

日本大学臨床データウェアハウスを用いた  
後向き観察研究による降圧薬の副作用の検証  
-臨床データベースを用いた薬剤疫学研究-

日本大学医学部 臨床試験研究センター

西田弥生

申請年 2013 年

指導教員 浅井聡



日本大学臨床データウェアハウスを用いた  
後向き観察研究による降圧薬の副作用の検証  
-臨床データベースを用いた薬剤疫学研究-

日本大学医学部 臨床試験研究センター

西田弥生

申請年 2013 年

指導教員 浅井聡

## 目次

### 本文

序文	1
1 章 薬剤疫学とヘルスケアデータベース (参考論文 1)	2
1-1 データベースを用いた薬剤疫学研究	2
1-2 世界各国のヘルスケアデータベース	2
1-3 薬剤疫学の研究デザイン	4
1-4 有効性 (efficacy) と効果 (effectiveness)	4
1-5 信頼性の高い観察研究のために	5
1-6 バイアス軽減のための主な統計手法	6
1-7 臨床データベースを用いた疫学研究の実際	7
2 章 データベースを使用した降圧薬の副作用の検証	7
2-1 降圧薬のもつ降圧以外の有益な作用	7
2-2 研究例 1-降圧薬カンデサルタンの単剤治療が高血圧患者の脂質代謝に与える影響 (参考論文 2)	9
2-2-1 研究例 1-概要	
2-2-2 研究例 1-緒言	
2-2-3 研究例 1-対象と方法	
2-2-4 研究例 1-結果	
2-2-5 研究例 1-考察	

2-2-6	研究例 1-まとめ	
2-3	研究例 2-ARB 薬カンデサルタン単剤治療とオルメサルタン単剤治療が高血圧患者の脂質代謝に与える影響の比較（参考論文 3）	14
2-3-1	研究例 2-概要	
2-3-2	研究例 2-緒言	
2-3-3	研究例 2-対象と方法	
2-3-4	研究例 2-結果	
2-3-5	研究例 2-考察	
2-3-6	研究例 2-まとめ	
2-4	研究例 3-2 型糖尿病併発高血圧患者における ARB 単剤投与と Ca 拮抗薬単剤投与による血清血液検査値への影響の比較（主論文）	20
2-4-1	研究例 3-概要	
2-4-2	研究例 3-緒言	
2-4-3	研究例 3-対象と方法	
2-4-4	研究例 3-結果	
2-4-5	研究例 3-考察	
2-4-6	研究例 3-まとめ	
2-5	研究例 4-トリクロルメチアジドが血清電解質や尿酸値に及ぼす影響（参考論文 4）	27
2-5-1	研究例 4-概要	
2-5-2	研究例 4-緒言	
2-5-3	研究例 4-対象と方法	
2-5-4	研究例 4-結果	
2-5-5	研究例 4-考察	

2-5-6 研究例 4-まとめ	
2-6 考察	32
2-7 この研究の限界	33
まとめ	34
謝辞	35
略語	36
主論文の基幹となる論文・参考論文リスト	37
表	38
図	58
図説	62
引用文献	63
研究業績	74

## 序文

近年欧米において大規模臨床データベースを用いた研究が発展してきている。大規模臨床データベースを用いた後向き観察研究は、ランダム化臨床試験と比較して短期間に結果がでること、比較的成本をかけずに様々な解析を行えること、患者への侵襲性が低いこと等、多くのメリットがあり、薬剤の研究に用いる場合には副作用の予測や市販後調査のシミュレーションを速やかに行えるという利点がある。しかし、日本では臨床データベースの整備の遅れから、この分野の研究はまだ発展途上である。日本大学ではかねてから医療の進歩と医療サービスの更なる向上を目指し、日常診療の情報を活用するための研究に取り組んでおり、2004年には臨床データウェアハウス（Clinical Data Warehouse: CDW）である、日本大学臨床データマネジメントシステム（Nihon University School of Medicine Clinical Data Management System: NUSM's CDMS）を構築した。このシステムには、血液、臨床化学、尿、免疫血清等の検査情報や診断情報、投薬情報などが匿名化されて蓄積されており、個人情報に配慮しつつ日常診療の情報を臨床研究に利用することができる。2013年10月現在このシステムには約227万人分の患者プロフィール、約112万人分（レコード数約2050万件）の病歴データ、約56万人分（レコード数約2900万件）の薬剤処方データ、約23万人分（レコード数約1180万件）の注射薬処方データ、約70万人分（レコード数約3億5000万件）の臨床検査データが蓄積されており、統計的に信頼性の高い解析を行うのに十分な情報量を有している。この豊富なデータを利用し、我々はこれまで降圧薬のもつ降圧効果以外の作用（add-on effect）に注目した研究を国際誌に発表してきた（主論文、参考論文1、2、3、4）。このような日常診療の医療情報を基にした臨床データベースを用いた観察研究は、限られた環境下で行われているランダム化臨床試験（Randomized clinical trials: RCTs）では把握しきれない実際の臨床現場での薬剤の効果、いわゆる effectiveness の検証に有用である。

本論文では、臨床データを用いた観察研究の有用性を検証するため、1章でデータベースを用いた研究の現状についての概要を述べ、2章で臨床データウェアハウスの活用例として我々がこれまで発表した薬剤疫学研究を紹介し、NUSM's CDMSのように研究のための利用を前提として構築された臨床データベースは十分実用可能なレベルであり簡便に effectiveness を検証するうえで有用であることを示した。

## 1 章 薬剤疫学とヘルスケアデータベース（参考論文 1）

### 1-1 データベースを用いた薬剤疫学研究

薬剤疫学は人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問であり、観察研究による個々の薬剤ごとの副作用、効果対リスクの比、薬剤の利用率、費用効率等の評価等も薬剤疫学に含まれる。近年、国内外で大規模臨床データベースを用いた薬剤疫学研究が急速に普及してきている。データベースを用いた研究はランダム化臨床研究（Randomized clinical trials: RCTs）と比較して、大規模な「Real world」のデータを得られ、低コストかつ短期間でバラエティに富んだ解析を行うことができるという利点がある。他にも長期間のフォローアップが可能であり、ごく稀な有害事象や長期投与で初めて起こる副作用を観察することができること、すでにあるデータを活用するため日常診療の妨げにならずに研究を行えることなど、データベースを用いた後向き観察研究の強みは多岐にわたっている。後向き観察研究は、特に大規模なデータベースを使用した場合には、日常診療での治療効果を評価できるという点で RCTs で得られたエビデンスをサポートすることができるが、データ入力時の分類ミスなどデータの正確さと精度への懸念、欠損値や測定できない交絡因子が存在する可能性、メディカルレコードとレセプトデータ等、データソースの違いによりデータの構成要素が異なること、データベースによりデータの品質にばらつきがあることなど、いくつかの制限もある（表 1）。これらの制限のため、観察研究のエビデンスは RCTs より信頼性では劣るとされている（1, 2, 3, 4）。近年、データベースを用いた後向き観察研究のバイアスを補正し、精度を RCTs に近付けるため、傾向スコア（propensity score: PS）法等の強力な統計手法が発展してきており、ガイドラインも整備されつつある（5, 6, 7, 8）。我々はこれまでデータベースを用いた観察研究により、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II type 1 receptor blocker: ARB）をはじめとする、様々な薬剤の隠された副作用を評価してきた。本章では、我々が行ってきた研究をまとめて報告するとともに、データベースを用いた研究の利点や制限、そしてそれをカバーするための統計手法について述べる。

### 1-2 世界各国のヘルスケアデータベース

近年ヘルスケアデータベースを用いた観察研究が急速に発展してきている。欧米をはじめとする海外では、表 2 に示すようにすでに多くの公立や民営の大規模データベースが整備・公開され、広く利用されている（2, 3）。しかし日本ではまだデータベースを用いた研究の認知はあまり進んでいない。この理由としては、主要なデータベースの多く



は欧米に集中しており、日本では病院単位の小規模なデータベースは整備されつつあるが国家規模の大規模なデータベースはまだ発展途上であること、欧米諸国では科学研究の一分野として確立している薬剤疫学の概念が、日本ではまだまだあまり浸透していないことがあげられる。臨床データベースの適切な運用には、まず利用目的に合わせたデータベースの構築が必要である。医療情報利用法には、本来の目的である患者の診断や治療のために利用する一次利用と、臨床医学研究等、本来の目的以外のことに利用する二次利用がある。データベースを用いた薬剤疫学研究はこの医療情報の二次利用に該当するが、二次利用のためには診療情報をただ蓄積するだけでなく、データベース間で単位や日付型、レコード長の統一などのデータの標準化やデータクリーニングが必要となり、単純な電子カルテの導入だけではなかなか二次利用に発展しづらい。ここ数年で現在日本でも一般社会法人ナショナルデータベース（National Database: NDB）（9）の設立や、厚生労働省が主導する、医療情報の電子化・標準化プロジェクトである厚生労働省電子的診療情報交換推進事業（SS-MIX）（10）等、国主導で大規模データベースを作成し医療情報を共有する基盤作りを始めようという動きも出ているが、2013年現在データの標準化のための指標を作成する審議がはじまったばかりであり、公的大規模臨床データベースを実用レベルで運用するためには未だ課題が多い。

一方日本大学では、独自のプライベート臨床データベースとして、大学傘下の3病院、日本大学医学部付属板橋病院、駿河台日本大学病院、日本大学医学部付属練馬光が丘病院（2012年3月31日をもって運営終了）の日常診療のデータを、業務の妨げになることなく半自動的に収集するシステム、日本大学臨床データウェアハウス（Nihon University School of Medicine's Clinical Data Warehouse: NUSM's CDW）を作成し、2004年から運用を開始している。このシステムでは病院情報システムの医事情報、検査情報、薬剤オーダーリング情報等を統合して一元管理しており、個人情報の保護のために患者データは匿名化されて格納されている。2013年10月現在までに収集・格納されたデータ量は約227万人分の患者プロフィール、約112万人分の病歴データ、約70万人分の検査履歴情報、約56万人分の薬剤オーダーリング情報、約23万人分の注射薬オーダーリング情報である（表3）。2013年10月現在、検査履歴は15年分、薬剤と注射薬オーダーリング履歴は9年分のデータが蓄積しており、投薬と検査結果との関係についても長期間の追跡を行うことが可能である。このNUSM's CDWの特色の一つは、診療情報の二次利用を目的として構築された臨床データベースであるということである。そのため研究者がそのまま研究に利用できる形態でデータが蓄積されており、研究補助のツールとして

非常に有用である。日本では1、国民皆保険制度が充実しているというメリットがあるため、患者の経済事情にかかわらず誰もが均質な診療を受けられる、2、医療制度の質が高いため受診すること自体へのハードルが低く、豊富な検査情報や処方情報を収集することが可能である、3、ほぼ単一民族であるため人種によるデータのばらつきが少ない、等の理由により、海外以上に良質な臨床データベースを作る地盤が整っている。NUSM's CDWのように二次利用を目的として適切に構築された臨床データベースを用いれば、日常診療のデータを高い精度で簡便に用いることができることから、診療の質の向上を目的とした医療者の研究だけでなく、製薬企業等にとっても新規治験のためのパイロット研究や、いわゆる第IV相試験である市販後調査等にも利用することができ、様々な形で社会貢献を行うことが可能である。本論文の第二章では、NUSM's CDWを用いて行った研究例を紹介し、適切に構築された臨床データベースは十分に実用可能であり、臨床データベースを用いた観察研究が有用であることを証明する。

### 1-3 薬剤疫学の研究デザイン

疫学研究は大きく前向き研究 (prospective study) と後向き研究 (retrospective study) に分かれる。研究を開始してから新たに起こる事象について調査するのが前向き研究であり、すでに行われた過去の事象について調査するのが後向き研究である。後向き研究はさらに症例対照研究 (case-control study) と後向きコホート研究に分かれる。症例対照研究は起こった事象の原因と考えられる要因への暴露状況を過去にさかのぼって調査する研究であり、後向きコホート研究は過去の暴露状況の違いにより割り付けした集団を「現在」へ向かって追跡調査していく研究手法である。その他の区分として研究者が積極的に治療法に介入する介入研究と、研究者は積極的な介入を行わずに対象患者の日常的な診療を観察する観察研究が存在する。代表的な介入研究は前向き研究であるRCTsであり、信頼性の高い研究デザインとして広く行われている(11)。データベースを用いた研究は、過去の事象を利用する研究であるため後向き研究として位置づけられる。また、過去に遡った調査であるという性質上、観察研究でもある。

### 1-4 有効性 (efficacy) と効果 (effectiveness)

薬物治療をはじめとする、治療法の評価には「有効性 (efficacy)」と「効果 (effectiveness)」という2つの軸がある(4, 5, 6, 7)。efficacyはRCTsでおこなわれているように、ごく限られた集団の中で、患者背景等をそろえた理想的な条件下で検証される。一方

effectiveness は、様々な患者背景や投薬状況、既往歴をもつ集団の中で、平均的な診療下にある実際の臨床現場、いわゆる「Real world」の条件下で検証される。データベースを用いた観察研究を行う意義の一つは、この effectiveness を検証できる、ということである。近年、日本臨床薬理学会を中心に本邦でも徐々にこの薬剤の effectiveness に注目した比較効果研究（comparative effectiveness study）の概念が広まりつつある。RCTs が研究の gold standard であることには疑いはないが、それはあくまでも実験的な「きれいな」条件下での薬剤の有効性の評価である。現実の診療下では、様々な併用薬や生活習慣、年齢、性別、既往歴を含め、多くの交絡因子の影響が無視できない。そのため、実際の診療情報を基にした comparative effectiveness 研究を行い、様々な状況下での治療法や薬剤の効果を検証することは、薬剤を適正使用するうえで今後ますます重要になってくると考えられる。

#### 1-5 信頼性の高い観察研究のために

代表的な前向き研究である RCTs は、データの偏りを防ぐために被験者を無作為（ランダム）に割りつけて実施する試験であり、治療効果について研究する場合によく使用される（12）。RCTs が臨床研究のいわゆる「gold standard」であることに疑いの余地はないが、一方で RCTs には以下のような問題点もある。1、研究に膨大な時間と費用がかかること。2、研究のために患者の治療方針に介入する必要がある、侵襲性の問題があること。3、1、2の理由により、研究に十分な数の被験者を集めることが困難であること。その他にもインフォームド・コンセントや個人情報の保護の問題もあり、RCTs の適正な実施には困難が伴う。これに対し、後向き研究であるデータベースを用いた観察研究は、以下のような利点がある。1、すでにデータベースに蓄えられている情報を用いることで、時間も費用もそれほどかけずに様々な研究を行えること。2、データベースへの診療情報の移行は日常業務を妨げることなく機械的に行われており、長期間のデータ収集が可能であること。3、日常診療のデータから収集した情報を活用するため、患者の治療方針に積極的に介入することなく研究を行えること。4、「実験的」な研究ではなく、様々な薬剤との相互作用も含めた「日常診療」のデータを用いることができること。これにより、倫理的な面から RCTs で困難な副作用や有害事象の評価などを研究できる。5、蓄えられた膨大なデータから、研究に十分な数の被験者の情報を収集できること。さらに、連結不可能匿名化された情報については、新たにインフォームド・コンセントを受けることなく研究に用いることが可能である（表2）（2, 4, 6, 13）。このよ

うにデータベースを用いた研究は幅広い分野で様々な研究を行うことを可能にする、多くの利点を持っている。しかし一方で、観察研究はデータの信頼性という点でRCTsに劣るとされている。この理由は、データ自体の精度に懸念があること、過去に遡って交絡因子を把握することが困難であるため、データに偏り（バイアス）がある可能性があることなどがあげられる（表2）（6, 13, 14）。しかし近年では、強力な統計手法によりバイアスを軽減することが可能になり、後向き研究でも信頼性の高い研究を行えるようになってきている（2, 15）。さらに、近年ではISPE's Good Pharmacoepidemiology Practices（1）、ISPOR's Good Research Practices for Comparative Effectiveness Research（5, 6, 7）、GRACE's Good Research for Comparative Effectiveness（4）等、臨床データベースを用いて高水準の研究を行うためのためのガイドライン・ガイダンスが整備されてきており、信頼性の高い観察研究を行うためのサポートが進んできている。

#### 1-6 バイアス軽減のための主な統計手法

前述の通り、後向き観察研究ではランダム化等の処理を行っていないため、群間でデータの選択バイアスが大きくなる傾向がある。そのため、強力な統計処理を行うことにより、選択バイアスを補正する必要がある。傾向スコア法は、ランダム化されていない観察研究において、選択バイアスを調整する手法として近年一般的になってきており（16）、臨床研究だけでなく疫学研究や経済学、保険事業等にも広く使用されている。傾向スコア法とは1983年RosenbaumとRubinによって紹介された、「複数の共変量を一つの変数にまとめる」統計手法である（17, 18）。交絡因子となりうる複数の共変量を傾向スコアという一つの変数に落とし込むことで、様々な潜在的交絡因子を一次元化して取り扱うことが可能になる（図1）。この傾向スコアを基準にしたマッチングや重みづけによって群間のバイアス補正を行う。傾向スコアの算出にはロジスティック回帰分析を用いる。近年の医療分野では、傾向スコアの近いもの同士をマッチングさせて対となるデータを抽出した後にデータを解析する傾向スコアマッチング法が主流な手法であり、目的に合わせて適切なマッチングを行うための様々なプログラムが公開されている（19）。その他の傾向スコア法としては、傾向スコアの逆数を重みづけに用いるInverse Probability of Treatment Weighted（IPTW）法や、傾向スコアによって区分された層別化解析、傾向スコアを多変量解析の共変量として使用する手法などが、医療分野でよく使用されている（18, 20, 21, 22）。時間依存的な交絡因子によるバイアスの補正法としては、前述の傾向スコアを重みづけに用いたIPTW法が知られている（21, 22）。しかし共変量

の選択には明確な基準は存在しておらず、また、観測できない共変量は補正できないため、それらがアウトカムに影響を与え、因果関係の推定を行う上で隠れたバイアスが残る可能性もある (22)。そのため共変量の選択は研究をデザインする上で非常に重要である。

## 1-7 臨床データベースを用いた疫学研究の実際

欧米諸国では臨床データベースの整備と、バイアス軽減のための統計手法の発達により、信頼性の高い後向き観察研究を行うのに十分な環境が整えられつつある。それに伴い、いわゆる一流誌と呼ばれる学術雑誌にも、データベースや過去のカルテ情報から患者情報を収集して実施された後向き観察研究が掲載されるようになってきた。JAMA では 2001 年に傾向スコアマッチングを用いた後向き観察研究によりアスピリン投与による死亡リスク減少が報告され (23)、New England Journal of Medicine では 2005 年に傾向スコアマッチングを用いた後向き観察研究による  $\beta$ -blocker の術前使用の有効性が報告されている (24)。これらの論文を皮切りに、近年臨床データベースから情報を収集し、傾向スコアを用いてバイアスを補正した後向き観察研究が一流誌に掲載される機会が増えている (25)。

本邦でも、国レベルの大規模臨床データベースの整備は遅れているものの、病院単位での臨床データベースは徐々に整備されてきている。日本大学ではいち早く臨床データベースとその運用システムの構築を進めてきたため、2013 年現在すでに信頼性の高い研究を行うのに十分な量のデータを蓄えており、現在までにデータベースから収集した情報を基にしたいくつかの論文を発表している。表 4 は NUSM'S CDW のデータベースを用いて行われた研究の一覧表である。2 章では、筆者が著した、または密接に関わったこれらの研究のうち、降圧剤の副作用について検討した 4 研究に焦点を当てて紹介する。

## 2 章 データベースを使用した降圧薬の副作用の検証

### 2-1 降圧薬のもつ降圧以外の有益な作用

三大成人病として知られている高血圧、糖尿病、脂質異常症は、脳血管疾患や腎障害のリスクファクターであり、合併によりそのリスクはさらに増大する。日本の 30 歳以上の成人を対象にした平成 22 年度の国民健康栄養調査では、男性の 60%、女性の 44.6%

が高血圧有病者、男性の17.4%、女性の9.6%が糖尿病を強く疑われる者、男性の22.3%、女性の17.7%が脂質異常症が疑われる者であり、その割合は年々増加する傾向にあると報告されている(26)。このように、日本人の高血圧、糖尿病、脂質異常症の罹患率は高く、なかでも高血圧患者の割合は非常に高く、高血圧患者のなかで継続的な降圧治療を受けている患者の割合は男性66.2%、女性74.4%と、降圧薬を服用している患者も多い(26)。高血圧患者は糖尿病や脂質異常症の合併により腎障害や脳血管・心血管疾患のリスクが増大するため、降圧薬に脂質代謝や糖代謝への影響があるかどうかを検証することは、臨床医が薬剤の選択をする上で重要であると考えられる。

