

一般口演 | データベース・データウェアハウス

## 一般口演19 データベース

2021年11月21日(日) 15:10 ~ 16:40 C会場 (2号館1階211)

### [4-C-3-03] 降圧薬の種類による腎保護効果：リアルワールドエビデンスを創出する臨床研究中核病院ネットワークの取り組み

\*今泉 貴広<sup>1</sup>、諸橋 朱美<sup>1</sup>、山下 暁士<sup>2</sup>、鋤塚 八千代<sup>1</sup>、安藤 昌彦<sup>1</sup>、白鳥 義宗<sup>2</sup>（1. 名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部データセンター, 2. 名古屋大学医学部附属病院メディカルITセンター）

\*Takahiro Imaizumi<sup>1</sup>, Akemi Morohashi<sup>1</sup>, Satoshi Yamashita<sup>2</sup>, Yachiyo Kuwatsuka<sup>1</sup>, Masahiko Ando<sup>1</sup>, Yoshimune Shiratori<sup>2</sup>（1. 名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部データセンター, 2. 名古屋大学医学部附属病院メディカルITセンター）

キーワード：chronic kidney disease, clinical epidemiology, eGFR slope

【背景】日本医療研究開発機構が支援する医療技術実用化総合促進事業の中でリアルワールドエビデンス創出のための取組み(以下、臨中ネット)の中で、病院情報を研究に活用するための基盤整備や体制構築を目的として、具体的な研究課題をいくつか立案してきた。本課題におけるデータ収集からデータ解析に至る一連のプロセスを概説し、抄録作成時点でデータ収集が完了した3施設の集計結果を示す。【方法】2018年4月1日から2018年9月30日の間（以下、ベースライン期）に少なくとも1度血清 Crが測定され、その後2年間で3回以上測定された18歳以上の男女を対象とした。ベースライン期の最初の eGFR測定日を index日とし、15以上60ml/min/1.73m<sup>2</sup>以下の者を対象者とした。Index日の前後90日以内に1回以上処方された薬剤をベースライン処方と定義した。電子カルテや透析部門システムから抽出した情報に基づいて腎代替療法の実施症例を除外し、ベースライン腎機能と降圧薬処方パターンの比較を行った。【結果】3施設合計16321名のデータを集計した。ベースライン eGFR<15ml/min/1.73m<sup>2</sup>であった対象者616名を除外し、さらに腎代替療法既往患者を582名除外し、15147名が解析対象となった。平均年齢は69±12歳、男性が53%、ベースライン eGFR平均値は48.8±10ml/min/1.73m<sup>2</sup>であった。平均の eGFR測定回数は12回（interquartile range, 7-21）であった。カルシウム拮抗薬（CCB）とアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が最も頻度の高い薬剤であり、β遮断薬は20-30%で施設間にばらつきを認めた。【考察】各施設における CKD患者に対する降圧薬の処方パターンは CCBと ARBがメインであった。今後、腎機能低下速度と処方薬の関連を観察する。

## 降圧薬の種類による腎保護効果

－ リアルワールドエビデンスを創出する臨床研究中核病院ネットワークの取り組み －

今泉 貴広<sup>\*1</sup>、諸橋 朱美<sup>\*1</sup>、山下 暁士<sup>\*2</sup>、鍛塚 八千代<sup>\*1</sup>、安藤 昌彦<sup>\*1</sup>、白鳥 義宗<sup>\*2</sup>

\*1. 名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部データセンター

\*2. 名古屋大学医学部附属病院メディカル IT センター

## Renoprotective Effect of Antihypertensive Agents for Patients with CKD - Real-World Evidence Project among Core Clinical Research Hospitals -

Takahiro Imaizumi<sup>\*</sup>, Satoshi Yamashita<sup>\*2</sup>, Yachiyo Kuwatsuka<sup>\*1</sup>, Masahiko Ando<sup>\*1</sup>, Yoshimune Shiratori<sup>\*2</sup>

\*1 Data Coordinating Center, Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital

