

報道機関 各位

熊本大学

ステージが進行した慢性腎臓病の合併高血圧症の予後改善に
アンジオテンシン抑制剤が有効
—慢性腎臓病の重症化対策に有用なエビデンス—

（研究成果の概要）

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）は国民病と言える程発症頻度が高く、病期（ステージ）が進行すると末期腎不全に至るだけでなく、脳卒中や心筋梗塞等の心血管疾患を発症する危険性が極めて高くなる疾患です。しかしながら、重症化の抑制や心血管疾患発症を予防する対策は、未だ十分に確立していません。

今回、熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）の光山勝慶教授らの研究グループは、高血圧患者を対象とした臨床試験の結果を解析調査しました。その結果、ステージが進行した慢性腎臓病を併発している高血圧患者では、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）*¹を用いた降圧治療が、他種降圧薬による治療よりも心血管疾患の発症や腎機能悪化などを有意に抑制していることを明らかにしました。ARBは既に多種類の後発品（ジェネリック）が販売されており、この種の薬剤を進行した慢性腎臓病合併患者の高血圧治療に適切に使用することにより、患者の予後改善が期待できるだけでなく、医療費の抑制効果も期待できる可能性があります。

本研究成果は、オープンアクセスジャーナル「Scientific Reports」に平成30年2月16日英国時間10時（日本時間2月16日19時）に公開されました。

<論文名>

Cardiovascular and renal protective role of angiotensin blockade in hypertension with advanced CKD: a subgroup analysis of ATTEMPT-CVD randomized trial

<掲載雑誌>

Scientific Reports

<論文著者名（所属）>

光山勝慶（熊本大学大学院生命科学研究部生体機能薬理学）（責任著者）
副島弘文（熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学/保健センター）
安田修（熊本大学医学部附属病院*/現鹿屋体育大学）

野出孝一（佐賀大学医学部循環器内科）

陣内秀昭（陣内病院）

山本英一郎（熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学）

関上泰二（せきがみ内科・糖尿病内科）

小川久雄（熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学*/現国立循環器病研究センター）

松井邦彦（熊本大学医学部附属病院地域医療・総合診療実践学寄附講座）

*は本研究成果研究時の所属

<URL>

<http://www.nature.com/articles/s41598-018-20874-4>

<DOI>

10.1038/s41598-018-20874-4

<研究支援>

本研究は、長寿科学振興財団が日本ベーリンガーインゲルハイム社の資金を受けて実施した指定研究「アテンプト研究事業」の一環として行われました。本研究は研究遂行中の情報管理を厳格にし、スポンサー企業を含めた第三者が結果に関与や影響を及ぼすことがない体制のもとで研究を実施したものです。

（研究成果説明）

慢性腎臓病は、本邦では1,000万人以上の方が罹患していると推計されている代表的な国民病の一つです。尿を濾過する糸球体の濾過量が減少することによる腎機能低下、もしくは腎臓の障害（主にアルブミン尿や蛋白尿の出現）が3カ月以上続くと、慢性腎臓病と診断されます。慢性腎臓病はステージが進行すると、透析を必要とする末期腎不全に至るリスクが高いだけでなく、脳卒中や心筋梗塞等の心血管疾患の発症リスクが著しく増加し、予後が極めて悪くなります。しかしながら、現状では、進行した慢性腎臓病患者の予後を改善する対策は確立していません。

今回、本研究グループは、ATTEMPT研究^{*2}に登録した外来高血圧患者の中で、慢性腎臓病を併発している高血圧病患者について解析をおこない、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を用いた降圧治療群と非ARB降圧薬を用いた治療群間で、心血管疾患の発症や腎機能悪化といった評価項目となる病状（複合エンドポイント）発症に対する効果の比較検討をおこないました。高血圧症は慢性腎臓病の主要原因疾患の一つであり、わが国で約4,000万人が罹患しており、適切な降圧治療をおこなわなければ腎不全や心血管疾患を発症する予後不良の疾患です。

ATTEMPT研究に登録した外来高血圧患者1,222人のうち、ステージの進行した慢性腎臓病を併発している高血圧患者は187人でした。進行した慢性腎臓病患者でARB治療群と非ARB治療群の患者の特徴（年齢や性別、既往歴な

