

第 37 回腎臓学会 東部会・西部会における結果報告会要旨

# 慢性腎不全患者における経口吸着炭素製剤の 腎不全進行抑制効果に関する RCT —慢性腎臓病における吸着炭素療法 (CAP-KD) 試験結果—

浅野 泰\*<sup>1</sup> 秋澤忠男\*<sup>2</sup> 福原俊一\*<sup>3</sup> 下条文武\*<sup>4</sup> 松尾清一\*<sup>5</sup>  
頼岡徳在\*<sup>6</sup> 森田智視\*<sup>7</sup> 脇田貴文\*<sup>8</sup> 大西良浩\*<sup>8</sup> 黒川 清\*<sup>9</sup>

\*<sup>1</sup> 古河赤十字病院 内科

\*<sup>2</sup> 昭和大学医学部腎臓内科学

\*<sup>3</sup> 京都大学大学院医学研究科 医療疫学分野

\*<sup>4</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学

\*<sup>5</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学

\*<sup>6</sup> 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 腎臓病制御学

\*<sup>7</sup> 京都大学附属病院探索医療部

\*<sup>8</sup> NPO 法人健康医療評価研究機構

\*<sup>9</sup> 政策研究大学院大学

球形炭素微粒体より成る経口吸着薬 AST120(クレメジン®)は、慢性腎不全(慢性腎臓病 chronic kidney disease : CKD)の腎機能低下抑制薬として広く用いられている。その有効性を検証した治験での参入基準は、血清クレアチニン(sCr)が5~8 mg/dLの保存期腎不全であったため、日常の診療では比較的進行した腎不全患者に処方されることが多かった。しかし、最近ではCKDの治療はより早期から開始すべきとされ、AST120も初期腎不全患者にも用いられつつある。また、CKDに対してはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が世界的に広く用いられている。しかし、AST120が初期腎不全患者にも有効であるか、またACEIやARBと併用しても効果を発揮するかについての大規模試験は行われていない。そこで、AST120を用いてACEIおよび/またはARBを使用し、かつ一定の食事療法を受けている初期腎不全患者を対象とした多施設共同の大規模試験CAP-KD[Carbonaceous oral Adsorbent's effectiveness on Progression of chronic Kidney Disease, 慢性腎不全患者における経口吸着炭素製剤(クレメジン®)の腎不全進行抑制効果に関するランダム化併行群間比較臨床試験]を実地した。

本試験は日本腎臓学会推進事業として行われ、腎臓領域においては本邦初の大規模な医師主導型自主臨床研究である。こういった背景の下に試験は2004年4月に開始され、多くの腎臓学会会員の参画と協力を得て2006年2月の患者登録終了日には予定症例数450例を超える症例が集まった。

第37回腎臓学会東部会(2007年10月6日)、西部会(10月20日)において、研究参加者に対し結果の中間報告会を開催し、その時点での解析結果を速報として報告した。その発表内容を以下に示す。

