

高血圧症患者におけるカンデサルタンシレキセチル
/アムロジピン配合薬とオルメサルタンメドキシミ
ル/アゼルニジピン配合薬の検査値に及ぼす効果の
比較：後ろ向きコホート研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
生理系遺伝子・ゲノム医学専攻

諏 佐 典 生

2016 年

指導教員 高橋 泰夫

高血圧症患者におけるカンデサルタンシレキセチル
/アムロジピン配合薬とオルメサルタンメドキシミ
ル/アゼルニジピン配合薬の検査値に及ぼす効果の
比較：後ろ向きコホート研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
生理系遺伝子・ゲノム医学専攻

諏 佐 典 生

2016 年

指導教員 高橋 泰夫

目次

1 概要	1
2 諸言	2
3 目的	4
4 対象と方法	5
4-1 データソース	5
4-2 対象集団	5
4-3 アウトカム	6
4-4 説明変数	6
4-5 傾向スコアを用いたマッチング	7
4-6 統計解析	8
5 結果	9
5-1 患者背景	9
5-2 薬剤の効果の推定	9
6 考察	11
6-1 主要な発見の概要	11
6-2 先行研究の結果との比較	11
6-3 腎機能に及ぼす効果のメカニズムの考察	12
6-4 限界 (limitations)	13
7 結語	17

1 概要

本研究の目的はカンデサルタン/アムロジピン (CAN/AML) 配合薬とオルメサルタン/アゼルニジピン (OLM/AZ) 配合薬が高血圧症患者の血液検査値に及ぼす効果を比較検討することである。我々は日本大学医学部臨床データベースを用いて、CAN/AML 配合錠 (8/5 mg/日) または OLM/AZ 配合錠 (20/16 mg/日) を処方された高血圧症患者を抽出し、傾向スコア (propensity score) を用いて患者背景をマッチングした CAN/AML 群 (182 人) と OLM/AZ 群 (182 人) を選別した。解析対象の血液検査の項目は、血清クレアチニン、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、blood urea nitrogen (BUN)、尿酸、Na、K、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) の 8 項目である。我々は、CAN/AML 群と OLM/AZ 群の投与開始前 3 ヶ月と投与開始後から 12 ヶ月までの検査値を後ろ向きに調査し、一般化推定方程式を用いて対象薬剤が血液検査値に及ぼす効果を比較検討した。CAN/AML 群と OLM/AZ 群の平均投与期間はそれぞれ 263.1 日、265.6 日で両群に有意差はなかった。また、年齢、性別、投与前の既往歴や薬剤歴の患者背景も両群に有意差はみられなかった。薬剤投与前と投与後の検査値の比較では、CAN/AML 群と OLM/AZ 群の両群とも、血清クレアチニン値の有意な上昇と eGFR の有意な低下を認めた。また、CAN/AML 群では血清 BUN 値の有意な上昇を認めた。薬剤投与前後の検査値の変化の比較では、調査したすべての血液検査項目において CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間に有意差はみられなかった。我々の調査結果は CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬が腎機能系検査値に同程度の好ましくない影響を及ぼす可能性を示唆していることから、これらの降圧薬配合薬を投与する場合には、定期的に血液検査を施行して腎機能を監視する必要があると考えられた。

2 諸言

高血圧症は、世界中の多くの臨床医が直面している主要な疾患である。制御されていない、またはコントロール不良の血圧を有する患者は、心血管疾患の罹患率と死亡率のリスクが高いことが知られている[1, 2]。しかし、単剤療法を用いて目標の血圧に達成する高血圧患者の人数は限られており、大多数の患者は血圧をコントロールするために2つ以上の降圧薬を必要とする[3, 4]。多くの治療ガイドラインは、単剤療法で血圧のコントロールが不十分な患者には2つの降圧剤の併用、または必要な場合には3剤の併用を強く薦めている[3-6]。また、これらのガイドラインでは、特に心血管リスクが高い患者で早期から血圧をコントロールすることが望まれている場合は、治療開始から併用療法を行うことを薦めている[3-6]。併用療法は、異なった相補的なメカニズムの相乗的な降圧効果により、個々の成分は低用量でより大きな効果が得られ、副作用も少なくなり、結果的に忍容性が向上するという潜在的な利点がある[7, 8]。様々なガイドラインで推奨されるように、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker : ARB) やアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬などのレニン-アンジオテンシン (renin-angiotensin : RA) 系阻害薬と Ca 拮抗薬との併用療法は、特に糖尿病や腎機能障害を合併している患者の降圧治療に適している[9]。RA 系阻害薬は Ca 拮抗薬によって誘発される RA 系の活性化を抑え、Ca 拮抗薬と併用することにより降圧効果の増強をもたらす[9]。多くの臨床試験により、RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の併用療法はそれらの単剤療法に比べて降圧効果や忍容性が高いことが示されている[7, 8, 10]。例をあげると、Ca 拮抗薬に関連した副作用である足首の浮腫や糸球体過剰濾過の発生率を単剤療法に比べて低下させることなどが報告されている[8, 11]。欧州高血圧学会 (ESH) /欧州心臓病学会 (ESC) ガイドラインで推奨されているように[4]、近年降圧薬配合薬の使用が徐々に普及しており、本邦でも複数の ARB+Ca 拮抗薬配合錠が臨床で選択できるようになった。これまでの研究から、治療レジメンの簡素化、コスト削減、服薬コンプライアンスやアドヒアランスの改善など降圧薬配合薬の利点が示されて

いる[7, 8, 12]。しかし、ARB+Ca 拮抗薬配合薬の血液検査値に及ぼす効果に焦点を当てた研究はまだ少ない。過去の研究で我々は ARB であるオルメサルタン及びカンデサルタンの血液検査値に及ぼす効果を比較検討して、オルメサルタンやカンデサルタンの単剤療法は腎機能に及ぼす影響が少ないことを報告した[13]。そこで今回我々は、ARB+Ca 拮抗薬配合薬であるカンデサルタン/アムロジピン (CAN/AML) 配合薬とオルメサルタン/アゼルニジピン (OLM/AZ) 配合薬が高血圧症患者の血液検査値に及ぼす効果を調べるため、副作用をチェックするために臨床で使用されている代表的な血液検査項目；血清クレアチニン、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、blood urea nitrogen (BUN)、尿酸、Na、K、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) の値を後ろ向きに調査し、比較検討した。eGFR は血清クレアチニンと性別、年齢のパラメータを用いて推算される検査値であるが、慢性腎不全 (CKD) ステージの指標にはクレアチニン値ではなく eGFR の値が使用される。そのため、本研究では血清クレアチニンだけでなく eGFR も解析対象の項目に含めた。

