

アンジオテンシン変換酵素阻害薬の腎保護作用に関する
文献情報および収集症例に基づく統計学的検討

2003 年

寺島 朝子

目次

はじめに	1
レニン・アンギオテンシン系について	5
腎不全の進行機序	8
高血圧と腎機能（糸球体高血圧を決定する因子）	9
糸球体疾患	10
各種検査値の意義	13
メタ分析における統計学的手法 - Mantel-Haenszel 法について -	15
第1章 腎機能障害の程度とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の 腎機能低下進行抑制効果に関する検討	20
1-1. 緒言	20
1-2. 方法	22
1-3. 結果	28
1-4. 考察	37
1-5. 小括	39
第2章 慢性糸球体腎炎の症例および薬歴に関する臨床調査と 患者データの管理	40
緒言	40
第1節 症例調査	
2-1-1. 方法	40
2-1-2. 結果および考察	46
第2節 患者データ管理用データベースの作成	
2-2-1. 背景	48
2-2-2. 目的	49

2-2-3. 方法	49
2-2-4. 結果	61
2-2-5. 考察	63
2-2-6. 小括	64

第3章 収集症例に基づくアンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性、安全性に関する検討	65
第1節 アンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性に関する検討	
3-1-1. 目的	65
3-1-2. 方法	65
3-1-3. 結果	71
3-1-4. 考察	78
3-1-5. 小括	80
第2節 アンジオテンシン変換酵素阻害薬の安全性に関する検討	
3-2-1. 目的	82
3-2-2. 方法	82
3-2-3. 結果	83
3-2-4. 考察	88
3-2-5. 小括	89
総括	90
謝辞	92
Appendix 1	93
Appendix 2	94
参考文献	95
主論文目録	100
審査委員	101

はじめに

医薬品は、適正に使用されてこそ本来の目的が達成されるが、医薬品の適性使用が確保されるためには、医薬品に関する情報が医療関係者や患者に適切に提供され、十分に理解されることが必須の条件である。（「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会〈最終報告〉」，1993.5.（厚生省設置））。医薬品情報とは、情報の発生、調査・収集、評価、加工、提供、そして提供された情報の整理・保管までの一連の流れである¹。平成9年4月の薬剤師法改正により25条の2に薬剤師の「情報提供の義務」が、また平成9年12月の第3次医療法改正において医療法第1条第4項に「インフォームド・コンセント」に関する条文が盛り込まれて以来、これらの規定が両輪となり、医薬品を適正に使用するための情報提供は薬剤師の持つべき職能として従来よりも益々重要になっている。すなわち、情報を基に患者に対する適正な薬物治療に貢献すること、そして医師の処方設計を支援することが臨床薬剤師の大きな責務となってきた。

慢性腎疾患は、その原疾患に関わらず腎機能が低下し始めると進行性で末期腎不全への経過をたどる。保存期慢性腎不全に関する疫学的調査は十分に行なわれておらず、疫学、発生率、その他の統計学的実態は不明な点が数多くあるものの、日本透析医学会の報告によれば1999年末の慢性維持透析患者の総数は約20万人、前年度に比べ6.4%の増加となっている。透析療法導入を回避するための対策はこれまでも様々に講じられてきたが、透析導入例の増加は未だ著しく、この増加傾向はまだしばらく続くと考えられる²。透析導入は患者のQOL（quality of life）を著しく低下させる³とともに、透析患者一人に費やされる医療費は年間約500万円、全体としては国民総医療費の数%にもなり医療経済的にも大きな負担要因となっている^{4,5}。そのため、末期腎不全までの時間（腎保存期）をどの様に管理し、延長するかが腎臓医療の大きな課題となっている。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEIs）は、アンジオテンシン（Ang）I から Ang II への変換を阻害することにより全身血圧を低下させる降圧剤であり、1977 年に最初の ACEIs であるカプトプリルが開発されて以来、基礎研究や臨床研究においてその有効性や安全性が確認されてきた。さらに、1999 年の WHO/ISH ガイドライン以来、ACEIs は高血圧治療の第一選択薬の一つとされるようになり⁶、今日では高血圧臨床の場で広く使用されている。また、ACEIs は他の降圧剤に比べ臓器保護効果に優れることから⁷、WHO/ISH ガイドラインあるいは米国合同委員会第 6 次勧告（JNC VI）⁸では、糖尿病性腎症、心不全、心筋梗塞後の患者、左室機能障害および慢性的な腎疾患等を合併した高血圧症例を ACEIs の適応病態として挙げ、それらの治療に ACEIs を積極的に処方すべきであるとしている⁹。このため、ACEIs は日本においてもカルシウム拮抗薬（CCBs）に次いで頻用される降圧薬となっている¹⁰。

ACEIs の腎保護作用については、カプトプリルの末期糖尿病性腎症患者における尿蛋白減少作用¹¹、I 型糖尿病性腎症患者における腎機能低下抑制作用¹²が報告されて以来、微量アルブミン尿を呈する非糖尿病性腎症患者の蛋白尿への進行抑制効果^{13,14}、そして尿蛋白排泄抑制作用に基づく糸球体濾過率（glomerular filtration rate; GFR）の低下速度の遅延効果等が相次いで報告された¹⁵。さらに、このような ACEIs の腎保護作用は降圧作用から独立した作用であり、血圧に対する作用より大きいともいわれ¹² 本邦では、腎機能障害を有する患者の血圧管理においても第一選択薬となってきている。

一方、ACEIs の登場以来、中等度以上の腎機能障害期にある患者への ACEIs の投与により、急激な腎機能低下や高カリウム血症が惹起される可能性があることも指摘されてきた。このことは ACEIs の添付文書の「使用上の注意」や本邦の高血圧治療ガイドライン 2000 年版（JSH 2000）¹⁶にも「クレアチニンクリアランス（Ccr）が 30ml/分以下、または血清クレアチニン値（Scr）が 3mg/dL 以上の腎機能障害期の患者においては、腎機能悪化、高カリウム血症を引き起こ

す可能性がある」のように記載されている。しかしながら、この目安とすべき Scr や Ccr の値に関する記述は文献により様々で幅があること、また実際にどの程度の注意を払うべきかについて未だ明確にされていないことなどから、ACEIs 投与の利益とリスクを踏まえた実際の投与判断は、処方医の経験に大きく委ねられている。そのため、日本のみならず海外においても、これらの重篤な副作用を回避するために、腎不全進行例に対して ACEIs 治療を実施しない医師も少なくないという¹⁷。このような事実は、患者にもたらされる不利益を回避する一方で、患者に対する適正な薬物治療の妨げにもなる可能性が十分に考えられる。

そこで本研究では、臨床薬剤師として日本人の慢性腎機能障害患者に対するより適切な ACEIs 治療の提供に寄与するため、ACEIs 投与に関する医師の処方判断を支援し得る有用な情報の構築・提供を目的とし、文献情報および実際の症例に基づいて統計学的な手法で ACEIs がもたらす利益とリスクに関する検討を行った。

第一に、腎疾患を有する患者あるいは腎機能障害患者における ACEIs の腎保護作用(有効性)を検討した過去の一群の研究から ACEIs の治療効果を推定し、「これまでに実施されてきた ACEIs 治療を平均すると、ACEIs を用いた治療は腎機能障害患者において、十分な利益を生み出してきたか」を評価するために、DSCR (Doubling of serum creatinine concentration from baseline) または ESRF (End-stage renal failure; 透析または腎移植) をエンドポイントとしたメタ分析を実施した。

ここでは腎機能障害の重症度と ACEIs の有効性について検討するため、メタ分析に用いた 15 臨床試験を各研究の対象者のベースラインにおける平均 Scr によって、2.0mg/dL 未満の軽症群、2.0-3.0mg/dL の中等症群、3.0mg/dL 以上の重症群に分け、層別解析を行った。

第二に、日本における腎機能障害患者に対する腎保護を目的とした薬物治療の実際と、ACEIs 治療の有効性、安全性を把握し得る症例を蓄積、管理するために、症例調査を実施した。調査期間は2002年4月1日から10月31日までの6ヶ月間であり、原発性慢性糸球体腎炎の症例を収集した。ここで収集した膨大な患者データは、Microsoft® Access 2000 を用いて作成した「慢性腎炎症例データベース」にて一元的に管理し、データの安全かつ効率的な蓄積管理を図った。第2章はこの方法と結果について述べる。

第三に、収集症例に基づき、ACEIs が日本人にもたらす有効性の程度について検討するとともに、安全性についてもあわせて検討した。有効性の検討では、エンドポイントを DSCR あるいは ESRF とした生存分析 (Kaplan-Meier 法) を試み、ACEIs 治療群と対照群とでエンドポイントへの到達率を比較し、さらに Scr の逆数を経時的にプロットしたときの回帰直線の傾斜を腎機能低下速度の指標として、ACEIs 治療による腎機能低下速度の変化を見積もった。安全性の検討では、ACEIs 服用に伴う副作用の発生頻度、種類を調査し、さらに Scr が 3.0mg/dL を超える症例に関する ACEIs の服用状況の調査を行った。

レニン・アンジオテンシン系について

レニン (renin) :

レニンは主に腎の輸入細動脈の血管壁にある傍糸球体細胞 (juxtaglomerular cell; 腎 JG 細胞) で産生される生体内の代表的な昇圧系ホルモンであり、1898年に Tigerstedt と Bergmann によって発見された。レニンが発見された当初は、レニンが直接血圧を上昇させるものと考えられていたが、その後の研究により生体において直接昇圧活性を有する物質は、アンジオテンシン (Ang) であることが明らかとなった¹⁸。

アンジオテンシン (angiotensin) :

Ang は血圧調節において中心的な役割を有する体液性の生理活性ペプチドで、ペプチドの長さから Ang I、Ang II および Ang III の 3 種類に分類される。このうち、Ang I は肝臓から血中に分泌される分子量 6 万のアンジオテンシノーゲン (angiotensinogen) を基質に酵素レニンにより生成される不活性型のデカペプチド (decapeptide) であり、血管内皮細胞に存在するアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE) によって C 末端ジペプチドが除かれ、活性型の Ang II (8 アミノ酸残基) に変換される。Figure 1.には Ang の生合成から生理活性までを示した¹⁹。ACE は全身の血管床に広く分布するが、特に肺に豊富である。ACE の基質特異性は低く、種々のペプチドに働くが、特にブラジキニン (BK) の C 末端ジペプチドを切断して不活性型にすることから、キナーゼ (kininase) とも呼ばれる。さらに、ヒト組織でのキマーゼ (chymase) による Ang I から Ang II への変換も知られている^{20,21}。Ang II の一部は、血液中のアミノペプチダーゼにより N 末端 Asp 残基が除かれて、Ang III (7 アミノ酸残基) になる。この Ang III は、Ang II に比較して血管への作用は弱いが副腎皮質への作用は同等である。Ang II と III は、非特異的ペプチダーゼにより急激に分解され不活

性化される。以上の様なアンジオテンシン生成系をレニン-アンジオテンシン系 renin-angiotensin (RA) system と称するが、腎 JG 細胞からのレニンの分泌速度が RA 系における律速因子であり、腎臓からのレニン分泌は、血圧の低下と尿中へのナトリウム (Na) 排泄の低下によって促進される。

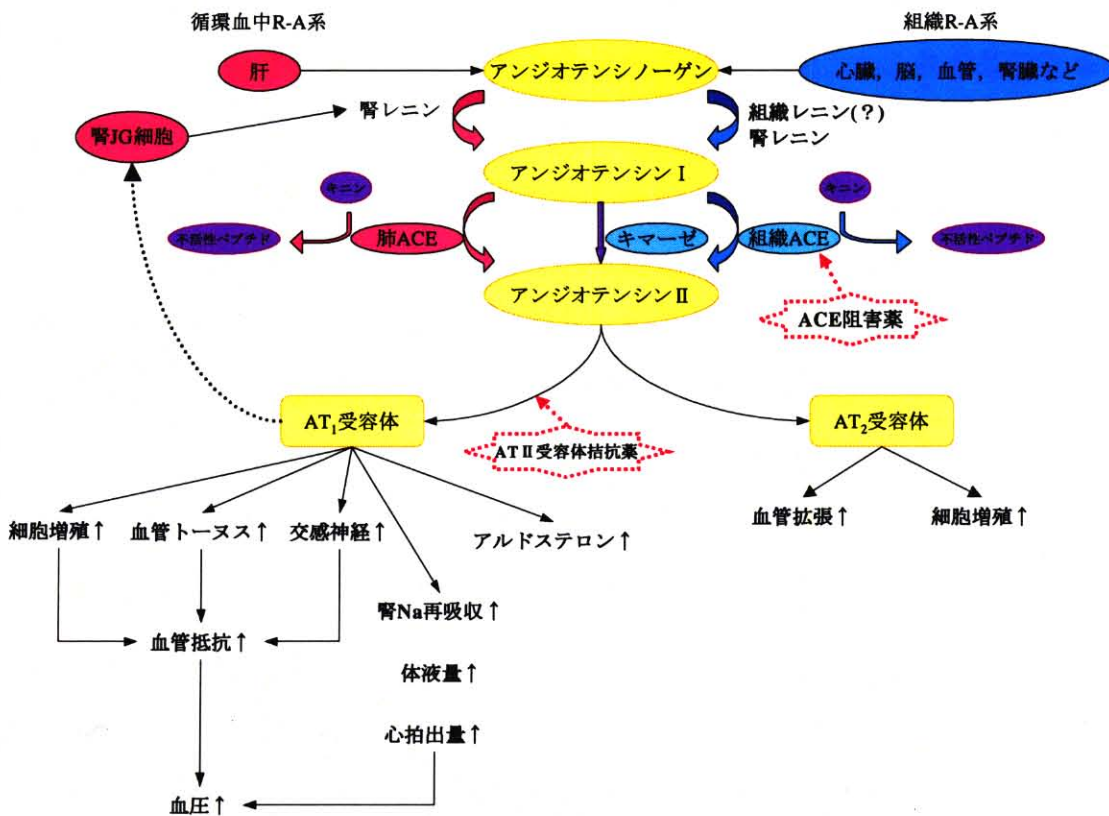


Figure 1. Renin-angiotensin system

レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system) の生理作用 :

RA 系は、体液量および電解質平衡の恒常性維持に働く。その作用は Ang II によるものが大きく、主に血管平滑筋への直接的な収縮と副腎皮質からのアルドステロン分泌を介する腎における Na 再吸収の促進である。

- A. 副腎皮質への作用・・・Ang II と Ang III は副腎皮質に作用してアルドステロンの生合成と分泌を高める。この作用は、Ang I の血管作用に比較して低濃度で発現する。アルドステロンは腎臓の遠位尿細管と集合管に作用し、ナトリウムイオン (Na^+) の再吸収とカリウムイオン (K^+) およびプロトン (H^+) の分泌を高めるので、RA 系の亢進は Na^+ を貯留し、体液量を増加させ、全身血圧を高める。
- B. 心血管系への作用・・・Ang は細動脈血管平滑筋を収縮させることにより末梢抵抗を高める。この血管収縮機能は、皮膚、内臓、特に腎臓において著しい。心筋の電位依存性カルシウムイオン (Ca^{2+}) チャネル活性化による Ca^{2+} 流入を促進して、心筋収縮力を増大させる。また、交感神経終末よりノルエピネフリン (NE) の遊離を促進する。このような作用によって、Ang は全身血圧を上昇させるが、この作用は NE の約 40 倍強力である。また、Ang は心筋細胞や血管平滑筋細胞に対して細胞増殖因子として働く。心臓肥大および血管壁損傷に伴う血管肥厚に Ang が原因物質として関与し、ACE 阻害薬はこれらの疾患治療に有効である。
- C. 腎臓への作用・・・Ang は、腎糸球体細動脈を収縮させる。腎輸出細動脈の収縮は糸球体濾過量を増加させ、一方、輸入細動脈の収縮は濾過量を減少させる。また糸球体毛細血管壁と糸球体上皮細胞の間に局在するメサンギウム細胞は、Ang により収縮して濾過面積の減少を引き起こす。Ang により増加するアルドステロンは、腎尿細管での Na^+ の再吸収を促進する。
- D. 中枢作用・・・上記の内臓諸器官とは別に、中枢系において RA 系が存在することが知られている。実験動物の脳内へ Ang II を投与すると、渴きを惹起して飲水行動を誘発し、下垂体後葉からのバソプレッシン分泌を促進し、体液の貯留を導く。組織化学的観察からも神経終末部に Ang の存在が確認されている。このように、Ang は中枢神経系においても、体液の貯留に促進的に関与する。Ang は中枢性および末梢性に交感神経活動を高める。

腎不全の進行機序

原疾患に関わらず、腎機能がある程度進行してくると（正常の 30-40%以下）、腎不全はその後一定の割合で進行することが知られている。腎不全進行の機序に関しては Figure 2. のように示される²²。まず、腎障害により機能ネフロン数が減少すると、残存ネフロンは失われたネフロンの機能を代償するように反応する。すなわち、糸球体は肥大して濾過面積を増大させるとともに輸入細動脈が拡張し、糸球体血圧が上昇する。そしてこの代償反応により単一ネフロン当りの糸球体濾過が増加し、腎臓全体での糸球体濾過を保つようになるが、かえって糸球体高血圧が糸球体障害を招き、機能ネフロン数をさらに減少させる。このようにして、機能ネフロン数が徐々に減少し、最終的には代償しきれなくなり、糸球体濾過が減少し、末期腎不全に至ると考えられている。したがって、腎機能障害患者においては糸球体高血圧の管理を行うことが重要である。

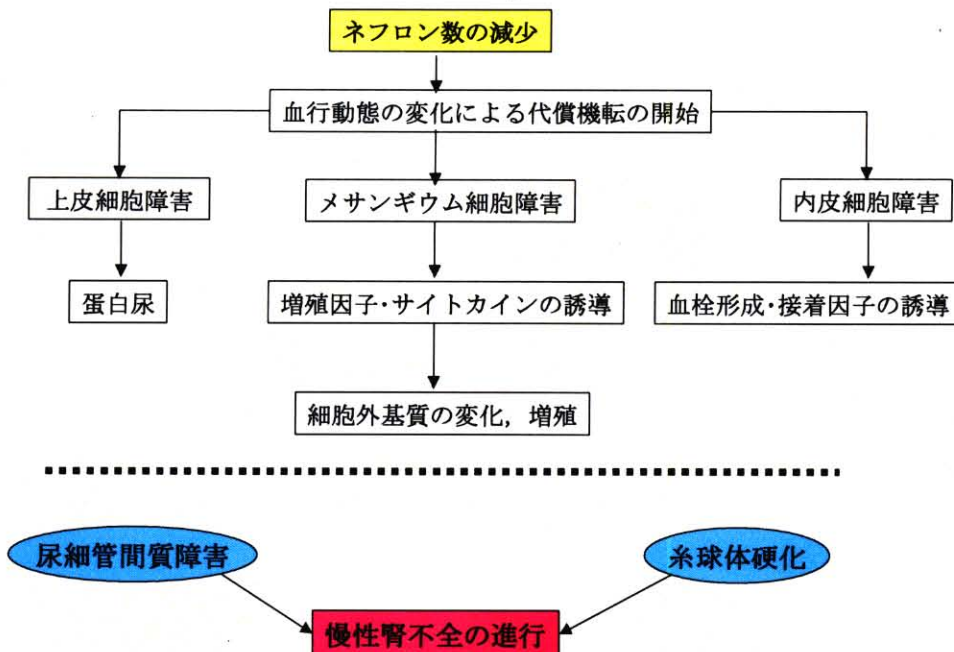


Figure 2. Mechanisms of the progression of chronic renal failure

高血圧と腎機能（糸球体高血圧を決定する因子）

糸球体高血圧を決定する因子は全身血圧と輸入・輸出細動脈の血管抵抗の比であるが、中でも特に輸入細動脈の血管抵抗調節機序が重要な働きを果たす。正常な人では自己調節、つまり筋原反応と尿細管糸球体（tubuloglomerular ; TG）フィードバックにより、全身血圧が変動しても GFR は一定に保たれるようになっている。筋原反応とは腎灌流圧が上昇したときに輸入細動脈が収縮して糸球体内圧を一定に保とうとする反応であり、また TG フィードバック²³では糸球体濾過の変動が遠位尿細管にある緻密班でのクロライドイオン（Cl⁻）濃度の変化としてとらえられ、Cl⁻濃度の上昇により輸入細動脈が収縮する。腎疾患の多くではこの自己調節機能が障害されるため、全身血圧の変動が腎糸球体に伝わりやすくなっている。糖尿病や慢性糸球体腎炎では全身血圧が正常でも糸球体高血圧が観察される。また、自己調節機能が障害されると糸球体高血圧は全身血圧に依存する²⁴。したがって、腎疾患においては全身血圧を下げるのが重要であり、これによって糸球体高血圧を是正することができる。

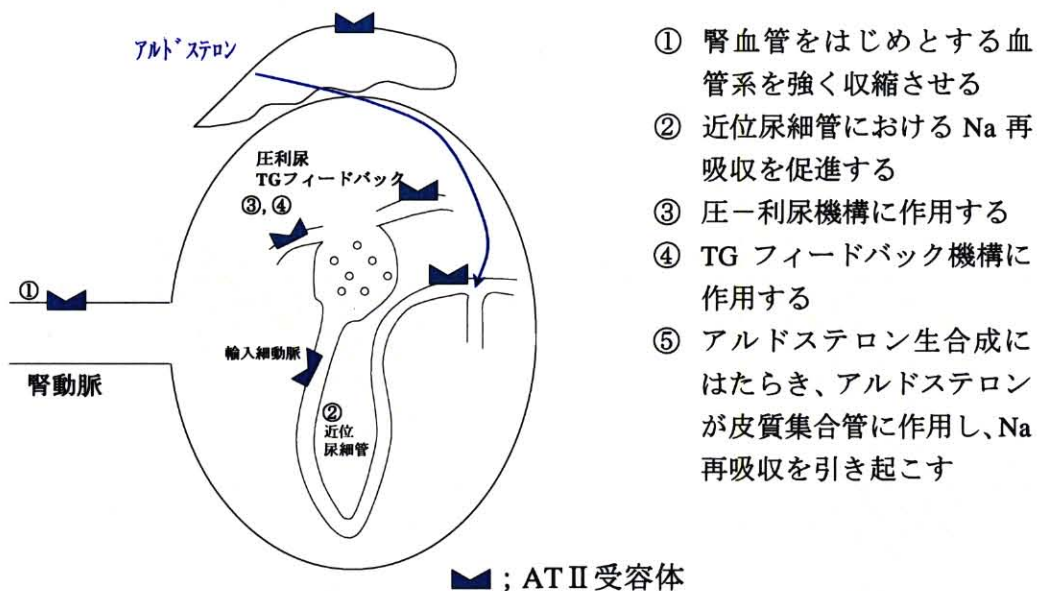


Figure 3. Action of rennin-angiotensin system on kidney

糸球体疾患

1. 原発性糸球体腎炎

腎疾患は障害部位により糸球体疾患と尿細管・間質性疾患に分類される。そして、糸球体疾患は疾患の主体が腎臓に限られるとき原発性糸球体疾患といい、糖尿病や膠原病等の全身的疾患の一部として腎臓に病変が現れる二次性疾患とは区別される。

糸球体腎炎 (glomerulonephritis) は、臨床的には血尿、蛋白尿、高血圧症、腎機能障害 (GFR の低下)、浮腫等を示す疾患として定義される。第 2 章 1 節の Table 2-1-1. に WHO 臨床的症候分類 (臨床病名) と組織病型を示した。慢性糸球体腎炎とは、5 群の臨床病型のうち慢性腎炎症候群、反復性または持続性血尿症候群、ネフローゼ症候群の 3 群の総称であり、我々の調査においてもこの 3 群を「糸球体腎炎」と定義した。なお、臨床病名とは、臨床所見によりつけられる病名であり、組織病名とは腎生検を施行して得られる組織所見からつけられる病名である。

以下に、3 群の臨床的な特徴を示した。

① 慢性糸球体腎炎症候群

慢性腎炎症候群では蛋白尿、血尿、高血圧があり、徐々に腎機能が低下し腎不全に至る進行性のものと、腎機能が低下しない非進行性のものがある。進行性かどうかは臨床経過および組織所見により推測する。定期的に行う尿検査、腎機能検査が治療の選択や予後の判定に最も大切な手段となる。蛋白尿の量が血尿の程度に比べ、より予後に相関することが知られている。狭義には、慢性腎炎はこの病型を指す。主な組織病型では IgA 腎症、巣状および慢性増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、硬化性糸球体腎炎等が慢性糸球体腎炎症候群という臨床病名になりうる。

② 反復性あるいは持続性血尿症候群

反復性あるいは持続性血尿症候群は、肉眼的血尿あるいは検診での偶然血尿・蛋白尿として発見されるものが大部分である。したがって特徴的な所見は、肉眼的または顕微鏡的血尿であり、蛋白尿はないかあるいは軽微である。この病型は尿所見以外の臨床所見は正常で、腎生検をして得られる主な組織病型はIgA腎症、微小変化群、巣状またはびまん性増殖性糸球体腎炎等である。

③ ネフローゼ症候群

上記の慢性腎炎症候群や反復性あるいは持続性血尿症候群とは少し異なる概念であるが、ネフローゼ症候群とは、大量の蛋白尿（成人で1日3.5g以上）を呈する腎疾患群で、低蛋白血症（血清総蛋白6g、アルブミン3g以下）と、しばしば浮腫、高コレステロール血症を伴うのが特徴である。慢性腎炎の20～25%を占めるが、蛋白尿の量に注目した場合の症候名なので、慢性腎炎症候群からネフローゼ症候群に移行することがあり、またその逆もありうる。主な組織病型は微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、びまん性増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎等である。

