

令和 4 年 2 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14981

研究課題名（和文）RA系阻害薬の臨床検査モニタリング・副作用発現に関する大規模レセプトデータ研究

研究課題名（英文）Laboratory monitoring and adverse outcomes of renin-angiotensin system inhibitors: Japanese claims data study

研究代表者

碓井 知子 (Usui, Tomoko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70752997

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：大規模レセプトデータを用いて、新規に高血圧の一種であるレニン・アンジオテンシン系阻害薬を開始した患者において開始前後に腎機能、血清K濃度モニタリングが実施されているかを調べた。糖尿病、腎臓病の合併の有無別、年齢別、併用薬別にそれらが異なるかを調べた。更に、急性腎障害、高K血症による入院の発症率を調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国の高血圧患者に最も多く処方されているレニン・アンジオテンシン系阻害薬のモニタリング遵守率がどの程度かを確認することは、薬剤治療の安全性を検討する薬剤疫学的研究として重要である。また腎不全や高K血症がどの程度発症しているのか、そのリスク因子は何かを検討することはそれらを予防する対策立案の元データとして意義がある。

研究成果の概要（英文）：I examined whether the kidney function and a serum K density monitoring were put into effect before and after starting in the patient who has begun the Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitor medicine, which is one kind of high blood pressure newly using large-scale medical receipt data. I examined whether it was different in those according to the presence of diabetes or kidney disease, the age, or the concomitant drug of diabetes and a kidney trouble. Moreover the development rate of the acute kidney trouble and the hospitalization by serum potassium level was checked.

研究分野：疫学

キーワード：高血圧 降圧薬 副作用

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国の高血圧人口は約 4,300 万人と推定されている。糖尿病や CKD 合併高血圧患者に対しては RA 系阻害薬が血圧を下げるだけでなく、腎障害の進行を抑制するという報告があることから各種のガイドライン上第一選択薬として推奨されている。(1-3) しかし糖尿病腎症や高齢者では、RA 系阻害薬が逆に腎不全のリスクとなるという報告がある。(4,5)アンジオテンシン 受容体拮抗薬 (ARB) やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬には腎不全や高 K 血症の副作用が報告されていることから、これらの添付文書や各種ガイドライン上 RA 系阻害薬開始前後の腎機能、血清 K 濃度モニタリングを十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うことと記載されている。(6,7)新規に RA 系阻害薬開始した米国メディケア患者レセプトデータコホート 101376 名を用いた検討では RA 系阻害薬開始時の腎機能検査実施率は 83.2%、血清 K 検査実施率は 82.7%であった。(8)英国開業医病院診療データコホート 223814 名における検討では、開始 2 か月前までのみ腎機能検査を実施していたのは 28%、開始 2 か月後時点のみが 15%、開始時、開始後ともに実施していたのは 47%だった。(9)わが国における RA 系阻害薬開始前後の臨床検査モニタリングの実施状況や、腎不全、高 K 血症発症リスクについて検討した報告はほとんどない。

2. 研究の目的

大規模レセプトデータを用いて、新規に RA 系阻害薬を開始した患者において開始前後に腎機能、血清 K 濃度モニタリングが実施されているかを調べる。糖尿病、腎臓病の合併の有無別、年齢別、併用薬別にそれらが異なるかを調べる。更に、急性腎障害、高 K 血症による入院の発症率を調べる。わが国の高血圧患者に最も多く処方されている RA 系阻害薬のモニタリング遵守率がどの程度かを確認することは、薬剤治療の安全性を検討する薬剤疫学的研究として重要である。RA 系阻害薬開始後に腎不全や高 K 血症がどの程度発症しているのか、そのリスク因子は何かを検討することはそれらを予防する対策立案の元データとして意義がある。また 2009 (平成 21) 年～2017 (平成 29) 年データを用いて、モニタリング遵守率の変化を調べる。この間には「CKD 診療ガイド 2012」、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」、「高血圧診療ガイドライン 2014」が発行された。これらガイドラインにより遵守率が変化しているかを調べることは、我が国のガイドラインの有用性や今後の在り方を検証するためにも重要であると考えられる。

3. 研究の方法

研究対象者の選定

1) セットアップ

レセプト情報・特定健診等情報データベースの提供形式の一つである特別抽出(提供依頼申出者の申出内容に対し、データセンターでデータの抽出を行い、提供する)を依頼する。有識者会議による審査後、承認されればデータが提供される予定である。(レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン参照)