3 目的

本研究の目的は CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬が高血圧症患者の血液検査値に及ぼす効果を比較検討することは先に述べた。ARB と Ca 拮抗薬の併用療法が降圧に対して有用性が高いことが知られている一方で、併用療法（特に配合薬）の安全性に関する研究は少ない。またこれらの薬剤を必要としている患者群には、容易に降圧目標に到達しなかった者や多疾患を罹患している者が少なくない。我々の研究の意義としては、このような患者群に対しても、ARB+Ca 拮抗薬配合薬をより安全に使用できるための指標になればと考えた。ここで本研究の対象薬剤の選択理由として、第一に高用量、低用量とクラス分けされている配合薬の中で、薬価収載時期が古くより多くのサンプルが得られること。第二に我々が以前行った、カンデサルタンとオルメサルタン単独投与の血液検査値に及ぼす効果の研究において、脂質代謝や腎機能に対する影響は少ないという結果を得ていたが、オルメサルタンの方が腎機能に良い影響を与える可能性が示唆されていたこと。第三に、L 型 Ca 拮抗薬のアムロジピンより L/T 型 Ca 拮抗薬のアゼルニジピンの方が腎保護作用の面で優れていること。以上より、我々は CAN/AML 配合薬より OLM/AZ 配合薬の方が腎機能に良い影響を与えるかもしれないという仮説を検証するため、臨床データベースを用いた比較効果研究を行った。

4 対象と方法

4-1 データソース

本研究は臨床データベースを用いた後ろ向きコホート研究である。研究で使用した臨床情報は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）より入手した。NUSM's CDW は日本大学医学部附属板橋病院、練馬光が丘病院、駿河台日本大学病院の病院情報システムより入手した医事情報、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すべて匿名化されて格納されている[14]。本システムの薬剤データベースは、患者の年齢・性別などの基本情報や診断、臨床検査データなどの詳細な臨床情報と経時的に関連付けされた約 70 万人分の処方データを保存している。NUSM's CDW を用いた心血管領域の臨床研究はこれまでに数本報告されている[13-18]。

4-2 対象集団

2010年4月1日から2013年11月30日までの期間に初めてカンデサルタン/アムロジピン（CAN/AML）配合薬（ユニシア配合錠[®]HD；8/5 mg/日）、またはオルメサルタン/アゼルニジピン（OLM/AZ）配合薬（レザルタス配合錠[®]HD；20/16 mg/日）を処方された20歳以上の軽度～中等度高血圧患者のなかで、降圧効果が安定したと考えられる少なくとも3カ月以上の対象薬剤の治療を行った患者を抽出した。対象薬剤による治療開始前3カ月以内のベースライン期間において、重篤な肝不全や腎不全の診断を受けた患者、人工透析中や妊娠中の患者、そして当該薬剤の使用禁忌の患者は研究対象から除外した。また、対象薬剤の投与期間中にカリウム製剤やナトリウム製剤、アロプリノール、尿酸排泄促進薬、アリスキレン、アゾール系抗真菌薬、他の降圧剤（ターゲット以外のARB、Ca拮抗薬、又はARB+Ca拮抗薬配合薬）を使用した患者を研究対象から除外した。その結果として、284人のCAN/AML配合薬を使用した患者（CAN/AML群）と467人のOLM/AZ配合薬を使用した患者（OLM/AZ群）が対象として残った。次に

我々は、傾向スコアを用いて両群の患者背景をマッチングし、最終的には同数の CAN/AML 群（182 人）と OLM/AZ 群（182 人）を研究対象とした（Figure 1）。本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および疫学研究に関する倫理指針に従い実施された。また、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・承認を得た上で行った。

4-3 アウトカム

各対象薬剤投与開始の 3 カ月前から治療開始後 12 ヶ月までの間に、通常の診察時に測定された血液検査値を調査し、結果変数（アウトカム）とした。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（ベースライン）で最も投与開始日に近い日のデータを採用した。投与後の検査データには、投与開始の 2 カ月後から 12 ヶ月までの期間内で最も 12 ヶ月に近い日のデータを採用した。解析対象の血液検査項目には、血清クレアチニン、BUN、尿酸、Na、K、AST、ALT と eGFR の 8 項目を含めた。eGFR は日本腎臓学会が推奨する下記の推定式を用いて計算した[19]。

$$eGFR (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 * \text{SCr}^{-1.094} * \text{Age}^{-0.287} (*0.739 \text{ if female})$$

CAN/AML 群と OLM/AZ 群の投与期間（平均±標準偏差）はそれぞれ 263.1±91.1 日、265.6±89.9 日であった。平均投与期間において、両群の間で統計的有意差はみられなかった。

4-4 説明変数

説明変数として、研究対象の性別、対象薬剤の投与開始時の年齢、既往歴、およびベースライン期間に投与された薬剤歴を調査した。既往歴には脳血管疾患（ICD-10 codes, I60-I69）、虚血性心疾患（I20-I25）、その他の心疾患（I30-I52）、心不全（I50）、痛風（M10）、甲状腺障害（E00-E07）、関節リウマチ（M5, M6）、肝疾患（K70-K77）、腎疾患（N00-N19）、悪性新生物（C00-C97）、糖尿病（E10-E14）、高脂血症（E78.0-

E78.5) の疾患を含めた。ベースライン期間の薬剤歴には、糖尿病治療薬（インスリン、経口血糖降下薬）、降圧薬（ARB、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、降圧利尿薬、その他の降圧薬）、抗精神薬、抗血栓薬、抗悪性腫瘍薬、肝疾患治療薬、腎疾患治療薬、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID）、プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor : PPI）、ヒスタミン H2 受容体拮抗剤（histamine2-receptor antagonist : H2 blocker）、利尿剤、抗不整脈薬、甲状腺疾患治療薬、脂質降下薬（スタチン、その他の脂質降下薬）を含めた。また、説明変数とは別途に、対象薬剤の投与期間中に併用した降圧薬の情報も調査した。

4-5 傾向スコアを用いたマッチング

本研究は観察研究であるため無作為の割り付けを行っていない。そのため、群間で選択バイアスが大きくなる傾向がある。そこで我々は、傾向スコアマッチングを用いて CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間の患者背景のバイアスを補正した[21]。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」統計手法であり[22, 23]、近年無作為化されていないデータのバイアスを調整する手法として臨床研究分野でも広く使用されている[24]。この方法の詳細は他誌に譲るとして、簡単に説明すると次の 2 段階の工程を経て行った。第一段階として、比較する集団（すなわち、CAN/AML 群、又は OLM/AZ 群）を結果変数とし、Table 1 に示すベースラインの患者背景を説明変数としてロジスティック回帰分析を行い、各々の患者において予測確率を傾向スコアとして計算した。第二段階として、最近傍法（いわゆる greedy algorithm）を用いて最も傾向スコアの近いペアを作成し 1 対 1 マッチングを行った[25]。傾向スコアを作成するときを使用した説明変数は、群間の統計的有意差の有無にかかわらず、すべての変数を使用した。本研究で使用した血液検査のデータには、いくつかの検査項目において 2~12%の欠損値を含んでいた。そこで我々はこの欠損値の影響を評価するため、各検査項目において CAN/AML 群と OLM/AZ 群の傾向スコアの平

