

日本高血圧学会 実地医家部会シンポジウム 令和3年10月17日 ZOOMにて

**集めたデータをどうする？Clinical Questionから  
Research Question、そして統計へ  
～神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会の試み～**

日本高血圧学会実地医家部会セッションプログラムWG

内科クリニックこばやし  
横浜市立大学大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学  
小林一雄

# 日本高血圧学会 COI開示

小林 一雄

本発表および本研究に関係する  
COI関係にある企業などはありません

## 高血圧・慢性腎臓病・糖尿病はお互い関連し増加している

- 高血圧、慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD)、糖尿病 は世界的に拡大し、さらなる増加が危惧されている。

	高血圧	慢性腎臓病	糖尿病
世界	12.8億人 <sup>1)</sup>	8.5億人 <sup>2)</sup>	4.9億人 <sup>3)</sup>
日本	4300万人 <sup>4)</sup>	1330万人 <sup>5)</sup>	1000万人 <sup>6)</sup>

- 糖尿病と高血圧は互いに高頻度 (2~3倍) に併発する<sup>7)</sup>。
- かかりつけ高血圧患者の45.1%がCKDであり<sup>8)</sup>、実地医家での対策が急務となる。

1) Zou, et al.: Lancet 398: 957-980, 2021, 2) Jager KJ et al.: Nephrol Dial Transplant 34(11):1803-1805, 2019, 3) IDF diabetes atlas 9th edition: www.diabetesatlas.org:6, 2019, 4) Umemura et al.: Hypertension research 42: 1235-1481, 2019, 5) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2012: 5-6, 2012, 6) 平成30年版厚生労働白書: 厚生労働省: <https://www.mhlw.go.jp/stf/wp/hakusyo/kousei/18>, 7) Iimura: Hypertension research 19(Supple): S1-S8, 1996, 8) 小林一雄 他: 血圧 22(12):923-928, 2015

# 高血圧、慢性腎臓病、糖尿病診療のアンメットニーズ

## 高血圧

## CKD

## 糖尿病

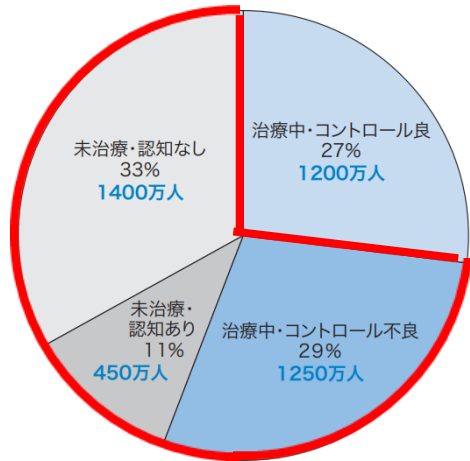
### Hypertension paradox

### 特効薬への不満

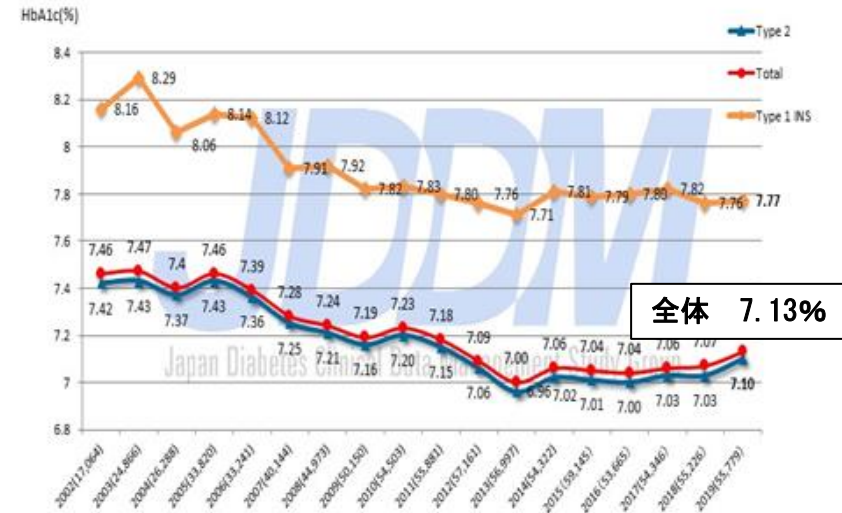
### 管理目標達成不十分

(進行抑制もしくは予後改善する薬剤が十分でない)