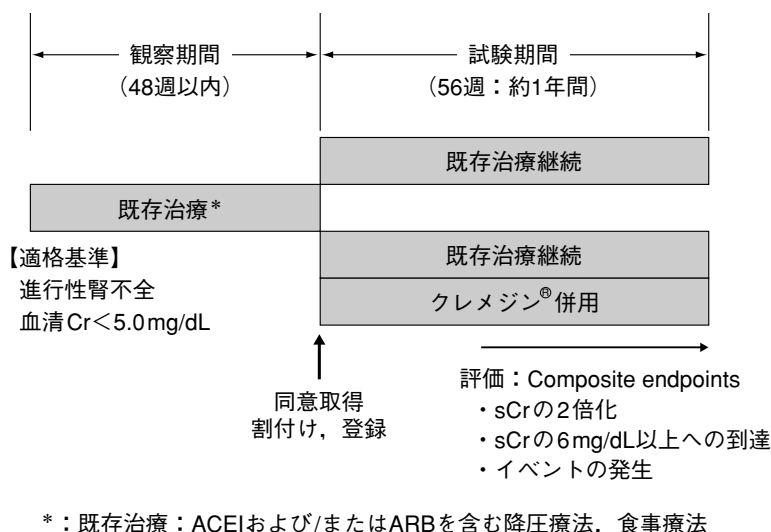


図 1 試験のフローチャート

図 1 に試験のフローチャートを示す。本試験は進行性の CKD 患者 (sCr<5.0 mg/dL) を対象に、ACEI および/または ARB による降圧療法、ならびに食事療法を基本にした既存療法を継続する群 (既存治療群) と、既存治療にクレメジン®を併用する群 (クレメジン群) との間で、約 1 年間 (56 週間) のランダム化併行群間比較により腎不全進行抑制効果について検討したものである。主要評価項目は、透析導入、腎移植、死亡、sCr の 2 倍化、または、sCr の 6.0 mg/dL 到達のいずれか (複合エンドポイント) とした。

図 2 に試験開始時 (または観察期) における解析対象集団の主な腎機能関連指標の分布を示す (a : sCr 値, b : CKD ステージ, c : sCr 逆数傾斜, d : CCr 変化速度)。計画時の想定よりも軽症側に偏って分布していた (sCr : 計画時の想定 3.0~3.2 mg/dL に対して集積症例の中央値 2.5 mg/dL, sCr 逆数傾斜 : 計画時の想定  $-300 \sim -400 \times 10^{-5}$  dL/mg/週 に対して集積症例の中央値  $-216 \times 10^{-5}$  dL/mg/週)。

図 3 に Intention-to-Treat (ITT) 解析対象集団における既存治療群 (Control) とクレメジン群 (Kremezin) の複合エンドポイント到達時間の分析結果を示す。複合エンドポイント到達までの時間について両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.950$ , log rank 検定)。

図 4 に ITT 解析対象集団における既存治療群 (Control) とクレメジン群 (Kremezin) の eGFR (日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド推奨式による) の経時変化を示す。試験開始時の各症例の eGFR を 1.0 とし、試験期間の経時変化をプロットした (平均±SE)。56 週間の試験期間において、既存治療群に比較して、クレメジン群で eGFR 低下が有意に抑制された ( $p=0.0001$ , 線形混合モデルに基づく分散分析)。

表にまとめと考察を示す。複合エンドポイント到達時間の解析において、治療群間の差を確認することができなかった。差が認められなかった理由の一つとして、エンドポイント到達数が少なかった (計画時の既存治療群 35~50%, クレメジン群 15~20% に対して、試験結果は両群とも 18~19%) ことがある。これは、試験計画時の想定よりも軽症例が多く、また、腎不全進行速度が想定よりも緩徐であったためと考えられた。一方、副次エンドポイントの解析にて、クレメジン群では、eGFR の低下でみた腎不全進行速度が既存治療群よりも緩徐であった。すなわち、保存期腎不全患者において、クレメジン®の腎不全進行抑制効果が認められた。20 年前の治験からはクレメジン®治療効果のエビデンスは sCr $\geq$ 5.0 以上の患者に限定されていたが、CAP-KD により末期以前の腎不全患者にも、しかも ACEI/ARB の併用下でも腎不全進行抑制効果があるとのエビデンスが得られた。

