

一般社団法人 ヘルスケア・データサイエンス研究所
研究助成 成果報告書

(成果・概要のいずれかに○をつけてください)

助成年度	2020 年度(第 4 回)
本研究期間	2020 年 11 月 1 日～2021 年 6 月 30 日 (2022 年年 7 月 31 日まで延長)
氏名	佐藤倫広
所属機関名 (助成決定時)	東北医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室
職位・学位	助教・博士(医療薬学)
研究タイトル	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の短期および長期 の降圧効果・糸球体ろ過量低下予測モデルの作成
キーワード	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、腎機能、高血圧
論文掲載誌 (URL等ご記載ください)	Satoh M, Hirose T, Satoh H, Nakayama S, <i>et al.</i> Actual impact of angiotensin II receptor blocker or calcium channel blocker monotherapy on renal function in real-world patients. <i>J Hypertens.</i> 2022;40:1564-1576. https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2022/08000/Actual_impact_of_angiotensin_II_receptor_blocker.15.aspx https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792108/

目的

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（dCCB）とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬や利尿薬に加えて、日本の高血圧治療ガイドラインで第一選択薬として推奨されている薬剤である¹。一方で、降圧薬治療、特にレニン・アンジオテンシン系阻害剤は腎機能を低下させることがある¹。本研究では、ARB投与後の降圧度、推定糸球体ろ過量（eGFR）低下度、および尿蛋白新規発生の短期・長期経過と、個別化医療に向けたARB投与後の降圧・eGFR低下予測モデルの作成を試みることを目的とした。この目的の達成のため、①「未治療者とdCCB開始者と比較した、ARB開始後の降圧度、eGFR低下度、尿蛋白発生率の定量化」、②「ARBの効果に影響する患者特性を探索し、ARB投与後の降圧効果・eGFR低下予測モデルを構築する」、③「ARB開始後の短期的なeGFR低下と長期的な腎予後への影響の解明」の3点を目的とした。このうち、①の結果に関する成果を中心に報告する。

方法

デザイン

本研究は傾向スコアマッチングを利用した後ろ向きコホート研究である。今回の検討では、健診データから新規降圧薬使用者のデータを解析するため、高血圧の基準値である収縮期血圧（SBP）が140 mmHg以上または拡張期血圧（DBP）90 mmHg以上、かつ問診において降圧薬未治療の対象者を抽出した。その翌年に、降圧薬による治療を実施していなかった者を未治療群、治療中だった者を治療群と定義した。その後、レセプトデータにある処方データを連結することによって、降圧薬治療群をARB群とdCCB群の2群に分類した。

医薬品データ

薬剤データは調剤レセプトから抽出し、調剤レセプトが存在しない倍には医科レセプトを参照した。

アウトカム

腎機能は、eGFR測定により評価した。日本人のための推算式を用いて次の式から算出した^{1,2}。蛋白尿を、試験法に基づいて算出された1+以上（尿蛋白30mg/dl以上に相当）と定義した。また、レセプトの傷病コードからも腎機能障害を定義した（ICD-10コード：N00-19、N25-29、N99）。なお、本研究では腎障害保有者を対象者から除外している。

新たに発症した蛋白尿、ベースラインから30%以上のeGFR低下、またはその両方（複合腎アウトカム）をアウトカムとした³。アウトカムの発生日は、アウトカムが初めて確認された日と直近の受診日の中間点とした^{4,5}。フォローアップ期間中に複数のイベントが発生した場合、最初のイベントをアウトカムとして定義した。アウトカムを発生しなかった対象は、本データベース内における最終健診日を追跡終了日とした。

統計解析

傾向スコアを、ベースライン特性を含むロジスティック回帰分析を用いて推定した。グループ間の特性の差は、標準化平均差で評価された⁶。標準化平均差が0.1以下であれば、群間差はないと判断した⁶。

本研究では、2つの分析データセットを作成した。第一の分析データセットは、最初の

処方降圧薬の分類に従って群分けし、その後の降圧薬の変更を無視して追跡したデータセットである（全追跡解析）。第二の分析データセットは、降圧薬の追加、変更、または中止された際に、その時点で打ち切りとしたものである（薬剤変更打切解析）。