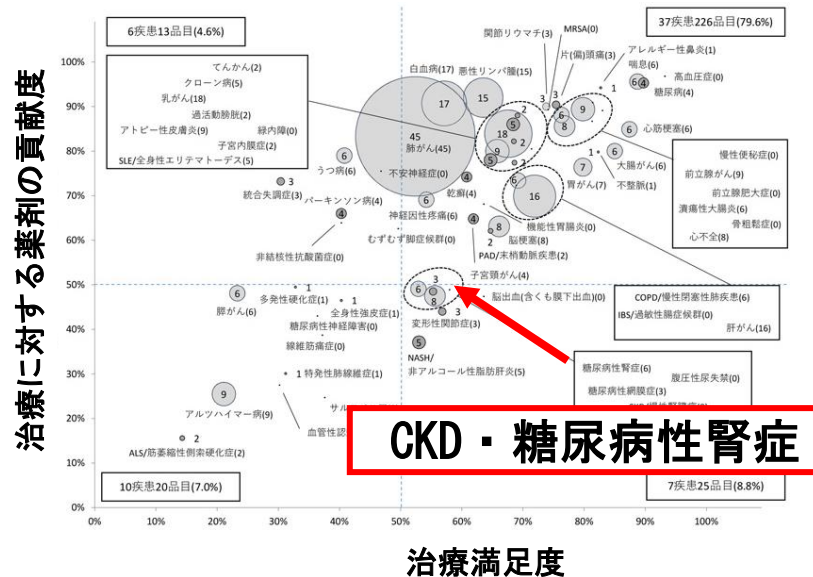
わが国の高血圧有病者、薬物利用者、管理不良者などの推計数 (2017年)



ヘモグロビンA1c値の年次推移



治療満足度・薬剤貢献度 (2019年)



平均Body mass index 27.4 (2019年)

Umemura et al.: Hypertension research 42: 1235-1481, 2019

Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: <http://jddm.jp>, 2020

## 高血圧

Hypertension paradox

## CKD

特効薬への不満

## 糖尿病

管理目標達成不十分

Evidence based Medicine  
実施のため

高血圧診療ガイドライン

JSH2019

日本高血圧学会

エビデンスに基づく

CKD診療ガイドライン 2018

日本腎臓学会

糖尿病診療ガイドライン

2019

日本糖尿病学会

# 高血圧

# CKD

# 糖尿病



## Dapagliflozin 適応病名に慢性腎臓病 2021年8月

血圧
→
→
低下↓
低下↓
低下↓
→
低下↓
→
低下↓
低下↓
低下↓
低下↓
低下↓
低下↓
低下↓

腎アウトカム
1.04 [0.89, 1.122]
<b>0.85</b> [0.77, 0.93] p=0.0004
<b>0.78</b> [0.67, 0.92]
<b>0.61</b> (0.53–0.70)
<b>0.76</b> (0.67–0.87)
<b>0.73</b> (0.67–0.79)
<b>0.70</b> (0.59–0.82) †
0.81 (0.63–1.04)
0.5% vs 0.7%, p=0.11