2. 二次性糸球体疾患

先にも述べたとおり、二次性糸球体疾患とは、糖尿病や膠原病等の全身的疾患の一部として腎臓に病変が現れた状態である。二次的な糸球体病変を引き起こす原因となる全身性疾患をTable 1.に示す。

Table 1. Diseases which may well be secondary glomerulonephritis

糖尿病	インスリン依存型糖尿病 (IDDM)、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM)
膠原病・自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症、慢性関節性リウマチ、シェーングレイン症候群、ベーチェット病など
血管炎症候群	シェーン・ヘノッフ紫斑病、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症
血清タンパク異常症	アミロイド症、マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、クリオグロブリン血症
ウイルス感染症	B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVウイルス
細菌感染症	MRSA感染症、感染性心内膜炎
悪性腫瘍	
薬物の副作用	シスプラチン、金製剤、ペニシラミン、水銀、ヘロインなど
遺伝性疾患	アルポート症候群、ファブリー病など

各種検査の意義

腎臓病の経過を把握する目的で外来受診時に行う定期的な検査を①～③に、また腎臓病を正しく診断する目的で実施される主要な検査を③～④に示す。

① 尿検査：

外来での採尿・・・蛋白尿の程度を評価することができ、また尿沈渣を顕微鏡で観察することで血尿の程度を評価することができる。

蓄尿・・・1日の尿を全て容器に貯めることを24時間蓄尿という。尿量を正確に量り、その一部をサンプルにすると1日の尿蛋白排泄量、尿中アルブミン排泄量（糖尿病性の早期腎症の発見に有用）、尿糖排泄量、腎機能検査（クレアチニンクリアランス：Ccr）等の検査を行うことができ、しかも1日の塩分摂取量や蛋白摂取量を知ることができる。

② 血液検査：

腎機能の簡便な指標として血液中尿素窒素（BUN）や血清クレアチニン（Scr）が測定される。腎臓病の進行により腎性貧血や電解質異常が起こる可能性があること、また高脂血症は腎機能を悪化させる要因と考えられていること等からこれらの検査項目があわせて測定される。この他、糖尿病患者では血糖値やヘモグロビン A1c を、また膠原病に伴う腎障害の場合は自己抗体の抗体価や血清補体価等の検査を行う。

③ 画像検査：

病気の種類によって腹部レントゲン検査、超音波検査、CT検査、MR検査等が選択される。アイソトープ（放射性同位元素）を用いた検査では、腎臓の大きさや形状だけでなく左右別の腎機能を明らかにすることができる。

④ 腎生検：

腎臓の一部を採取し、顕微鏡等で詳しく組織診断する検査方法である。尿や血液の検査や腎機能検査では腎臓に「どの程度」の病変が生じているかを評価することは出来るが、「どのような」病変が生じているのかを知ることが出来ない。したがって正しく診断し、適切な治療方針を立てるため腎生検をおこなう。腎生検では「どんな病気で、どのようなタイプで、どの程度の病変を有しているのか」を知ることができる。腎生検は腎臓を X 線または超音波検査下で見ながら背中から細い針を刺入し、腎臓の組織小片を採取することにより行う。

メタ分析における統計学的手法 -Mantel-Haenszel 法について-

複数の研究から得たデータを統計学的に分析する目的²⁵は、

- ① 統合された効果の大きさを推定し、分散および信頼区間を算出すること
- ② 仮説を検定する上で必要な要約統計量を求めること
- ③ 効果が均一性であるという仮説を統計学的に検定すること

である。

メタ分析とは：

メタ分析とは、同一の臨床的疑問について行われた複数の一次研究から得られたデータを定量的（統計学的）に統合する手法であり、対象となる一次研究から得られたリスク比、リスク差、オッズ比等の比較パラメータを研究の規模〔対象者の数（sample size）〕で重み付けして平均する方法〔重みづけ平均法（weighted average method）〕が用いられる。

メタ分析の手順：

メタ分析は以下の4段階の手順で行われる。

- ① 文献調査等により、一つの課題に関する一群の研究を体系的に見出す。
- ② 分析に用いる研究を採択するための、選択基準と除外基準を定める。
- ③ 採択した研究から、研究結果と患者数等の研究特性に関するデータを抽出する。
- ④ データを統計学的に統合し、治療効果の大きさを定量的に推定する。

この際、臨床的疑問が治療効果に関する場合には、一次研究のデザインはバイアスを避けるため、ランダム化比較試験（Randomized controlled trial ; RCT）でなければならない。メタ分析の最終ステップでは、データを統合することによる効果の大きさの要約推計、その分散と95%信頼区間の算出、そして効果の大きさに関する均一性の検

証が行なわれる。

推計モデル：

効果の大きさの推計するためのモデルには、母数効果モデル (fixed-effects model) と変量効果モデル (random-effect model) がある。母数効果モデルを用いた分析では実際に行なわれた研究条件下における効果が推定され、変量効果モデルではある仮の集団からランダムに抽出された対象に対して研究が行なわれたという前提で効果が推定される。したがって、母数効果モデルを仮定すると、「これまでに行なわれたある治療の結果を平均すると、治療は利益を生み出してきたか？」という問題の解析を行うことを意味するのに対し、変量効果モデルを仮定すると、「ある治療が今後、平均すると利益を生み出すか？」という問題に対する分析を行うことを意味する。すなわち、母数効果モデルは過去に行なわれた研究で治療効果があったかどうかという問題の分析に適しているのに対し、変量効果モデルは将来的に治療やリスク因子が影響するかどうかという問題を分析するのに適している。母数効果であると仮定した場合と、変量効果であると仮定した場合とでは、各研究の結果を統合するための統計学的手法が異なる。Mantel-Haenszel 法は母数効果を仮定した場合の統計学的手法であり、本研究を例にとれば「これまでに行なわれた ACEIs の有効性に関する複数の臨床試験の結果を併せて評価すると、ACEI 治療は腎機能障害患者において利益を生み出してきたか？」を分析することになる。

均一性：

メタ分析を行うとき、分析に用いる全ての研究における効果の大きさが等しいという仮説を検定するための統計学的手法 (均一性の検定) を行う。検定式は、効果の要約推定値 (各研究のオッズ比等) と個々の研究における効果の推定値の差にウェイトをつけて総和したものを検定する形式になっている。これらの式で計算された統計量は、 χ^2 分布を成し、通常 Q 値と呼ばれる。Q の自由度は (研究数 - 1) に等しい。

均一性の検定の結果は、 p 値が臨界値 α (通常 0.05) 以下の場合に均一性の仮説が棄却され、各研究が同じ効果の大きさを推定していないことを示し、すなわちこれらの研究が不均一であるということの意味する。複数の一次研究で結論のばらつきが小さく一致している場合 (均一性がある場合) にはメタ分析によりエビデンスの信頼性が増すと考えてよい。

母数効果モデルに基づく、効果の要約推定値の分散は、メタ分析に用いた研究の研究内分散で構成されている。一方、変量効果モデルではある対象集団からのランダムサンプルに対する研究であるという前提なので、効果の大きさや統計学的有意性の推定において、研究内分散だけでなく、研究間分散を含める必要がある。研究間分散が大きくなる場合 (不均一性が認められる場合等) は、変量効果モデルによるそれぞれの研究におけるウエイトのほとんどが研究間分散によるもので、研究の規模の大小によるウエイト (研究内の分散) の影響は少なくなる。このような状況では、サンプル数によってウエイトが決まる母数効果モデルによる分析結果と、変量効果モデルによる分析結果が大きくなってくるが、不均一性が大きくない場合には、どちらのモデルもサンプル数によって重みづけられることになるのでほとんど同じ結果が得られる。メタ分析においていずれのモデルを用いる方が好ましいかということに関する経験則は、存在しない。ただ、研究に均一性があれば、どちらのモデルを用いても結果は同じになり、モデルの選択は重要ではなくなる²⁶。しかしながら、一般的にはそもそも本質的に異なる研究を統合すべきではなく²⁴ その原因を追究すべきであると言われている。均一性を欠くという統計学的な根拠がある場合、効果の大きさの要約推定値を計算することの妥当性が疑わしくなる。その場合は、研究デザインや研究のその他の特徴等をもう一度考えた上で、均一性を欠いている理由の説明を試みるのが有用であると言われている^{27,28,29,30}

Mantel-Haenszel 法による治療効果の推定 :

治療群と対照群における疾患発生の有無を比較した場合のデータは、下記のような 2×2 表に表すことができ、以下の計算式を用いて効果の推定を行う。

ただし OR は Odds Ratio を、Q は (メタ分析に用いた研究数-1) で示される自由度の χ^2 分布を示す。

	疾患発生あり	疾患発生なし
治療群	a	b
対照群	c	d

オッズ比 (Odds Ratio)

疾患発生ありのOdds = a/c

症例発生なしのOdds = b/d

この二つの値の比、すなわちOdds ratio (OR)は

OR = ad/bc

となる。

要約オッズ比 (Mantel - Haenszel Method)

$$OR_{mh} = \frac{\sum (\text{weight}_i \times OR_i)}{\sum \text{weight}_i}$$

$$OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$$

$$\text{weight}_i = \frac{1}{\text{variance}_i}$$

$$\text{variance}_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

95%信頼区間

$$95\% \text{ C.I.} = e^{\ln OR_{mh} \pm 1.96 \sqrt{\text{variance } OR_{mh}}}$$

均一性の検定

$$Q = \sum [\text{weight}_i \times (\ln OR_{mh} - \ln OR_i)^2]$$

Mantel-Haenszel 法の強みと限界：

Mantel-Haenszel 法による χ^2 検定は一般に最も検出力の高い検出法であると言う点で優れている。しかしながら、検索した全ての研究の治療と結果が完全に 2×2 表で表される必要があり、 2×2 表で表せない研究があればそれを除外しなければならない。さらに、研究デザインで考慮しなかった交絡因子を無視してしまう点は重要な欠点である。交絡因子をマッチングさせたランダム化比較試験や症例対照研究では、交絡因子をコントロールできないという点にはならないが、年齢をマッチングさせていない個々の研究を複数集めてメタ分析を行うと、効果の要約推定値に治療群と対照群の年齢差は考慮されないことになる。

第1章 腎機能障害の程度とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の腎機能低下進行抑制効果に関する検討

1-1. 緒言

近年、急速に進化する情報化社会のなかで、医療情報が大量に提供されるようになり日常診療に携わる医師が患者について下す治療判断がますます困難なものになってきている。医療技術が進歩し、同じ状態の患者であってもいくつもの治療技術が利用できるようになったことが、個人レベルにおいても、政策レベルにおいても意思決定を非常に複雑なものにしている。このことから、診療ガイドラインの策定や、診療行為における優先順位を決定することの必要性に迫られるものの、医療情報の量と複雑さのために何をすべきで何をすべきでないかがいまだ不明確な場合が多い²⁵。アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEIs）が、糖尿病性腎症あるいは非糖尿病性腎障害における腎炎進行抑制の目的に頻用される一方、重篤な副作用を回避するために腎機能障害患者に対する ACEIs の投与を控える医師がある¹⁷のはこうした理由が大きいことは否定できない。

このような背景を受け、診療ガイドラインにはエビデンスのタイプと勧告の強さの明示が求められるようになった。これまでに欧米の様々な研究班や研究者がエビデンスの質の分類方法を提唱しているが、基本的には大きな差はない。Table 1.に比較的最近作成され、引用されることが多い、米国保健政策研究局（Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR）によるエビデンスのタイプ分類を示した³¹。タイプ分類ではランダム化比較試験のエビデンスの質が最も高く、専門家の個人的な経験や意見は低いとされている。また、これらのエビデンスの質に加えて示されるべき診療行為の「勧告の強さ」は、①当該診療行為による利益がリスクを上回る度合い、②治療群と対照群とのアウトカムの差の大きさ、③個人や社会に対する疾病負担の大きさ等を総合して、例えばA～D

のように分類される³²。

- A : 強く支持する根拠がある
- B : 中等度の強さの根拠がある
- C : 弱い根拠しか存在しない
- D : 全く、またはほとんど根拠がない

Table 1-1. The classifications of evidence type by AHCPR*

I a	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials ランダム化比較試験のメタ分析による
I b	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial 少なくとも1つのランダム化比較試験による
II a	Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization 少なくとも1つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による
II b	Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study 少なくとも1つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究による
III	Evidence obtained from non-experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies 比較研究や相関研究、症例対照研究など、よくデザインされた非実験的記述研究による
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床試験

* Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR

先にも述べた通り、本邦で販売される ACEIs の添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」および JSH 2000¹⁶には「Cr が 30ml/分以下、または Scr が 3mg/dL 以上の腎機能障害期にある患者においては、腎機能悪化、高カリウム血症を引き起こす可能性がある」ことが記載されている。しかしながら、これらの記載に関するエビデンスの質や勧告の強さは明確でなく、患者個々の反応性等を考慮した場合、実際にどの程度の注意を払うべきなのかをガイドラインや

添付文書等を含めた国内外の既存の報告から判断することは困難であった。

以上のことから、このような患者において ACEIs がもたらす有効性（利益）と安全性（リスク）の関係を明確にすることは、診療行為に関する「勧告の強さ」を示すことに寄与し、今後の処方設計の上でも重要なことと考える。

そこで、本章ではメタ分析により腎機能障害患者における ACEIs の腎機能低下進行抑制作用（有効性）を、腎の残存機能に基づいて層別に評価、検討することとした。

1-2. 方法

1-2-1. 統計

母数効果モデルに基づく Mantel-Haenszel 法を用いたメタ分析を実施することとした（本論文 15-19 頁を参照）。

1-2-2. エンドポイント

エンドポイントは、DSCR あるいは ESRF とした（1-2-2 用語定義を参照）。

1-2-3. 用語定義

メタ分析を実施するにあたり、以下のように用語を定義した。

慢性腎不全：

慢性腎不全（chronic renal failure）とは、不可逆的な腎機能の障害により生態の恒常性維持が不可能となり、最終的に尿毒症症状を呈するようになる病態をいい³³、多くは数ヶ月から数年余にわたり慢性に経過する進行性の原発性あるいは続発性（二次性）腎疾患が原因である。慢性腎不全の分類には、Seldin の分類^{34,35} に準じた病期分類が一般的に用いられている（Table 1-2.）。

Table 1-2. Seldin staging (Staging for chronic renal failure)

病期	GFR (mL/min)	Scr (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Na K Ca P	臨床症状
正常	100-130	0.6-1.3	6-20		
第1期 腎予備機能低下	50 ≤	正常範囲内 (<2)	正常範囲内		無症状
第2期 腎機能障害	30-50	2-5	↑		軽度高窒素血症, 貧血, 夜間尿, 尿濃縮力低下
第3期 腎不全	10-30	5-8	↑↑	↓ ↑ ↓ ↑	高窒素血症, 貧血, 易疲労感, 食欲不振, 高血圧, 代謝性アシドーシス, 多尿, 等浸透圧尿など
第4期 尿毒症	≤10	8 ≤	↑↑↑	↓ ↑ ↓ ↑	尿毒症症状増悪, 高血圧, 心不全, 肺水腫

DSCR (Doubling of serum creatinine concentration from baseline) :

DSCR とは、腎機能指標である Scr がベースラインを基準として 2 倍以上の値まで上昇した時点を示す。腎機能障害がある程度進行した患者では腎機能低下は直線的に進行し²²、末期腎不全 (ESRF) への経過をたどるため、DSCR は ESRF にいたる課程であるといえる。腎機能障害が軽度な患者が DSCR に達する (e.g. 2→4mg/dL) ことは、中等度、重度の腎機能障害患者が ESRF に到達する (e.g. 4→8mg/dL) ことと同様に腎機能低下の進行を示す。

ESRF (End-stage renal failure) :

ESRF とは末期腎不全を意味し、透析導入あるいは腎移植の施行が必要になった状態とする。一般的には Scr が 8.0mg/dL に近づくと透析導入あるいは腎移植が適用される (Figure 1-1.)。

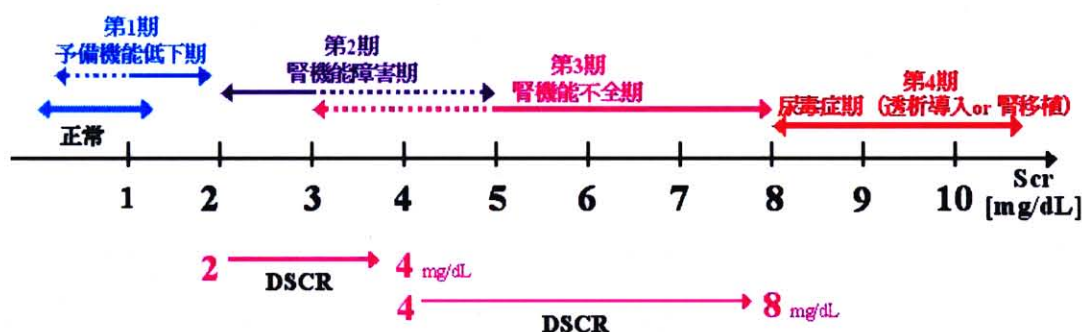


Figure 1-1. Progression of chronic renal failure

1-2-4. 文献検索と論文収集

腎疾患あるいは腎機能障害を有する患者を対象として ACEIs の有効性を評価したランダム化比較試験を見出すために、OVID/MEDLINE (Ovid Online Web 版、1966～2001 年 6 月) (以下、MEDLINE) および医学中央雑誌 (医学中央雑誌 WEB 版、1987～2002 年 1 月) を用いた文献検索を行うこととした。

MEDLINE では Table 1-3. に示した検索式を用い、Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors に関連し、かつ腎不全 (Kidney failure, kidney failure, renal failure) あるいは腎機能障害 (renal insufficiency) に関連する、英語または日本語で書かれた論文を検索し、一方、医学中央雑誌ではシソーラス (thesaurus; TH) を用いた統制語検索と、治験番号、一般名英名 (頭文字大文字と小文字、全て小文字)、和名 (カタカナ表記) (Table 1-4.) を検索語とした All Field 検索を組み合わせ、Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors に関連し、かつランダム化比較試験あるいはメタ分析に関連する論文を検索した。検索されたものはタイトル、抄録、本文を通読し、収集し、メタ分析への採用を決定した。

また上記の検索で得た論文、総説、あるいは JSH 2000 の参考文献リストからメタ分析が可能なランダム化比較試験が見出される可能性も考慮し、これらの参考文献リストも通読した。

Table 1-3. Search strategy in MEDLINE database

#	Search History	Results
1	exp Angiotenin-Converting Enzyme Inhibitors/	22378
2	alacepril.mp.	71
3	imidapril.mp.	104
4	quinapril.mp.	460
5	temocapril.mp.	67
6	delapril.mp.	231
7	benazepril.mp.	106
8	CAPTOPRIL/ or captopril.mp.	9920
9	CILAZAPRIL/ or cilazapril.mp.	500
10	trandolapril.mp.	300
11	exp Perindopril/ or perindopril erubumine.mp.	541
12	exp ENARAPRIL/ or enalapril.mp.	5196
13	exp LISINOPRIL/ or lisinopril.mp.	1288
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	24266
16	exp Kidney Failure/ or kidney failure.mp.	63387
17	renal failure.mp.	39601
18	renal insufficiency.mp.	10049
19	16 or 17 or 18	80467
20	15 and 19	1512
21	limit 20 to (human and (english or japanese))	1051

Database: MEDLINE <1966 to July Week 4 2001>

Table 1-4. Thesaurus terms and additional search terms for literature search in Igaku-Chuo-Zasshi database

シソーラス (TH)	一般名 (English)	一般名 (和名)	治験番号
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	-	-	-
Captopril	Captopril	カプトプリル	CS-522
Enalapril	Enalapril	エナラプリル	MK-421
Alacepril	Alacepril	アラセプリル	DU-1219
Delapril	Delapril hydrochloride	塩酸デラプリル	CV-3317
Cilazapril	Cilazapril	シラザプリル	Ro31-2848
			MK-521
			MK-0521
Lisinopril	Lisinopril	リシノプリル	L-154826, ICI209000 ICI209K
Benazepril	Benazepril hydrochloride	塩酸ベナゼプリル	CGS14824A
			TA-6366
Imidapril	Imidapril Hydrochloride	塩酸イミダプリル	ACE/TA-6366 SH-6366
Temocapril	Temocapril Hydrochloride	塩酸テモカプリル	CS-622
Quinapril	Quinapril Hydrochloride	塩酸キナプリル	CI-906
Trandolapril	Trandolapril	トランドラプリル	RU44570
Perindopril	Perindopril Erbumine	ペリンドプリルエルブミン	DW-7950 SED-9490

Database: Igaku-Chuo-Zasshi <1986 to 2001>

1-2-5. 適格性基準*の作成

メタ分析の再現性を確保し、バイアス**を最小にするため、研究論文の適格性基準を規定した²⁵ (Table 1-5.)。

適格基準 (Inclusion criteria) :

検索された論文のうち、プラセボ対照または実薬対照に行われたランダム化比較試験で、DSCR あるいは ESRF をエンドポイントとし、平均追跡期間が1年以上、かつベースラインにおける対象患者の腎機能が Scr あるいは GFR で明示されている研究論文を採択することとした。各研究の対象患者は必ずしも高血圧症である必要はない。また、研究データが原著論文でなく、他の著者の総説論文として報告されていた場合には、このデータが試験実施者 (investigators) から直接入手されたものであり、適格基準を満たした場合には、適格データとしてメタ分析に用いることとした。未報告研究のデータが総説論文に示されていた場合も、これに順ずる。

除外基準 (Exclusion criteria) :

非ランダム化比較試験、ノンパラレルあるいはクロスオーバー試験、平均追跡期間が1年未満の研究、腎血管性高血圧や腎動脈狭窄症の患者を含む研究、透析導入下にある患者や腎移植、腎摘出を受けた経験がある患者を対象にした研究、鬱血性心不全患者を対象とした研究、そして妊婦あるいは小児患者を対象とした研究は除外した。

* 適格性基準:メタ分析の適格性基準は、研究論文からデータ抽出を始める前に策定されなくてはならない。メタ分析の適格性基準の作成目的は、メタ分析の再現性を保証することとバイアスを最小にすることである。

** バイアス :メタ分析での研究論文選択時のバイアスは、研究結果に対する知識や研究デザイン等によって生ずる。適格性基準を定義することにより、適格性の決定が系統だつて行われるため、これらのバイアスを減らすことができる。

† 均一性の検定:全ての研究における効果の大きさが等しいという仮説を検定するための統計学的方法である。均一性の検定で算出された統計量は、 χ^2 分布をなし、Q値と呼ばれる。Q値の自由度は研究数-1に等しい。均一性の検定のp値が0.05以下の場合、均一性の仮説が棄却され、各研究が同じ効果の大きさを推定していない(不均一である)ことを示す。

Table 1-5. Study selection criteria for meta-analysis

Inclusion criteria

- Randomized controlled trial.
- A planned length of follow-up of at least 1 year.
- The average concentration of serum creatinine level or glomerular filtration rate was provided.
- The total number of patients who developed end-stage renal failure or whose serum creatinine concentration doubled from baseline during follow-up period was stated as endpoints.

