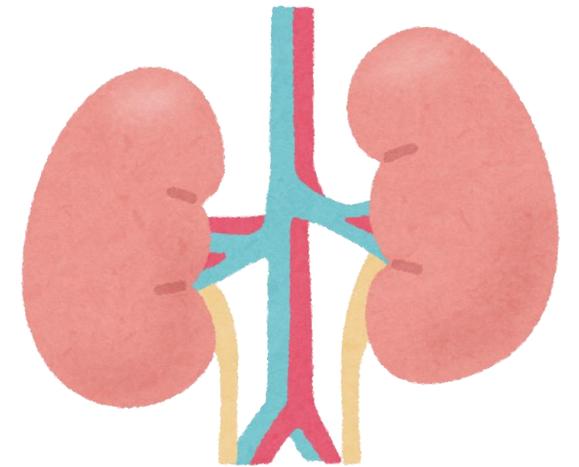


進行した慢性腎臓病患者の慢性期管理として RAS阻害薬を続けるべきか

明石医療センター総合内科

作成：奥田有沙 初期研修医1年目

監修：水木真平



EBMの5つのステップ

1. 患者の問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1-4を評価

EBMの5つのステップ

1. 患者の問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1-4を評価

症例の経過

経時的に腎機能が低下し慢性腎臓病（CKD）G4に至ったHFpEF既往があるADL自立の92歳女性。
eGFRは22 mL/min/1.73m²、顕性蛋白尿は認めていない。
薬剤使用歴にオルメサルタンあり。

右心不全の増悪 + 腎不全の悪化で入院。

入院後、フロセミド静注による治療を開始。
血圧低下と腎機能の更なる悪化を認め、
オルメサルタンを中止した。



利尿薬で状態は安定したけど、
有害事象起きたし、ARBは中止のままでもいいのかな。
腎保護作用を期待して続けたほうがいいのか。

臨床的疑問

進行した慢性腎臓病患者の慢性期管理として
RAS阻害薬を続けるべきか



患者のPICO

P	HFpEFの既往がある RAS阻害薬内服中のCKDG4の92歳女性
I	慢性期管理としてRAS阻害薬を中止
C	慢性期管理としてRAS阻害薬を継続
O	腎不全の進行・透析導入

EBMの5つのステップ

1. 患者の問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1-4を評価

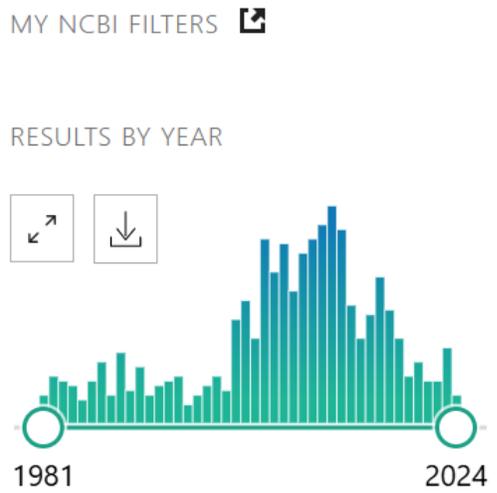
PubMedで検索

PubMed®

Advanced [Create Alerts](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Search box: ("Renin-Angiotensin System"[Mesh]) AND "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] Search

Save Email Sort by: Most recent Display options



- 679 results
- 1 [W...](#)
kidney failure
Cite Adenwalla
Br J Hosp Med (Lond).
Share PMID: 38708982 **Free article.** Review.
 2 [Combined Angiotensin Inhibition for CKD: The Truth Is Rarely Pure and Never Simple.](#)
Cite Srivastava A, Schmidt IM, Palsson R.

Mesh term
"Renin Angiotensin System",
"Kidney Failure, Chronic"で検索

TEXT AVAILABILITY

Filters applied: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)

