

一般口演A

[OA1] 一般口演 A

慢性腎臓病患者における降圧薬と電解質異常：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

2022年7月1日(金) 11:45 ~ 12:25 第1会場 (3F コンベンションホール)

[OA1] 慢性腎臓病患者における降圧薬と電解質異常：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

Association Between Antihypertensive Agents and Electrolyte disorders for Patients with CKD - Real-World Evidence Project among Core Clinical Research Hospitals -

*今泉 貴広¹、横田 卓²、郷原 英夫³、船越 公太⁴、諸橋 朱美¹、山下 暁士¹、鋤塚 八千代¹、日下部 龍巳²、遠藤 晃²、森永 裕士³、黄 勇³、井上 隆輔⁵、東方 紗瑛子⁵、高田 敦史⁴、影山 祐子⁶、丸山 達也⁶、安藤 昌彦¹、丸山 彰一¹、白鳥 義宗¹ (1. 名古屋大学医学部附属病院、2. 北海道大学病院、3. 岡山大学病院、4. 九州大学病院、5. 東北大学病院、6. 東京大学医学部附属病院)

*Takahiro Imaizumi¹, Takashi Yokota², Hideo Goubara³, Kouta Funakoshi⁴, Akemi Morohashi¹, Satoshi Yamashita¹, Yachiyo Kuwatsuka¹, Tatsumi Kusakabe², Akira Endo², Yuji Morinaga³, Yong Huang³, Ryusuke Inoue⁵, Saeko Tobo⁵, Atsushi Takada⁴, Yuko Kageyama⁶, Tatsuya Maruyama⁶, Masahiko Ando¹, Shoichi Maruyama¹, Yoshimune Shiratori¹ (1. Nagoya University Hospital, 2. Hokkaido University Hospital, 3. Okayama University Hospital, 4. Kyusyu University Hospital, 5. Tohoku University Hospital, 6. The University of Tokyo Hospital)

慢性腎臓病患者における降圧薬と電解質異常： 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^{*1}, 横田卓^{*2}, 郷原英夫^{*3}, 船越公太^{*4}, 諸橋朱美^{*1}, 山下暁士^{*1}, 鋤塚八千代^{*1},
日下部龍巳^{*2}, 遠藤晃^{*2}, 森永裕士^{*3}, 黄勇^{*3}, 井上隆輔^{*5}, 東方紗瑛子^{*5}, 高田敦史^{*4},
影山祐子^{*6}, 丸山達也^{*6}, 安藤昌彦^{*1}, 丸山彰一^{*1}, 白鳥義宗^{*5}

^{*1}名古屋大学医学部附属病院, ^{*2}北海道大学病院, ^{*3}岡山大学病院,
^{*4}九州大学病院, ^{*5}東北大学病院, ^{*6}東京大学医学部附属病院

Association Between Antihypertensive Agents and Electrolyte disorders for Patients with CKD - Real-World Evidence Project among Core Clinical Research Hospitals -

Takahiro Imaizumi^{*1}, Takashi Yokota^{*2}, Hideo Gobara^{*3}, Kouta Funakoshi^{*4},
Akemi Morohashi^{*1}, Satoshi Yamashita^{*5}, Yachiyo Kuwatsuka^{*1}, Tatsumi
Kusakabe^{*2}, Akira Endo^{*6}, Hiroshi Morinaga^{*3}, Huang Yong^{*3}, Ryusuke Inoue^{*7},
Saeko Tobo^{*8}, Atsushi Takada^{*9}, Yuko Kageyama^{*6}, Tatsuya Maruyama^{*6},
Masahiko ando^{*1}, Maruyama Shoichi^{*10}, Yoshimune Shiratori^{*5}

^{*1} Nagoya University Hospital, ^{*2} Hokkaido University Hospital,
^{*3} Okayama University Hospital, ^{*4} Kyusyu University Hospital,
^{*5} Tohoku University Hospital, ^{*6} The University of Tokyo Hospital

抄録:慢性腎臓病(CKD)の進展抑制に降圧薬は重要である。臨床研究中核病院の診療データを用いたリアルワールドデータ研究として、降圧薬の種類による電解質異常の実態を記述した。各機関に2018年4月から2年間通院または入院したCKD患者26,306名を対象とした。全患者の平均eGFRは48.5 ml/min/1.73 m²であり、そのうち7,448名(28%)で降圧薬を処方されていた。高カリウム(K)血症(≥5.5 mEq/L)と低ナトリウム(Na)血症(≤130 mEq/L)の発症率(95%信頼区間)は11.4 (11.2-11.7)、4.23 (4.06-4.41) /100人年であった。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)は高K血症、低Na血症のリスクが有意に上昇した。MRAを処方された患者の高K血症はeGFRが45-60 ml/min/1.73 m²で特に顕著であった。MRAと高K血症の関連が腎機能に応じて異なること、そして低Na血症と関連することが、今回の我々のリアルワールドデータ解析によって新たに明らかとなった。

キーワード: 慢性腎臓病, 臨中ネット, 降圧薬, 電解質異常, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

1. 背景・目的

降圧薬の選択は、慢性腎臓病(CKD)の進展抑制に重要だが、様々な電解質異常をきたしうる。特に腎機能の低下に伴う高カリウム血症は降圧薬中断の原因となる。レニン・アンギオテンシン系(RAS)阻害薬に加えてミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)はリスクが高いとされ、MRAの介入研究で高カリウム血症が問題となったが、リアルワールドでの検証は不十分であった。