\*2 Medical Information Technology Center, Nagoya University Hospital

Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor for end-stage kidney disease (ESKD) requiring renal replacement therapy (RRT). Hypertensive nephrosclerosis is one of the major causes of ESKD, therefore, control of hypertension is essential to prevent the progression of CKD. This study aimed to describe the prescribing patterns of antihypertensive agents in patients with CKD and progression of CKD and to investigate the association between the type of antihypertensive agents and CKD progression, which was defined as annual changes in eGFR, also known as eGFR slopes, estimated by ordinary least squares, using real-world data stored in each core clinical research hospital. Eligible participants were those who were measured eGFR at least once between April 1<sup>st</sup> 2018 and September 30<sup>th</sup> 2018, and whose initial eGFR was between 15 and 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. In five facilities, 22,821 participants were enrolled. The mean age was 68 years and the mean baseline eGFR was 48.8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Angiotensin receptor blockers (ARB) and calcium channel blockers (CCB) were the most common agents, followed by beta-blockers. The prescription patterns of beta-blockers varied across facilities. The mean eGFR slope was  $-0.56 \pm 3.95$  overall. Further investigation of comorbidities and background factors that may be confounding by indications for antihypertensive medication is needed to clarify the association between type of antihypertensive medication and progression of CKD.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Clinical Epidemiology, eGFR Slope

### 1. 緒言

慢性腎臓病は血液透析などの腎代替療法を要する末期腎不全の高リスク集団であり、その発症および進展の予防が重要である。特に人口の高齢化を反映して腎硬化症による末期腎不全が増加しており<sup>1</sup>、血压管理は慢性腎臓病の進展予防において重要な役割を果たす<sup>2,3</sup>。降圧薬の種類は、患者の背景疾患や病状に合わせて使用される<sup>4</sup>。レニン・アンジオテンシン系阻害薬は慢性腎臓病に伴う高血圧に対する高い降圧効果だけでなく、特にアルブミン尿を有する場合に腎臓病進展や死亡抑制などに関する質の高いエビデンスを有する<sup>5,6</sup>。その他 Ca 拮抗薬やサイアザイド系利尿薬も推奨されるが、降圧薬の違いによる腎臓病がどのように進展するかは十分に明らかにはなっていない。

近年、リアルワールドデータ (Real world data, RWD) を用いた大規模な降圧薬の比較研究が行われた<sup>7</sup>。これは降圧薬新規処方患者に対する、各種降圧薬による心筋梗塞、心不全入院、脳卒中の予防効果を検証したものであった。同様の内容ではあるが約 20 年前に従来型の介入研究として実施された ALLHAT trial の追試としての位置づけであったが、短期間かつ低コストで実現した研究であった。我が国でも、RWD を用いた研究基盤の構築を推進するため、日本医療研究開発機構が支援する「医療技術実用化総合促進事業」の「リアルワールドエビデンス創出のための取組み(以下、臨中ネット)」が 2018 年に開始され、参画する臨床研究中核病院は、病院情報を研究に利活用するための基盤整備や体制構築を進めている。令和 2 年度より具体的な研究課題

である「降圧薬の種類による腎保護効果」(以下、本研究テーマ)を立案し、参加機関を募って実施することになった。令和 3 年 8 月現在で、参加予定機関のうち 5 機関からデータ収集を開始している。

今回収集したデータを用いて、臨床研究中核病院に通院中の保存期慢性腎臓病における降圧薬処方実態を記述し、データが得られている期間で検討可能な腎アウトカムである推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) の年間低下率 (eGFR slope) について検討した<sup>9,10,11</sup>。

### 2. 目的

本研究テーマにおけるデータ収集からデータ解析に至る一連のプロセスを概説し、令和 3 年 8 月時点でデータ収集を開始した 5 施設における中間結果として、降圧薬の処方パターンと eGFR slope の記述データについて報告する。

