

JHOSPITALIST network

「ACE阻害薬とARBの併用は、  
糖尿病性腎症の進行を抑制するか」  
VA NEPHRON-D study



2014年8月5日  
筑波大学附属病院 総合診療科  
五十野博基

## 症例提示

【症例】60代 男性

【病歴】20代からの糖尿病歴あり。インスリン治療を行うも、血糖管理不良のため、教育入院となった。

【既往歴】高血圧、脂質異常症、網膜症でレーザー凝固治療中、

【内服薬】アムロジピン10mg, テルミサルタン80mg, インスリン製剤, スタチン製剤,

【身体所見】身長168cm, 体重71kg, BP149/90mmHg, HR82bpm reg, BT 36.3°C, 胸腹部異常なし、下肢pitting edemaあり、振動覚低下あり、足壊疽なし、

【検査所見】WBC 6700/ul, Hb10.1g/dl, Plt 31.8万/ul, BUN 17mg/dl, Cre 1.3mg/dl, Na 141mEq/l, K4.0mEq/l, eGFR42, BS 346mg/dl, HbA1c 8.2%, U-Alb 1100mg/g・Cre

【入院後経過】血糖管理に加えて、血圧コントロールも不良である。次に選択する降圧剤を何にするか。

ACEIとARBの併用が有用と聞いたことがある。

# **症例の疑問点のまとめ**

# EBMの実践 5 steps

※ このスライドは毎回使用してください

**Step1 疑問の定式化(PICO)**

**Step2 論文の検索**

**Step3 論文の批判的吟味**

**Step4 症例への適用**

**Step5 Step1-4の見直し**

# Step 1 疑問の定式化 (PICO)

クリニカルクエスションは「治療」に該当

P: 糖尿病性腎症の患者に

I: ACEIとARBを併用すると、

C: ACEIかARB単剤と比較して

O: 腎症の進行を抑制するか

# Step 2論文の検索

1 次研究(primary studies)を利用した

▶ PubMed

“Randomized Controlled Trial”[Publication Type] AND  
“Diabetic Nephropathies”[Mesh] AND

“Angiotensin Receptor Antagonists”[Mesh] AND  
combination[All Fields] AND

Clinical Trial[ptyp]で

37件中1件目にあり、

**Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369: 1892–903**

New England Journal of Medicineの論文を選択した。

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

# Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy

N ENGL J MED 369;20 NEJM.ORG NOVEMBER 14, 2013

デザインについては、Reference 11の

Design of Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy (VA NEPHRON-D)

Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:361-8

も参照した。

# 研究デザイン

PICO	多施設, RCT, ITT, Double-blinded,
P	Ⅱ型糖尿病, eGFR 30-89.9ml/min/1.73m <sup>2</sup> アルブミン尿>300mg/g・Cre
I	Losartan100mg(ARB)に加えて Lisinopril 10→20→40mg(ACEI)漸増
C	Losartan100mg + プラセボ
O	eGFR低下までの期間、 (eGFR>60なら30ml/min以上低下,eGFR<60なら50%以上低下) 末期腎不全、死亡 Safety: 死亡、高K血症、Acute Kidney Injury



# Step3 批判的吟味

# 論文の背景

- RAS系阻害薬の単剤使用は、糖尿病性腎症の予後を改善する (RENAAL study, NEJM 2001; 345: 861-9)
- 蛋白尿を減らすと、腎症の進行を抑制する  
(*Kidney International*, 65(2004)2309–2320)
- ACEIとARBの併用は蛋白尿を減らす (*Ann Intern Med.* 2008; 148: 30-48.)
- 併用は腎症の予後を改善しないのではないか
  - ONTARGET *Lancet* 2008; 372: 547-53 (Ramipril + Telmisartan)
  - ALTITUDE *NEJM* 2012; 367: 2204-13 (ACEI or ARB + Aliskiren (直接レニン阻害薬))

# Inclusion criteria

- 2型糖尿病
- eGFRが $30-89.9\text{ml/min/1.73m}^2$
- アルブミン尿 $>300\text{mg/g}\cdot\text{Cre}$
- Informed Consentがとれる