Exclusion criteria

- Nonrandomized controlled trials
 - Nonparallel or crossover study
 - Follow-up of less than 1 year
 - A study which obviously include patient with renovascular hypertension or renal artery stenosis
 - A study which include patient with end-stage renal failure (ESRF) undergoing dialysis, post-kidney transplantation, or nephrectomy.
 - A study which include patient with chronic congestive heart failure
 - A study which include pregnancy
 - A study with pediatric patients (average age <16 years)
-

1-2-6. データ抽出

各研究における DSCR あるいは ESRF への到者数のほか、割付け人数、性別、平均年齢、ACEIs の種類と投与量、対照薬の種類、追跡期間等の研究デザインに関する項目、腎機能障害の原因疾患、血圧、Scr、GFR、Ccr、尿蛋白排泄量、アルブミン排泄量等の各研究対象者背景に関する項目、そして追跡期間中に死亡や脱落があった場合にはその数と原因を抽出した。

データ抽出にあたり、Scr と尿中アルブミン量、尿中蛋白排泄量の単位はそれぞれ mg/dL および g/24hr に統一した。

1-2-7. 層別化

層別化は Seldin の腎不全分類により行い、各研究対象者のベースラインにおける平均 Scr が、腎機能低下期に相当する 2.0mg/dL 未満である研究を軽症群、腎機能障害期に相当する 2.0mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満の研究を中等症群、そして腎機能不全期に相当する 3.0mg/dL 以上の研究を重症群とした (Figure 1-1.)。

1-2-8. 統計解析

効果の測定指標にはオッズ比を用い、データの統合には母数効果モデルを前提とした Mantel-Haenszel 法を用いた^{36,37}。

手順としては、まずエンドポイントごとに研究の均一性^{†25}を確認し、次に各研究の Odds 比 (OR) とその 95%信頼区間、OR の分散、各研究の weight を求め、これらから統合 Odds 比 (ORmh) とその 95%信頼区間を見積もった。ただし、治療効果の推定にあたり 2×2 表に 0 セルが存在する場合は、0 セルに 0.5 を代入して Odds 比を算出^{38,39}した。

結果は、OR とその 95%信頼区間が 1 より小さい範囲にある場合、その研究において ACEIs が有効であったことを示し、同様に ORmh とその 95%信頼区間が 1 より小さい範囲にある場合、統合した研究下における ACEIs の有効性が示されたこととなる。

効果の均一性は χ^2 分布を成す統計量 Q 値によって見積もった。均一性の検定の結果得られる p 値が臨界値 0.05 以上のとき統計学的なデータの均一性が認められたことを示す。解析は intension-to-treat 解析、すなわち、脱落理由に関わらずランダムに割付けされた全ての患者を対象に行った。

1-3. 結果

文献検索では合計 1075 件 (MEDLINE1051 報、医学中央雑誌 24 件) の論文や研究報告が検索され、適格性基準を満たしたのは 15 研究^{12,15,40-51}であった。この全ては海外で行われた臨床試験であり、2 種類^{52,53}は未報告の研究であった。また、このうち 9 研究^{12,15,40-45}がプラセボ対照、6 研究⁴⁶⁻⁵¹が実薬対照にて行われたものであり、実薬対照試験では、 β 遮断薬 (3 研究⁴⁷⁻⁴⁹)、Conventional treatment[§] (2 研究^{49,50})、カルシウム拮抗薬 (CCBs) (1 研究⁵¹) を対照としていた。ARBs を対照薬においた試験は得られなかった (Table 1-6)。介入群に投与された ACEIs の種類は Enalapril (8 研究)、Captopril (2 研究)、Ramipril (2 研究)、Benazepril

(1 研究)、Cilazapril (1 研究)、Lisinopril (1 研究) であった。

15 研究に含まれた患者 2484 名のうち、1258 名が ACEIs 群、1226 名がプラセボあるいは実薬対照群 (以下、Control 群) に割り付けられていた。性別は男性が約 60% を占め、ベースラインの平均年齢は約 50 歳であった。これらはプラセボ対照の 9 研究だけについても変わらなかった (Table 1-7.)。ベースラインの腎機能は平均 Scr で 1.0mg/dL 前後から 4.8mg/dL までと様々で、多くの患者に蛋白尿が認められた (Table 1-8.)。また、ほとんどの試験で患者への食事指導行われていたが、血圧や血糖値の管理が十分でない患者には必要に応じ、さらに β 遮断薬、CCBs、利尿剤、末梢性 α 遮断薬、中枢性 α 刺激薬、血管拡張薬等 ACEIs、ARBs 以外の降圧薬やインスリンを含む糖尿病治療薬を追加する場合があったが、(Table 1-7.) 15 研究全てにおいて ARBs が投与された患者は含まれていなかった。15 研究で観察された DSCR と ESRF の発生頻度を Table 1-9. に一覧した。

DSCR :

15 研究のうち、DSCR をエンドポイントとしていたのは 6 プラセボ対照試験のみであった。Cinotti らは、GFR がベースラインから 50% を評価指標に用いていた。プラセボ対照に行われたこの 6 研究には、1304 名が含まれ、ACEIs には 664 名、プラセボ投与群 (Placebo 群) には 640 名が割り付けられていた。これらの研究には均一性が認められ ($p=0.84$)、ORmh は 0.49 (95%CI, 0.35-0.68, $p=0.84$) であった。また軽症群の ORmh は 0.55 (95%CI, 0.33-0.93, $p=0.57$ 均一性あり) であった (Figure 1-2.)。

中等症群には均一性がなく ($p<0.05$, homogeneity)、重症群には DSCR をエンドポイントとした試験はなかった。

‡ REIN Stratum 1 は蛋白排泄量が 1g/24h 以上 3g/24h 未満の患者群を対象とし、一方 REIN Stratum 2 は蛋白排泄量が 3g/24h 以上の患者群を対象に行っている。いずれも介入方法は同じだが、試験は個別に行われたものである。

§ Conventional treatment : ACEIs および ARBs 以外の、従来用いられてきた様々な降圧薬を総称して conventional treatment と定義していた。

Table 1-6. Summary of all studies included in the meta-analysis

Study	Year	Country	Blind	Intervention (mg/day)		Control, Dose	Follow-up month	Patient (N)			Dietary Advice	
				ACEI, Dose	Control, Dose			Total (Men %)	ACEIs	Control		Age
Stornello ⁴⁰	1989	Italy	Double	Enalapril, 5	Placebo	Placebo	12	16 (43.8)	8	8	46.5	Yes
Captopril Trial ¹²	1993	USA	Double	Captopril, 75	Placebo	Placebo	36 †	409 (25.9)	207	202	34.5	Yes
Bauer ⁴¹	1992	USA	Double	Enalapril, 5-40	Placebo	Placebo	18	33 (72.7)	18	15	50.6	Yes
REIN Stratum 1 ⁴²	1999	Italy	Double *	Ramipril, 1.25-5.0	Placebo	Placebo	31 †	186 (74.7)	99	87	49.7	Yes
AIPRI Trial ⁴³	1996	Italy	Double	Benazepril, 10	Placebo	Placebo	36	583 (72.2)	300	283	51	Yes
REIN Stratum 2 ¹⁵	1997	Italy	Double *	Ramipril, 1.25-5.0	Placebo	Placebo	16	166 (78.3)	78	88	49.3	Yes
Toto [§]	1993	USA	Single	Enalapril, 5-40	Placebo	Placebo	36	124 (63.7)	64	60	52	
Brenner [§]	1993	USA	Single	Enalapril, 5-40	Placebo	Placebo	36	112 (64.3)	53	59	47	
Ihle ^{44,45}	1996	Australia	Double	Enalapril, 5	Placebo	Placebo	24	70 (51.4)	36	34	44.5	Yes
Himmelmann ⁴⁶	1995	Sweden	Double	Cilazapril, 2.5-5	Atenolol, 50-100	Atenolol, 50-100	24	260 (48.1)	131	129	65	No
van Essen ⁴⁷	1994	Netherlands	Single	Enalapril, 10-40	Atenolol, 50-100	Atenolol, 50-100	48	103 (66.0)	51	52	50	
Hannedouche ⁴⁸	1994	France	No	Enalapril, 5-10	Acebutolol, 400	Atenolol, 100	36	100 (53.0)	52	48	52	No
Cinotti ⁴⁹	2001	Italy	No	Lisinopril, 5-10	Conventional †	Conventional †	22.5	131 (65.6)	66	65	50.9	Yes
Kamper ⁵⁰	1992	Denmark	No	Enalapril, 2.5	Conventional †	Conventional †	24	70 (52.9)	35	35	48.5	Yes
Zucchelli ⁵¹	1992	Italy	No	Captopril, 25-100	Nifedipine, 20-40	Nifedipine, 20-40	36	121 (57.9)	60	61	55.0	Yes

* The design changed to Open from Double blinded fashion.

† The conventional treatment indicates the medications with unspecified conventional antihypertensive remedies except for other ACEIs or ARBs

‡ Data are median.

§ Unpublished data provided by the study investigators.^{52,53}

Table 1-7. Background characteristics of the patients

Study	Hypertension %	Primary Disease (N)							Hereditary Nephritis	Others Unknown	Concomitant Medication
		Glomerular Disease	Polycystic Disease	Interstitial Disease	Nephro-sclerosis	Diabetic Nephropathy	Reflux Nephropathy	AD			
Stornello					16					AD	
Captopril Trial	36.9				409					B, D, PA, CA, V	
Bauer					33					B, D, PA, V, AD, I	
REIN Stratum 1	81.7	85	14						87	B, C, D, PA, CA, V ¶	
AIPRI Trial	82.0	192	64	105	97	21			104	B, C, D, PA, CA, V	
REIN Stratum 2		103	9						54	B, C, D, PA, CA, V ¶	
Toto §	100	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	B, D, PA, CA, V	
Brenner §		NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	B, D, PA, CA	
Ihle		40	8		0		16		6	B, C, D, PA, CA	
Himmelmann	100	0	0	0	0	0	0	0	0	B, C, D	
van Essen		27	14	23	30			9		C, D, CA	
Hannedouche	100	47	16	19	8			6	4	C, D, CA	
Cinotti		76	17	28					10	B, C, D, CA, PA	
Kemper	84.3	17	11	17		13			14	B, C, D, V	
Zucchelli	100	35	12	23	36				15	B, D, CA, PA	

§ Unpublished data provided by the study investigators.

¶ These data were obtained from the report of Jafar et al.

B = β-adrenergic blockers; C = calcium channel blockers; D = diuretics; PA = peripheral α-adrenergic blockers; CA = central α-adrenergic agonists;

V = vasodilators; I = insulin; AD = antidiabetic agent

Table 1-8. Baseline Characteristics of each study population at randomization

Study	SBP mmHg	DBP mmHg	UN g/24h	Scr mg/dL	GFR mL/min/1.73m ²	Ccr mL/min/1.73m ²	Urinary Excretion	
							Protein g/24h	Albumin mg/24h
Stornello					114.5			337.5
Captopril Trial	138.5	85.5	10.5	1.3		81.5	2.8 (0.5 ≤)	
Bauer	143	82.5		1.65	62.1	77.4	2.7	
REIN Stratum 1	143.5	89.2	19.4	2.0	46.5	52.3	1.7	
AIPRI Trial	143	87.5	15.2	2.1	NA	42.6	1.8	
REIN Stratum 2	148.9	91.9	20.6	2.4	38.8	45.5	5.4	
Toto †	131	82.5		2.6	34	41	-	
Brenner †	141	90		2.7	36	49	2.2	
Ihle	150.5	87.5		4.8	15.2	15.4	2.1	
Himmelmann	169	100		1.0	82.0	NA		
van Essen	154	90.5		1.8	71	NA		
Hannedouche	166.5	102	6.2	3.0	25.7	NA	2.2	
Cinotti	141.6	85.8		2.3	35.8	36.3	0.5	
Kamper	145.5 *	91 *	12.1 *	4.4 *	15.9*			16.5 * μmol/24h
Zucchelli	165	100		3.0	NA	30.5	1.8	

All data are shown as mean. DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; UN = serum urea nitrogen; Scr = mean serum creatinine concentration; GFR = glomerular filtration rate; Ccr = creatinine clearance

* Data are the mean of the reported median value of ACEI group and control group in the original article

† Unpublished data provided by the study investigators.

Table 1-9. Observed ESRF and DSCR of all studies in meta-analysis

Study	Scr mg/dL	Sample size		ESRF			DSCR		
		ACEIs	Control	ACEIs	Control	OR [95% CI]	ACEIs	Control	OR [95% CI]
Stornello	≤1 **	8	8	0	0	1.00 [0.02, 56.9]	0	0	1.00 [0.02, 56.9]
Captopril Trial	1.3	207	202	20	31	0.59 [0.32, 1.07]	25	43 *	0.51 [0.30, 0.87]
Bauer	1.7	18	15	2	0	3.75 [0.16, 90.0]	2*	0	3.75 [0.16, 90.0]
REIN Stratum 1	2	99	87	9	18	0.38 [0.16, 0.91]	NA	NA	
AIPRI Trial	2.1	300	283	1	1	0.94 [0.06, 15.2]	30	56	0.45 [0.28, 0.73]
REIN Stratum 2	2.4	78	88	17	29	0.57 [0.28, 1.14]	1	11	0.09 [0.01, 0.72]
Toto †	2.6	64	60	4	7	0.50 [0.14, 1.82]	NA	NA	
Brenner †	2.7	53	59	7	9	0.85 [0.29, 2.45]	5	4	1.43 [0.36, 5.64]
Ihle	4.8	36	34	7	9	0.67 [0.22, 2.06]	NA	NA	
Himmelmann	1.0	131	129	0	0	0.98 [0.02, 50.0]	NA	NA	
van Essen	1.8	51	52	5	2	2.72 [0.50, 14.7]	NA	NA	
Hannedouche	3.0	52	48	10	17	0.43 [0.18, 1.08]	NA	NA	
Cinotti	2.3	66	65	2	5	0.38 [0.07, 2.01]	3	7 †	0.39 [0.10, 1.60]
Kamper	4.4	35	35	10	13	0.68 [0.25, 1.85]	NA	NA	
Zucchelli	3.0	60	61	7	14	0.44 [0.17, 1.19]	NA	NA	

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor treated group; Control = control group;

NA = data are not available; OR = fixed effects odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval

ESRF = end-stage renal failure; DSCR = doubling of the baseline serum creatinine concentration.

* It include the number of patients who resulted in ESRF; ** GFR = 114.5 mL/min;

† Number of the patients whose renal function (GFR) halving from the baseline.

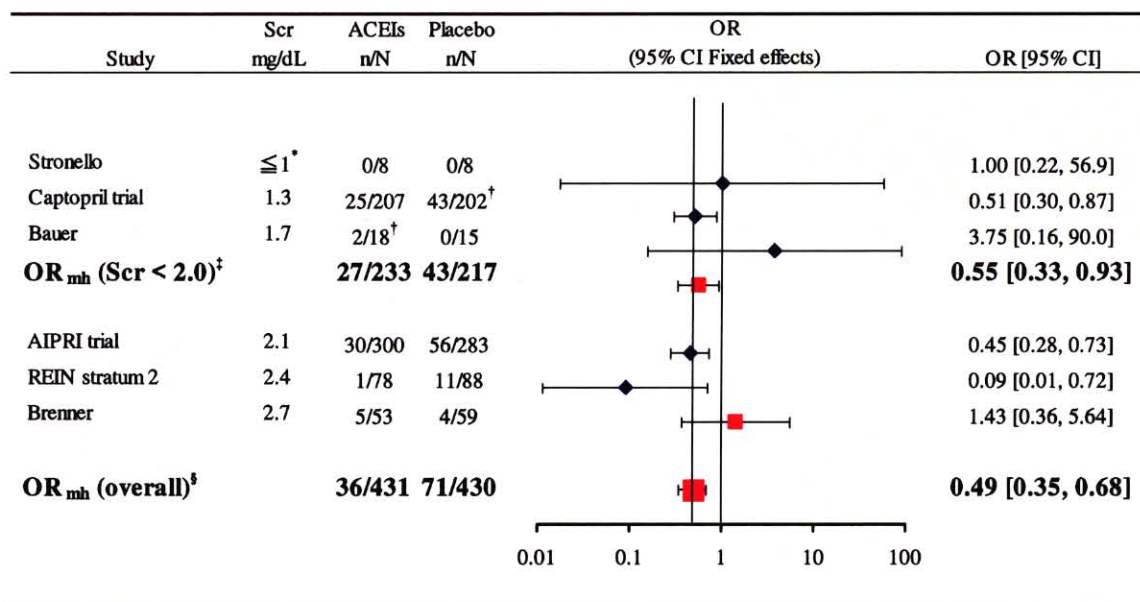


Figure 1-2. Effect of ACEIs relative to placebo on DSCR by subgroup according to mean serum creatinine level

OR = fixed effects odds ratio; OR_{mh} = summary odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval; Scr = serum creatinine concentration; ACEIs = angiotensin-converting enzyme inhibitor treated group; * Including the number of patients who resulted in ESRF; † GFR = 114.5 mL/min; ‡ Homogeneity: p=0.57; § Homogeneity: p=0.84

ESRF :

15 研究の全てが ESRF をエンドポイントとしていた。

9 種類のプラセボ対照試験には 1699 名が含まれ、863 名が介入群 (ACEIs 群) に、そして 836 名が Placebo 群に割り付けられており、このうち ACEIs 群では 67 名、Placebo 群では 104 名が ESRF に至っていた (Table 1-9.)。9 研究 (overall) の結果には均一性があり (p=0.92)、ESRF に関する OR_{mh} は 0.59、95%信頼区間は 0.42-0.83 であった。また、Scr が 2.0mg/dL 未満の軽症群の OR_{mh} は 0.65 (95%CI; 0.37-1.15, p=0.63) ACEIs の統計学的有意な有効性は認められなかったが、中等症群では OR_{mh} が 0.55 (95%CI; 0.35-0.85, p=0.74) と有効性が認められた (Figure 1-3.)。この結果は、15 研究全ての結果を統合した場合にも同様であり、全体 (overall) の OR_{mh} は 0.59 (95%CI; 0.45-0.77, p=0.93)、軽症群は 0.77 (95%CI, 0.46-1.31, p=0.55)、中等症群は 0.53 (95%CI, 0.45-0.82, p=0.81)であった。

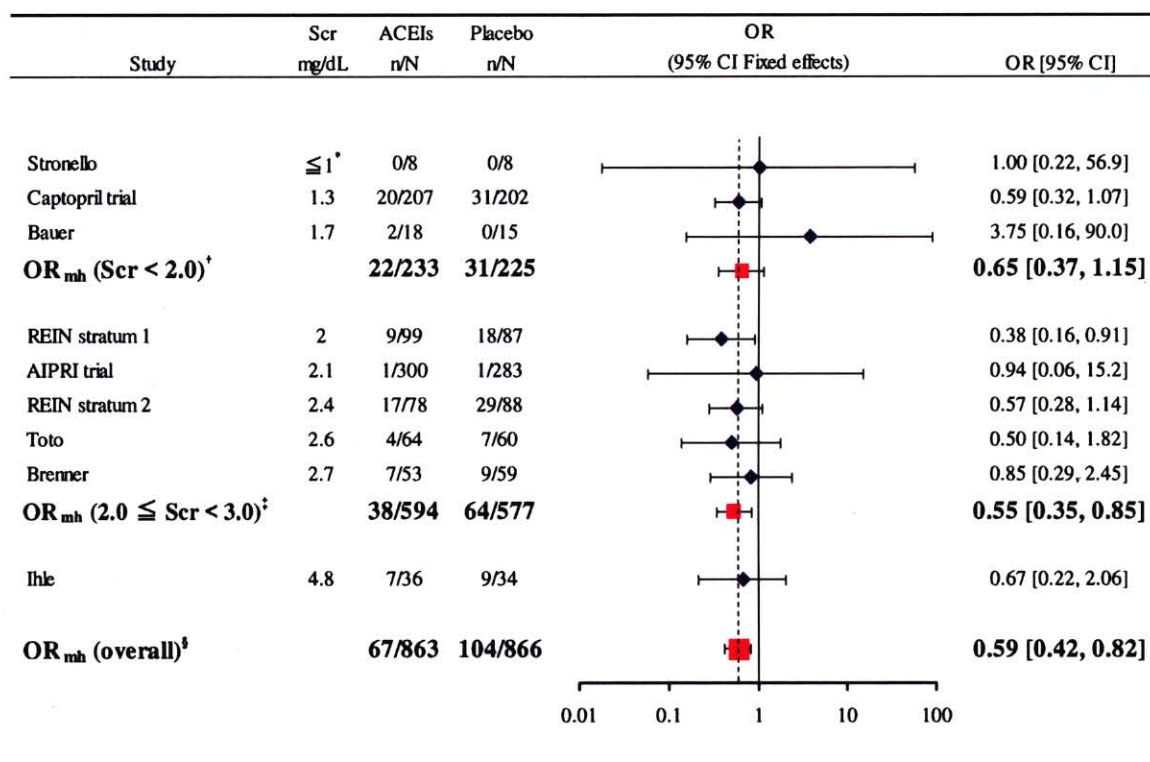


Figure 1-3. Effect of ACEIs relative to placebo on ESRF by subgroup according to mean serum creatinine level

OR = fixed effects odds ratio; OR_{mh} = summary odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval.
 Scr = mean serum creatinine concentration; ACEIs = angiotensin-converting enzyme inhibitor treated group; * GFR = 114.5 mL/min ; † Homogeneity: p=0.63; ‡ Homogeneity: p=0.74; § Homogeneity: p=0.92

Scr ≥ 3.0mg/dL、すなわち重症群については、この群に含まれるプラセボ対照試験が 1 種類 (Ihle et al, OR: 0.67 [95%CI, 0.22-2.06]) のみであったため、同じ重症群に含まれる 3 つの実薬対象試験 (Handouche et al.⁴⁸、Kamper et al.⁵⁰、Zucchelli et al.⁵¹) を含めてメタ分析を試みた。4 試験を併せると、ACEIs 群には 183 名、Control 群には 178 名が割り付けられていた。このうち、ACEIs 群では 34 名、Control 群は 53 名がそれぞれ ESRF に至っていた。4 研究の結果には均一性があり (p=0.81)、4 研究の OR_{mh} は 0.53 (95%CI; 0.32-0.87) と ACEIs の有効性が示された。この結果は、プラセボ対照試験 (Ihle et al.) を除いた 3 研究の間でも変わらなかった (OR_{mh}=0.55, 95%CI; 0.29-0.87) (Figure 1-4.)。重症群に該当す

る研究の中で、DSCR をエンドポイントとしていた研究は 1 種類も存在しなかった (Table 1-9.)。

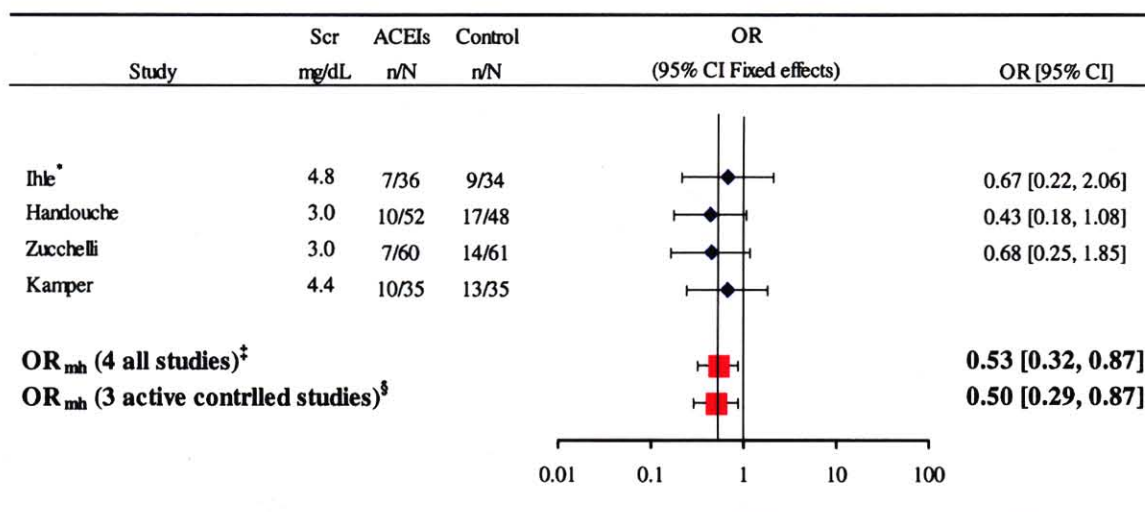


Figure 1-4. Effect of ACEIs relative to placebo and conventional antihypertensives on ESRF in severe renal insufficiency (Scr \geq 3.0 mg/dL)

OR = fixed effects odds ratio; OR_{mh} = summary odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval; Scr = serum creatinine concentration; ACEIs = angiotensin-converting enzyme inhibitor treated group; * A placebo controlled trial; † GFR = 114.5 mL/min; ‡ Homogeneity: p=0.81; § Homogeneity: p=0.72

以上をまとめると、今回のメタ分析によって

- ① いずれのエンドポイントについても、overallでのACEIsの有効性が示された。
- ② 軽症群では、DSCRについてACEIsの有効性が示された。
- ③ 中等症群では、ESRFについてACEIsの有効性が示された。

これらの結果は、15 研究全てについて同様の層別解析を行った場合も変わらなかった。さらに重症群については、1 種類のプラセボ対象試験と 3 種類の実薬対照試験の結果を併せて ESRF について統合した結果、

- ④ 重症群においても、ESRF について ACEIs の有効性が示された。この結果は、1 種類のプラセボ対照試験を除く実薬対照試験のみを統合した場合も変わらなかった。重症群の研究のなかで、DSCR をエンドポイントとした研究は存在しなかった。

という結果を得たことになる。

各研究における安全性：

今回分析に用いた研究は、全て有効性について検討することを目的としており、これらの結果を報告した論文から各研究における患者の脱落理由、有害事象の発生、死亡理由（Death）等に関する詳細なデータを抽出することは困難であった。Table 1-10.には各報告から得られる限りのデータを示した。Deathのうち、括弧内に示した数値は腎臓に関係した理由で死亡した患者の数を示すが、この詳細は明らかではなかった。

Table 1-10. Deaths and the major possible side effects with ACEI treatments during the follow-up periods

Study	Baseline Scr mg/dL	Death		Cough		Hyperkalaemia		Total withdrawal	
		ACEI	Control	ACEI	Control	ACEI	Control	ACEI	Control
Stomello		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Captopril Trial		8 (5) [†]	14 (3) [†]	NS	NS	3	0	NS	NS
Bauer	Scr < 2.0	NS	NS	NS	NS	2**	0	NA	NA
Himmelmarm		0	0	13	3*	NS	NS	25	14
van Essen		2	1	1	0	0	0	11	6
REIN Stratum 1		1	0	1	0	0	1	NS	NS
AIPRI Trial		8	1	1	2	5	3	68	61
REIN Stratum 2	2.0 ≤ Scr < 3.0	2	1	NS	NS	1	1	NS	NS
Toto ‡		0	2	NA	NA	NA	NA	25	10
Brenner ‡		2	1	NA	NA	NA	NA	17	18
Cinotti		NS	NS	0	0	1	0	4	3
Ihle		1	1	NS	NS	NS	NS	17	6
Kemper	Scr ≥ 3.0	1	4	NS	NS	NS	NS	5	7
Hannedouche		1	2	1	0	2	0	12	14
Zucchelli		1	0	2	0	0	0	16	15

Death includes the number of patients who died after the randomization in each study. Total number of withdrawal includes deaths.

* Bronchospasm with beta blockers; ** Transient hyperkalaemia spontaneously reversed to normal levels; † The numbers in parenthesis represent the number of the patients whose death was related to renal problems; ‡ Unpublished data provided by the study investigators.

NS = Not specified in corresponding literature. Na = No data were available.