### 3. 方法

#### 3.1 対象患者

2018 年 4 月 1 日から 2018 年 9 月 30 日の間 (以下、ベースライン期) に少なくとも 1 度 eGFR が測定され、その後 2 年間 (730±90 日) で 3 回以上測定された 18 歳以上の男女を対象とした。ベースライン期の最初の eGFR 測定日を index 日とし、15 以上 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以下であり、Index 日から 730±90 日後に最後の eGFR の測定が行われている者を対象とした。電子カルテや透析部門システムから抽出した情報に基づいて腎代替療法の実施症例を除外した。

### 3.3 降圧薬処方

Index 日の前後 90 日以内に 1 回以上処方された薬剤をベースライン処方と定義した。降圧薬の分類は、ATC 分類 (C02, C03, C05, C07, C08, C09) および「今日の治療薬」を参照し、最終的に臨床的観点から整理した。降圧薬の分類は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker, ARB)、カルシウム拮抗薬 (Calcium channel blocker, CCB)、 $\alpha$  遮断薬、 $\beta$  遮断薬、利尿薬 (サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineral corticoid receptor antagonist, MRA)、その他の降圧薬とした。

### 3.4 eGFR slope の算出方法

Index 日から最終 eGFR 測定日までのすべての時点での eGFR を用いて、最小二乗法を用いて年間 eGFR 変化率を算出した。同日に複数の測定を行っている場合には最小値を用いた。年間変化率として適切な値として、 $\pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2 \text{ per year}$  の範囲に収まらないものについては除外した。次に、年齢、性別で調整した降圧薬種別ごとの予測 eGFR slope を算出して 95% 信頼区間とともにフォレストプロットで示した。

### 3.5 共変量

年齢、性別、ベースライン時の eGFR を抽出した。その他の検査データ、病名、処方については抄録作成時点では収集が完了していないため、併存疾患、検査所見等に関する情報は含めていない。

## 4. 結果

### 4.1 患者背景記述

ベースライン eGFR が 15 から  $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  であった対象者 23,589 名のうち、腎代替療法既往患者 768 名を除外し、5 施設合計 22,821 名が選択基準を満たした。患者背景を表 1 にまとめる。平均年齢は 69 歳であり、施設間でほぼ同等であった。男女比はほぼ 1:1 で、平均 eGFR は  $48.8 \pm 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$  であった。また、降圧薬処方を受けた患者は 43% であったが、施設 #5 だけ 52% と多かった。降圧薬の種類は降圧薬処方有りの患者群において中央値で 2 種類であった。期間中の eGFR 測定回数は 2 年で中央値 12 回 (interquartile range, 7-21) であった。

表 1. 患者背景

|               | Total           | #1              | #2             | #3              | #4              | #5              |
|---------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 症例数           | 22,821          | 3,418           | 5,912          | 5,807           | 4,195           | 3,489           |
| 年齢            | 69<br>(12)      | 68<br>(12)      | 67<br>(12)     | 70<br>(11)      | 69<br>(11)      | 68<br>(12)      |
| 性別            | 12,115<br>(53)  | 1,633<br>(48)   | 3,043<br>(51)  | 3,392<br>(58)   | 2,200<br>(52)   | 1,847<br>(53)   |
| 降圧薬<br>処方者    | 9,879<br>(43)   | 1,521<br>(44)   | 2,605<br>(44)  | 2,267<br>(39)   | 1,662<br>(40)   | 1,824<br>(52)   |
| 降圧薬数          | 2<br>[1-3]      | 2<br>[1-3]      | 2<br>[1-3]     | 2<br>[1-3]      | 2<br>[1-3]      | 2<br>[2-3]      |
| eGFR          | 48.8<br>(10.0)  | 48.0<br>(10.2)  | 50.0<br>(9.8)  | 48.1<br>(9.9)   | 49.5<br>(9.8)   | 47.9<br>(10.3)  |
| 期間中<br>測定回数   | 12<br>[8-21]    | 12<br>[9-21]    | 13<br>[8-23]   | 11<br>[6-19]    | 12<br>[7-20]    | 14<br>[8-23]    |
| eGFR<br>slope | -0.56<br>(3.95) | -1.66<br>(3.43) | 0.39<br>(4.27) | -0.48<br>(3.65) | -0.68<br>(3.72) | -1.09<br>(4.20) |

