日腎会誌 2004；**46**(1)：35-42.

原　著

アンジオテンシン変換酵素阻害薬長期投与における腎障害進行の抑制効果—Propensity Scoreによる検討

平林あゆみ*　小川哲也　浦島充佳**　曽根正好*
二瓶　宏

Suppressive effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) on the progression of renal insufficiency : a propensity score analysis

Ayumi HIRABAYASHI*, Tetsuya OGAWA, Mitsuyoshi URASHIMA**, Masayoshi SONE*, and Hiroshi NIHEI

*Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, **Division of Clinical Research & Development, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

To clarify the renal protection conferred by angiotensin II converting enzyme inhibitor (ACEI), we compared an ACEI group and a conventional therapy (control) group with matched propensity scores. The propensity score is used to control imbalances in the conditional probability of a subject receiving a particular exposure given a set of defined confounders. To calculate the propensity score, the confounders are used in a logistic regression to predict the exposure of interest, without including the outcome. We used a database of the characteristics and clinical data for 1,309 renal insufficiency cases who visited our outpatient clinic between 1986 and 2001. The major contributing factors in the patient characteristics were primary disease, blood pressure, renal function (serum creatinine levels ; sCr), urinary protein excretion (UP), and gender. The primary end-point was the doubling of the baseline sCr noted at the time of enrollment or endstage renal failure. The major characteristics of the two groups were not statistically different. An incidence of 90 % was obtained at 95 months in the control group and at 183 months in the ACEI group. Using a Kaplan-Meier survival analysis, the survival rates of the two groups were found to be significantly different ($p < 0.001$ by log-rank test), with ACEI having a beneficial effect on the survival rate and renal function. Using a sub-analysis, neither the starting point of ACEI treatment, based on an sCr above or below 2 mg/dl, nor the amount of UP, more or less than 1 g/day, affected the superiority of ACEI in the prevention of renal failure progression. The ACEI treatment was superior to conventional therapy in patients with renal insufficiency, and this superiority was independent of blood pressure, renal function and the amount of UP, based on the analysis of an observational database of renal insufficiency cases with matched propensity scores.

Jpn J Nephrol 2004；46：35-42.

Key words：ACEI, renal insufficiency, propensity score

緒　言

保存期腎不全時の腎機能障害進展の抑制に関わる治療として，幾つかの薬剤が報告されている[1~7]。特に，アンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor：ACEI)およびアンジオテンシン受容体拮抗薬(angiotensin receptor blocker：ARB)は，降圧機序以外の作用を介しても腎機能保護に働くとされており，最近では，この両者の併用療法なども報告され，さらにその客観的な評価が注目されている。

* 東京女子医科大学第4内科，** 東京慈恵会医科大学臨床研究開発室

(平成15年11月19日受理)

こうした薬剤を臨床上実際に評価する方法としては，コホート研究，患者-対象研究，前向き二重盲検ランダム化研究など，幾つかの統計方法が汎用されるが，特に対象薬剤投与例のランダム化を行うrandomized controlled trial (RCT)が最も内的妥当性が高い。しかしながら，すでに市場に出回っている薬剤に関して，新たな臨床効果の可能性を検討するために長期間にわたってRCTを施行することは，特に本邦において，倫理面，参加者確保，保険適用，経費的問題からきわめて困難である。

われわれは，観察的データからRCTの短所を補う評価法であるpropensity score(PS)について注目した[8]。本法では，観察データを用い，エンドポイントを発生する予測確率をPSとして算出し，治療群と非治療群で同じPSでマッチングすることにより，治療群間の予後因子の偏りを克服することができ，結果的にランダム化臨床試験の原理に近づけることになる。

今回，このPSを用いて長期に蓄積した観察的データから，投与症例の多いACEIの腎機能障害抑制作用について検討を行った。

対象および方法

1．対　象

対象は，東京女子医科大学第4内科外来症例で，1986年8月から2001年9月までの15年間に受診した1,309例である。このうち，ACEIまたはカルシウム(Ca)拮抗薬を15年間で1年以上継続使用した症例を対象とした。ただし，15年間に半年以上の期間をおいて2回以上使用された症例については，使用時期の新しい期間のみを対象とした。さらに使用前後の血清クレアチニン(Cr)値を測定している641例について，ACEIを使用している320例，使用していない321例をPSを用いて検討した。なお，ACEI使用群のうち，2例が高K血症(7 mEq/l以上)のため，2例が咳の出現のため使用を中止した。