均値を比較したが、群間で有意差はみられなかった (Table 2-1)。また、各検査項目において、測定した患者群と欠損値をもつ患者群の傾向スコアの平均値を比較したが、群間で有意差はみられなかった (Table 2-2)。これらの結果は欠損値がランダムに欠測したことを示しており、欠損値の問題が母集団の推定に及ぼす影響は少ないと考えられる。

4-6 統計解析

CAN/AML 群と OLM/AZ 群の患者背景と投与期間中の併用降圧薬を比較するため、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。また、ベースライン期間の各検査値の CAN/AML 群と OLM/AZ 群の比較には、t 検定を用いた。CAN/AML 群と OLM/AZ 群、および測定した患者群と欠損値をもつ患者群の傾向スコアの比較には t 検定を用いた。本研究では 3 つの病院のデータを取り扱うため、薬剤の効果の推定には一般化推定方程式 (generalized estimating equations : GEE) を用いた。我々は GEE を用いて CAN/AML 群と OLM/AZ 群の各群において投与前と投与後の検査値を比較した。また、我々は GEE を用いて投与前と投与後の検査値の変化を群間で比較した。すべての GEE において性別と年齢を共変量としてデータを補正した。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 Base SAS (バージョン 9.3、SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いて行った。

5 結果

5-1 患者背景

本研究では傾向スコアを用いてマッチングした、新規に CAN/AML 配合錠を使用した 182 人の患者と新規に OLM/AZ 配合錠を使用した 182 人の患者を研究対象とした。両群の患者背景を Table 1 に示した。患者背景ではいずれの項目においても CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間で有意差はみられなかった。CAN/AML 群の平均年齢は 67.6 歳で女性の割合は 39.0%、OLM/AZ 群の平均年齢は 67.9 歳で女性の割合は 37.9%であった。各群の約半数は糖尿病や他の心臓疾患の病歴を有し、約 20%が高脂血症や心不全の病歴を有していた。このことは、両群とも心血管疾患のリスクが高いことを示唆している。薬剤歴では、約 80%は ARB を、約 77%が Ca 拮抗薬を使用していた。このことは、各群の大部分は ARB、Ca 拮抗薬、またはそれらの併用療法から ARB+Ca 拮抗薬配合薬へ薬剤を切り替えたことを示唆している。また、各群の約半数は脂質降下薬を、約 40%弱が抗血栓薬を、約 30%が糖尿病治療薬を使用していた。各群の薬剤使用期間中の併用降圧薬の人数を Table 3 に示したが、CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間で有意差はみられなかった。Table 4 にベースライン期間の各群の血液検査の平均値を示した。血清クレアチニン、BUN、尿酸、Na、K、AST、ALT と eGFR のすべての検査項目において、対象薬剤の使用前の値については CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間で有意差はみられなかった。

5-2 薬剤の効果の推定

GEE を用いて薬剤投与前と投与後の検査値を比較した結果を Table 5 に示した。CAN/AML 群と OLM/AZ 群の両群とも、薬剤投与後の血清クレアチニン値の有意な上昇と eGFR の有意な低下を認めた。また、CAN/AML 群では血清 BUN 値の有意な上昇を認めたが、OLM/AZ 群では有意差はみられなかった。次に我々は GEE を用いて投与前と投与後の検査値の変化を群間で比較した。Table 6 に薬剤投与前後の検査値の変化

を CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間で比較した結果を示した。その結果、調査した 8 項目のすべての血液検査項目において、CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間に有意差はみられなかった。また、薬剤の効果が投与期間の日数によって影響を受けているかどうか評価するため、薬剤群と投与期間の交互作用を解析した結果を Table 7 に示した。その結果、すべての血液検査項目において、薬剤群と投与期間の交互作用はみられず、投与期間の日数と血液検査値に与える薬剤の効果は独立していることが示された。

6 考察

6-1 主要な発見の概要

この研究で我々は CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬を使用した患者の、投与開始から 12 ヶ月までの血清クレアチニン、BUN、尿酸、Na、K、AST、ALT と eGFR の血液検査値の変化を比較検討した。薬剤投与前と投与後の検査値の比較では、CAN/AML 群と OLM/AZ 群の両群とも、血清クレアチニン値の有意な上昇と eGFR の有意な低下を認めた。また、CAN/AML 群では血清 BUN 値の有意な上昇を認めた。薬剤投与前後の検査値の変化を CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間で比較したところ、調査したすべての血液検査項目において両群の間に有意差はみられなかった。これらの結果は、CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬が検査値に及ぼす効果は同程度であり、両剤とも腎機能系検査値に好ましくない影響を及ぼす可能性を示唆している。

6-2 先行研究の結果との比較

ARB や ACE 阻害薬などの RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の併用療法は論理的に十分な根拠に基づいている。Ca 拮抗薬は RA 系の活性亢進をもたらすことが知られており、RA 系阻害薬と併用することにより降圧効果の増強をもたらす[9]。多くの臨床試験により、RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の併用療法はそれらの単独療法に比べて降圧効果や忍容性が高いことが示されている[7, 8, 10]。しかし、RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の併用療法、特に ARB+Ca 拮抗薬配合薬の安全性に関する情報はまだ少ない。Nagata らは最近の研究において、オルメサルタン/アゼルニジピン配合薬 (n=22) やバルサルタン/アムロジピン配合薬 (n=24) を使用した患者の薬剤投与前と投与後 16 週間の血清クレアチニン値、eGFR と尿アルブミン/クレアチニン比を比較したが、両群ともに検査値は変化しなかったことを報告している[26]。彼らの研究と我々の研究との結果の相違は、サンプル数、投与期間、解析方法と研究デザインの違いによるものかもしれない。彼らの研究はいずれもサンプル数は 20 人程度と少なく、投与期間は 16 週であり、解析は t 検定を用いて

いる。また、彼らの研究デザインは実験的介入試験である。一方、我々の研究は、サンプル数が 100 人を超え、調査期間は 12 ヶ月と長期間であり、解析には高度な統計手法である傾向スコアマッチングと GEE を使用した。また、我々の研究デザインは日常診療の情報を後ろ向きに調査した観察研究である。介入試験では、ごく限られた集団の中で患者背景等をそろえた、理想的な条件下で治療法の「有効性 (efficacy)」が検証される。一方、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の条件下で検証されるのが「効果 (effectiveness)」である[27]。理想的な条件下で検証される「有効性」と実際の臨床現場で検証される「効果」とは必ずしも一致しないことが知られていることから、最近では実際の診療条件下で薬剤の「効果」を検証することも求められている[28]。それゆえ、日常診療下で薬剤の「効果」を検討した我々の研究は、先の介入試験の「有効性」の検証結果との間の相違も含め、臨床医が薬剤を選択する上でのエビデンスとして有用であると考えられる。