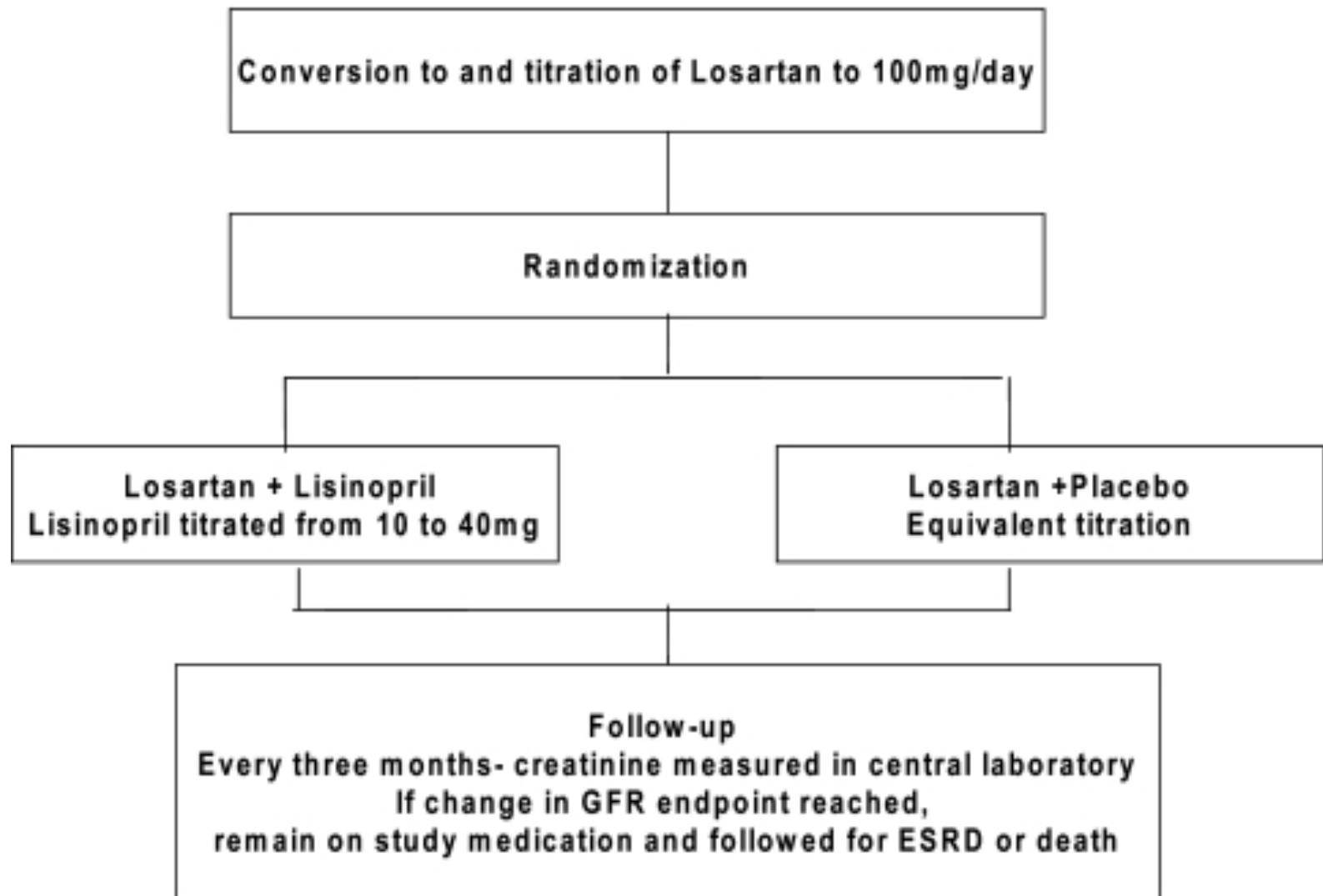
P1893 右下段

# Exclusion criteria

- ACEIかARBに不耐性あり
- 非糖尿病性の腎症
- K値が5.5以上
- Sodium polystyrene sulfonateの使用
- 妊娠、授乳中、妊娠予定、sexually activeでBirth controlしていない女性
- 腎移植後
- ACEIとARBの併用あり
- リチウム内服あり
- 重症(末期の)併存疾患あり
- 投獄中
- 18歳未満
- HbA1c 10.5%以上
- 血圧180/90mmHg以上
- 患者が拒否
- 他の介入研究に参加
- 既に使用しているRAS系を阻害するような薬物を中止したくない