咳は ACEIs 群で 19 名、Control 群で 5 名報告されていた。また、高カリウム血症については ACEIs 群 14 名、Control 群 5 名が経験していた。いずれも、データが集まらず、統計学的検討を行うには至らなかった。

1-4. 考察

15 研究のうち、REIN Stratum 1⁴² と REIN Stratum 2¹⁵ は、いずれも The Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) trial としてイタリアのグループが行った試験であるが、それぞれ異なる 2 つの患者群[†]に対して個別に割付けと介入を行っていたため、別個の研究として扱った。Himmelmann 等の試験⁴⁶では、全ての試験参加者の Scr 値が正常値範囲内であったが、GFR が 100mg/dL/1.72m² より小さく、腎機能低下速度が同等年齢の健常人に比べて急速な患者を対象としているため、分析対象の研究に含めた。

エンドポイントの選定は研究上きわめて重要であり、臨床上の疑問や仮定を解決してくれるような、患者にとって重要な事柄をエンドポイントにすべきであるとされ⁵⁴、この観点から一般に長期追跡を伴う臨床試験では Death をエンドポイントとし、死亡率を明示したものが多い⁵⁵。しかし、Death には腎臓に起因する Death のみならず、心筋梗塞、癌、術後死等、異なる様々な理由による Death が含まれる可能性が考えられたため、今回は Death をエンドポイントにすることを避けた。15 研究における死亡者の内訳 (Table 1-10.) を見ると、Death には腎疾患に因らない死亡が含まれており、この選択は適切であったと考えている。一方、透析や腎移植は主に末期腎不全患者に施される治療であり、ESRF は本研究のエンドポイントとして妥当な評価項目であると考えられる。また、DSCR は末期腎不全への到達過程であり、今回のように短い観察期間中に DSCR に達する症例は、自然経過として数年以内に ESRF に到達することが予測される (Figure 1-1.) ことから、DSCR は ESRF と同様に ACEIs の腎機能低下の進行抑制効果を推し量るためのエンドポイントとして十分に有用な評価項目であると考えられる。

メタ分析の結果、軽症群の患者における ACEIs の有効性は DSCR についてのみ得られ、一方、重症群には DSCR をエンドポイントとした研究が存在しなかつた。

ったが、このことは、各群における対象患者の平均的な腎機能に差があることが原因と考えられる。すなわち、軽症群に含まれる患者の腎機能は正常者の腎機能に比較的近く、中等症以上の患者（腎機能障害期あるいは腎機能不全期にある患者）に比べて ESRF に到達するまでの期間が長いため、1年から4年程度の短い観察期間中に ESRF に達する可能性が低く、ESRF よりも DSCR としてその腎機能低下が観察されたことが考えられる。逆に、重症群については観察期間中に ESRF に達することが十分に予測されることから、ESRF のみをエンドポイントにおいた可能性が考えられる。しかし、いずれをエンドポイントにしても、これらについて実施したメタ分析の結果から得られる ORmh とその 95%CI が 1 より小さい範囲にある場合には、同様に ACEIs が腎機能障害の進行を抑制したことを示すものと考えられる。

重症群における ACEIs の有効性の検討では、プラセボ対照と実薬対照という、研究デザインが異なる研究についてメタ分析を行う必要があった。本来メタ分析は研究デザインを揃えて行うべき統計であるので、得られた結果の妥当性を検討する意味で感受性分析²⁵を行う必要があると考えられた。これが、重症群で行った実薬対照試験だけに関するメタ分析である。プラセボと実薬では、プラセボ対照のほうが ACEIs 治療の有効性が示されやすく、一方、実薬対照ではプラセボ対照に比べて有効性の差がつきにくい可能性もあることを考慮すると、実薬対照試験のみのメタ分析で ACEIs の有効性が示されれば、それはプラセボ対照試験で得た結果よりも大きな意味を持つことが考えられる。

感受性分析の結果、3種類の実薬対照試験の結果を ESRF について統合したときの ORmh と 95%CI は、4研究で得た結果と同様に ACEIs の有効性を示した。従って、4研究の ORmh から得られた結果は妥当なものであったと考えられる。

今回のメタ分析では ACEIs の有効性について検討したが、安全性に関しては

Table 1-10. に示した以外のデータを得ることができなかつた。いかに臨床における有効性が確認された薬剤であったとしても、その使用によりどの様な副作用が、どの程度発生するのか、あるいは治療が患者にもたらす利益は同時にもたらされる不利益（リスク）を上回るものであるのか等が不明確である場合には、医師がその薬剤の処方判断を行うのは困難であると考えられる。しかしながら、今回行った文献検索では、安全性に関する有力なエビデンスとなるランダム化比較試験に関する論文は得られず（Table 1-1. 参照）、また、日本人を対象とした有効性、安全性に関する論文も得られなかつた。これらのことから、次のステップとしては、実際の日本人において得られる ACEIs の有効性の程度を見積もるとともに、安全性についても検討することが必要であると考ええる。

1-5. 小括

メタ分析の結果、ACEIs の腎機能低下進行抑制作用、すなわち有効性は、患者の腎機能障害の程度に関わらず軽症、中等症、重症の腎機能障害患者において得られることが確認できた。しかしながら、メタ分析に用いた研究論文にはその安全性に関する十分な情報が提供されておらず、統計学的検討を行うには至らなかつた。また、今回の文献検索では日本人における ACEIs の有効性、安全性を検討した論文は得られなかつた。これらのことから、実際の日本人における ACEIs の有効性の程度を見積もり、かつ安全性に関する検討を行うことが次の課題であると考えられた。

第2章 慢性糸球体腎炎患者の症例および薬歴に関する臨床調査と患者データの管理

緒言

本研究で実施した ACEIs の腎保護作用（有効性）に関するメタ分析は、海外の臨床試験結果、すなわち外国人を対象とした評価の結果に基づいており、人種差を考慮した場合⁵⁶、日本人の腎機能患者においてどの程度の有効性が得られるのかは不明である。さらに、前章ではメタ分析により ACEIs の有効性を示したが、安全性に関する十分な情報を得たとは言いがたい。そこで、本邦における腎保護を目的とした薬物治療の実際と、その有効性、安全性を把握するために、腎機能障害患者を対象とした症例調査を実施することとした。本章では、症例収集の方法と収集データの蓄積、管理を行うための「慢性腎炎症例データベース」の作成について述べる。

第1節 症例調査

2-1-1. 方法

2-1-1-1. 対象疾患および対象患者

原発性慢性糸球体腎炎により薬物治療あるいは経過観察を受けている患者を対象とした。

2-1-1-2. 調査者と調査施設

調査は日本腎臓学会が認定する腎臓の専門医で、千葉県内で診療に従事する3名の医師に依頼し、これらの医師が勤務する病院を調査対象施設とした。なお、千葉大学医学部附属病院、三愛記念病院、三愛記念そが病院、長谷川病院、三橋病院の5施設である。

2-1-1-3. 調査期間

調査期間は2002年4月30日から2002年10月31日までの6ヶ月間とした。

2-1-1-4. 症例のリストアップ

調査期間中の受診記録あるいは予約リストに基づき、原発性慢性糸球体腎炎の疑いがある全ての患者を抜き出し、これら患者のカルテから調査対象症例であるか否かを確認し、症例をリストアップした。

2-1-1-5. 原発性慢性糸球体腎炎の定義

本調査では、WHOの糸球体腎炎に関する臨床的症候分類 (Table 2-1-1.)^{57,58}に基づき、原発性の糸球体病変を有する患者のうち、反復性または持続性血尿、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に該当する症例を原発性慢性糸球体腎炎症例とした。原発性糸球体腎炎でも急速性腎炎症候群、急速性腎炎症候群に該当するもの、二次性のループス腎炎、糖尿病性糸球体硬化症、アミロイド腎、良性反復性血尿を主とする症例、そして糸球体病変のない症例は除外した。ただし糖尿病を合併する症例であっても、原発性の慢性的な糸球体病変が糖尿病病態と無関係に存在する場合には調査対象とした。

これらの症例の診断には、経皮的腎生検法（生検）等の確定診断を実施することが望ましいが、超音波診断法所見、検尿所見等により診断が行われている場合には、確定診断が実施されていない症例であっても、これらの所見に基づいて病態の分類を行うこととした。なお、糸球体腎炎の臨床的特長については本論文10-12頁の「糸球体腎炎」の項で説明し、腎生検については13-14頁の「各種検査の意義」において説明した。

Table 2-1-1. Classification of indications of glomerulonephritis by WHO

臨床的特徴 糸球体病変		急性腎炎症候群	急速性腎炎症候群	反復性または持続性血尿	慢性腎炎症候群	ネフローゼ症候群
一 次 性	微小変化群					◎
	巣状糸球体硬化症					◎
	膜性腎症（腎炎）				○	◎
	膜性増殖性腎炎	○	○	○		◎
	管内増殖性腎炎	◎				
	メサンギウム増殖性腎炎			○	◎	
	半月体形成腎炎		◎			
	IgA腎症（腎炎）	○		○	◎	
二 次 性	紫斑病性腎炎	○	○	○	○	
	ループス腎炎	○	○		○	○
	糖尿病性糸球体硬化症				○	◎
	アミロイド腎					◎
	良性反復性血尿	○		○		

2-1-1-6. データの抽出

患者データは、医師の管理下において、カルテおよび院内コンピュータの蓄積データから抽出することとした。

収集する患者情報は①氏名、診断名、性別、生年月日、当該施設初診年月日、受診の経緯、既往歴、受診中の妊娠歴（女性のみ）等の患者背景（Table 2-1-2.）、②処方歴（薬歴）、③副作用歴、④転帰（Table 2-1-3.）、そして⑤受診日ごとの各種検査歴である。なお、収集する検査データは、血圧、血清中の含窒素成分、糖、脂質、アルブミン（ALB）、各種電解質濃度、ヘモグロビン濃度（HGB）、尿一般検査から随時尿測定時の尿蛋白（U-PRO）、潜血反応（U-RBC）、蓄尿時の尿量（U-V）、そして尿生化学検査の尿中クレアチニン（U-CRE）、尿蛋白（U-P）等をそれぞれ初診から観察終了

時点まで全て収集することとした (Table 2-1-4.)。薬歴については、当該医師により処方された全ての薬を調査した。ただし、感冒、不眠等の理由で臨時に処方された薬剤に関しては腎機能に影響を与えることはないものとして収集しないこととした。

観察終了日は2002年4月30日までとする。ただし、観察終了日までの間に透析導入あるいは腎移植が施行された患者については、その直前までの検査データを収集し、転院等の理由により来院が途絶えた患者についてはその終診までの全てのデータを収集することとした。

なお、本研究で収集した情報は、調査を行った医師3名とこの管理下にある著者が厳重に管理し、患者の特定が可能となる情報が一切外部に洩れないよう、細心の注意払い取り扱うこととした。

2-1-1-7. 記入フォーム

全ての症例について正確なデータ収集を実現するために、データ記入フォーム (以下、フォーム) を作成した。このフォームは、患者背景に関する記入フォーム (Form 1.)、薬歴等記入フォーム (Form 2.)、検査データ記入フォーム (Form 3.) の3種類から成り、Form 1.は全ての症例について必須とし、Form 2.は担当医が観察期間中に処方した薬の処方歴、透析導入の有無、透析導入年月日、透析施行施設、さらにフォーム「備考」欄に各患者の転帰を記入することとした。Form 3.は初診から現時点までの検査歴が院内コンピュータから出力できない場合に使用することとした。Form 1.を用いて収集する項目に関しては Table 2-1-2.に、また Form 2.にて収集する項目を Table 2-1-3.に示した。さらに Form 3.を用いて収集する検査項目、単位、略称、および千葉大学医学部附属病院で採用されている基準範囲を Table 2-1-4.に示した (Appendix 1.、Appendix 2.)。

Table 2-1-2. The recorded contents on the background of the subjects by using Form 1.

患者番号
氏名
性別
生年月日
初診日
初診年齢
診断名
確定診断の有無
確定診断年月日
来院理由
既往歴・合併症
妊娠歴

Table 2-1-3. The recorded contents on medicines, aftereffects, and outcomes by using Form 2.

薬歴
処方日・処方変更日
処方薬剤
名称
剤形
規格
処方量
処方変更理由
副作用歴
副作用症状
被疑薬
転帰
透析導入の有無
透析導入年月日
透析療法施行施設
観察終了理由など

Table 2-1-4. The recorded contents, and the abbreviations and un

検査項目	略称	単位	基準範囲
血圧			
収縮期血圧	SBP	mmHg	130未満かつ*
拡張期血圧	DBP	mmHg	85未満
含窒素成分			
尿酸	UA	mg/dL	男：3.4-7.8 女：2.4-5.6
尿素窒素	UN	mg/dL	8-20
クレアチニン (血清クレアチニン)	CRE (Scr)**	mg/dL	男：0.61-1.04 女：0.47-0.79
糖および脂質			
空腹時血糖	GLU	mg/dL	70-110
総コレステロール	T-CHO	mg/dL	125-220
HDL-コレステロール	HDL-CHO	mg/dL	> 40
LDL-コレステロール	LDL-CHO	mg/dL	< 120
中性脂肪	TG	mg/dL	35-150
電解質			
カリウム	K	mEq/L	3.6-5.0
ナトリウム	Na	mEq/L	135-145
クロール	Cl	mEq/L	98-108
カルシウム	Ca	mg/dL	8.5-10.0
マグネシウム	Mg	mg/dL	1.6-2.5
無機リン	P	mg/dL	2.5-4.5
その他			
アルブミン	ALB	g/dL	
ヘモグロビン濃度	HGB	g/dL	男：14.0-18.0 女：12.0-16.0
尿一般定性検査			
潜血・赤血球	U-RBB		(-)
蛋白	U-PRO		(-)
一日尿量 (蓄尿)	U-V	mL	
尿生化学検査			
	U-CRE	mg/mL	0.5-1.5g/day
	U-P	mg/dL	20-120mg/day

* Normal ranges of systolic blood pressure recommended by JSH2000

** We use "Scr" instead of "CRE" as an abbreviation of serum creatinine in this st

2-1-2. 結果および考察

リストアップ症例の内訳：

医師らにより 289 名が原発性の慢性糸球体腎炎患者としてリストアップされた。この数には、現在 3 名の医師らが経過観察している患者のうち、ほぼ全ての原発性慢性糸球体腎炎患者を含む。これら 289 名全てのカルテを調査した結果、腎硬化症、腎血管性高血圧、二次性糸球体病変、先天性腎

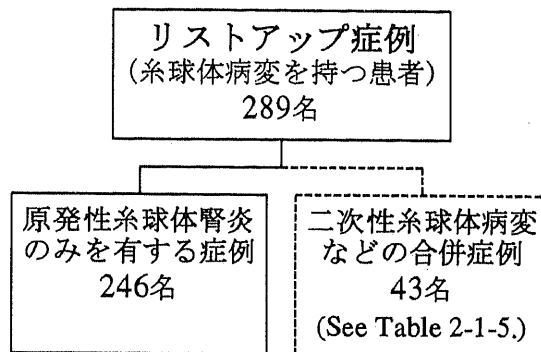


Chart 2-1-1. Details of the cases

疾患等を合併する患者が合計 43 名おり、これ以外の 246 名が原発性慢性糸球体腎炎だけを持つ患者であった。この内訳を Chart 2-1-1.および Table 2-1-5. に示す。ただし、Table 2-1-5.のうち「不明」の 1 名は、疾患名が特定できなかった患者である。

Table 2-1-5. Number of patients with other nephric complications

診断名	人数 (43名中)
二次性糸球体病変	
全身性エリテマトーデス	19
腎硬化症	10
糖尿病性腎症	3
薬剤性腎症	2
アミロイドーシス	2
甲状腺機能亢進症後腎障害	1
多嚢胞腎	1
強皮症	1
その他	
アルポート症候群	1
急性腎炎*	1
不明	1

* A patient who have been experienced an acute nephritis as well.

データ収集方法および収集データの項目について：

調査対象とした5施設のうち1施設は院内LANが構築されており、各種検査値をコンピュータ端末から入手することが可能であった。一方、他の4施設では院内LANが構築されておらず、Form 1.からForm 3.を用いてカルテのみから手作業によりデータの抽出を行った。データの記録方法には、紙による記録とコンピュータによる記録があるが、今回は紙による記録を採用した。記録用紙を用いた手作業での記録はデータの記録に時間がかかることが最大の問題点があるが、Form 1.からForm 3.を活用することにより記録の効率化、調査漏れの防止という点で有効であったと考えられる。また、第2節で示すデータベースへのデータ入力の際には、入力者ともう一名との間で、フォームに記録されたデータを読み合わせながら入力することができ、フォームは入力ミスを防止する上でも有用であったと考える。

今回の調査では、調査を担当した医師らが日常診療において原発性糸球体腎炎患者の全身状態や腎機能を把握するための指標として重要視している検査を網羅するように調査項目を選択したこと、また薬歴についても臨時処方を除く全ての薬剤を対象に収集したことから、原発性慢性糸球体腎炎のみを有する患者に対して行なわれた実際の薬物治療と病態変化との関係を経年的に観察するために最低限必要なデータは収集し得たものと考えている。しかし、栄養指導の有無、食事内容、ヘモグロビンA1c、合併症を有する患者における合併症の重症度、自己免疫疾患の活動性等は調査項目としていないため、今後、交絡因子を考慮した検討や、糖尿病性腎症を含む二次性糸球体腎炎に関する病態把握を行うためには、これらの項目に関する十分な調査も必要になると思われる。

第2節 患者データ管理用データベースの作成

2-2-1. 背景

本研究は実験的な臨床試験ではないものの、人を対象とし、特定の疾患を有する患者の多岐にわたる臨床データを経年的に蓄積し、評価するという点で臨床試験と共通していることから、本研究で収集した患者データについても臨床試験における臨床データと同様に、データの欠損を防ぎ、安全かつ効率よく症例を管理することが必要かつ重要である。

我々はこれまでに、記録用紙によるデータ管理や Microsoft® Excel (以下、Excel) を用いたデータ管理を試みたが、いずれもその性質上、データ数の増加に伴ういくつもの不都合が生じた。例えば、記録用紙による記録方法は、簡単にデータを記録することができるという利点がある一方で、データ量に比例して記録用紙の量が増え、任意データを抽出し解析する場合には作業が煩雑になり、膨大なデータを扱うには非効率的であった。また、時間経過に伴い記録用紙そのものが劣化するといった保管面の欠点も挙げられる。一方、Excel は表計算ソフトであり、検査データや薬歴等の複数項目を同時に時系列にグラフ化することや、統計解析を実施する場合に適している。しかしながら、Excel では患者一人に 1Sheet を割り当て、この中に当該患者に関する全てのデータを格納する必要があり、数十名分の患者データを、Sheet を重ねるように格納することになるため、このファイルから任意の患者データを見出すことが非常に困難になること、検査値や薬歴等の膨大なデータを時系列に入力した場合に全てのデータを 1画面上にて閲覧することが困難であること、また任意データ（例えば全患者の血圧等）の抽出は各 Sheet から個別に実施しなければならないこと等、記録用紙に記録したデータよりも扱いが困難であることが分かった。また、今回取り扱うような臨床データは情報量が多く、これらを入力した Excel ファイルのサイズは非常に大きなものとなるため、全ての患者データを Excel で管理するためにはファイルを複数に分割しなければならないなどの保管面での問題も生じた。このように、Excel にデ

ータを蓄積することはグラフ作成や表計算を行うためにはメリットであるものの、今回のように膨大な臨床データを扱う臨床研究では、むしろデータの蓄積、管理を主体とした患者データ管理用のデータベースを構築する必要がある。

2-2-2. 目的

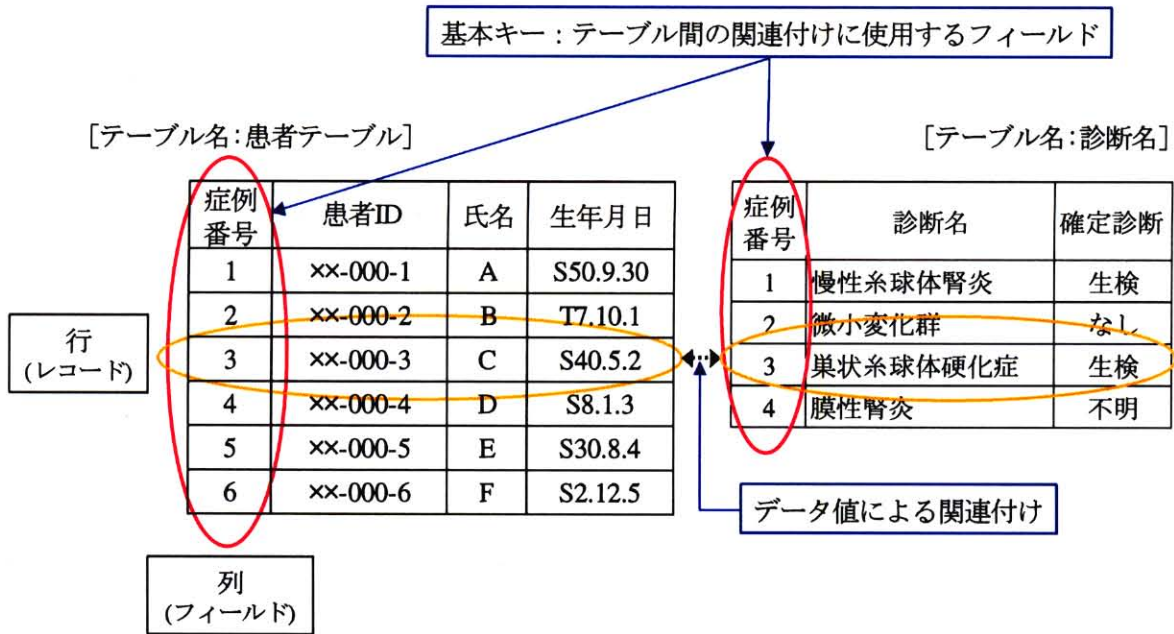
収集した患者情報の入力、蓄積管理、そして抽出の効率化を目指した。

2-2-3. 方法

2-2-3-1. ソフトウェア

ソフトウェアには、市販のリレーショナルデータベースソフト Microsoft® Access 2000 (以下、Access) を用いた。

リレーショナルデータベースは、データを2次元表で表現し、データを格納した複数の表(テーブル)を基本キーと呼ばれる特定のフィールドで連結することにより構築される複合的なデータベースであり、大量データを効率よく管理するのに適している⁵⁹。また、必要に応じてデータを組み合わせ、任意データを迅速かつ容易に抽出、算出することができる特徴を持つ。データの入力等にテーブルを利用する点では、Excel等の表計算ソフトと似ているが、表計算ソフトはそれぞれのデータを関連付けて分析を行うには手間が多いのに対し、Access等のリレーショナルデータベースでは、複数のテーブルを関連付けることで効率的にデータの管理をすることが可能であり、この点で両者の性質は異なる (Figure 2-2-1.)。



- ・リレーショナルデータベースではデータを二次元の「テーブル」形式で表す
- ・テーブルには「テーブル名」、フィールドには「フィールド名」を指定する
- ・テーブルは「行(レコード)」と「列(フィールド)」で構成される
- ・データ値により複数のテーブル間を関連付けることができる
- ・行と列が交わる場所には一つのデータしか存在しない

Figure 2-2-1. Data management system of the relational database

データベースの作成にあたり、情報を格納するテーブル*、複数テーブルの合併等を行うクエリ†、およびデータの入力画面あるいは参照画面となるフォーム‡を作成した。なお、今回テーブルには“T”、クエリには“Q”、フォームには“F”で始まる名称を付けることとした。

* テーブル：実際に情報が格納される表。フォームから入力された情報もテーブルに格納される。
 † クエリ：テーブルに特定の命令を与え、複数のテーブルに格納されているデータから任意のデータを抽出、算出、登録、更新、削除や、テーブル間の結合等を可能にするオブジェクトプログラムである。クエリでは、抽出データを仮想的にテーブルのデータのように整理することができ、これを Excel にエクスポートすることも可能。
 ‡ フォーム：テーブルまたはクエリを元に作成される情報入力のための画面である。メインとなるフォームに別のフォームを埋め込み、サブフォームを作成することも可能。

2-2-3-2. テーブルの作成

テーブルは、表の列に当たるフィールドと行にあたるレコードとで構成されている (Figure 2-2-1.)。

Form 1.から Form 3.を用いて収集したデータを格納するため、T 患者基本情報を初めとする 7 つのテーブルを作成した (Table 2-2-1.)。それぞれのテーブルは、各テーブルに組み込んだ「症例番号」、「担当医コード」あるいは「診療施設コード」のフィールドにより、クエリやフォームにおいて互いにリレーションすることが可能である。症例番号は、患者データを症例として得た順番に、1 から連番で振った。

Table 2-2-1. Seven tables and the stored data of the database

テーブル名	格納データ
T 患者基本情報	症例番号、患者ID、氏名、性別、生年月日、既往、担当医コード、転帰など基本情報
T 診断名	症例番号、治療を受ける疾患の診断名、確定診断の有無、確定年月日など
T 検査値	症例番号、検査実施日ごとの検査歴
T 薬歴	症例番号、担当医が処方した薬剤に関する処方歴
T 副作用	症例番号、過去の副作用歴、副作用症状およびその被疑薬
T 担当医	診察する医師の担当医コード、医師名、診療施設コード、診療科など
T 診療施設	診察を受けている診療施設コード、診療施設名、所在地、電話番号など

各テーブルについて説明する。

T 患者基本情報：

T 患者基本情報は患者に関する基本情報を格納するためのテーブルであり、フォーム作成上の基本テーブルとした。ここには患者個々の症例番号、診療施設での患者固有 ID、氏名、性別、生年月日、初診年月日、担当医コード、診断名コード、透析導入の有無、透析導入年月日、受診までの経緯、既往歴を格納するフィールドを設け、さらに、データ解析の際には ACEIs の服用状況で患者を分類する必要があるため、患者を分類するための記号を入力する「分類」フィールドも付け加えた。T 患者基本情

報のフィールドの定義を表すフィールドプロパティを Figure 2-2-2.に示し、データ入力後の T 患者基本情報の画面を Figure 2-2-3.に示した。