+DAPA-CKD

				心血管アウトカム
DPP4 阻害薬	TECOS	Green, 2015	sitagliptin	0.98 [0.89, 1.08] p=0.65
	EXAMINE	White, 2013	alogliptin	0.96 [upper boundary 1.16]
	SAVOR-TIMI53	Scirica, 2013	saxagliptin	1.00 [0.89, 1.12]
	CARMELINA	Rosenstock, 2019	linagliptin	1.02 [0.89, 1.17]
GLP-1受 容体ア ゴニスト	REWIND	Gerstein, 2019	duraglutide	
	LEADER	Marso, 2016	liraglutide	<b>0.87</b> [0.78, 0.97]
	SUSTAIN-6	Marso, 2016	semaglutide	<b>0.74</b> [0.58, 0.95]
	ELIXA	Pfeffer, 2015	lixenatide	1.02 [0.89, 1.17]
	EXSCEL	Holman, 2017	exenatide	0.91 [0.83, 1.00]
	HARMONEY outcome	Hernandez2018	albiglutide*	<b>0.78</b> [0.68, 0.90]
PIONEER 6	Hussain, 2019	Semaglutide (oral)	0.79 [0.57, 1.11]	
SGLT2阻 害薬	EMPA-REG outcome	Wanner, 2016	empagliflozin	<b>0.86</b> [0.74, 0.99]
	DECLARE-TIMI58	Wiviott, 2019	dapagliflozin	<b>0.83</b> [0.73, 0.95]
	CANVAS/CANVAS- R	Neal, 2017	canagliflozin	<b>0.86</b> [0.75, 0.97]
	CREDESCENCE	Perkovic, 2019	canagliflozin	
	VERTIS	Cannon, 2020	Erthgliflozin*	0.97 [0.85, 1.11]
	SCORED	Bhatt, 2021	sotagliflozin*	0.74 [0.63, 0.88]

# リアルワールドエビデンスの必要性

- Evidence based medicine (EBM) の普及が推進される中、**実地医療（リアルワールド）**では、Evidence practice gap (EPG) が存在する。

Liang L : Health Affairs (Millwood) 26(2) : 119-21, 2007

- **ガイドラインに忠実に沿った診療実施は67%であり、個々の実地医家やガイドラインによって大きなばらつきがある。**

Grol R: Med Care 39(8 Suppl 2): 46-54, 2001

- **EBM普及推進事業（Medical information distribution service; Minds）**では、**診療ガイドラインの評価の必要性が示されている。**

JSH2014および2019の実地医家の意識調査  
（神奈川県内科医学会、相模原市内科医会）

- 小林一雄: 血圧 22(4): 318-323, 2015.
- 小林一雄: 神奈川県医師会報 784号:7, 2015
- 小林一雄, 他:血圧 23(7): 511-516, 2016
- Kobayashi K, et al.: Clin Exp Hypertens 39(8): 705-10, 2017
- Kobayashi K, et al.: Hypertension Res: 2021. in press

CKD診療に関する実地医家のアンケート調査  
（日本臨床内科医会学術委員会腎電解質班）

- 小林一雄: 日本腎臓学会誌 60(2): 141-148, 2018
- Tatematsu M, Kobayashi K, et al.: Clin Exp Nephrol 25(10): 1093-1102, 2021

# RCTと双璧をなすリアルワールド研究

- EMPRISE (EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty)

- EMPAREG OUTCOME trialの補填的研究の位置づけ
- Sitagliptinと比較し50%心不全減少 (HR 0.50 (95% CI 0.28–0.91))

Paterno, et al.: Circulation 139:2831–2834, 2019  
アジア人対象の解析でも同様の結果あり2019IDFにて報告)

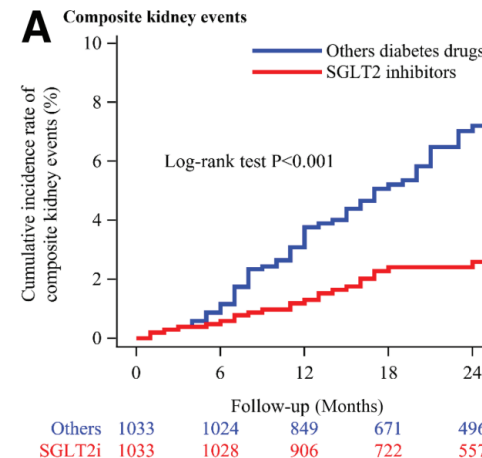
- The CVD-REAL study

- Canagliflozin 53%, Dapagliflozin 42%, Empagliflozin 5%
- 他の血糖降下薬と比較し、心不全 HR 0.61 (95% CI 0.51–0.73)