本論文には一部記載のみ。VA-NEPHRON-Dを参照した。

# Losartan100mg導入後にランダム化が行われた



# ランダム化前に(Run-in phase)

事前にACEI、ARBを内服していたら中止。

Informed consentのあと、

Losartanを50mg/日から開始し、K値が5.5以下かつCre値の上昇が30%以下ならば、100mg/日に増量する。

30日間Losartan 100mgの内服を継続したのちに、ランダム化割付をした。

\*Losartan100mgは、FDAに記載された最大量で、RENAAL studyでも使用されている。

# 介入 Intervention

Losartan100mg/日に加えて、  
2週間ごとにLisinoprilを10, 20, 40mgと漸増する。  
増量10, 14日目に採血をして、  
カリウム値5.5以上、Cre値が割付時の30%<上昇を認め  
たら増量は中止する(維持量)

# 比較 Comparison

Losartan100mg/日に加えて、  
2週間ごとにプレセボを漸増する。  
増量10, 14日目に採血をして、  
カリウム値5.5以上、Cre値が割付時の30%<上昇を認めたら増量は中止する。(維持量)



介入群、プラセボ群それぞれ、

維持量に達したら3ヶ月ごとに評価する。

- 血圧を収縮期110から130mmHg、拡張期を80mmHg以下に他の降圧薬(表を参照)で調整
- K5.0～6.0の高K血症を避けるために、食事内容や利尿剤を調整する

Table 4.

Management of hypertensive medications

Step <sup>a</sup>	Medications <sup>b</sup>
1: Study medication	Losartan plus lisinopril/placebo
2: Diuretic	Thiazide Loop diuretic Potassium sparing diuretics not allowed
3*:	Non-dihydropyridine calcium channel blocker Beta-blocker
4	Non-dihydropyridine calcium channel blocker Beta blocker (one not used in step 3)
5: Other	Clonidine Alpha blocker Hydralazine ... ..

# Outcome

Primary end pointは、

- eGFR低下までの期間 (eGFR>60なら30ml/min以上低下,eGFR<60なら50%以上低下)
- 末期腎不全
- 死亡            の合計

Safety outcomeは、

死亡、高K血症、Acute Kidney Injury

# 倫理的配慮

全ての患者とのI.C.を得ており、  
倫理委員会より承認を得た。P1893 右上段

## Step 3 批判的吟味

## 治療に関する論文のユーザーズガイド

### ①結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

患者はランダム割り付けされていたか

ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか

既知の予後因子は群間で似ていたか=base lineは同等か

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか(一重～四重盲検)

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

追跡は完了しているか＝追跡率・脱落率はどうか

患者はIntention to treat解析されたか

試験は早期中止されたか

# 患者はランダム割付されていたか ランダム割り付けは隠蔽化されていたか

- ランダム化されている
- Concealmentの記載は無し

## P1894左上段

tan per day for at least 30 days, we randomly assigned them in a 1:1 ratio to receive lisinopril or placebo, with stratification according to site, the estimated GFR ( $<60$  or  $\geq 60$  ml per minute per  $1.73 \text{ m}^2$ ), proteinuria (albumin-to-creatinine ratio of  $\leq 1000$  or  $>1000$  or protein-to-creatinine ratio of  $\leq 1.5$  or  $>1.5$ ), and use or nonuse of combination therapy with an ACE inhibitor and an ARB at enrollment. We increased the dose of lisinopril

# 既知の予後因子は群間で似ていたか

Characteristic	Losartan plus Placebo (N = 724)	Losartan plus Lisinopril (N = 724)
Age — yr	64.7±7.7	64.5±7.9
Male sex — no. (%)	721 (99.6)	715 (98.8)
Race — no. (%)†		
White	528 (72.9)	523 (72.2)
Black	173 (23.9)	172 (23.8)
Other	23 (3.2)	29 (4.0)
Glycated hemoglobin — %	7.8±1.3	7.8±1.2
Serum creatinine — mg/dl§	1.5±0.4	1.5±0.4
Serum potassium — mmol/liter	4.3±0.5	4.3±0.5
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	53.7±16.2	53.6±15.5
Category — no./total no. (%)		
30.0–44.9 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	211/721 (29.3)	227/712 (31.9)
45.0–59.9 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	236/721 (32.7)	220/712 (30.9)
≥60.0 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	274/721 (38.0)	265/712 (37.2)
Urinary albumin-to-creatinine ratio¶		
Median	862	842
Interquartile range	488–1789	495–1698