2．方　法

PSは，結果発生を決定するACEI使用状況以外のすべての予後因子30項目をmultivariate logistic regression analysisによって算出した。実際の算出には，腎機能障害に関与すると思われる以下の30項目の予後因子を用いた：年齢，性，降圧薬開始時の血清Cr値，尿蛋白排泄量，尿中β_2ミクログロブリン，腎生検および臨床経過ならびに検査所見から診断した原疾患(IgA腎症，膜性増殖性腎炎，膜性腎症，多発性嚢胞腎，腎硬化症，糖尿病，原疾患不明)，合併症(高尿酸血症，高血圧，高脂血症，全身性エリテマトーデス，シェーグレン症候群，抗リン脂質抗体症候群，ネフローゼ症候群，甲状腺機能低下症，心疾患)，治療薬(プレドニゾロン，Ca拮抗薬，α遮断薬，β遮断薬，$\alpha\beta$遮断薬，交感神経中枢抑制薬，抗血小板薬，抗凝固薬，抗高脂血症薬)である。なお，尿蛋白排泄量は，尿定性にて蛋白陽性例について外来随時尿蛋白定量でgCrで1日量に換算し，前後3回の尿定量の平均値を用いた。また，心疾患には虚血性心疾患，心不全を含む。

PSは，この30項目の予後因子についてエンドポイントとの関係をlogistic analysis[9,10]を行って算出した。エンドポイントは，降圧薬使用前の血清Cr 2倍値あるいは透析導入，死亡とした。各因子についてmultiple logistic regressionでオッズ比(OR)を求め，係数(β)をIn(OR)で表した。変数(x)は，絶対数あるいは絶対数ではない疾患名などは，有り：1，無し：0の数値で表し，βとxを掛け合わせることで影響力の程度を評価した。

Table 1. Characteristics of 641 patients with antihypertensive therapy

	ACEI＋ n＝320	ACEI－ n＝321	p value
Age	51.8±14.7	58.3±14.2	0.0001
Gender (male/female)	197/123	174/147	NS
Cr at start	1.52±0.96	2.21±1.3	0.0001
Urine protein/Cr	0.97±1.74	0.90±1.57	NS
CGN	52	48	NS
DM	36	32	NS
Hyperuricemia	13	19	NS
Hypertension	233	244	NS
Hyperlipidemia	78	52	＜0.03
Use of prednisolone	68	21	NS
IgA nephropathy	84	40	＜0.0001
MN	15	13	NS
MPGN	7	5	NS
Nephrosclerosis	12	19	NS
Nephrotic syndrome	14	9	NS
Polycystic kidney	11	16	NS
SLE	16	23	NS
APS	3	7	NS
SJS	2	1	NS
Hypothyroidism	1	2	NS
Cardiac disease	7	7	NS

CGN：chronic glomerulonephritis, DM：diabetes mellitus, MN：membranous glomerulonephritis, MPGN：membranoproliferative glomerulonephritis, SLE：systemic lupus erythematosus, APS：antiphospholipid syndrome, SjS：Sjögren syndrome

$P=\exp(\beta_{1\times1}+\beta_{2\times2}+\cdots\cdots\cdots+\beta_{30\times30}+\Sigma)$

この式を基に，PS＝exp(P)/[1＋exp(p)]を用いてlogistic変換を行い，0–1の確率としてスコアを算出した。

算出したPSの近似する(±0.03)症例を，ACEI使用群と非使用群で1：1マッチングしてエンドポイント回避率についてlog rank testにより比較した。

さらにサブ解析として，①降圧薬使用開始時の血清Cr 2 mg/dl以上と未満に分類した検討，②降圧薬使用開始時尿中蛋白量1 g/day以上と未満に分類し，同様の検討を行った。