総死亡 HR 0.49 (95% CI 0.41, 0.57)

Kosiborod M, et al.: Circulation 136(3):249–259, 2017

- SGLT2阻害薬により腎イベントが有意に減少  
J-CKD-Database研究





# Baseline Characteristics



Baseline characteristic, n (%)	SGLT-2i (N=235,064)	oGLD (N=235,064)	Standardized Difference
Age, years, mean (SD)	57 (12)	57 (13)	0.4%
Women	105,843 (45)	106,863 (46)	0.9%
Established cardiovascular disease*	59,222 (27)	56,576 (26)	2.7%
Acute myocardial infarction	7,624 (3)	7,479 (3)	0.4%
Unstable angina	12,480 (6)	12,235 (6)	0.5%
Heart failure	15,151 (7)	14,741 (7)	0.7%
Atrial fibrillation	6,026 (3)	5,843 (3)	0.5%
Stroke	20,983 (10)	20,153 (9)	1.3%
Peripheral arterial disease	2,446 (1)	2,384 (1)	0.3%
Microvascular disease†	116,370 (53)	114,630 (52)	1.6%
Chronic kidney disease	4,211 (2)	4,021 (2)	0.6%

\*Myocardial infarction, unstable angina, stroke, heart failure, transient ischemic attack, coronary revascularization or occlusive peripheral artery disease; †diabetic mono-/polyneuropathy, diabetic eye complications, diabetic foot/ankle/leg sensation, or diabetic kidney disease

## J-CKD database研究の一例

Table 1—Clinical characteristics at index date after propensity score

Characteristics	SGLT-2 inhibitor group (n = 1,033)	Other glucose-lowering drugs group (n = 1,033)	Standardized mean difference (%)
Age, years	64.0 ± 11.5	64.9 ± 12.4	6.9
Women	389 (37.7)	388 (37.6)	0.2
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , %	7.8 ± 1.2	7.7 ± 1.5	6.7
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , mmol/mol	62.0 ± 13.1	60.9 ± 16.7	6.7
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	68.2 ± 17.2	68.0 ± 19.1	1.4
eGFR ≥60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	751 (71.7)	766 (74.2)	3.3
eGFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	282 (27.3)	267 (25.8)	3.3
eGFR 45–59 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	179 (17.3)	143 (13.8)	9.6
eGFR <45 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	103 (10.0)	124 (12.0)	6.5
Rate of eGFR change prior to index, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> /year	-1.3 ± 5.0	-1.1 ± 9.5	2.9
Proteinuria	294 (28.5)	284 (27.5)	2.2
Glucose-lowering medications			
Canagliflozin	128 (12.4)	0	
Dapagliflozin	201 (19.5)	0	
Empagliflozin	210 (20.3)	0	
Ipragliflozin	214 (20.7)	0	
Luseogliflozin	178 (17.2)	0	
Tofogliflozin	102 (9.9)	0	
Metformin	559 (54.1)	560 (54.2)	0.2
DPP-4 inhibitor	703 (68.1)	737 (71.3)	7.2
Sulfonylurea	255 (24.7)	258 (25.0)	0.7
Insulin	206 (19.9)	219 (21.2)	3.1
GLP-1 receptor agonist	15 (1.5)	13 (1.3)	1.7
Thiazolidinedione	159 (15.4)	164 (15.9)	1.3
Others	168 (16.3)	190 (18.4)	5.6
Blood pressure-lowering medications	673 (65.2)	642 (62.1)	6.2
ACE inhibitor	76 (7.4)	62 (6.0)	5.4
ARB	396 (38.3)	408 (39.5)	2.4
Calcium channel blocker	415 (40.2)	408 (39.5)	1.4
Diuretics	106 (10.3)	100 (9.7)	1.9
B-Blocker	114 (11.0)	114 (11.0)	0.0
A-Blocker	63 (6.1)	63 (6.1)	0.0
Statins	467 (45.2)	472 (45.7)	1.0

Data are means ± SD or n (%). A standardized difference >10% is considered a nonnegligible difference. Other glucose-lowering medications include acarbose and epalrestat. Diuretics include thiazide diuretics and aldosterone antagonists. GLP-1, glucagon-like peptide 1.