以上、第 37 回腎臓学会 東部会・西部会における結果の中間報告内容を示した。

なお、この報告後もデータ解析を継続しており、詳細な結果は英文原著論文として発表予定である。また本稿

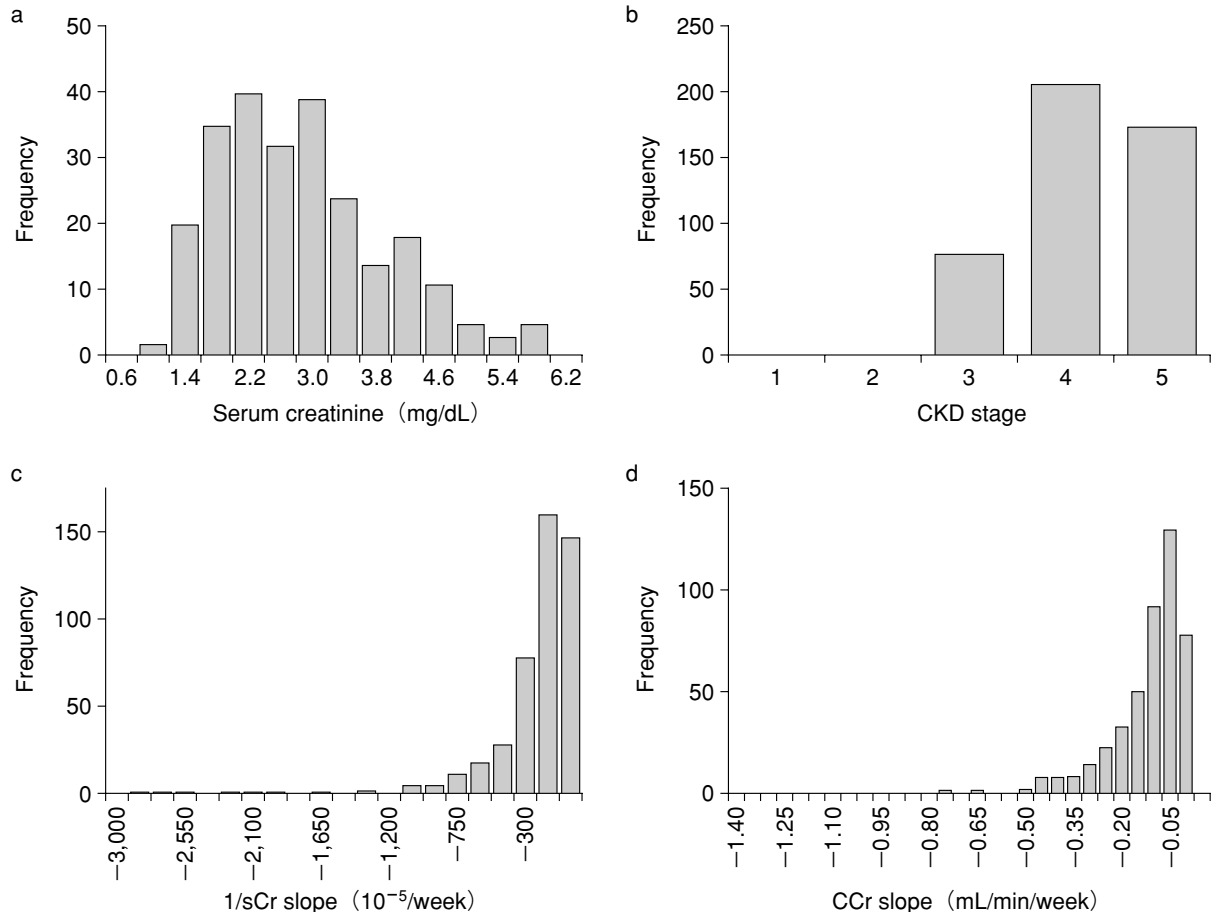


図 2 解析対象集団の腎機能関連指標の分布

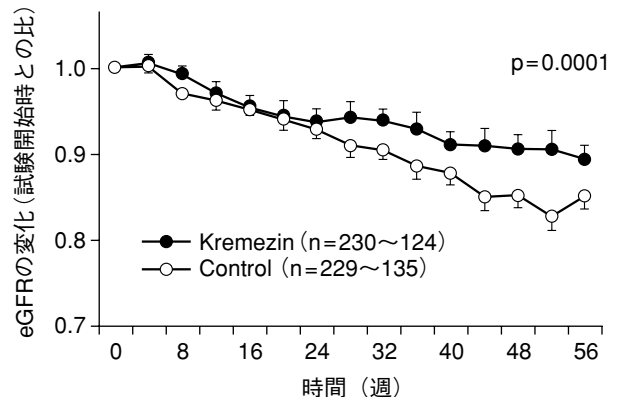
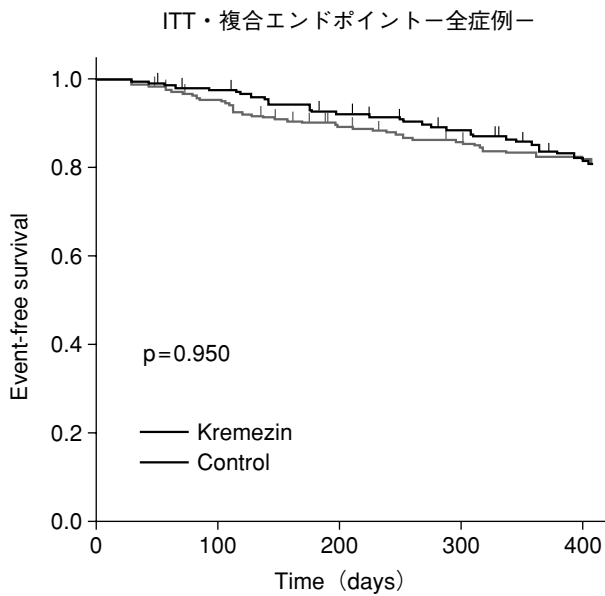


図 4 eGFR の経時的変化の分析結果  
eGFR は CKD 診療ガイド推奨式による。

エンドポイント到達割合

クレメジン群	既存治療群	
42/231 (18.2%)	43/229 (18.8%)	p=0.905

図 3 複合エンドポイント到達時間の分析結果

## 表 まとめと考察

結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・複合エンドポイント           <ul style="list-style-type: none"> <li>—治療群間に差がみられなかった。</li> </ul> </li> <li>・副次エンドポイント：eGFR 低下速度           <ul style="list-style-type: none"> <li>—クレメジン群&lt;既存治療群</li> </ul> </li> </ul>
考察	<ul style="list-style-type: none"> <li>・複合エンドポイントで差がみられなかった理由           <ul style="list-style-type: none"> <li>—エンドポイント到達数が少なかった。</li> <li>—当初設計に比し軽症で進行が緩徐な症例が多かった。</li> </ul> </li> <li>・クレメジン®の腎不全抑制効果が認められた。           <ul style="list-style-type: none"> <li>—これまでクレメジン®治療効果のエビデンスは sCr&gt;5.0 の患者に限定されていたが、CAP-KD ではより早期の腎不全患者にも、さらに ACEI/ARB 投与中でも認められた。</li> </ul> </li> </ul>

にて記載しなかった解析結果にも大変興味のあるものも多く、今後随時報告していく予定である。

## 謝 辞

CAP-KD 試験にご参加いただいたすべての医師、施設、患者の皆様感謝申し上げます。

CAP-KD 試験参加施設および代表医師(順不同、症例登録完了時、平成 18 年 2 月現在)