3．統計処理

解析はSTATA version 7.0を用いて行った。2群間の年齢やCrなどはt検定，頻度などはカイ2乗検定で比較した。ACEIあるいはCa拮抗薬のエンドポイント回避率についてはKaplan–Meier生存曲線を用いて表示し，log rank testにより比較した。

結　果

641例の降圧薬使用症例のうち，ACEIの使用の有無で分類し，そのそれぞれの特徴をTable 1に示した。年齢，降圧薬開始時の血清Cr値は，ACEI非使用群で有意に高く，原疾患としてはIgA腎症が，合併症としては高脂血症がともにACEI使用例に有意に多く認められた。

Table 2にPSの近似する症例をACEI使用群と非使用群で1：1マッチング抽出した250例の特徴と係数を示した。年齢，Ca拮抗薬の使用以外は2群に有意差は認められなかった。年齢はACEI非使用群で有意に高く，Ca拮抗薬の使用頻度はACEI使用群で有意に低かった。

20項目の予後因子でCa拮抗薬使用の有無で1：1マッチングした37対の特徴と係数を示し(Table 3)，Fig. 1にKaplan–Meier生存曲線によるエンドポイント回避率を示した。Ca拮抗薬使用の有無により，エンドポイント回避率について有意差は認めなかった。

次にFig. 2にACEI使用の有無について，Kaplan–Meier生存曲線によるエンドポイント回避率を示した。PSの近似する250例においてACEI使用群と非使用群で1：1マッチング抽出した比較の結果，ACEI使用群はエンドポイント回避率が高値であった。

Table 2.　Characteristics of 125 matched pairs of patients with and without ACEI treatment

	ACEI＋ n＝125	ACEI－ n＝125	p value	Coefficient
Age	53.3±12.6	58.5±13.6	0.0035	−0.0172
Gender (male/female)	88/37	77/48	NS	1.2697
Cr at start	1.94±1.19	1.90±1.07	NS	0.6296
Urine protein/Cr	1.15±1.52	1.24±1.83	NS	0.5877
β_2 microglobulin	71	63	NS	−2.0648
CGN	16	15	NS	−0.6885
DM	12	11	NS	0.4228
Hyperuricemia	7	10	NS	0.4860
Hypertension	92	94	NS	0.8945
Hyperlipidemia	23	21	NS	−0.6063
IgA nephropathy	36	25	NS	−0.3086
MN	5	6	NS	−1.2638
MPGN	3	3	NS	−0.4307
Nephrosclerosis	4	8	NS	−3.2421
Nephrotic syndrome	6	1	NS	−0.6139
Polycystic kidney	5	7	NS	0.0493
SLE	5	4	NS	−2.4834
APS	1	2	NS	−7.4481
SJS	0	1	NS	1.1314
Hypothyroidism	0	2	NS	5.6683
Cardiac disease	4	3	NS	−1.1051
Use of prednisolone	17	20	NS	−1.1856
Use of CCB	64	111	＜0.0001	−2.5538
Use of statin	28	31	NS	−0.2491
Use of α blocker	15	11	NS	3.0652
Use of β blocker	9	19	NS	0.6877
Use of $\alpha\beta$ blocker	15	16	NS	0.4941
Use of sympathetic	13	9	NS	0.2637
Use of dipylidamole	79	69	NS	−2.0983
Use of anticoagulant	8	5	NS	5.1362

CGN：chronic glomerulonephritis, DM：diabetes mellitus, MN：membranous glomerulonephritis, MPGN：membranoproliferative glomerulonephritis, SLE：systemic lupus erythematosus, APS：antiphospholipid syndrome, SjS：Sjögren syndrome, CCB：Ca channel blocker

サブ解析結果

サブ解析では，PSでマッチングした250例について降圧薬使用開始時血清Cr　2 mg/dl以上と未満に分けて，ACEI使用群と非使用群でエンドポイント回避率を比較した。開始時血清Cr 2 mg/dl未満は169例，血清Cr 2 mg/dl以上は81例であった。降圧薬開始時血清Cr 2 mg/dl未満において，ACEI使用群と非使用群で比較した結果，