Nagasu et al., Diabetes Care 44: 1–10, 2021

### 課題点：主な新規糖尿病薬における大規模臨床試験におけるCKD症例の割合



かかりつけ非糖尿病・高血圧患者の 45.1% がCKD！

小林一雄, 血圧 22:923–928, 2015

血圧（診察室、家庭血圧）、体重のデータの評価はされていない

# 高血圧

# CKD

# 糖尿病

久山町研究

端野・壮瞥町研究

大迫研究

などなど

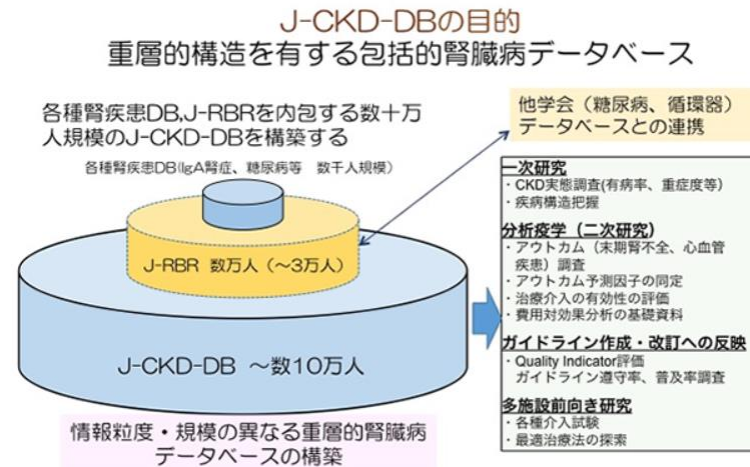
## J-CKD-Database



一般社団法人 糖尿病データマネジメント研究会

2019年 51施設

55, 779症例



2021年 8月19日時点  
21大学  
J-CKD-DB 148, 183件

9, 342症例

Yoshida, BMJ open 2020

## 高血圧

久山町研究

端野・壮瞥町研究

大迫研究

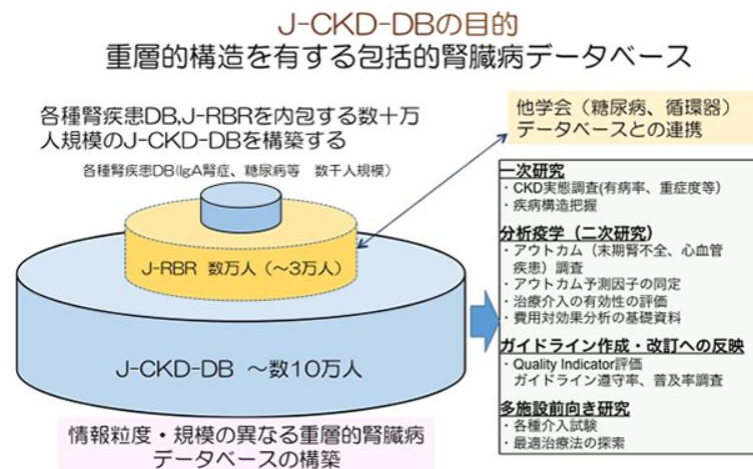
などなど



2018年 4,773例  
 2019年 3,655例  
 2020年 3,669例  
 2021年 ?

## CKD

### J-CKD-Database



2021年 8月19日時点  
 21大学  
 J-CKD-DB 148,183件

## 糖尿病



一般社団法人 糖尿病データマネジメント研究会

2019年 51施設

55,779症例



9,342症例

Yoshida, BMJ open 2020

# かかりつけ医診療データベース研究 高血圧ver



2018年	4,773例
2019年	3,655例
2020年	3,669例
2021年	?