- [Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease.](#)
1 Bhandari S, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36326117 [Free article](#). Clinical Trial.
“ Cite Share
- [Comparative Effects of Direct Renin Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Albuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial.](#)
2 Uzu T, et al. PLoS One. 2016. PMID: 28033332 [Free PMC article](#). Clinical Trial.
“ Cite Share
- [High levels of circulating TNFR1 increase the risk of all-cause mortality and progression of renal disease in type 2 diabetic nephropathy.](#)
3 Fernández-Juárez G, et al. Nephrology (Carlton). 2017. PMID: 27003829 Clinical Trial.
“ Cite Share
- [Beraprost Sodium Protects Against Diabetic Nephropathy in Patients with Arteriosclerosis Obliterans: A Prospective, Randomized, Open-label Study.](#)
4 Shima A, et al. J Nippon Med Sch. 2015. PMID: 25959199 [Free article](#). Clinical Trial.
“ Cite Share
- [The renin-aldosterone axis in kidney transplant recipients and its association with allograft function and structure.](#)
5 Issa N, et al. Kidney Int. 2014. PMID: 23965522 [Free PMC article](#). Clinical Trial.
“ Cite Share

2014年から2024年
RCT
に絞って検索すると5件Hit

今回の論文

その他本症例のCQに関連しそうな論文は見つからなかった

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 1, 2022

VOL. 387 NO. 22

Renin–Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic
Kidney Disease

N Engl J Med 2022;387:2021–2032

Nephrol Dial Transplant 2016;31:255–261.

多施設 非盲検 ランダム化比較試験

参加施設：英国の39施設

登録期間：2014年7月～2018年6月 追跡期間：最終症例登録から3年間

解析方法：Intention-to-treat 解析

EBMの5つのステップ

1. 患者の問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1-4を評価

論文のPICO

P	RAS阻害薬を内服中のCKDG4、G5の成人患者
I	RAS阻害薬の中止
C	RAS阻害薬の継続
O	主要評価項目：3年後のeGFR

研究の背景

- ✓ 軽症から中等症のCKD患者では、RAS阻害薬の使用がCKDの進行を遅らせることが示されている。
- ✓ RAS阻害薬はすでに進行したCKD患者に有益である証拠はなく、過去の観察研究ではRAS阻害薬の中止がeGFRを改善させる可能性が示唆されている。
- ✓ 進行したCKD患者において既に投与されているRAS阻害薬を中止すべきかどうかはエビデンスが少なくガイドラインにも記載がない。

組入基準

- 18歳以上
- CKD G4またはG5であり、腎移植や透析療法を受けていない
- 線形回帰分析によって測定された腎機能の進行性の悪化
(過去2年間でeGFRの低下 > 2ml/分/年)
- ACE阻害薬またはARBのいずれか、または両方の組み合わせを
6か月間以上内服
- 安静時血圧 $\leq 160/90$ mmHg
- 研究開始前の少なくとも3か月間の専門的な腎臓フォローアップ

除外基準①

- 18歳未満
- コントロール不良の高血圧（ >160/90mmHg）
- 透析療法もしくは腎移植を受けている
- 生存が12か月未満と予測される場合
- 過去3か月間の心筋梗塞または脳卒中の病歴
- 過去6週間の介入研究への参加

除外基準②

- 妊娠検査で陽性であることが確認された妊娠、または授乳中
- インフォームドコンセントを提供できない場合（例：認知症）
- 疾患特異的治療を必要とする免疫介在性腎疾患の既往
- 既知の薬物またはアルコール乱用
- 試験スケジュールとフォローアップを遵守できない場合

介入と比較

- RAS阻害薬中止群/継続群ともに目標血圧は140/85mmHg以下
- 中止群：
原則RAS阻害薬以外の降圧剤を血圧コントロールに使用
RAS阻害薬の再開については他の薬剤が効かなかった場合、
または許容できない副作用を伴う場合にのみ最終手段として許可
- 継続群：
RAS阻害薬またはその他の降圧剤も使用可能

主要評価項目

3年後の腎機能
(4変数MDRD式で求めたeGFRを使用)

$$\begin{aligned} \text{eGFR} &= 186 \times (\text{血清クレアチニン})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} \\ &\times 0.742 (\text{被験者が女性の場合}) \\ &\times 1.212 (\text{被験者が黒人の場合}) \end{aligned}$$



二次評価項目①

- シスタチンCの変化
- 血圧コントロール
- 腎代替療法を開始もしくはeGFRが50%以上低下した人数
- 末期腎疾患(ESKD)もしくは腎代替療法開始までにかかる時間
- 入院率
- 参加者のQOLと幸福度
- 参加者の身体機能

二次評価項目②

- これらの治療の中止により、心不全、高血圧、心筋梗塞、脳卒中などの心血管イベントの増加や副作用の増加を引き起こさないこと
- 生存率
- 尿蛋白排泄量の変化
- ヘモグロビン濃度
- エリスロポエチン製剤使用量