6-3 腎機能に及ぼす効果のメカニズムの考察

ARB や ACE 阻害薬などの RA 系阻害薬は著明な抗蛋白尿作用を持っており[9, 29]、多くのガイドラインは腎機能障害や糖尿病の患者の降圧治療に ARB や ACE 阻害薬を使用することを推奨している[3-6]。また、アゼルニジピンなどの L/T 型 Ca 拮抗薬は輸入細動脈と輸出細動脈の両方を拡張させ、糸球体内圧を下げることから腎保護作用を持つと考えられており、腎疾患を合併する高血圧に対して優れた抗蛋白尿作用を示したことが報告されている[30-32]。一方、ARB や ACE 阻害薬を使用すると、特に腎機能が低下している患者において、血清クレアチニン値がしばしば上昇することがある[6]。アンジオテンシン II は体液量減少時に腎臓の輸出細動脈を狭くして糸球体内圧を上昇させ、糸球体濾過量を維持するのに必要である。そのため、高度な腎動脈狭窄によって腎血流量の低下している患者において RA 系阻害薬を使用すると、糸球体濾過量は減少し血清クレアチニン値が上昇することが報告されている[33]。加えて、アムロジピンなどの L 型 Ca

拮抗薬は腎保護作用をほとんど持たないことが報告されている[30, 34]。これらの研究結果は、CAN/AML 配合薬や OLM/AZ 配合薬が血清クレアチニンや eGFR に不利益な効果を及ぼす可能性を示した今回の我々の結果と矛盾しない。また、大規模臨床試験 SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) の報告によると、降圧目標を 120mmHg 未満に設定した強化治療群では 140mmHg 未満の標準治療群に比べ、電解質異常と急性腎障害 (腎不全を含む) の有害事象の発生が有意に多かった (各ハザード比と P 値 ; 1.35 (P=0.02) 、1.66 (P<0.001)) [35]。さらに、慢性腎臓病を合併していない高血圧症の患者では、eGFR が 30%以上低下した患者の割合が標準治療群に比べて強化治療群で有意に多かったことが報告されている (ハザード比 3.49、 (p=<0.001)) [35]。この結果については、強化治療群では標準治療群に比べて血圧が減少していたことと ARB や利尿薬の使用が多かったことにより、腎血流量が変化したためではないかと考えられている。同様に、本研究で認められた腎機能系検査値の変化は、ARB+Ca 拮抗薬の併用療法による効果的な降圧と腎血流量の変化の影響を受けていたのかもしれない。当然ながら、この研究で示された CAN/AML 群と OLM/AZ 群の血液検査値の平均値はすべて正常範囲にあることから、血清クレアチニンの上昇や eGFR の低下を認めた患者に対して直ちに投与量の減量や投薬の中止を行う必要はないだろう。しかし、腎機能障害を有する患者に対して、これらの ARB+Ca 拮抗薬配合薬を使用する場合は、2 剤ともに血清クレアチニン値や eGFR に同程度の好ましくない影響を及ぼす可能性があり、厳重に管理していく必要があるだろう。また、本研究においては CAN/AML 群では血清 BUN 値の有意な上昇がみられたが、BUN については摂取蛋白量に影響を受けることがよく知られている。本研究では日常診療下で長期にわたる経口服用が可能であり、比較的健康状態の良好である患者を対象としているため、絶食や蛋白の過剰摂取など環境因子の影響は少ないと考えられるが、考慮に入れる必要がある。

6-4 限界 (limitations)

我々の研究はいくつかの限界 (limitations) を持っている。第一に、本研究デザインは非無作為化データを用いた後ろ向き観察研究であるため、選択バイアス等の問題を含んでいる。そのため、我々は厳密な統計手法である傾向スコアを用いたマッチングを使用して、CAN/AML 群と OLM/AZ 群の間で潜在的な交絡因子のバランスをとることに成功した。しかし、このバランスを制御する能力は測定した変数に限られている。第二に、本研究は日常診療の情報を用いた「効果 (effectiveness)」を比較する研究であるため、対象薬剤を使用する前に他の降圧剤の影響を除くための休薬期間を設けていない。加えて、本邦の高血圧治療ガイドラインや対象薬剤の添付文書では、高血圧症の患者の初期治療の第一選択薬として ARB+Ca 拮抗薬配合錠を薦めていない。そのため、ほとんどの患者は配合錠を使用する前に他の降圧薬を使用していた。前述したように、この研究では傾向スコアを用いてベースライン期間の薬剤歴の差の影響をコントロールしている。しかし、これらの降圧剤がベースライン期間に腎機能や肝機能に影響を与えた可能性がある。Table4 に示したように、ベースライン中の腎機能系、肝機能系検査項目について CAN/AML 配合薬群と OLM/AZ 配合薬群の間に有意な差はなく、両群とも同程度の腎機能、肝機能を維持していたと考えられるが、対象薬剤の検査値に及ぼす効果を我々が過小評価した可能性を考慮すべきである。また、降圧剤以外の併用薬が腎機能や肝機能に影響を与えた可能性も否めない。本研究の先行調査では、NSAIDs の併用が腎機能に悪影響を与えた可能性が示唆されていた (データ未掲載)。このことから、ARB+Ca 配合薬と NSAIDs の併用のある患者については特に慎重に腎機能検査のモニタリングをする必要があると考えられる。第三に、この研究は、12 ヶ月までの長期投与期間に焦点を当て、CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬の検査値に及ぼす効果を検討した。高血圧の患者では腎機能が時間経過により自然に低下することが知られているため[36, 37]、我々は腎機能系検査値の変化が投与期間に影響を受けた可能性を考慮する必要がある。本研究では、我々は薬剤群と投与期間の交互作用を解析したが、その結果、すべての血液検査項目において両者の間の交互作用はみられなかった。これは CAN/AML 配合薬と