宮川政昭先生

J-DOMEの原型は、  
**神奈川高血圧Study**

神奈川県内科医学会  
高血圧腎疾患対策委員会

1. Hatori N, et al. J Nippon Med Sch. 2012;79(1):69-78.
2. Hatori N, et al. J Nippon Med Sch. 2014;81(4):258-63.

- かかりつけ医ならではの究極のリアルワールドデータ
- 日本医師会+日本高血圧学会（実地医家部会）の最強タッグ
- 様々なメリット；  
Hypertension paradox解消、Clinical inertia対策、  
Evidence practice gap 確認、エビデンス創出（JSH改訂への影響）など



我々の神奈川高血圧studyも続きがある



ライバルとして存在するより「手を組みたい」



どうやってJ-DOME幹部の承諾を得るか？



「質の高い研究のプレゼン」ができるかどうか？

# 由緒正しい臨床研究のすすめ

日常診療で、臨床現場に一番近い先生  
だからこそ気付く疑問！

Clinical question



Research question



PICO/PECO

- P; patients . . . . . J-DOMEの高血圧患者
- I; intervention (E; exposure) . . . . . 対比が重要
  - を投与した      △△以上
  - を投与しない      △△未満    など
- C; control . . . . .
- O; outcome . . . . . どうなったか？（明らかにしたい事象）



FIRM2NESS

- Feasibility : 実現可能性 . . . . . J-DOMEならできる！
- Interesting : 興味深い . . . . . 「**実地**医家のデータ」なら興味ある！
- Relevance : 切実性 . . . . . 日本のみならず世界のアンメットニーズに応える！
- Measurable : 測定可能 . . . . . ハードではないエンドポイント、、目標達成率など
- Modifiable : 修正可能 . . . . . JSHは4度目の改訂あり
- Novel : 新規性 . . . . . 「**実地**医家のデータ」かつ早い者勝ち！
- Ethical : 倫理的 . . . . . J-DOMEならできる！
- Structural : 構造化された . . . . . しっかりしたPICO/PECOと **統計**があればOk！
- Specific : 特異的 . . . . .

# PICO/PECO

P; patients	.....	J-DOMEの高血圧患者
I; intervention (E; exposure)	.....	対比が重要
C; control	.....	.....
O; outcome	.....	どうなったか？（明らかにしたい事象）

●●を投与した	△△以上
●●を投与しない	△△未満 など



Reviewer

“前向きランダム化試験ではない後ろ向き、横断研究で2群比較しても、2群間の患者背景が異なるので、結果はゆがんでしまう。レベルの低い研究だよね!”

## Response

統計の力！  
傾向スコアを利用した解析

# RCTと双璧をなすリアルワールド研究

- EMPRISE (EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty)
  - EMPAREG OUTCOME trialの補填的研究の位置づけ
  - Sitagliptinと比較し50%心不全減少 (HR 0.50 (95% CI 0.28-0.91))

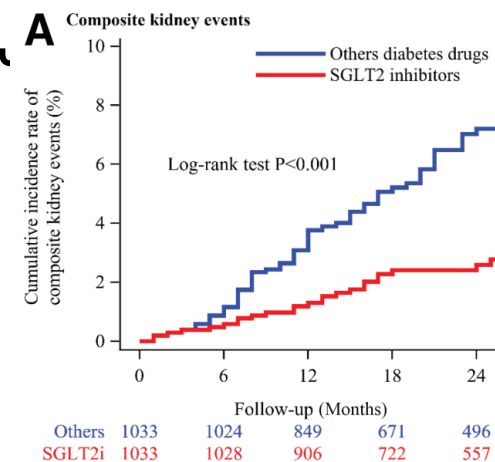
Paterno, et al.: Circulation 139:2831-2834, 2019  
アジア人対象の解析でも同様の結果あり2019IDFにて報告)

- The CVD-REAL study
  - Canagliflozin 53%, Dapagliflozin 42%, Empagliflozin 5%
  - 他の血糖降下薬と比較し、心不全 HR 0.61 (95% CI 0.48-0.78)