サンプルサイズの計算

α値	0.05
検出力	80%
効果量	0.31

追跡不能率を20%と仮定し、
先行の観察研究をもとに上記数値を設定すると、
必要な推定サンプル数は410例となった。

統計解析

Primary Outcome : 3年後のeGFR値

→ 反復測定線形混合効果モデル

eGFRは本研究で採用した4変数MDRD式だけでなく、CKD-EPI 2009式とMDRD186式でも計算し分析された。

介入群と対象群が研究開始時に同じような予後が予想されるか

- 割付はランダム化されているか
→年齢、糖尿病、平均血圧、尿蛋白量、eGFR値の項目で
最小化しランダムに1：1割付

27.3 Randomisation procedures

After all eligibility criteria have been confirmed and informed consent has been received, the participants can be randomised into the **STOP-ACEi** trial. Participants will be randomised individually into the trial in a one-to one ratio to either **continue with their ACEi and/or ARB treatment (control arm) or to discontinue their ACEi and/or ARB treatment (experimental arm).** Randomisation will be provided by a computer generated programme at the Birmingham Clinical Trials Unit (BCTU), using a minimisation algorithm to ensure balance between the arms with regard to important clinical variables. The minimisation variables will be diabetes (Type 1 diabetes, Type 2 diabetes (including

介入群と対象群が研究開始時に同じような予後が予想されるか

- 割付は**隠蔽化**されているか
 - インターネットベースシステムが自動的に割付
 - 隠蔽化**されている

27.3 Randomisation procedures

After all eligibility criteria have been confirmed and informed consent has been received, the participants can be randomised into the **STOP-ACEi** trial. Participants will be randomised individually into the trial in a one-to one ratio to either **continue with their ACEi and/or ARB treatment (control arm) or to discontinue their ACEi and/or ARB treatment (experimental arm)**. Randomisation will be provided by a computer generated programme at the Birmingham Clinical Trials Unit (BCTU), using a minimisation algorithm to ensure balance between the arms with regard to important clinical variables. The minimisation variables will be diabetes (Type 1 diabetes, Type 2 diabetes (including

患者背景①

- 患者背景は両群で等しいか？ → 2群間は同等

	Characteristic	RAS Inhibitor Discontinuation Group (N = 206)	RAS Inhibitor Continuation Group (N = 205)
	Demographic		
年齢	Age group		
	<65 yr	116 (56)	110 (54)
	≥65 yr	90 (44)	95 (46)
性別	Male sex — no. (%)	140 (68)	141 (69)
人種	Race — no. (%)†		
	White	171 (83)	180 (88)
	Black	16 (8)	7 (3)
	Asian	14 (7)	16 (8)
	Other	5 (2)	2 (1)
	Medical history		
喫煙歴	Smoking status — no. (%)		
	Never smoked	86 (42)	100 (49)
	Ex-smoker	97 (47)	80 (39)
	Current smoker	23 (11)	23 (11)
	Missing data	0	2 (1)

患者背景②

糖尿病

Characteristic	RAS Inhibitor Discontinuation Group (N = 206)	RAS Inhibitor Continuation Group (N = 205)
Diabetes — no. (%)		
Yes		
Type 1	9 (4)	11 (5)
Type 2	66 (32)	67 (33)
No	131 (64)	127 (62)

CKDの原因

Source of chronic kidney disease — no. (%)‡		
Glomerulonephritis: primary, secondary, or multisystem	45 (22)	31 (15)
Tubulointerstitial disease	3 (1)	3 (1)
Hereditary including ADPKD	42 (20)	39 (19)
Renal vascular disease or hypertension	32 (16)	36 (18)
Diabetic nephropathy	43 (21)	44 (21)
Other cause	21 (10)	30 (15)
Unknown	37 (18)	34 (17)

血圧

Blood pressure — mm Hg		
Median systolic (IQR)	136 (129 to 147)	138 (126 to 147)
Median diastolic (IQR)	77 (70 to 82)	77 (70 to 82)

平均動脈圧

Mean arterial pressure — mm Hg		
Median (IQR) — mm Hg	97 (91 to 102)	97 (92 to 103)
Distribution — no. (%)		
<100 — mm Hg	132 (64)	129 (63)
≥100 — mm Hg	74 (36)	76 (37)