血圧とeGFRの経時的変化は、自己回帰[AR (1)]を用いた反復測定混合線形モデルを用いて評価した。次に、1年後のeGFRの年間変化率を線形回帰の傾きとして算出し、Bonferroni補正後の事後比較を伴う一元配置分散分析（ANOVA）を用いてeGFRの傾きの群間差を検定した。統計的有意性は、両側検定で $\alpha < 0.05$ を基準とした。SAS バージョン9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を使用した。

結果

対象者特性

2008年4月1日から2020年7月31日までに収集された患者データを使用した。最終的に本研究の解析に適した110,328名のデータを抽出し、傾向スコアマッチングを実施したところ、マッチングに利用された基礎特性の群間差は消失した（表1）。

表 1. 対象者特性

対象者特性	未治療群	dCCB 群	ARB 群	標準化平均差		
				未治療群 vs dCCB	未治療群 vs ARB	dCCB vs ARB
全追跡解析						
N	10,151	5,078	5,073	-	-	-
年齢, years	51.3±8.2	50.9±7.3	50.7±7.3	0.056	0.074	0.019
男性, %	79.1	79.1	79.1	0.001	-0.001	-0.001
Body mass index, kg/m ²	25.1±4.1	25.0±4.0	25.0±3.9	0.013	0.012	-0.002
eGFR, mL/min/1.73m ²	78.3±11.4	78.2±11.4	78.4±11.6	0.005	-0.007	-0.012
尿蛋白±, %	10.3	9.9	9.9	0.015	0.015	0.000
収縮期血圧, mmHg	151.6±13.0	152.2±13.4	152.0±13.5	-0.043	-0.033	0.010
拡張期血圧, mmHg	96.8±8.5	97.0±9.3	96.9±9.1	-0.025	-0.017	0.008
薬剤変更打ち切り解析						
N	10,151	3,489*	3,160*	-	-	-
年齢, years	51.3±8.2	51.3±7.3	50.7±7.4	0.007	0.073	0.070
男性, %	79.1	76.7	76.7	0.058	0.059	0.001
Body mass index, kg/m ²	25.1±4.1	24.8±3.9	24.9±3.9	0.059	0.030	-0.030
eGFR, mL/min/1.73m ²	78.3±11.4	78.2±11.4	77.9±11.6	0.012	0.035	0.022
尿蛋白±, %	10.3	9.3	9.6	0.033	0.024	-0.009
収縮期血圧, mmHg	151.6±13.0	151.3±12.8	150.8±13.0	0.020	0.060	0.040
拡張期血圧, mmHg	96.8±8.5	96.3±8.9	96.1±8.7	0.051	0.081	0.029

上記の他、現在喫煙、現在飲酒、脂質異常症、糖尿病、および脳心血管疾患既往も傾向スコア算出に利用している。

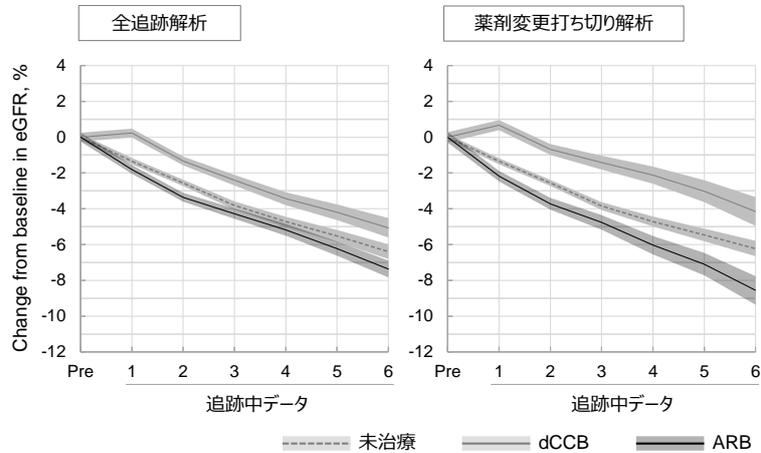
*治療開始後～治療後初回健診の間に治療変更があったものを除いている。

推定糸球体濾過量の推移 1年後の受診前後の変化

まず血圧変化率の推移を定量化した。全追跡解析において、1年後健診では未治療群の血圧は収縮期・拡張期共に約5%低下していたが、ARBおよびdCCB群の方が約12%の低下と急峻な血圧低下が認められた。

