

# 医療情報データベースを用いた高血圧患者におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による高カリウム血症発現リスクの検討

藤居 宏幸、篠原 正彦、井部 誠久、小寺 秀治、井上 恵理、山口 真一、吉井 利郎

株式会社アスクレップ 事業推進統括部 RWDサイエンス室

## 背景 (目的)

本年4月にGPSP省令が改正され、製造販売後調査等の手法として医療情報データベースを用いた調査の実施が可能になり、従来実施されていた使用成績調査と合わせて調査等の実施手法の選択肢が広がった。医療情報データベースを用いた調査は、従来の使用成績調査と比較して安価かつ短期間で実施できることからその有用性が期待されている。

そこで医療情報データベースを用いて市販後医薬品のリスク評価を行うべく、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(以下、ARB)を題材として検討した。

ARBは、その強力な降圧作用と高い安全性により高血圧治療薬として広く使用されている。一方、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体を拮抗することによりアルドステロンの産生を抑制し、カリウム排泄を減弱させることによる高カリウム血症の発症が知られている。しかし、ARBによる高カリウム血症発現リスクの程度及び、発現に影響を及ぼす因子等については、十分な情報が得られていない。そこで医療情報データベースを用いて、高カリウム血症の発現リスク及び発現に影響を及ぼす因子等について検討した。

## 方法

使用した医療情報データベース:メディカル・データ・ビジョン株式会社(DPCLレセプトデータ)

研究コホート:臨床検査値が利用可能な施設の高血圧患者(ICD10:I10~I15)(2008年4月~2017年6月、約33万例)

研究デザイン:コホート研究

曝露群:最初の降圧薬がARBの単剤処方(ATC分類:C09C0)であり、かつ初回処方日において外来の患者

対照群:最初の降圧薬がカルシウム拮抗剤(以下、CCB)の単剤処方(ATC分類:C08A)であり、かつ初回処方日において外来の患者

観察期間:処方開始から90日間(図表参照)

アウトカム:高カリウム血症(投与後の血清カリウム濃度 $\geq 5.5$  mEq/L)

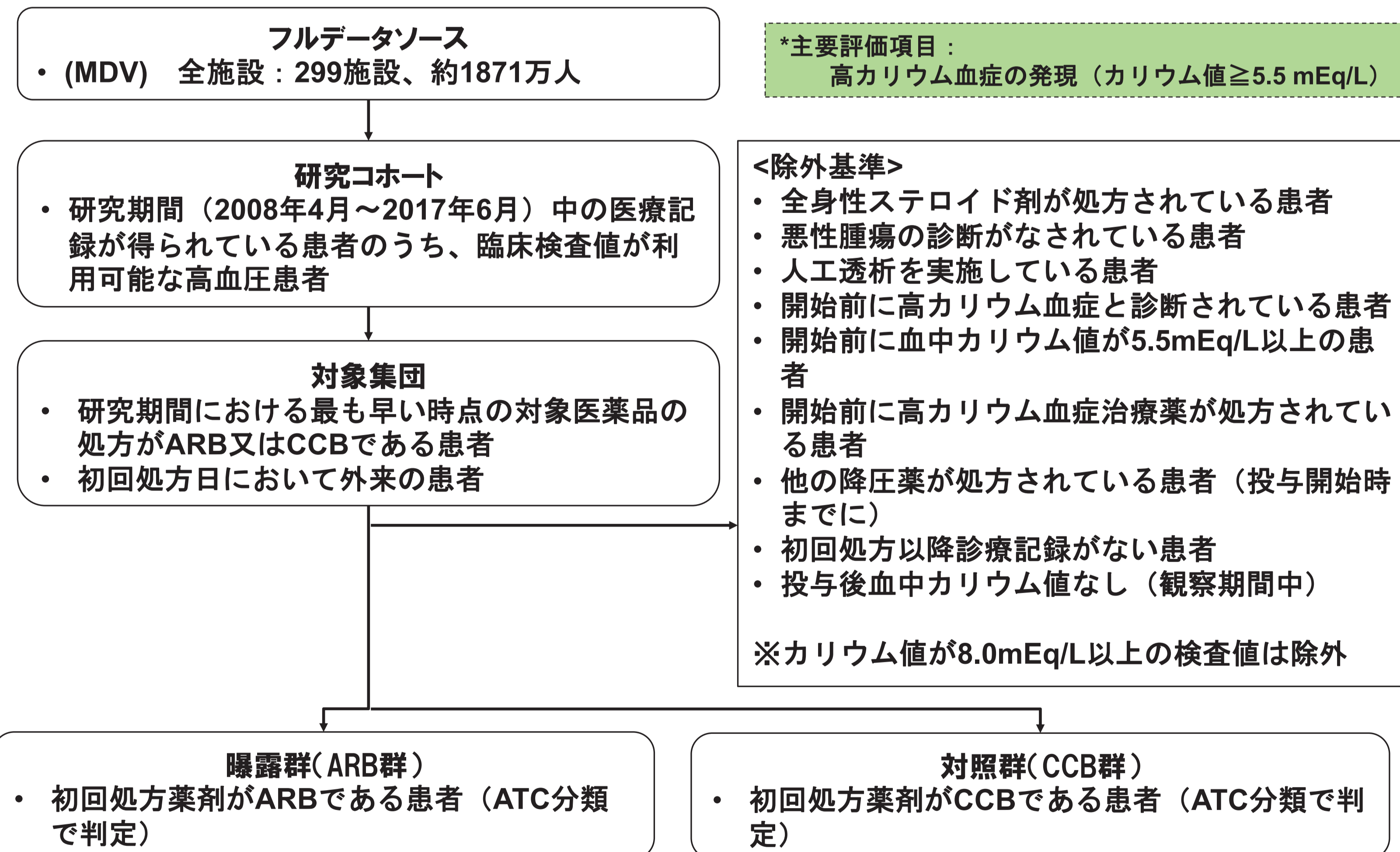
腎機能障害あり:投与前eGFRが $45$  mL/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>以上