フィールド名	データ型	説明
ID	オートナンバー	
症例番号	数値型	症例をリストした順番を入力
患者ID	テキスト型	受診施設での患者固有ID
フリガナ	テキスト型	患者氏名のヨミガナ
氏名	テキスト型	患者氏名
性別	テキスト型	男=1, 女=2
生年月日	テキスト型	生年月日を西暦で入力
初診年月日	テキスト型	初診年月日を西暦で入力
担当医コード	数値型	担当医を特定するためのコード
透析	Yes/No型	既に透析導入下の患者はチェックをする
透析導入年月日	テキスト型	透析導入年月日を西暦で入力
受診経緯	テキスト型	受診までの経緯を詳細に入力
分類	テキスト型	ACE阻害薬の服用状況
既往	テキスト型	既往歴、合併症について詳細に入力
備考	テキスト型	特に留意すべき事項がある場合に詳細に入力

フィールド プロパティ

Figure 2-2-2. The field property of a “T 患者基本情報”

症例番号	患者ID	フリガナ	氏名	性別	生年月日	初診年月日	担当医コード	透析	透析導入年月日	受診経緯
+	293	××-0000-01	ヤマダ タロウ	山田 太郎	1	1965/10/3	1983/9/10	1	<input type="checkbox"/>	会社の検診にて蛋白尿、血
+	294	××-0000-02	チバ 太エ	千葉 たとえ	2	1963/12/4	1975/10/16	1	<input type="checkbox"/>	1975/10/16に、下肢のむくみ
+	295	××-0000-03	ダイガク ハナコ	大塚 ハナコ	2	1980/9/10	1997/11/20	1	<input type="checkbox"/>	学校の検診で血尿、蛋白尿
	0							0	<input type="checkbox"/>	

レコード: 296 / 296

Figure 2-2-3. The screen of a “T 患者基本情報”

T 診断名 :

一人の患者について複数の診断名が存在する可能性も考えられるため、T 診断名には「診断名 1」、「診断名 2」、「診断名 3」の3つのフィールドを設けた。各診断名フィールドには Table 2-2-2.に示した内容のタグを設け、このタグから選択式に診断名を入力することができるよう設定し、入力様式の統一化、入力ミスの防止を図った。また「確定診断」のフィールドも同様に、確定診断（腎生検）施行の有無を“生検”、“なし”、“不明”のタグから選択式に入力できるようにした。そして、ここで「生検」を

選択した患者については「確定診断年月日」フィールドに確定診断年月日を西暦で入力し、ネフローゼ症候群と診断されている患者は“F 患者データ入力”上の「ネフローゼ」フィールドにチェックすることとした。

T 診断名は「症例番号」フィールドで T 患者基本情報と関連付けた。

フィールド名	データ型	説明
症例番号	数値型	症例をリストした順番を入力 (T 患者基本情報と同じ番号を入力)
診断名コード1	数値型	主となる診断名を入力 (タグから選択)
診断名コード2	数値型	2番目の診断名を入力 (タグから選択)
診断名コード3	数値型	3番目の診断名を入力 (タグから選択)
確定診断	テキスト型	確定診断の有無、種類を「生検」「なし」「不明」のタグから選択
確定年月日	テキスト型	確定診断を行なった経験がある場合は、施行年月日を西暦で入力
ネフローゼ	Yes/No型	ネフローゼ症候群の診断がある患者はチェック欄をクリックする

フィールド プロパティ

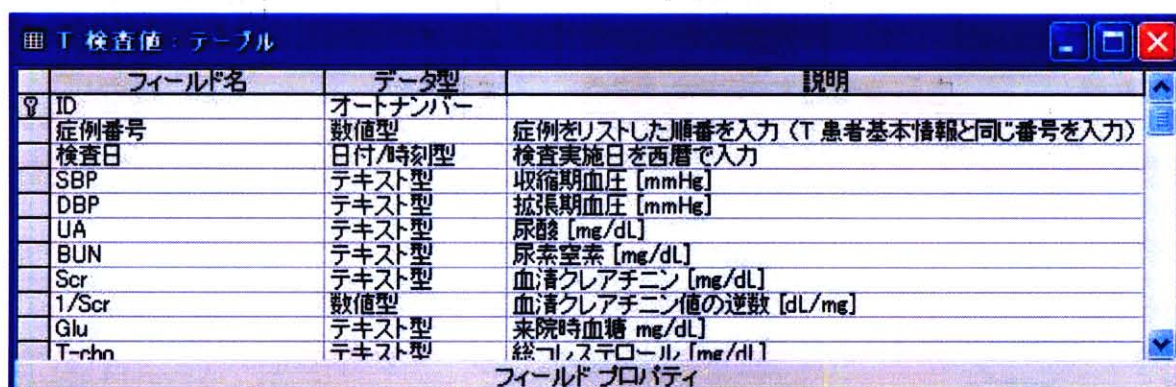
Figure 2-2-4. The field property of a “T 診断名”

Table 2-2-2. Codes for clinical diagnoses

診断名コード	診断名
301	慢性糸球体腎炎
302	微小変化群
303	巣状糸球体硬化症
304	膜性腎炎
305	膜性増殖性腎炎
306	管内増殖性腎炎
307	メサンギウム増殖性腎炎
308	半月体形成腎炎
309	IgA腎症
310	紫斑病性腎炎
311	ループス腎炎
312	糖尿病性腎症
313	アミロイドーシス
314	良性反復性血尿
315	痛風腎
316	薬剤性腎症
317	嚢胞腎
318	腎硬化症
319	急性腎炎
320	腎動脈狭窄症
321	糸球体腎炎
322	アルポート症候群

T 検査値：

T 検査値は、検査実施日ごとの検査結果を時系列に管理するためのテーブルであり、症例番号、検査日および各検査値を格納するためのフィールドをもつ。ここで格納する検査値は、第1節の Table 2-1-4. に示した項目に等しい。T 検査値は「症例番号」フィールドで T 患者基本情報と関連付け、「F 患者データ入力」と、「F 患者情報参照」の両フォーム上にサブフォームとして組み込んだ。T 検査値への情報の新規追加は、T 検査値から直接、あるいは「F 患者データ入力」から行うことができる。T 検査値のフィールドプロパティの一部を Figure 2-2-5. に示した。



フィールド名	データ型	説明
ID	オートナンバー	
症例番号	数値型	症例をリストした順番を入力 (T 患者基本情報と同じ番号を入力)
検査日	日付/時刻型	検査実施日を西暦で入力
SBP	テキスト型	収縮期血圧 [mmHg]
DBP	テキスト型	拡張期血圧 [mmHg]
UA	テキスト型	尿酸 [mg/dL]
BUN	テキスト型	尿素窒素 [mg/dL]
Scr	テキスト型	血清クレアチニン [mg/dL]
1/Scr	数値型	血清クレアチニン値の逆数 [dL/mg]
Glu	テキスト型	来院時血糖 mg/dL
T-rhn	テキスト型	総コレステロール [mg/dL]

Figure 2-2-5. The field property of a “T 検査値”

T 薬歴：

T 薬歴は、受診日ごとの薬歴を時系列に管理するためのテーブルである。T 薬歴は症例番号、受診日、そして処方薬剤の名称や規格を表すフィールドを設け、列に当たるレコードに各患者の受診日ごとの処方量（錠数、カプセル数、グラム数）を数値で入力することとした。Figure 2-2-6.にはこのフィールドプロパティを、また Figure 2-2-7.にはデータ入力後の T 薬歴の画面（症例番号 135 と 136 の薬歴の一部）を示した。T 薬歴は「症例番号」フィールドによって T 患者基本情報と関連付け、T 検査値と同様に「F 患者情報参照」と「F 患者データ入力」にサブフォームとして組みこんだ。ただし、T 薬歴は約 140 のフィールド含み繁雑であるため、このままフォームに組み

込むのではなく、クエリにより薬剤分類別の仮想テーブル（Q 薬剤分類別薬歴）を作成し、これをサブフォームとして反映させた。クエリについては別途説明する。

フィールド名	データ型	説明
ID	オートナンバー	
症例番号	数値型	症例をリストした順番を入力 (T 患者基本情報と同じ番号を入力)
受診日	日付/時刻型	受診年月日を入力
エースコル(2)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
オトリック(05)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
オトリック(1)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
セカソル(25)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
カソソル(125)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
カソソル(25)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
コバシル(2)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
コナン	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
ゼストソル(10)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
タソソル	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
チパゼン	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
パソソル(5)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
ソソソル(1)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
レニベース(25)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
レニベース(5)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
ロソソル(10)	テキスト型	アンギオテンシン変換酵素阻害薬
ニューロタン(50)	テキスト型	アンギオテンシンII 受容体拮抗薬
ソソソル(2)	テキスト型	アンギオテンシンII 受容体拮抗薬
ソソソル(4)	テキスト型	アンギオテンシンII 受容体拮抗薬
ソソソル(8)	テキスト型	アンギオテンシンII 受容体拮抗薬
アソソル(10)	テキスト型	カルシウム拮抗薬
アソソルL(10)	テキスト型	カルシウム拮抗薬
アソソルL(20)	テキスト型	カルシウム拮抗薬
アソソル(25)	テキスト型	カルシウム拮抗薬
アソソル(5)	テキスト型	カルシウム拮抗薬

Figure 2-2-6. The field property of a “T 薬歴”

ID	症例番号	受診日	エースコル(2)	オトリック(05)	オトリック(1)	セカソル(25)	カソソル(125)	カソソル(25)	コバ
7776	136	2001/08/30	1						
7777	136	2001/10/25	1						
7778	136	2001/12/20	1						
7779	136	2002/02/14	1						
7780	136	2002/03/18	1						
7781	136	2002/05/30	1						
7782	136	1994/12/15						3	
7783	136	1994/12/24						3	
7784	136	1995/01/07						3	
7785	136	1995/01/21						3	
7786	136	1995/02/18						3	
7787	136	1995/04/08						3	
7788	136	1995/06/24						3	
7789	136	1995/07/15						3	
7790	136	1995/09/02				2			
7791	136	1995/11/25				2			
7792	136	1996/01/06				2			
7793	136	1996/02/11				2			
7794	136	1996/04/20				2			
7795	136	1996/05/18				2			

Figure 2-2-7. The screen of a “T 薬歴”

T 副作用：

T 副作用は、各患者が現在までに経験した副作用に関する情報を管理するためのテーブルである。T 副作用には、症例番号、副作用歴、副作用症状および被疑薬を入力するためのフィールドを設けた。副作用は一人の患者につき複数発生する可能性があることから、副作用症状とその被疑薬を5つまで入力することができるようにした。

フィールド名	データ型	説明
症例番号	数値型	
副作用歴	テキスト型	経験した副作用およびその可能性の詳細を入力
副作用1	テキスト型	1つ目の副作用症状を入力
副作用2	テキスト型	2つ目の副作用を入力
副作用3	テキスト型	3つ目の副作用を入力
副作用4	テキスト型	4つ目の副作用を入力
副作用5	テキスト型	5つ目の副作用を入力
被疑薬1	テキスト型	1つ目の副作用の被疑薬を入力
被疑薬2	テキスト型	2つ目の副作用の被疑薬を入力
被疑薬3	テキスト型	3つ目の副作用の被疑薬を入力
被疑薬4	テキスト型	4つ目の副作用の被疑薬を入力
被疑薬5	テキスト型	5つ目の副作用の被疑薬を入力

Figure 2-2-8. The field property of a “T 副作用”

T 担当医および T 診療施設：

T 担当医には、担当医を識別するための担当医コード、担当医が所属する診療施設を特定するための診療施設コード、診療施設名、担当医名、担当医名のヨミガナ、診療科を格納するフィールドを設けた。また T 診療施設には、診療施設を特定するための診療施設コード、診療施設名、診療施設の所在地郵便番号、所在地、電話番号を入力するフィールドを設けた。T 担当医と T 診療施設は、「診療施設コード」フィールドで関連付け “F 患者データ入力” 上から担当医コードを指定するだけで “F 患者情報参照” 上に担当医名、診療施設名を同時に表示するように設定した。T 担当医と T 診療施設のフィールドプロパティをそれぞれ Figure 2-2-9.と Figure 2-2-10.に表した。

“F 患者情報入力” および “F 患者情報参照” については後で詳細に述べる。

フィールド名	データ型	説明
担当医コード	数値型	担当医を識別するコード
診療施設コード	数値型	担当医が診療を行なう施設を識別するコード
診療施設	テキスト型	診療を行なう施設の名称
フリガナ	テキスト型	担当医氏名のヨミガナ
担当医	テキスト型	担当医名
診療科	テキスト型	担当医が診療を行なう診療科名称

Figure 2-2-9. The field property of a “T 担当医”

フィールド名	データ型	説明
診療施設コード	数値型	診療施設を識別するコード
診療施設	テキスト型	診療施設名称
所在地郵便番号	テキスト型	診療施設の所在地郵便番号
所在地	テキスト型	診療施設の所在地
電話番号	テキスト型	診療施設の電話番号

Figure 2-2-10. The field property of a “T 診療施設”

2-2-3-3. クエリの作成

T 患者基本情報から初診年齢および透析導入時年齢を算出するための 2 つのクエリ (Q 初診年齢および Q 透析導入時年齢) と、T 薬歴に格納した薬歴を薬剤の種類別に分割整理するための 9 つのクエリ (Q 薬剤分類別薬歴) を作成した。

Q 初診年齢では T 患者基本情報から症例番号、生年月日、初診年月日を抽出し、生年月日と初診年月日から個々の患者における初診年齢を算出させ、Q 透析導入時年齢も同様に T 患者基本情報から抽出した生年月日、透析導入年月日から透析導入患者における透析導入年月日を算出させた。そして、これらのクエリをそれぞれ「症例番号」フィールドで T 患者基本情報と関連付け、“F 患者情報参照” に反映させた。

Q 薬剤分類別薬歴は、T 薬歴に格納された薬剤を種類別に抽出、整理するためのクエリであり 9 種類作成した。この 9 つのクエリも他のクエリと同様に「症例番号」フィールドで T 患者基本情報と関連付け、“F 患者データ入力” および “F 患者情報参照” の両フォームに反映させた。クエリの実名とデータ抽出元、そしてフォームに

より入力あるいは参照することができるデータの項目を Table 2-2-3. に示した。また、Q 薬剤分類別薬歴で作成した 9 分類と、各クエリにて整理した医薬品を Table 2-2-4. にまとめた。なお、クエリの作成と医薬品の分類は保険薬事典⁶⁰および治療薬マニュアル⁶¹を参考に作成した。

Table 2-2-3. Queries and the original table tables

クエリ名	抽出元	抽出情報	表示内容
Q 患者初診年齢	T 患者基本情報	症例番号、生年月日、初診年月日	初診年齢
Q 患者透析導入年齢	T 患者基本情報	症例番号、生年月日、透析導入年月日	透析導入時年齢
Q 薬剤分類別薬歴	T 薬歴	症例番号、受診日、薬剤名・規格ごと処方量	薬剤分類ごと薬歴

Table 2-2-4. The nine categories in which medicines are classified

クエリ名	分類内容
Q 薬歴ACEI・ARB	アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤
Q 薬歴Ca拮抗薬	カルシウム拮抗剤
Q 薬歴αβ刺激・遮断薬	αβ遮断剤、α遮断剤、β遮断剤、メチルドパ製剤
Q 薬歴血管拡張薬・抗血栓薬	ヒドララジン製剤、冠血管拡張剤、血液凝固阻止剤、抗血小板剤
Q 薬歴利尿薬・ビタミン剤	ループ利尿剤、チアジド系利尿剤、カリウム保持性利尿剤、ビタミンB12剤、混合ビタミン剤、合成ビタミンD製剤、ビタミンK製剤
Q 薬歴高脂血症薬	HMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブラート系製剤、ニコチン酸、イオン交換剤、プロブコール
Q 薬歴尿酸・糖尿病薬	尿酸生成阻害剤、尿アルカリ化剤、痛風発作治療剤、尿酸排泄促進剤、膵臓ホルモン剤、スルフォニル尿素系阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、速効性食後血糖降下剤、
Q 薬歴ホルモン・代謝性医薬品・アルキル化剤	副腎ホルモン剤、膵臓性循環ホルモン剤、甲状腺ホルモン製剤、抗甲状腺ホルモン製剤、免疫抑制剤、エリスロポエチン製剤、アルキル化剤
Q 薬歴その他	球形吸着炭、鎮暈剤、漢方製剤、下剤、止血剤、鉄化合物製剤、無機塩製剤、胆汁酸製剤、カルシウム剤、血清カリウム抑制剤、強心剤、神経性膀胱炎治療薬

2-2-3-4. リレーションシップの作成

T 患者基本情報をデータベース構築上の基本テーブルとし、T 患者基本情報と各テーブルあるいは各クエリの間を「症例番号」フィールドまたは「担当医コード」フィールドで互いに関連付けた。また、T 担当医と T 診療施設の間は「診療施設コード」フィールドにより関連付けた (Figure 2-2-11.)。

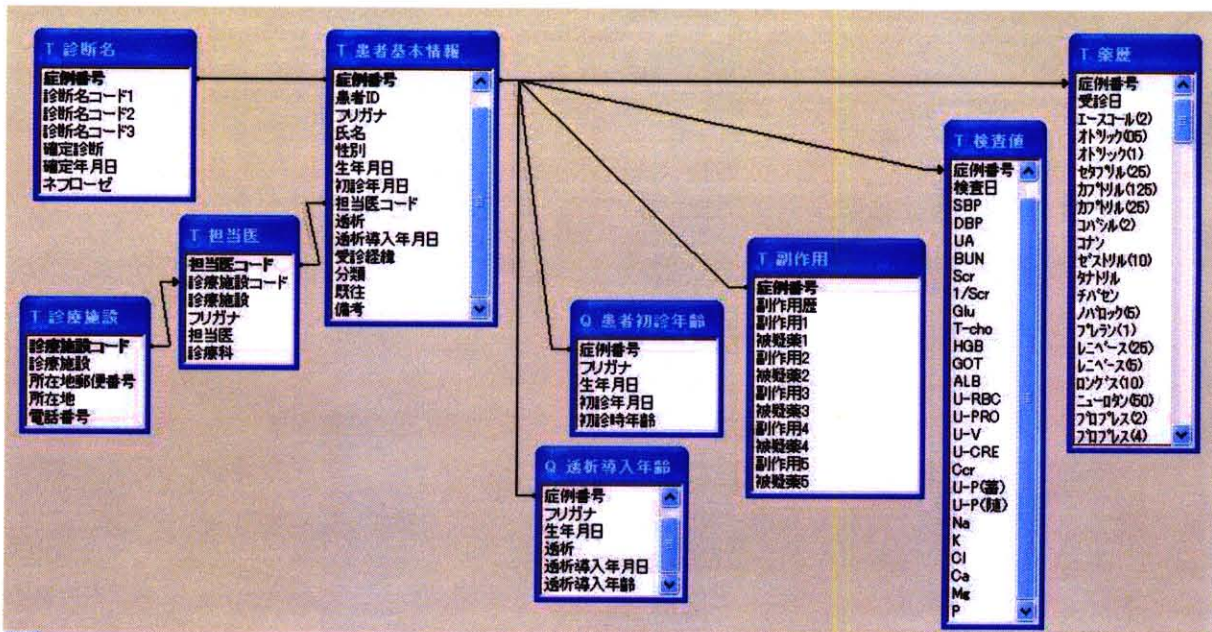


Figure 2-2-11. The relationship to each of the tables and the queries

2-2-3-5. フォームの作成

F 患者データ入力:

データ入力の効率を向上させるために、入力すべき項目を全て“F 患者データ入力”上にまとめ、この“F 患者データ入力”から全てのデータを入力することとした (Figure 2-2-12.)。 “F 患者データ入力”では、特に入力作業の簡略化と入力形式の統一化に配慮し、「性別」、「診断名」、「確定診断」、「担当医コード」フィールドにはそれぞれ選択用タグを付して、選択式に入力ができるようにした。ただし、データの入力は全て

データの管理を行うユーザー（管理者）が行うこととし、“F 患者データ入力”の利用に関する権限は、管理者のみに与えた（2-2-3-6. セキュリティーの項目を参照）。

F 患者情報参照：

“F 患者データ入力”はデータの編集が可能なフォームであり、ここから直接データの参照を行った場合、不用意な操作ミスによるデータの改変あるいは削除が発生する可能性が十分に考えられる。そこで、これらを防止するために“F 患者データ入力”と同時に“F 患者情報参照”を設けることとした。

“F 患者情報参照”の外観は“F 患者データ入力”と類似させたが、“F 患者情報参照”は参照専用のフォームであるため、こちらには編集ロックを施した。“F 患者情報参照”には、“F 患者データ入力”より入力した生年月日、初診年月日、透析導入年月日から、Q 初診年齢と Q 透析導入時年齢によって算出させた初診年齢と透析導入時年齢を反映させた。また、“F 患者データ入力”から入力する担当医に関する情報は「担当医コード」のみであるが“F 患者情報参照”上にはこの結果を「担当医」および「診療施設」として表示することができるよう設定した。なお、F 患者情報参照の利用する権限は、全てのユーザーに与えた（2-2-3-6. セキュリティーの項目を参照）。

2-2-3-6. セキュリティー

本データベースは、調査を行った3名の医師とその管理下にある著者（以下、ユーザー）が共有するものであり、一部のユーザーの誤操作等による不用意なデータの改変、削除などを防止するための対策が必要である。さらに、本データベースには患者のプライバシーに関わる情報が大量に集積されているため、ユーザー以外の者（他者）によるデータベースへの侵入、データベースの操作そして利用を防止すること、すなわち、患者保護の観点からの十分なセキュリティ対策も必要不可欠である⁶²。そこで、作成したデータベースには、全てのユーザーに適用されるパスワードを設定し、

パスワードを知らない他者によるデータベースへの侵入を防ぐとともに、ユーザーごとにデータベースの利用に関する権限を制限することとした。

データベース全体の管理（新規データの追加、データの変更あるいは削除などを含む）とユーザーの制限は、データの管理を行う管理者が行うこととし、この管理者には前述したパスワードとは別の「管理者用パスワード」を与えた上で、全データベースオブジェクトに対する全ての権限を与えた。一方、管理者から他のユーザーに与える権限は、“F 患者情報参照”を閲覧する権限とテーブルおよびクエリからのデータを抽出する権限のみとした。

2-2-4. 結果

作成したデータベースの概観を Figure 2-2-14. に示した。データベースは、“F 患者データ入力”と“F 患者情報参照”の2種類のフォームを持ち、収集した患者データを“F 患者データ入力”から入力すると、データは自動的に各テーブルに格納され、直接、またはクエリによるデータの抽出や算出を経て（初診年齢、透析導入年齢、薬歴のみ）“F 患者情報参照”に反映される。

入力専用の“F 患者データ入力”を用いることで、入力の効率化、入力漏れの防止、入力様式の統一化が可能となった。また、“F 患者データ入力”の利用に関する権限を管理者にのみ与えたことにより一貫性のあるデータベース管理が可能となった。一方、“F 患者情報参照”は全てのユーザーが利用できるが、これに編集ロックを施すことで、ユーザーによる不用意なデータの改変・削除を防止することが可能となった。さらに、データベース全体をパスワードで管理するとともに、管理者にも「管理者用パスワード」を与えることで他者によるデータベースへの侵入や改竄を困難なものにすることが出来た。

Microsoft Access - [F 患者データ入力]

患者データ入力フォーム 症例番号 293

患者ID: x-x-00-01 分類: A

フリガナ: ヤマダ タロウ 受診経緯: 会社の検診にて蛋白尿、血尿を指摘され当科紹介となる。

氏名: 山田 太郎

生年月日: 1965/10/3 性別: 男性 既往: 特になし

初診年月日: 1983/9/10

診断名1: 慢性腎炎

診断名2:

診断名3:

確定診断: 生後

確定年月日: 1984/2/3

ネフローゼ:

担当医コード: 1

副作用歴: 1990年5月にエースコールの1Tを開始し、空咳を継続。

副作用1: 咳 被疑薬1: エースコール

副作用2: 被疑薬2

副作用3: 被疑薬3

副作用4: 被疑薬4

副作用5: 被疑薬5

1/Scr-Ccrの補正 ACEI服用前値血圧

検査値 | ACEI-ARB | Ca拮抗薬 | α₂拮抗薬・透析薬 | 利尿薬・脱水剤 | ホルモン・代謝性医薬品・アルカリ剤 | 高脂血症薬 | 血管拡張薬・抗血栓薬 | 尿酸・糖尿病薬 | その他

検査日	SBP	DBP	UA	BUN	Scr	1/Scr	Gfr	T-cho	HGB	GOT	ALB	U-RBC	U-PRO	U-V	U-CRE	Ccr	U-P(補)	U-P(補)	Na	K	Cl	Ca	Mg	P	
00-12-14			7.8	37	1.17	0.86	122	259	132			-	+	1900	0.50	56.39	25							4.2	
01-01-11			7.4	33	1.15	0.87	110	235	12.8			-	++	2200	0.37	49.16	13							3.8	
01-02-15												-	+	2600	0.27										7
01-03-15			7.5	29	1.16	0.86	93	212	12.6			-	+	2200	0.33	43.46	15							4.1	
01-04-12												-	-	2060	0.56		24								
01-05-07			7.9	31	1.13	0.89	197	13.8				-	-	1900	0.56	65.39	30							4.6	
01-07-05			7.3	26	1.25	0.80	198	12.6				-	-	1700	0.63	59.50	24							4.4	
01-03-02												-	-	2000	0.36		13								
01-13-11			6.9	29	1.10	0.91	96	206	13.1			-	-	2200	0.19	26.39	9							4.6	
01-11-08												-	-	1900	0.29		10								

レコード: 14 / 293 / 295

各診療施設での患者固有ID

Figure 2-2-12. The screen of a “F 患者データ入力”

Microsoft Access - [F 患者情報参照]

患者情報参照フォーム 症例番号 293

患者ID: x-x-00-01 分類: A

フリガナ: ヤマダ タロウ 受診経緯: 会社の検診にて蛋白尿、血尿を指摘され当科紹介となる。

生年月日: 1965/10/3 性別: 男 女

初診年月日: 1983/9/10

初診時年齢: 17 既往: 特になし

診断名1: 慢性腎炎

診断名2:

診断名3:

確定診断: 生後

確定年月日: 1984/2/3

ネフローゼ:

透析: 導入年月日:

透析導入年齢:

担当医: 上田 志朗

診療施設: 千葉大学医学部附属病院

副作用歴: 1990年5月にエースコールの1Tを開始し、空咳を継続。

副作用1: 咳 被疑薬1: エースコール

副作用2: 被疑薬2

副作用3: 被疑薬3

副作用4: 被疑薬4

副作用5: 被疑薬5

1/Scr-Ccrの補正 ACEI服用前値血圧

検査値 | ACEI-ARB | Ca拮抗薬 | α₂拮抗薬・透析薬 | 利尿薬・脱水剤 | ホルモン・代謝性医薬品・アルカリ剤 | 高脂血症薬 | 血管拡張薬・抗血栓薬 | 尿酸・糖尿病薬 | その他

検査日	SBP	DBP	UA	BUN	Scr	1/Scr	Gfr	T-cho	HGB	GOT	ALB	U-RBC	U-PRO	U-V	U-CRE	Ccr	U-P(補)	U-P(補)	Na	K	Cl	Ca	Mg	P		
00-12-14			7.8	37	1.17	0.86	122	259	132			-	+	1900	0.50	56.39	25								4.2	
01-01-11			7.4	33	1.15	0.87	110	235	12.8			-	++	2200	0.37	49.16	13								3.8	
01-02-15												-	+	2600	0.27											7
01-03-15			7.5	29	1.16	0.86	93	212	12.6			-	+	2200	0.33	43.46	15								4.1	
01-04-12												-	-	2060	0.56		24									
01-05-07			7.9	31	1.13	0.89	197	13.8				-	-	1900	0.56	65.39	30								4.6	
01-07-05			7.3	26	1.25	0.80	198	12.6				-	-	1700	0.63	59.50	24								4.4	
01-03-02												-	-	2000	0.36		13									
01-08-02												-	-	2000	0.36		13									
01-10-11			6.9	29	1.10	0.91	96	206	13.1			-	-	2200	0.19	26.39	9								4.6	
01-11-08												-	-	1900	0.29		10									

レコード: 14 / 293 / 295

各診療施設での患者固有ID

編集ロック

Figure 2-2-13. The screen of a “F 患者情報参照”

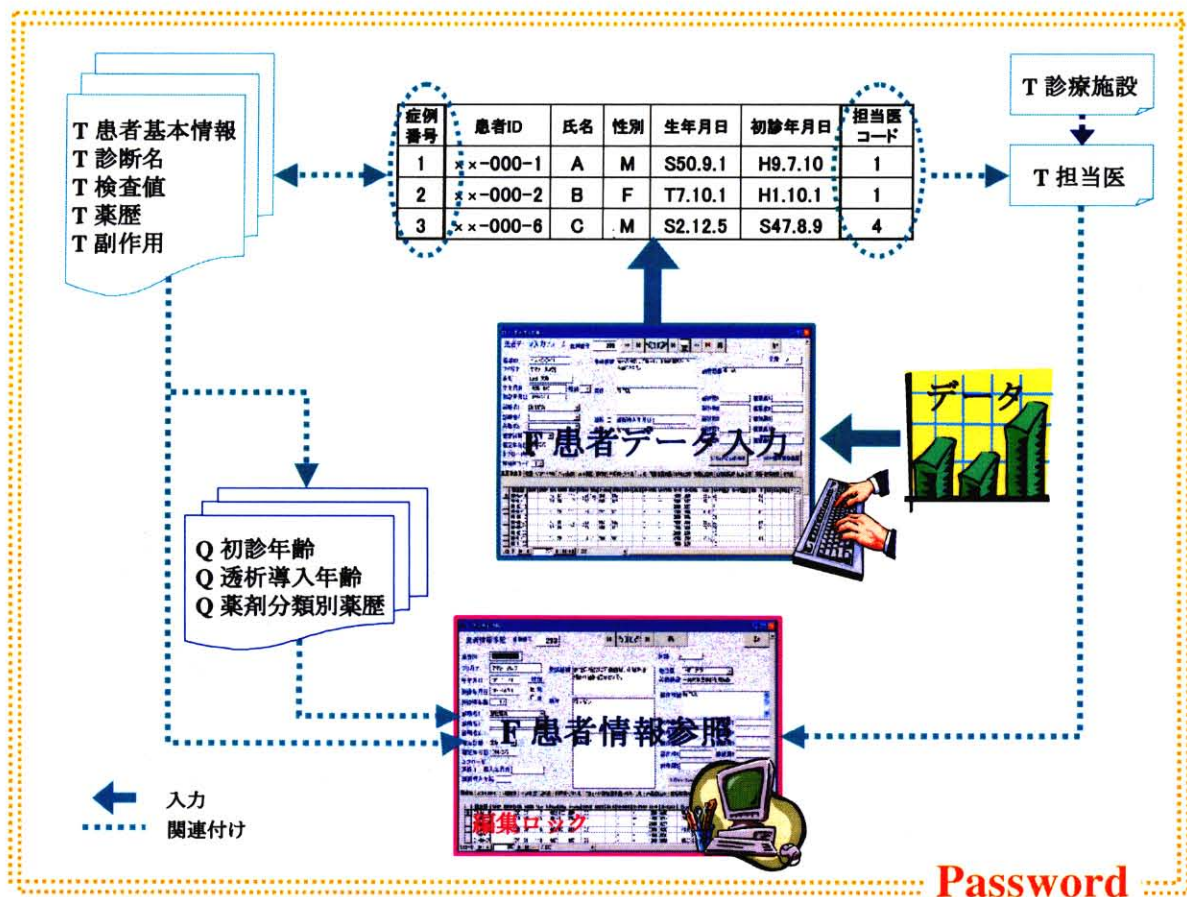


Figure 2-2-14. The global design of the database for clinical data management

2-2-5. 考察

本調査で収集した情報は、人を対象とした臨床データであることからデータの欠損を防ぎ、効率よくかつ安全に症例を管理することが必要不可欠であり、今回作成したデータベースはこれを実現するものと考えられる。患者背景、薬歴、検査値等の膨大で多岐にわたる情報の一元化により安全かつ効率的なデータ管理が可能となり、さらにはデータベースの特性を活かした任意データの迅速な閲覧や一括抽出が可能になったことは、データベース化により得られた大きな利点であると考えている。

また、今回行った症例のデータベース化の試みは、カルテの中に埋もれていた医師ら個人の Implicit knowledge (暗黙知、経験知; The implicit or tacit knowledge, consisting in

individual expertise, and past case) を形として残し、互いに共有化するものであり、Knowledge management の観点⁶³からも有用なものであると考えられる。近年、EBM (Evidence based medicine) の発展により書籍化あるいは論文化されるような明白な知識 (The explicit knowledge, corresponding to the already well established and formalized domain knowledge) ばかりが重要視される傾向があるが、医師の経験や過去の症例から得られる、生きた Implicit knowledge を臨床に生かしてこそ EBM が成立するものと考え⁶⁴。今回は原発性慢性糸球体腎炎に限った試みであるが、今後さらに症例を蓄積してゆくことで薬物治療に関する幅広い Knowledge management が可能になると考える。

近年、電子カルテを利用し患者情報や医学知識を共有することによりチーム医療を支援し、医療の質を向上させようとする試みが盛んに行われるようになってきた⁶⁵。現時点では、作成したデータベースを電子カルテのように運用していくには様々な問題があるが、これらをクリアし、将来的に本データベースを電子カルテのような形で活用することが可能となれば、最終的には医療関係者だけでなく患者にとっても価値のあるデータベースになり得るものと考えている。

2-2-6. 小括

我々は、本邦で腎機能障害患者に対して行なわれている腎保護を目的とした薬物治療の実際と、その有効性、安全性を把握するために症例調査を行い、腎臓を専門とする3名の医師が経過観察を行う289名の原発性慢性糸球体腎炎症例を得た。そして、これらの症例から抽出したデータを、独自に作成したデータベースにて一元管理することにより、データの入力、参照、抽出等の効率化を図った。

第3章 収集症例に基づくアンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性、安全性に関する検討

第1節 アンジオテンシン変換酵素阻害薬の有効性に関する検討

3-1-1. 目的

日本人の原発性慢性糸球体腎炎患者における ACEIs の腎保護作用（有効性）の大きさを見積もることを目的とした。

3-1-2. 方法

3-1-2-1. 解析対象症例の選択

原発性慢性糸球体腎炎のみを有する 246 名の患者のうち、経過観察期間が 1 年以上の 205 名を解析対象とした。

3-1-2-2. 除外基準

解析対象をメタ分析（第 1 章）に用いた各研究と揃えるために、原発性慢性糸球体腎炎のみを有する 246 名（Chart 3-1-1.）から、Table 3-1-1. に示した 41 名を除外し解析を実施することとした。なお、このうち片腎（3 名）⁶⁶ の患者と、妊娠出産（4 名）、全身性ショック（1 名）あるいは交通事故（1 名）を経験したことがある患者は、自然経過から逸脱した腎機能低下を経た可能性があるため、また、カルテの一部が廃棄された患者（1 名）と過去に血液検査や尿検査等が 2 回以上実施されなかった患者（1 名）は経過の追跡が不可能であるために解析から除外することとしたものである。

Table 3-1-1. The excluded cases and the number of patients

除外理由	人数(41名中)
経過観察年期間が1年未満である患者	21
初診時既に末期腎不全で即透析導入となった患者	9
経過観察中に妊娠出産を経験した患者	4
片腎である患者	3
経過観察中に外的要因により全身性ショックを経験した患者	1
交通事故	1
カルテ廃棄で検査歴がない	1
過去における検査歴がない	1

3-1-2-3. 解析対象期間

解析は、各症例の初診日から2002年4月30日現在までの期間における検査歴、および薬歴に基づいて行った。ただし、1988年9月に千葉大学医学部附属病院でのクレアチニン測定方法がアルカリ性ピクリン酸法（Jaffe法）⁶⁷から酵素法に変わった経緯があり、両方法ではScrの基準範囲に5~10%の差があるので⁶⁸、これ以前に初診した患者についてのみ、酵素法が導入された1988年9月以降の最初の受診日を解析の開始時点とした。その他の検査項目の検査方法には各診療施設による違いはない。

3-1-2-4. レニン・アンジオテンシン系抑制薬の服用状況による患者の分類

解析対象症例におけるレニン・アンジオテンシン（RA）系抑制薬の使用状況を把握するため、205名をACEIsとアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARBs）の服用状況によりTable 3-1-2のように分類した。ARBsの服用経験がない患者のうち、ACEIsの服用経験もない患者をC、ACEIsの服用経験が3ヶ月未満の患者をC3、服用開始から観察終了日までACEIsを継続的に服用し、その期間が少なくとも3ヶ月以上である患者をA、ACEIsの服用を中断した経験があるが再開し、観察終了日までの間に少なくとも3ヶ月以上継続的にACEIsを服用していた患者をSA、観察終了日までの間にACEIsから他剤に処方変更となったが、少なくとも3ヶ月以上はACEIsを継続的に服用していた患者をSとした。また、ARBs服用経験者のうちACEIsの服用経験もある患者をAR、ARBsの服用経験のみ有する患者をRとした。

Table 3-1-2. Six categories into which patients are classified by treated periods by renin-angiotensin system inhibitory drugs

分類	服用経験		説明
	ACEIs [†]	ARBs [*]	
C	N	N	ACEIs、ARBsの服用経験なし
C3	Y	N	ACEIsを3ヶ月未満で中止
A	Y	N	ACEIsを3ヶ月以上、観察終了日まで継続
SA	Y	N	ACEIsを一度中止したが再開し、観察終了日まで3ヶ月以上継続
S	Y	N	ACEIsを3ヶ月以上継続したが、観察終了日前に処方変更
AR	Y	Y	ACEIsとARBsの服用経験がある
R	N	Y	ARBsの服用経験だけあり

* ACEIs = angiotensin-converting enzyme inhibitors; † ARBs = angiotensin II receptor antagonists;
Y = Yes; N = No

3-1-2-5. 有効性の評価

今回の検討では ACEIs のみの有効性を評価するため、ACEIs と同じく RA 系を抑制する薬剤である ARBs を服用した経験がある 43 名の患者 (AR+R) を有効性の評価から外し、ARBs の服用経験がない 161 名の患者に関して有効性の評価を行うこととした。そして、3ヶ月以上の継続的な ACEIs 治療を受けた A、SA、S に分類される 53 名の患者を ACEIs 群、それ以外、すなわち C と C3 に分類される 109 名の患者を Control 群として解析を行った (Chart 3-1-1.)。

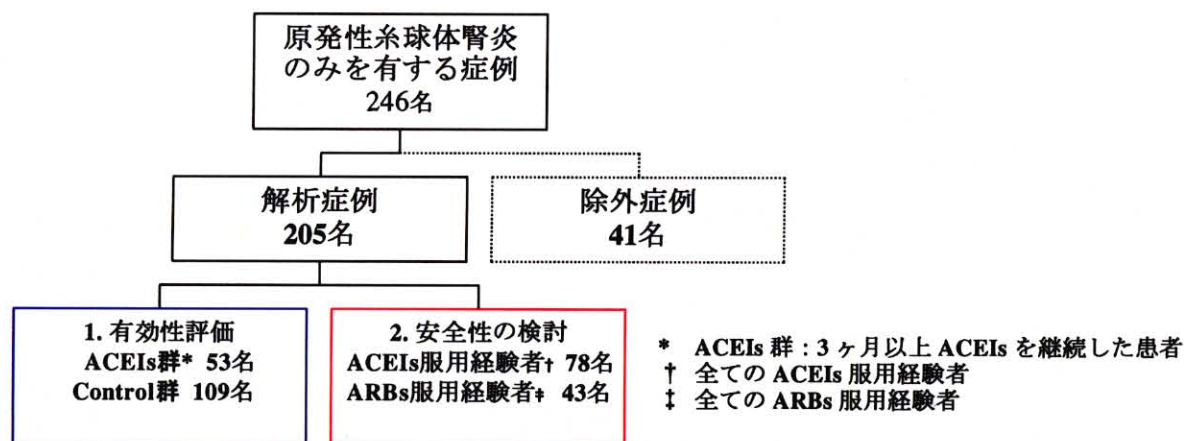


Chart 3-1-1. Details of the analytical objects

生存分析* (Kaplan-Meier 法**):

ACEIs の治療効果としての末期腎不全到達までの時間の延長効果を、エンドポイントに到達しなかった患者の残存率の差として判定するため、Kaplan-Meier 法による生存分析⁶⁹を行った。

エンドポイントは、メタ分析と同様に DSCR (Doubling of serum creatinine concentration from baseline) または ESRF (End-stage renal failure; 透析導入あるいは腎移植) とした。従って、本解析の打ち切りデータとは、観察終了時点までにこれらのエンドポイントに到達しなかった症例を示す。

クレアチニン逆数傾斜を用いた腎機能低下速度の検討:

Scr の逆数 ($1/\text{Scr}$) は GFR に相関する腎機能指標であり、これを時系列にプロットして回帰直線を引いたときに得られる傾斜 ($1/\text{Scr}$ 傾斜) は腎機能の低下速度を表す^{68,71} ことから、 $1/\text{Scr}$ 傾斜が変化した場合には病態変化あるいは治療効果により腎機能の低下速度が変化したことが示される⁶⁸。また、 $1/\text{Scr}$ 傾斜が 0 より小さな値を示す患者の腎機能は低下傾向にあり、この傾斜が急峻である (絶対値が大きい) ほど、ESRF への到達速度が速いことが推測される。例えば、Scr の逆数値が 0.1dL/mg に近づくと Scr が 8mg/dL 以上になったことを示し、患者の病態が透析導入あるいは腎移植が適用される程度にまで達したことを意味する。今回は $1/\text{Scr}$ 傾斜を①ACEIs 群と Control 群との間 (群間)、および②ACEIs 群内 (群内) で比較することにより、ACEIs の有効性を腎機能低下速度の抑制効果として見積もることとした。

* 生存分析: 治療効果としての予後の寛解期間、生存期間、延命効果を判定するために累積生存率 (累積残存率) を用いる統計学的手法である。生存分析は、症例により治療開始時期が異なり観察期間がまちまちである場合、何らかの理由で予後の追跡が不可能となる場合、あるいは研究終了時点でも考慮すべき事象 (死亡、再発等) が発生しない例 (打ち切りデータ) がある場合にも、全ての観察期間を利用して累積生存率 (累積残存率) の計算が可能となるのが特徴である⁷⁰。エンドポイント到達時点までの生存率 (残存率) を順次計算していき、ここから平均生存 (残存) 期間、Median 等を求めていく。そして、どちらの治療方法がより生存率 (残存率) を高めているかを比較する。

** Kaplan-Meier 法: Kaplan-Meier 法は、生命表分析による累積生存率の計算法として比較的症例数が少ない場合 (1 群 50 例以下) にも適用でき、使用便度の高い方法である⁷⁰。

① 群間比較

各患者における初診から観察終了時点までの 1/Scr 傾斜の大きさを、ACEIs 群と Control 群との間で比較することとした (Figure 3-1-1.(a))。

② 群内比較

ACEIs 群の患者について、それぞれ ACEIs 服用前と服用後の 1/Scr 傾斜を求め、ACEIs 服用前後の 1/Scr 傾斜の大きさを比較することとした (Figure 3-1-1.(b))。この際、初診から ACEIs 服用までの受診期間の長さは患者により大きく異なるため、この期間を 3 ヶ月以上 1 年までとした。そして、ACEIs 服用前の 1 年間の 1/Scr 傾斜を Before、ACEIs 治療を継続した全ての期間を After として、Before と After の 2 群を比較した。なお、Before の期間を 3 ヶ月以上 1 年未満とした理由は、3 ヶ月以上 1 年未満であれば、患者の多くが少なくとも 3 回以上は来院し、診察・検査を受けると考えられるためである。

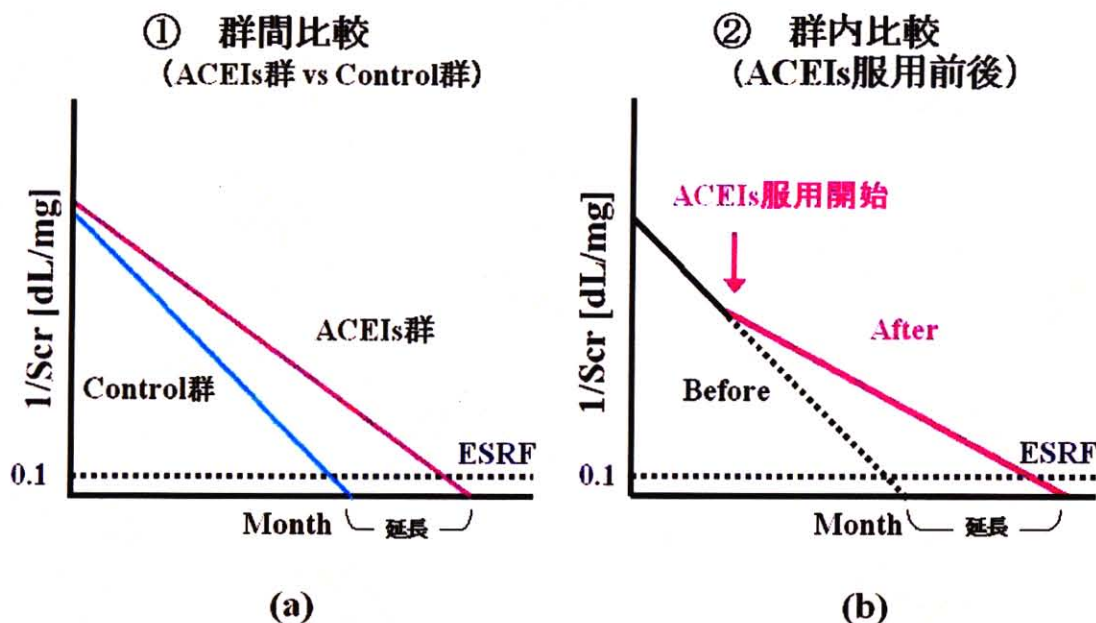


Figure 3-1-1. Slopes of the regression lines of reciprocal of serum creatinine vs time as an index to estimate the progression speed of chronic renal failure

In patients in whom a slope can be demonstrated, a change in slope has been interpreted to indicate a change in the rate of progression due to a change in renal disease, development of new renal disease, or an effect of therapy.

3-1-2-6. 統計計算

本研究における統計処理は、全て Excel 上で動作するアドインソフト Statcel⁶⁹ を用いて行った。

ACEIs 群と Control 群のベースラインにおける検査値および 1/Scr 傾斜の群間比較では、独立 2 群の差の検定を行うこととした。独立 2 群の差の検定では、2 群からのデータが正規分布に従い、かつ 2 群の分散が等しい場合に Student' t-test を、そして 2 群の分散が等しいと仮定できない場合には Welch's t-test を用いて両群における平均値を比較することとし、一方、2 群からのデータに正規性が認められない場合には Mann-Whitney's U test を用いて 2 群の分布の中央値を比較することにより検定を行うこととした。この際、2 群の分散の検定には F 検定を用いることとした。また、ACEIs 群内における ACEIs 治療前後の 1/Scr 傾斜の比較では、ACEIs 治療前後の 2 群には対応があるので、対応のある 2 群の差の検定を行うこととした。検定としては、2 群からのデータの差が正規分布に従う場合は Paired t-test により 2 群の平均値の差を比較し、正規分布に従わない場合には Wilcoxon signed-ranks test (ウィルコクソン符号付順位和検定) により 2 群の中央値の差を比較し、検定することとした。

Kaplan-Meier 法による生存分析では、最終的な治療方法の違いによる生存率の差の検定には Logrank test (ログランク検定) を用いることとした。

いずれの検定においても危険率は 5% とし、この場合、 p 値が 0.05 未満であるとき 2 群の間に有意な差があることを示す。

3-1-3. 結果

患者背景：

解析対象とした 205 名の RA 系抑制薬の服用状況と、それぞれの臨床的および組織学的特長を Table 3-1-3. に示した。Table 3-1-4. は、Table 3-1-3. を ACEIs 群と Control 群についてのみ、まとめたものである。C と C3 を合わせた Control 群の合計は 109 名、一方、A、SA そして SA を合わせた ACEIs 群の合計は 53 名であった。ARBs の服用経験者は AR と R であり、計 43 名であった。ACEIs 群と Control 群について基礎疾患あるいは合併症としての高血圧症、糖尿病、高脂血症、肝炎、高尿酸血症、心・冠血管疾患の有病数を比較したところ、ACEIs 群の全患者数は Control 群の約半数であるにも関わらず、高血圧症、高脂血症、肝炎、高尿酸血症（痛風）、心・冠血管疾患を伴う患者の数は Control 群と同程度以上であった（Table 3-1-4.）。

Table 3-1-3. Clinical and pathological characteristics of all the subjects

患者分類	C	C3	A	SA	S	AR	R	Total
患者数 (人)	102	7	38	4	11	18	25	205
性別 (男/女)	51/51	4/3	23/15	3/1	8/3	11/7	13/12	113/92
初診年齢* (歳)	40.1±15.6	54.6±17.0	45.8±15.5	41.9±17.3	41.8±17.1	48.1±15.0	49.8±14.2	43.7±15.9
診断名†								
微小変化群	10	0	1	0	1	1	0	13
臍状糸球体硬化症	6	0	2	0	0	1	3	12
膜性腎症	7	1	4	0	3	2	8	25
膜性増殖性腎炎	1	0	1	1	0	1	0	4
管内増殖性腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0
メサンギウム増殖性腎炎	2	0	0	0	0	1	1	4
半月体形成腎炎	1	0	0	0	0	0	0	1
IgA腎症	44	4	16	0	3	7	7	81
紫斑病性腎炎	2	0	0	0	0	1	0	3
その他	34	2	14	3	4	4	7	68
臨床症状								
ネフローゼ症候群	22	1	11	1	2	3	10	50
基礎疾患および合併症								
高血圧症	22	4	22	2	3	11	11	75
糖尿病	9	2	2	1	1	1	3	19
高脂血症	13	1	10	0	1	4	8	37
肝炎	5	1	3	1	1	0	0	11
高尿酸血症 (痛風)	6 (3)	1 (1)	4 (2)	0	4 (3)	1	4 (1)	20 (10)
心・冠血管疾患‡	8	1	5	1	1	0	2	18

* Data are mean ± SD.

† Plural diagnosis can be existed on a subject.

‡ Stenocardia, myocardial infarction, heart failure, and arrhythmia are included.

Table 3-1-4. Clinical and pathological characteristics

患者分類	Control群	ACEIs群
患者数 (人)	109	53
性別 (男/女)	55/54	34/19
初診年齢* (歳)	41.0±16.0	44.7±15.7
診断名†		
微小変化群	10	2
巣状糸球体硬化症	6	2
膜性腎症	8	7
膜性増殖性腎炎	1	2
管内増殖性腎炎	0	0
メサングウム増殖性腎炎	2	0
半月体形成腎炎	1	0
IgA腎症	48	19
紫斑病性腎炎	2	0
その他	36	21
臨床症状		
ネフローゼ症候群	23	14
基礎疾患および合併症		
高血圧症	26	27
糖尿病	11	4
高脂血症	14	11
肝炎	6	5
高尿酸血症 (痛風)	7 (4)	8 (5)
心・冠血管疾患‡	9	7

* Data are mean ± SD.

† Plural diagnosis can be existed on a subject.