### 4.2 降圧薬の処方パターン

表 2 に対象集団全体の処方パターンを示す。CCB が 61%、ARB が 59% の患者に対して処方されており、頻度の高い薬剤であった。次の処方の多い  $\beta$  遮断薬であるが、施設ごとに 20~40% とばらつきを認めた (図 1)。特に #5 においては ACE 阻害薬が ARB と比較して相対的に処方割合が多く、 $\beta$  遮断薬の処方割合も高い。ARB 及び CCB の処方割合は施設間で大きな違いはなく、一貫して高かった。

表 2. 降圧薬の処方割合

| 降圧薬またはその組み合わせの種類                       | N (%)      |
|----------------------------------------|------------|
| <b>各降圧薬の処方割合</b>                       |            |
| ACE 阻害薬                                | 1,187 (12) |
| ARB                                    | 5,821 (59) |
| $\alpha$ 遮断薬                           | 520 (5)    |
| $\beta$ 遮断薬                            | 3,238 (33) |
| Ca 拮抗薬                                 | 5,990 (61) |
| サイアザイド利尿薬                              | 927 (9)    |
| ループ利尿薬                                 | 2,118 (21) |
| 直接レニン阻害薬                               | 39 (0)     |
| ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬                       | 1,565 (16) |
| <b>組み合わせ</b>                           |            |
| <b>単剤治療</b>                            |            |
| RAS 阻害薬                                | 1,442 (15) |
| Ca 拮抗薬                                 | 1,210 (12) |
| その他の単剤治療                               | 707 (7)    |
| <b>2 剤治療</b>                           |            |
| RAS 阻害薬 + カルシウム拮抗薬                     | 2,063 (21) |
| RAS 阻害薬 + 利尿薬                          | 168 (2)    |
| Ca 拮抗薬 + 利尿薬                           | 118 (1)    |
| RAS 阻害薬 + $\beta$ 遮断薬                  | 354 (4)    |
| Ca 拮抗薬 + $\beta$ 遮断薬                   | 244 (2)    |
| その他の 2 剤治療                             | 468 (5)    |
| <b>3 剤治療</b>                           |            |
| RAS 阻害薬 + カルシウム拮抗薬 + 利尿薬               | 504 (5)    |
| RAS 阻害薬 + カルシウム拮抗薬 + $\beta$ 遮断薬       | 575 (6)    |
| その他の 3 剤治療                             | 844 (9)    |
| <b>4 剤治療</b>                           |            |
| RAS 阻害薬 + カルシウム拮抗薬 + 利尿薬 + $\beta$ 遮断薬 | 486 (5)    |
| その他の組み合わせによる 4 剤治療                     | 696 (7)    |

ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; Ca, calcium; RAS, renin angiotensin system

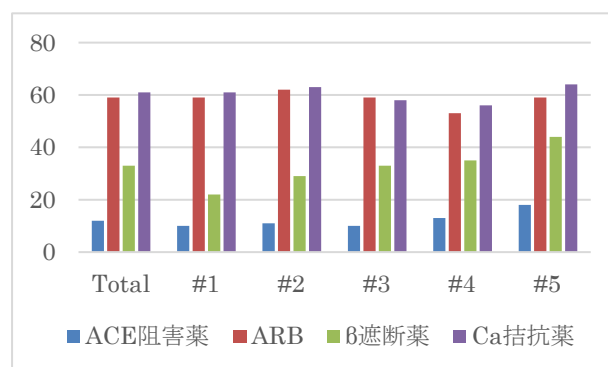


図 1 機関ごとの降圧薬処方パターン

### 4.3 ベースライン eGFR と eGFR slope

ベースライン eGFR と eGFR slope の分布はそれぞれ図 2、図 3 に示す通りである。#1 と #5 は全体として低下率が大きく、#2 は緩やかである。