Table 3. Characteristics of patients with and without CCB

	CCB＋ n＝37	CCB－ n＝37	p value	Coefficient
Age	56.4±14.2	58.5±16.0	NS	−0.0001
Gender (male/female)	23/14	13/24	0.02	−1.2061
Cr at start	1.54±1.26	1.38±0.76	NS	0.0622
Urine protein/Cr	0.69±1.38	1.19±1.56	NS	1.6940
CGN	7	6	NS	−1.2413
DM	2	3	NS	1.1839
Hyperuricemia	1	0	NS	1.9778
Hypertension	34	1	＜0.001	0.4477
Hyperlipidemia	10	10	NS	−0.8278
IgA nephropathy	1	6	0.047	0.7114
MN	8	0	0.0027	−4.9539
Polycystic kidney	1	0	NS	0.8365
Use of prednisolone	11	4	0.043	−2.3567
Use of statin	4	9	NS	1.7486
Use of α blocker	2	0	NS	0.3781
Use of β blocker	6	2	NS	1.6914
Use of $\alpha\beta$ blocker	2	4	NS	2.3147
Use of sympathetic	0	2	NS	2.8277
Use of dipylidamole	23	28	NS	0.9177
Use of anticoagulant	0	2	NS	2.1020

CCB：Ca channel blocker, CGN：chronic glomerulonephritis, DM：diabetes mellitus, MN：membranous glomerulonephritis, MPGN：membranoproliferative glomerulonephritis, SLE：systemic lupus erythematosus, APS：antiphospholipid syndrome, SjS：Sjögren syndrome

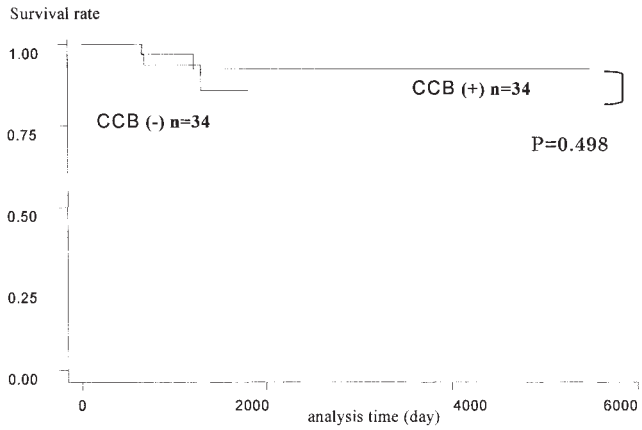

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves comparing patients with and without calcium channel blockers (CCB)

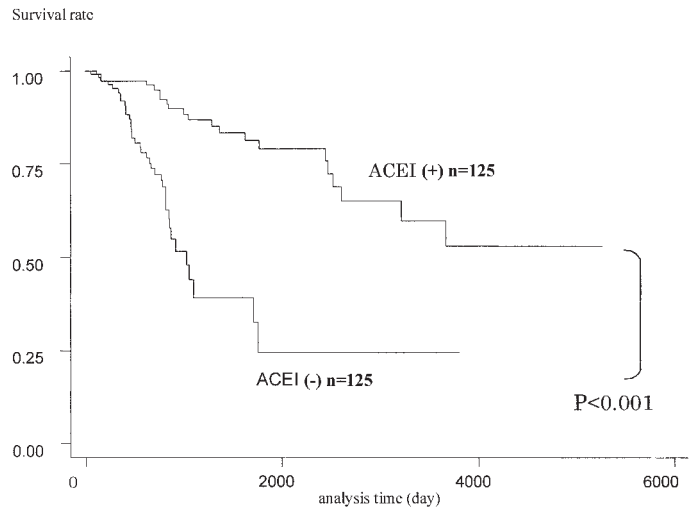

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves comparing 125 matched pairs of patients with and without ACEI

ACEI使用群はエンドポイント回避率が有意に高値であった(Fig. 3a)。一方，血清Cr 2 mg/d*l*以上においての比較では，やはりACEI使用群でエンドポイント回避率が有意に高値であった(Fig. 3b)。

PSでマッチングした250例について，降圧薬使用開始時の尿中蛋白量1 g/day以上と未満に分けて，ACEI使用群と非使用群でエンドポイント回避率を比較した。それぞれ尿中蛋白量1 g/day未満は159例，1 g/day以上は91例

