

学位論文審査の結果の要旨

申請者氏名 村上 知幸
横浜市立大学 大学院医学研究科 病態制御内科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学教授 寺内 康夫

副査 横浜市立大学 泌尿器科学准教授 中井川 昇

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学准教授 横山 詩子

博士の学位論文審査の結果の要旨

『末期腎不全への進行抑制におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の役割；
後ろ向き研究』

アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) とアンジオテンシン受容体拮抗剤 (ARB) からなるレニン・アンジオテンシン系阻害剤 (RASi) は 30 年間以上使用され、両薬剤とも優れた降圧効果を示してきた。RASi は現在、腎保護作用のみならず、その他の臓器保護作用も有する降圧剤として頻用されているが、これは 2000 年以降くらいからの潮流である。それ以前は、臨床家は、もし症例が進行した慢性腎臓病 (CKD) や両側腎動脈狭窄であった場合、RASi はその薬理作用から血清カリウム濃度の上昇や、腎血流の低下を招くことがあるため、使用をためらってきた。2000 年代周辺になると、新しい ARB の幾つかが腎保護作用を示し、初期の CKD 症例に対する RASi 投与の安全性に関する知見が集積されてきたため、この傾向は変化の兆しを見せ始めた。それに続き、高血圧治療のガイドラインも、CKD 患者に対する RASi の優先的な使用を推奨するようになった。高血圧合併の CKD 症例への RASi 投与にまつわる小さな混乱が臨床現場で生じてから 15 年以上が経過したが、RASi が、進行した CKD 症例に対し腎保護作用を発揮するのか、また、維持透析導入を遅らせることができるのか、調査した研究は限られている。従って、進行していく CKD 症例に対し、RASi の長期投与はよりよい腎保護につながるのかどうかを確かめる研究は重要であり、この 26 年間の、進行 CKD 症例の維持透析導入までの医療記録を調査し、後ろ向き研究を行った。まず、最終的に透析に至った症例のうちどの程度が RASi を使用していたのかを、続いて腎機能の推移について年代間の違いはあるのかを、最後にどのような因子が腎保護に最も重要な役割を担っていたのかを調査した。

2000 年代・2010 年代の収縮期・拡張期血圧は、1990 年代に比し低く、RASi の内服期間は 1990 年代と 2000 年代に比し、2010 年代において長かった。糖尿病群、非糖尿病群いずれにおいても 2010 年代の血清クレアチニンの逆数の傾きは、2000 年代に比し緩やかになっていた。RASi の内服率のみは、その他の降圧剤とは異なったパターンを示した。その他の降圧剤の内服率は継続的な上昇を示していたが、2010 年代の症例において、透析導入前 60 ヶ月間の RASi の内服率は初期には上昇していたものの、その後減少傾向となっていた。重回帰分析を行ったが、3 つの年代毎に得られる結果は異なっていた。1990 年代においては、血清カルシウムとリンのみが、2000 年代においては年齢、糖尿病、血清カリウム、Ca 拮抗剤が、2010 年代においては年齢、収縮期・拡張期血圧、利尿剤、 α 阻害剤、 α メチルドパ、RASi が独立した予測因子であった。なお、RASi の内服率が CKD の進行とともに漸減傾向を示していたため、RASi の内服率と血清カリウム濃度の経時的変化について解析したところ、両者は相関を示した。

1990 年代、2000 年代においては、ほとんどの降圧剤は独立した予測因子とはならなかつ

たが、推奨用量以下の降圧剤の使用が不十分な血圧管理と腎保護作用の欠落につながり、それが、降圧剤が腎機能に関係した予測因子とならなかったことを部分的に説明可能とするであろう。2010年代において、RASiをはじめとする降圧剤は進行したCKD症例においても腎保護作用に寄与していたが、RASiの内服率はCKDの進行とともに低下していた。RASi以外の薬剤は、CKDの進行とともに内服率が増加しており、最大用量の使用はよりよい血圧管理や、腎保護作用の発揮に寄与した可能性がある。一方で、RASiは腎機能低下を抑制するために重要な役割を担っているが、高カリウム血症などへの懸念から低用量で使用されていたことが示唆された。RASiは腎保護のために重要であるが、末期のCKD症例において長期間使用し続けることは、高カリウム血症などの危険があるために困難も伴う。臨床家は、進行したCKD症例に対してRASiを使用することに、少なからず逡巡していたことも示された。

以上のように、本研究は末期腎不全への進行抑制におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の役割について明らかにした。以上の研究内容の説明に続いて、審査員から以下のコメント・質問があり、それに対する回答があった。