総死  
Kosiborova et al., JAMA 2018

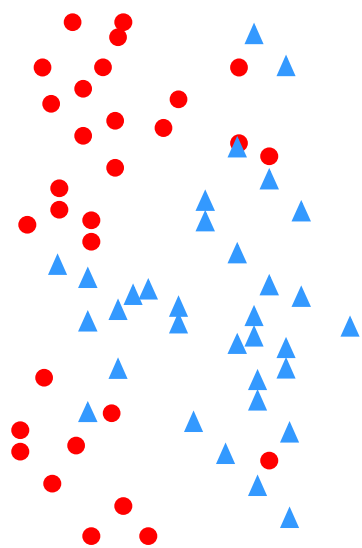
いずれも  
傾向スコアマッチング  
を用いた解析

- SGLT2阻害薬により腎イベントが有意に減少  
CKD-Database研究

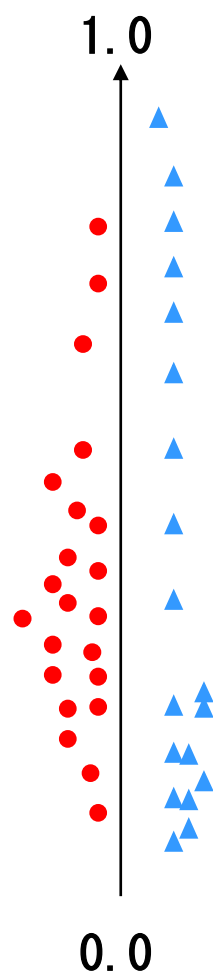


# 傾向スコアマッチング

2群  
(交絡あり)

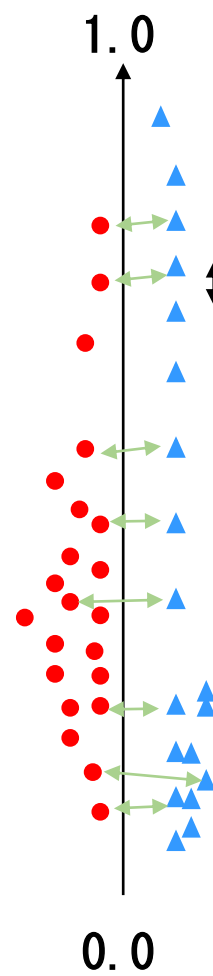


傾向傾向で  
点数化



ペアを組ませる

- ・ 1対1
- ・ 最近傍
- ・ 置換なし

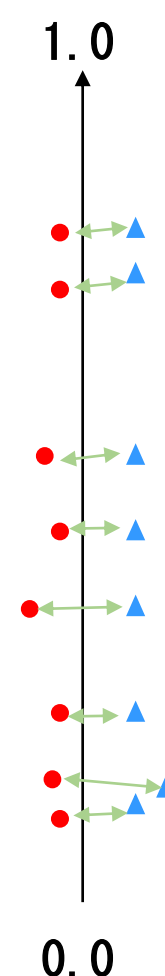


Caliper値  
傾向スコアの標  
準偏差の0.2倍



傾向スコアでマッチした  
ペアの2群で比較

- ・ Paired t-test
- ・ McNemar test



2群間のばらつきは  
standardized  
differenceにて評価  
( $< 1.96 \times \sqrt{2/n}$ )



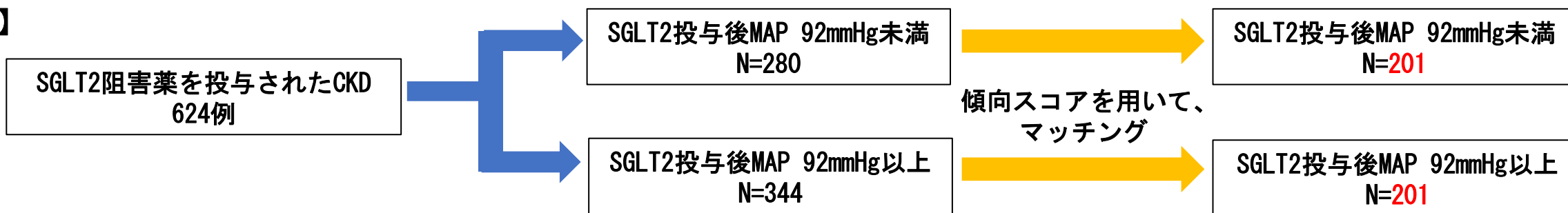
# 傾向スコアマッチング実例：神奈川県内科医学会SGLT2阻害薬データベース研究