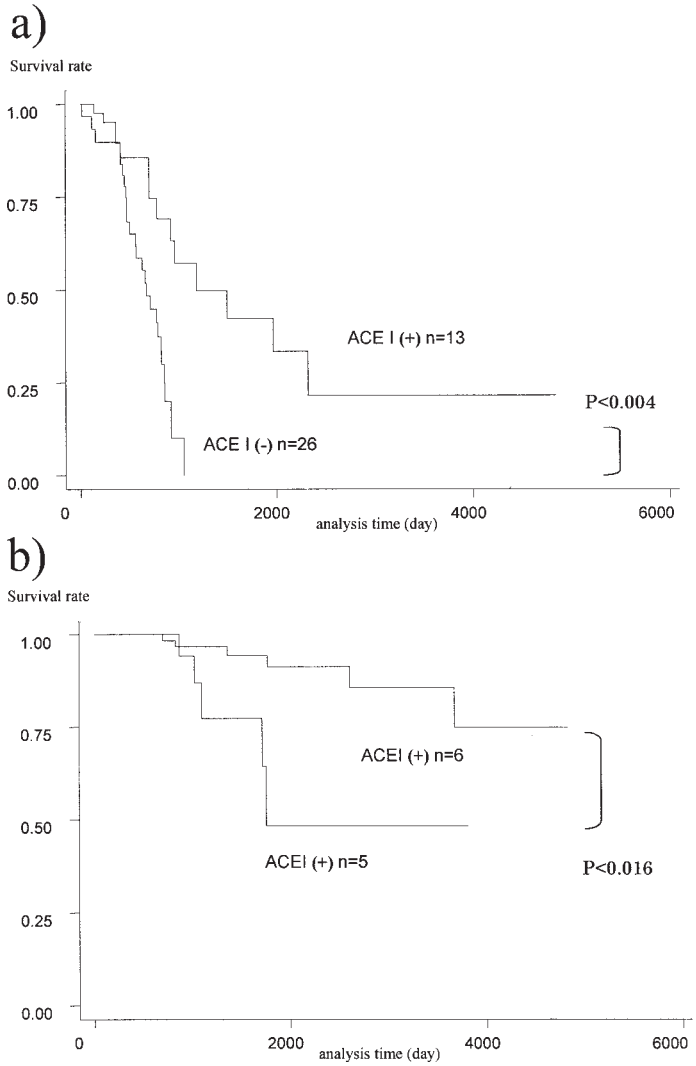

Fig. 3.　Survival curves comparing matched pairs of patients with and without ACEI