近年様々な大規模臨床試験から、レニン-アンジオテンシン(Renin-angiotensin system, RAS)系降圧薬のARBは心血管保護や腎保護、糖尿病の新規発症の抑制など、様々な効果を持つことが明らかになってきた。例をあげるとLIFE(Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) studyではARBであるロサルタンを投与された左室肥大の高血圧患者は、 $\beta$ 遮断薬を投与された患者と比較して心血管死のリスクが有意に低いことが(24)、IDNT(Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)では、ARBであるイルベサルタンを投与された2型糖尿病性腎症患者はカルシウム拮抗薬(Ca拮抗薬)であるアムロジピンを投与された患者やプラセボ群と比較して腎障害の発症率が有意に低かったこと(28)が明らかになっている。他にもバルサルタンを用いた研究ではVal-HeFT(Valsartan Heart Failure Trial)では慢性心不全患者においてバルサルタン投与群はプラセボ群と比較して死亡率と合併症率が有意に低く、心不全の症状が改善すること(29)、VALUE(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) studyでは高リスクの高血圧患者において、アムロジピン群と比較してバルサルタン群では糖尿病新規発症リスクが有意に低いことが示された(30, 31)。カンデサルタンについてはACCESS(Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) studyでは脳卒中後の急性期にカンデサルタンの投与をうけた患者は死亡率や心血管・脳血管イベントの発症率が有意に減少することが(32)、CHARM-Overall(Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Overall)では慢性心不全患者においてカンデサルタンを投与された患者の心血管死や心不全による入院が有意に減少することなどが示されている(33)。このように、大規模臨床研究により降圧薬のもつ「よい副作用」が次第に明らかになりつつあるが、これらの研究では主にイベント発生について焦点を当てており、検査値そのものへの影響について検証した研究はあまり多くは無い。

今回我々は降圧薬のもつ新たな可能性を探るために、高血圧患者において、1、ARB

単剤治療による脂質代謝系検査値の経時変化の観察、2、ARB 間での血液検査値の比較、3、ARB と他の作用機序の降圧薬との間での血液検査値の比較、4、サイアザイド系降圧利尿薬が血液検査値に与える影響の観察、という 4 つの研究を行い、降圧薬の単剤治療や併用治療が高血圧患者の血液検査値にどのような影響をあたえるか、データベースを用いた後向き観察研究により検討した。

## 2-2 研究例 1-降圧薬カンデサルタンの単剤治療が高血圧患者の脂質代謝に与える影響 (参考論文 2)

### 2-2-1 研究例 1-概要

この研究の目的は ARB のひとつであるカンデサルタンの単剤投与が高血圧患者の血清脂質代謝系検査項目へ与える影響を検討することである。我々は NUSM's CDW を用いて、軽度～中等度の高血圧患者のなかからカンデサルタン単剤治療を新たに始めた患者を選出し、投与開始から 12 カ月までの期間で脂質代謝に関連する血清血液検査値の経時変化を観察した。収集された血清血液検査値は 405 人分のトリグリセリド値 (TG)、440 人分の総コレステロール値 (TC)、313 人分の HDL コレステロール値 (HDL-C)、304 人分の LDL コレステロール値 (LDL-C) であった。解析には IPTW 法によりバイアス補正した混合効果モデルを用いた。解析の結果、カンデサルタン投与開始後 6～9 カ月の期間、血清中の HDL-C が投与開始前と比較して有意に減少していた ( $p < 0.05$ )。その他の期間は HDL-C 値の有意な変化はなかった。この一時的な HDL-C の減少は女性でのみ見られ、男性では有意な変化が見られなかった。TG, TC, LDL-C については投与開始前と比較して全ての期間で有意な変化は見られなかった。男性では HDL-C への影響は見られないこと、TG, TC, LDL-C への影響がみられなかったことから、カンデサルタンは高血圧患者の脂質代謝にそれほど悪影響は与えず、安全に使用できる薬剤であると考えられる。

### 2-2-2 研究例 1-緒言

3 大成人病の一つとして知られる高血圧は、心筋梗塞や腎機能障害の大きなリスクファクターであり、他の 3 大成人病である脂質異常症、糖尿病との合併によりそのリスクはさらに増大することが知られている。日本国内では平成 22 年度の国民健康・栄養調査結果によると 30 歳以上の高血圧の有病者の割合は男性で 60.0%、女性で 44.6%、脂質異常症を疑われる者の割合は男性で 22.3%、女性で 17.7%であり、どちらの疾患も高い割合で罹患が見られる。さらに同調査では高血圧患者のなかで継続的な降圧治療を受

けている患者の割合は男性 66.2%、女性 74.4%という結果がでており、国内で降圧薬を服用している患者は非常に多いと考えられる (26)。世界的にも近年高血圧症と脂質異常症を併発している患者が増加してきていることが知られており、米国では高血圧患者の 64%以上が脂質異常症を併発しており、その逆に脂質異常症患者のうち 47%以上が高血圧を併発しているという報告がある (34, 35)。このように、高血圧と脂質異常症の合併患者が増加しつつあることや降圧薬を服用している高血圧患者が非常に多いことから、今後降圧薬の服用が脂質代謝へ与える影響を検証することがますます重要になってくると考えられる。近年、降圧薬が降圧以外にも臓器保護等のよい効果をもつことが明らかになりつつあるが (30, 31, 36)、ARB の単剤長期投与による高血圧患者の脂質代謝検査項目への影響については、まだあまり研究されていない。我々は過去に、ARB の単剤長期投与が糖代謝に与える影響を与えることを示した (37)。糖代謝と脂質代謝は密接にかかわっていることから、ARB の多面的な作用は脂質代謝にも及んでいるかもしれない。ARB の一つであるカンデサルタンは、過去の臨床研究から、3 大成人病との関連も指摘されている心血管疾患による死亡リスクを減少させることが明らかになっている (32,33)。それゆえ、我々はこの研究で ARB であるカンデサルタンの単剤投与が高血圧患者の脂質代謝へどのような影響を与えるかを検討した。

## 2-2-3 研究例 1-対象と方法

### (1) データ抽出

NUSM's CDW を用いて、20 歳以上の軽度～中等度の高血圧患者のなかで、2004 年 9 月 1 日から 2009 年 10 月 31 日までの期間に初めてカンデサルタンシレキセチル単剤による降圧治療を始めた患者のうち、降圧効果が安定したと考えられる 4 週以上の治療を行った患者 483 名の診療情報を収集した。カンデサルタンの用量範囲は 1～12mg/日で、そのうち 93.5%は 2～8mg/日であった。脂質異常症治療薬を過去に使用したことのある患者と、カンデサルタンによる単剤治療開始前 3 ヶ月以内にカンデサルタン以外の降圧剤 (カンデサルタン以外の ARB, Ca 拮抗薬, ACEI, 利尿薬,  $\beta$  遮断薬,  $\alpha$  遮断薬,  $\alpha+\beta$  遮断薬, 中枢性交感神経抑制薬, 血管拡張薬) を使用した患者は研究対象から除外した。さらに HbA1c (JDS 値) が 8.0%以上の血糖コントロールが非常に悪い患者も研究から除外した。研究対象の診療情報は、性別、カンデサルタン単剤治療による治療開始時の年齢、カンデサルタン単剤治療による治療期間、糖尿病診断歴の有無 (日本糖尿病学会の基準による) と、脂質代謝系血清血液検査値 (TG, TC, HDL-C, LDL-C) を含めた。最終的に収集された血清血液検査値は 405 人分の TG 値、440 人分の TC 値、313 人分の HDL-C 値、304 人分の LDL-C 値であった (図 2)。この研究に関する患者情報と診療情報の取り扱いは日本大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た上でガイドラインに則し



て行った。

## (2) 統計解析

治療期間は、カンデサルタン単剤治療を開始した日を起点とした日数、ベースライン期間（治療開始の3カ月前から治療開始まで）と0～3M（治療開始から3カ月未満）、3～6M（3カ月以上から6カ月未満）、6～9M（6カ月以上9カ月未満）、9～12M（9カ月以上12カ月未満）で分類した。この研究は後向き観察研究であるために患者群はランダムに選択されておらず、検査をうけるタイミングも各患者ごとに異なるため、群間で選択バイアスが生じる可能性がある。またこの研究の目的は薬剤の投与による経時変化を観察することであり、患者群自体が時間に依存した交絡因子の影響を受ける可能性がある。この選択バイアスや時間依存の交絡因子の影響を減らすため、我々はIPTW法という手法を用いた。IPTW法は時間に依存した交絡因子等、それ自身が治療に影響を与える因子のバイアス補正のために用いられる手法で、傾向スコアの逆数を重みづけに用いた補正法である。傾向スコア法とはRosenbaumとRubinにより紹介された手法であり、傾向スコアは交絡因子を共変量に含めたロジスティック回帰分析を用いて算出される(7, 20)。傾向スコアを用いた手法としては、2群間の選択バイアス補正手法であるマッチングをはじめ、様々な統計手法が編み出されている(22)。今回の解析で我々が用いたIPTW法はLeslieらによって紹介された手法で(38)、傾向スコアの逆数を重みづけに用いた混合効果モデルを使用している。この手法は以下の3ステップで行われる。

- 1、潜在的なセレクションバイアスを共変量に含めたロジスティック回帰分析により、各治療期間に対する傾向スコアを算出する。今回は性別、年齢、糖尿病歴を共変量に加えた。
- 2、IPTWに用いる重みづけの値を算出するために、傾向スコアの逆数を求める。
- 3、傾向スコアの逆数を重みづけにした混合効果モデルにより結果変数に対する共変量の影響を検討する。今回の研究では結果変数に各血液検査値を置き、各血液検査値に対する共変量（性別、年齢、糖尿病歴治療期間）による影響を検討した。固定効果の自由度を求めるためにはKenward-Roger法を用いた。また、baselineと各治療期間の値の平均の比較にはDunnett法による多重比較を用いた。統計的有意水準は $p$ 値 $<0.05$ とした。全ての統計解析はSAS 9.1.3（SAS Institute Inc., Cary, NC）を用いた。

### 2-2-4 研究例 1-結果

#### (1) 患者背景

今回の研究では、カンデサルタンによる単剤治療を受けており、脂質異常症治療薬を

服用したことがない高血圧患者 483 名の診療情報を収集し、解析を行った。その結果得られた血清血液検査情報は TG 値 1114 件 (405 人分)、TC 値 1204 件 (440 人分)、HDL-C 値 708 件 (313 人分)、LDL-C 値 781 件 (304 人分) であった (図 2)。表 5 には患者背景の詳細を示す。患者全体の約 36% が女性であり、糖尿病罹患率は約 47% であった。カンデサルタン単剤投与による治療開始時の平均年齢は約 61 歳であった (表 5)。

## (2) 共変量と脂質代謝系検査値との関係

表 6 は IPTW による補正後の Type III 平方和による、各検査値と各共変量との間の関係の有無を示している。この結果から、HDL-C の値と性別、カンデサルタン単剤治療期間との値の間には関連があることが分かった。HDL-C の値と年齢、糖尿病歴との間には関連はなかった。TG の値と性別との間には関連があるが、年齢、糖尿病歴、治療期間との間には関連はなかった。TC の値と性別との間には関連があるが、年齢、糖尿病歴、治療期間との間には関連はなかった。LDL-C の値は全ての共変量との間に関連はなかった。以上のことからカンデサルタン単剤治療は HDL-C の減少に関係があるが、脂質代謝全体としての影響は小さいことが分かった。

表 7 は各検査値の投与前と各治療期間の比較を示している。HDL-C の値は投与前と比較して治療期間 6~9M の期間で有意に減少した。他の 0~3、3~6、9~12M の期間には投与前と比較して有意な変化はなかった。TG、TC、LDL-C の値については、投与前と比較してどの治療期間も有意な値の変化はなかった。

HDL-C 値は治療期間だけでなく性別による影響も受けることから、男女別にクラスター化した解析も行った (表 8)。その結果女性では HDL-C 値は治療期間 6~9M で投与前と比較して減少したが、男性では有意な変化はなかった。男女どちらの群も治療期間を通して HDL-C の平均値が基準値以下に下がることはなかった (図 3)。

## 2-2-5 研究例 1-考察

この研究で我々はカンデサルタンによる単剤治療を受けた患者の、投与開始から 12 カ月までの脂質代謝系血清血液検査値の変化を検討した。その結果カンデサルタン投与開始後 6~9 カ月の期間、血清中の HDL-C が投与開始前と比較して有意に減少した。この一時的な HDL-C の減少は女性でのみ見られ、男性では有意な変化が見られなかった。TG、TC、LDL-C については、カンデサルタンの投与前後で有意な変化は見られなかった。このことからカンデサルタンの女性への長期投与は一時的な HDL-C 減少という、あまり望ましくない副作用を引き起こすことが分かった。しかし HDL-C 以外の脂質代謝系

検査項目には影響がなかったこと、HDL-C の平均値自体は基準値内であったこと、HDL-C の減少は一過性で、女性でのみ起こるという非常に限定的な副作用であることから、この副作用は臨床的に問題になるほどではないと考えられる。それゆえ、カンデサルタンは少なくとも投与開始から 12 カ月の間は脂質代謝にそれほど影響なく、安全に使用できる薬剤であると思われる。

ARB は高い降圧効果とコストパフォーマンスの良さ、様々な臓器保護効果等の降圧効果以外の良い副作用があることから、第一選択薬として広く使われている。ARB の人間への長期投与による脂質代謝への作用についての研究はまだ少ないが、ARB は脂質代謝に影響がないという報告がいくつかある。高血圧患者において 2 週間のカンデサルタン投与後の血清 TG, TC, HDL-C, LDL-C 値を投与前と比較したところ、有意な変化は見られなかった (39)。2 型糖尿病を併発する高血圧患者において 8 週間のカンデサルタン投与後の血清 TG, TC, HDL-C 値を投与前と比較したところ、有意な変化は見られなかった (40)。2 型糖尿病を併発する軽度高血圧患者において 12 週間のカンデサルタン投与後の血清 TG, TC, HDL-C 値を投与前と比較したところ、有意な変化は見られなかった (41)。2 型糖尿病を併発する軽度高血圧患者において 12 カ月間のカンデサルタン投与後の血清 TG, TC, HDL-C 値を投与前と比較したところ、有意な変化は見られなかった (42)。今回の我々の研究結果もこれらの報告を支持するものである。脂質代謝と糖代謝の間に密接な関係があることはよく知られているが、今回の我々の研究では DM の罹患の有無と脂質代謝系検査値との間に有意な関連は見られなかった。この理由としては、研究対象が比較的血糖コントロールの良好な患者群であり、HbA1c 値が高い (8.0 以上の)、極端にコントロール不良な患者が含まれていなかったことが考えられる。

女性でのみ一過性に HDL-C 値の減少が見られた理由としては、一つは女性の方がカンデサルタンの HDL-C 降下作用を強く受けたためであるという可能性が考えられる。脂質代謝系検査値は男女間で違いがあるということはよく知られており、一般的に男性と比べて女性の方が高い値であることが報告されている (43, 44)。そのため、男性と女性とでは、カンデサルタンの HDL-C 降下作用への感受性が異なるのかもしれない。他の理由としては、エストロゲンは HDL-C 値を上げる作用あることが報告されていることから (45)、ホルモンの影響を受けている可能性等も考えられる。また、この変化が一過性であり、投与から 6~9 カ月の間でのみ見られる理由については、フィードバック等の理由が考えられるがその理由を解き明かすには、更なる研究が必要である。しかしこの HDL-C 値の一過性の減少については、1、カンデサルタン投与から 6~9 カ月

の間という非常に限られた期間だけである、2、基準値以下になることがなかった、3、女性でのみ見られ、男性では有意な変化はなかった、という理由から、限定的な変化であり臨床的にはあまり問題にならないと考えられる。それゆえ、カンデサルタンは脂質代謝により影響を与えるわけではないが、忍容性が高く安全に使用できる薬剤であると思われる。

#### 2-2-6 研究例 1-まとめ

この研究で我々はカンデサルタンによる単剤治療を受けた患者の、投与開始から 12 カ月までの脂質代謝系血清血液検査値の変化を検討した。その結果カンデサルタンの女性への長期投与は一時的に HDL-C を減少させることが分かった。男性では HDL-C への影響は見られないこと、TG, TC, LDL-C の影響がみられなかったことから、カンデサルタンは高血圧患者の脂質代謝にそれほど悪影響は与えず、安全に使用できる薬剤であると考えられる。

### 2-3 研究例 2-ARB 薬カンデサルタン単剤治療とオルメサルタン単剤治療が高血圧患者の脂質代謝に与える影響の比較 (参考論文 3)

#### 2-3-1 研究例 2-概要

ARB は広く使用されている降圧剤であり、近年その降圧作用以外の効果が注目されている。今回の研究で我々は ARB であるオルメサルタンとカンデサルタンに注目し、各薬剤の長期の単剤投与が高血圧患者の脂質代謝へ与える影響を後向き観察研究により比較検討した。データの抽出には日本大学医学部クリニカルデータウェアハウスを用い、2004 年 11 月から 2011 年 2 月までの間にオルメサルタン単剤投与またはカンデサルタン単剤投与による治療を開始した高血圧患者の中から、他の降圧剤や脂質異常症治療薬を使用した患者を除いた患者を抽出し、投与開始前の血清脂質検査値と、投与開始後から 6 ヶ月までの血清脂質検査値を比較した。さらにオルメサルタン単剤投与の患者とカンデサルタン単剤投与の患者の間で、投与開始前の血清脂質検査値と投与開始後から 6 ヶ月までの血清脂質検査値との差を比較した。その結果オルメサルタン単剤投与の患者とカンデサルタン単剤投与の患者の両方とも、投与前と比較して投与後の血清脂質検査値の有意な変化は見られなかった。どちらの薬剤も、投与前と投与後の各血清脂質検査の平均値は正常値の範囲内であった。しかし、オルメサルタン単剤投与の患者とカ

ンデサルタン単剤投与の患者の間で、投与開始前の血清脂質検査値と投与開始後の血清脂質検査値との差を比較すると、カンデサルタン単剤投与患者と比べてオルメサルタン単剤投与患者では有意にトリグリセリドが減少していた ( $p < 0.05$ )。以上の結果から、オルメサルタン単剤投与はカンデサルタン単剤投与と比べて高血圧患者の脂質代謝により影響を与えることがわかった。また、各薬剤とも投与前と投与後との比較では血清脂質検査値に有意な差が見られず、投与前後とも正常値の範囲内であったことから、少なくとも6カ月までの間はどちらの薬も脂質代謝への忍容性が高く、安全に使用できる薬であると考えられる。

### 2-3-2 研究例 2-緒言

高血圧・高脂血症・糖尿病の三大生活習慣病は心血管障害による死亡の大きなリスクファクターであり、合併によりリスクはさらに大きくなることがよく知られている。それゆえ降圧剤の脂質代謝系や糖代謝系への影響を見ることが臨床的にも薬理学・生理学的にも有益であると考えられる。代表的な降圧剤のひとつである ARB は、近年の大規模臨床研究から心血管系リスクの減少をはじめとする臓器保護の効果をもつことや、糖代謝や腎機能により影響を与える可能性が示唆されてきている (33, 37, 46, 47, 48, 49, 50)。近年 ARB 同士を比較した研究により、同じ ARB のなかでも薬剤により降圧効果や臓器保護効果の度合いが異なることが明らかにされてきている。効果の違いの理由としては、AT1 受容体に対する選択性や半減期の違い、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ : PPAR $\gamma$ ) への調整作用の違いによる糖代謝への影響の違いなどが挙げられているが完全に解明されてはおらず、実際の臨床データを用いた比較研究も未だ不十分である (36, 49, 50)。我々は過去の研究で ARB であるカンデサルタンの女性への単剤長期投与により、HDL-C 値の一過性に減少がみられることを報告した (51)。一方強い降圧作用を持つ ARB であるオルメサルタンは中程度 PPAR $\gamma$  調整作用も持つことから、糖代謝や脂質代謝に影響を与える可能性がある (49, 50)。さらにオルメサルタンは心血管疾患のリスクを下げる可能性や、脂質代謝に影響する可能性も指摘されている (52, 53, 54)。そこで今回の研究では、同じ ARB 内で脂質代謝や腎機能への影響には差があるのかどうか検討するため、カンデサルタン長期単剤投与とオルメサルタンの長期単剤投与による脂質代謝系、腎機能系の血清血液検査項目への影響を比較した。

### 2-3-3 研究例 2-対象と方法

#### (1) 患者集団の抽出

NUSM's CDM を用いて、2004 年 11 月から 2011 年 2 月までの間に軽度～中等度の高血圧患者の中からオルメサルタンによる治療を開始した患者（6724 人）と、カンデサルタン治療を開始した患者（11069 人）を抽出した。さらに各薬剤の単剤投与患者のみを抽出し、研究対象とする検査項目に影響を与える因子を取り除くために、他の降圧剤（ターゲット以外の ARB, Ca 拮抗薬, ACEI, 利尿薬、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\alpha+\beta$  遮断薬、中枢性交感神経抑制薬、血管拡張薬）や脂質異常症治療薬、電解質バランスや腎機能に影響を与える薬剤を使用した患者を除いた。最終的に得られた患者群はオルメサルタン単剤投与群 168 人（用量 5-40mg/日）、カンデサルタン単剤投与群 266 人（用量 1-12mg/日）であった。この研究に関する患者情報と診療情報の取り扱いには日本大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た上でガイドラインに則して行った。

#### (2) 観察期間と研究対象の検査項目

各群の投与開始前の検査データには、各薬剤投与開始の 3 カ月前から投与開始時までの期間で最も投与開始日に近い日のデータを採用した。アウトカムである投与後の検査データには、投与開始の 1 カ月後から 6 ヶ月までの期間内で最も 6 ヶ月に近い日のデータを採用した。各群の投与後データまでの平均薬剤投与日数はカンデサルタン 126.1 日、オルメサルタン 122.8 日であった。研究対象の血液検査項目には血清中の TC、TG、HDL-C、尿素窒素、クレアチニン、カリウム値を使用した。さらにオルメサルタン単剤投与群とカンデサルタン単剤投与群の間で、投与開始前と投与開始後から 6 ヶ月までの血清中の各検査値の差を比較した。