OLM/AZ 配合薬が血清クレアチニンや eGFR に与えた副作用が投与期間に依存しないことを示している。また過去の研究において、我々は ARB や Ca 拮抗薬の単剤療法が血液検査値に及ぼす効果を調査し、12 ヶ月までの長期投与において血清クレアチニンを含む腎機能系検査値が変化しなかったことを報告した[13, 17]。これらの知見は、日常診療の情報を用いた疫学研究において、少なくとも 12 ヶ月までの「時間」の因子が腎機能系検査値に及ぼす影響が小さいことを示唆している。また、同じ投与期間で調査した本研究の結果と比較すると、ARB や Ca 拮抗薬の単剤療法では腎機能系検査値に有意な変化はみられなかったが、ARB+Ca 拮抗薬配合薬で有意な変化を認めたことから、ARB や Ca 拮抗薬の単剤療法よりも ARB+Ca 拮抗薬の併用療法が腎機能系検査値に及ぼす効果が大きいことが示唆された。第四に、本研究で使用したデータはいくつかの欠損値を含んでいる。我々はこれらの欠損値が群間で偏りがなく、ランダムに欠損していることを示した。また、欠損データの解析によく用いられている GEE を採用し、結果の信頼性を確保した。第五に、腎機能に与える影響で重要な因子に血圧のコントロールが挙げられるが、本研究では血圧のデータを得ることができなかった。そのため、血圧が本研究の結果に及ぼした影響を評価できない。しかし、本研究では長期にわたって継続した降圧治療を受けている患者を対象としていることから、血圧コントロールが良好であり安定した血圧を保っていることが推察される。以上のことから、血圧による補正の有無が本研究の結果に与える影響は小さいと考えられるが、その可能性はゼロではないことに考慮すべきである。最後に、対象集団が小さいため、我々はサブグループ解析を実施しなかった。しかしながら、糖尿病、脂質異常症や慢性腎疾患などの特定の合併症を有する患者における ARB+Ca 拮抗薬配合薬の効果は興味深い。サブグループ解析に必要な十分なデータの蓄積の後、CAN/AML 配合薬または OLM/AZ 配合薬が腎機能に及ぼす詳細な効果を決定するためには、更なる研究が必要である。さらに、非無作為化設計に基づいた本研究から得られた知見を確認するために、より大規模な国際的臨床データベースを用いた前向きコホート研究や無作為臨床試験など、今後さらなる研究が必要で

あると思われる。

7 結論

この研究で我々は、CAN/AML 配合薬または OLM/AZ 配合薬を使用した患者において血清クレアチニン値の有意な上昇と eGFR の有意な低下を示した。しかし、これらの検査値に及ぼす薬剤の効果について、CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬の間に有意差はみられなかった。これらの知見は CAN/AML 配合薬と OLM/AZ 配合薬が腎機能系検査値に同程度の好ましくない影響を及ぼす可能性を示唆している。—これらの薬剤の使用に際しては定期的に血液検査を施行して腎機能を監視する必要があると考えられた。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、日本大学医学部臨床試験研究センター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。また、多大なるご尽力を頂きました日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野の浅井聰教授、臨床試験研究センターの西田弥生先生はじめ教室の先生方にこの場を借りまして心から厚く御礼申し上げます。

Table

Table 1. 傾向スコアマッチング後の患者背景

Characteristics	CAN/AML users (N=182)	OLM/AZ users (N=182)	p-value
Exposure period (days, mean±sd)	263.1±91.1	265.6±89.9	0.7968
Age (years, mean±sd)	67.59±11.00	67.89±11.11	0.8899
Women	71 (39%)	69 (37.9%)	0.8294
Medical history			
Cerebrovascular disease	23 (12.6%)	28 (15.4%)	0.4502
Ischemic heart disease	31 (17%)	28 (15.4%)	0.6696
Other heart disease	76 (41.8%)	78 (42.9%)	0.832
Gout	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1
Thyroid disease	38 (20.9%)	39 (21.4%)	0.8979
Rheumatoid arthritis	3 (1.6%)	5 (2.7%)	0.4746
Liver disease	18 (9.9%)	19 (10.4%)	0.8623
Kidney disease	27 (14.8%)	30 (16.5%)	0.6652
Malignant neoplasm	55 (30.2%)	60 (33%)	0.5729
Diabetes mellitus	76 (41.8%)	75 (41.2%)	0.9153
Heart failure	43 (23.6%)	41 (22.5%)	0.8035
Hyperlipidemia	35 (19.2%)	36 (19.8%)	0.8948
Medication			
Antidiabetic drugs	54 (29.7%)	55 (30.2%)	0.9089
Insulin	15 (8.2%)	13 (7.1%)	0.694
Oral antidiabetic drug	46 (25.3%)	49 (26.9%)	0.7203
Antihypertensive drugs	173 (95.1%)	172 (94.5%)	0.8137
ARB	151 (83%)	148 (81.3%)	0.6814
ACEI	10 (5.5%)	11 (6%)	0.8221
Beta blocker	24 (13.2%)	22 (12.1%)	0.7524
CCB	139 (76.4%)	141 (77.5%)	0.8035
Antihypertensive diuretic	28 (15.4%)	30 (16.5%)	0.7746
Other antihypertensive drugs	35 (19.2%)	33 (18.1%)	0.788
Antipsychotic drugs	5 (2.7%)	9 (4.9%)	0.2756
Antithrombotic drugs	68 (37.4%)	73 (40.1%)	0.5906
Chemotherapeutics	5 (2.7%)	5 (2.7%)	1
Liver disease therapeutics	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1
Kidney disease therapeutics	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0.5621
Steroids	9 (4.9%)	6 (3.3%)	0.4289
NSAIDs	27 (14.8%)	21 (11.5%)	0.3526
PPIs	56 (30.8%)	50 (27.5%)	0.4888
H2 blockers	19 (10.4%)	15 (8.2%)	0.4712

(つづき)

Table 1. 傾向スコアマッチング後の患者背景 (つづき)

Characteristics	CAN/AML users (N=182)	OLM/AZ users (N=182)	p-value
Diuretics	30 (16.5%)	32 (17.6%)	0.7804
Antiarrhythmic drugs	32 (17.6%)	31 (17%)	0.8898
Thyroid drugs	8 (4.4%)	7 (3.8%)	0.792
Lipid-lowering drugs	86 (47.3%)	83 (45.6%)	0.7525
Statin	71 (39%)	68 (37.4%)	0.7462
Fibrate	7 (3.8%)	6 (3.3%)	0.7776
Other lipid-lowering drugs	13 (7.1%)	14 (7.7%)	0.8415

Abbreviations: ARB, angiotensin II receptor blocker; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton pump inhibitor; H2 blocker, histamine2-receptor antagonist.

Table 2-1 各検査項目における CAN/AML 群と OLM/AZ 群の傾向スコアの比較

Laboratory parameters	CAN/AML users			OLM/AZ users			p-value
	N	Mean	95% CI	N	Mean	95% CI	
Creatinine	177	0.4122	(0.3907 - 0.4337)	177	0.4101	(0.3885 - 0.4316)	0.8911
eGFR	177	0.4122	(0.3907 - 0.4337)	177	0.4101	(0.3885 - 0.4316)	0.8911
BUN	178	0.4117	(0.3901 - 0.4332)	170	0.4050	(0.3830 - 0.4271)	0.6718
Uric Acid	154	0.4135	(0.3903 - 0.4368)	161	0.4074	(0.3847 - 0.4301)	0.7077
Sodium	166	0.4101	(0.3878 - 0.4324)	170	0.4095	(0.3874 - 0.4315)	0.9671
Potassium	166	0.4101	(0.3878 - 0.4324)	170	0.4095	(0.3874 - 0.4315)	0.9671
AST	182	0.4110	(0.3900 - 0.4321)	182	0.4093	(0.3882 - 0.4303)	0.9078
ALT	182	0.4110	(0.3900 - 0.4321)	182	0.4093	(0.3882 - 0.4303)	0.9078

