標血漿K値到達だけ、に効果が限定されているとは言えない。
- ・ むしろ「低K～低めの正常Kを避ける」ことが、イベント抑制と関連している可能性が示唆される。

# Limitation①

- ・参加者の2/3以上が心室性不整脈の既往があり、約1/2が突然の心停止および持続性心室性不整脈に対する二次予防としてのICD留置がなされている。
- 心室性不整脈の既往がない ICD 患者など、より一般的な集団に適用できるか不透明。
- ・ High-normal potassium groupで目標の血漿K値に到達した参加者は半数以下であり、約1/4が副作用により薬剤が中止されている。
- eGFR $\geq$ 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>の患者のみが対象であり、高K血症の治療歴がある患者やeGFRが低い患者では高K血症リスクが高く、安全でない可能性がある。
- ・得られた結果が血漿K値の違いによってもたらされたのか、MRAの有無によってもたらされたのか定かではない。

# Limitation②

- ・ 単一国であり、母集団の違いにより、他国や医療制度への一般化は必ずしも可能ではない。
- ・ 参加者はカリウム摂取増加の食事指導を受けたが、その遵守状況や効果は評価されていない。
- ・ 複数の診断サブグループは規模が小さく、多重比較調整がなされていないため、疾患特異的な結論を出すことはできない。
- ・ 非盲検試験であり、バイアスが生じた可能性がある（主要評価項目の構成要素については外部審査員による判定を行うなどの予防策を講じている）。
- ・ 参加者の大多数がヨーロッパ系であり、他の民族集団における効果は異なる可能性がある。

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

**Step4 症例への適用**

Step5 Step1-4の見直し

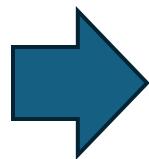
# Step4 症例への適用

## 本研究のInclusion Criteria

- ・ 18歳以上の成人
- ・ ICDまたはCRT-D留置中
- ・ 血漿K値 $\leq 4.3\text{mmol/L}$

## 本研究のExclusion Criteria

- ・ eGFR $<30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$
- ・ 妊娠
- ・ 同意不能



低K血症が確認された時点ではすでにICDは抜去されていたが、心室性不整脈リスクが高い患者という点では該当

# Step4 症例への適用

## 本症例のCharacteristics

- STEMIおよびICD留置後（1次予防目的）の75歳男性
- その他の背景疾患には高血圧、COPD、糖尿病
- 内服薬としてはMRA、ループ利尿薬、SGLT2阻害薬、β遮断薬
- MRSAによる持続菌血症に対してバンコマイシン投与中
- K補正開始となった時点での血漿K値は3.1mmol/Lと低値かつアミオダロン開始済み



- 虚血性心疾患に対して1次予防目的でICD留置されている背景は本症例と一致する。
- 75歳という高齢であり、本研究の患者群より年齢が高い。
- 内服薬は本研究の患者群と大きな違いはないが、アミオダロン使用患者は9%に留まる。  
(さらに本症例では経静脈投与)
- 持続菌血症に対して入院下で抗菌薬投与中である点は本研究の患者群と大きく異なる。
- 血漿K値についても本症例の患者群と比べても有意に低値である。

## Step4 症例への適用

- 持続菌血症という重症度の高い本症例の患者において、本研究の結果を直接当てはめることは難しい。
- 血漿K値を4.5-5.0mmol/Lで管理することが望ましいかは判断困難であるが、低K血症は回避すべきである。

# EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

# Step5 Step1-4の見直し

## Step1 疑問の定式化（PICO）

PICOを用いて疑問を定式化した。

## Step2 論文の検索

PubMedを用いて情報収集した。

## Step3 論文の批判的吟味

形式に沿って体系的に批判的吟味を行なった。

## Step4 症例への適用

本研究と本症例の患者背景を比較し、相違点を確認した。

# まとめ

- ICD/CRT-D留置中で心室性不整脈リスクの高い患者に、高めの血漿K値(4.5–5.0mmol/L)を目指した管理(MRA±K補充)をすることで、不整脈による入院を減らした。
- 心室性不整脈リスクがある患者でも、ICDが留置されていない患者や心室性不整脈既往のない患者においては、血漿K値の明確な目標値は定かではない。
- 感染症など様々な背景をもつ入院患者においても、血漿K値の明確な目標値は定かではなく、今後の研究が期待される。