a：Serum creatinine concentration more than 2 mg/dl

b：Serum creatinine concentration less than 2 mg/dl

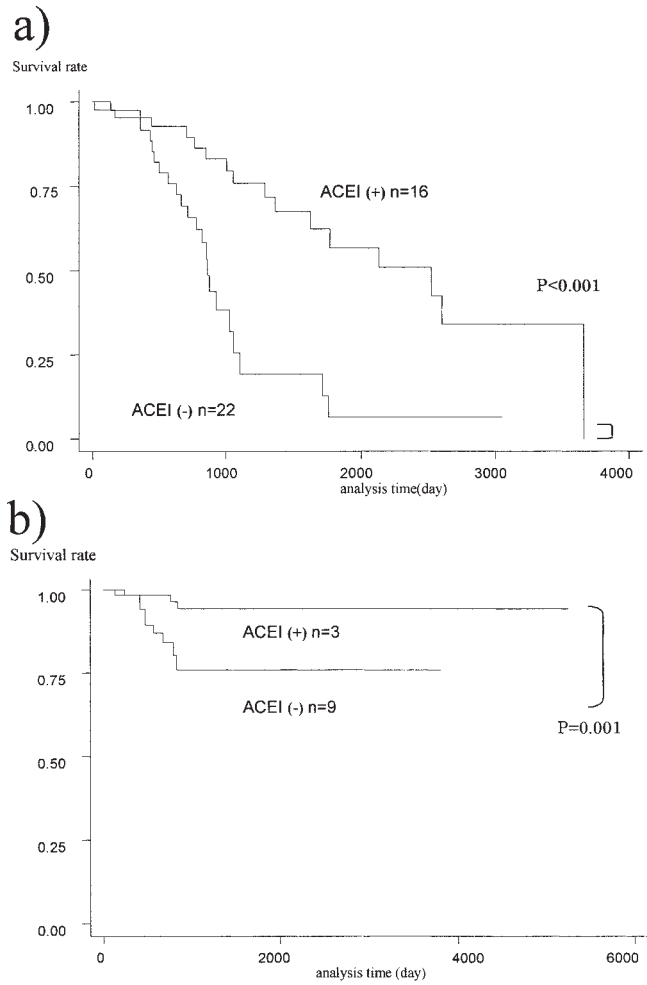

Fig. 4.　Survival curves comparing matched pairs of patients with and without ACEI

a：Proteinuria of 1 g or more per day

b：Proteinuria of less than 1 g per day

であった。尿中蛋白量 1 g/day 未満での，ACEI 使用群と非使用群で比較した結果では，ACEI 使用群はエンドポイント回避率が有意に高値で(Fig. 4a)，これは尿中蛋白量 1 g/day 以上においても同様の結果であった(Fig. 4b)。

考　察

保存期腎障害時の薬物治療は現在幾つかの薬剤が報告されている[1~7,11~15,28]。IgA 腎症におけるステロイド治療は，その評価が最近大きく変化し，腎炎初期の治療に対してその有用性が指摘された[11]。これに対して，腎機能障害がある程度進行した状態での薬物治療には ACEI がここ数年来の注目すべき薬剤である[1~4]。腎機能への影響については，降圧機序を介さない尿蛋白の減少効果として報告されたのが最初である[12,13]。その後，心臓においては，組織 remodeling などに加えて[16]，collagen 組織修復などの関与が臓器機能保護作用に関わると推測され，臨床上も心不全患者の予後改善効果が報告された[17]。一方，ACEI の腎保護作用として，糸球体内圧の減少効果[18]，血管内皮細胞の機能改善作用[19]，ブラジキニン分泌・NO 産生の亢進などが考えられている。こうした背景をもとに，腎機能保護に関しては幾つかの糖尿病性[13,20]，非糖尿病性腎機能障害患者[1,3] での大規模試験が臨床的 evidence として報告されている。

臨床上の evidence にはこうした大規模な RCT が理想的ではあるが，先に述べた観点から，必ずしもその実行が容

易でないことが多い。これに対して，今回施行したpropensity scoreはRCTと同程度の客観性を持つと同時に，より簡便，安価である。propensityとは，元来，性癖，性質，傾向を意味し，「人が商品を買うときどのような要素を基に意思決定するか？」を調べるために経済学の分野で応用され始めた。医療の分野では，logistic functionを利用して多くの予後因子から結果発生の予測確率を計算できるが，これをPSとして示し，治療群，対象群の間でPSの一致するものをマッチングして比較する。当初の試みとして，右心カテーテルと早期死亡の因果関係を明らかにするために用いられた[21]。その後，この手法を用いて新しい知見が徐々に報告されるようになり，既存の観察的データを用いるため，参加者募集などの簡便さ，安価さ，倫理上の問題の解消，などから汎用されるに至っている[22,23]。

PSは以上のような統計学的特徴を持つ指標であり，今回の検討ではその利点を応用した。臨床医学では，しばしば新しい着想や，薬剤の新たな効能などに思い至ることがあるが，実際にその客観性を得ることは至難なことが多い。特に明確なevidenceが求められる現在では，何らかの統計的根拠が必要である。今回対象としたACEIも以前より蛋白尿の減少効果，腎機能の保護効果が指摘され，大規模試験が施行されて，ほぼevidenceとして認知されるに至っている。しかし，この過程を実際に臨床の現場で実践するのは不可能である。既存の薬剤の効能についての検討は費用，倫理面などからも困難である。こうした状況に対して，既存のデータが比較的過不足なく，経年的でN数が充足しているならばPSは考慮すべき指標である。特に前向き試験の煩雑さに比べれば，過去の結果のデータベース化ははるかに容易である。次の段階では，実際に自己のデータを検証し，その質や量を把握する必要がある。