#### (3) データ項目

検査データ以外の患者情報は、年齢、性別、過去 1 年以内の病歴、過去 2 カ月以内の薬剤処方歴を抽出した。病歴には脳血管疾患（ICD10 コード I60-I69）、虚血性心疾患（I20-I25）、その他の心疾患（I30-I52）、肝機能障害（K70-K77）、腎機能障害（N00-N19）、糖尿病（E10-E14）、脂質異常症（E78.0-E78.5）、痛風（M10）、甲状腺機能障害（E00-E07）、悪性新生物（C00-C97）を含めた。共変量に使用する薬剤処方歴には、糖尿病治療薬（インスリン、経口血糖降下薬）、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、ステロイド、甲状腺疾患治療薬を含めた。

#### (4) 統計解析

群間の患者背景のバイアス補正には、傾向スコアの逆数を重みづけに用いる IPTW 法を使用した（本論文 2-2-3 参照）。データを補正するための共変量には表 9 に示すよう

に、年齢、性別、過去1年以内の病歴、過去2カ月以内の薬剤処方歴を含めた。統計解析には薬剤使用前後の比較には対応のあるt検定、薬剤間での比較には傾向スコアを重みづけに使用したt検定を用い、各検定は統計的有意水準を5%として行い、p値0.05以下を有意な変化であるとした。すべての統計解析にはSASソフトウェアバージョン9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を使用した。

#### 2-3-4 研究例2-結果

##### (1) 患者背景の比較

IPTWによるバイアス補正後、オルメサルタン群の患者の平均年齢は60.7歳、カンデサルタン群の平均年齢は61.0歳であった。オルメサルタン群患者のうち、女性の割合は33.4%、カンデサルタン群のうち、女性の割合は33.7%であった。すべての共変量について、オルメサルタン群とカンデサルタン群の間で統計的に有意な違いはなかった(表9)。

##### (2) 薬剤投与前後の血清血液検査値の比較

薬剤投与前と投与後の各血清血液検査値を比較したところ、カンデサルタン群、オルメサルタン群共に有意な変化はなかった。ただし、統計的に有意な変化ではなかったが、カンデサルタン群ではTGが増加する傾向があったのに対して、オルメサルタン群ではTGが減少する傾向があった。どちらの薬剤も投与前、投与後共に各血液検査値は基準値の範囲内であった(表10)。

##### (3) 薬剤間の薬剤投与前後の血清血液検査値の差の比較

オルメサルタン単剤投与群とカンデサルタン単剤投与群の間で、投与開始前と投与開始後の検査値との差を比較すると、カンデサルタン単剤投与患者と比べてオルメサルタン単剤投与群ではTGの値がより大きく減少していた( $p < 0.05$ )。その他の脂質代謝系や腎機能系の検査値の差についてはカンデサルタンとオルメサルタン間に有意な違いは見られなかった(表11)。

糖尿病を併発する患者と脂質異常症を併発する患者においても同様に、カンデサルタン単剤投与患者と比べてオルメサルタン単剤投与群ではTGの値がより大きく減少しており( $p < 0.05$ )、その他の脂質代謝系や腎機能系の検査値の差についてはカンデサルタンとオルメサルタン間に有意な違いは見られなかった(表12)。

#### 2-3-5 研究例2-考察

今回の我々の研究の目的は、同じARBの中で脂質代謝や腎機能に与える影響に違い

があるかどうかを検証することであった。研究の結果から、高血圧患者、高血圧以外に糖尿病や脂質異常症を合併している患者では、少なくとも投与開始から6カ月までの期間ではオルメサルタンはカンデサルタンと比較してTGを減少させる効果が有意に大きいということが示され、オルメサルタンはカンデサルタンと比較して脂質代謝によりよい影響を与える可能性が示唆された。しかし、TG以外の脂質代謝系検査項目と腎機能系検査項目については、オルメサルタンとカンデサルタンの間で有意な違いは見られなかった。またどちらの薬剤も投与前と投与後との比較では各検査値に有意な差が見られず、投与前後も正常値の範囲内であったことから、少なくとも6カ月までの間はどちらの薬も脂質代謝系、腎機能系検査項目に大きな影響を与えず、脂質代謝と腎機能への忍容性が高く、安全に使用できる薬であると考えられる。

ARBの脂質代謝への効果については、PPAR $\gamma$ を介しているという説がある(49, 50)。またARB間で降圧効果や臓器保護効果の度合いが異なる理由としてはAT1受容体に対する選択性や半減期の違い、インバースアゴニズムの有無等の可能性が示唆されている(36, 49, 50, 55)。薬剤間の比較においてオルメサルタンとカンデサルタンの間でTGへの影響に違いが見られた理由は、これらの受容体への影響の違いを反映したものかもしれない。しかしこの仮説を証明するためには、さらなる研究が必要である。

薬剤投与前と投与後の比較について、以前の我々の研究では、カンデサルタン単剤投与群のみを対象に、脂質代謝系検査項目の経時データを検証したところ、投与開始後6-9カ月の期間で一過性のHDL-Cの低下が見られたが、HDL以外の脂質代謝項目では有意な変化は見られず、HDLも投与開始後6カ月までの間は有意な変化は見られなかった。カンデサルタンと脂質代謝との関係についてはほかにも高血圧患者や糖尿病患者において、カンデサルタン投与は脂質代謝に影響を及ぼさないとの報告がある(39,40,41,42,43)。オルメサルタンと脂質代謝との関係についての研究はまだ少ないが、そのほかにも、糖尿病性腎症を併発する高血圧患者に6週間のオルメサルタン投与をしたところ、投与前と比較してTG, TC, LDL-C, HDL-Cの値に変化がなかった(53)、という報告がある。今回我々の研究結果でもオルメサルタン、カンデサルタン共に、少なくとも投与開始後6カ月まではbaselineと比較して脂質代謝系検査項目に有意な変化はみられず、過去の研究や、我々の以前の研究結果と一致するものであった。

ARBは微量アルブミン尿の進行を防ぐ等の腎保護効果があるという報告がある(28, 47, 56)。ARBにはタンパク尿を防ぐ作用がある反面、血清クレアチニンの増加や高カリウム血症等の腎機能系への有害事象も報告されている。大規模臨床試験のCHARM



study ではカンデサルタン投与は高カリウム血症のリスクを上げるという報告があるほか (57)、CHARM-ADD study や CHARM- Overall study においては、カンデサルタン投与群は血清クレアチニンの増加や高カリウム血症等の副作用の発生により投与が中止される患者が多かった、という報告がある (38, 58)。今回の我々の研究ではオルメサルタン群、カンデサルタン群共に投与前と比較して投与後の血清クレアチニン、血清尿素窒素、カリウムの値が増加する傾向はみられたが、統計的に有意な変化ではなかった。ゆえに、高血圧患者におけるカンデサルタンやオルメサルタンの投与は少なくとも 6 カ月の間は臨床的には、腎機能にそれほど影響を与えずに安全に使用できると考えられる。

我々の研究結果と過去の CHARM study の結果に違いがあった理由としては、ひとつは研究デザインの違いが考えられる。我々の研究がカンデサルタン単剤投与の患者をターゲットにしたのと異なり、CHARM study では ACEI 等、他の作用機序の降圧剤を服用している患者も研究に含めていた。ARB と ACEI を組み合わせた治療は、それぞれ単独での使用と比較して臓器へのダメージ、時に心不全や蛋白尿等のリスクが大きくなるという報告がある (59)。これが我々の研究と異なり CHARM study で腎機能へのリスクが見られた原因のひとつかもしれない。我々の研究では統計的に有意ではないものの、腎機能系検査値の増加傾向が見られたことから、これらの項目については現在臨床で行われているように継続的なモニタリングを行うことが必要であると思われる。

### 2-3-6 研究例 2-まとめ

我々の結果から、オルメサルタン単剤投与はカンデサルタン単剤投与と比べて高血圧患者の脂質代謝により影響を与えることがわかった。高血圧だけでなく糖尿病や高脂血症を合併している患者についても、オルメサルタン単剤投与はカンデサルタン単剤投与と比べて脂質代謝により影響を与えることがわかった。また、どちらの薬剤も投与前と投与後との比較では各検査値に有意な差が見られず、投与前後とも正常値の範囲内であったことから、少なくとも 6 カ月までの間はどちらの薬も十分に脂質代謝と腎機能への忍容性が高く安全に使用できる薬であると考えられる。

## 2-4 研究 3-2 型糖尿病併発高血圧患者における ARB 単剤投与と Ca 拮抗薬単剤投与による血清血液検査値への影響の比較（主論文の基幹となる論文）

### 2-4-1 研究例 3-概要

今回の研究の目的は ARB と Ca 拮抗薬の比較を目的として、各薬剤の長期の単剤投与が 2 型糖尿病を合併する高血圧患者の血液検査値へ与える影響を後向き観察研究により比較検討することである。データの抽出には日本大学医学部クリニカルデータウェアハウスを用い、2004 年 11 月から 2011 年 7 月までの間に ARB 単剤投与または Ca 拮抗薬単剤投与による治療を開始した高血圧患者を抽出し、それぞれ投与開始前の血液検査値と投与開始後 12 ヶ月までの血液検査値を比較した。さらに ARB 単剤投与の患者と Ca 拮抗薬単剤投与の患者の間で、投与開始前の血液検査値と投与開始後から 12 ヶ月までの血液検査値との差を比較した。その結果 ARB 単剤投与の患者では投与前と比較して投与後では血清中の総コレステロール、HbA1c、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値と赤血球数が減少し、血清カリウム値が増加していた。Ca 拮抗薬単剤投与の患者では、血清中の総コレステロールとヘモグロビンが減少していた ( $p < 0.05$ )。どちらの薬剤も、投与前と投与後の各血液検査の平均値は正常値の範囲内であった。ARB 単剤投与の患者と Ca 拮抗薬単剤投与の患者の間で、投与開始前の血液検査値と投与開始後の血液検査値との差を比較すると、Ca 拮抗薬単剤投与患者と比べて ARB 単剤投与患者では有意にヘモグロビン値、ヘマトクリット値と赤血球数が減少し、血清カリウム値が増加していた ( $p < 0.05$ )。以上の結果から、2 型糖尿病を合併する高血圧患者では、ARB 単剤投与は Ca 拮抗薬単剤投与と比較して血液一般検査と電解質バランスへの副作用が大きいことが分かった。

### 2-4-2 研究例 3-緒言

ARB と Ca 拮抗薬は、共に高血圧治療の第一選択薬として広く使用されている降圧薬である。これらの作用機序の降圧薬は、臓器保護や糖尿病新規発症予防等、主作用である降圧作用以外の作用も持つことが、近年多くの大規模臨床研究で明らかになってきている。たとえば ARB は尿タンパクを減少させる作用や腎不全患者の心疾患リスクを下げる作用があることが報告されており (33, 60)、Ca 拮抗薬は高血圧患者の冠動脈性心疾患リスクを下げる作用や腎不全患者の尿蛋白を減少させる作用があることが報告されている (61, 62)。このように、ARB と Ca 拮抗薬は降圧効果のほかにも良い作用を複数もつが、一方でいくつかの有害事象も報告されている。例をあげると ARB は高カ

リウム血症や貧血を引き起こすことが (63, 64, 65)、Ca 拮抗薬は浮腫を引き起こすことが知られている (66)。

高血圧と糖尿病は併発することが多く、どちらも心血管疾患や腎障害のリスクファクターである (67)。高血圧は糖尿病性腎症を悪化させることや、糖尿病患者の循環器系疾患による死亡率をあげることが知られている。逆に 2 型糖尿病患者の血圧を下げると、アルブミン尿も減少することが報告されている (68, 69)。また、ARB の投与は高血圧患者の糖尿病への新たな罹患を防ぐ作用があること (70) が知られており、近年 ARB の糖代謝への効果が注目されてきている。我々も過去の研究で ARB の単剤投与が非糖尿病の高血圧患者の糖代謝にいい影響を与えることを示した。ARB が糖代謝を含む様々な血液検査項目に対していい影響をあたえるかどうかを検討することは、臨床的にも重要であると考えられる。

近年 ARB と Ca 拮抗薬の副作用を比較した RCTs がいくつか行われている (30, 31, 71)。しかし、これらの研究の多くは有害事象のイベント発生に注目しており、検査値そのものを対象にした研究は少ない。加えて、ARB と Ca 拮抗薬の単剤投与での血液検査への影響を、臨床データベースを用いて検証した研究はほとんどない。「Real world」である臨床データベースを用いた研究は、RCTs のような理想的な条件下と異なり様々な背景をもつ患者に対する実際の臨床下での薬剤の効果、いわゆる「effectiveness」を検証することが可能であり、実際の臨床下で薬剤を適正に使用する上で重要な情報を提供できるという利点がある (5)。

今回我々は、2 型糖尿病を併発する高血圧患者において、ARB と Ca 拮抗薬の単剤投与による糖代謝系、脂質代謝系、腎機能系、肝機能系、血液学的項目等、主要な臨床検査項目の値の変化を比較した。

### 2-4-3 研究例 3-対象と方法

#### (1) データ抽出

NUSM's CDW を用いて、2 型糖尿病を併発する高血圧患者のうち、2004 年 9 月 1 日から 2011 年 7 月 31 日までの期間に初めて ARB またはジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の単剤投与による高血圧の投薬治療を開始した患者を抽出した。ARB はカンデサルタンシレキセチル (商品名プロプレス<sup>®</sup>)、バルサルタン (商品名ディオバン<sup>®</sup>)、オルメサルタンメドキシミル (商品名オルメテック<sup>®</sup>)、ロサルタンカリウム (商品名ニューロタン<sup>®</sup>)、テルミサルタン (商品名ミカルディス<sup>®</sup>) を、Ca 拮抗薬はアムロジピンベ

シル酸（商品名ノルバスク<sup>®</sup>、アムロジン<sup>®</sup>）、アゼルニジピン（商品名カルブロック<sup>®</sup>）、ベニジピン塩酸塩（商品名コニール<sup>®</sup>）、シルニジピン（商品名アテレック<sup>®</sup>、シナロング<sup>®</sup>）、マニジピン塩酸塩（商品名カルスロット<sup>®</sup>）、ニカルジピン塩酸塩（商品名ペルジピン<sup>®</sup>）、ニフェジピン（商品名アダラート<sup>®</sup>、ヘルラート<sup>®</sup>、セパミット<sup>®</sup>）、ニカルジピン（商品名ニバジール<sup>®</sup>）、バルニジピン塩酸塩（商品名ヒポカ<sup>®</sup>）、エホジニピン塩酸塩（商品名ランデル<sup>®</sup>）、フェロジピン（商品名ムノパール<sup>®</sup>）、ニトレンジピン（商品名バイロテンシン<sup>®</sup>）、ニトレンジピン（商品名バイミカード<sup>®</sup>）を観察対象に含めた（表13）。観察期間内にARB, Ca拮抗薬以外の降圧薬（ACEI, 利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬、 $\alpha+\beta$ 遮断薬、中枢性交感神経抑制薬、血管拡張薬、レニン阻害薬）を使用した患者は除いた。その後抽出したARB単剤治療患者（922人）とCa拮抗薬単剤治療患者（731人）の間で年齢、性別、既往歴、降圧薬以外の薬剤の処方状況等の患者背景を傾向スコア法によりマッチングさせ、患者背景をそろえたARB群とCa拮抗薬群各601人を抽出し、解析に使用した。

薬剤投与前の検査データには各薬剤の単剤治療の開始日の12カ月前から治療開始日の期間のうち、もっとも治療開始日に近い日の検査値を使用し、薬剤投与後の検査データには各薬剤の単剤治療開始日の2ヶ月後から12ヶ月後の期間のうち、もっとも12カ月に近い日の検査値を使用した。ARB単剤治療群とCa拮抗薬単剤治療群の平均投与期間はそれぞれ243.2日と242.1日であった。解析対象の検査値には血清中のTG値、TC、随時血糖値、HbA1c値、クレアチニン値、尿素窒素値、AST値、ALT値、 $\gamma$ -GT値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値と、白血球数、赤血球数、血小板数を含め、最大投与開始後12カ月までの観察を行った。

データベースから収集した患者情報は年齢、性別、過去1年間の既往歴、過去3カ月間の薬剤処方歴であった。既往歴には脳血管疾患（ICD-10コードI60-I69）、虚血性心疾患（I20-I25）、その他の心疾患（I30-I52）、肝機能障害（K70-K77）、腎機能障害（N00-N19）、脂質異常症（E78.0-E78.5）、痛風（M10）、甲状腺機能障害（E00-E07）、慢性関節リウマチ（M05-M06）、蛋白尿を含めた。薬剤処方歴には糖尿病治療薬（インスリン、経口血糖降下薬）、脂質異常症治療薬（スタチン、フィブラート、その他の脂質異常症治療薬）、利尿薬、免疫抑制薬、高尿酸血症治療薬、高カリウム血症治療薬、抗精神病薬、抗悪性腫瘍薬、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、甲状腺疾患治療薬を含めた（表14）。この研究に関する患者情報と診療情報の取り扱いは日本大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た上

でガイドラインに則して行った。

## (2) 統計解析

ARB群とCa拮抗薬群は傾向スコアを用いたマッチングにより群間の患者背景のバイアスを補正した(72)。傾向スコアの作成に使用した患者背景には、年齢、性別、既往歴(脳血管疾患、虚血性心疾患、その他の心疾患、肝機能障害、腎機能障害、脂質異常症、痛風、甲状腺機能障害、慢性関節リウマチ、蛋白尿)と、過去3カ月間の薬剤処方歴(インスリンと経口血糖降下薬を含む糖尿病治療薬、スタチン、フィブラート、その他の脂質異常症治療薬を含む脂質異常症治療薬、利尿薬、免疫抑制薬、高尿酸血症治療薬、高カリウム血症治療薬、抗精神病薬、抗悪性腫瘍薬、ステロイド、NSAIDs、プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミン<sub>2</sub>受容体拮抗薬、甲状腺疾患治療薬)を含めた(表14)。

傾向スコアを用いたマッチングの後、各検査値の薬剤投与前と薬剤投与後の間での比較には連続変数に対しては対応のあるt検定を、カテゴリ変数に対してはカイ二乗検定を用いた。ARB群とCa拮抗薬群の間での各検査値の薬剤投与前と薬剤投与後の検査値の差の比較には表14に示した共変量を解析に含めた一般線形モデル(Dunnett-Hsu post-hoc analysis)を用い、統計的有意水準を5%として各検定を行い、p値0.05以下を有意な変化であるとした。全ての統計解析はSASソフトウェアのバージョン9.1.3(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて行った。

### 2-4-4 研究例3-結果

#### (1) 患者背景

表14は傾向スコアによるマッチング前とマッチング後のARB単剤治療群とCa拮抗薬単剤治療群の患者背景を示している。マッチングによるバイアス補正前のデータでは、ARB群はCa拮抗薬群を比較して甲状腺機能障害、腎機能障害、蛋白尿の病歴と、インスリン処方歴が有意に多く、虚血性心疾患の病歴と、痛風治療薬、H<sub>2</sub>遮断薬の処方歴が有意に少なかった。マッチングによるバイアス補正後のデータでは、ARB群とCa拮抗薬群の間で患者背景に有意な違いはなかった。マッチング後の平均年齢はARB群が65.5歳、Ca拮抗薬群が65.5歳、女性の割合はそれぞれ37.3%、と37.4%だった。

#### (2) 薬剤投与前後の血液検査値の比較

表15は薬剤投与前と投与後の各血液検査値を示している。薬剤投与前と投与後の検査値を比較した結果、ARB群では薬剤投与前と比較して投与後では血清中のTC、HbA<sub>1c</sub>、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの値が有意に減少し、血清カリウム値が有意に増加した。Ca拮抗薬群では薬剤投与前と比較して投与後では血清中のTCとヘモグロ

ビンの値が有意に減少した。

### (3) ARB 群と Ca 拮抗薬群の間の薬剤投与前後の血液検査値の差の比較

表16はARB群とCa拮抗薬群の間で投与前と投与後の検査値の差を比較している。Ca拮抗薬群と比較してARB群では赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの投与前後の検査値の減少と、血清カリウム値の増加が有意に大きかった。

さらに男女別の解析により薬剤間で投与前後の検査値の差を比較したところ、女性ではCa拮抗薬群と比較してARB群では赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの投与前後の検査値の減少と、血清カリウム値の増加が有意に大きかった。男性ではCa拮抗薬群と比較してARB群では赤血球数がより減少していた（表17）。

#### 2-4-5 研究例 3-考察

今回の研究の主目的は糖尿病を併発する軽～中等度高血圧患者におけるARB単剤治療とCa拮抗薬単剤治療による血液検査への影響を比較することである。血液検査には血清中のTG値、TC値、随時血糖値、HbA1c値、クレアチニン値、尿素窒素値、AST値、ALT値、 $\gamma$ -GT値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値と、白血球数、赤血球数、血小板数を含めた。投与前の検査値と投与後12カ月までの検査値を比較した結果、ARB群では薬剤投与前と比較して投与後では血清中のTC、HbA1c、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの値が有意に減少し、血清カリウム値が有意に増加した。Ca拮抗薬群では薬剤投与前と比較して投与後では血清中のTCとヘモグロビンの値が有意に減少した。投与前の検査値と投与後12カ月までの検査値の差についてARB群とCa拮抗薬群の間で比較したところ、Ca拮抗薬群と比較してARB群では赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの投与前後の検査値の減少と、血清カリウム値の増加が有意に大きかった。これらの結果は、ARB単剤治療はCa拮抗薬単剤治療と比較して血液学的な有害作用と電解質バランスの乱れが大きいということを示している。