深澤佐和子(NTT 東日本札幌病院 腎臓内科)、河田哲也(独立行政法人国立病院機構 西札幌病院腎臓内科)、菊池健次郎(旭川医科大学医学部附属病院 第一内科)、成田一衛(新潟大学歯学総合病院 腎・膠原病内科)、渡辺毅(福島県立医科大学医学部附属病院 第三内科)、佐藤衛(財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院 腎臓内科)、川口洋(医療法人社団ときわ会 いわき泌尿器科)、佐藤博(東北大学医学部附属病院 腎・高血圧・内分泌科)、田熊淑男(仙台社会保険病院 腎センター内科)、矢野光士(大崎市民病院 内科)、高市憲明(虎の門病院 腎センター)、細谷龍男(東京慈恵会医科大学附属病院 腎臓・高血圧内科)、富野康日巳(順天堂大学医学部附属順天堂医院 腎・高血圧内科)、柴垣有吾(東京大学医学部附属病院 腎臓内分泌内科)、安藤稔(東京都立駒込病院 腎臓内科)、佐中孜(東京女子医科大学東医療センター 内科)、大沢弘和(博慈会腎クリニック)、海老原功(医療法人社団順江会 江東病院 腎高血圧内科)、船曳和彦(順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター 腎高血圧内科)、本田浩一(昭和大学病院 腎臓内科)、若井幸子(財団法人東京都保健医療公社大久保病院 腎臓内科)、林松彦(慶應義塾大学病院 内科)、内田俊也(帝京大学医学部附属病院 内科)、山田明(杏林大学病院 第一内科)、酒井行直(日本医科大学武蔵小杉病院 内科)、木村健二郎(聖マリアンナ医科大学病院 腎・高血圧内科)、海津嘉蔵(社会保険 横浜中央病院 腎・血液浄化療法科)、谷亀光則(東海大学医学部附属病院 腎・内分泌・代謝内科)、林野久紀(順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院 内科 2)、望月隆弘(医療法人鉄蕉会亀田総合病院 腎臓内科)、竹村克己(竹村内科腎クリニック 腎臓内科)、草野英二(自治医科大学附属病院 腎臓内科)、中里優一(埼玉社会保険病院 腎センター)、田部井薫(自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓科)、雨宮秀博(社会福祉法人恩賜財団埼玉泉生会川口総合病院 腎高血圧科)、御手洗哲也(埼玉医科大学総合医療センター 第 4 内科)、徳永真一(長野赤十字病院 腎臓内科)、別府正典(共立蒲原総合病院 泌尿器科)、山本龍夫(浜松医科大学医学部附属病院 第一内科)、木村玄次郎(名古屋市立大学病院 腎臓内科)、杉山敏(藤田保健衛生大学病院 腎臓内科)、成瀬友彦(春日井市民病院 内科)、大橋宏重(岐阜県総合医療センター 腎臓科)、戸田晋(市立四日市病院 腎臓内科)、杉本俊郎(滋賀医科大学医学部附属病院 内科)、西村正孝(市立長浜病院 内分泌・代謝・腎臓内科)、西沢良記(大阪市立大学医学部附属病院 第二内科)、庄司繁市(医療法人景岳会総合病院 南大阪病院 腎臓内科)、今井圓裕(大阪大学医学部附属病院 腎臓内科)、平松信(社会福祉法人恩賜財団済生会 岡山済生会総合病院 内科)、横野博史(岡山大学医学部・歯学部附属病院 腎臓内科)、柏原直樹(川崎医科大学附属病院 腎臓内科)、福島達夫(財団法人慈風会 津山中央病院 内科)、水口潤(医療法人 川島会川島病院 腎臓科)、橋本寛文(徳島県厚生農業協同組合連合会 麻植協同病院 泌尿器科)、原田篤実(松山赤十字病院 腎臓内科)、金井英俊(社会保険小倉記念病院 腎臓内科)、鶴田宏(医療法人社団新日鐵八幡記念病院 腎臓内科)、瓜生康平(中間市立病院 内科)、保利敬(赤間腎クリニック)、保利敬(宗像医師会病院 腎センター)、鶴屋和彦(九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科)、斉藤喬雄(福岡大学病院 腎臓・膠原病内科)、池田潔(福岡赤十字病院 腎臓内科)、奥田誠也(久留米大学病院 腎臓内科)、安藤高志(佐賀大学医学部附属病院 腎臓内科)、古巣朗(長崎大学医学部・歯学部附属病院 第 2 内科)、宮崎健一(健康保険 諫早総合病院 内科)、堀田義雄(独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 腎臓・高血圧内科)、中村亨道(熊本市立熊本市市民病院 腎臓科)、池田拓行(荒尾市民病院 腎臓内科)、若松志保(健康保険八代総合病院 腎センター)、潮平芳樹(豊見城中央病院 内科)、田名毅(首里城下町クリニック 第一内科)