今回の検討では症例数は1,309例で，腎疾患の専門センターという施設上の特徴もデータの蓄積，均一性に寄与したと推測している。これらの症例から，関与すると推測される因子群について検討した。今回は30の因子を設定し，以後実際の統計処理の過程に入った。まず，各予後因子についてmultiple logistic regressionでオッズ比(OR)を求め，係数(β)をIn(OR)で表した。変数(x)は絶対数あるいは0または1の数値で表し，係数(β)と変数(x)を乗ずることでエンドポイントに関わる影響力の程度を評価した。さらにlogistic変換を行い，0–1の確率としてスコアを算出し，PSの近似する症例を，1：1マッチング抽出した。

ただし，こうした統計指標は，その特徴とともに，解釈上の問題点，限界も承知しておくべきである。PSの特徴として，RCTでは治療群と非治療群の間の予後因子はほぼ均等に分布するが，PSでマッチングした後の両群の予後因子はあたかもRCTのように一致する。しかし，予測し得ない不測の因子については，両群で均等に分布しているかどうかが不明な点でPSを用いた研究はRCTに劣る。また，従来の観察研究においては予後因子で補正したり，対象群を選択する際マッチングが行われてきたわけであるが，非常に多くの予後因子が存在する場合，RCTと比較して結果解釈が難しくなる[24]。また，PSを用いた研究では不測の因子を除き，かつ比較可能なマッチングを行うために，多くの症例数を要する。よって，蓄積症例数の多い対象に有効である点がPSの限界と言える。

以上のようなPSの特徴を踏まえて，今回約15年間の蓄積症例中の観察データより，ACEIの腎機能保護効果に関しては，RCTの報告にみられると同様の進行抑止効果が期待されることが判明した。結果の解釈上では，Table 2においてPSでマッチングした250例の比較を示したが，Ca拮抗薬の使用について有意差を認めた。この理由として，640例中高血圧症例が70％以上に含まれており，ACEI非使用例については，血圧コントロールのためにCa拮抗薬を必要とするものが多かったことが考えられた。

ACEIの腎機能障害抑制効果に関するRCTの結果では，腎機能障害例に対してACEIを投与した場合，蛋白尿の減少と一致して腎機能障害抑制効果を認めている[1~5]。Ruggenentiらの報告では[3]，GFR 45 ml/min/1.73 m^{2}未満，あるいは63～100 ml/min/1.73 m^{2}でACEI使用群は有意に腎機能障害抑制効果を認めている。また，Lewisらの報告では[13]，血清Cr 1.5 mg/dl以上でACEI使用群は有意に腎機能障害を抑制したとしている。血圧についての検討では，Maschioら[4]が拡張期血圧による分類を行っており，90 mmHg未満にコントロールされた症例について腎機能障害抑制効果を認めている。以上のようなRCTの結果と同様に，われわれの今回のPSによる検討においても，ACEIが腎機能障害抑制効果を有することが示唆された。さらに，今回のわれわれの検討では，両群の予後因子をマッチングにより一致させた条件下で，これまでのRCTでは認められていない血清Cr 2 mg/dl未満の症例や，尿中蛋白量1 g/day未満の症例に対してもACEIは有効であると示された。このため，ACEIの腎保護作用は，血圧，血清Crレベル，蛋白尿の程度に非依存的なだけでなく，原疾患，他の降圧薬の種類にも関わらないと考えられた。

最近では，このACEI治療に関しても幾つかの論点が指摘されているが，特に腎障害の抑止効果が効力を失す

る，いわゆるescape現象があり，その原因として，ACEI単独療法はrenin-angiotensin-aldosterone系の完全抑制が困難，もしくは逸脱に起因するとされている[25~27]。また，近年，ARBの登場から，やはりその腎機能保持の作用が検証されつつある[6,7]。また，ACEIとARB両者の併用による効果についても，RCTによる有効性が報告されている[28]。われわれもPSを用いて，同様にARB，ACEI併用療法，単独療法についても検討を行ったが，不測の予後因子を除去し，的確なマッチングを行ううえでは症例数が少なく，また，投与期間も短期間であったため，いずれにおいても現段階では有意差は認められなかった(未発表データ)。