ARBやACEIなどのRAS系の降圧薬は、臓器保護等の有益な効果を持つ一方で、貧血の副作用を起こすことが知られている。バルサルタンは腎移植後の患者においてヘマトクリット値を減少させる（73）。ロサルタンは腎移植後の患者において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数を減少させるという報告がある（64, 74）。また動物を用いた研究においても、カンデサルタンはラットのヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数、エリスロポエチン値を減少させることが報告されている（75）。これらの報告と同様に、「Real world」のデータを使用した我々の研究でもARB単剤治療患者はヘマ

トクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数の減少という副作用が見られ、ARBの血液学的な有害作用のエビデンスを固める結果となっている。

RAS系の降圧薬の使用は高カリウム血症にも関係あるという報告がある。腎移植後にARBを使用した患者はCa拮抗薬を使用した患者と比較して血清カリウム値が高い(76)。ARBとACEIの併用治療を受けた患者は、高カリウム血症のリスクがARB又はACEI単剤治療を受けた患者の2倍である(77)。ARBとACEIを使用した患者はどちらも高カリウム血症の発症に関係があり、ARB使用患者の高カリウム血症の割合はACEIよりも有意に高い(63)。我々の研究でも、過去のこれらの報告と同様にARB投与による血清カリウム値の増加が見られ、ARB服用時には電解質モニタリングが必要であるという医療現場での見解を支持する結果となった。

肝機能については、ARBの影響を報告している論文は少ない。腹部の肥満が見られる高血圧患者においては、カンデサルタン服用患者とプラセボ患者の間でAST, ALT, GGTの値に有意な違いがない(78)。糖尿病を併発している高血圧患者において、ロサルタン投与前と6カ月の服用後の血清血液検査値を比較したところ、ASTとALTの値は投与前後で有意な変化がなかった(79)。これらの報告と同様に、我々の研究でもARB群、Ca拮抗薬群共に、投与開始前と比較して投与後のAST, ALT, GGTの値に変化はなかった。さらに、投与前後の検査値の変化についてもARB群とCa拮抗薬群の間で有意な違いはなかった。これらのことから、ARBもCa拮抗薬も、肝機能に対してはほとんど影響を与えず、臨床的に問題になることはないだろうと考えられる。

糖代謝系、脂質代謝系への影響については、ARB群の患者のTC値とHbA1c値は、投与前と比較して投与後では有意に上昇していた。ARBの一部にはPPAR $\gamma$ を調整する作用により、脂質代謝やインスリン抵抗性に影響を与える可能性がある(49, 50)。PPAR $\gamma$ への影響が大きいテルミサルタンについて、糖代謝にいい影響を与えるという報告がある。テルミサルタンの投与は高血圧患者のHOMA-IRを有意に改善し、また2型糖尿病を併発する患者では、とくに血糖コントロールの悪い患者においてはHbA1cを有意に改善する(80)、肥満とインスリン抵抗性を示す高血圧患者において、テルミサルタン治療によりインスリン反応が改善した(81)という報告がある。ARBの糖代謝や脂質代謝に対する改善効果の一部は、PPAR $\gamma$ を介しているのかもしれない。我々のARB群でHbA1cが減少した理由としては、もうひとつ、ヘモグロビン値の減少の影響の可能性もある。Shinharらの研究では、鉄欠乏性貧血の治療により、血清ヘモグロビン値とHbA1c値が両方とも増加したという報告がある(82)。Fordらは、血清ヘモグロビン値はHbA1c値と明らか

に相関がある、ということ報告している(83)。ARBのHbA1c値の改善効果の一部はヘモグロビン値の影響を受けているのかもしれない。

今回の研究ではARB投与前と投与後の検査値を比較したところ、血糖値に有意な変化はなかった。しかし、我々のグループの過去の研究では、非糖尿病の高血圧患者において、ARB単剤治療は6カ月までの間に治療前よりも有意に血糖値を減少させていた(32)。この矛盾の原因の一部は、観察期間や患者の病態の違いによると考えられる。ARBの血糖降下作用は糖尿病患者では弱くなるのかもしれない。

我々の研究ではCa拮抗薬群でTCの低下が見られた。中村らの研究ではCKD患者においてCa拮抗薬はTCを減少させたと報告している(84)。過去の研究を支持するように、我々の研究でもCa拮抗薬単剤治療は2型糖尿病を併発する高血圧患者の脂質代謝による影響を与えていた。

男女別に分けたサブクラス解析では、男女どちらの群でもARB群の投与前後の赤血球数の変化はCa拮抗薬群と比較して大きかった。一方、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、カリウム値については、女性ではARB群の投与前後の検査値の変化はCa拮抗薬群と比較して大きかったが、男性ではARB群とCa拮抗薬群との間で統計的に有意な差はなかった(表17)。この矛盾の理由としては、以下のような理由が考えられる。1、ARBの血液学的な副作用が、ヘモグロビン値やヘマトクリット値の低い患者において、高い患者より強く表れるため。赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値等の血液学的検査項目の値には男女間で違いがあり、通常は男性の方が値が高いことは広く知られている。2、ヘマトクリット値やヘモグロビン値の、ホルモンからの影響を反映しているため。テストステロンにはヘモグロビンやヘマトクリット値を上げる作用があることが知られている(85)。しかし、この男女間での差の原因を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

#### 2-4-6 研究例 3-まとめ

この研究で我々はARB単剤投与患者はCa拮抗薬単剤投与患者と比較して、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数が大きく減少しており、血清カリウム値が大きく増加していた。投与前、投与後共に全ての血液検査結果の平均値は基準値内に入っていた。一方でその他の脂質代謝系、糖代謝系、肝機能系の検査についてはARB群とCa拮抗薬群の間で有意な違いはなかった。以上のことから、ARBはCa拮抗薬と比較して、血液学的な有害作用や電解質バランスへの影響が大きいと考えられる。



## 2-5 研究例 4-トリクロルメチアジドが血清電解質や尿酸値に及ぼす影響(参考論文 4)

### 2-5-1 研究例 4-概要

この研究の目的はサイアザイド系降圧利尿薬のトリクロルメチアジドの投与が高血圧患者の腎機能系血液検査値にどのような影響を与えるのかを検討することである。データの抽出には NUSM's CDW を用い、降圧薬による治療を受けている高血圧患者の中からトリクロルメチアジド 1mg/日と 2mg/日を投与された患者と各トリクロルメチアジド無投与群(対照)を選別し、それらの患者の血清カリウム、ナトリウム、尿酸、クレアチニン、尿素窒素(BUN)の検査値を調査して、トリクロルメチアジド投与による各検査値の変化を検討した。その結果トリクロルメチアジド 2mg/日群では対照群と比較して血清尿酸値の baseline からの変化が有意に増加し、血清カリウム値の baseline からの変化が有意に減少していた。トリクロルメチアジド 1mg/日群と対照群との比較では、血清尿酸値と BUN 値が、対照群に比較して増加する傾向を認めたが、その差は有意ではなかった。この研究で我々はトリクロルメチアジドが患者の血清カリウム値や尿酸値に影響を及ぼすことを証明し、他のサイアザイド系利尿薬と同様な副作用を生じる可能性を示した。また、低濃度の薬剤を使用するとその副作用を軽減する可能性を示した。

### 2-5-2 研究例 4-緒言

サイアザイド系利尿薬であるトリクロルメチアジドは、日本では 1960 年に紹介され、高血圧の治療剤として今でも広く用いられている降圧利尿薬の一つである(86, 87, 88, 89, 90)。サイアザイド系利尿薬は、低カリウム血症や低マグネシウム血症、高尿酸血症などの副作用を引き起こすことがよく知られている(91)。しかし、サイアザイド系利尿薬は低用量で用いた場合は忍容性が高く、QOL を著しく改善する(92)。そのため近年では、副作用のリスク軽減のために低用量で用いられることが標準になっている。最近の報告からも、サイアザイド系利尿薬は、単剤または他の降圧薬との組み合わせで高血圧の第一選択薬として使用することが推奨されている(93, 94)。トリクロルメチアジドは、塩野義製薬株式会社(大阪、日本)から発売されてから 50 年以上にわたって日本で最もよく使用されている降圧利尿薬降圧薬であるが、これまでトリクロルメチアジドが投与された患者の血清電解質や尿酸値のデータは製薬企業内にも存在しなかったため、実際の臨床現場でトリクロルメチアジドの用量の違いがどのように患者に影響するかの情報が望まれていた。そこで我々は、トリクロルメチアジドが患者の血清電解質や尿酸値に与える影響を明らかにするため、NUSM's CDW の臨床データを用いて、ト

トリクロルメチアジド 1mg/日と 2mg/日を投与された患者と対照群であるトリクロルメチアジド各無投与群を選別し、それらの患者の血清カリウム値、ナトリウム値、尿酸値、クレアチニン値、尿素窒素（BUN）値の腎機能・電解質系の検査値を調査し、トリクロルメチアジド投与による各検査値の変化を検討した。

### 2-5-3 研究例 4-対象と方法

#### (1) 患者情報の抽出

NUSM's CDW を用いて、2004 年 11 月から 2010 年 7 月までの間に降圧剤（トリクロルメチアジド、Ca 拮抗薬、ACEI、ARB、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\alpha+\beta$  遮断薬、血管拡張薬、末梢交感神経抑制薬のいずれか）を少なくとも 3 カ月以上投与された 20 歳以上の患者 28,647 人（トリクロルメチアジドを投与された患者 1404 人を含む）の匿名化臨床情報を抽出した。観察期間中にカリウム製剤、ナトリウム製剤、インスリン、痛風・高尿酸血症治療薬、利尿薬（ループ系、カリウム保持性利尿薬、トリクロルメチアジド以外のサイアザイド系降圧利尿薬）を使用した患者は除いた。抽出患者の中から、初めてトリクロルメチアジド 1mg/日による治療を受けた患者 99 人と、トリクロルメチアジド 2mg/日による治療を受けた患者 61 人を抽出し、対照群としてそれぞれ同じ数のトリクロルメチアジドを使用していない患者を傾向スコアマッチングにより選択した。

傾向スコアマッチングに用いる共変量には、年齢、性別、既往歴、薬剤処方歴を用いた。既往歴には最初に降圧剤を使用した日から過去一年以内の脳血管疾患（ICD-10 コード I60-I69）、虚血性心疾患（I20-I25）、その他の心疾患（I30-I52）、肝機能障害（K70-K77）、腎機能障害（N00-N19）、脂質異常症（E78.0-E78.5）、痛風（M10）、甲状腺機能障害（E00-E07）、慢性関節リウマチ（M05-M06）の診断歴と、蛋白尿の有無の履歴を含めた。薬剤処方歴には降圧薬（Ca 拮抗薬、ACEI、ARB、 $\beta$  遮断薬、 $\alpha$  遮断薬、 $\alpha+\beta$  遮断薬、 $\alpha$  作動薬、血管拡張薬）の処方歴と、過去 3 カ月以内の経口血糖降下薬、脂質異常症治療薬、抗悪性腫瘍薬、ステロイド、甲状腺疾患治療薬の処方歴を含めた（表 18）。解析対象の検査項目には血清ナトリウム値、カリウム値、尿酸値、クレアチニン値、尿素窒素値を含め、投与前（薬剤投与開始前 2 カ月以内）と投与後（薬剤投与開始後 1～3 カ月の期間）の検査値を抽出した。この研究に関する患者情報と診療情報の取り扱いは日本大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た上でガイドラインに則して行った。

#### (2) 傾向スコアマッチングと統計解析

各患者群の背景をそろえて群間のバランスをとるために傾向スコアマッチング法を

用いた。傾向スコアは表 18 に示した共変量を用いたロジスティック回帰分析により算出し、トリクロルメチアジド群と対象群の間で gmatch アルゴリズムによって最も傾向スコアの近いペアを作成するマッチングを行った (95)。各群間の患者背景の比較には、連続変数には t 検定を、カテゴリー変数にはカイ二乗検定を用いた。各検査項目の投与前 (薬剤投与開始前 2 カ月以内) と投与後 (薬剤投与開始後 1~3 カ月の期間) の検査値の比較と、トリクロルメチアジド投与群 (各用量) と対照群との間での投与前後の検査値の差の比較は t 検定により行った。各検定は統計的有意水準を 5% として行い、p 値 0.05 以下を有意な変化であるとした。全ての統計解析は SAS ソフトウェアのバージョン 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いて行った。

#### 2-5-4 研究例 4-結果

##### (1) 患者背景

表 18 は傾向スコアマッチング後のトリクロルメチアジド 1mg/日群、トリクロルメチアジド 2mg/日群と、それぞれの用量に対応する対照群の患者背景を示している。どちらの用量の群も対照群と比較して、各共変量の統計的に有意な違いは見られなかった。1mg/日群では平均年齢は約 66 歳、女性の割合は 55% で、対照群はそれぞれ 66 歳と 62% であった。2mg/日群では平均年齢は約 68 歳、女性の割合は 43% で、対照群はそれぞれ 70 歳と 44% であった。トリクロルメチアジド投与開始日から検査データ抽出日までの平均投与日数は 1mg/日群では約 58 日、2mg/日群では約 64 日であった。トリクロルメチアジド 1mg/日群の 82% と 2mg/日群の 72% は Ca 拮抗薬を、1mg/日群の 71% と 2mg/日群の 57% は ARB を併用していた。このことからトリクロルメチアジド使用患者の多くは、ARB または Ca 拮抗薬を併用していることが分かった。

##### (2) 血清血液検査への影響

表 19 は薬剤投与前と投与後の各検査値を示している。薬剤投与前と投与後の各検査差値を比較したところ、トリクロルメチアジド 1mg/日群では、投与前と比較して投与後の血清ナトリウム値が有意に減少していた。血清尿素窒素値、クレアチニン値、尿酸値に有意な変化はなかったが増加する傾向があった。血清カリウム値には有意な変化はなかったが、減少する傾向があった。トリクロルメチアジド 2mg/日群では、血清尿酸値が有意に増加していたが、血清ナトリウム値に有意な変化はなかった。血清尿素窒素値、クレアチニン値に有意な変化はなかったが増加する傾向があった。血清カリウム値には有意な変化はなかったが、減少する傾向があった。どちらの用量も対照群では薬剤

投与前と投与後の各検査差値を比較して、全ての検査項目において統計的に有意な変化はなかった。

図4は各用量のトリクロルメチアジド群と各用量に対応する対照群の間で、投与前と投与後の各検査値の差を比較した結果である。トリクロルメチアジド 1mg/日群では対象群と比較して、投与前と投与後の各検査値の差に有意な違いはなかった。トリクロルメチアジド 2mg/日群では対象群と比較して、投与後の血清尿酸値の増加が有意に大きく、血清カリウム値の減少の度合いも有意に大きかった。その他の検査値の差に有意な違いはなかった。

#### 2-5-5 研究例 4-考察

この研究で我々はトリクロルメチアジド 2mg/日投与患者の血清カリウム値の減少と血清尿酸値の増加がトリクロルメチアジドを使用していない患者対象群と比較して有意に大きいことと、トリクロルメチアジド 1mg/日患者ではこの有害な副作用が起こらなかったことを示した。これまでに多くの研究で、サイアザイド系降圧利尿薬を含む利尿薬の投与により、低カリウム血症と血清尿酸値の増加という副作用が引き起こされる可能性を示してきた(90, 96)。我々の今回の研究でも、他のサイアザイド系降圧利尿薬と同様にトリクロルメチアジドでも血清カリウム値の減少と血清尿酸値の増加が起こることが示され、過去の研究を支持する結果となった。過去の臨床研究では降圧薬の高用量と低用量の患者を比較して、低用量の方が合併症が少ないことを示している(59, 97)。Franceらの研究では、高用量のサイアザイド系降圧利尿薬の使用は、血清カリウム値の大幅な低下と、低カリウム血症の発症に関連があることを示している(98)。それゆえ、近年の降圧薬による治療方針は、低用量のサイアザイド系高利尿薬を使用する方向にシフトしてきている。我々の研究はトリクロルメチアジド 1mg/日患者群と 2mg/日の患者群の間で直接比較をするようなデザインではないため、血清カリウム値の低下と血清尿酸値の上昇が用量依存的であるかどうかは分からない。しかしながら、トリクロルメチアジド 1mg/日では有害な副作用が見られなかったことから、単剤治療でも併用治療でも、トリクロルメチアジドによる降圧治療においては、他のサイアザイド系降圧利尿薬の場合と同様に、低用量を用いたほうがよいと考えられる。

トリクロルメチアジドによる血清尿酸値への影響についての研究は、現在の所まだ少ない。National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS-EH) 研究ではトリクロルメチアジド群の血清尿酸値の増加がCa拮抗薬であるニフェジピン群と比

較して有意に大きいことが報告されている (99)。また、Ishimitsu らの研究では、ARB であるオルメサルタン単剤治療群と比較して、トリクロルメチアジドを併用した併用治療群で血清尿酸値が有意に増加したことが報告されている (100)。これらの研究においては、血清カリウム値の有意な変化はみられなかったが、研究デザインの違いや交絡因子の影響によるのかもしれない。サイアザイド系降圧利尿薬は、日本では ARB, ACEI, Ca 拮抗薬と併用されるケースが多いため、我々の今回の研究でも併用治療にフォーカスを当て、トリクロルメチアジド使用群と、非使用群の比較を行っている (101)。RAS 系の降圧薬は単体でも十分な降圧効果を持っているが、サイアザイド系降圧利尿薬と組み合わせることで、より血圧降下作用を高め、速やかに降圧目標へ到達することが可能になる。RAS 系降圧薬の投与により血清カリウム値が上がることや、ロサルタン等の一部の ARB の投与により血清尿酸値が下がることはよく知られており、これらの降圧薬とサイアザイド系降圧利尿薬を組み合わせる治療法は、利尿薬によって引き起こされる低カリウム血症や血清尿酸値増加等の副作用を相殺する可能性がある (102, 103)。今回の研究では、傾向スコアマッチングを用いて、トリクロルメチアジド群と対照群の間では潜在的な交絡因子である他の降圧薬の併用の有無という共変量のバランスをとっており、トリクロルメチアジド群にも他の降圧薬の併用をしている患者が含まれる。トリクロルメチアジド 2mg/日群と対照群との比較ではトリクロルメチアジド 2mg/日群の方がより血清カリウム値が減少するという結果になったが、トリクロルメチアジド 2mg/日群の中での投与前と投与後の比較では、投与後に血清カリウム値が下がる傾向があったが有意な変化ではなかった。この結果は、薬剤の投与前後を比較する場合、対照群との比較研究とは異なり、交絡因子の影響を補正することができないため背景にある RAS 系降圧薬の併用により血清カリウム値が増加し、トリクロルメチアジドの血清カリウム値減少作用という副作用が軽減されたためなのかもしれない。

今回の研究で、トリクロルメチアジド 1mg/日群においては血清ナトリウム値は投与前と比較して投与後に有意に減少していたが、この副作用はトリクロルメチアジド 2mg/日群では見られなかった。この食い違いの理由の一部は、患者群の違いによるものであり、交絡因子である併用降圧薬が影響しているのかもしれない。サイアザイド系降圧利尿薬によるナトリウム低下作用については、まだあまり明らかになっていない。低ナトリウム血症のリスクファクターとしては、加齢、女性、低 BMI があげられる (104, 105)。過去に NICS-EH 研究では、トリクロルメチアジド投与群とニフェジピン投与群と比較してトリクロルメチアジド投与群の方が血清ナトリウム値がより減少している

ことが報告されている (99)。今回の我々の研究のトリクロルメチアジド 1mg/日群と、NICS-EH 研究のトリクロルメチアジド群の間では、観察されていない交絡因子が似通っており、トリクロルメチアジド 1mg/日群とトリクロルメチアジド 2mg/日群の間では異なっていたのかもしれない。今回の研究では、対照群との比較ではどちらの用量も血清ナトリウム値の変化に差はなかったため、トリクロルメチアジド自体の影響よりも交絡因子の影響の方が大きかった可能性もある。しかしこれらを解明するためにはさらなる研究が必要である。そして臨床においてトリクロルメチアジドを処方する上で、特に投与開始後 2 週間前後の初期には、現在行われているように定期的に電解質のチェックを行うことが重要であると考えられる。

#### 2-5-6 研究例 4-まとめ

この研究で我々は、トリクロルメチアジドは他のサイアザイド系降圧利尿薬と同様に、血清カリウム値の低下、血清尿酸値の増加という副作用を持つことを示した。この知見は、トリクロルメチアジドを使用する際、特に投与初期には、現在臨床で行われているように定期的に血液検査を行い、電解質チェックを行う必要があると考えられる。加えて低用量のトリクロルメチアジドではこの副作用が抑えられていたことから、近年サイアザイドの処方が低用量にシフトしつつあることは理にかなっていると考えられる。