ど)に大きな違いはありませんでした。追跡期間3年間において、ARB治療群と非ARB治療群ともに血圧コントロールは良好であり、血圧はほぼ同程度に低下していましたが、しかしながら、心血管疾患や腎機能悪化といった複合エンドポイント発症数はARB治療群で11例、非ARB治療群で22例であり(イベント内訳は表2)、ARB治療群の方が非ARB治療群よりも有意に少ない結果となりました(図)。さらに、追跡3年間の尿アルブミン排泄量の経過をみると、ARB治療群は非ARB治療群よりも有意に少ない尿アルブミン排泄量でした。一方、その他患者群(進行した慢性腎臓病を併発していない高血圧症患者群)ではARB治療群と非ARB治療群間で心血管疾患や腎機能悪化の複合エンドポイント発症数に大きな違いは無く、ARBの優越性は進行した慢性腎臓病合併高血圧患者に特有であることが明らかになりました。

以上から、進行した慢性腎臓病を併発した高血圧患者において、ARBを中心とした降圧治療は他降圧薬による治療に比べて心血管疾患や腎機能悪化を有意に抑制し、予後を改善すると考えられます。本研究成果を日常診療で活用することにより、進行した慢性腎臓病を併発した高血圧患者のQOLや予後の改善が期待できます。さらに、ARBは既に多種類のジェネリック医薬品が臨床で使用可能ですので、医療費負担の軽減や医療保険財政の改善に繋がることも期待されます。

<用語の解説>

* 1 : アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は、レニン・アンジオテンシン系阻害薬に属する薬剤で、血圧を上昇させる作用のある体内物質 (アンジオテンシン) をブロックすることで血圧を下げる効果があります。ARBは、高血圧症の主要な治療薬として使われていますが、大規模臨床研究で得られた結果から、慢性腎臓病患者のアルブミン尿 (蛋白尿) の減少効果や腎機能悪化・透析移行の抑制効果等の腎臓保護効果があることが世界的に認められており、糖尿病合併高血圧患者や蛋白尿陽性高血圧患者での使用が推奨されています。しかしながら、現在のところ、慢性腎臓病患者の心血管疾患 (脳卒中、心筋梗塞等) の発症抑制効果の点で、ARBを含めたどの種類の降圧薬がより優れているかは不明です。さらに今回の研究対象である、ステージの進行した慢性腎臓病合併高血圧患者について、どのような降圧治療法が優れているかについても明確な科学的根拠はこれまでありませんでした。

* 2 : ATTEMPT 研究

ATTEMPT (A trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease) 研究は ATTEMPT 研究グループ (研究代表者 小川久雄 (当時 熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学教授/現 国立循環器病研究センター理事長) が中心におこなった、全国の168施設の診療所や病院の医師が参加した多施設共同研究です。高リスクを有する日本人高血圧患者を対象に、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) による降圧治療効果と非ARB降圧薬による治療効果を臨床試験 (無作為化2群比較オープン試験 (PROBE法)) にて比較検証した研究です。主要評価項目は尿アルブミン排泄量 (腎機能の低下度を測る数

値) および血漿 BNP (心臓への負担度を測る数値) の変化ですが、副次評価項目に複合心血管や腎イベント発症を設定しています。

2009年7月から2011年4月にかけて患者登録を行い、1,228人(ARB治療群が615人、非ARB治療群が613人)を研究対象として3年間の追跡をおこないました。結果は、追跡期間中の血圧はARB治療群と非ARB治療群で差はありませんでしたが、尿中アルブミン排泄量をARB群は非ARB群より有意に減少し、血漿BNPの上昇をARB群が非ARB群より有意に抑えました。しかしながら、心血管や腎イベントの発症率に関してはARB群と非ARB群で有意差はありませんでした。これらの研究結果は既に2015年のヨーロッパ心臓病学会(ロンドンで開催)のHot Line Sessionにて発表し、科学雑誌「European Journal of Preventive Cardiology」に同時掲載されています。

今回の研究は本研究グループが、本研究の登録患者1,228人をステージの進行した慢性腎臓病合併患者群と、その他の患者群とに分けてサブグループ解析(特定のグループを抜き出して解析すること)し、心血管疾患や腎機能悪化の発症率をARB治療群と非ARB治療群間で比較検討する目的で行われました。

