

学位論文の要旨

Role of renin-angiotensin system inhibitors in retardation of progression
of end-stage renal failure: a retrospective study

(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剤の役割；後ろ向き研究)

Tomoyuki Murakami

村上 知幸

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 病態制御内科学

(Doctoral Supervisor: Kouichi Tamura, Professor)

(研究指導教員：田村 功一 教授)

Role of renin-angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure: a retrospective study

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剤の役割；後ろ向き研究

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10157-015-1191-2>

背景

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下 ACEI）とアンジオテンシン受容体拮抗剤（以下 ARB）からなるレニン・アンジオテンシン系阻害剤（以下 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 (The CONSENSUS Trial Study Group, 1987; Yusuf S et al, 2008), 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（以下 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 (Schoolwerth AC et al, 2001; van de Ven PJ et al, 1998). 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 (Chobanian AV et al, 2003; ESH/ESC Hypertension Guidelines, 2003). 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、調査した研究は非常に限られている。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、我々はこの 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。我々はまず、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。

実験対象と方法

1990年から2015年の間に維持透析導入となり、導入前の少なくとも24ヶ月、最長60ヶ月の正確な記録を有する301例の末期CKDの症例について調査した。症例は透析導入時期によって1990年代、2000年代、2010年代のグループに分類された。最も多くの症例が得られた透析導入24ヶ月前のデータをベースラインデータとした。治療パターンは降圧剤の服用率で評価された。末期CKDへの進行率は、腎機能の低下率の正確な指標として、血清クレアチニンの逆数の傾きによって表わした。腎保護に関係した項目については重回帰分析により解析した。重回帰分析においては血清クレアチニンの傾きを従属変数とし、年齢、性別、糖尿病、ヘモグロビン量 (Hb)、血清カリウム・カルシウム・リン、収縮期・拡張期血圧、利尿剤・Ca拮抗剤・ α 阻害剤・ β 阻害剤・ α メチルドパ・RASIなどの降圧剤の服用期間などの、その他の潜在的な交絡因子を独立変数とした。

結果

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独立した予測因子であった。2000年代においては年齢、糖尿病、血清カリウム、Ca拮抗剤が独立した予測因子であった。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。

考察

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った. 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の使用率はCKDの進行とともに低下していた. RASI以外の薬剤は, CKDの進行とともに使用率が増加しており, 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.

引用文献

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003), Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Hypertension, 42, 1206–1252.

Guidelines Committee. (2003), 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. (2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines), J Hypertens, 21, 1011–1053.

Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. (2001) Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. A statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association, Circulation, 104, 1985-1991.

The CONSENSUS Trial Study Group. (1987), Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med, 316, 1429-1435.

van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJ, Mali WP, Koomans HA. (1998), Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease, *Kidney Int*, 53,986-993.

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BPL, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, for the PRoFESS Study Group. (2008), Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events, *N Engl J Med*, 359, 1225-1237.

論文目録

I 主論文

Role of renin-angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure: a retrospective study

Tomoyuki Murakami, Tamio Iwamoto, Gen Yasuda, Michiko Taniguchi, Akira Fujiwara, Nobuhito Hirawa, and Satoshi Umemura: Clinical Experimental Nephrology Vol. 20, Page 603-610, 2016