#### 2-6 考察

我々は以上に示した 4 つの研究において、日本大学のプライベート臨床データベースである NUSM's CDW から抽出した臨床データを元にして、RAS 系降圧薬である ARB やサイアザイド系降圧利尿薬降圧であるトリクロルメチアジドの降圧以外の効果や副作用について検討した。ARB は近年降圧効果以外の様々な作用が注目されており、これまでも ARB の高血圧以外の疾患への影響を調査する CHRAM study, IDNT study, Val-HeFT study, VALUE study 等の大規模な臨床試験が行われてきている (28 29, 30, 31, 33, 57, 58)。これらの大規模臨床試験の主目的は死亡、疾患の発症等のイベント発生であることが多く、血液検査値そのものに焦点を当てた研究はあまり無かった。また、サイアザイド系降圧利尿薬は、その古い歴史にもかかわらず臨床での研究が比較的少ない薬剤であったが、近年本邦で ARB と低用量のサイアザイドの配合剤の発売が相次いでいることから、低用量での臨床研究の必要性が高まってきていた。本論文の研究例 4 で

行われたトリクロルメチアジドの用量の違いによる副作用の検証については、前述の通り企業内にもデータのなかったものであり、臨床研究を行う前のパイロット研究としても非常に有用な結果が得られたと考えられる。本論文で紹介した NUSM's CDW のデータベースを用いた4つの観察研究により、日常診療から得られる血液検査の結果を解析することで、これらの薬剤が人体に与える影響について「Real world」なエビデンスを提供できることが示された。

また、本論文では降圧薬の効果にフォーカスを絞った研究のみを紹介したが、NUSM's CDW のデータベースには2004年以降に日本大学で処方された薬剤が全て登録されており、降圧剤だけではなく様々な薬剤の研究が可能である。薬剤を対象にした研究だけではなく、処方歴、診断歴、検査歴を中心としたほぼ無限の組み合わせにより、医師をはじめとする医療関係者達に様々な視点からの研究を提供することができる。本邦におけるデータベース研究の発展のためにも今後もよりいっそうの NUSM's CDW 利用の拡大が望まれる。

## 2-7 この研究の限界

本論文で紹介した研究にはいくつかの限界 (limitation) が存在する。一つは、これらの研究は臨床データベースを用いた後向き研究であり、対象がランダムに割り付けられてはいないため、選択バイアスが生じる可能性を考慮しなければならない。我々は傾向スコアマッチングや IPTW 法などの強力な統計手法を用いることにより、結果に強く影響を及ぼすと思われる共変量について群間のバランスを調整し選択バイアスを減少させたが、観測できない隠れた共変量が存在する可能性は否定できない。しかし、データベースを用いた我々の観察研究は過去に同様の検証を行った RCTs と似通った結果が得られたことから、我々の行った観察研究のデザインは優れていたと考えられる。次に、降圧目標は各患者ごとに異なるため薬剤の用量も様々であることから、これらの研究では用量を一定に定められなかった薬剤もあった。これらの薬剤については、今後十分な患者データが集まれば用量別の解析を行う予定である。最後に、データベース自体に欠測値や分類ミス、情報の誤り等の不備が存在する可能性も考えられる。しかし、薬剤処方データや病歴データを基にした薬剤の評価法は世界的にみても一般的になってきている (6)。この研究で我々が用いた NUSM's CDW は、処方データ、病歴データ、検査データ等の様々な医療情報を統合することが可能であり、過去に NUSM's CDW を利用

した研究が多く発表され、認められていることから（表 4）、NUSM's CDW は薬剤疫学研究に有用かつ信頼性の高いデータベースであると言える。

## まとめ

我々は臨床データベースを用いた研究の有用性を示すために、日本大学のプライベートデータベースである NUSM's CDW を用いて、ARB をはじめとする様々な降圧薬の降圧以外の効果について 4 つの後向き観察研究を行った。これらの研究により 1、ARB であるカンデサルタン単剤治療は限局的かつ一過性の HDL-C の低下作用があるものの臨床的に問題になる程ではないこと、2、同じ ARB であるカンデサルタン単剤治療とオルメサルタン単剤治療との比較では、オルメサルタンの方がカンデサルタンより脂質代謝により影響があること、3、ARB 単剤治療と Ca 拮抗薬単剤治療との比較では、ARB の方が貧血に関連する副作用や電解質バランスに関連する副作用が強いこと、4、トリクロルメチアジドを投与された患者では血清尿酸値の増加と血清カリウム値の減少を見られるが、低用量のトリクロルメチアジドを使用するとその副作用が軽減される可能性があることが示された。これらの知見によりこれまで知られてきた副作用についての effectiveness の面からの裏付けになるエビデンスや、新たな臨床研究を行うための根拠として十分なデータが得られた。

臨床データベースを用いた疫学研究は、大規模データベースの整備の遅れや臨床疫学という概念が浸透していない等の理由から、日本では未だ発展途上である。しかし今回我々が降圧薬を対象にした研究で示したように、データベースを用いた後向き観察研究は、適切な統計処理と組み合わせることで十分な精度を導き出すことが可能となり、治験のパイロット研究やこれまで行われてきた RCTs の裏付けとなるエビデンスとして有用である。



## 謝辞

本論文をまとめるにあたり、日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野の浅井聡教授、日本大学医学部臨床試験研究センター探索医療・ゲノム疫学部門の高橋泰夫准教授に多大なるご指導、ご援助を賜りました。ここに心より感謝と御礼を申し上げます。

## 略語

Ca拮抗薬: カルシウム拮抗薬

CDW: Clinical Data Warehouse, 臨床データウェアハウス

NUSM's CDMS: Nihon University School of Medicine Clinical Data Management System, 日本大学臨床データマネジメントシステム

RTCs: Randomized clinical trials, ランダム化臨床研究

PS: propensity score, 傾向スコア

ISPOR: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighted

RAS: Renin-angiotensin system, レニン-アンジオテンシン系

ARB: Angiotensin II type 1 receptor blocker, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ACEI: Angiotensin converting enzyme inhibitor, アンジオテンシン変換酵素阻害薬

TG: triglyceride, トリグリセリド

TC: total cholesterol, 総コレステロール

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, HDL コレステロール

LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, LDL コレステロール

non-fasting blood glucose, 随時血糖

HbA1c : hemoglobin A1c, ヘモグロビン A1c

WBC: white blood cell, 白血球

RBC :red blood cell, 赤血球

PLT : platelet, 血小板

ALT :alanine aminotransferase

AST :aspartate aminotransferase

GGT gamma-glutamyltransferase

## 臨床試験略称

ACCESS: Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors

CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial

LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension

Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Trial

VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

### 主論文の基幹となる論文

Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on laboratory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:53.

### 参考論文

1. Takahashi Y, Nishida Y, Asai S: Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011, 68: 123-129.
2. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Kitamura N, Asai S: Effect of candesartan monotherapy on lipid metabolism in patients with hypertension: a retrospective longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovascular Diabetology*. 2010, 9: 38.
3. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Asai S: Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology*. 2011, 10: 74.
4. Takahashi Y, Nishida Y, Nakayama T, Asai S. Adverse effect profile of trichlormethiazide: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10:45.

表

表 1 ヘルスケアデータベースを用いた研究の利点と欠点

利点	欠点
<ul style="list-style-type: none"><li>● 「Real world」の大規模データを利用できる</li><li>● 短期間に、低コストで解析できる</li><li>● 長期間のフォローアップが可能</li><li>● まれな副作用や、長期投与で初めて起こる副作用を検知できる</li><li>● 日常診療のデータを自動的に収集できる</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● データの精度に懸念がある</li><li>● データの分類ミスの恐れがある</li><li>● データの欠損のために観察できない交絡因子が存在する可能性がある</li><li>● データベース間でデータの品質が異なる場合がある</li></ul>

表 2 世界の主要な大規模ヘルスケアデータベース

公的データベース	ウェブサイト
米国・ カナダ	Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) <a href="http://www.hcup-us.ahrq.gov/databases.jsp">http://www.hcup-us.ahrq.gov/databases.jsp</a>
	HMO Research Network (HMORN) <a href="http://www.hmoresearchnetwork.org/">http://www.hmoresearchnetwork.org/</a>
	Medicare <a href="http://www.cms.hhs.gov/home/medicare.asp">http://www.cms.hhs.gov/home/medicare.asp</a>
	SEER-Medicare Linked Database <a href="http://healthservices.cancer.gov/seermedicare/overview/">http://healthservices.cancer.gov/seermedicare/overview/</a>
	Population Health Research Unit <a href="http://metadata.phru.dal.ca/">http://metadata.phru.dal.ca/</a>
	Saskatchewan Health Services Databases <a href="http://www.health.gov.sk.ca/">http://www.health.gov.sk.ca/</a>
欧州	Clinical Practice Research Datalink (CPRD) <a href="http://www.cprd.com/">http://www.cprd.com/</a>
	Medicines Monitoring Unit (MEMO) <a href="http://www.dundee.ac.uk/memo/">http://www.dundee.ac.uk/memo/</a>
	PHARMO Record Linkage System <a href="http://www.pharmo.nl/">http://www.pharmo.nl/</a>
民間データベース	
米国	Boston Collaborative Drug Surveillance Program <a href="http://www.bcdsp.org/">http://www.bcdsp.org/</a>
	Center for Pharmaco-economic and Outcomes Research (CPOR) <a href="http://www.lrii.org/DPage.aspx?p=40">http://www.lrii.org/DPage.aspx?p=40</a>
	Group Health Cooperative of Puget Sound <a href="http://www.grouphealthresearch.org/chshome.html">http://www.grouphealthresearch.org/chshome.html</a>
	Harvard Pilgrim Health Care <a href="http://www.harvardpilgrim.org/">http://www.harvardpilgrim.org/</a>
	HMO Research Network (HMORN) <a href="http://www.hmoresearchnetwork.org/">http://www.hmoresearchnetwork.org/</a>
	Kaiser Permanente Medical Care Programs (KP-MCP) <a href="http://www.dor.kaiser.org/">http://www.dor.kaiser.org/</a>
	UnitedHealth Group <a href="http://www.unitedhealthgroup.com/">http://www.unitedhealthgroup.com/</a>

表3 NUSM's CDW に格納されているデータ

データベース	データコンテンツ	患者人数* (データ収集開始日)
患者情報データ	患者ID、生年月日、性別、血液型、診療科、 病院コード等	約 227 万人
病名データ	病名、診断日、診療科、病院コード等	約 112 万人
薬剤処方データ		
注射薬	薬剤名、薬剤コード、用量、回数、投与方法、 オーダーコード、処方日等	約 23 万人 (2004 年 12 月～)
処方薬	薬剤名、薬剤コード、用量、回数、投与方法、 オーダーコード、処方日等	約 56 万人 (2004 年 9 月～)
検査データ	検査日、オーダーコード、検査結果、入院/外来 区分等	約 70 万人 (1998 年 1 月～)

\* 平成 25 年 10 月 1 日時点の人数。

表 4 NUSM'S CDW を用いた論文一覧

Titles	Authors	Journals
1. Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medical records.	Kitamura N, Takahashi Y, Yamadate S, Asai S.	Cardiovasc Diabetol. 2007;6:26.
2. Effect of candesartan monotherapy on lipid metabolism in patients with hypertension: a retrospective longitudinal survey using data from electronic medical records.	Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Kitamura N, Asai S.	Cardiovasc Diabetol. 2010;9:38.
3. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study.	Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Asai S.	Cardiovasc Diabetol. 2011;10:74.
4. Adverse effect profile of trichlormethiazide: a retrospective observational study.	Takahashi Y, Nishida Y, Nakayama T, Asai S.	Cardiovasc Diabetol. 2011;10:45.
5. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology.	Takahashi Y, Nishida Y, Asai S.	Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(2):123-9.
6. Comparison of the effect of mesalazine and sulfasalazine on laboratory parameters: a retrospective observational study.	Masuda H, Takahashi Y, Nishida Y, Asai S.	Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(11):1549-55.
7. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on laboratory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes.	Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Asai S.	Cardiovasc Diabetol. 2012;11:53.
8. Comparative effect of clopidogrel plus aspirin and aspirin monotherapy on hematological parameters using propensity score matching.	Hayasaka M, Takahashi Y, Nishida Y, Yoshida Y, Hidaka S, Asai S.	Vasc Health Risk Manag. 2013;9:65-70.
9. Comparative effect of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone on laboratory parameters: a retrospective, observational, cohort study.	Takahashi Y, Nishida Y, Nakayama T, Asai S	Cardiovascular Diabetology. 12:87, 2013.
10. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study..	Nishida Y, Takahashi Y, Susa N, Kanou N, Nakayama T, Asai S.	Cardiovascular Diabetology. 12:159, 2013.

表 5 研究 1-患者背景と分布

Variables	TG	TC	HDL-C	LDL-C
<b>Patient information</b>				
Number of patients	405	440	313	304
Age, years				
Mean $\pm$ SE	61.2 $\pm$ 14.5	61.7 $\pm$ 14.9	60.3 $\pm$ 14.6	60.2 $\pm$ 14.4
Range	20 - 86	20 - 91	20 - 86	20 - 86
Sex, number (%)				
Female	142 (35.1)	165 (37.5)	113 (36.1)	102 (33.6)
Male	263 (64.9)	275 (62.5)	200 (63.9)	202 (66.4)
DM, number (%)				
No	217 (53.6)	252 (57.3)	160 (51.1)	151 (49.7)
Yes	188 (46.4)	188 (42.7)	153 (48.9)	153 (50.3)
<b>Data information (number of examinations)</b>				
Treatment duration				
Baseline	464	504	312	298
0~3M	221	262	137	156
3~6M	185	190	114	136
6~9M	136	140	84	107
9~12M	108	108	61	84

TG: triglyceride, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, DM: diagnosis of diabetes mellitus.



表 6 研究 1-共変量と脂質代謝系検査値との関係

Effect	DF	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
		F-value	p value	F-value	p value	F-value	p value	F-value	p value
Sex	1	8.32	0.0041 *	8.74	0.0032 *	9.99	0.0017 *	2.04	0.1539
DM	1	0	0.9978	1.42	0.2333	1.69	0.1949	0.34	0.5628
Age	1	1.79	0.1819	0.95	0.3311	0.04	0.8429	0.24	0.627
Treatment duration	4	0.4	0.812	0.68	0.6086	2.49	0.0427 *	0.44	0.7812
Sex*Treatment duration	4	1.28	0.278	1.12	0.3434	2.61	0.0349 *	1.82	0.1243

DM: diagnosis of diabetes mellitus, Sex\*Treatment duration: interaction of sex and duration of treatment, TG: triglyceride, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, DF: degrees of freedom, p value: 各共変量の p 値, \*: p<0.05.

表 7 研究 1-カンデサルタン単剤投与期間と脂質代謝系検査値への影響

Treatment duration	TG (nmol/L)			TC (nmol/L)		
	LS mean ± SE	95% CI	p value	LS mean ± SE	95% CI	p value
Baseline	1.51 ± 0.05	1.42/1.61	reference	5.30 ± 0.04	5.21/5.39	reference
0~3M	1.52 ± 0.07	1.39/1.65	1	5.24 ± 0.05	5.14/5.35	0.5876
3~6M	1.53 ± 0.07	1.39/1.67	0.9984	5.30 ± 0.06	5.19/5.42	1
6~9M	1.61 ± 0.08	1.45/1.77	0.6205	5.26 ± 0.06	5.13/5.39	0.9223
9~12M	1.54 ± 0.08	1.36/1.72	0.9963	5.34 ± 0.07	5.20/5.48	0.9717

Treatment duration	HDL-C (nmol/L)			LDL-C (nmol/L)		
	LS mean ± SE	95% CI	p value	LS mean ± SE	95% CI	p value
Baseline	1.47 ± 0.02	1.42/1.52	reference	3.12 ± 0.05	3.02/3.21	reference
0~3M	1.45 ± 0.03	1.40/1.51	0.858	3.10 ± 0.05	2.99/3.21	0.9917
3~6M	1.45 ± 0.03	1.40/1.51	0.8875	3.05 ± 0.06	2.93/3.16	0.5653
6~9M	1.40 ± 0.03	1.34/1.46	0.0218 *	3.11 ± 0.06	2.98/3.23	0.9999
9~12M	1.41 ± 0.03	1.34/1.47	0.1247	3.08 ± 0.07	2.95/3.22	0.9778

TG: triglyceride, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, LS mean: least squares mean, SE: standard error, CI: confidence interval, p value: p value: 各投与期間の p 値 (vs. baseline, multiple-comparison test: Dunnett-Hsu post-hoc analysis), \*: p<0.05.

表 8 研究 1-男女別の解析によるカンデサルタン投与期間の HDL-C 値への影響

Treatment duration	Female HDL-C (nmol/L)				Male HDL-C (nmol/L)			
	Exam.N	LS mean ± SE	95% CI	p value	Exam.N	LS mean ± SE	95% CI	p value
Baseline	102	1.57 ± 0.04	1.50/1.65	reference	210	1.38 ± 0.04	1.33/1.44	reference
0~3M	53	1.51 ± 0.04	1.42/1.59	0.1087	84	1.40 ± 0.03	1.34/1.47	0.889
3~6M	41	1.56 ± 0.04	1.47/1.64	0.9579	73	1.36 ± 0.03	1.29/1.42	0.8245
6~9M	26	1.45 ± 0.05	1.36/1.55	0.0054 *	58	1.37 ± 0.04	1.30/1.44	0.9719
9~12M	15	1.47 ± 0.06	1.36/1.59	0.1423	46	1.36 ± 0.04	1.28/1.44	0.9444

HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, Exam N: number of examinations, LS mean: least squares mean, SE: standard error, CI: confidence interval.p value: 各投与期間の p 値 (vs. baseline, multiple-comparison test: Dunnett-Hsu post-hoc analysis), \*: p<0.05.

表 9 研究 2-IPTW による補正前と補正後の患者背景

Characteristics	Number of patients		Percent distribution*			
	Olmesartan (n=168)	Candesartan (n=266)	Before adjustment		After adjustment	
			Olmesartan	Candesartan	Olmesartan	Candesartan
Age (years, mean± SD)			61.6±12.4	60.9±3.7	60.7±13.9	61.0±13.4
Sex (women, %)	55	96	32.7	36.1	33.4	33.7
Medical history						
Cerebrovascular disease	30	49	17.9	18.4	18.5	17.7
Ischemic heart disease	39	34	23.2†	12.8	17.5	16.7
Other heart disease	55	87	32.7	32.7	33.2	32.6
Liver disease	61	99	36.3	37.2	37.4	36.4
Kidney disease	76	104	45.2	39.1	43.9	42.1
Thyroid disease	29	61	17.3†	22.9	21.7	20.6
Diabetes mellitus	141	171	83.9†	64.3	72.6	71.8
Hyperlipidemia	144	215	85.7	80.8	82.2	82.6
Gout	2	12	1.2†	4.5	1.6	3.2
Malignant neoplasm	49	99	29.2†	37.2	36.0	34.7
Previous drugs						
Chemotherapeutic drugs	2	3	1.2	1.1	0.9	1.0
Immunosuppressive drugs	2	2	1.2	0.8	0.8	0.8
Steroids	8	14	4.8	5.3	5.1	5.1
Thyroid drugs	5	8	3.0	3.0	3.2	3.0
Insulin	26	21	15.5†	7.9	10.4	10.1
Oral hypoglycemic drugs	54	64	32.1†	24.1	27.4	27.5

\* Percent distribution のデータは特に記載のない限りパーセンテージを表す. † : p<0.05 (candesartan vs olmesartan).

表 10 研究 2-投与前と投与後の各検査値の比較

Laboratory test	Olmesartan (n =168)				Candesartan (n = 266)			
	Mean	95% CI		p-value	Mean	95% CI		p-value
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Lipid metabolism								
Triglyceride (mmol/L)								
Baseline	1.87	1.68	2.06		1.69	1.48	1.91	
Exposure	1.76	1.58	1.94	0.3912	1.81	1.65	1.97	0.3862
LDL-cholesterol (mmol/L)								
Baseline	3.01	2.88	3.14		3.14	3.05	3.24	
Exposure	2.93	2.81	3.05	0.3609	3.09	2.99	3.19	0.4478
Total cholesterol (mmol/L)								
Baseline	5.25	5.10	5.40		5.34	5.21	5.46	
Exposure	5.14	4.99	5.28	0.2871	5.31	5.19	5.43	0.7509
Kidney function								
Urea nitrogen (mmol/L)								
Baseline	5.63	5.29	5.97		5.75	5.49	6.00	
Exposure	5.92	5.50	6.34	0.2969	6.03	5.71	6.34	0.1743
Creatinine (μmol/L)								
Baseline	70.00	66.57	73.44		75.58	72.04	79.13	
Exposure	72.31	68.66	75.95	0.3645	78.20	74.11	82.30	0.3416
Potassium (mmol/L)								
Baseline	4.40	4.34	4.47		4.32	4.27	4.36	
Exposure	4.47	4.41	4.54	0.1161	4.36	4.31	4.41	0.2339

p value: baseline vs exposure. CI denotes confidence interval.

表 11 研究 2-薬剤間での投与前と投与後の各検査値の差の比較

Laboratory tests	Olmesartan (n =168)			Candesartan (n = 266)			p value
	Mean	95% CI		Mean	95% CI		
		Lower	Upper		Lower	Upper	
Lipid metabolism							
Δ Triglyceride (mmol/L)	-0.080	-0.185	0.024	0.132	0.025	0.239	0.0087 *
Δ LDL-cholesterol (mmol/L)	-0.085	-0.146	-0.023	-0.065	-0.112	-0.017	0.6094
Δ Total cholesterol (mmol/L)	-0.091	-0.168	-0.015	-0.039	-0.106	0.028	0.3248
Renal function							
Δ Urea nitrogen (mmol/L)	0.381	0.181	0.582	0.242	0.072	0.412	0.3059
Δ Creatinine (μmol/L)	2.378	1.264	3.492	2.608	1.397	3.828	0.7989
Δ Potassium (mmol/L)	0.078	0.035	0.122	0.042	0.009	0.076	0.1933

Δ は各検査項目の baseline の値と exposure の値の間の差を表す。CI: confidence interval.