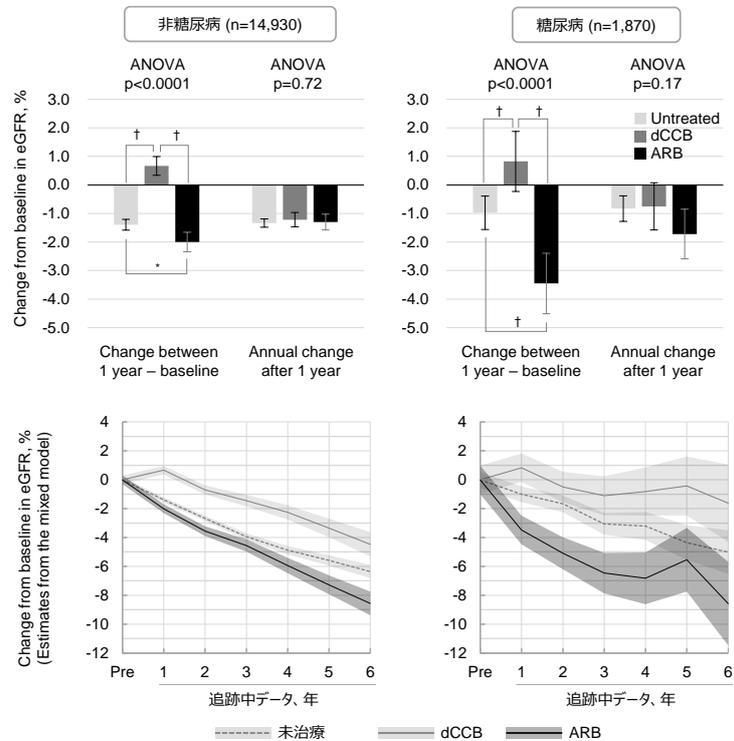
eGFR変化率は、1年後ではdCCB群で未治療群よりも高値、ARB群では未治療群よりも低値を示し、その後は3群ともほぼ平行に推移した（図1）。

図 1. 線形混合モデルによって推定された eGFR 変化率推移



1年後健診時のeGFR変化率を評価したところ、全追跡解析において1年後eGFR変化率の有意な差が認められた。薬物変化打ち切り解析によるeGFR変化率の層別解析を実施したところ、糖尿病患者において最も顕著な群間差が認められた (図2)。

図 2. 糖尿病有無による腎機能変化率推移の層別解析



薬剤変更打ち切り解析に基づきCoxモデルにより尿蛋白発生リスクを比較したところ、未

治療群に比べ、dCCB群およびARB群で有意に低い結果となったが、1年後健診のSBP変化率を調整後にはARB群だけが有意に低い尿蛋白発生リスクを有していた(表2)。一方で、eGFR低下リスクは未治療群に比べてARB群で有意に高値を示した。しかし、尿蛋白発生とeGFR低下を統合した複合アウトカムリスクは、ARB群で最も低値を示した。

表 2. Cox モデルによる腎アウトカム発生リスク

解析データセット アウトカム	グループ	イベント 数	人数	発生率 /1000 人年	Hazard ratios (95% confidence intervals)		
					Model 1	Model 2	Model 3
薬剤変更打切解析							
尿蛋白発生	未治療	746	10,151	23.71	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	dCCB	224	3,489	21.69	0.91 (0.78-1.05)	0.95 (0.81-1.10)	0.95 (0.79-1.16)
	ARB	121	3,160	12.84	0.54 (0.44-0.65)	0.56 (0.46-0.68)	0.47 (0.36-0.61)
eGFR 30%低下	未治療	93	10,151	2.83	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	dCCB	28	3,489	2.61	0.94 (0.62-1.43)	0.84 (0.55-1.30)	0.94 (0.59-1.51)
	ARB	53	3,160	5.55	1.97 (1.41-2.77)	1.78 (1.26-2.51)	1.75 (1.18-2.59)
複合アウトカム	未治療	822	10,151	26.25	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
	dCCB	248	3,489	24.12	0.91 (0.79-1.05)	0.94 (0.81-1.08)	0.96 (0.80-1.15)
	ARB	168	3,160	18.00	0.68 (0.58-0.81)	0.70 (0.59-0.83)	0.64 (0.51-0.79)