結　語

観察的データを用いたpropensity scoreによる検討は，RCTに近い結果を得ることが可能であり治療方針の検討に有用である。PSを用いて検討した腎疾患症例において，腎機能障害群・腎不全群，尿蛋白1g以下群・尿蛋白1g以上群のそれぞれの2群すべてにおいてACEIが有効であり，実際の使用に際しては，その患者の血圧，腎障害の程度，尿蛋白量に関わらず，腎障害の抑制効果が認められることになり，こうした因子を考慮することなく使用可能であることが示唆された。

謝　辞

本研究にご協力をいただいた大前清嗣先生に感謝致します。また，励ましと原稿のご精読をいただいた土谷　健先生に深謝致します。

なお本研究の一部は第24回日本高血圧学会(大阪)および第45回日本腎臓学会(大阪)において発表した。

文　献

1. The GISEN group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997；349：1857-1863.
2. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini F, Remuzzi G, on behalf of GISEN. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril：REIN follow-up trial. Lancet 1998；352：1252-1256.
3. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadore M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephritic proteinuria. Lancet 1999；354：359-364.
4. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P, The angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996；334：939-945.
5. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACEI to prevent end-stage renal disease：When to start and why possibly never to stop：A post hoc analysis of the REIN trial result. J Am Soc Nephrol 2001；12：2832-2837.
6. Brenner BW, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shainfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001；345：861-869.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to 2 diabetes. N Engl J Med 2001；345：851-860.
8. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. J Am Stat Assoc 1984；79：516-524.
9. Hastie TJ, Botha JL, Schnitzler CM. Regression with an ordered categorical response. Stat Med 1989；8：785-794.
10. Snapinn SM, Small RD. Tests of significance using regression models for ordered categorical data. Biometrics 1986；42：583-592.
11. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy：10 year follow-up study. Nephron 1996；72：237-242.
12. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y. Effect of Captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. N Engl J Med 1985；313：1617-1620.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993；329：1456-1462.
14. Donadio JV Jr, Bergstralh EJ, Offord KP. A controlled trial of fish oil IgA nephropathy Mayo Nephrology Collaborative Group. N Engl J Med 1994；311：1194-1199.
15. Woo KT, Edmondson RP, Youp HK. Effects of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. Clin Nephrol 1987；27：56-64.
16. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. Lancet 1991；337：872-876.

17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Goldman S. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. N Engl J Med 1992；327：669–677.
18. Hostetter TH. Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons：a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1981；241：F85–F93.
19. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney：emerging role in the progression of renal disease：beyond haemodynamics. Nephrol Dial Transplant 1998；13：1131–1142.
20. Edmund J, Lewis MD, Lawrence G, Hunsidner MD, Raymond P, Bari PHD, Richard D, Ronde BS for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin–converting–enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993；329：1456–1462.
21. Connors AF Jr, Theodore S. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA 1996；276：889–897.
22. Hayashi K, Hasegawa K, Kobayashi S. Effect of angiotensin–converting–enzyme inhibition on treatment of anemia with erythropoietin. Kidney Int 2001；60：1910–1916.
23. Stenestrand U, Wallentin L. Early Statin treatment following acute myocardial infarction and 1 year survival. JAMA 2001；285：430–436.
24. Maclure M. The case–crossover design：a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol 1991；133；144–153.
25. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long–term angiotensin II suppression. J Endocrinol 1981；91：457–465.
26. Struthers AD. Aldosterone breakthrough during angiotensin–converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Card Fail 1996；2：47–54.
27. Naruse M, Tanabe A, Sato A, Takagi S, Tsuchiya K, Takano K, Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor antagonist therapy in stroke–prove spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2002；40：28–33.
28. Nakao N, Yoshimura A, Morita M, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin–II receptor blocker and angiotensin–converting–enzyme inhibitor in non–diabetic renal disease(COOPERATE)：a randomised controlled trial. Lancet 2003；361：117–124.