Similarと記載された通り、大きな差はなし

ほぼ男性のみで、尿中アルブミン約800 mg/g・Creは先行研究より多い値である

研究の進行とともに、  
予後のバランスは維持されたか



# 研究はどの程度盲検化されていたか

- 二重盲検されている  
詳細な記載はない

p1893右下段

The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA NEPHRON-D) study was a multicenter, double-blind, randomized, controlled study designed to test the efficacy of the combination of losar-

研究完了時点で両群は、  
予後のバランスがとれていたか

追跡は完了しているか

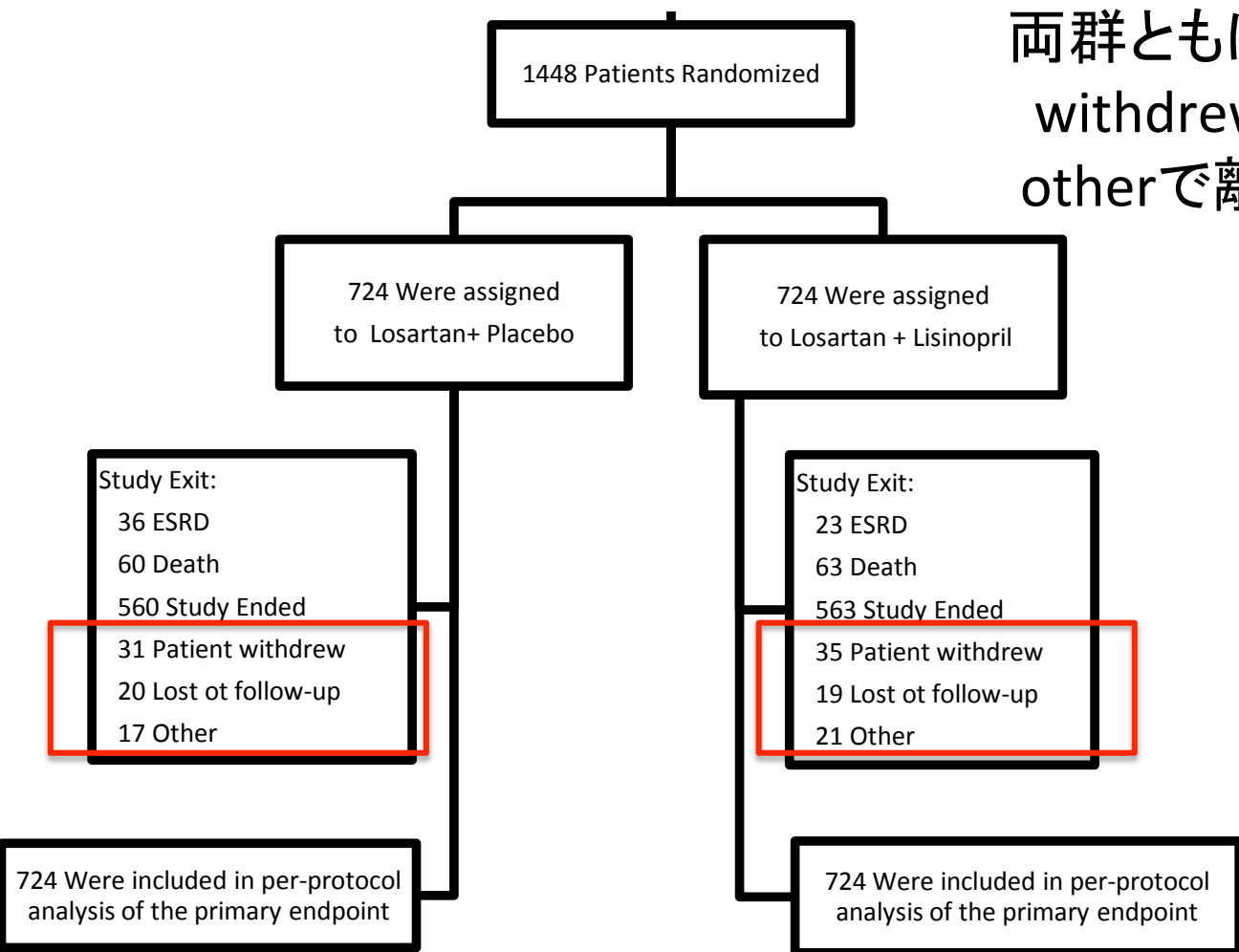
患者は、ランダム割り付けされた集団において解析されたか

ITT解析実施

追跡期間平均2.2年(後述)

両群ともに約70名(10%)が

withdrewかLost of follow-upか  
otherで離脱



# 試験は早期中止されたか

- 2.2年の早期に中止された。

有害事象が、  
予想される利益を  
上回ると判断された

P1986 左上段

In October 2012, the data and safety monitoring committee recommended to the sponsor that the study treatment be stopped, primarily on account of safety concerns due to increased rates of serious adverse events, hyperkalemia, and acute kidney injury in the combination-therapy group as compared with the monotherapy group, along with low conditional power (<5% for the observed trend) to detect a treatment effect on the primary end point. The data and safety monitoring committee concluded that the absolute risk of serious adverse events appeared to be greater than the potential benefit of reducing primary end-point events, even if the hypothesized treatment effect emerged later in follow-up. The