患者背景③

ヘモグロビン

クレアチニン

eGFR

カリウム

尿蛋白/Cr比

Characteristic	RAS Inhibitor Discontinuation Group (N=206)	RAS Inhibitor Continuation Group (N=205)
Laboratory values		
Median hemoglobin (IQR) — g/dl	11.6 (10.8 to 12.7)	11.5 (10.7 to 12.4)
Median serum creatinine (IQR) — mg/dl	3.4 (2.7 to 4.2)	3.4 (2.7 to 4.2)
Estimated glomerular filtration rate		
Median (IQR) — ml/min/1.73 m ²	18 (14 to 22)	18 (14 to 21)
Distribution — no. (%)		
<15 ml/min/1.73 m ²	58 (28)	60 (29)
≥15 ml/min/1.73 m ²	148 (72)	145 (71)
Median rate of decrease over 24 mo (IQR) — ml/min/yr	-4.8 (-7.6 to -3.3)	-4.7 (-7.3 to -3.5)
Median potassium (IQR) — mmol/liter	5 (4.6 to 5.4)	5 (4.6 to 5.4)
Protein:creatinine ratio§		
Median (IQR)	960 (230 to 2089)	1035 (265 to 2230)
Distribution — no. of patients(%)		
<885	97 (47)	98 (48)
≥885	109 (53)	107 (52)

患者背景④

Table S2: Cardiovascular Events at Baseline

Cardiovascular events at baseline	STOP (N=206)	Continue (N=203)*	Total (N=409)*
Ever had a major cardiovascular event			
Hospitalization for heart failure	1 (<1%)	5 (2%)	6 (1.5%)
Myocardial Infarction (ST Elevation)	11 (5%)	9 (4%)	20 (5%)
Myocardial Infarction (Non ST Elevation)	8 (4%)	8 (4%)	16 (4%)
Stroke	10 (5%)	16 (8%)	26 (6%)
Heart failure at baseline	7 (3%)	8 (4%)	15 (4%)
Other cardiovascular disease or event (previous or current)			
Angina	9 (4%)	17 (8%)	26 (6%)
Coronary Intervention (angioplasty)	10 (5%)	12 (6%)	22 (5%)
Coronary Intervention (Coronary artery bypass)	6 (3%)	8 (4%)	14 (3%)
Carotid intervention	2 (1%)	2 (1%)	4 (1%)
Hypertension	147 (71%)	147 (72%)	294 (72%)
Atrial fibrillation / flutter	9 (4%)	9 (4%)	18 (4%)
Venous thromboembolism	6 (3%)	1 (<1%)	7 (2%)
Peripheral vascular disease	11 (5%)	10 (5%)	21 (5%)
Other cardiovascular condition	20 (10%)	18 (9%)	38 (9%)

*Two participants dropped out from the study before completing the baseline assessment

心疾患・心不全
の既往

研究開始後も介入群と対象群が同じような予後を保っているか

- 盲検化されているか？
→ **非盲検**
- 追跡率や追跡期間は十分か？
→ 追跡期間：3年間、追跡率：77% (318/411症例)
→ 追跡率はやや低く十分であるとは言いきれない
- スタディの対象となっている治療以外は等しく治療されているか？
→ 糖尿病患者が3分の1程度含まれているが
血糖コントロールが等しく行われていたかどうかは記載がなく不明

研究開始後も介入群と対象群が同じような予後を保っているか

- 解析時に最初のランダム化は守られているか？
→ITT解析 = 守られている

Analyses were based on the intention-to-treat principle and were adjusted for the minimization variables and baseline values (where available). The intention-to-treat population included all the patients who had undergone randomization, regardless of what treatment (if any) they had received. All available data for patients who had been lost to follow-up, had withdrawn from the trial, or had died before trial completion were included in the analysis. The statistical analysis plan did not