本研究では、臨床研究中核病院の診療データを用いた研究基盤構築を推進する「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)」で収集したデータを用いて、降圧薬の種類による各種電

解質異常の実態を記述することを目的とした。

2. 方法

1) 対象患者

2018年4月1日から2018年9月30日の間に推算糸球体濾過率(eGFR)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。最初のeGFR測定日をindex日とし、15-60 ml/min/1.73m²を解析対象とした。観察期間中に腎代替療法を実施した症例、悪性腫瘍に対する化学療法を実施した症例を除外した。

2) 降圧薬の分類

観察期間の半分以上の日数を処方された場合に処方ありとし、降圧薬の種類は、RAS阻害薬(ACE阻害薬またはARB)、カルシウム(Ca)拮抗

薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、利尿薬（サイアザイド系またはループ利尿薬）、MRA と定義した

3) 評価項目の定義

軽度・中等度高カリウム血症を血清カリウム 5.5 mEq/L 以上・6.0 mEq/L 以上とし、低カリウム血症を 3.5 mEq/L 未満、低ナトリウム血症を 130 mEq/L 未満とした。それぞれのイベント間は 7 日以上間隔が空いたものと定義した。

4) 統計解析方法

観察期間内に生じた各電解質異常の発症をカウントデータとして扱い、年齢、性別、併存疾患等の交絡因子で調整した Poisson 回帰を用いて発症率を求めた。eGFR と電解質異常の発症率の間に非線形の関連を仮定し、制限付き三次スプライン曲線で発症率を推定した。

3. 結果

1) 患者背景

対象患者数は 26,306 名、対象期間の半分以上処方継続されたのは 7,448 名(28%)だった。

Table.1 主要な患者背景因子*

共変量	降圧薬あり (N = 7,448)	降圧薬なし (N = 18,858)
年齢, 歳	69 ± 12	69 ± 11
性別 (男性)	4,082 (55)	10,242 (54)
eGFR, ml/min/1.73m ²	45.5 ± 11.0	49.7 ± 9.3
Cr 測定回数	15 (11–24)	10 (6–18)
尿蛋白定性(≥1+)	1,824 (24)	2,077 (11)
糖尿病	2,808 (38)	3,421 (18)
うっ血性心不全	532 (7)	762 (4)
悪性腫瘍	1,265 (17)	4,086 (22)
Charlson index		
0	5,908 (79)	14,638 (78)
1	650 (9)	1,276 (7)
2	484 (6)	1,479 (8)
≥3	406 (5)	1,465 (8)
検査値		
アルブミン, mg/dL	4.0 (3.8–4.2)	4.1 (3.8–4.3)
血清 Na, mEq/L	141 ± 3	141 ± 2
血清 K, mEq/L	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.4
ヘモグロビン, g/dL	12.9 ± 1.9	13.0 ± 1.8
投薬内容		
抗血栓薬	3,179 (43)	2,211 (12)
NSAIDs	994 (13)	2,523 (13)
カリウム降下薬	321 (4)	266 (1)

*データは平均値±標準偏差, 中央値(四分位範囲), n (%)のいずれかで表記

2) 降圧薬処方状況

降圧薬ごとの処方割合を Fig 1 に示す。アンギオ

テンシン受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の処方割合が多く、 β 遮断薬はそれに次いで多く、ループ利尿薬、MRA が後に続いた。

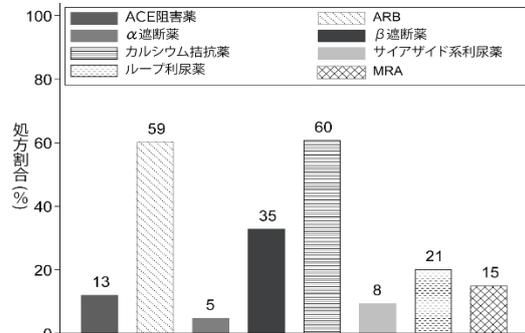


Fig.1 降圧薬処方割合

3) 電解質異常

(1) 高カリウム血症

RAS 阻害薬, Ca 拮抗薬, MRA 処方群でリスクが上昇した。腎機能別にみると、RAS 阻害薬では eGFR \leq 30 ml/min/1.73 m²、MRA では eGFR 45–60 ml/min/1.73 m² においてリスクが上昇した。

(2) 低カリウム血症

Ca 拮抗薬、利尿薬、MRA 処方群でリスク増加と、RAS 阻害薬でリスク減少と関連した。

(3) 低ナトリウム血症

腎機能によらず発症率が横ばいだが、利尿薬及び MRA 処方群でリスクが増加した。

4. 考察

腎機能別の電解質異常と降圧薬の関連を調査した最初のリアルワールドデータ(RWD) 研究であった。ともに高カリウム血症のリスクと関連するとされる RAS 阻害薬と MRA で、腎機能ごとにそのリスクが異なることを明らかにした。また、MRA と低ナトリウム血症の関連という新たな知見を得ることができた。

5. 結語

CKD 患者に対する降圧薬処方と電解質異常の関連を、大規模臨床データに基づく RWD の解析で明らかにすることができた。心腎保護作用が期待される薬剤に関する電解質異常に関する詳細な検討を実施した本研究により、臨床 RWD が臨床現場にとって有用なエビデンスを提供できることが示された。