Clinical question: SGLT2阻害薬投与で血圧が低下するから腎保護作用があるのではないか？  
(Hypertension Paradoxの早急の解消が必要なのではないか？)

Research question: SGLT2阻害薬投与でも血圧管理が悪ければ腎保護作用はキャンセルされるか？

- P SGLT2阻害薬投与中のCKD合併2型糖尿病患者(624例)
- E SGLT2阻害薬投与後平均血圧MAP < 92mmHg
- C SGLT2阻害薬投与後平均血圧MAP ≥ 92mmHg
- O 腎複合イベント；アルブミン尿病期進行またはeGFR 15%/年の減少

## 【方法】



## 【結果】

SGLT2i 投与後MAP	イベント あり	イベント なし	P-value by McNemar's test
MAP<92	11 (5.5%)	190 (94.5%)	0.012
MAP≥92	26 (12.9%)	175 (87.1%)	

## 【結論】

SGLT2阻害薬の腎保護作用には血圧管理が重要

Kobayashi K, et al. Journal of Diabetes Investigation. 2021

# 神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会のChallenge (案)

研究登録 2018年～

J-DOME本体事業

高血圧版

2021年9月～12月

神奈川県からの登録推奨

神奈川県内科医学会における承認

J-DOME本部における審査†

倫理審査\* †

\*神奈川県倫理審査委員会を予定

神奈川県内の医療機関から提出された高血圧版の症例のみを匿名化されたデータベースとして提供を受け、研究を実施

†日程未定

✓ まだ実現できるかわからない段階です！

多くの先生方にご指導を受けております

✓ J-DOMEと神奈川県内科医学会  
Win-Win(共存) ！？

症例登録すれば、J-DOMEの研究の一端を担える!?  
J-DOMEの主要メンバーの懐の深さに感謝いたします  
個人的にはこの総会前までに100例の登録をしました！

✓ ライバルは“アカデミア” “世界” ！？

最後に

# J-DOME

個人での研究は無理？

質の高い研究デザイン？

Publicationできるか？

SPSS + 統計の師匠

小林病院(小田原) 羽鳥信郎先生

実地医家部会

## 抄録

実地医療ではかならずしもエビデンス通りの結果が出るわけではなく evidence practice gap (EPG) が存在する。われわれ実地医家はその EPG を理解し目の前の患者さんに対して最もふさわしい治療を実践することが求められる。EPG を明らかにするためには実地医療のデータベースが必要となる。J-DOME は日本医師会主導の実地医家データベース研究であり、糖尿病に続き高血圧データベースも開始された。より多くの実地医家が J-DOME に参加することにより高血圧診療の実態が明らかになることが期待されている。日常診療のちょっとした気づきから clinical question は生じ、それを research question とし研究は開始される。われわれ神奈川県内科医学会高血圧腎疾患対策委員会では 2008 年以降これまで 3 回の高血圧横断研究を実施し報告を行っている。2019 年高血圧診療ガイドライン改訂を契機に新たな高血圧研究を企画していた当委員会は、高血圧版 J-DOME の推進活動と同時にデータベース利用（神奈川県限定）の共同研究を模索している。共同研究を打診するにあたっては、しっかりとした clinical question、research question を提示する必要があり、どのような統計解析を実施するかもあらかじめ決定する必要がある。当委員会ではこれまでに SGLT2 阻害薬のデータベース研究に際し傾向スコアを用いた解析を行い複数の論文を報告しており、共同研究においても傾向スコアを用いた解析を予定している。令和 3 年に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が施行され実地医家における臨床研究のルール・進め方も大きく変わってきている。J-DOME と協力しつつ、新しい実地医家のデータ解析研究のあるべき姿について、我々のチャレンジをお話したい。