表 1. 進行した慢性腎臓病合併高血圧患者における収縮期血圧と拡張期血圧の変化

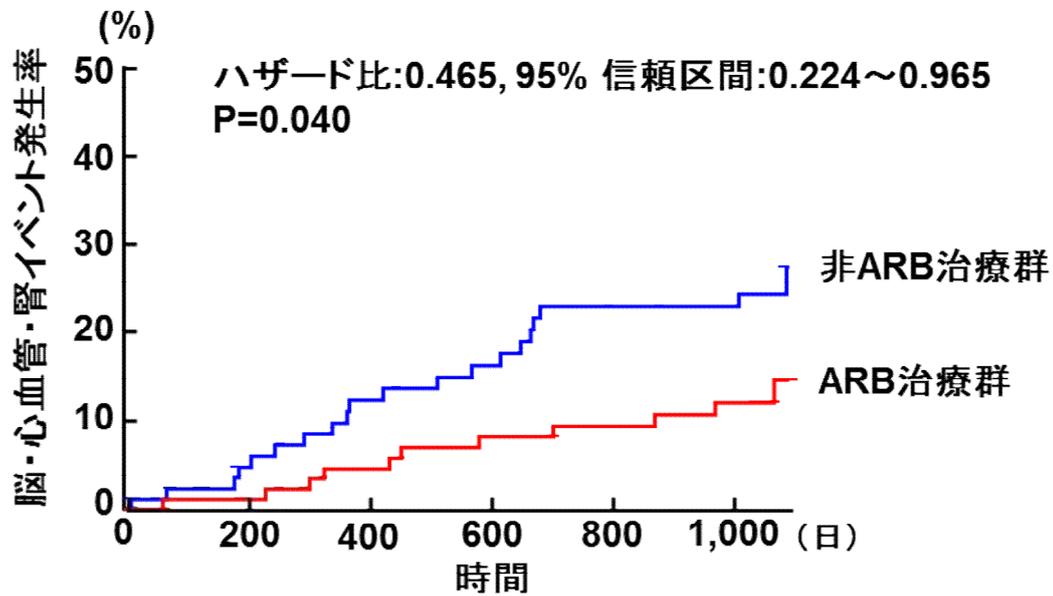
	ベースライン	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
収縮期血圧 (mmHg)						
ARB 治療群	151.0±16.2	139.3±16.6	136.2±15.4	137.7±15.1	133.5±13.4	129.6±16.8
非ARB 治療群	152.9±15.1	134.1±14.5	132.8±13.3	134.4±13.4	136.1±14.8	136.8±16.6
拡張期血圧 (mmHg)						
ARB 治療群	81.2±11.6	75.6±11.8	75.8±10.5	74.1±9.9	72.3±9.2	70.7±11.3
非ARB 治療群	83.4±12.6	75.0±11.1	74.5±10.2	75.2±10.4	75.2±10.2	75.0±10.8

* 数値は平均値±標準偏差を示す。

表 2. 進行した慢性腎臓病合併高血圧患者におけるARB治療群と非ARB治療群の脳・心血管・腎イベントの発生の比較

脳・心血管・腎イベントの内容	ARB治療群	非ARB治療群
	(n=96)	(n=91)
イベント総数	11	22
脳卒中	1	3
一過性脳虚血発作	0	1
突然死	1	0
急性心筋梗塞	2	0
狭心症	0	1
心不全	2	4
大動脈瘤	0	0
大動脈解離	0	1
末梢動脈疾患	1	2
糖尿病性腎症	0	0
糖尿病性網膜症	1	2
血清クレアチニン倍化	2	8
末期腎臓病	1	0

図：進行した慢性腎臓病合併高血圧患者では、ARBでの降圧治療群がARB以外の薬剤での降圧治療群よりも脳・心血管・腎イベントの発生率が有意に少なかった



【お問い合わせ先】

(本研究に関するお問い合わせ)

光山 勝慶(熊本大学大学院生命科学研究部(医学系)生体機能薬理学教授)

電話：096-373-5080

e-mail: mitsuyam@kumamoto-u.ac.jp

(ATTEMPT 研究全般に関する問い合わせ)

小川 久雄(国立循環器病研究センター理事長)

e-mail: ogawah@ncvc.go.jp

副島 弘文(熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学/保健センター准教授)

e-mail: yuuki@gpo.kumamoto-u.ac.jp