\*: p<0.05 (candesartan vs olmesartan)

表 12 研究 2-合併症別の薬剤間での投与前と投与後の各検査値の差の比較

Category	Laboratory tests	Olmesartan			Candesartan			p value
		Mean	95% CI		Mean	95% CI		
			Lower	Upper		Lower	Upper	
Diabetes mellitus	Lipid metabolism							
	Δ Triglyceride (mmol/L)	-0.096	-0.194	0.003	0.108	-0.022	0.237	0.0228 *
	Δ LDL-cholesterol (mmol/L)	-0.117	-0.183	-0.051	-0.101	-0.160	-0.041	0.7241
	Δ Total cholesterol (mmol/L)	-0.163	-0.246	-0.080	-0.089	-0.172	-0.005	0.2313
	Renal function							
	Δ Urea nitrogen (mmol/L)	0.220	0.018	0.422	0.251	0.019	0.483	0.8514
	Δ Creatinine (μmol/L)	2.298	1.132	3.456	3.209	1.618	4.791	0.4025
	Δ Potassium (mmol/L)	0.047	-0.001	0.096	0.060	0.017	0.104	0.7
Hyperlipidemia	Lipid metabolism							
	Δ Triglyceride (mmol/L)	-0.079	-0.203	0.044	0.106	-0.019	0.231	0.0498 *
	Δ LDL-cholesterol (mmol/L)	-0.108	-0.177	-0.038	-0.087	-0.139	-0.036	0.6414
	Δ Total cholesterol (mmol/L)	-0.111	-0.196	-0.026	-0.060	-0.135	0.014	0.3877
	Renal function							
	Δ Urea nitrogen (mmol/L)	0.401	0.174	0.629	0.231	0.034	0.428	0.2755
	Δ Creatinine (μmol/L)	2.157	0.857	3.448	2.661	1.308	4.005	0.6173
	Δ Potassium (mmol/L)	0.029	-0.015	0.073	0.049	0.012	0.086	0.5099

Δ は各検査項目の baseline の値と exposure の値の間の差を表す。CI : confidence interval.

\*: p<0.05 (candesartan vs olmesartan)

表 13 研究 3-薬剤リスト

Category	Generic name	Trade name	Number of monotherapy patients	
			Before PS matching	After PS matching
ARBs				
	candesartan cilexetil	Blopress	289	200
	losartan potassium	Nu-lotan	154	87
	olmesartan medoxomil	Olmotec	177	113
	telmisartan	Micardis	141	91
	valsartan	Diovan	161	110
CCBs				
	amlodipine besilate	Norvasc, Amlodin	355	277
	azelnidipine	Calblock	46	38
	benidipine hydrochloride	Coniel	82	66
	cilnidipine	Atelec, Cinalong	41	36
	manidipine hydrochloride	Calslot	25	21
	nicardipine hydrochloride	Perdipine	17	13
	nifedipine	Adalat, Herlat, Sepamit	133	110
	nilvadipine	Nivadil	30	24
	others (barnidipine hydrochloride, efonidipine hydrochloride ethanolate, felodipine, nitrendipine and nisoldipine)	Hypoca, Landel, Munobal, Baylotensin, Baymycard	22	16

PS: 傾向スコア (propensity score)、CCB: カルシウム拮抗薬 (Calcium channel blocker)



表 14 研究 3-傾向スコアマッチング前後の患者背景

Characteristics	Before matching			After matching		
	ARB users (n=922)	CCB users (n=731)	p value	ARB users (n=601)	CCB users (n=601)	p value
Age (mean, SE)	61.7 ± 0.4	66.8 ± 0.35	<.0001 *	65.5 ± 0.4	65.6 ± 0.39	0.8268
Age over 75 years	130 (14.1%)	158 (21.6%)	<.0001 *	110 (18.3%)	113 (18.8%)	0.8238
Women	316 (34.3%)	281 (38.4%)	0.0798	224 (37.3%)	225 (37.4%)	0.9525
Medical history						
Cerebrovascular disease	254 (27.5%)	208 (28.5%)	0.6837	170 (28.3%)	185 (30.8%)	0.3429
Ischemic heart disease	317 (34.4%)	297 (40.6%)	0.009 *	228 (37.9%)	233 (38.8%)	0.7668
Other heart disease	208 (22.6%)	193 (26.4%)	0.0703	156 (26.0%)	149 (34.8%)	0.6427
Gout	28 (3.0%)	43 (5.9%)	0.0046 *	25 (4.2%)	25 (4.2%)	1
Thyroid disorder	266 (28.9%)	155 (21.2%)	0.0004 *	141 (23.5%)	142 (23.6%)	0.9458
Rheumatoid arthritis	85 (9.2%)	68 (9.3%)	0.9538	48 (8.0%)	51 (8.5%)	0.753
Liver disease	481 (52.2%)	404 (55.3%)	0.2098	327 (54.4%)	316 (52.6%)	0.5247
Kidney disease	688 (74.6%)	483 (66.1%)	0.0001 *	407 (67.7%)	411 (68.4%)	0.8046
Hyperlipidemia	860 (93.3%)	678 (92.7%)	0.6764	559 (93.0%)	561 (93.3%)	0.819
Proteinuria	463 (50.2%)	298 (40.8%)	0.0001 *	255 (42.4%)	256 (42.6%)	0.9535
Previous drugs						
Hypoglycemic drugs	226 (24.5%)	188 (25.7%)	0.574	148 (24.6%)	156 (26.0%)	0.5955
Insulin	79 (8.6%)	44 (6.0%)	0.0498 *	36 (6.0%)	42 (7.0%)	0.4823
Oral hypoglycemic drugs	171 (18.5%)	160 (21.9%)	0.0918	126 (21.0%)	129 (21.5%)	0.8324
Lipid-lowering drugs	339 (36.8%)	237 (32.4%)	0.0655	201 (33.4%)	200 (33.3%)	0.9512
Statin	286 (31.0%)	200 (27.4%)	0.1048	171 (28.5%)	169 (28.1%)	0.8981
Fibrate	36 (3.9%)	29 (4.0%)	0.9481	21 (3.5%)	23 (3.8%)	0.7587
Other lipid-lowering drugs	30 (3.3%)	23 (3.1%)	0.902	18 (3.0%)	18 (3.0%)	1
Diuretics	7 (0.8%)	1 (0.1%)	0.0701	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1
Immunosuppressive drugs	14 (1.5%)	10 (1.4%)	0.7995	5 (0.8%)	8 (1.3%)	0.4028
Gout drugs	59 (6.4%)	86 (11.8%)	0.0001 *	48 (8.0%)	51 (8.5%)	0.753
Potassium preparations	2 (0.2%)	4 (0.5%)	0.2674	1 (0.2%)	0 (0%)	0.3171
Antipsychotics	38 (4.1%)	19 (2.6%)	0.0921	18 (3.0%)	17 (2.8%)	0.8638
Chemotherapeutic drugs	14 (1.5%)	18 (2.5%)	0.1666	11 (1.8%)	9 (1.5%)	0.652
Steroids	57 (6.2%)	43 (5.9%)	0.7995	32 (5.3%)	33 (5.5%)	0.8985
NSAIDs	284 (30.8%)	236 (32.3%)	0.5193	181 (30.1%)	190 (31.6%)	0.5741
Proton pump inhibitors	126 (13.7%)	82 (11.2%)	0.136	77 (12.8%)	75 (12.5%)	0.8622
H2 blockers	120 (13.0%)	144 (19.7%)	0.0002 *	93 (15.5%)	100 (16.6%)	0.5824
Thyroid drugs	12 (1.3%)	13 (1.8%)	0.4301	10 (1.7%)	9 (1.5%)	0.8171

ARB; angiotensin II type I receptor blocker, CCB; calcium channel blocker, NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug. \*: p<0.05 (ARB vs CCB)

表 15 研究 3-薬剤投与前後の各血液検査結果の比較（傾向スコアマッチング前とマッチング後）

Laboratory test	ARBs (n=601)						CCBs (n=601)					
	Unadjusted			Adjusted†			Unadjusted			Adjusted†		
	Mean	(95%CI)	p-value	Mean	(95%CI)	p-value	Mean	(95%CI)	p-value	Mean	(95%CI)	p-value
TG (mmol/L)												
baseline	1.65	(1.56, 1.73)	0.5113	1.65	(1.56, 1.73)	0.4846	1.63	(1.56, 1.71)	0.2961	1.63	(1.56, 1.7)	0.2604
exposure	1.60	(1.52, 1.69)		1.6	(1.52, 1.69)		1.57	(1.5, 1.65)		1.57	(1.5, 1.65)	
TC (mmol/L)												
baseline	5.20	(5.12, 5.28)	0.0056 *	5.2	(5.13, 5.27)	0.0018 *	5.18	(5.1, 5.26)	0.0351 *	5.18	(5.11, 5.25)	0.0206 *
exposure	5.05	(4.97, 5.12)		5.05	(4.98, 5.12)		5.06	(4.98, 5.14)		5.06	(4.99, 5.13)	
Blood glucose (mmol/L)												
baseline	7.88	(7.63, 8.13)	0.3744	7.88	(7.66, 8.1)	0.3133	7.96	(7.7, 8.23)	0.3809	7.96	(7.72, 8.2)	0.3257
exposure	7.72	(7.47, 7.97)		7.72	(7.5, 7.94)		7.79	(7.53, 8.06)		7.79	(7.55, 8.03)	
HbA1c (%)												
baseline	6.97	(6.86, 7.08)	0.0451 *	6.97	(6.88, 7.05)	0.0074 *	6.93	(6.81, 7.05)	0.2981	6.93	(6.84, 7.02)	0.1793
exposure	6.81	(6.7, 6.92)		6.81	(6.73, 6.89)		6.84	(6.73, 6.96)		6.84	(6.75, 6.93)	
Creatinine (μmol/L)												
baseline	72.8	(70, 75.5)	0.2045	72.8	(70.7, 74.8)	0.0934	73.8	(70, 77.7)	0.5707	73.8	(71.3, 76.4)	0.3887
exposure	75.3	(72.5, 78)		75.3	(73.2, 77.3)		75.4	(71.5, 79.2)		75.4	(72.9, 77.9)	
Sodium (mmol/L)												
baseline	141.4	(141.2, 141.6)	0.1841	141.4	(141.2, 141.6)	0.1725	141.9	(141.7, 142.1)	0.1137	141.9	(141.7, 142.1)	0.0993
exposure	141.2	(141, 141.4)		141.2	(141, 141.4)		141.7	(141.5, 141.9)		141.7	(141.5, 141.9)	
Potassium (mmol/L)												
baseline	4.39	(4.36, 4.42)	0.0351 *	4.39	(4.36, 4.42)	0.0241 *	4.3	(4.26, 4.33)	0.8344	4.3	(4.26, 4.33)	0.8298
exposure	4.44	(4.41, 4.47)		4.44	(4.41, 4.47)		4.29	(4.26, 4.32)		4.29	(4.26, 4.32)	
ALT (U/L)												
baseline	27.2	(25.5, 28.8)	0.0903	27.2	(25.7, 28.6)	0.0577	28.5	(26.4, 30.7)	0.6781	28.5	(26.6, 30.5)	0.6465
exposure	25.2	(23.5, 26.8)		25.2	(23.7, 26.6)		27.9	(25.8, 30)		27.9	(26, 29.8)	
AST (U/L)												
baseline	27.3	(26, 28.6)	0.3521	27.3	(26.1, 28.4)	0.3041	28.2	(26.4, 30)	0.6099	28.2	(26.6, 29.9)	0.5741
exposure	26.4	(25.1, 27.7)		26.4	(25.2, 27.6)		28.9	(27.1, 30.7)		28.9	(27.2, 30.5)	
GGT (U/L)												
baseline	53.2	(46.8, 59.6)	0.4179	53.2	(47.1, 59.4)	0.3967	56.1	(49.3, 62.8)	0.7434	56.1	(49.7, 62.5)	0.7292
exposure	49.5	(43.1, 55.9)		49.5	(43.4, 55.6)		57.7	(50.9, 64.4)		57.7	(51.3, 64.1)	
WBC (x10 <sup>9</sup> /L)												
baseline	6.36	(6.21, 6.51)	0.8579	6.36	(6.22, 6.5)	0.8494	6.47	(6.32, 6.63)	0.6118	6.47	(6.33, 6.62)	0.5847
exposure	6.34	(6.19, 6.49)		6.34	(6.2, 6.48)		6.42	(6.26, 6.57)		6.42	(6.27, 6.56)	
RBC (x10 <sup>12</sup> /L)												
baseline	4.36	(4.32, 4.4)	0.0015 *	4.36	(4.33, 4.4)	0.0002 *	4.4	(4.36, 4.45)	0.3324	4.4	(4.36, 4.45)	0.2798
exposure	4.26	(4.22, 4.31)		4.26	(4.23, 4.3)		4.37	(4.33, 4.42)		4.37	(4.33, 4.41)	
PLT (x10 <sup>9</sup> /L)												
baseline	221.2	(216.4, 226)	0.8006	221.2	(216.8, 225.6)	0.7845	222.4	(216.8, 227.9)	0.2089	222.4	(217.2, 227.6)	0.1825
exposure	222.1	(217.3, 226.9)		222.1	(217.7, 226.5)		227.4	(221.9, 233)		227.4	(222.2, 232.6)	
Hemoglobin (g/L)												
baseline	138.0	(136.7, 139.4)	0.0024 *	138	(136.9, 139.1)	0.0002 *	138.5	(137.1, 139.8)	0.0727	138.5	(137.4, 139.6)	0.0315 *
exposure	135.1	(133.8, 136.5)		135.1	(134, 136.2)		136.7	(135.4, 138.1)		136.7	(135.6, 137.9)	
Hematocrit (mmol/mol)												
baseline	0.407	(0.404, 0.411)	0.0069 *	0.407	(0.404, 0.411)	0.0012 *	0.409	(0.405, 0.413)	0.285	0.409	(0.406, 0.412)	0.2033
exposure	0.400	(0.396, 0.404)		0.4	(0.397, 0.403)		0.406	(0.402, 0.41)		0.406	(0.403, 0.409)	

TG; triglyceride, TC; total cholesterol, HbA1c; hemoglobin A1c, ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase, GGT;  $\gamma$ -glutamyltransferase, WBC; white blood cell count, RBC; red blood cell count, PLT; platelet count. \*: p<0.05 (baseline vs exposure). †: 共変量（年齢、性別、病歴、薬剤処方歴）による補正適用後。

表 16 研究 3-ARB 群と Ca 拮抗薬群の間での、薬剤投与前後の各血液検査結果の差の比較

Laboratory test	Unadjusted			Adjusted†		
	Mean	(95%CI)	p-value	Mean	(95%CI)	p-value
ΔTG (mmol/L)						
CCB	-0.058	(-0.134, 0.017)	0.7509	-0.067	(-0.139, 0.006)	0.5062
ARB	-0.041	(-0.116, 0.035)		-0.032	(-0.105, 0.04)	
ΔTC (mmol/L)						
CCB	-0.119	(-0.182, -0.056)	0.4512	-0.123	(-0.185, -0.061)	0.5664
ARB	-0.153	(-0.217, -0.09)		-0.149	(-0.211, -0.087)	
ΔBlood glucose (mmol/L)						
CCB	-0.17	(-0.439, 0.099)	0.9651	-0.177	(-0.447, 0.093)	0.9085
ARB	-0.161	(-0.431, 0.108)		-0.154	(-0.424, 0.115)	
ΔHbA1c (%)						
CCB	-0.087	(-0.175, 0.002)	0.2669	-0.089	(-0.175, -0.003)	0.2887
ARB	-0.157	(-0.246, -0.069)		-0.155	(-0.241, -0.069)	
ΔCreatinine (μmol/L)						
CCB	1.575	(-0.59, 3.74)	0.5503	1.667	(-0.466, 3.801)	0.6275
ARB	2.508	(0.343, 4.673)		2.416	(0.282, 4.549)	
ΔSodium (mmol/L)						
CCB	-0.24	(-0.462, -0.017)	0.8194	-0.239	(-0.458, -0.019)	0.8275
ARB	-0.203	(-0.425, 0.019)		-0.204	(-0.424, 0.016)	
ΔPotassium (mmol/L)						
CCB	-0.005	(-0.037, 0.027)	0.0173 *	-0.005	(-0.037, 0.027)	0.0182 *
ARB	0.05	(0.018, 0.082)		0.05	(0.018, 0.081)	
ΔALT (U/L)						
CCB	-0.639	(-2.463, 1.185)	0.2966	-0.633	(-2.433, 1.167)	0.2871
ARB	-2.012	(-3.835, -0.188)		-2.018	(-3.818, -0.218)	
ΔAST (U/L)						
CCB	0.667	(-0.859, 2.193)	0.1633	0.664	(-0.847, 2.175)	0.1618
ARB	-0.867	(-2.393, 0.659)		-0.864	(-2.375, 0.647)	
ΔGGT (U/L)						
CCB	1.599	(-4.675, 7.873)	0.238	1.648	(-4.644, 7.939)	0.2319
ARB	-3.74	(-10.015, 2.534)		-3.789	(-10.081, 2.502)	
ΔWBC (x10 <sup>9</sup> /L)						
CCB	-0.057	(-0.185, 0.072)	0.6864	-0.048	(-0.176, 0.08)	0.8298
ARB	-0.019	(-0.148, 0.109)		-0.028	(-0.156, 0.099)	
ΔRBC (x10 <sup>12</sup> /L)						
CCB	-0.032	(-0.058, -0.006)	0.0005 *	-0.032	(-0.058, -0.006)	0.0004 *
ARB	-0.097	(-0.123, -0.072)		-0.098	(-0.124, -0.072)	
ΔPLT (x10 <sup>9</sup> /L)						
CCB	5.03	(1.71, 8.35)	0.0825	5.057	(1.793, 8.321)	0.0743
ARB	0.872	(-2.448, 4.192)		0.845	(-2.419, 4.109)	
ΔHemoglobin (g/L)						
CCB	-1.722	(-2.542, -0.903)	0.0476 *	-1.721	(-2.538, -0.904)	0.047 *
ARB	-2.894	(-3.713, -2.074)		-2.895	(-3.712, -2.078)	
ΔHematocrit (mmol/mol)						
CCB	-0.003	(-0.005, -0.001)	0.0103 *	-0.003	(-0.005, -0.001)	0.0092 *
ARB	-0.007	(-0.01, -0.005)		-0.007	(-0.01, -0.005)	

Δ は投与前と投与後の検査値の差の平均を表す。TG; triglyceride, TC; total cholesterol, HbA1c ; hemoglobin A1c, ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase, GGT; γ-glutamyltransferase, WBC; white blood cell count, RBC; red blood cell count, PLT; platelet count. \*: p<0.05 (ARB vs CCB). † : 共変量 (年齢、性別、病歴、薬剤処方歴) による補正適用後。

表 17 研究 3-男女別の ARB 群と Ca 拮抗薬群の間での薬剤投与前後の各血液検査値の差の比較

Laboratory test	Adjusted Women			Adjusted Men		
	Mean	(95%CI)	p-value	Mean	(95%CI)	p-value
$\Delta$ Triglyceride (mmol/L)						
CCB	-0.076	(-0.178, 0.025)	0.3449	-0.061	(-0.162, 0.039)	0.8484
ARB	-0.007	(-0.108, 0.095)		-0.047	(-0.148, 0.053)	
$\Delta$ Total cholesterol (mmol/L)						
CCB	-0.127	(-0.239, -0.014)	0.2907	-0.117	(-0.19, -0.044)	0.9665
ARB	-0.214	(-0.326, -0.101)		-0.115	(-0.188, -0.042)	
$\Delta$ Blood glucose (mmol/L)						
CCB	-0.17	(-0.593, 0.253)	0.6908	-0.152	(-0.505, 0.202)	0.8447
ARB	-0.293	(-0.717, 0.131)		-0.101	(-0.454, 0.252)	
$\Delta$ HbA1c (%)						
CCB	-0.075	(-0.216, 0.066)	0.0777	-0.092	(-0.201, 0.016)	0.9247
ARB	-0.257	(-0.398, -0.116)		-0.1	(-0.208, 0.009)	
$\Delta$ Creatinine ( $\mu$ mol/L)						
CCB	0.475	(-0.776, 1.726)	0.0592	2.346	(-0.967, 5.658)	0.923
ARB	2.202	(0.948, 3.456)		2.578	(-0.73, 5.886)	
$\Delta$ Sodium (mmol/L)						
CCB	-0.09	(-0.434, 0.254)	0.1124	-0.279	(-0.567, 0.009)	0.3479
ARB	-0.49	(-0.835, -0.145)		-0.082	(-0.37, 0.206)	
$\Delta$ Potassium (mmol/L)						
CCB	-0.015	(-0.067, 0.038)	0.0188 *	0.0002	(-0.041, 0.041)	0.2423
ARB	0.075	(0.023, 0.128)		0.035	(-0.006, 0.076)	
$\Delta$ ALT (U/L)						
CCB	-0.921	(-3.478, 1.636)	0.1991	-0.31	(-2.767, 2.147)	0.5436
ARB	-3.32	(-5.883, -0.758)		-1.393	(-3.847, 1.06)	
$\Delta$ AST (U/L)						
CCB	1.125	(-1.37, 3.621)	0.0796	0.59	(-1.334, 2.514)	0.6034
ARB	-2.43	(-4.931, 0.072)		-0.135	(-2.057, 1.786)	
$\Delta$ GGT (U/L)						
CCB	-1.498	(-6.821, 3.824)	0.3965	3.176	(-6.48, 12.832)	0.3908
ARB	-4.794	(-10.129, 0.541)		-2.839	(-12.482, 6.804)	