肝機能障害あり:投与前AST値及びALT値が $100$  IU/L以上

観察期間(赤ラインが観察期間)

	90日	備考
観察期間 対象薬		
観察期間 対象薬		Gap period : 14日
観察期間 対象薬		90日未済で中止
観察期間 対象薬 他の降圧薬		他剤併用開始
観察期間 対象薬 入院		入院日まで
観察期間 対象薬 イベント		イベント発現日まで
観察期間 対象薬 イベント		投与終了後のイベント発現は7日以内まで採用

データソースから解析対象の選択までのフロー



## 結果

### 1) 症例構成

対象患者数	333,547
選択除外患者	170,950
選択除外理由	
・ARB又はCCB未投与	109,454
・ARB又はCCB投与開始時入院患者 <sup>*1</sup>	61,496
※1: 初回投与降圧薬が、ARB又はCCBであった患者が対象	
選択基準患者数	162,597
解析対象外患者数	145,945
除外理由 <sup>*2</sup>	
・投与前ステロイド投与患者	3,988
・観察終了までに悪性腫瘍診断患者	8,515
・観察終了までに人工透析実施患者	419
・投与前高カリウム診断患者	693
・投与前高カリウム値患者(血清カリウム値 $\geq 5.5$ )	506
・投与前高カリウム血症治療薬投与患者	416
・投与前他の降圧薬投与患者	22,471
・投与開始時他の降圧薬投与患者	80,402
・初回投与以降診療記録なし	0
・投与後カリウム値なし	139,024
※2: 複数の除外理由に該当する場合、重複カウントした	
投与薬剤	
・ARB投与群	7,958
・CCB投与群	8,694

### 2) 患者背景

患者背景		症例数(%)		
		全体	ARB投与群	CCB投与群
全体		16652	7958	8694
性別	男	8956(53.8)	4560(57.3)	4396(50.6)
	女	7696(46.2)	3398(42.7)	4298(49.4)
	不明・未記載	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
年齢(歳)	~<15	13(0.1)	12(0.2)	1(0.0)
	15≤~<65	7500(45.0)	3967(49.8)	3533(40.6)
	65≤~	9139(54.9)	3979(50.0)	5160(59.4)
	不明・未記載	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎機能障害の有無	無	9282(55.7)	4832(60.7)	4450(51.2)
	有	1311(7.9)	692(8.7)	619(7.1)
	不明・未記載	6059(36.4)	2434(30.6)	3625(41.7)
肝機能障害の有無	無	10117(60.8)	5209(65.5)	4908(56.5)
	有	66(0.4)	23(0.3)	43(0.5)
	不明・未記載	6469(38.8)	2726(34.3)	3743(43.1)
投与前カリウム値(mEq/L)	~<4.5	7530(45.2)	3745(47.1)	3785(43.5)
	4.5≤~<5.0	2256(13.5)	1305(16.4)	951(10.9)
	5.0≤~<5.5	473(2.8)	266(3.3)	207(2.4)
	不明・未記載	6393(38.4)	2642(33.2)	3751(43.1)