ランダム化と結果①

17290人が対象

17,290 Patients from databases
were assessed for eligibility

16,080 Were not eligible

1210人が適格
基準を満たした

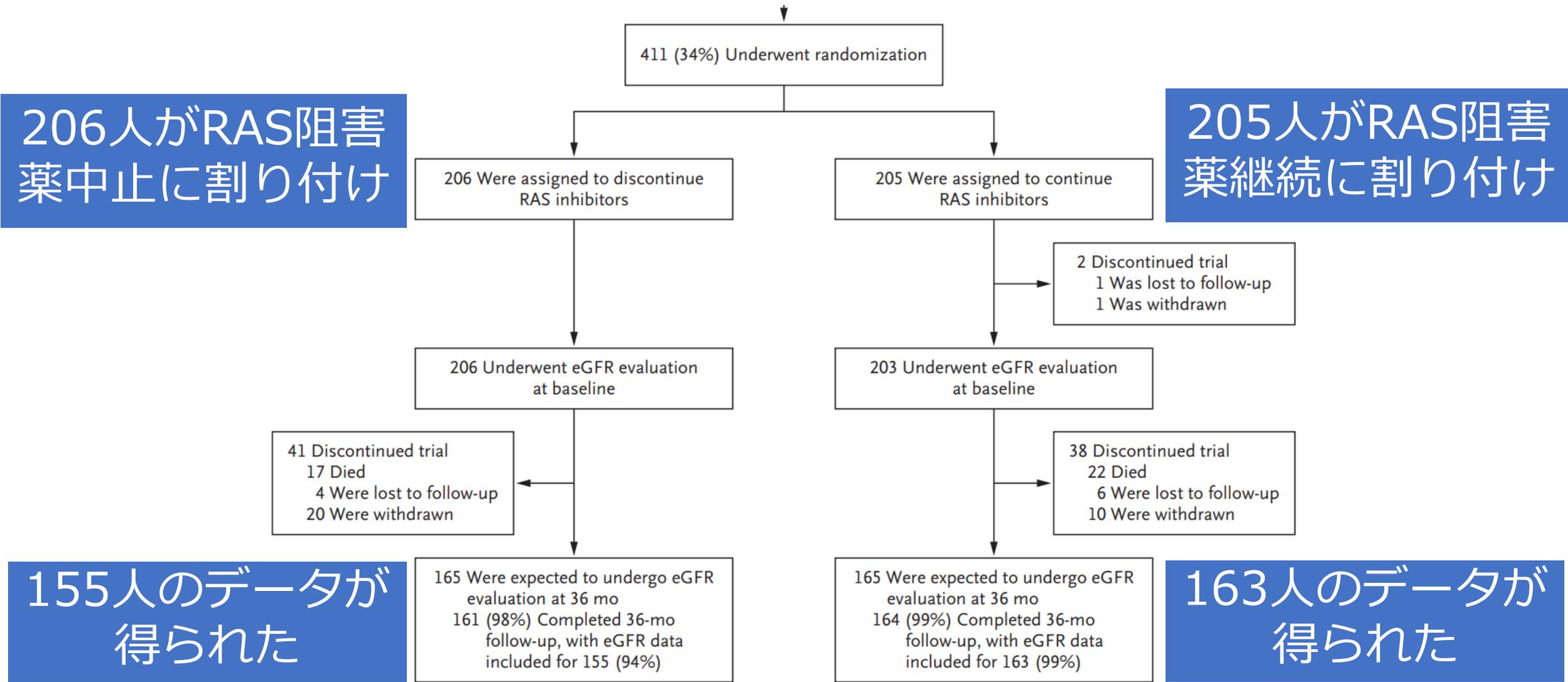
1210 (7%) Were potentially eligible
and were approached

799 Were excluded
121 (10%) Were not interested in
research or did not want to
stop ACE inhibitor
133 (11%) Did not give reason
545 (45%) Had other reason