# 治療に関する論文のユーザーズガイド

## ②結果は何か

治療効果の大きさはどれくらいか

RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

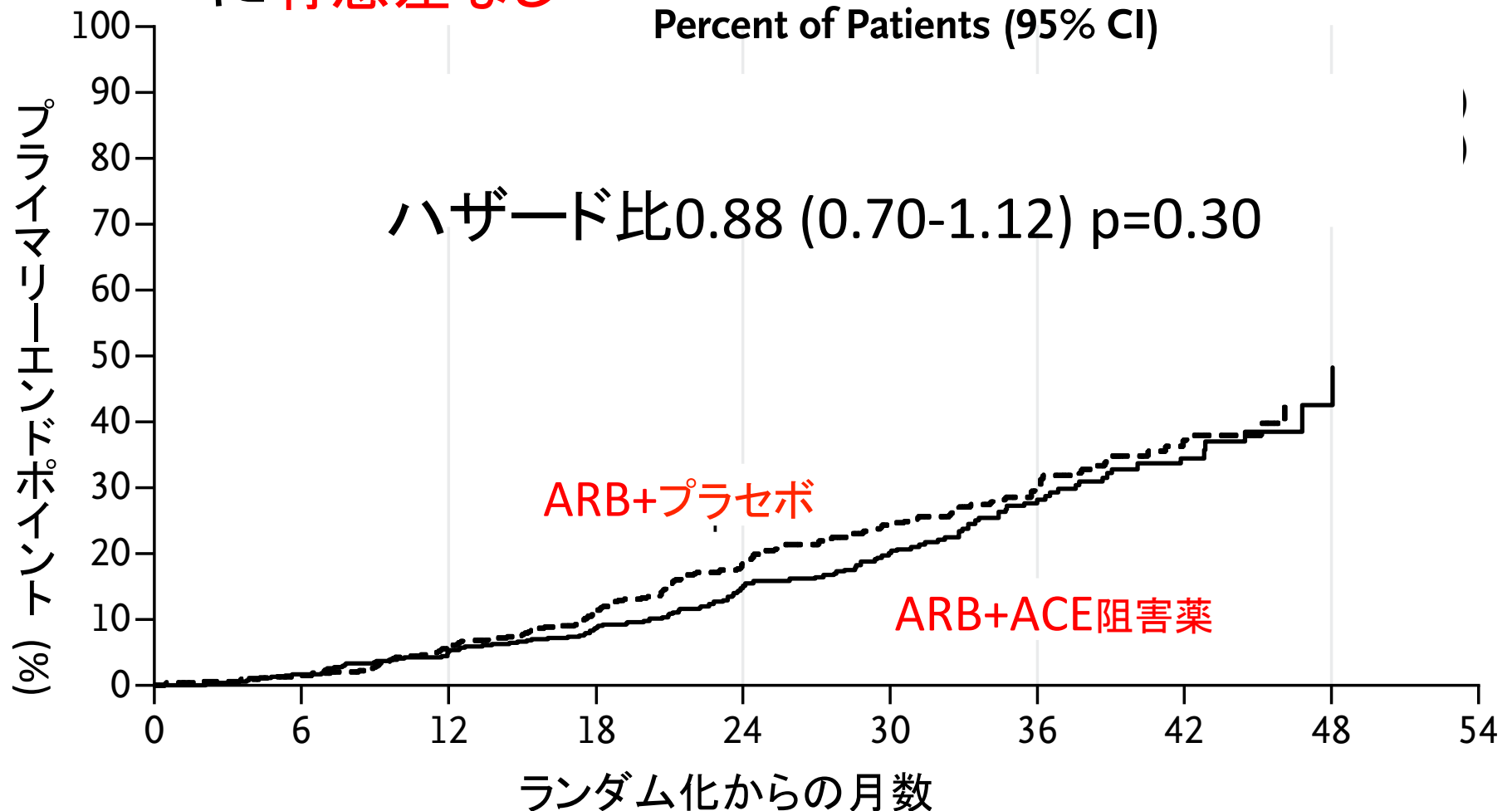
治療効果の推定値はどれくらい精確か

上記それぞれの95%CI区間の範囲は適切か・広すぎないか

# 治療効果の大きさはどれくらいか

Primary end point:

eGFR低下までの期間、末期腎不全、死亡  
に有意差なし

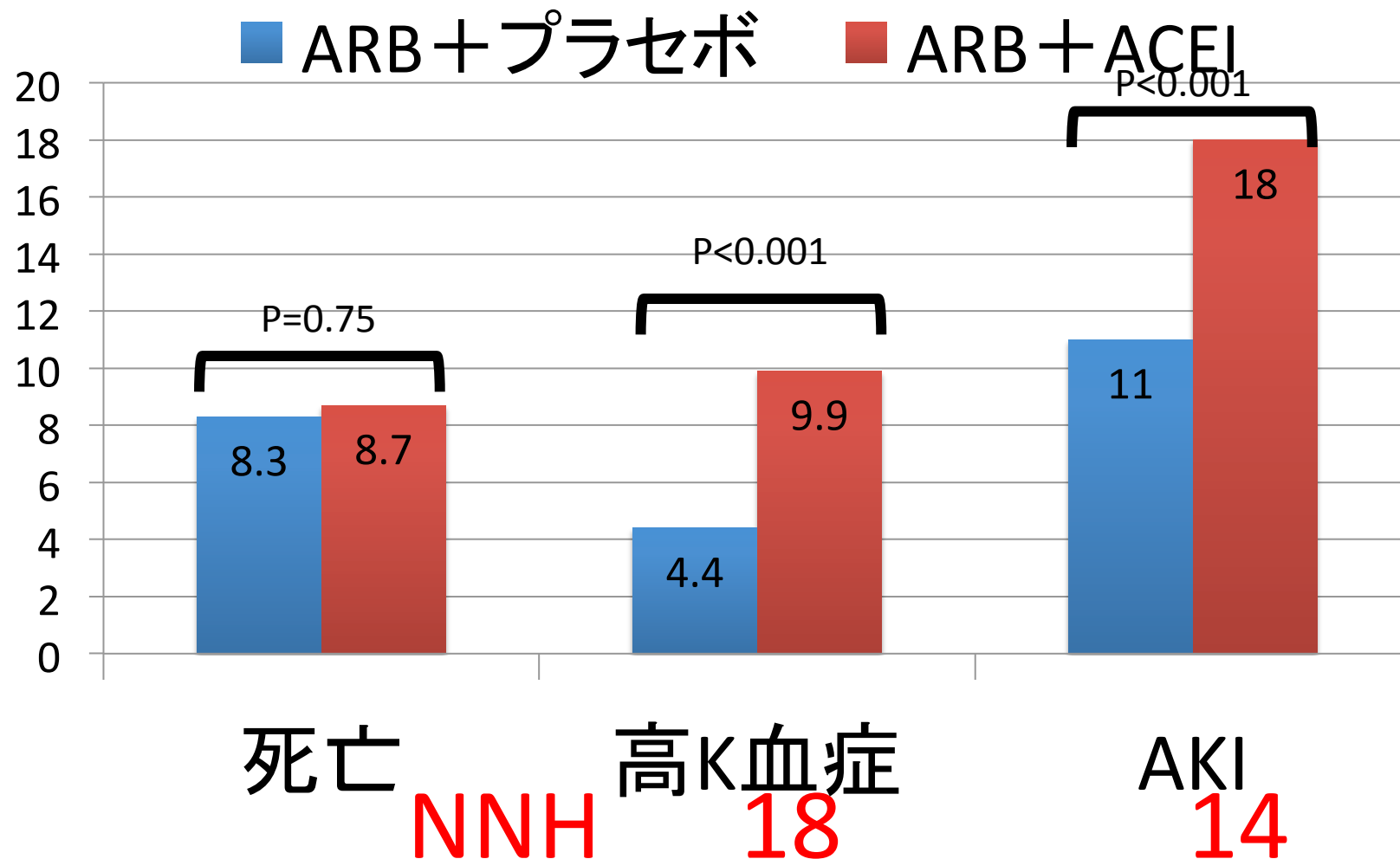


治療効果の推定値はどれくらい精確か

Primary end pointでは、有意差ないため、省略

# ▶ 副作用の大きさはどれくらいか

Safety outcome: 死亡、高K血症、AKI



計算は後述。高K血症、AKIは有意に介入群で多い



# 副作用の推定値はどれくらい精確か

Table3. safety outcomeより

Table 3. Safety Outcomes.*				
Outcome	Losartan plus Placebo (N=724)	Losartan plus Lisinopril (N=724)	Hazard Ratio with Losartan plus Lisinopril (95% CI)	P Value
Patients with serious adverse events — no. (%)	380 (52.5)	416 (57.5)	NA	0.06
Acute kidney injury — no. of patients (%)	80 (11.0)	130 (18.0)	1.7 (1.3–2.2)	<0.001
Hyperkalemia — no. of patients (%)	32 (4.4)	72 (9.9)	2.8 (1.8–4.3)	<0.001

**AKIのNNHは、14 (95% CIは、10–30)**

ARRは $130/724 - 80/724 = 6.9$

NNH =  $1 / \text{ARR} = 14.4$

95% 信頼区間 for ARRは、3.2–10.5

(<http://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm>で計算)

95%CI for NNH =  $100 / \text{CI for ARR} = 10-30$

**高K血症のNNHは、18 (95%CIは 12–35)**

NNHは上限の30, 35でも有意な値

# 結果を言葉にする

蛋白尿を伴う糖尿病性腎症に対して、  