Table 2-2 各検査項目における測定した患者群と欠損値をもつ患者群の傾向スコアの比較

Laboratory parameters	Observation groups			Groups with missing data			p-value
	N	Mean	95% CI	N	Mean	95% CI	
Creatinine	354	0.4111	(0.3961 - 0.4262)	10	0.3765	(0.3132 - 0.4398)	0.2959
eGFR	354	0.4111	(0.3961 - 0.4262)	10	0.3765	(0.3132 - 0.4398)	0.2959
BUN	348	0.4084	(0.3933 - 0.4236)	16	0.4482	(0.3982 - 0.4982)	0.1359
Uric Acid	315	0.4104	(0.3944 - 0.4263)	49	0.4088	(0.3802 - 0.4374)	0.9248
Sodium	336	0.4098	(0.3943 - 0.4253)	28	0.4146	(0.3768 - 0.4525)	0.8169
Potassium	336	0.4098	(0.3943 - 0.4253)	28	0.4146	(0.3768 - 0.4525)	0.8169

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval.

Table 3. 対象薬剤の投与期間中の併用降圧薬

Antihypertensive drugs	CAN/AML users (N=182)	OLM/AZ users (N=182)	p-value
ACEI	8 (4.4%)	3 (1.6%)	0.1258
Beta blockers	22 (12.1%)	23 (12.6%)	0.8735
Antihypertensive diuretics	28 (15.4%)	31 (17.0%)	0.6696
Other antihypertensive drugs	18 (9.9%)	28 (15.4%)	0.1147

Abbreviation: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Table 4. 対象薬剤のベースライン期間の血液検査値の比較

Laboratory parameters	CAN/AML users			OLM/AZ users			p-value
	N	Mean	95% CI	N	Mean	95% CI	
Creatinine (mg/dL)	177	0.896	(0.854 , 0.937)	177	0.929	(0.816 , 1.042)	0.5825
eGFR (ml/min/1.73m ²)	177	63.64	(61.04 , 66.24)	177	65.26	(62.51 , 68.01)	0.3997
BUN (mg/dL)	178	16.70	(15.89 , 17.50)	170	17.56	(16.53 , 18.60)	0.1915
Uric acid (mg/dL)	154	5.710	(5.490 , 5.929)	161	5.793	(5.543 , 6.043)	0.6215
Sodium (mEq/L)	166	141.6	(141.2 , 141.9)	170	141.1	(140.7 , 141.5)	0.0748
Potassium (mEq/L)	166	4.301	(4.231 , 4.370)	170	4.298	(4.233 , 4.364)	0.9611
AST (U/L)	182	25.47	(23.62 , 27.33)	182	26.81	(25.12 , 28.50)	0.2922
ALT (U/L)	182	24.46	(21.65 , 27.27)	182	24.62	(22.61 , 26.62)	0.9299

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval.

Table 5. 一般化推定方程式を用いた各対象薬剤群の血液検査値の投与前後の比較

Laboratory parameters	CAN/AML users			OLM/AZ users		
	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value
Creatinine (mg/dL)						
Exposure vs Baseline)	0.042	(0.019 , 0.065)	0.0004*	0.048	(0.020 , 0.076)	0.0007*
eGFR (ml/min/1.73 m ²)						
Exposure vs Baseline	-1.602	(-2.862 , -0.341)	0.0128*	-2.704	(-4.053 , -1.354)	0.0001*
BUN (mg/dL)						
Exposure vs Baseline	0.891	(0.131 , 1.651)	0.0215*	0.789	(-0.003 , 1.581)	0.0509
Uric acid (mg/dL)						
Exposure vs Baseline	0.079	(-0.123 , 0.281)	0.4417	-0.078	(-0.276 , 0.121)	0.4427
Sodium (mEq/L)						
Exposure vs Baseline	0.277	(-0.076 , 0.630)	0.1242	0.089	(-0.295 , 0.472)	0.6504
Potassium (mEq/L)						
Exposure vs Baseline	0.044	(-0.019 , 0.107)	0.1714	0.017	(-0.055 , 0.088)	0.6462
AST (U/L)						
Exposure vs Baseline	-0.099	(-1.252 , 1.054)	0.8665	0.287	(-1.321 , 1.887)	0.7248
ALT (U/L)						
Exposure vs Baseline	-0.451	(-2.018 , 1.117)	0.5732	0.923	(-1.016 , 2.863)	0.3506

Models were adjusted for age and sex. *: p<0.05 (exposure period vs baseline).

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval.

Table 6. 一般化推定方程式を用いた血液検査値の変化の対象薬剤の群間比較

Laboratory parameters	Crude			Adjusted ^a		
	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value
Δ Creatinine (mg/dL)						
CAN/AML vs OLM/AZ	0.01	(-0.01, 0.05)	0.6695	0.01	(-0.028, 0.044)	0.6512
Δ eGFR (ml/min/1.73m ²)						
CAN/AML vs OLM/AZ	-1.10	(-2.76, 0.20)	0.2421	-1.12	(-2.967, 0.719)	0.2320
Δ BUN (mg/dL)						
CAN/AML vs OLM/AZ	-0.11	(-0.81, 0.94)	0.8419	-0.11	(-1.203, 0.989)	0.8486
Δ Uric acid (mg/dL)						
CAN/AML vs OLM/AZ	-0.16	(-0.30, 0.14)	0.2771	-0.15	(-0.430, 0.131)	0.2957
Δ Sodium (mEq/L)						
CAN/AML vs OLM/AZ	-0.16	(-0.55, 0.30)	0.5344	-0.17	(-0.690, 0.345)	0.5132
Δ Potassium (mEq/L)						
CAN/AML vs OLM/AZ	-0.03	(-0.06, 0.09)	0.5648	-0.03	(-0.122, 0.068)	0.5793
Δ AST (U/L)						
CAN/AML vs OLM/AZ	0.40	(-1.25, 2.61)	0.6935	0.41	(-1.559, 2.387)	0.6809
Δ ALT (U/L)						
CAN/AML vs OLM/AZ	1.40	(-2.49, 2.68)	0.2732	1.44	(-1.058, 3.935)	0.2588

Δ indicates change in laboratory parameter level during exposure period from baseline. ^aModels were adjusted for age and sex. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval.