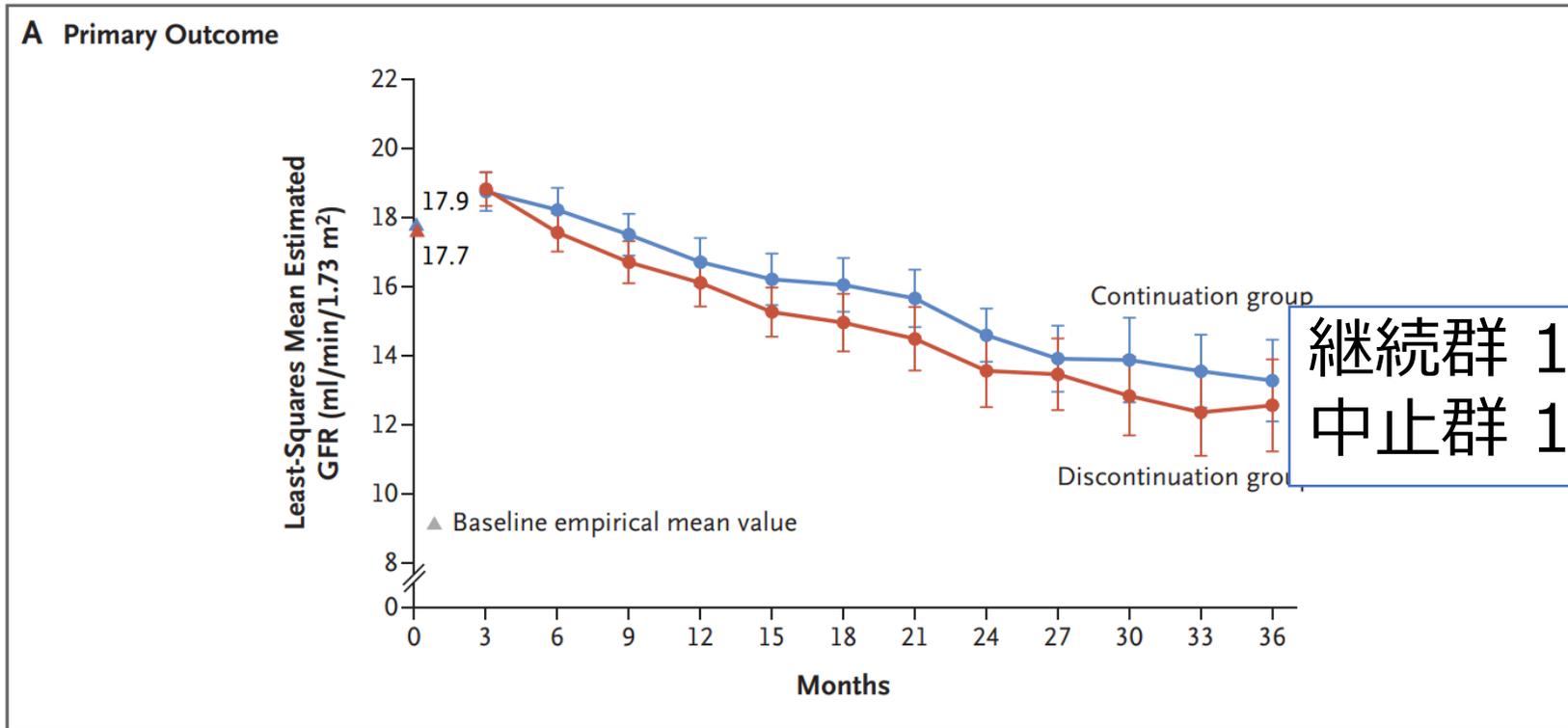
411人が
ランダム化された

411 (34%) Underwent randomization

ランダム化と結果②



主要評価項目①



継続群 $13.3 \pm 0.6 \text{ ml/分/}1.73 \text{ m}^2$
中止群 $12.6 \pm 0.7 \text{ ml/分/}1.73 \text{ m}^2$

⇒有意差なし (95%CI -2.5~1.0 , P=0.42)