(次ページに続く)

表 17 (続き)

Laboratory test	Adjusted Women			Adjusted Men		
	Mean	(95%CI)	p-value	Mean	(95%CI)	p-value
$\Delta$ WBC ( $\times 10^9/L$ )						
CCB	-0.092	(-0.278, 0.094)	0.3973	-0.02	(-0.191, 0.152)	0.7449
ARB	0.023	(-0.164, 0.209)		-0.06	(-0.232, 0.111)	
$\Delta$ RBC ( $\times 10^{12}/L$ )						
CCB	-0.025	(-0.061, 0.012)	0.0004 *	-0.032	(-0.067, 0.003)	0.0286 *
ARB	-0.12	(-0.157, -0.083)		-0.088	(-0.123, -0.053)	
$\Delta$ PLT( $\times 10^9/L$ )						
CCB	4.675	(-0.389, 9.738)	0.2057	4.86	(0.551, 9.17)	0.3242
ARB	-0.008	(-5.083, 5.067)		1.776	(-2.528, 6.08)	
$\Delta$ Hemoglobin (g/L)						
CCB	-1.286	(-2.417, -0.156)	0.0135 *	-1.811	(-2.931, -0.692)	0.2222
ARB	-3.333	(-4.466, -2.2)		-2.804	(-3.922, -1.686)	
$\Delta$ Hematocrit (mmol/mol)						
CCB	-0.002	(-0.006, 0.001)	0.0076 *	-0.003	(-0.006, 0.0004)	0.0796
ARB	-0.009	(-0.012, -0.005)		-0.007	(-0.01, -0.004)	

$\Delta$  は投与前と投与後の検査値の差の平均を表す。 TG; triglyceride, TC; total cholesterol, HbA1c ; hemoglobin A1c, ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase, GGT;  $\gamma$ -glutamyltransferase, WBC; white blood cell count, RBC; red blood cell count, PLT; platelet count. \*:  $p < 0.05$  (ARB vs CCB). †共変量 (年齢、性別、病歴、薬剤処方歴) による補正適用後。

表 18 研究 4-傾向スコアマッチング後の患者背景

Characteristic	TCM users (1 mg/day) with matched controls			TCM users (2 mg/day) with matched controls		
	Users (n=99)	Controls (n=99)	p-value	Users (n=61)	Controls (n=61)	p-value
Exposure days (days, mean ± SD)	57.8 ± 14.8	-		63.9 ± 16.4	-	
Age (years, mean ± SD)	65.8 ± 13.5	66.4 ± 11.4	0.7476	67.5 ± 9.9	69.2 ± 11.2	0.3741
Women	54 (55%)	61 (62%)	0.3134	26 (43%)	27 (44%)	0.8551
Medical History						
Diabetes mellitus	54 (55%)	57 (58%)	0.6675	42 (69%)	44 (72%)	0.6914
Cerebrovascular diseases	33 (33%)	41 (41%)	0.2399	17 (28%)	11 (18%)	0.1964
Ischemic heart diseases	19 (19%)	21 (21%)	0.7233	12 (20%)	11 (18%)	0.8169
Other heart disease	42 (42%)	35 (35%)	0.3075	34 (56%)	36 (59%)	0.7143
Liver disease	22 (22%)	24 (24%)	0.7364	27 (44%)	25 (41%)	0.7143
Kidney disease	30 (30%)	28 (28%)	0.7548	21 (34%)	17 (28%)	0.4342
Gout	5 (5%)	5 (5%)	1	1 (2%)	1 (2%)	1
Thyroid disorders	27 (27%)	31 (31%)	0.5322	23 (38%)	25 (41%)	0.7109
Hyperlipidemia	59 (60%)	56 (57%)	0.6657	50 (82%)	52 (85%)	0.6248
COPD	5 (5%)	4 (4%)	0.733	5 (8%)	3 (5%)	0.4645
Proteinuria	30 (30%)	32 (32%)	0.7592	22 (36%)	21 (34%)	0.8497
Past drugs						
Chemotherapeutic drugs	1 (1%)	0 (0%)	0.3161	3 (5%)	3 (5%)	1
Oral antihyperglycemic drugs	10 (10%)	13 (13%)	0.5058	11 (18%)	15 (25%)	0.3765
Lipid-lowering drugs	30 (30%)	22 (22%)	0.1964	26 (43%)	23 (38%)	0.5796
Steroids	10 (10%)	7 (7%)	0.4467	9 (15%)	5 (8%)	0.2559
Thyroid drugs	3 (3%)	4 (4%)	0.7004	0 (0%)	0 (0%)	-
Current antihypertensive drugs						
ARB	70 (71%)	67 (68%)	0.6442	35 (57%)	34 (56%)	0.8551
AECI	21 (21%)	23 (23%)	0.7324	14 (23%)	15 (25%)	0.8316
CCB	81 (82%)	83 (84%)	0.7063	44 (72%)	45 (74%)	0.8385
Beta-blocker	14 (14%)	11 (11%)	0.5209	15 (25%)	13 (21%)	0.6668
Alpha+beta-blocker	6(6%)	6 (6%)	1	3 (5%)	3 (5%)	1
Alpha-blocker	8 (8%)	14 (14%)	0.1748	9 (15%)	8 (13%)	0.7938
Alpha-agonist	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
Vasodilator	0 (0%)	1 (1%)	0.3161	0 (0%)	0 (0%)	-

括弧内は割合を表す。TCM, trichlormethiazide; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ARB, angiotensin II receptor blocker; AECI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker.

表 19 研究 4-トリクロルメチアジド投与前と投与後の各検査値

Laboratory Test	TCM users (1 mg/day) with matched controls			
	Users (N=99)		Controls (N=99)	
	Mean ± SE	(95% CI)	Mean ± SE	(95% CI)
Urea nitrogen, mmol/L				
Baseline	5.83 ± 0.18	(5.47, 6.20)	5.54 ± 0.18	(5.18, 5.90)
Exposure	6.10 ± 0.20	(5.72, 6.51)	5.53 ± 0.17	(5.19, 5.87)
Creatinine, μmol/L				
Baseline	71.7 ± 1.9	(67.8, 75.6)	66.3 ± 2.2	(61.9, 70.7)
Exposure	73.2 ± 2.3	(68.6, 77.8)	67.9 ± 2.5	(62.9, 72.9)
Uric acid, μmol/L				
Baseline	337.4 ± 8.9	(319.7, 355.1)	316.0 ± 8.1	(300.0, 332.0)
Exposure	349.6 ± 8.5	(332.7, 366.4)	316.8 ± 7.8	(301.3, 332.2)
Sodium, mmol/L				
Baseline	142.0 ± 0.3	(141.5, 142.5)	141.8 ± 0.2	(141.3, 142.2)
Exposure	141.1 ± 0.3*	(140.5, 141.7)	141.4 ± 0.3	(140.8, 141.9)
Potassium, mmol/L				
Baseline	4.24 ± 0.04	(4.17, 4.32)	4.28 ± 0.04	(4.20, 4.35)
Exposure	4.28 ± 0.04	(4.20, 4.36)	4.31 ± 0.04	(4.23, 4.39)
Laboratory Test	TCM users (2 mg/day) with matched controls			
	Users (N=61)		Controls (N=61)	
	Mean ± SE	(95% CI)	Mean ± SE	(95% CI)
Urea nitrogen, mmol/L				
Baseline	6.15 ± 0.24	(5.68, 6.62)	5.66 ± 0.21	(5.24, 6.09)
Exposure	6.80 ± 0.27	(6.25, 7.34)	5.85 ± 0.22	(5.41, 6.29)
Creatinine, μmol/L				
Baseline	73.4 ± 3.1	(67.2, 79.6)	68.1 ± 2.2	(63.7, 72.5)
Exposure	77.7 ± 3.5	(70.7, 84.7)	70.3 ± 2.6	(65.1, 75.7)
Uric acid, μmol/L				
Baseline	333.7 ± 11.1	(311.5, 355.8)	310.6 ± 9.3	(291.9, 329.1)
Exposure	381.8 ± 11.0**	(359.7, 403.9)	327.0 ± 12.0	(303.0, 351.1)
Sodium, mmol/L				
Baseline	141.8 ± 0.3	(141.2, 142.3)	141.9 ± 0.3	(141.2, 142.5)
Exposure	141.6 ± 0.3	(141.0, 142.3)	141.6 ± 0.3	(141.0, 142.2)
Potassium, mmol/L				
Baseline	4.27 ± 0.06	(4.16, 4.39)	4.32 ± 0.06	(4.21, 4.44)
Exposure	4.13 ± 0.05	(4.03, 4.23)	4.36 ± 0.05	(4.27, 4.45)

\*P<0.05 vs. baseline. \*\*P<0.01 vs. baseline. TCM, trichlormethiazide; SE, standard error; CI, confidence interval.

図

図1 傾向スコア法概要

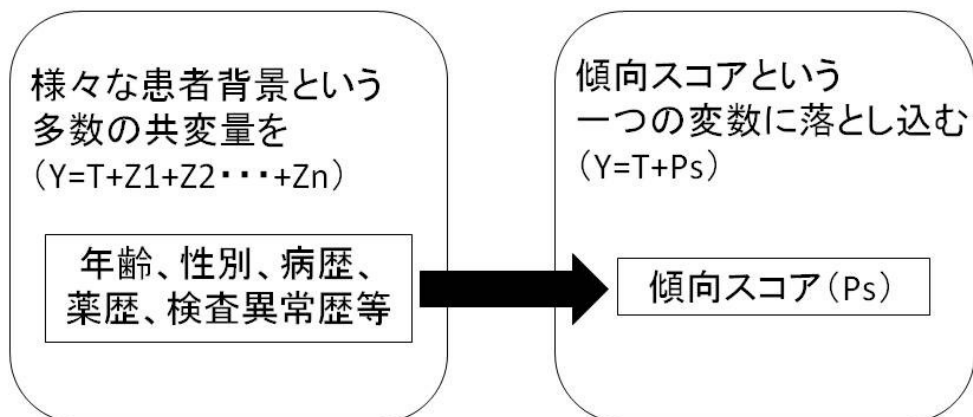




图 2 研究 1-研究对象集团

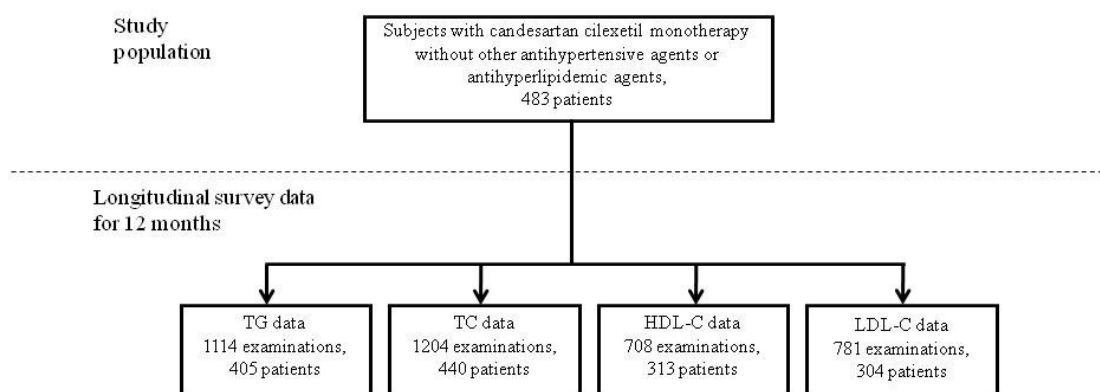


図3 研究1-投与前の HDL-C 値と各投与期間の HDL-C 値の差

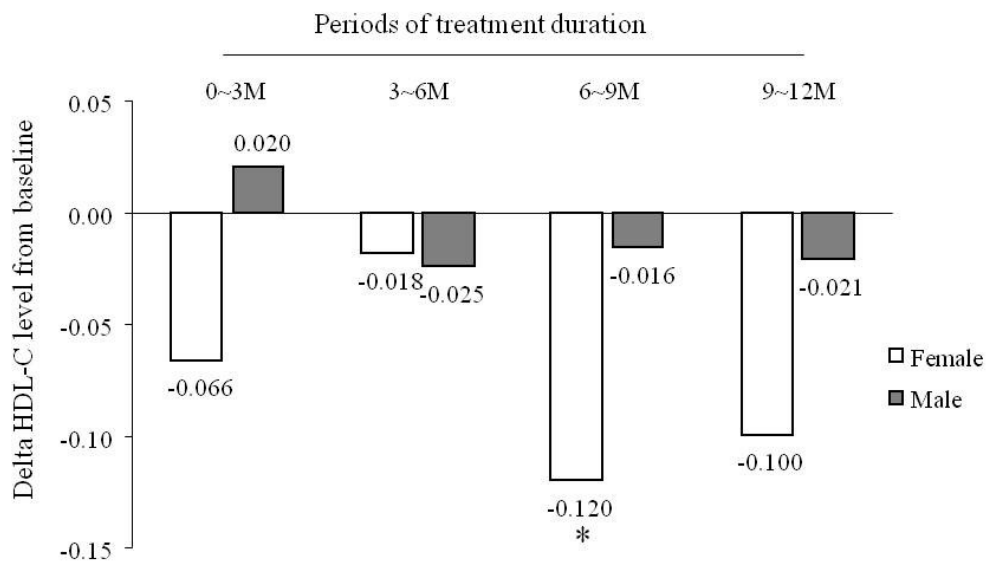
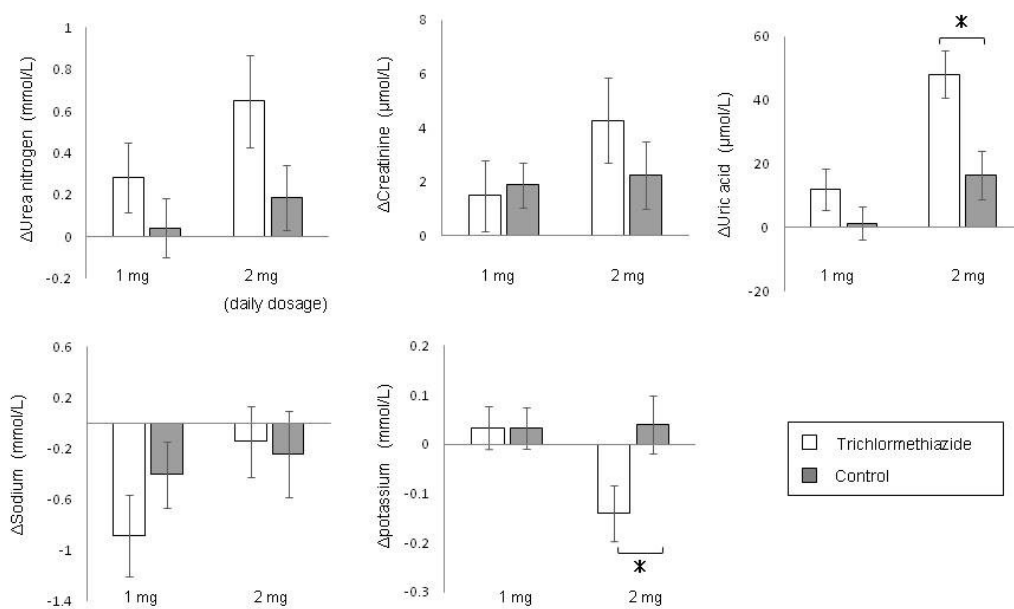


図 4 研究 4-投与前と投与後の各検査値の差の平均



## 図説

### 図 1 傾向スコア概要

Ps: 傾向スコア (propensity score)。傾向スコア法を用いることで、年齢、性別、人種、既往歴、薬歴などの、交絡因子となりうる様々な患者背景 (共変量) を一次元の式にまとめて解析することができる。

### 図 2 研究 1-研究対象集団

観察期間はカンデサルタン投与開始の 3 カ月前～投与開始後 15 カ月まで。

TG: Triglyceride, TC: Total cholesterol, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol.

### 図 3 研究 1-投与前の HDL-C 値と各投与期間の HDL-C 値の差

白は女性、黒は男性のカンデサルタン投与前後の検査値の差を表す。\*:  $p < 0.05$  (baseline vs exposure).

### 図 4 研究 4-投与前と投与後の各検査値の差の平均

平均 $\pm$ SE (白: トリクロルメチアジド群、黒: 対照群)。 $\Delta$  は投与前の検査値と投与後の検査値の差を表す \* $P < 0.01$  (トリクロルメチアジド群 vs. 対照群)

## 引用文献

1. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP) , *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17: 200–208.
2. Silverman SL : From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med*, 2009, 122: 114–120.
3. Wong IC, Murray ML : The potential of UK clinical databases in enhancing paediatric medication research. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59: 750–755.
4. Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, Berger ML, Walker AM, Ollendorf DA, Gliklich RE (2010) GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care*, 2010, 16: 467–471.
5. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML: Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—part I. *Value Health*, 2009, 12: 1044–1052.
6. Cox E, Martin BC, Van Staa T, Garbe E, Siebert U, Johnson ML: Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—part II. *Value Health*, 2009, 12: 1053–1061.
7. Johnson ML, Crown W, Martin BC, Dormuth CR, Siebert U: Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—part III. *Value Health*, 2009, 12: 1062–1073.
8. Motheral B, Brooks J, Clark MA, Crown WH, Davey P, Hutchins D, Martin BC, Stang P: A checklist for retrospective database studies—report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. *Value Health*, 2003, 6: 90–97.
9. 一般社会法人ナショナルデータベース: <http://www.ncd.or.jp/>
10. 厚生労働省電子的診療情報交換推進事業: <http://www.hci-bc.com/ss-mix/index.html>

11. 景山 茂, 久保田 潔: 薬剤疫学の基礎と実践, 医薬ジャーナル社, 2010, 第1版
12. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Di Renzo V : Observational studies: propensity score analysis of nonrandomized data. *Int MS J*, 2009, 16: 90–97.
13. Schneeweiss S, Avorn J: A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58: 323–337.
14. Hennessy S: Use of health care databases in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98: 311–313.
15. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1887–1892.
16. Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T: Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98: 253–259.
17. D'Agostino RB Jr: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*, 1998, 17: 2265–2281.
18. Rubin DB: Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*, 1997, 127: 757–763.
19. Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Minnesota, USA : <http://www.mayo.edu/research/departments-divisions/department-health-sciences-research/division-biomedical-statistics-informatics/software/locally-written-sas-macros>
20. Rosenbaum PR and Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983, 70: 41-55.
21. Imbens GW: The role of the propensity score in estimating dose-response functions. *Biometrika* 2000, 87: 706-710.
22. 星野崇宏: 調査観察データの統計科学—因果推論・選択バイアス・データ融合, 岩波書店, 2010, 第2刷.
23. Gum PA, Thamilarasan M, Watanabe J, Blackstone EH, Lauer MS: Aspirin Use and All-Cause Mortality Among Patients Being Evaluated for Known or Suspected Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2001, 286 :1187-119.
24. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005, 28;353 :349-61.
25. 星野崇宏, 岡田謙介: 傾向スコアを用いた共変量調整による因果効果の推定と臨床

- 医学・疫学・薬学・公衆衛生分野での応用について, *J Natl Inst Public Halth.* 2006; 55: 230-243.
26. 厚生労働省 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf>
  27. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group.: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE); a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 995-1003.
  28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-856.
  29. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators.: A randomized trial of the angiotensin-receptor blockes valsartan in chronic heart faiure. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1667-75.
  30. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004, 363: 2022-2231.
  31. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, Laragh J, Schork MA, Hua TA, Amerena J, Balazovjech I, Cassel G, Herczeg B, Koylan N, Magometschnigg D, Majahalme S, Martinez F, Oigman W, Seabra Gomes R, Zhu JR: The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006, 48: 385-391.
  32. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener HC, Dominiak P; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group: The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003, 34: 1699-170.
  33. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees: Effects of

- candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003, 362: 759-766.
34. Devabhaktuni M, Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):377-87.
  35. National Center for Health Statistics. Feb 24, 2008. Accessed on Jan 10, 2009. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/>
  36. Doggrell SA: Telmisartan - killing two birds with one stone. *Expert Opin Pharmacother* 2004, 5: 2397-2400.
  37. Kitamura N, Takahashi Y, Yamadate S, Asai S: Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovasc Diabetol*, 2007, 6: 26.
  38. Leslie S, Thiebaud P Using propensity score to adjust for treatment selection bias. *SAS global forum 2007 paper 184*. <http://www2.sas.com/proceedings/forum2007/184-2007.pdf>. 2007.
  39. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K: Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 76-81
  40. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Koh Y, Shin EK: Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int J Cardiol* 2010, 140: 73-81.
  41. Trenkwalder P, Dahl K, Lehtovirta M, Mulder H: Antihypertensive treatment with candesartan cilexetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in patients with mild hypertension and type II diabetes. *Blood Press* 1998, 7: 170-175.
  42. Derosa G, Cicero AF, Ciccarelli L, Fogari R: A randomized, double-blind, controlled, parallel-group comparison of perindopril and candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003, 25: 1006-1021.
  43. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)