Table 7. 薬剤群と投与期間の血液検査値に及ぼす効果の交互作用の解析

Laboratory parameters	Estimate	95% CI	p-value
Δ Creatinine (mg/dL)			
period*drug cohort	0.01	(-0.03 , 0.04)	0.7519
Δ eGFR (ml/min/1.73m ²)			
period*drug cohort	-1.10	(-2.94 , 0.74)	0.2421
Δ BUN (mg/dL)			
period*drug cohort	-0.10	(-1.20 , 0.99)	0.8524
Δ Uric acid (mg/dL)			
period*drug cohort	-0.16	(-0.43 , 0.12)	0.2771
Δ Sodium (mEq/L)			
period*drug cohort	-0.18	(-0.70, 0.33)	0.4801
Δ Potassium (mEq/L)			
period*drug cohort	-0.03	(-0.12 , 0.07)	0.5723
Δ AST (U/L)			
period*drug cohort	0.38	(-1.86 , 2.35)	0.7019
Δ ALT (U/L)			
period*drug cohort	1.37	(-1.11 , 3.87)	0.2793

Δ indicates change in laboratory parameter level during exposure period from baseline. Models were adjusted for age, sex and drug cohort (CAN/AML vs OLM/AZ). Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval.

Figure

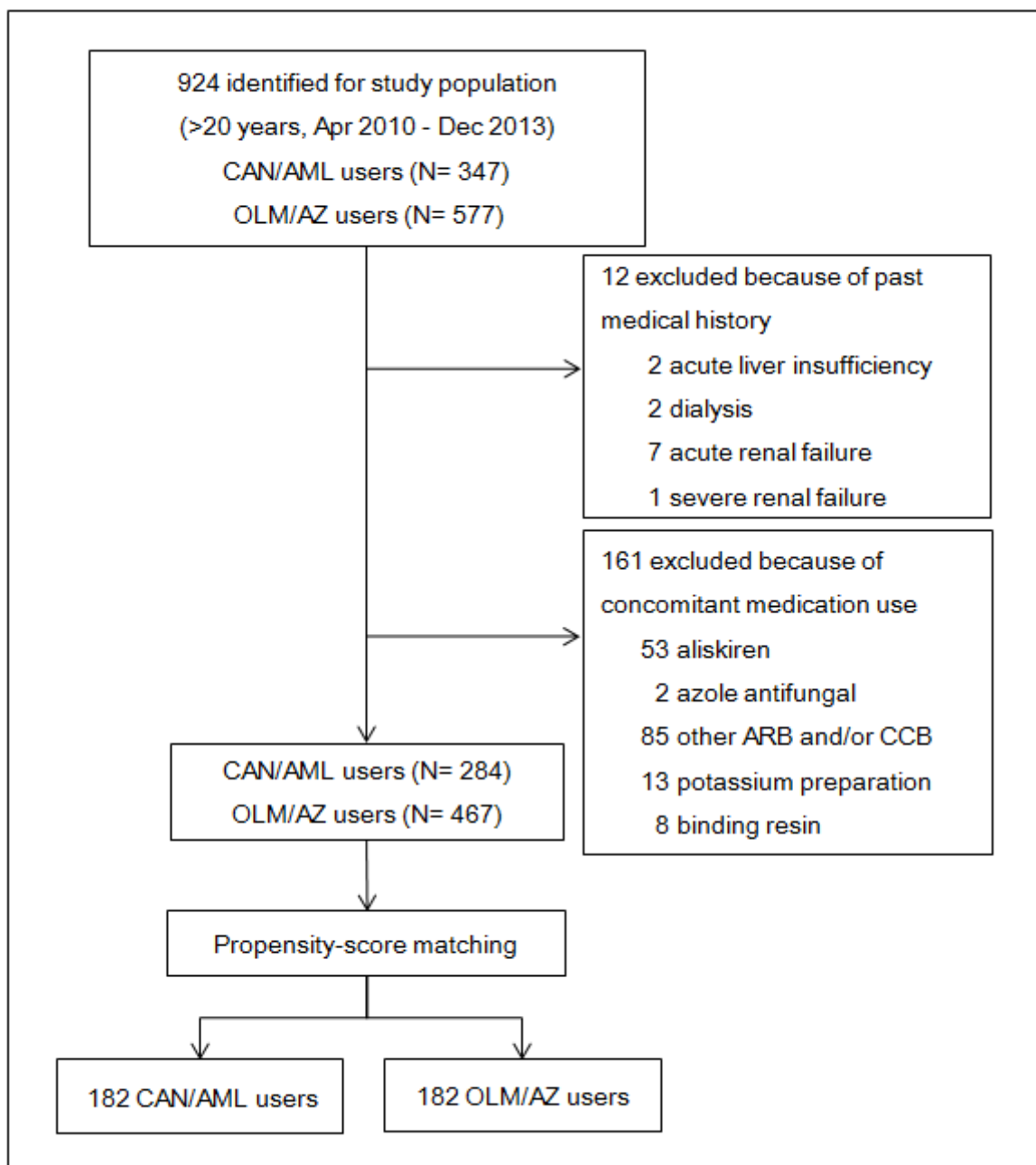


Figure 1. 研究対象集団の選択

The cohorts using fixed-dose combination tablets of candesartan/amlodipine (CAN/AML) and olmesartan/azelnidipine (OLM/AZ) were matched using propensity-score matching after a screening procedure (i.e., some patients were excluded for the reasons shown in the figure).

Figure legend

Figure 1. 研究対象集団の選択

The cohorts using fixed-dose combination tablets of candesartan/amlodipine (CAN/AML) and olmesartan/azelnidipine (OLM/AZ) were matched using propensity-score matching after a screening procedure (i.e., some patients were excluded for the reasons shown in the figure).

文献

1. Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJ. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2008; 117(7):905-914.
2. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49(1):69-75.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6):1206-1252.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 31(7):1281-1357.
5. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, Fujita T, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ito S, Iwao H et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32(1):3-107.
6. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520.
7. Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2(1):44.
8. Volpe M, Tocci G. Rationale for triple fixed-dose combination therapy with an angiotensin II receptor blocker, a calcium channel blocker, and a thiazide diuretic. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8:371-380.
9. Mallat SG. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patients with diabetic and non-diabetic renal impairment? *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:32.
10. Kreutz R. Olmesartan/amlodipine: a review of its use in the management of hypertension.