まず、横山副査から以下のようなコメント・質問がなされた。

- ・純粋に末期腎不全に対するRASiの評価をしているわけではないとも言える内容である。
 - ・統計的事項については、重回帰分析においては、独立変数間の共線性のチェックが重要である。
 - ・末期腎不全へのRASi投与に関する文献を、もう少し引用すると、考察により厚みができる。
 - ・RASiの腎保護のメカニズムからすると、原疾患により腎機能予後に差が出る可能性があり、原疾患ごとの解析を行っても面白い。
 - ・糖尿病群と非糖尿病群の、腎機能の推移の比較に関して、非糖尿病群で、2010年代のみに有意な改善が見られていたのは、腑に落ちない。ANOVAでは有意差ありと判定されていなかった可能性もあるのではないだろうか。非糖尿病群より、やはり糖尿病群において、RASiの腎保護作用は明瞭に発揮されているように解釈できる。
 - ・本論文の内容からすると、今後も末期腎不全症例に対して、厳格な血圧管理を行う方向性に問題はないということか。
- それに対し、
- ・末期腎不全に陥ったのちのみの分析をしているわけではない。初期のCKDの段階から、末期腎不全へ陥るまでを連続的にとらえた内容である。
 - ・重回帰分析においては、多重共線性の問題はついてまわるものであり、例えば、各降圧薬間などには重大な共線性は認めていなかったと記憶している。

・腎障害も、輸入細動脈変化などの虚血性変化によるものと、糸球体障害によるものがあり、RASI の腎保護作用は経験的に糸球体障害が顕著な症例に対し発揮されやすい印象があり、文献的にもそれを裏付ける報告がある。原疾患や尿蛋白の有無による解析を行うことは興味深いですが、尿蛋白のデータを収集しておらず、不可能であった。

・糖尿病性腎症は糸球体障害から、蛋白尿を併発する可能性が高く、RASI が腎保護作用を発揮しやすかったと考えられた。非糖尿病群の解析においても、ANOVA で 3 群間に有意差があることを確認したのち、Tukey を行っており、手順として問題はなかったと考えている。

・RASI を末期腎不全の症例に対してどこまで使用し続けるべきかについては、まだ明らかでないが、厳格な降圧が有用であることはこの論文の内容からしても確かである。という回答がなされた。

次に、中井川副査から以下のようなコメント・質問がなされた。

・26 年間にわたる、最終的に末期腎不全へ陥った症例に対する薬物療法の記録であり、臨床的に有意義な内容である。

・純粋に末期腎不全に対する RASI の評価をしているわけではないとも言える内容であり、RAS (+) 群と (-) 群の比較を行うような内容があってもよかった。

・RASI 中断群と継続群での比較があると、より有意義なデータになる。

それに対し、

・RASI (+) 群と (-) 群の比較は行っており、血清クレアチニン 3.0 未満までの腎障害症例においては、RASI (+) 群の方が、有意に腎機能の低下速度は緩やかになっていた。クレアチニンが 3.0 以上のような進行した腎障害症例に対しては、両群の腎機能の低下速度に有意差は認められなかった。

・RASI 中断群と継続群での比較は大変興味深い suggestion をいただいたものと感じており、今後、検討したい。

という回答がなされた。

最後に、寺内主査から以下のようなコメント・質問がなされた。

・生データはどのように収集したのか。

・RASI を、ACEI と ARB に分けて解析するとどうなるのか。近年は ACEI に比し、ARB が使用されるケースが圧倒的に多い印象がある。

・透析に至ってしまった症例と、透析に至らずに踏みとどまった症例との間に、内服薬の使用パターンに差はあるのか。

・RASI 中断の原因は高 K か。K 管理を行いながら、なるべく RASI は継続した方がよいのか。

・RASI 使用に関する最近のガイドラインの流れはどうなっているのか。

それに対し、

・生データは、1990年代のような古いものは、センター病院腎臓内科部長の安田先生のデータをいただき、2000年以降のものは、済生会南部病院などに自身で赴いて収集した。

・ACEIとARBにわけて解析しても、年代が進むにつれて使用期間がのびていくという、大まかな傾向に変わりはなかった。ACEIは、そもそもの用量設定が欧米に比し低くなっていくうえ、東洋人では空咳の副作用が出現しやすいためもあり、ARBに取って代わられているのではないだろうか。

・末期の腎不全にまで至った場合、そこで踏みとどまるケースは非常にまれであり、症例数も集めにくいことが予想され、そのような観点での比較は行わなかった。自験的には、ごくまれにそういった症例を経験することがあるが、RAS、Ca拮抗薬、利尿薬という組み合わせで加療されており、特徴的な処方内容ではなかったと記憶している。

・RAS中断の原因としては、やはり高Kが最多であると考えられる。その他、脱水・感染などの腎機能の増悪因子が加わった場合や、末期の腎不全症例にRASを追加した場合は、まれに腎機能が急激に悪化することもあるので、ある程度以上進行したCKD症例に対しては、中断することもあるのではないだろうか。

・Kを管理しながら、末期腎不全の症例に対してRASを継続した方がよいのかは、この論文からは判断しかねるところであり、また、結論も出ていない問題である。RAS継続群と中止群に分けて、介入試験を行う必要があるが、継続する際には高K、中止する際には心血管イベント増加の可能性など、倫理的な側面の問題もはらむ可能性があり、実施は容易ではない。現在、末期腎不全症例に対するRAS投与の是非に関する介入試験が行われており、結果はNDT（欧州移植透析学会誌）に掲載される予定である。KDIGOなどの欧米の最新のガイドラインにおいては、末期腎不全におけるRAS投与の有用性については、不透明であるという立場が取られている。

という回答がなされた。

その他にもいくつかの質疑応答が交わされたが、いずれも的確な回答がなされた。以上から、本研究は、末期腎不全への進行抑制におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬の役割について明らかにしたものであり、博士(医学)の学位に値するものと判定された。