

氏 名	おくだ てつ 奥田 哲
学 位 の 種 類	博士（医学）
報 告 番 号	乙第 1739 号
学位授与の日付	平成 30 年 10 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）
学 位 論 文 題 目	Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium antagonist combination therapy on renal function in hypertensive patients with chronic kidney disease: Chikushi Anti-hypertension Trial - Benidipine and Perindopril (CHAT-BP) （慢性腎臓病を伴う高血圧患者におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬とカルシウム拮抗薬の併用治療が腎機能に及ぼす影響について Chikushi Anti-hypertension Trial - Benidipine and Perindopril (CHAT-BP)）
論 文 審 査 委 員	（主 査） 福岡大学 教授 三浦 伸一郎 （副 査） 福岡大学 教授 中島 衡 福岡大学 准教授 升谷 耕介

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

慢性腎臓病（CKD）における適切な血圧管理は、CKD 進行の抑制、心血管系合併症発症の軽減に有効である。CKD 患者の降圧治療は、糖尿病合併または蛋白尿陽性例に対しては、蛋白尿の減少や腎機能低下抑制の観点からレニン-アンジオテンシン系抑制薬が第一選択薬とされている。しかし、CKD 患者では降圧目標を達成するために多剤併用が必要となることが多く、CKD 患者における併用療法では、Ca 拮抗薬や利尿薬が推奨されている。

しかし、Ca 拮抗薬のチャネル特性の違いが糸球体濾過量（GFR）に及ぼす影響は明らかではない。

今回、我々は CKD 合併高血圧患者を対象として、多くの臨床試験より有用性が報告されている ACE 阻害薬であるペリンドプリルと L 型 Ca 拮抗薬のアムロジピンまたは T/L 型 Ca 拮抗薬であるベニジピンの併用療法の腎機能に及ぼす長期的な影響を検討するために、多施設共同前向き無作為化比較試験を実施した。

### 【対象と方法】

外来診察時の SBP が 130mmHg 以上かつ/または DBP が 80mmHg 以上で、CKD（尿蛋白定性（+）以上、eGFR 60min/mL/1.73m<sup>2</sup> 未満あるいは尿アルブミン 30mg/gCr 以上）を有する患者を対象とし

た。基礎薬である ACE 阻害薬（ペリンドプリル）を 4 週間以上投与し、降圧目標値（SBP 130mmHg 未満かつ DBP 80mmHg 未満）に達しない症例を無作為に、L 型 C 拮抗薬アムロジピン併用群または T/L 型 Ca 拮抗薬ベニジピン併用群に割り付け、2 年間経過観察した。

主要評価項目は eGFR の変化量とし降圧効果、尿アルブミン排泄量、尿蛋白定性に及ぼす長期的な影響を比較検討した。

## 【結果】

解析対象はエントリーされた 214 例のうち、基礎薬の投与により降圧目標を達成した症例などを除く 176 例（アムロジピン群 89 例、ベニジピン群 87 例）である。

### Study population and baseline characteristics

本試験の解析対象はエントリーされた 214 例のうち、基礎薬であるペリンドプリルの投与により降圧目標を達成した症例などを除く 176 例で、アムロジピン群 89 例、ベニジピン群 87 例であった。

### BP-lowering effect

試験終了時の試験薬の平均投与量は、アムロジピンが  $5.2 \pm 2.1$  mg、ベニジピンが  $5.3 \pm 2.1$  mg であった。試験開始時と比較し両群の SBP と DBP は 6 か月後より有意に低下した。また、心拍数は試験開始後 2 年間に渡り同様に推移した。

### eGFR effect

平均 eGFR の変化は、アムロジピン群で  $57.8 \pm 17.2$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $56.2 \pm 19.3$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p=0.113)、ベニジピン群で  $58.2 \pm 14.4$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $59.1 \pm 22.2$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p=0.316) と有意な変化は認められなかった。eGFR の変化量については、アムロジピン群で  $-1.58 \pm 10.1$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ベニジピン群で  $0.83 \pm 13.2$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> と両群間で有意差は認めなかった (p=0.170)。