Model 1: 無調整. Model 2: 1年後健診のSBP変化率で調整. Model 3: 1年後健診のSBP変化率で調整に加えてベースラインから1年以内に発生したイベントを除外した。

Coxモデルの結果を基礎特性で層別解析したところ、脂質異常症、糖尿病、尿蛋白±、および1年後のSBPが120 mmHg未満・以上と治療区分との間で腎アウトカムに対する有意な交互作用が認められた。脂質異常症有り群ではdCCB群の尿蛋白発生リスクが低値、糖尿病有り群ではARBによるeGFR低下リスクが高値、そして1年後SBPが120 mmHg未満の群でARBによる尿蛋白発生リスクが低値という結果であった。尿蛋白一群に比べ、尿蛋白±群ではARB群でより腎複合アウトカムリスクが低値を示した。

考察

本研究は、日本人高血圧未治療患者のリアルワールドデータを用いて、dCCBおよびARBの腎臓への影響を比較した最初の研究である。ARBまたはdCCBによる治療後、血圧レベルは同様に低下した。一方、ARBはeGFRを低下させたが蛋白尿リスクを低下させており、この結果は1年後の血圧低下を調整後も有意なままであった。dCCBは軽度にeGFRを増加させたが、蛋白尿発生リスクを増加させなかった。層別解析の結果から、糖尿病、脂質異常症、尿蛋白±、および治療後の到達SBPレベルがARBまたはdCCBの腎機能保護効果に対する効果修飾因子である可能性が示唆された。

以上の結果から、dCCBとARBの腎機能への影響を定量化でき、ARBによる腎保護効果が期待できる集団に関する知見も得られた⁷。さらに、正常範囲外から大きく外れた尿酸値が慢性腎臓病リスクであることも我々は報告している⁸。そのうえで、「ARB投与後の降圧効果・eGFR低下予測モデルを構築する」も検討したが、降圧効果予測モデルについては治療前血圧が極めて強く影響しているうえ平均への回帰の効果により安定した血圧の推定値が得られなかったこと、eGFR低下予測モデルについては糖尿病のみがARBによるeGFR低下効果の強い効果修飾因子であったことから層別解析以上の結果を見いだせず、成果達成が困難であった。また、「ARB開始後の短期的なeGFR低下と長期的な腎予後への影響の解明」も検討したが、本研究のデータセットでは、治療開始後6年後のデ

ータを有する対象者がベースライン時の対象者数の20%以下まで落ち込み、詳細な解析が困難であった。今後さらに蓄積されたリアルワールドデータを用いた検討が望まれる。

引用文献

1. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.* 2019;42(9): 1235-1481.
2. Japanese Society of Nephrology. Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(1): 1-15.
3. Schytz PA, Nissen AB, Torp-Pedersen C, et al. Creatinine increase following initiation of antihypertensives is associated with cardiovascular risk: a nationwide cohort study. *J Hypertens.* 2020;38(12): 2519-2526.
4. Nakayama S, Satoh M, Metoki H, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Predictor of Chronic Kidney Disease in an Asian General Population -The Ohasama Study-. *Circulation Reports.* 2020;2(1): 24-32.
5. Satoh M, Hirose T, Nakayama S, et al. Blood Pressure and Chronic Kidney Disease Stratified by Gender and the Use of Antihypertensive Drugs. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16): e015592.
6. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med.* 2009;28(25): 3083-3107.
7. Satoh M, Hirose T, Satoh H, et al. Actual impact of angiotensin II receptor blocker or calcium channel blocker monotherapy on renal function in real-world patients. *J Hypertens.* 2022;40(8): 1564-1576.
8. Nakayama S, Satoh M, Tatsumi Y, et al. Detailed association between serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease stratified by sex in middle-aged adults. *Atherosclerosis.* 2021;330: 107-113.