‡ Stenocardia, myocardial infarction, heart failure, and arrhythmia are inclu

ベースライン：

Table 3-1-5.に各群のベースラインを示した。今回、Control 群では 20 名、ACEIs 群では 12 名の患者が 1988 年 9 月以前に初診しており、これらの患者については 1988 年 9 月以降の最初の受診日を解析開始時点とした。解析開始時の平均年齢、解析開始時点からの平均観察期間には両群とも差は認められなかった。ACEIs 群の患者における ACEIs 服用期間は平均 45.8 ヶ月であった。

各群患者数の 95%以上の患者で検査が実施されていた 9 検査項目を Control 群と ACEIs 群の 2 群間で比較したところ、腎機能を反映する尿酸 (UA)、尿素窒素 (UN)、Scr、カリウム (K) は両群において差は認められず、総コレステロール (T-CHO)、

アルブミン (ALB) においても有意な差は認められなかった。一方、Control 群と ACEIs 群の収縮期血圧 (SBP)/拡張期血圧 (DBP) はそれぞれ 127.6/79.1mmHg、143.5/87.7mmHg であり、SBP、DBP ともに ACEIs 群のほうが Control 群に比べて有意に高値であった。

Control 群のうち降圧剤が処方された患者は 49 名 (Table 3-1-6.)、降圧剤が処方されていない患者は 60 名存在した。Table には示していないが前者のベースラインにおける血圧の平均値は 138/85mmHg (n=47) と ACEIs 群と同等であり、一方、後者の血圧の平均値は 119/75 mmHg (n=58) と SBP、DBP ともに ACEIs 群に比べ有意に低かった ($P<0.001$)。

その他の検査項目については、両群間に目立った差はみられなかったものの、個々の患者により検査の実施状況が様々であり、どの検査項目も約半数の患者における値しか揃わず、統計的な比較を行うまでには至らなかった。

Table 3-1-5. Comparison of baseline variable-values and the follow-up periods

患者分類	Control群	ACEIs群	p-value
患者数 (人)	109	53	
性別 (男/女)	55/54	34/19	
ネフローゼ症候群 (人)	23	14	
解析開始時年齢 (y)	44.7±16.3	49.6±14.7	0.066
観察期間 (m)	79.3±49.2	90.0±50.5	0.219
ACEIs服用期間 (m)		45.8±29.8	
検査値			
SBP (mmHg)	127.6±19.0 (n=105)	143.5±20.3 (n=51)	<0.001 ***
DBP (mmHg)	79.1±12.5 (n=105)	87.7±11.1 (n=51)	<0.003 **
UA (mg/dL)	5.81±1.70 (n=108)	6.25±1.64	0.091
UN (mg/dL)	18.5±10.8	19.1±8.79	0.143
Scr (mg/dL)	1.15±0.80	1.19±0.62	0.136
T-CHO (mg/dL)	224.5±106.2 (n=104)	228.9±89.3 (n=51)	0.335
HGB (mg/dL)	13.8±1.81 (n=105)	14.4±2.21 (n=51)	<0.005 **
ALB (g/dL)	3.88±0.91 (n=106)	4.05±0.60 (n=52)	0.087
K (mEq/L)	4.26±0.47 (n=105)	4.39±0.50 (n=51)	0.077

Data are mean ± SE. *** $p < 0.001$, and ** $p < 0.01$.

SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, UA; uric acid, UN; urea nitrogen, Scr; serum creatinine, T-CHO; total cholesterol, HGB; hemoglobin, ALB; albumin, K; potassium

Table 3-1-6. Co-morbid medications during follow-up periods

患者分類	Control群	ACEIs群
患者数 (人)	109	53
降圧薬		
ACEIs	7*	53
カルシウム拮抗薬	40	34
利尿薬	30	15
αβ遮断薬	10	6
β遮断薬	5	2
α2刺激薬	14	6
α遮断薬	2	1
血管拡張薬	1	2
降圧薬服用者数合計	49	53
その他		
ニトロ製剤	2	1
Adenosine deaminase阻害薬	63	36
抗血小板薬	27	11
副腎皮質ステロイド	31	16

* All the 7 patients are the "C3" patients

エンドポイント到達者数：

観察期間中に ESRF に到達した患者は Control 群で 21 名、ACEIs 群では 4 名であった。一方、DSCR に至った患者は Control 群で 26 名、ACEIs 群では 8 名であった。ESRF に到達したほとんどの患者が DSCR を経ているが、Scr が 4.3mg/dL で初診した Control 群の 1 名だけは、Scr が 8.2mg/dL に達した時点で DSCR に到達するより前に透析導入となっていた。なお、ESRF に到達した患者は全て透析導入となった患者であり、今回の調査では腎移植が施行された患者はいなかった。

Table 3-1-7. Observed ESRF and DSCR during the follow-up periods

	Control群	ACEIs群
患者数	109	53
ESRF* 到達者数	21	4
DSCR** 到達者数	26	8

Data are the number of patients.

* ESRF; end-stage renal failure

**DSCR; doubling of serum creatinine concentration

生存分析 (Kaplan-Meier 法) :

Control 群では 27 名、ACEIs 群は 8 名の患者が ESRF あるいは DSCR (以下、エンドポイント) に到達していた (Table 3-1-8.)。ただし、ACEIs 群でエンドポイントに到達していた 8 名には、ACEIs が処方される以前に DSCR に到達した患者 1 名 (Scr 0.95 → 2mg/dL になり、現在もまだ透析には至っていない) と、ACEIs の処方中止から 1 ~ 6 年経過した後に DSCR あるいは ESRF に到達した 3 名の患者も含まれていた。

Control 群全体と ACEIs 群について残存曲線を描くと (Figure 3-1-2.(A))、有意ではないものの、Control 群の残存率に比べて ACEIs 群の残存率の方が高かった。図には示していないが、ACEIs の処方中止後にエンドポイントに到達した先の 3 名を ACEIs 群から除外して解析を行った場合には、Control 群の残存率が 0.65 であるのに対し ACEIs 群の残存率は 0.84 となり、両群の残存率の間には有意な差が認められる ($p=0.03$)。

降圧薬の服用に関し ACEIs 群とマッチングさせるため、Control 群の中でも降圧薬が処方されていた 49 名の患者のみを対照群として (C_{降圧薬} 群) 残存曲線を描くと、ACEIs 群の残存率は C_{降圧薬} 群と比べて有意に高いことが認められた (Figure 3-1-3.)。

以上の生存分析の結果より、ACEIs による治療は、日本人原発性慢性糸球体腎炎患者において ESRF への到達を回避あるいは延長する可能性が示された。

Table 3-1-8. Cumulative survival ratios

群	データ数 (人)	DSCR or ESRF 到達数	累積残存率
Control	109	27	0.65
C _{降圧薬}	49	22	0.39
ACEIs	53	8	0.74 ^{***}

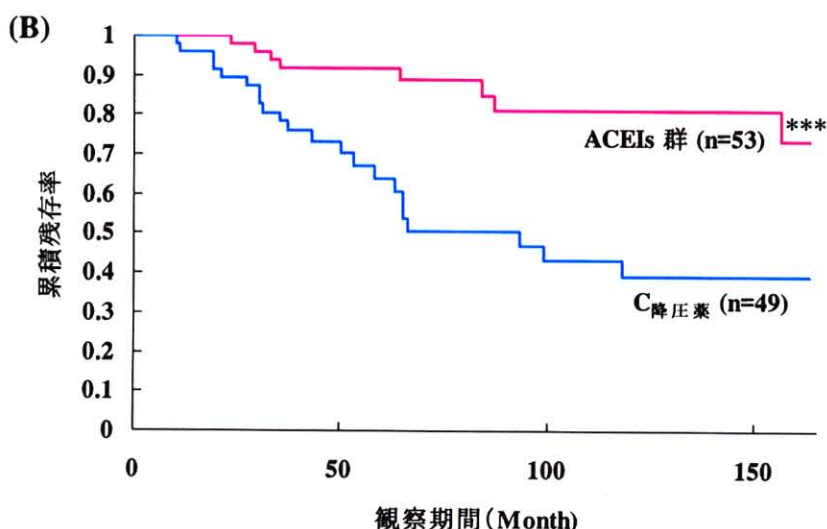
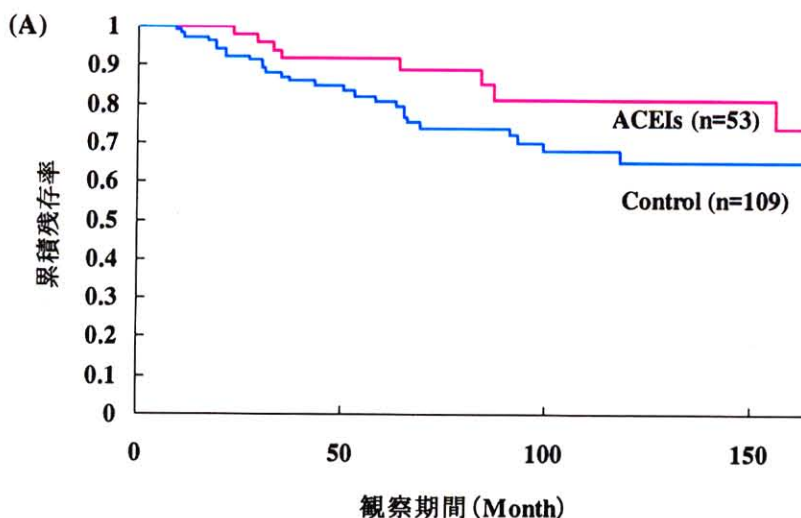
^{***} $p < 0.001$ vs the patients without antihypertensives in control group (C_{降圧薬} 群), by Logrank test.

Figure 3-1-2. Effect of ACEIs on survival of the patients on DSCR or ESRF

(A) Kaplan-Meier survival probability of patients with ACEIs treatment (ACEIs treated group) compared to patients without ACEIs treatment (control group).

(B) Kaplan-Meier survival probability of patients with ACEIs treatment (ACEIs treated group) compared to the patients with antihypertensive treatment but ACEIs in control group.

*** $p < 0.001$ by Logrank test



1/Scr 傾斜を用いた腎機能低下速度の検討 (群間比較) :

Control 群のうち 1 名の患者は Scr の検査が 3 回以上実施されておらず、1/Scr 傾斜を得ることができなかった。そこで、これを除く Control 群 (n=108) と ACEIs 群 (n=53) と間で、解析開始日から観察終了日までの 1/Scr 傾斜を中央値で比較したところ、Total と正の 1/Scr 傾斜を持つ患者群での 1/Scr 傾斜の中央値にはいずれも統計学的有意差は認められなかったものの、1/Scr 傾斜が負の患者群では Control 群-0.0049 (-0.030 ~ -0.0002)、ACEIs 群-0.0022 (-0.0121 ~ -0.0000)と、ACEIs 群の 1/Scr 傾斜の絶対値、すなわち腎機能低下速度は Control 群のそれに比べ約 1/2 であることが認められた (p=0.005) (Table 3-1-9.)。

Table 3-1-9. Comparison of slopes of the reciprocal of serum creatinine concentration between control group and ACEIs group

	N	Control	N	ACEIs
Total				
mean±SD	108	-0.0021±0.0078	53	-0.0021±0.0033
Median		-0.0009 (-0.0300, 0.0342)		-0.0016 (-0.0121, 0.0049)
1/Scr傾斜≥0				
mean±SD	45	0.0038±0.0063	12	0.0018±0.0014
Median		0.0024 (0.0001, 0.0342)		0.0013 (0.0000, 0.0049)
1/Scr傾斜<0				
mean±SD	63	-0.0063±0.0058	41	-0.0032±0.0029
Median		-0.0049 (-0.0300, -0.0002)		-0.0022 (-0.0121, -0.0000)**

1/Scr; the reciprocal of serum creatinine concentration

** p=0.005 vs correspond control group by Mann-Whitney's U test

1/Scr 傾斜を用いた ACEIs 服用前後における腎機能低下速度の検討（群内比較）：

ACEIs 群（n=53）のうち、17名は解析開始時あるいはそれ以前から ACEIs を服用していたため、これらの患者における ACEIs 服用前（Before）の 1/Scr 傾斜を得ることはできなかった。また、4名については Scr の検査回数が少なく、Before または ACEIs 服用開始後（After）の 1/Scr 傾斜を算出することが不可能であった。

ACEIs 服用前後の 1/Scr 傾斜を算出することが可能な 32 名について、Before と After の 1/Scr 傾斜を中央値で比較したところ、Total と正の 1/Scr 傾斜を持つ患者群では ACEIs 服用前後の 1/Scr 傾斜の中央値に統計学的な有意差は認められなかったが、1/Scr 傾斜が負の患者群では、Before の中央値が -0.0089 (-0.0613 ~ -0.0007)、After は -0.0028 (-0.0146 ~ -0.0050) と、After の 1/Scr 傾斜の絶対値すなわち腎機能低下速度は Before の 1/3 以下であった（p=0.0026）（Table 3-1-10）。

Table 3-1-10. Comparison of slopes the reciprocal of serum creatinine concentration before and after ACEIs treatment

	N	Before	After
ACEI服用経験者	53		
初診以前より服用 [†]			
mean±SD		-	-0.00138±0.00746
Median±MAD	17	-	-0.0018 (-0.0119, 0.0217)
必要性が生じて処方 [‡]	36		
Total [§]			
mean±SD		-0.0060±0.0151	-0.00352±0.00808
Median	32	-0.0049 (-0.0613, 0.0275)	-0.0023 (-0.0318, 0.0193)
1/Scr傾斜≥0			
mean±SD		0.0068±0.00864	-0.00272±0.012
Median	11	0.0026 (0.0000, 0.0275)	-0.0014 (-0.0318, 0.0193)
1/Scr傾斜<0			
mean±SD		-0.0127±0.01331	-0.00393±0.00534
Median	21	-0.0089 (-0.0613, -0.0007)	-0.0028 (-0.0146, 0.0050) **

** $p=0.0026$ vs the slope of before ACEIs treatment group by Wilcoxon signed-ranks test.

† The Patients who have been treated with ACEIs from their first visits.

‡ The Patients who start ACEIs treatment after their first visits according to the need.

§ Four patients of whom slope of reciprocal of serum creatinin could not be figured out were excluded.

3-1-4. 考察

Control 群のうち降圧薬が処方されている患者群の血圧の平均値は ACEIs 群全体の血圧の平均値と同等であり、一方、降圧薬を必要としない患者群の血圧の平均値は ACEIs 群全体の血圧の平均値に比べて有意に低値を示していたことから、ACEIs 群のベースラインにおける SBP、DBP が Control 群のそれらの値に比べ有意に高かったことは、Control 群に降圧薬を必要としない患者 60 名が含まれていたためと考えられる。

Control 群と ACEIs 群の患者背景を比較すると、両群の患者のベースラインにおける平均的な腎機能には差が認められなかったが (Table 3-1-5.)、基礎疾患・合併症としての高血圧症、糖尿病、高脂血症、肝炎、高尿酸血症、心・冠血管疾患の有病者数の相対的な割合は、Control 群に比べて ACEIs 群の方が高かった (Table 3-1-4.)。解析対象者には、これらの疾患に起因する二次性の腎機能障害はないものの (Chart 2-1-1.お

よび Table 2-1-5.参照)、これらの病態が腎機能を低下させる増悪因子となり得ること^{22,66,72-76}、また、高血圧が腎機能低下を進展させる最も大きな因子であること²²などから考えると、ACEIs 群に含まれる患者の本来の腎機能低下の進行速度は Control 群に含まれる患者に比べて速いものである可能性は十分に考えられた。しかし、実際の症例に基づく生存分析の結果では、ACEIs による治療が ACEIs を用いない治療に比べてエンドポイントへの到達を回避あるいは延長したことが示された。このことから、ACEIs の腎保護作用（有効性）は、日本人原発性慢性糸球体腎炎患者においても得られること、さらにはメタ分析の結果（overall）が日本人に対しても適用し得るものであることが強く示されたものと考えている。また特にこの有効性に関する結果は、降圧薬を必要としない患者を含めた全 Control 群よりも C_{降圧薬}群において有意であったことから、降圧薬を必要とする患者においては ACEIs を併用あるいは単独で積極的に使用して行くべきであるという近年の流れを支持する結果であったと考える。

1/Scr 傾斜を用いた腎機能低下速度の検討では、1/Scr 傾斜を Control 群と ACEIs 群の 2 群間で比較した群間比較と、ACEIs 服用前後の 1/Scr 傾斜を ACEIs 群の患者について比較した群内比較の結果から、ACEIs 治療は特に腎機能が低下傾向にある患者において有効であり、これらの患者に ACEIs を投与することにより本来（ACEIs 治療を行わない場合）の腎機能低下速度を、少なくとも 1/2 以下にまで抑制することができる可能性が示されたと考えている。

なお、図には示さなかったが、今回調査した症例における ACEIs の投与量は、患者の腎機能を考慮し、患者の血圧の高さに関わらず、各薬剤の最低用量か通常量 1/2 程度から投与が開始されており、その後もほぼその量で維持されていた。

現時点で腎保護作用が大規模臨床試験により明らかにされている降圧薬は ACEIs と ARBs のみであり、CCBs については単独で腎機能障害の進展を抑制するという大規模臨床試験による報告はないものの、その腎保護作用を示唆する報告は散見される²⁰。今回の調査では、腎保護にあたり ACEIs を単独と併用のどちらで使用してゆくべ

きかについてまで言及することはできなかつたが、高血圧治療では ACEIs の単独投与で十分な降圧効果得られない場合には利尿薬、 β 遮断薬、 α β 遮断薬、 α 遮断薬、CCBs などの他の第一選択薬との併用が勧められていること⁷⁷、そして腎障害の進行阻止には糸球体内圧を考慮した降圧療法が重要であること²⁰等を考えると、腎保護を目的とした場合もこれと同様に、ACEIs の単独療法で十分な降圧効果が得られない場合には他の降圧剤と併用するべきであることが考えられる。今回の調査でも、ACEIs 群 53 名のうち 34 名に CCBs が、そして 15 名に利尿薬が処方されていたほか、 α β 遮断薬 (6 名)、 β 遮断薬 (2 名)、 α 2 刺激薬 (6 名)、 α 遮断薬 (1 名)、血管拡張薬 (2 名) など、多くの患者において ACEIs と他の降圧剤の併用が行われていた (Table 3-1-6.)。また、図には示さなかつたが、1/Scr 傾斜を群内比較した ACEIs 群の 32 名についてのみ見た場合にも、CCBs (22 名)、利尿薬 (8 名)、 α β 遮断薬 (4 名)、 α 2 刺激薬 (4 名)、血管拡張薬 (1 名) など、合計 25 名において ACEIs と 1 剤あるいは複数の他の降圧剤が併用されていた。腎保護を図る場合には、全身血圧と糸球体内圧は必ずしも関連しない²⁰ことを十分に考慮し、ACEIs あるいはこれと同様の作用を示すと言われている ARBs を投与することにより糸球体後負荷を減少させるだけでなく、食事中的蛋白制限や CCBs を始めとする他の降圧剤による全身血圧のコントロールにより効率的に前負荷を減少させることが肝要と考える。

これまでに、ACEIs の種類による腎保護作用の大きさの違いについて検討した研究に関する論文は得ていないが、ACEIs の降圧効果に関してはいずれを用いてもそれほどの大差はないといわれている⁷⁷ことから、腎保護作用に関しても同様に大差はないものと考えられる。

3-1-5. 小括

収集症例に基づく ACEIs の有効性の検討では、ACEIs が日本人原発性慢性糸球体腎炎患者に対して十分にその腎保護作用を発揮し、特に腎機能が低下傾向にある患者に

おいては、ACEIs の単独または他の降圧剤との併用療法が、患者本来の腎機能低下速度を 1/2 以下に抑制する可能性が示された。またこれらによって、メタ分析の結果が日本人に対しても適用し得るものであることが示唆された。

第2節 アンジオテンシン変換酵素阻害薬の安全性に関する検討

3-2-1. 目的

収集症例に基づき、日本人原発性慢性糸球体腎炎患者における ACEIs の安全性について検討することを目的とした。

3-2-2. 方法

3-2-2-1. 対象

ACEIs に関する安全性の検討は、205 名の解析対象者のうち、全ての ACEIs 服用経験者を対象に行うこととした（第1節 Chart 3-1-1.参照）。ここで、全ての ACEIs 服用経験者とは、有効性の検討の際には Control 群に含めた C3（ACEIs の服用期間が3ヶ月未満）7名と、A（38名）、SA（4名）、S（11名）、AR（18名）を合わせた合計78名の患者を指す（Table 3-1-3.）。また、AR（18名）と R（25名）を合わせた全ての ARBs 服用経験者43名（以下、全 ARBs 服用経験者）については、別途 ARBs の服用に伴い発生した有害事象について調査することとした。

3-2-2-2. 副作用症例のリストアップ

副作用と考えられる有害事象を経験した症例のリストアップは、Access の任意データ抽出プログラムであるクエリを用いて行うこととした。

データの抽出元は T 患者基本情報と T 副作用であり、T 患者基本情報からは、患者における ACEIs や ARBs の服用状況を知るための“分類”に関する項目を、そして T 副作用からは“症例番号”、“副作用歴”、“副作用1”、“副作用2”、“副作用3”、“副作用4”およびこれらに対応する“被疑薬1”、“被疑薬1”、“被疑薬2”、“被疑薬3”、“被疑薬4”の項目を抽出し、Excel 上にエクスポートし、これをリストとした。

3-2-2-3. 急性腎不全および高カリウム血症の発生に関する調査

全 ACEIs 服用経験者78名について、ACEIs 服用前後の各3ヶ月間、すなわち計6

ヶ月間の Scr と K の変動を調査した。

3-2-3. 結果

副作用：

全 ACEIs 服用経験者 78 名について ACEIs の服用に起因すると考えられる副作用の発生頻度を調査した結果、25 名が何らかの副作用を経験者していた (Table 3-2-1.)。このうち 4 名は複数の副作用を同時に経験しており、咳と胃部不快感を同時に訴えた者が 1 名、咳、ほてりおよびふらつきの 3 種類の副作用を併せて訴えた者が 1 名存在した。さらに、耳鳴りのため ACEIs の処方を中止した者が 1 名、手指の痺れで ACEIs を中止した者が 1 名、発疹と体調不良により中止した者が 1 名であった (Table 3-2-2.)。

全体で最も多かった副作用は咳 (25.6%) であり、次に立ちくらみとふらつき (3.8%) が多かった。立ちくらみの 1 名は ACEIs の減量、ふらつきの 2 名は処方中止となっていた。

副作用が生じて ACEIs の使用を継続していたのは副作用経験者 25 名中 3 名のみであり、22 名は処方を中止するか、あるいは CCBs や ARBs への処方変更となっていた。なお、ここで咳を経験した患者として述べた 20 名には、2002 年 6 月に咳を発生した

Table 3-2-1. Observed adverse reactions caused by ACEIs treatments

副作用	ACEIs服用経験者 人数(78名中)
咳	20 ^{*†}
耳鳴り	1
胃部不快感	1
立ちくらみ・ふらつき	3
ほてり	1
手指の痺れ	1
発疹	1
体調不良	1
経験者合計人数	25

* 1名は、咳と同時に喉のイガイガ感を訴えた
† 観察終了後の2002年6月に咳が発生した1例を含む

Table 3-2-2. Co-morbid adverse reactions caused by ACEIs treatments

症状	人数 (人)
咳および胃部不快感	1
咳、ほてり、ふらつき	1
耳鳴りおよび手指の痺れ	1
発疹と体調不良	1

患者1名が含まれており、この患者は現在も服用を継続している。

これら副作用を発生した症例における ACEIs の投与量および投与方法は、副作用を起さなかった他の患者と同様であり、いずれも通常量の 1/2 あるいは最低用量から ACEIs の処方を開始していた。

ACEIs 服用による急性腎不全の発生：

一般的に、1 から 2 ヶ月以内の期間に連続して検査が行なわれ、Scr が前値より 50% 以上上昇した場合に急性腎不全と診断される⁷⁸。この観点から全 ACEIs 服用経験者 78 名の ACEIs 服用前後における Scr の変動を調査した結果、急性腎不全を起こした疑いのある患者は 1 名だけ存在した。これは、Scr が 3.77mg/dL で ACEIs 治療を開始し、開始日から 1 ヶ月で Scr が 6.0mg/dL (52.3%上昇) まで上昇し、最終的には耳鳴りにより ACEIs を中止した患者である。ACEIs の処方を中止したところ、翌月の Scr は 3.77mg/dL まで回復したことからこの急激な腎機能の悪化は ACEIs によるものである可能性がある。しかしながら、ACEIs と同日にフロセミド製剤 (ラシックス錠) の投与開始、投与中止が行われており、ACEIs とフロセミド製剤のいずれが Scr 上昇の原因薬剤であるのか、その被疑薬の特定はできなかった。ACEIs 服用中のカリウムの変動はみられず、基準範囲内であった。その他の症例についても、特に問題となる Scr の変動は見られなかった。

ACEIs 服用による高カリウム血症の発生：

K の正常値は、3.6 から 5.0mEq/L であり、5.0mEq/L を超えると高カリウム血症と診断され、6.0mEq/L 以上になると緊急治療を行わなければならないとされている。自覚症状としては、口唇や舌の知覚過敏や鈍麻、腹痛、筋攣縮、悪心・嘔吐、下痢などが挙げられる⁷⁹。

今回、高カリウム血症により引き起こされる上記のような症状を生じた患者は存在しなかった。また、ACEIs 投与前 3 ヶ月、あと 3 ヶ月間の K の変動を調査した結果、

ACEIs 投与前の血清 K 濃度が正常範囲内であった患者のうち、ACEIs 前後で K が 5.0 を超えた患者は 7 名存在したが、いずれも 4.2% (4.8→5.0) から 18.6% (4.3→5.1) の一過性の上昇であり、特に問題はみられなかった。ACEIs 投与前既に血清 K 濃度が 5.0mEq/L 以上であった患者 5 名のうち、1 名の患者においてのみ K の一過性の上昇が見られたが (6%上昇、5.0→5.3)、他の患者では ACEIs 投与後血清 K 濃度は、0-10% 低下していた。