### 3) 投与薬剤別高カリウム血症発現率

患者背景		症例数	観察期間(人年)	高カリウム血症		95%信頼区間	
				発現例数	人年(events/1000PR)	Lower	Upper
全体		16652	3533.7	126	35.7	29.43	41.88
投与薬剤	CCB投与群	8694	1774.6	55	31.0	22.80	39.18
	ARB投与群	7958	1759.1	71	40.4	30.97	49.75

### 4) Cox回帰分析(Complete Case)

患者背景		高カリウム血症			ハザード比と95%信頼区間(多変量解析)			p値
		症例数	発現例数	発現率(%)	ハザード比	Lower	Upper	
全体		9615	83	0.863	-	-	-	-
投与薬剤	CCB投与群	4743	37	0.780				p=0.697
	ARB投与群	4872	46	0.944	0.917	0.592	1.420	
性別	男	5401	52	0.963				p=0.505
	女	4214	31	0.736	0.858	0.546	1.347	
年齢(歳)/連続量		9615	83	0.863	1.014	0.996	1.033	p=0.135
腎機能障害の有無	無	8481	47	0.554				p<0.001
	有	1134	36	3.175	2.804	1.754	4.483	
肝機能障害の有無	無	9553	82	0.858				p=0.382
	有	62	1	1.613	2.414	0.334	17.445	
投与前カリウム値(mEq/L)連続量		9615	83	0.863	14.727	8.439	25.699	p<0.001

結果:  
ARB投与群とCCB投与群には高カリウム血症の発現リスクに差がなかった  
腎機能障害患者では高カリウム血症の発現リスクが高い  
投与開始前カリウム値が高いほど高カリウム血症の発現リスクが高い

### 5) Cox回帰分析(Subgroup:腎機能障害あり)

患者背景		高カリウム血症			ハザード比と95%信頼区間(多変量解析)			p値
		症例数	発現例数	発現率(%)	ハザード比	Lower	Upper	
全体		1134	36	3.175	-	-	-	-
投与薬剤	CCB投与群	560	17	3.036				p=0.501
	ARB投与群	574	19	3.310	0.793	0.404	1.557	
性別	男	671	24	3.577				p=0.513
	女	463	12	2.592	0.792	0.394	1.591	
年齢(歳)/連続量		1134	36	3.175	0.992	0.967	1.018	p=0.551
腎機能障害の有無	無	1131	35	3.095				p=0.052
	有	3	1	33.333	7.675	0.979	60.185	
投与前カリウム値(mEq/L)連続量		1134	36	3.175	15.032	6.095	37.076	p<0.001

結果:  
腎機能障害あり患者においてもARB投与群とCCB投与群には高カリウム血症の発現リスクに差がなかった

## 考察

ARBの投与は高カリウム血症発現には影響を与えないことが示された。さらに腎機能障害が高カリウム血症の発現に影響を与える因子の一つであることが明らかとなった。

データベース調査では、そのデータベースの特性を考慮した調査デザイン、アウトカムの設定、共変量の定義の設定に注意を要するが、医療情報データベースを用いることにより医薬品のリスク評価及び有害事象の発現に影響を与える因子の検討が可能であった。特に発現頻度の低い安全性検討項目の検討については、大規模データベースを活用した調査が有用であると考えられた。

## 研究の限界と課題

今回使用したデータベース上では、初回処方と定義した患者でも、他の医療機関においてARB、CCBが既に投与されている可能性が否定できない。

本データベースにデータを提供している医療機関以外での治療情報は把握できないため、患者背景、治療及び診断の情報が一部欠落している可能性は否定できない。

観察研究であり、未知の共変量の調整は困難であり、未知の交絡因子が残存する可能性は否定できない。