しかし、糖尿病合併例の平均 eGFR の変化は、アムロジピン群で  $57.3 \pm 16.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $53.7 \pm 16.7$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p=0.005) と有意に低下したのに対し、ベニジピン群では  $59.1 \pm 27.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $61.2 \pm 37.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> (p=0.273) と腎機能を維持した。また eGFR の変化量については、アムロジピン群で  $-3.59 \pm 6.2$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ベニジピン群で  $2.08 \pm 17.7$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> と両群間で有意差は認めなかった (p=0.074)。

### 尿中アルブミン排泄量

平均尿中アルブミン排泄量の変化は、アムロジピン群で  $174.0 \pm 288.9$  mg/gCr から  $183.4 \pm 272.8$  mg/gCr (p=0.356)、ベニジピン群で  $157.2 \pm 275.4$  mg/gCr から  $129.3 \pm 236.3$  mg/gCr (p=0.231) と有意な変化は認められなかった。尿中アルブミン排泄量の変化量については、アムロジピン群で  $9.4 \pm 137.8$  mg/gCr、ベニジピン群で  $-27.9 \pm 221.5$  mg/gCr と両群間で有意差は認めなかった。

( $p=0.214$ )。

糖尿病合併例の平均尿中アルブミン排泄量の変化は、アムロジピン群で  $125.6 \pm 141.3 \text{ mg/gCr}$  から  $132.9 \pm 172.0 \text{ mg/gCr}$  ( $p=0.408$ )、ベニジピン群で  $215.2 \pm 360.9 \text{ mg/gCr}$  から  $306.0 \pm 195.4 \text{ mg/gCr}$  ( $p=0.389$ ) と有意な変化は認められなかった。尿中アルブミン排泄量の変化量については、アムロジピン群で  $7.3 \pm 106.1 \text{ mg/gCr}$ 、ベニジピン群で  $-19.8 \pm 292.1 \text{ mg/gCr}$  と両群間で有意差は認めなかった ( $p=0.379$ )。

#### 尿蛋白定性

尿蛋白定性の分類は、アムロジピン群では、(－)が 25 名、(±)が 4 名、(1+)が 10 名、(2+)が 8 名、(3+)が 2 名であったが、観察期間後は(－)が 33 名、(±)が 3 名、(1+)が 4 名、(2+)が 8 名、(3+)が 1 名と有意に改善した ( $p=0.023$ )。

ベニジピン群でも(－)が 25 名、(±)9 名、(1+)11 名、(2+)5 名、(3+)1 名から、観察期間後は(－)が 30 名、(±)12 名、(1+)7 名、(2+)2 名、(3+)0 名と有意に改善した ( $p=0.021$ )。

#### 【結論】

CKD 合併高血圧患者を対象に、ACE 阻害薬ペリンドプリルに併用する Ca 拮抗薬としてアムロジピンとベニジピンの腎機能に対する影響を前向きに比較検討した。主要評価項目である e-GFR は、両群ともに変動を認めなかった。しかし、糖尿病合併 CKD 患者において e-GFR はアムロジピン群では有意に減少したが、ベニジピン群では変動を認めなかった。糖尿病合併 CKD 患者でのベニジピンによる腎保護作用が示唆された。

### 審査の結果の要旨

本論文は、慢性腎臓病 (CKD) を伴う高血圧患者におけるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬とカルシウム拮抗薬の併用治療が腎機能に及ぼす影響について検討したものである。

#### 1. 斬新さ

近年の臨床試験で用いられるレニンアンジオテンシン系阻害薬は殆どがアンジオテンシン II 1 型受容体ブロッカー (ARB) であり ACE 阻害薬が用いられる機会は少ない。そして、レニンアンジオテンシン系阻害薬に追加するカルシウム (Ca) 拮抗薬として L/T/N 型 Ca 拮抗薬であるベニジピンを用いた試験は少なく、さらに ACE 阻害薬とベニジピンを組み合わせて 2 年間観察した研究はない。

本論文は、上記の点で斬新であると評価できる。

## 2. 重要性

本論文の内容は、CKD 合併高血圧において ACE 阻害薬（ペリンドプリル）の併用薬として L 型 Ca 拮抗薬（アムロジピン群）と L/T/N 型 Ca 拮抗薬（ベニジピン群）のどちらの組み合わせが腎予後に有用であるかを無作為に 2 群へ分類した前向き研究である点が重要である。

