

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：遠藤 慶太

専攻分野：救急医学

指導教授：藤谷 茂樹

主論文の題目：

Impact of Early Initiation of Renin-Angiotensin Blockade on Renal Function and Clinical Outcomes in Patients with Hypertensive Emergency: a Retrospective Cohort Study

(高血圧緊急症における早期のレニンアンジオテンシン系阻害薬使用が腎機能に与える影響：後ろ向きコホート研究)

共著者：

Koichi Hayashi, Yuki Hara, Akihiro Miyake, Keisuke Takano, Takehiro Horikawa, Kaede Yoshino, Masahiro Sakai, Koichi Kitamura, Shinsuke Ito, Naohiko Imai Shigeki Fujitani, Toshihiko Suzuki

緒言

高血圧緊急症は、末期腎不全や心血管疾患など多臓器障害を起こす重症病態である。この病態では、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (Renin Angiotensin Aldosterone: RAA) が非常に活性化されるが、入院早期の RAA 阻害薬 (RAA inhibitors: RASi) の使用が腎機能に与える影響を評価した報告はほとんどない。そこで、今回我々は、高血圧緊急症の患者の腎予後に対して、RASi 投与の有無や、RASi 投与のタイミングがどのように影響するかを評価した。

方法・対象

この研究は、後ろ向きコホート研究であり、2012年4月から2020年8月にかけて、東京ベイ・浦安市川医療センターに来院された、重度の

高血圧(収縮期血圧 180 mmHg 以上または拡張期血圧 120 mmHg 以上)と、臓器障害(腎機能障害、心不全、脳梗塞、高血圧性網膜症あるいは血栓性微小血管症)のいずれかを合併した患者を対象とした。対象とした 77 人のうち、入院中に死亡した 5 人、入院せずに他の医療機関へ転院した 18 人、入院中に維持透析導入した 5 人の合計 28 人を除外した 49 人の解析を行った。入院時、患者は経静脈投与による降圧加療を受けた後、経口降圧薬 (RASi およびカルシウム拮抗薬 (Ca channel blockers:CCB) を含む) で治療された。腎機能およびその他の臨床パラメータ(収縮期血圧、拡張期血圧、尿蛋白)を、2 年間追跡した。腎機能の変動は、入院時点からの eGFR の差(Δ eGFR)で評価し、透析非導入率を腎生存率として評価した。

電子カルテから患者情報と検査データを収集した。本研究は、東京ベイ・浦安市川医療センターの倫理委員会に承認され(approval No. 726)、インフォームドコンセントの取得要件は免除され、UMIN に登録している(ID#; UMIN000047340)。

統計解析は、連続変数の比較は Student の t 検定と Mann-Whitney の U 検定を行った。eGFR の推移における群間比較は、線形回帰分析を行った。患者数等のカテゴリー変数の比較は、総数 20 以上ではカイ二乗検定、総数 20 未満では Fisher の正確確率検定を行った。腎生存率は Kaplan-Meier 分析を行い、腎生存曲線の群間比較はログランク検定を行った。上記の統計解析には、IBM SPSS Statistics (version 25)を用いた。p 値 <0.05 を統計学的に有意とした。

結果

降圧治療により、血圧は $222 \pm 28/142 \pm 21$ mmHg から 2 週間後に $141 \pm 18/87 \pm 14$ mmHg まで低下し、eGFR は 33.2 ± 23.3 mL/min/1.73m² から 1 年後に 40.4 ± 22.5 mL/min/1.73m² まで徐々に改善した。蛋白尿は 3.11 ± 3.29 g/gCr と高度だったが、3 ヶ月後には 0.92 ± 1.08 g/gCr

まで改善した。臓器障害の中では、腎障害(eGFR<30 mL/min/1.73m²)が51.0%と最多で、左室駆出率(EF)<40%の心不全が16.3%に認められた。

RASi を観察期間中に投与された患者は76%(37/49)で、入院早期(中央値:2日目[IQR:1-5.5])に開始されていた。RASi 投与群では、非投与群に比べ2年後に有意に Δ eGFRが高かった(10.3 \pm 2.91 vs. 0.8 \pm 2.81 mL/min/1.73m², p=0.045)。対照的に、CCBの投与の有無では Δ eGFRに有意差はなかった。入院時の腎障害が中等度以上(eGFR<30 mL/min/1.73 m²)、重度(eGFR<15 mL/min/1.73 m²)の患者のいずれにおいても、RASi 投与群は非投与群に比べて有意に2年後の Δ eGFRが高かった。腎生存率は、RASi 投与群が、非投与群に比べて有意に高く(0.90[95% CI:0.77-1.0] vs. 0.63 [95% CI:0.34-0.92], p=0.036)、CCBの有無で有意差はなかった。RASi を投与された37人のうち、入院から5日以内に投与開始した超早期群と、6日目以降に投与開始した早期群の、2年間の Δ eGFRの傾き(回帰係数)を比較すると、超早期群の方が大きい傾向にあった(p=0.056)。さらに、早期群を、入院6日目以降退院までにRASi を投与した早期群と、退院後に開始した晚期群に分けると、早期群の方が晚期群より有意に回帰係数が高かった(p=0.004)。経過中に、RASi の中止を要する急激な腎障害増悪は1例もなかった。

考察

本研究において、高血圧緊急症の患者は、降圧治療により血圧は迅速にコントロールされたが、腎機能は1年以上かけて改善していくことが示された。さらに、腎生存率は2年の研究期間中、良好に保持された。このことから、高血圧緊急症による腎障害は可逆的な要因が含まれ、血圧管理により一部は改善することが示唆された。

降圧薬の新規開発により、高血圧緊急症における血圧管理の手段が増えたが、RASi の早期投与が、短期および長期の臓器保護をもたらすかどうかについては議論が続いていた。本研究では、RASi を投与すると、

開始後最初の6か月間にeGFRが緩徐に上昇し、腎機能が中等度から重度に低下している患者でも同様の傾向が見られた。RASi非投与群ではeGFRは不変であった。このことから、RASiは高血圧緊急症による腎障害の早期改善に寄与したことが示唆される。

結論

早期のRASi使用は、高血圧緊急症患者における腎障害の早期改善に寄与する可能性がある。さらに、RASi投与群はCCBと比較して、2年間の腎生存率を有意に改善させた。