ACE阻害薬とARBを併用しても、腎不全の進行  
予防や死亡率低下に寄与しない上に、  
14人に1人AKIを、18人に1人高K血症を  
引き起こす(NNH)

# Step4 症例への適用

論文の結果が症例に適用できるか吟味する

結果を患者のケアにどのように適用できるか

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか  
患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか  
見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

# 研究患者は自身の診療における 患者と似ていたか

Inclusion criteria、Exclusion criteria共に  
大きくは変わらない

## 患者にとって重要なアウトカムは すべて考慮されたか

- outcomeは、代理アウトカムでは無い。臨床的にも患者にとっても重要な結果が吟味されている。

見込まれる治療の利益は、  
考えられる害やコストに見合うか

併用の有用性は認められず、  
有害である

# Step5 1-4の見直し

疑問の定式化をうまく行ったことで、それに合致した論文を選ぶことができた。

論文は、一次研究のPub medから検索した。

論文の批判的吟味では、研究は早期に中断されていた。しかし、継続されても併用の有効性は見出せないと考えられた。一方で、併用の有害性は明らかであった。

よって、患者の価値観、経済状況を考慮するまでもなく、併用両方は選択されない。

# 論文のまとめ

蛋白尿を伴う糖尿病性腎症に対して  
ACE阻害薬とARBの併用は有害



# 選択したマネジメント

高血圧に対しては、  
CCBとARBが最大量。

利尿剤、 $\beta$ 遮断薬を  
順次追加していく  
方針とした

Figure. 2014 Hypertension Guideline  
Management Algorithmより

JAMA February 5, 2014 Volume 311, Number 5