主要評価項目である推定糸球体濾過率（eGFR）は、アムロジピン群・ベニジピン群ともに変動を認めず、Ca 拮抗薬の違いによる eGFR の差はなかった。一方、糖尿病・CKD 合併高血圧患者において eGFR はアムロジピン群では有意に減少し、ベニジピン群では変動を認めなかった。しかし、糖尿病と CKD を合併する高血圧症例に対して L/T/N 型 Ca 拮抗薬であるベニジピンの有用性が示唆された点で重要であると評価できる。

## 3. 研究方法の正確性

研究デザイン、対象患者、プロトコル、無作為化、評価項目、計算式、解析方法ともに研究の正確性は十分で内容も妥当であったが主要評価項目に有意な結果が得られなかった。

## 4. 表現の明確さ

研究の目的、方法、結果、考察ともわかりやすく表現は十分に明確であった。

## 5. 主な質疑内容

Q：対象となった CKD の患者さんのステージを教えてください。

A：主に G1～3 であった。腎臓内科ではなく循環器内科に通院中の患者が多くなったため軽症例が多くなった。

Q：申請者の主な役割を教えてください。

A：協力して頂いた実地医家と Fax のやり取り、データ収集、解析、初稿、執筆などを主に行った。

Q：目標症例数をアムロジピン群 100 例、ベニジピン群 100 例とした設定の根拠はなんですか？

A：ペリンドプリルにカルシウム拮抗薬を追加することにより eGFR が改善する症例がベニジピン群で 70%、アムロジピン群で 50%と仮定した。パワーを 80%、有意レベルを 0.05 と考えると ACE 阻害薬にカルシウム拮抗薬を追加する際には合計 200 例の症例が必要であると考えた。

Q：乱数表を用いた場合の問題点と、それを排除する方法は何ですか？

A：乱数表を用いると症例が偏ることがあるので、それを防ぐために最小化法を用いる。

最小化法ではそれまでに 割り付けられた症例がどの層に割り付けられたかに従って、予後因子の群間差が小さくなるように割り付けを逐次的に決める方法である。今回はこの方法を用いずに割り付けたが、今後、同様に臨床研究を施行する際には適用したいと考える。

Q：eGFR の計算方法について、日本人の推算式と MDRD の推算式違いは何ですか？

A：MDRD の推算式はアメリカでアイソトープを用いたもので、日本人の場合はイヌリンクリアランスを用いた独自のものである。MDRD は健常人付近では精度が落ちるため CKD epi 式が作られた。今回の試験では軽症例が多かったので、日本人の推算式を用いたのは妥当と思われる。

Q：ベニジピンのアルドステロンの産生抑制作用を具体的に教えてください。

A：ベニジピンには T 型 Ca チャネルを抑制する効果がある。アルドステロンを産生する副腎皮質球状層にも T 型 Ca チャネルは発現しており T 型 Ca 拮抗薬によりアルドステロン産生が抑制され腎保護作用を示した可能性があると考えられる。

近年、ベニジピンにはアルドステロン合成酵素 CYP11B2 を抑制する効果も報告されている。アルドステロン合成過程で CYP11B2 をベニジピンが抑制することによりアルドステロン合成を抑えることができる可能性も考えられる。

Q：なぜベニジピンを選択したのですか？

A：日本で最も頻用されている Ca 拮抗薬は L 型のアムロジピンであるが、L 型に加えて T/N 型チャネルも抑制するベニジピンは L 型 Ca 拮抗薬と比較して腎予後を改善する可能性があると考えた。さらに先行研究で L/T/N 型 Ca 拮抗薬を用いたものは少なかったためベニジピンを選択した。

Q：eGFR の測定は開始時と終了時のみで途中（6、12 か月）はないんですか？

A：データが十分に揃わなかったので開始時と終了時のみとなった。実地医家をお願いすることの難しさを感じた

Q：なぜ基礎薬に ACE 阻害薬を用いたのですか？

A：近年の臨床研究に用いられているレニンアンジオテンシン系阻害薬は ARB がほとんどでありで ACE 阻害薬を用いた試験は少ないからである。

以上の質疑応答がなされ、申請者は適切に返答しており、本論文は平成 30 年 8 月 16 日の学位審査において学位論文に値すると評価された。