主要評価項目 ②

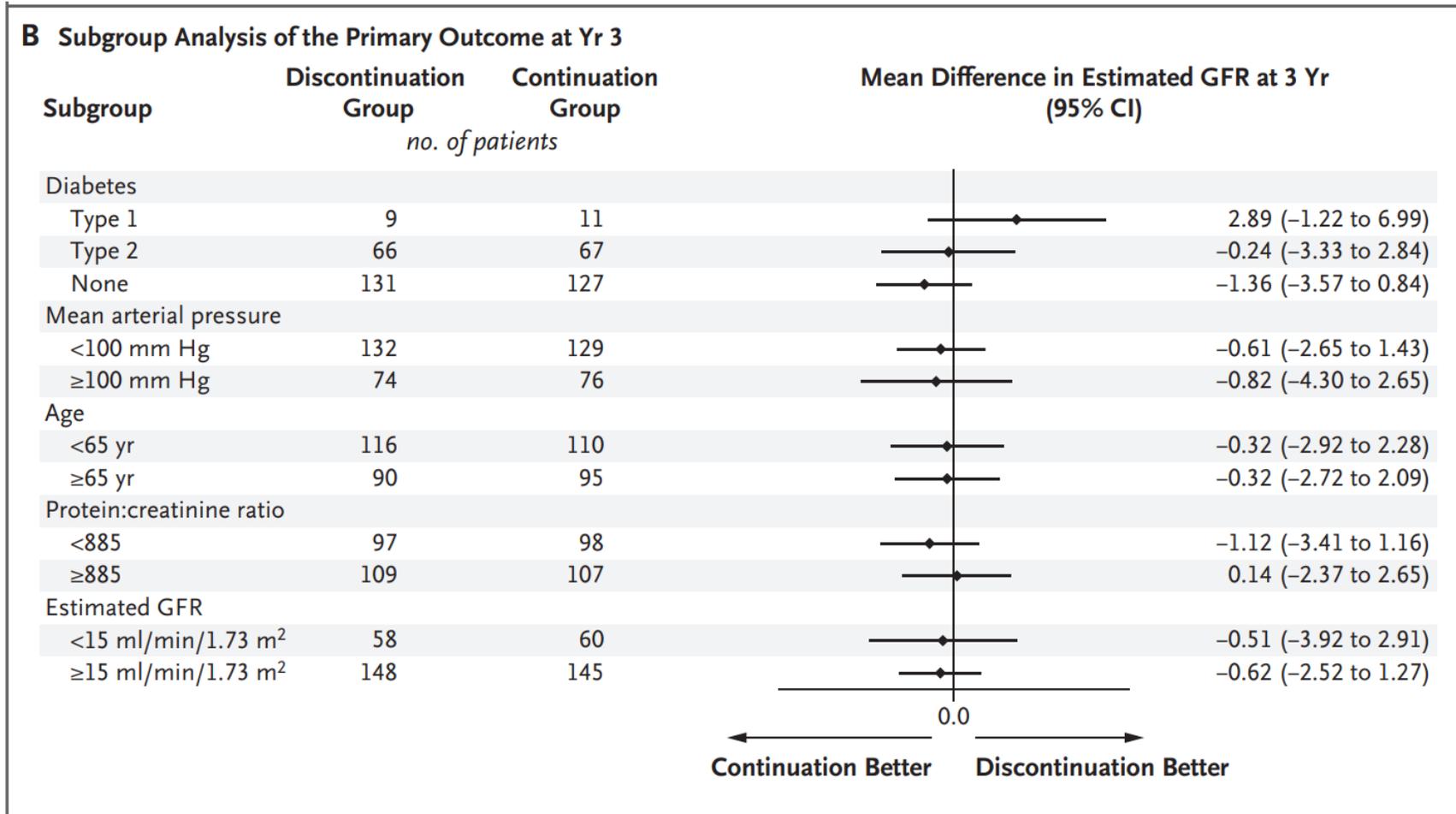
糖尿病

平均動脈圧

年齢

尿蛋白/Cr比

eGFR



⇒サブグループによる結果の異質性なし

主要評価項目③

Outcomes	Discontinuation Group	Continuation Group	Treatment Effect (95% CI)†
Primary outcome			
Estimated glomerular filtration rate at 3 yr — ml/min/1.73 ² ‡	12.6±0.7	13.3±0.6	-0.7 (-2.5 to 1.0)
Sensitivity analyses at 3 yr			
According to equation used§			
CKD-EPI creatinine	12.0±0.7	12.8±0.6	-0.8 (-2.5 to 1.0)
MDRD186	13.4±0.7	14.1±0.6	-0.8 (-2.6 to 1.1)
According to pattern-mixture models with use of MDRD175 equation¶			
Flat value 5 imputation for MNAR	9.4±0.4	9.9±0.4	-0.5 (-1.7 to 0.7)
Flat value 7 imputation for MNAR	10.6±0.4	11.0±0.4	-0.4 (-1.5 to 0.7)
LOCF imputation for MNAR	12.1±0.4	12.5±0.4	-0.4 (-1.5 to 0.6)
According to joint model with use of MDRD175	12.2±0.4	13.0±0.4	-0.8 (-2.0 to 0.4)

⇒本試験で採用した測定法以外でのeGFRも有意差はなし

二次評価項目

Outcomes	Discontinuation Group	Continuation Group	Treatment Effect (95% CI) [†]
Secondary clinical outcomes			
ESKD or renal-replacement therapy — no./total no. (%)	128/206 (62)	115/205 (56)	1.28 (0.99 to 1.65)
Renal-replacement therapy (including patients with ESKD) or >50% decrease in estimated glomerular filtration rate — no./total no. (%)	140/206 (68)	127/202 (63)	1.07 (0.94 to 1.22)**
Death — no./total no. (%)	20/206 (10)	22/205 (11)	0.85 (0.46 to 1.57)
Hospitalization			
Patients — no./total no. (%)	135/206 (66)	147/205 (72)	—
No. of events	414	413	—
Blood pressure at 3 yr — mm Hg			
Systolic	140±2	140±2	0 (-4 to 5)
Diastolic	76±1	76±1	0 (-2 to 3)
Distance on 6-minute walk test at 3 yr — m	394±19	412±9	-18 (-57 to 22)