### 4.4 降圧薬ごとの予測 eGFR slope

年齢、性別で調整し、多変量線形回帰分析によって算出された予測 eGFR slope を図 4 に示す。RAS 阻害薬のほうが Ca 拮抗薬に比して eGFR slope の低下率が高い傾向にあり、さらに RAS 阻害薬と Ca 拮抗薬の併用者においてはさらに低下率が高かった。

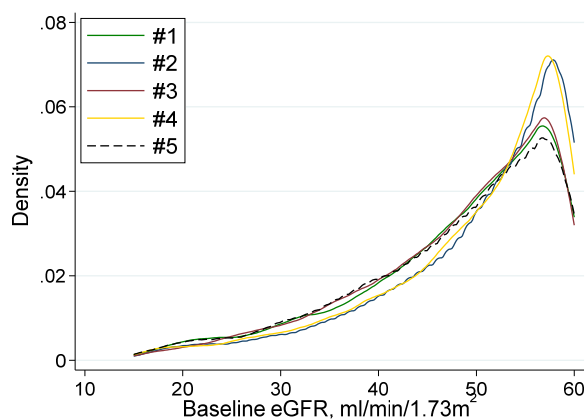


図 2. ベースライン eGFR の分布

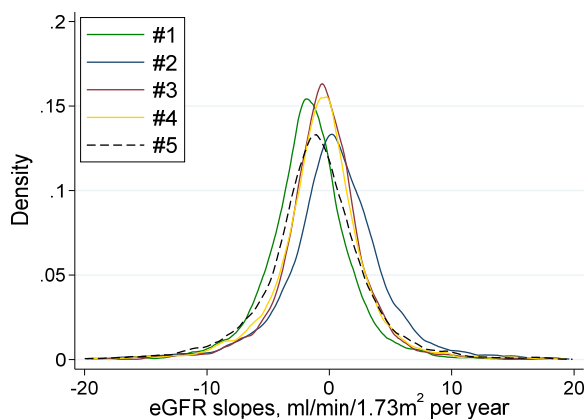


図 3. eGFR slope の分布

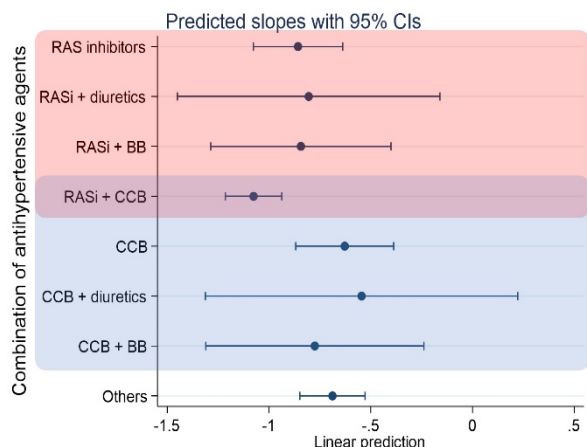


図 4. 年齢・性別で調整した eGFR slope

### 5. 考察

臨床研究中核病院に通院中の患者における降圧薬の処方パターンおよび eGFR 低下率の関係を、RWD を用いて記述した。RWD を用いた研究として我が国では前例のない試みであり、大規模コホート研究と同等あるいはそれ以上のデータを短期間に、低コストで収集することができた。

本研究では腎アウトカムとして eGFR slope を用いた。これにより短期間のデータ収集でも一定の結果を得ることができた。今後末期腎不全や心血管疾患の発症といったハードアウトカムとの関連を検討するための基礎データを収集することができた点で貴重な報告である。今回の報告では最小二乗法により求めた eGFR slope をアウトカムとしたが、混合効果モデルを用いてよりばらつきを抑え、精緻な解析を追加する。