- final report. *Circulation* 2002, 106: 3143-3421.
44. Sutherland WH, Temple WA, Nye ER, Herbison GP: Adiposity, lipids, alcohol consumption, smoking, and gender. *Am J Clin Nutr* 1980, 33: 2581-2587.
  45. The writing group for PEPI trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995, 273: 199-208.
  46. Takai S, Kirimura K, Jin D, Muramatsu M, Yoshikawa K, Mino Y, Miyazaki M: Significance of angiotensin II receptor blocker lipophilicities and their protective effect against vascular remodeling. *Hypertens Res* 2005, 28: 593-600.
  47. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345: 870-878.
  48. Ritz E, Schmieder RE, Pollock CA: Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET. *Cardiovasc Diabetol* 2010, 9: 60
  49. Munger MA: Use of angiotensin receptor blockers in cardiovascular protection: current evidence and future directions. *P T* 2011, 36: 22-40
  50. Marshall TG, Lee RE, Marshall FE: Common angiotensin receptor blockers may directly modulate the immune system via VDR, PPAR and CCR2b. *Theor Biol Med Model* 2006, 3: 1.
  51. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Kitamura N, Asai S: Effect of candesartan monotherapy on lipid metabolism in patients with hypertension: a retrospective longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 38
  52. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P, Schwandt P, Ludwig M; MORE study investigators: Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007, 1: 97-106
  53. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators: Antiinflammatory effects of

- angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004, 110: 1103-1107.
54. de Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, Puerta M, Cachofeiro V, Lahera V, Gomez-Campdera F, Luno J: Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: Effects of angiotensin II blockade *J Am Soc Nephrol* 2006, 17,S206-S212.
  55. Kyvelou SM, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Adamopoulos DN, Zervoudaki AI, Pietri PG, Stefanadis CI: Effects of antihypertensive treatment with angiotensin II receptor blockers on lipid profile: an open multi-drug comparison trial. *Hellenic J Cardiol* 2006, 47: 21-28
  56. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345: 861-869.
  57. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, Dunlap ME, Solomon SD, Hainer JW, Olofsson B, Michelson EL, Pfeffer MA; CHARM Program Investigators: Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50: 1959-1966
  58. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Held P, Solomon SD, Yusuf S, Swedberg K; Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees: Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004, 110: 2618-2626.
  59. Bombardieri AS, Toto R: Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: beyond the ACE inhibitor and angiotensin-II receptor blocker combination. *Am J Hypertens* 2009, 22: 1032-1040.
  60. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF: Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008, 148: 30-48.
  61. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen

- SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366 :895-906.
62. Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K; Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators: Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007, 72 :1543-1549.
63. Sadjadi SA, McMillan JI, Jaipaul N, Blakely P, Hline SS: A comparative study of the prevalence of hyperkalemia with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5: 547-552.
64. Ersoy A, Kahvecioglu S, Ersoy C, Cift A, Dilek K: Anemia due to losartan in hypertensive renal transplant recipients without posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 2005, 37: 2148-2150.
65. López V, Martín M, Cobelo C, Aranda P, Cabello M, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, Martínez D, Hernandez D: Renin-angiotensin system dual blockade using angiotensin receptor plus aliskiren decreases severe proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010, 42: 2883-2885.
66. Chrysant SG: Proactive compared with passive adverse event recognition: calcium channel blocker-associated edema. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008, 10: 716-722.
67. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007, 25:1105–1187.
68. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P: Optimal therapy in hypertensive subjects with diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 2011, 13:176-185.
69. Mogensen CE: Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to

- diabetes and hypertension. *J Intern Med* 1994, 235: 297–316.
70. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007, 369: 201-207.
  71. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008, 51: 393-398.
  72. Austin PC, Chiu M, Ko DT, Goeree R, Tu JV: Propensity Score Matching for Estimating Treatment Effects. In *Analysis of Observational Health Care Data Using SAS*. Edited by: Faries DE, Leon AC, Haro JM, Obenchain RL: Cary: SAS Press; 2010: 51-84.
  73. Flores CA, Ardiles LG, Aros CA, Muñoz CC, Schneider HO, Ramírez JA, Jerez V, Valderrama MG, Mezzano SA: Valsartan-induced hematocrit changes in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005, 37: 1586-1588.
  74. Ersoy A, Dilek K, Usta M, Yavuz M, Güllülü M, Oktay B, Yurtkuran M: Angiotensin-II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2002, 16: 202-205.
  75. Naeshiro I, Sato K, Chatani F, Sato S: Possible mechanism for the anemia induced by candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II receptor antagonist, in rats. *Eur J Pharmacol* 199; 354: 179-187.
  76. Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ: A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 1389-1394.
  77. Kurnik D, Vesterman-Landes J, Bialik M, Katzir I, Lomnicki Y, Halkin H, Loebstein R: Hyperkalemia and renal function during monotherapy and dual renin-angiotensin blockade in the community setting. *Clin Ther* 2011, 33: 456-464.
  78. Eriksson JW, Jansson PA, Carlberg B, Hägg A, Kurland L, Svensson MK, Ahlström H, Ström C, Lönn L, Ojbrandt K, Johansson L, Lind L: Hydrochlorothiazide, but not candesartan, aggravates insulin resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation: the mechanisms for the diabetes preventing effect of candesartan (MEDICA) Study. *Hypertension* 2008, 52: 1030-1037.

79. Kavgaci H, Sahin A, Onder Ersoz H, Erem C, Ozdemir F: The effects of losartan and fosinopril in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2002, 58: 19-25.
80. Yamana A, Arita M, Furuta M, Shimajiri Y, Sanke T: The angiotensin II receptor blocker telmisartan improves insulin resistance and has beneficial effects in hypertensive patients with type 2 diabetes and poor glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2008, 82: 127-131.
81. Mori Y, Tanaka T, Matsuura K, Yokoyama J, Utsunomiya K: Influence of telmisartan on insulin response after glucose loading in obese patients with hypertension: ARB trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test (ATHLETE). *Adv Ther* 2011, 28: 698-706.
82. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N: Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med* 2012, 32: 17-22.
83. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT: Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes* 2011, 3: 67-73.
84. Nakamura T, Inoue T, Suzuki T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H, Node K: Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency. *Hypertens Res* 2008, 31: 841-850.
85. Nieschlag E, Behre HM: *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2nd Ed. Berlin: Springer; 1998.
86. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE: Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (diuril); its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc* 1958, 166:137-140.
87. Moser M, Macaulay AI: Chlorothiazide as an adjunct in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 1959, 3:214-219.
88. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991, 265:3255-3264.
89. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002, 288:2981-2997.

90. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB: Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011, 57(4):689-694.
91. Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009, 361:2153-2164.
92. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, Prineas RJ, Liebson PR: Relationships of quality-of-life measures to longterm lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997, 157:638-648.
93. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003, 42:1206-1252.
94. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, et al: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007, 25:1105-1187.
95. Kosanke J, Bergstralh E: GMATCH macro for SAS.[<http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/biostat/upload/gmatch.sas>], Accessed FEB 1, 2011.
96. Neff KM, Nawarskas JJ: Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone in the management of hypertension. *Cardiol Rev* 2010, 18:51-56.
97. Kaplan NM: Treatment of hypertension: drug therapy. In *Clinical Hypertension*. 9 edition. Edited by: Kaplan NM. Philadelphia, PA: Lippincott Williams 2006:213-310.
98. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB: Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000, 35:1025-1030.
99. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999, 34:1129-1133.
100. Ishimitsu T, Numabe A, Masuda T, Akabane T, Okamura A, Minami J, Matsuoka H:

Angiotensin-II receptor antagonist combined with calcium channel blocker or diuretic for essential hypertension. *Hypertens Res* 2009, 32:962-968.

101. Murai K, Obara T, Ohkubo T, Metoki H, Oikawa T, Inoue R, Komai R, Horikawa T, Asayama K, Kikuya M, et al: Current usage of diuretics among hypertensive patients in Japan: the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res* 2006, 29:857-863.
102. Kjeldsen SE, Os I, Hoieggen A, Beckey K, Gleim GW, Oparil S: Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005, 5:17-22.
103. Izzo JL Jr, Neutel JM, Silfani T, Dubiel R, Walker F: Titration of HCTZ to 50 mg daily in individuals with stage 2 systolic hypertension pretreated with an angiotensin receptor blocker. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007, 9:45-48.
104. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP: Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 61:87-95.
105. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK: Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 2003, 96:911-917.

研究業績  
西田弥生

I. 発表

- |       |    |        |
|-------|----|--------|
| ①一般演題 | 32 | (共 32) |
| ②特別演題 | 1  | (共 1)  |

II. 論文

- |       |    |        |
|-------|----|--------|
| ①原著論文 | 20 | (共 20) |
| ②症例報告 | なし |        |
| ③総説   | 2  | (共 2)  |

III. 著書

なし

以上



## I 学会発表

### ① 一般発表

1. 西田弥生, 小林恵, 永田俊人, 高橋泰夫, 村田晃子, 浅井聡 : 前脳虚血-再灌流のラット海馬における *sgk-1* の発現変化, 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪, 2004. 3
2. 小林恵, 西田弥生, 永田俊人, 高橋泰夫, 村田晃子, 浅井聡, 石川紘一 : GeneChip による前脳虚血早期における発現レベルの変化する遺伝子のスクリーニング, 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪, 2004. 3
3. 西田弥生, 小林恵, 高橋泰夫, 永田俊人, 浅井聡 : GeneChip システムによるマウス前脳虚血-再灌流モデルにおけるコントロール遺伝子のスクリーニング, 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜, 2005. 3
4. 小林恵, 西田弥生, 高橋泰夫, 永田俊人, 浅井聡, 石川紘一 : GeneChip システムによるラット前脳虚血におけるコントロール遺伝子のスクリーニング, 第 78 回日本薬理学会年会, 横浜, 2005. 3
5. 西田弥生, 小林恵, 高橋泰夫, 永田俊人, 浅井聡 : マウス前脳虚血におけるコントロール遺伝子のスクリーニング, 第 79 回日本薬理学会年会, 横浜, 2006. 3
6. 小林恵, 西田弥生, 高橋泰夫, 永田俊人, 浅井聡, 石川紘一 : ラット前脳虚血における脳温により発現が変化する遺伝子の解析, 第 79 回日本薬理学会年会, 横浜, 2006. 3
7. 西田弥生, 高橋泰夫, 浅井聡 : 前脳虚血後再灌流のラット海馬における *sgk-1* の発現変化, 第 6 回日本抗加齢医学会総会, 東京, 2006. 5
8. 高橋泰夫, 西田弥生, 浅井聡 : アルツハイマー病のマイクロアレイ発現情報解析 (主成分分析とクラスター分析を用いた多変量解析), 第 6 回日本抗加齢医学会総会, 東京, 2006. 5
9. 浅井聡, 西田弥生, 高橋泰夫 : ラット脳虚血再灌流モデルを用いた脳加齢遺伝子の変動, 第 6 回日本抗加齢医学会総会, 東京, 2006. 5
10. 西田弥生, 小林恵, 高橋泰夫, 浅井聡 : 前脳虚血-再灌流モデルマウス海馬におけるコントロール遺伝子の探索, 第 80 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2007. 3
11. 小林恵, 西田弥生, 高橋泰夫, 浅井聡 : ラット虚血モデルをもちいた Oligonucleotide Microarray のための二つのサンプル比較法の統計的検討, 第 80 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2007. 3
12. 西田弥生, 高橋泰夫, 小林恵, 浅井聡 : 前脳虚血-再灌流モデル動物におけるコン

トロール遺伝子の探索, 第 7 回抗加齢医学会総会, 京都, 2007. 7

13. 西田弥生、高橋泰夫、小林恵、浅井聰：脳卒中易発性高血圧ラット (SHR-sp) 脳における降圧剤投与による AT1 受容体遺伝子発現変化, 第 8 回日本抗加齢医学会総会, 東京, 2008. 6
14. 西田弥生、高橋泰夫、小林恵、浅井聰：脳卒中易発性高血圧ラット (SHR-sp) 脳における降圧剤投与による AT1 受容体遺伝子発現変化, 第 82 回日本薬理学会年会, 横浜, 2009. 3
15. 西田弥生、高橋泰夫、小林恵、浅井聰：脳卒中易発性高血圧ラット (SHR-sp) 脳における降圧剤投与による AT1 受容体遺伝子発現変化, 第 9 回日本抗加齢医学会総会, 東京, 2009. 5
16. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：オルメサルタン投与による脂質代謝への影響 -クリニカルデータウェアハウスを用いた解析, 第 83 回日本薬理学会年会, 横浜, 2010. 3
17. 高橋泰夫、西田弥生、浅井聰：臨床研究と臨床試験患者スクリーニングにおける臨床データウェアハウスの活用, 第 83 回日本薬理学会年会, 横浜, 2010. 3
18. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：高血圧患者におけるオルメサルタン投与による脂質代謝への影響 -クリニカルデータウェアハウスを用いた解析, 第 10 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2010. 6
19. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：カンデサルタン単剤投与による高血圧患者の脂質代謝への影響 -クリニカルデータウェアハウスを用いた解析, 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011. 3
20. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：カンデサルタン単剤投与が高血圧患者の脂質代謝へ与える影響-クリニカルデータウェアハウスを用いた解析, 第 11 回日本抗加齢医学会, 京都, 2011.5
21. 高橋泰夫、西田弥生、浅井聰：Adverse effect profile of trichlormethiazide: a retrospective database study, 第 32 回日本臨床薬理学会年会 2011. 12
22. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：ARB 長期単剤投与が高血圧患者の脂質代謝へ与える影響～クリニカルデータウェアハウスを用いた研究～, 第 32 回日本臨床薬理学会年会, 浜松, 2011. 12
23. 高橋泰夫、西田弥生、浅井聰：トリクロルメチアジドが血清電解質値や尿酸値に及ぼす影響-臨床データベースを用いた解析, 第 85 回日本薬理学会年会, 浜松, 2012. 3
24. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：オルメサルタン単剤投与とカンデサルタン単剤投与

- による高血圧患者の脂質代謝への影響-クリニカルデータウェアハウスを用いた解析, 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 2012. 3
25. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：高血圧患者における ARB 長期単剤投与の腎機能へ与える影響～クリニカルデータウェアハウスを用いた研究～, 第 12 回日本抗加齢医学会年会, 横浜, 2012. 6
  26. 高橋泰夫、西田弥生、浅井聰：Effects of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone on hematological parameters: retrospective database study in a Japanese population, The 2nd International Congress on Neurology and Neuroepidemiology, フランス, 2012. 11
  27. 西田弥生、高橋泰夫、手塚琴絵、浅井聰：2 型糖尿病合併高血圧患者における ARB 単剤投与と CCB 単剤投与の血液検査への影響～クリニカルデータウェアハウスを用いた研究～第 33 回日本臨床薬理学会学術総会, 沖縄, 2012. 11
  28. 浅井聰、西田弥生、高橋泰夫: 大型臨床情報活用による Pharmacoepidemiology の実際, 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会, 沖縄, 2012. 11
  29. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：2 型糖尿病合併高血圧患者における ARB 単剤投与と CCB 単剤投与の血液検査への影響の比較, 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013. 3
  30. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：2 型糖尿病合併高血圧患者における ARB 長期単剤治療と CCB 長期単剤治療による血液検査への影響の比較, 第 13 回日本抗加齢医学会年会, 横浜, 2013. 6
  31. 西田弥生、高橋泰夫、浅井聰：ARB 単剤治療が 2 型糖尿病併発高血圧患者の血清尿酸値に与える影響の比較, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2013. 12
  32. 高橋泰夫、西田弥生、浅井聰：アスピリン+クロピドグレル併用療法とアスピリン単独療法が血液一般検査値に及ぼす影響の比較, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2013. 12

## ② 特別発表

1. 西田弥生、小林恵、高橋泰夫、浅井聰：コントロール遺伝子を定義する, 日本大学文部科学省・私立大学学術研究高度化事業 ハイテクリサーチセンター整備事業 公開シンポジウム, 東京, 2007. 2

## II. 論文

### ① 原著論文

1. Nagata T, Takahashi Y, Ishii Y, Asai S, Sugahara M, Nishida Y, Murata A, Chin M, Schichino H, Koshinaga T, Fukuzawa M, Mugishima H: Profiling of genes differentially expressed between fetal liver and postnatal liver using high-density oligonucleotide DNA

- array. *International Journal of Molecular Medicine*. 11: 713-721, 2003.
2. Nagata T, Takahashi Y, Ishii Y, Asai S, Nishida Y, Murata A, Koshinaga T, Fukuzawa M, Hamazaki M, Asami K, Ito E, Ikeda H, Takamatsu H, Koike K, Kikuta A, Kuroiwa M, Watanabe A, Kosaka Y, Fujita H, Miyake M, Mugishima H: Transcriptional profiling in hepatoblastomas using high-density oligonucleotide DNA array. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 145: 152-160, 2003.
  3. Nagata T, Takahashi Y, Sugahara M, Murata A, Nishida Y, Ishikawa K, Asai S: Profiling of genes associated with transcriptional responses in mouse hippocampus after transient forebrain ischemia using high-density oligonucleotide DNA array. *Brain Research. Brain Research. Molecular Brain Research*. 121: 1-11, 2004.
  4. Nishida Y, Nagata T, Takahashi Y, Sugahara-Kobayashi M, Murata A, Asai S: Alteration of serum/glucocorticoid regulated kinase-1 (sgk-1) gene expression in rat hippocampus after transient global ischemia. *Brain Research. Molecular Brain Research*. 123: 121-125, 2004.
  5. Kobayashi MS, Takahashi Y, Nagata T, Nishida Y, Murata A, Ishikawa K, Asai S: Screening for control genes in rat global cerebral ischemia using high-density oligonucleotide array. *Journal of Neuroscience Research*. 76: 512-518, 2004.
  6. Takahashi Y, Nishida Y, Ishii Y, Ishikawa K, Asai S: Monitoring expression of cytochrome P450 genes during postischemic rat liver reperfusion using DNA microarrays. *Journal of Pharmacological Sciences*. 97: 153-156, 2005.
  7. Nagata T, Takahashi Y, Ishii Y, Asai S, Sugahara-Kobayashi M, Nishida Y, Murata A, Yamamori S, Ogawa Y, Nakamura T, Murakami H, Nakamura M, Shichino H, Chin M, Sugito K, Ikeda T, Koshinaga T, Mugishima H: Molecular genetic alterations and gene expression profile of a malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 163: 130-137, 2005.
  8. Nishida Y, Sugahara-Kobayashi M, Takahashi Y, Nagata T, Ishikawa K, Asai S: Screening for control genes in mouse hippocampus after transient forebrain ischemia using high-density oligonucleotide array. *Journal of Pharmacological Sciences*. 101: 52-57, 2006.
  9. Takahashi Y, Ishii Y, Nishida Y, Ikarashi M, Nagata T, Nakamura T, Yamamori S, Asai S: Detection of aberrations of ubiquitin-conjugating enzyme E2C gene (UBE2C) in advanced colon cancer with liver metastases by DNA microarray and two-color FISH. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 168: 30-35, 2006.

10. Kobayashi MS, Takahashi Y, Nagata T, Nishida Y, Ishikawa K, Asai S: Statistical validation of two sample comparison methods for oligonucleotide microarray in rat ischemia model. *Neurochemical Research*. 31: 735-740, 2006.
11. Takahashi Y, Masuda H, Ishii Y, Nishida Y, Kobayashi M, Asai S: Decreased expression of thioredoxin interacting protein mRNA in inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Oncology Reports*. 18: 531-535, 2007.
12. Nishida Y, Takahashi Y, Sugahara-Kobayashi M, Ishikawa K, Asai S: Decreased expression of angiotensin II type 1 and type 2 receptors in the brain after long-term administration of antihypertensive drugs in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Journal of Pharmacological Sciences*. 106: 663-666, 2008.
13. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Kitamura N, Asai S: Effect of candesartan monotherapy on lipid metabolism in patients with hypertension: a retrospective longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovascular Diabetology*. 9: 38, 2010.
14. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Soma M, Asai S: Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology*. 10:74 2011
15. Takahashi Y, Nishida Y, Nakayama T, Asai S: Adverse effect profile of trichlormethiazide: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10:45, 2011.
16. Masuda H, Takahashi Y, Nishida Y, Asai S: Comparison of the effect of mesalazine and sulfasalazine on laboratory parameters: a retrospective observational study. *European Journal of Clinical Pharmacol*. 68:1549-55, 2012.
17. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, Asai S: Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on laboratory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 11:53, 2012.
18. Hayasaka M, Takahashi Y, Nishida Y, Yoshida Y, Hidaka S, Asai S: Comparative effect of clopidogrel plus aspirin and aspirin monotherapy on hematological parameters using propensity score matching *Vascular Health Risk Management*. 9:65-70, 2013.
19. Takahashi Y, Nishida Y, Nakayama T, Asai S: Comparative effect of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone on laboratory parameters: a retrospective, observational, cohort study *Cardiovascular Diabetology*. 12:87, 2013.
20. Nishida Y, Takahashi Y, Susa N, Kanou N, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of

angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study. Cardiovascular Diabetology. 12:159, 2013

② 症例報告

なし

③ 総説

1. Kobayashi MS, Asai S, Ishikawa K, Nishida Y, Nagata T, Takahashi Y: Global profiling of influence of intra-ischemic brain temperature on gene expression in rat brain. Brain Research Review. 58:171-191, 2008
2. Takahashi Y, Nishida Y, Asai S: Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. European Journal of Clinical Pharmacol. 68:123-9, 2012.

以上