ESKD or
腎代替療法

死亡率

入院率

血圧

6分間歩行

⇒両群間で副次評価項目において有意差なし

有害事象

Outcomes		Discontinuation Group	Continuation Group	Treatment Effect (95% CI) [†]
Adverse events				
重篤な有害事象	Serious adverse events			
	Patients — no./total no. (%)	107/206 (52)	101/205 (49)	—
	No. of events	237	253	—
心血管イベント	No. of cardiovascular events ^{††}	108	88	—

⇒心血管疾患、糖尿病、悪性疾患等が報告

重篤なものを含め有害事象の発生率は両群間で有意差なし

著者らが考えるLimitation

1. 白人比率が高く、本研究の結果を他の人種にも適応できるか不明
2. 無作為に割り当てられた群の治療選択を遵守できなかった症例が結果に影響を与えた可能性がある
3. 非盲検であり、臨床ケアや主観的エンドポイント(QOLや運動能力)に影響を与えた可能性がある
4. 無作為化時にRAS阻害薬を投与されている患者のみを含み、すでにRAS阻害薬を中止している患者が除外されている

著者らが考えるLimitation

5. ネフローゼ症候群のような高度の蛋白尿を有する患者はほとんど含まれていなかったため、高度の蛋白尿を有する患者には一般化できない可能性がある
6. RAS阻害薬中止群の方がESKDに進行する患者数が多かったため、より大きいサンプル数で試験を行えばRAS阻害薬継続群の優位性が示される可能性がある

JC作成者が考えるLimitation

1. 心不全患者の数が少なく、かつEF値やetiologyが不明であること
2. 本研究の主要評価項目が腎機能悪化による死亡や透析導入率などの真のアウトカムではなく、3年後のeGFR値という代替アウトカムであること
3. 追跡不能率が想定していた80%よりもやや低く(77%)、有意差がつきにくかった可能性があること

EBMの5つのステップ

1. 患者の問題を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1-4を評価

①論文の患者と自分の患者は大きく違っていないか

	論文の患者	目の前の患者
年齢・性別	中央値 63歳 女性 31.6%	92歳 女性
人種	白人 85%(アジア人7%)	日本人
eGFR	中央値 18mL/min/1.73m ²	22mL/min/1.73m ²
尿蛋白 クレアチニン比	中央値 1019mg/g	顕性蛋白尿なし
心不全	1.5%	あり

論文ではアジア人や心不全患者が少なく
尿蛋白クレアチニン比が高い
それ以外は概ね患者背景の違いはない

②自分の患者にとって

本当に大事なアウトカムが吟味されているか？

主要評価項目：3年後のeGFR値

⇒ 代替アウトカムである

本当であれば、透析回避率や死亡率が知りたい

③治療利益が治療による害を上回るか？

【有害事象】

心血管疾患、糖尿病、悪性疾患等が報告
発生率は両群で同等

→有害事象については差なし

③治療利益が治療による害を上回るか？

【コスト】

オルメサルタンの薬価 10mg : 10.6円
1年あたり3869円

オルメサルタンをやめると1年あたり3869円のコスト削減

症例

Clinical state, circumstances

RAS阻害薬投与下で経時的に腎機能が低下し慢性腎臓病G4に至ったADL自立の患者。
心不全及び慢性腎臓病の急性増悪をきたした。

Pt preferences, action

早く退院して家に帰って普段通り趣味を楽しみたい。
透析は絶対にいや。

Research evidence

RAS阻害薬を中止する場合も継続する場合も
3年後のeGFR値に大きな差はなかった。

結論

本論文の結果では、進行した慢性腎臓病患者に対するRAS阻害薬の中止は腎機能に大きな影響を与えなかった。

本症例では心不全の面からみてもHFpEFであることからRAS阻害薬の適応ではなく慢性期管理のRAS阻害薬は中止のままでよいと考えた。