本研究における CKD 患者に対する降圧薬の処方パターンは CCB と ARB がメインであった。これは過去の慢性腎臓病コホートの結果とも合致する<sup>12</sup>。一方、β 遮断薬の処方パターンについては同コホートにおいて 20% 程度だったが、今回の検討においては 20~45% と施設間で大きなばらつきが生じていた。β 遮断薬の処方割合の多い機関では ACE 阻害薬の処方割合も相対的に高いことから、心疾患の患者層が多いことが推測される。今後処方、病名、その他の検査所見を追加した解析を行って心血管疾患や悪性腫瘍などの併存疾患による交絡の調整を行って処方パターンのばらつきの背景を明らかにしていく予定である。これにより多変量モデルをベースにした予測 eGFR slope の予測精度は向上することが見込まれ、より正確な評価を行うことができると期待される。

本研究にはいくつかの限界がある。1 つは既存の診療情報から限られた情報のみで交絡因子を検討せねばならない点である。今回、降圧薬の適応交絡を調整するための情報として、電子カルテのテキスト情報は用いていない。このため病名、処方、検査データから交絡の調整を試みたとしてもさらなる残余交絡が存在する可能性がある。次に、透析や腎移植の既往のある患者の抽出において誤分類が生じる点である。今回情報収集を行った医療機関だけではなく、別の医療機関で血液透析を受けていたり、腎移植を受けていたりする可能性がある。そして共同研究機関の間で腎代替療法に関する情報収集体制が標準化されていないことが改めて明らかとなった。しかし、今回の降圧薬と腎保護に関して、腎代替療法に関する誤分類が差別的誤分類であると考え強い根拠はない。最後に、患者はいくつかの機関を受診している可能性がある。実際、処方割合は前向きコホート研究において 90% であったのに対し、本研究では 50% 程度であった。これは別の医療機関での処方による誤分類が生じている可能性を示唆している。Index 期間中に入院した患者の場合は持参薬報告の情報収集できるが、入院歴のない患者ではこのような情報は得られない。これは患者の重症度などの病状により同一医療機関での処方となるか、他機関での処方となるかが変化しうるため、差別的誤分類である可能性は高い。この情報バイアスに対処するため、今後は薬剤情報の収集期間を様々に変化させて感度分析を行う予定である。

### 6. 結論

臨床研究中核病院に通院中の慢性腎臓病患者における降圧薬の処方実態と腎臓病進展の関係について記述・分析を行った。残余交絡の問題や標準化されていない方法論上の問題点を解決して研究を完遂させることが今後の課題である。

### 謝辞

データを提供いただいた本プロジェクト「降圧薬の種類による腎保護効果」の参加機関のメンバーの皆様へ厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) 新田孝作、他. 日本透析医学会統計調査委員会. 我が国の慢性透析療法の現況(2019年12月31日現在). 透析会誌. 2020; 53: 579-632.
- 2) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T. et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007; 71: 159-166
- 3) Hirayama A, Konta T, Kamei K, et al. Blood pressure, proteinuria, and renal function decline: associations in a large community-based population. *Am J Hypertens.* 2015; 28: 1150-1156.
- 4) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 5) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019).  
[https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019\\_hp.pdf](https://www.jpnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_hp.pdf)
- 7) Suchard M, Schuemie M, Krumholz H. et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet.* 2019; 394: 1816-1826.
- 8) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- 9) Grams M, Sang Y, Ballew S, et al. Evaluating glomerular filtration rate slope as a surrogate end point for ESKD in clinical trials: an individual participant meta-analysis of observational data. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30: 1746-1755.
- 10) Inker L, Heerspink H, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30: 1735-1745.
- 11) 濱野高行. 早期 CKD のエンドポイント. 日腎会誌 2018; 60: 577-580.
- 12) Imaizumi T, Hamano T, Fujii N, et al. Cardiovascular disease history and  $\beta$ -blocker prescription patterns among Japanese and American patients with CKD: a cross-sectional study of the CRIC and CKD-JAC studies. *Hypertens Res.* 2021; 44: 700-710.