抽出患者は

- ・20 歳以上
- ・平成 21 年 4 月～平成 30 年 3 月に外来受診または入院
- ・傷病名コードに高血圧 (ICD10 コード: I10～I15) がある
- ・一回以上アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン 受容体拮抗薬、またはレニン阻害薬が投与されたことがある

抽出依頼項目は

- ・都道府県、診療年月、入院年月、男女、年齢、診療科名、傷病名コード、診療開始日、血清クレアチニン、血清カリウム測定 (診療行為コード: 160019210、160021410)、医薬品コード

レセプト情報・特定健診等情報データベースの提供形式の一つである特別抽出(提供依頼申出者の申出内容に対し、データセンターでデータの抽出を行い、提供する)を依頼する。有識者会議による審査後、承認されればデータが提供される予定である。

抽出患者は

- ・20 歳以上
- ・平成 21 年 4 月～平成 30 年 3 月に外来受診または入院
- ・傷病名コードに高血圧 (ICD10 コード: I10～I15) がある
- ・一回以上アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン 受容体拮抗薬、またはレニン阻害薬が投与されたことがある

抽出依頼項目は

- ・都道府県、診療年月、入院年月、男女、年齢、診療科名、傷病名コード、診療開始日、血清クレアチニン、血清カリウム測定（診療行為コード：160019210、160021410）、医薬品コード
- ・被験者登録：厚生労働省より提供された患者データをもって被験者登録とする

観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

(1) 主要評価項目

- ・患者特性（年齢、性別）
- ・処方診療科
- ・処方内容：処方薬剤名、処方量、処方日数
- ・診療行為：RA系阻害薬開始患者コホートの開始前、及び開始後の血清クレアチニン検査（D007、クレアチニン）、血清カリウム検査（D007、カリウム）実施率について処方開始日前（1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、1年間）および処方開始後（2週間、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月）における上記検査実施率を調べる。

(2) 副次的評価項目

RA系阻害薬開始後の

- ・急性腎障害（ICD10コード：N17 急性腎不全）
- ・高K血症（ICD10コード：E87.5 高カリウム血症）

による入院をアウトカムとした検討を行う。

解析の概要

患者のベースライン情報、性、年齢、により調整、あるいは層別解析を行った。また糖尿病、CKDの有無、他の降圧薬（Ca拮抗薬、利尿薬、その他の降圧薬）との併用の有無別、処方科別に解析、検討した。

4. 研究成果

2008年4月～2019年12月に高血圧患者でレニン・アンジオテンシン系阻害薬（RAS）を処方開始した20歳以上の患者410398名を対象とした。

全対象者中男性60.1%、65歳以上62.4%、処方開始したRASはアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）14.7%、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）86.3%だった。

処方前1年間に血清クレアチニン値測定ありは86.5%、血清K値測定ありは80.2%、処方前1か月に血清クレアチニン値測定ありは61.2%、血清K値測定ありは55.0%だった。

処方後1か月間に血清クレアチニン値測定ありは27.6%、血清K値測定ありは25.1%、処方後2か月間に血清クレアチニン値測定ありは50.5%、血清K値測定ありは45.3%、処方後3か月間に血清クレアチニン値測定ありは59.6%、血清K値測定ありは53.7%だった。

65歳以上、慢性腎臓病、糖尿病の合併のある患者はない患者に比較して処方前後の血清クレアチニン値、K値測定ありは有意に高頻度であった。

16. 参考文献

1. 社団法人日本腎臓学会 編、CKD診療ガイド2012、株式会社東京医学社、2012年
2. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編、高血圧診療ガイドライン2014、ライフサイエンス出版、2014年
3. 社団法人日本糖尿病学会 編・著、糖尿病診療ガイドライン2016、南江堂、2016年
4. Suissa S, et al. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int.* 2006;69(5):913-919.
5. Chaumont M, et al. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(6):514-521.
6. カプトプリル錠添付文書、2014年6月改定（第16版）
7. ニューロタン錠添付文書、2014年6月改定（第25版）
8. Maciejewski ML, et al. Appropriate baseline laboratory testing following ACEI or ARB initiation by Medicare FFS beneficiaries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(9):1015-1022.
9. Schmidt M, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin-angiotensin system blockade: a UK general practice-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e012818.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 碓井知子、井関千穂、井関邦敏、南学正臣、川上浩司
2. 発表標題 高血圧患者に対する降圧薬処方の実態
3. 学会等名 第116回日本内科学会講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------