ARBs に伴う副作用：

ARBs 服用経験者 43 名について、ARBs 服用起因すると考えられる副作用を調査した結果、4 名の患者で副作用と疑われる症状を経験していた (Table 3-2-3.)。さらに、この 4 名はいずれも ACEIs 服用により咳などの副作用を経験していた。

Table 3-2-3. Co-morbid adverse reactions caused by ARBs treatments

症例No.	ARBsによる副作用	ACEIsによる副作用
1	胸部不快感	咳
2	咳	咳
3	胸部痛	咳
4	倦怠感・膨満感	咳

ACEIs あるいは ARBs 服用中に Scr3.0 を超えた患者について：

ACEIs の服用を経験したことがある 78 名のうち、ACEIs 服用前あるいは服用中に Scr が 3.0mg/dL を超えた 12 症例を抽出し、ACEIs の服用状況およびその転帰について調査した (Table 3-2-4.)。

その結果、78 名のうち 4 名の患者はもともと Scr が 3.0mg/dL 以上であり、8 例は ACEIs あるいは ARBs 服用中に Scr がを越えた患者であった。症例 H は、前述した ACEIs 単独あるいはフロセミドとの併用により急性腎不全となった可能性がある症

例である。症例 I と症例 J は、ACEIs 治療中に自然経過で腎不全が進行し Scr が高値となり ACEIs を中止した症例（症例 I は 4.24mg/dL まで、症例 J は 4.0mg/dL までそれぞれ上昇）であり、副作用等の問題は生じていなかった。症例 K と症例 L は、既往の高カリウム血症をコントロールするため ACEIs または ARBs の処方を中止した症例である。症例 F は Scr 2.05mg/dL から ACEIs を開始し、Scr 10.5mg/dL で透析に至るまで ACEIs の服用を継続していた症例である。症例 G は、Scr 1.9mg/dL から ACEIs を開始し、Scr 4.0mg/dL を超えた現在も ACEIs と ARBs を併用していた。さらに、これらの患者について ACEIs 処方前と ACEIs 処方中止時あるいは ACEIs の服用を現在も継続している患者については現時点における血清 K 濃度を比較したところ、Scr が 3.0mg/dL を超えても特段の問題は認められず、ACEIs や ARBs を継続することが可能な症例 A から G では、ACEIs 投与前後の血清 K 濃度が正常範囲内（3.6～5.0mEq/L）にあることが共通して認められた。一方、症例 H から L は症例 A から G よりも血清 K 濃度が高く、正常範囲を超える傾向が認められた。

Table 3-2-4. 12 patients whose serum creatinine level increased more than 3 mg/dL during ACEIs treatments

症例	性別	薬剤	服用期間	開始時		中止時または現在		ACEIsまたはARBsの処方状況
				Scr mg/dL	K mEq/L	Scr mg/dL	K mEq/L	
A	M	ACEIs	2001.3.10～現在	3.68	4.7	5.25	4.4	ACEIsの服用継続
B	F	ACEIs	1996.11.27～現在	2.74	3.6	3.44	3.6	ACEIsの服用継続
C	M	ACEIs	1997.2.19～現在	2.28	4.3	4.58	4.4	ACEIsの服用継続
D	M	ACEIs ARBs	1997.8.18～1999.3.4 1999.3.4～現在	2.11	4.3	5.44	4.5	ARBsの服用継続
E	F	ACEIs ARBs	2000.6.27～2000.9.12 2002.1.22～現在	2.0	4.3	*	-	ARBsの服用継続
F	M	ACEIs	1996.11.13～2001.7.23	2.05	4.0	10.5	4.5	透析導入までACEIsを継続
G	M	ACEIs ARBs	1996.11.27～現在 1999.11.21～現在 (併用)	1.9	3.7	4.22*	3.8	ACEIsとARBsの併用を継続
H	F	ACEIs	1996.12.4～1997.1.8	3.94	4.9	6.0	4.5	ACEIsとプロセミド併用で急性腎不全 (Scr 6.0mg/dL) となりACEIsの処方を中止
I	M	ACEIs	1997.3.28～1998.5.28	3.25	5.0	4.24	4.6	自然経過で腎不全が進行し、Scr 4.24mg/dLでACEIsの処方を中止
J	M	ACEIs	1996.8.4～2000.5.20まで	1.8	3.8	3.98	5.5	自然経過で腎不全が進行し、Scr 4.0mg/dL前後でACEIsの処方を中止
K	M	ACEIs	1999.4.15～2000.1.4まで	2.4	5.36	2.7†	5.4	既往の高K血症のコントロールのためACEIs中止
L	M	ACEIs ARBs	2000.9.21～2000.10.19 2000.11.16～2001.7.26	3.07	5.7	4.02	6.4	ARBsに切り替えた8ヶ月後に、既往の高K血症のコントロールのためにACEIsを中止

ACEIs; アンギオテンシン変換酵素阻害薬, ARBs; アンギオテンシン受容体拮抗薬

*ARBs服用中にScr 3.0mg/dLを超えた患者

†ACEIsの服用中、自然経過により最高でScr 3.4mg/dLまで上昇した

3-2-4. 考察

今回、ACEIsの種類ごとの使用頻度には大きな偏りがあったため、ACEIsの種類による副作用発生頻度の違いについては検討不可能であった。しかし、一般的にはイミダプリルにおいて咳の発生頻度が少ないといわれているほかは、特に薬剤の種類による副作用の発生頻度に差はないと考えられている⁷⁷。

本調査における咳の発生頻度は約26%と高値を示したが、これまでに報告された咳の発生頻度は0.4~33%まで様々である⁷⁹ことから考えると、26%という値は予測し得る範囲内であった。咳によりACEIs治療を中止した症例は比較的多かったが、これは今回調査を行った医師らの治療方針を反映するものであり、一般的には咳を当たり前の副作用とし、患者が耐えられる程度であればACEIsの使用を継続するべきであるという意見もある⁷⁷。この議論については、発生した咳の重症度や、咳によるQOL (Quality of life) への影響について改めて調査し、検討が必要と考える。また、副作用の調査では一つの副作用を経験した患者において複数の他の副作用を同時に経験することや、ACEIsで副作用を経験した患者でARBsの副作用が生じるなどから、RA系に作用する薬剤の副作用発生には、何らかの共通する因子があることが考えられた。今後さらに症例を増やし、どの様な患者で副作用が起きやすいのか等についても検討してゆく必要があるものと考ええる。

今回の調査では、ACEIsとフロセミド製剤を併用した1名の患者で急性腎不全が認められた。一般にフロセミド製剤は腎性高血圧症、腎性浮腫の改善の目的で頻用される利尿降圧剤であるが、その重大な副作用として間質性腎炎があり、急性腎不全症例におけるScr上昇がこれに起因するものである可能性は否定できない。また、これらがACEIsおよびフロセミド製剤の併用によるものである可能性も十分にある。この他の併用薬剤についてはACEIs投与前後で継続使用が可能であったので、被疑薬ではないと考えられた。今回、被疑薬の特定は不可能であったものの、腎不全進行例に対するACEIsあるいはフロセミド製剤の単独あるいは併用投与には、これまでどおり十分な注意が必要であると考えられる。

従来、添付文書等の記載を考慮し、腎不全進行例では上記のような有害事象の発生を回避するために、ACEIsによる治療を実施しないか、あるいは中止する傾向がある。しかしながら、今回、ACEIs服用前あるいは服用中にScrが3.0mg/dLを超えた症例についてのみ、その転帰やACEIsの服用状況を調べた結果、ACEIs投与前後において血清K濃度が正常範囲内にある患者については、そうでない患者に比べ比較的安全にACEIsの服用を開始、あるいは継続できる可能性も十分に考えられた。

腎不全進行例に対するACEIsの使用に関しては従来どおりの十分な注意が必要不可欠ではあるものの、今回得られた結果は、これらの患者に対するACEIsの投与における一つの目安になり得るものと考えられる。今後さらに症例を増やし、特に腎不全進行例におけるACEIsやARBsの使用状況、転帰等についてより詳細な調査をすることは、ACEIs製剤の適応範囲をさらに広げるものと考えている。

3-2-5. 小括

収集した症例について行った安全性の検討から、ACEIsにより咳などの一つの副作用を経験した患者では他の複数の副作用を経験する場合があります、しかもACEIsで副作用を経験した患者は、ARBsでも副作用を経験する可能性が高いことが示唆された。また、腎不全進行例に対しACEIsを投与する際は、急激な腎機能の低下や血清K濃度の変動について従来の通りの十分な注意が必要ではあるものの、Scrが3.0mg/dLを越える症例であっても、ACEIs服用前後の血清K濃度が正常範囲内にある患者においてはACEIsの投与を継続できる可能性が示された。

総括

本研究では、臨床薬剤師として、日本人の慢性腎機能障害患者に対するより適切な ACEIs 治療の提供に寄与するために、ACEIs 投与に関する医師の処方判断を支援し得る有用な情報の構築・提供を目的とし、ACEIs がもたらす利益とリスクに関する統計学的検討を行った。

第一章では、腎疾患あるいは腎機能障害を有する患者における ACEIs の腎保護作用（有効性）を検討した一群の研究から、「ACEIs を用いた治療は腎機能障害患者において、利益を生み出してきたか」を、対象患者の腎機能障害の程度に基づいて評価するため、DSCR（Doubling of serum creatinine concentration from baselie）あるいは ESRF（End-stage renal failure; 透析または腎移植）をエンドポイントとしたメタ分析を実施した。メタ分析は、収集した各研究の対象者におけるベースラインの平均 Scr によって、2mg/dL 未満の軽症群、2.0mg/dL 以上 3.0mg/dL 未満の中等症群、3.0mg/dL 以上の重症群に分け層別に行った。

その結果、ACEIs は対象者の腎機能障害の程度に関わらず、軽症、中等症、重症の腎機能障害患者においてその腎機能低下進行を有意に抑制することを確認することができた。ACEIs の有効性に関する検討はこれまでも複数行われてきたが、Scr を指標に腎機能障害の重症度ごとにこれを検討したのはこれがはじめての研究である。

第二章では、日本で行われている腎機能障害患者に対する腎保護を目的とした薬物治療の実際と、その有効性・安全性を把握し得る症例を蓄積するために症例調査を実施した。調査期間は 2002 年 4 月 1 日から 10 月 31 日までの 6 ヶ月間であり、原発性慢性糸球体腎炎を有する患者の初診から現在までの既往、検査歴、薬歴、副作用歴等を調査した。収集した膨大な患者データは、Microsoft® Access 2000 にて独自に作成した「慢性腎炎症例データベース」を用いて一元管理した。一般的に実験的な前向き

床試験は、数週間から数年間の限られた、比較的短い期間で行われるため、慢性腎炎のように進行が緩やかな疾患の長期にわたる治療効果や自然経過等を把握するにはあまり適さないことが考えられる。しかしながら、今回集積したデータを用いた場合、非常に長期の実際の治療経過を追跡することができ、この点で今回の調査は非常に有用なものであったと考える。また、これらをデータベース化したことは、限られた医師の経験としてのみ存在した貴重な implicit knowledge、すなわち経験知を形として残すことであり、Knowledge management の観点からも有用なものであったと考えている。

第三章では、二章で収集した症例に基づいて、日本人における ACEIs の腎保護作用、すなわち有効性の程度を見積もるとともに、安全性の検討も行った。

有効性の検討では、エンドポイントを DSCR あるいは ESRF とした生存分析 (Kaplan-Meier 法) を行い、ACEIs の治療効果としての末期腎不全到達までの時間の延長効果を、エンドポイントに到達しなかった患者の残存率の差として比較した。また、Scr を腎機能指標として ACEIs 治療による $1/\text{Scr}$ 傾斜の変化、すなわち腎機能低下速度の変化についても検討した。その結果、ACEIs 治療は患者本来の腎機能低下速度を有意に低下させ、特に腎機能が低下傾向にある日本人の原発性慢性糸球体腎炎患者においては、ACEIs の単独または他の降圧剤との併用療法により、患者本来 (ACEIs 治療を行わない場合) の腎機能低下速度を少なくとも $1/2$ 以下に抑制できる可能性が示された。一方、安全性の検討では ACEIs 服用に伴う副作用の発生頻度、種類を調査した。その結果、詳細な統計学的検討には至らなかったものの、Scr が 3.0mg/dL を超える症例であっても、ACEIs 服用前後における血清 K 濃度が正常範囲内にある患者では、比較的安全に ACEIs による治療を継続できる可能性を見出すことができた。

これらの結果は、第 1 章で行った ACEIs の有効性に関するメタ分析の結果が日本人にも適用し得るものであることを裏付けるとともに、ACEIs によってもたらされる有効性の程度を見積もった点で有用なものであると考えている。今後はさらに症例を増やし、安全性についても詳細な統計学的検討を行いたいと考えている。

謝辞

本研究にあたり、終始御終焉な御指導と御鞭撻を賜りました恩師 千葉大学大学院薬学研究院薬物作用研究部門高齢者薬物学講座医薬品情報学研究室教授 上田志朗先生に心より感謝申し上げます。

本論文審査にあたり、御指導と御校閲を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 五十嵐一衛教授(病態生化学)、堀江利治教授(生物薬剤学)、北田光一教授(病院薬学)、千葉寛教授(薬物学)に厚くお礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、有益な御指導と御助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院薬物作用研究部門高齢者薬物学講座医薬品情報学研究室助教授 佐藤信範助先生に深く感謝いたします。

本研究にあたり、貴重な御協力と御助言を賜りました千葉大学医学部附属病院 小川真氏、三愛記念病院 吉田弘道氏、千葉社会保険病院 家里憲二氏、塚原常道氏、長谷川茂氏、ならびに医療スタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

公私にわたり有益な御助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院 矢野眞吾教授(薬物治療学)、上野光一教授(高齢者薬剤学)、北里大学薬学部臨床薬学研究センター医薬品情報部門 望月眞弓教授、東邦大学薬学部薬品分析学教室 矢島毅彦教授、ならびに千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学研究室助手 山形真一先生に厚くお礼申し上げます。

本研究の共同研究者として惜しめない御助力を賜りました千葉大学大学院薬学研究院薬物作用学部門高齢者薬物学講座医薬品情報学研究室 田島優子氏、飯田絵美子氏に深く、心よりお礼申し上げます。

最後に、本研究を遂行するにあたり、貴重な御助言と御協力を頂きました千葉大学大学院薬学研究院薬物作用学部門高齢者薬物学講座医薬品情報学研究室の上島有加里氏、朴美貞氏、吉田綾子氏、Mohamed A. Ibrahim氏、千野朋子氏、橋本陽子氏、長田和士氏をはじめとする諸氏、ならびに卒業生 佐竹尚子博士、陳世銘博士に厚くお礼申し上げます。

参考文献

1. 第2章 医薬品情報の評価・解析. 薬学情報学, 新谷茂, 野口俊作, 角田喜治編, 薬業時報社, 東京, p49-62 (1999)
2. 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (1999年12月31日現在). 透析会誌 34, 1-31 (2001)
3. 山崎親雄: 慢性腎不全患者のQOL. 慢性腎不全のすべて - 2000, 腎と透析 49 臨時増刊号, 89-91 (2000)
4. 野島美久: 腎不全 never give up の時代へ. Medical Practice 19(3), p355 (2002)
5. 北岡建樹: 透析医療に要する医療費. 慢性腎不全のすべて - 2000, 腎と透析 49 臨時増刊号, 140-142 (2000)
6. 柴木宏実, 檜垣實男, 荻原俊男: ACE 阻害薬. medicina 37(3), 399-401 (2000)
7. Dahlof B., Pennert K., Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 5, 95-110 (1992)
8. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 157, 2413-46 (1997)
9. 平田泰信: 最初に処方する降圧薬 -どの様な場合に選択すべきか- 変換酵素阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬. Medical Practice 17(5), 827-831 (2000)
10. 猿田享男: 新ガイドラインに基づく降圧薬の選択. 臨床医薬 16(3), 250-258 (2000)
11. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. N Engl J Med 313(26), 1617-20 (1985)
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 329, 1456-62 (1993)
13. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. JAMA 271, 275-9 (1994)
14. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med 99, 497-504 (1995)
15. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy.

- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349,1857-63 (1997)
16. Guidelines Subcommittee of the Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2000) (2000)
 17. Bakris GL, Weir MR: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 160, 685-93 (2000)
 18. 阿部圭志: レニン - アンジオテンシン系とその阻害薬へのアプローチ. アンジオテンシン系降圧薬の新たな臨床 -ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬-, ヴァン メディカル, 初版, p13-14 (1996)
 19. 後藤淳郎: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬. *Medicina* 2000; 37(3):402-406.
 20. 佐藤武夫, 木村健二郎: 降圧薬の腎保護作用 - ACE 阻害薬, ARB, Ca 拮抗薬の使い分け -. *Medical Practice* 19(3), 467-474 (2002)
 21. Campbell DJ: Renin-angiotensin system inhibition: how much is too much of a good thing? *Intern Med J* 32, 616-20 (2002)
 22. 横尾隆, 川村哲也: 慢性腎不全の進展機序, 増悪因子. 慢性腎不全のすべて - 2000, 腎と透析 49 臨時増刊号, p25-27 (2000)
 23. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のすべて. 萩原俊男, 菊池健次郎, 猿田亨男, 和田邦男, 宮崎瑞夫編. 先端医学社, 第 1 版第 1 刷, p163 (1997)
 24. 伊藤貞嘉: 糸球体高血圧の成因 - 臨床への応用 -. *Medical Practice* 3(19), 397-399 (2002)
 25. 福井次矢, 青木則明監訳: EBM のためのデータ統合型研究 メタ分析, 決断分析, 費用効果分析の理論と実際. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 第 1 版 1 刷 (1999)
 26. Thompson SG, Pocock SJ: Can meta-analyses be trusted? *Lancet* 338(8775), 1127-30 (1991)
 27. Greenland S, Salvan A: Bias in the one-step method for pooling study results. *Stat Med* 9, 247-52 (1990)
 28. Greenland S, Longnecker MP: Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 135, 1301-9 (1992)
 29. Greenland S: Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 9, 1-30 (1987)
 30. Jenicek M: Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 42, 35-44 (1989)
 31. US Preventive Services Task Force. Guideline to Clinical Preventive Services. An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. Baltimore: Williams & Wilkins (1989)

32. 福井次矢: EBM 実践ガイド; 医学書院, 第1版第2刷, p86-90 (2000)
33. 奈倉勇爾, 高橋進: 慢性腎不全病気の分類と臨床病像. 慢性腎不全のすべて - 2000, 腎と透析 49 臨時増刊号, p31-33 (2000)
34. 川口良人: 慢性腎不全の概念. 慢性腎不全のすべて - 2000, 腎と透析 49 臨時増刊号, p12-17 (2000)
35. Seldin WD et al.: Consequences of renal failure and their management. *Disease of the Kidney*. In: Strauss MB, Welt LG, ed. Boston: Little, Brown & Co., p195 (1963)
36. Mantel N, Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute* 22, 719-748 (1959)
37. Robins J, Greenland S, Breslow NE: A general estimator for the variance of the Mantel-Haenszel odds ratio. *Am J Epidemiol* 124, 719-23 (1986)
38. Engels EA, Schmid CH, Terrin N, Olkin I, Lau J: Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis: an empirical study of 125 meta-analyses. *Stat Med* 19, 1707-28 (2000)
39. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. John Wiley and Sons, New York, p249-250 (1990)
40. Stornello M, Valvo EV, Scapellato L: Angiotensin converting enzyme inhibition in normotensive type II diabetics with persistent mild proteinuria. *J Hypertens Suppl* 7, S314-5 (1989)
41. Bauer JH, Reams GP, Hewett J, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of enalapril in patients with clinical diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 20, 443-57 (1992)
42. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al.: Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 354, 359-64 (1999)
43. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al.: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting- Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334, 939-45 (1996)
44. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ: Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 27, 489-95 (1996)
45. Becker GJ, Whitworth JA, Ihle BU, Shahinfar S, Kincaid-Smith PS: Prevention of progression in non-diabetic chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 45, S167-70 (1994)
46. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, et al.: ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Press* 4, 85-90 (1995)
47. van Essen GG, Apperloo AJ, Rensma PL, et al.: Are angiotensin converting enzyme inhibitors superior to beta blockers in retarding progressive renal function decline?

Kidney Int Suppl 63, S58-62 (1997)

48. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al.: Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non- diabetic chronic renal failure. *Bmj* 309, 833-7 (1994)
49. Cinotti GA, Zucchelli PC: Effect of Lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 16, 961-6 (2001)
50. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP: Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 5, 423-30 (1992)
51. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, et al.: Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42, 452-8 (1992)
52. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 35, 695-707 (2000)
53. Giatras I, Lau J, Levey AS: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 127, 337-45 (1997)
54. 名郷直樹: EBM 実践ワークブック - よりよい治療を目指して -, 南江堂, 第4刷, p43-47 (2000)
55. 折笠秀樹: 臨床研究デザイン 医学研究における統計入門, 真興交易医書出版部, 第1版第4刷, p95-111 (1998)
56. Anderson PJ, Critchley JA, Tomlinson B: A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cilazapril between Chinese and Caucasian healthy, normotensive volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 50, 57-62 (1996)
57. 坂口弘: 腎生検の病理, 診断と治療社, 改定第4版 (1996)
58. 井上圭三監修: 病態と薬物治療 (2) - 消化器・呼吸器・血液・泌尿器 -. 医療薬学II, 岩坪威, 上田志朗, 工藤一郎・山元俊憲編, 東京化学同人, 東京, 第1版第1刷, p262 (2000)
59. 平井敬子, 大政雅恵: Access 逆引き大全 500 の極意. 秀和システム, 東京, 第1版第1刷 (2002)
60. 平成12年4月版 保険薬事典 (薬効別薬価基準), 薬業研究会編, じほう (2000)
61. 高久史麿, 鴨下重彦監修: 治療薬マニュアル2002, 医学書院, 東京 (2002)
62. Goldberg IV: Electronic medical records and patient privacy. *Health Care Manag (Frederick)* 18, 63-69 (2000)
63. Montani S, Bellazzi R: Supporting decisions in medical applications: the knowledge management perspective. *Int J Med Inf* 68, 79-90 (2002)
64. Timmermans S, Angell A: Evidence-based medicine, clinical uncertainty, and learning to doctor. *J Health Soc Behav* 42, 342-359 (2001)

65. 坂本憲広: EBM における電子カルテの果たす役割. EBM ジャーナル 3(4), 33-38 (2002)
66. 宮川博, 内田俊也: 腎不全の増悪因子とその対策. Medical Practice 19(3), 401-404 (2002)
67. Bonsnes RW, Taussky HH: J Biol Chem 158, 581 (1945)
68. Levey AS, Perrone RD, Madias NE: Serum creatinine and renal function. Annu Rev Med 39, 465-90 (1988)
69. 柳井久江: 4 Steps エクセル統計, オーエムエス製作, 星雲社, 東京, 初版第 6 刷 (1999)
70. 縣俊彦: Q&A 統計の正しい利用と Evidence Based Medicine の発展に向けて, Q11. 基本医学統計学 その医学研究への応用, 中外医学社, 東京, 初版 1 刷, p173-177 (1997)
71. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J, Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. Lancet 2, 1326-8 (1976)
72. 森戸直記, 大場正二, 成田光陽: 尿酸プリン代謝. 腎と透析 49 臨時増刊号, p214-215 (2000)
73. Clark WF, Moist LM: Management of chronic renal insufficiency in lupus nephritis: role of proteinuria, hypertension and dyslipidemia in the progression of renal disease. Lupus 7, 649-53 (1998)
74. Klahr S: Progression of chronic renal disease. Nutrition 6, 207-12 (1990)
75. Washio M, Okuda S, Ikeda M, et al.: Hypercholesterolemia and the progression of the renal dysfunction in chronic renal failure patients. J Epidemiol 6, 172-7 (1996)
76. Ozdamar SO, Gucer S, Tinaztepe K: Hepatitis-B virus associated nephropathies: a clinicopathological study in 14 children. Pediatr Nephrol 18, 23-8 (2003)
77. 阿部圭志: 1. 高血圧治療におけるアンジオテンシン系薬の位置づけ. アンジオテンシン系降圧薬の新たな臨床-ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬-, ヴァン メディカル, 初版, 76-79 (1996)
78. 田部井薫: 急性腎不全の治療指針. Medical Practice 19(3), p453-458 (2002)
79. 14.10 腎不全. 内科学, 杉本恒明, 小俣政男編, 朝倉書店, 東京, 第 6 版, p310 (1998)
80. 阿部圭志: アンジオテンシン系薬の副作用とその対策. アンジオテンシン系降圧薬の新たな臨床-ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬-, ヴァン メディカル, 初版, 128-133 (1996)

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Terajima T, Yamagata S, Satoh N, Ueda S: Meta-analysis: serum creatinine level and the Effect of ACE inhibitors on renal outcomes in patients with renal insufficiency. P&T 28(2), 98-112 (2002) (in press)
2. Terajima T, Machida E, Yamagata S, Satoh N, Mochizuki M, Ueda S: Pilot study of the practical use of Internet in medical services: the questionnaire for pharmacists in Japan. YAKUGAKU ZASSHI 122(6), 419-427 (2002)
3. Terajima T, Machida E, Yamagata S, Mochizuki M, Satoh N, Ueda S: Investigation of the convenience of the Internet and the reliability of web-sites in retrieval of medical information in Japan - About medication for elderly patients with myocardial infarction-. Medical Informatics & the Internet in Medicine 21(6), 435-443 (2001)

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉大学教授（薬学研究院）	医学博士	上田志朗
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	五十嵐一衛
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	堀江利治
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	北田光一
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	千葉 寛