- Vasc Health Risk Manag 2011; 7:183-192.
11. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *Integr Blood Press Control* 2009; 2:55-62.
 12. Pimenta E, Oparil S. Fixed combinations in the management of hypertension: patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan-amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3):653-664.
 13. 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. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:74.
 14. Takahashi Y, Nishida Y, Asai S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(2):123-129.
 15. 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.
 16. Takahashi Y, Nishida Y, Nakayama T, Asai S. Adverse effect profile of trichlormethiazide: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:45.
 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. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:53.
 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. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:65-70.
 19. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(6):982-992.
 20. 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(19):2265-2281.
 21. Austin PC, CM, 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, LA, Haro JM, Obenchain RL. Cary. SAS Press, 2010, 51-84.
 22. 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.
23. Rubin DB: Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*, 1997, 127: 757–763.
 24. D'Agostino RB Jr. Propensity Scores in Cardiovascular Research. *Circulation*. 2007; 115: 2340-2343.
 25. Kosanke J, Bergstralh E: GMATCH macro for SAS.[<http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/biostat/upload/gmatch.sas>], Accessed FEB 1, 2011.
 26. Nagata I, Shiga Y, Miura S, Norimatsu K, Hidaka Y, Morii S, Kuwano T, Inoue A, Fujisawa K, Shirotani T et al. Comparison of the efficacy and safety of single-pill fixed-dose combinations of olmesartan/azelnidipine and valsartan/amlodipine in patients with hypertension (RENOVATE Study). *Exp Clin Cardiol* 2014; 20(1):1920-38.
 27. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML (2009) 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* 12 (8):1044-1052.
 28. Concato JI, Shah N, Horwitz RI. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. *N Engl J Med* 2000; 342(25):1887-92.
 29. 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(1):30-48.
 30. 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: 1543-9.
 31. Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, Takahashi T, Ohta S, Yoshii M, Minami J, Ono H, Numabe A, Matsuoka H. Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res*. 2007; 30: 621-6.
 32. Ohishi M, Takagi T, Ito N, Terai M, Tataru Y, Hayashi N, Shiota A, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T. Renal protective effect of T and L type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine to Benidipine Changeover(ABC)study. *Hypertens Res*. 2007; 30: 797-806.
 33. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in

- angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104(16):1985-1991.
34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851-860.
 35. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16
 36. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31(3):433-441.
 37. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension* 2003; 42(6):1144-1149.

研究業績

諏佐典生

I. 発表

①一般演題 17 (共 17)

②特別演題 なし

II. 論文

①原著論文 4 (共 4)

②症例報告 1 (共 1)

③総説 なし

III. 著書

なし

以上

I 学会発表

① 一般発表

1. 窪田信行, 高野靖悟, 檜垣時夫, 諏佐典生 : 嚢胞性膵腫瘍症例の検討, 第 55 回日本消化器外科学会, 宮崎, 2000 年 7 月
2. 吉田徹, 横山武史, 諏佐典生, 佐藤博信 : CT-AP にて肝細胞癌と診断された炎症性偽腫瘍の一例, 第 62 回日本臨床外科学会, 名古屋, 2000 年 10 月
3. 諏佐典生, 大森一光, 北村一雄, 村松高, 並木義夫 : 肺・肝転移性腫瘍に対する一期的手術の 1 例, 第 54 回日本胸部外科学会, 大阪, 2001 年 03 月
4. 伊藤豊, 高野靖悟, 諏佐典生, 横山武史 : 中下部胆管癌の至適切除範囲の検討, 第 101 回日本外科学会, 東京, 2001 年 4 月
5. 山崎慎太郎, 伊藤豊, 諏佐典生, 植田利貞 : 内瘻形成性慢性膵炎の臨床学的検討, 第 101 回日本外科学, 東京, 2001 年 4 月
6. 諏佐典生, 伊藤豊, 渡辺佳香, 山崎慎太郎 : 術後胆道狭窄症例の検討, 第 432 回日大医学例会, 東京, 2001 年 1 月
7. 松下恒久, 伊藤豊, 諏佐典生, 植田利貞 : 十二指腸癌切除例の検討, 第 432 回日大医学例会, 東京, 2001 年 1 月
8. 原順子, 檜垣時夫, 重松千普, 諏佐典生 : 自己免疫性肝炎 (AIH) に発症した肝細胞癌 (HCC) の一例, 第 56 回日本消化器外科学会, 秋田, 2001 年 7 月
9. 諏佐典生, 伊藤豊, 山崎慎太郎, 渡辺佳香 : 消化管出血を契機に発見された十二指腸 uncommitted type GIST の一例, 第 56 回日本消化器外科学会, 秋田, 2001 年 7 月
10. 山崎慎太郎, 伊藤豊, 諏佐典生, 渡辺佳香 : 術後腸閉塞の手術適応と至適時期の検討, 第 56 回日本消化器外科学会, 秋田, 2001 年 7 月
11. 間遠一成, 伊藤豊, 諏佐典生, 渡辺佳香 : 診断に苦慮した肝門部腫瘍の一例, 第 439 回日大医学例会, 東京, 2002 年 1 月
12. 梶原崇弘, 江口輝男, 諏佐典生, 大石均 : 出血シンチが有効であった小腸 AVM の一例 第 446 回日大医学例会, 東京, 2003 年 1 月
13. 榎本あき矢, 江口輝男, 諏佐典生, 大石均 : 汚染手術における皮下煙突型ペンローズドレーン挿入の有効性, 第 59 回日本消化器外科学会, 鹿児島, 2004 年 7 月
14. 諏佐典生, 江口輝男, 榎本あき矢, 大石均 : 胃切除後再建術式 B-I と Roux-Y の比較 : コホートスタディ, 第 59 回日本消化器外科学会, 鹿児島, 2004 年 7 月

15. 榎本あき矢, 江口輝男, 諏佐典生, 大石均: 不潔手術における皮下ペンローズドレーン挿入時の工夫, 第 455 回日大医学例会, 東京, 2004 年 5 月
16. 諏佐典生, 江口輝男, 榎本あき矢, 大石均: 幽門側胃切除のための B- I 対 Roux-Y 迴及的コホート研究, 第 455 回日大医学例会, 東京, 2004 年 5 月
17. 萩原謙, 青木久幸, 諏佐典生, 坂巻周二, 小笠原芳弘: 経鼻内視鏡とダイレクト法を用いた PEG 造設術の有効性の検討, 第 76 回日本消化器内視鏡学会, 東京, 2008 年 4 月

② 特別発表

なし

II. 論文

① 原著論文

1. 木許一良, 間野素子, 諏佐典生, 玉城哲雄, 竹内重雄, 石川弘, 荒川泰行, 斎藤真也, 佐々木朝照: ODS ラットの金属代謝, BIOMEDICAL RESEARCH ON TRACE ELEMENTS, 4(2): 135-136, 1993.
2. 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.
3. Susa N, Nishida Y, Yada Y, Nakayama T, Asai S, Takahashi Y: Comparative effect of fixed-dose combination tablets of candesartan cilexetil/amlodipine versus olmesartan medoxomil/azelnidipine on laboratory parameters in patients with hypertension: a retrospective cohort study. Clinical and Experimental Hypertension. (in press)
4. 西田弥生, 諏佐典生, 矢田洋一, 神徳宏, 浅井聡, 高橋泰夫: 高血圧症患者におけるオルメサルタン単剤療法の脂質プロファイルに及ぼす影響: 経時観察研究. 日大医学雑誌. (掲載予定)

② 症例報告

1. Hara J, Higaki T, Shigematu C, Kamo T, Susa N, Song K, Takano S, Sato H, Iwai S: HEPATOCYLLULAR CARCINOMA IN STEROID-UNTREATED AUTOIMMUNE HEPATITIS: CASE REPORT, The Nihon University Journal of Medicine, 45(4): 153-160, 2003.

③ 総説

なし

III. 著書

なし