

# 11

## 腎硬化症

### ステートメント

#### 1 降圧の効果 **グレードA** **レベル2**

腎硬化症における腎機能障害の進行は、適切な降圧療法により抑制される<sup>1-5)</sup>。

#### 2 蛋白尿の意義 **グレードA** **レベル2**

降圧による蛋白尿減少の程度と腎硬化症の腎機能障害の進行抑制効果は相関する<sup>3)</sup>。

#### 3 降圧目標と降圧薬の選択 **グレードA** **レベル2**

顕性蛋白尿の有無にかかわらず、腎硬化症の腎機能障害の進行抑制のためには、降圧目標として 130/80 mmHg 未満が推奨される<sup>1-5)</sup>。顕性蛋白尿を伴う患者には、降圧薬として ACEI もしくは ARB が推奨される<sup>1, 6-8)</sup>。顕性蛋白尿を伴わない患者では、RA 系阻害薬の優位性は証明されていない<sup>1, 8)</sup>。

### 解説

#### 1 腎硬化症の病態

腎硬化症は、高血圧の長期間の持続のため生じた小葉間動脈から輸入細動脈における硬化性変化に基づき、腎血流の低下から腎間質の線維化、糸球体の硬化が進行し、腎実質の硬化に至るものである。糸球体前血管抵抗の上昇により、初期には糸球体内血圧は正常に保たれているため、蛋白尿などの尿所見は軽微であり、腎機能障害の進行も比較的緩やかである。しかし顕性蛋白尿を伴う場合には、糸球体高血圧により腎機能障害の進行が促進される<sup>1-5)</sup>。高リスク高血圧患者を対象とした HOPE 研究のサブ解析では、アルブミン尿のレベルと CVD の発症リスクには相関が認められ<sup>9)</sup>、また同様に高リスク高血圧患者を対象とし

た VALUE 研究のサブ解析では、eGFR が CVD 発症の予測因子となることが報告され<sup>10)</sup>、腎硬化症による腎機能障害が CVD を進行させると考えられる。

#### 2 腎硬化症の臨床試験

腎硬化症への降圧療法の効果を検討した大規模研究は、アフリカ系米国人を対象とした AASK 研究のみであり<sup>1-5)</sup>、日本人のエビデンスはない。AASK 研究で用いられた腎硬化症の診断基準は、「(二次性および悪性高血圧を除く)高血圧歴を有し、高度な蛋白尿(2.5g/日以上)および糖尿病や慢性糸球体腎炎などの基礎疾患を伴わない CKD」である。腎生検所見が参照可能であった患者の検

討では、組織学的にも腎硬化症と診断される患者が組み入れられていたことが確認されている<sup>5)</sup>。アフリカ系米国人は、血圧、年齢、糖尿病および社会・経済的要因で補正しても、白人に比べて4.5倍腎硬化症を発症しやすく、アフリカ系米国人に特有な危険因子の存在が示唆される。また、AASK研究の評価項目にCVDは含まれておらず、腎硬化症での腎機能障害の進行抑制に関する降圧薬の検討がなされているのみである。今後、日本人の腎硬化症患者を対象にして、腎機能障害の進行抑制のみならず、CVDの発症予防に関する降圧療法の効果を検討する大規模研究が望まれる。

### 3 腎硬化症の治療

#### 1. 降圧の重要性と降圧目標

AASK研究の全体解析では降圧により腎機能障害の進行が抑制され、Ca拮抗薬群においては平均141/85 mmHgに降圧した患者よりも、平均128/78 mmHgまで降圧した患者で腎機能障害の進行抑制効果が得られた<sup>1-5)</sup>。したがって今回のステートメントでは、腎硬化症における降圧目標値を130/80 mmHg未満とした。高リスク高血圧患者を対象としたALLHAT研究のサブ解析では、利尿薬、ACEI、およびCa拮抗薬投与による腎機能障害とCVDの進行抑制効果は、eGFRにかかわらず3薬間で同等であった<sup>11, 12)</sup>。また腎硬化症を含めたCKD合併高血圧では、降圧薬の選択以上に降圧自体が腎機能障害あるいはCVDの進行抑制に重要であり、降圧目標値達成のためには単剤投与にこだわらず、多剤併用投与を行うべきである<sup>13-19, a)</sup>。

#### 2. 尿蛋白の意義と降圧薬の選択

高リスク高血圧患者を対象としたLIFE研究の

サブ解析において、尿中アルブミン排泄量の減少に並行してCVDの進行が抑制され、この結果は降圧効果のみでは説明されなかった<sup>20)</sup>。AASK研究の全体解析では、降圧治療による尿蛋白量減少の程度が腎機能障害の進行を規定する独立した因子であり、ACEI投与群ではCa拮抗薬投与群やβ遮断薬投与群よりも腎機能障害の進行が抑制された<sup>1-5)</sup>。また、非糖尿病性CKD患者に対するACEIとβ遮断薬を比較した研究においても、ACEIが腎機能障害の進行を抑制した<sup>6)</sup>。AASK研究では顕性蛋白尿を呈する場合にはCa拮抗薬よりもACEIが腎機能障害の進行抑制に優れ、顕性蛋白尿を伴う腎硬化症においては第一選択薬としてACEIが推奨される。しかし顕性蛋白尿を伴わない患者では、ACEIの優位性は証明されていない。なおAASK研究の対象患者を追跡調査したコホート研究では、RA系阻害薬による治療で血圧が平均133/78 mmHgに管理されていたにもかかわらず、約54%の患者において腎機能障害の進行、末期腎不全あるいは死亡が観察されたことから<sup>21)</sup>、今後も130/80 mmHg未満という降圧目標値に関しては検討が必要と考えられる。

一方LIFE研究のサブ解析では、ARBとβ遮断薬は同等の降圧効果を示したにもかかわらず、β遮断薬よりもARBが尿中アルブミン排泄量を減少させ、この尿蛋白減少効果がARBの総死亡率改善効果の約20%に寄与していた<sup>7)</sup>。また、最近発表された糖尿病性腎症および非糖尿病性CKD患者における蛋白尿に対するRA系阻害薬の単独療法および併用療法の効果についてのメタ解析において、ACEIおよびARBはプラセボやCa拮抗薬よりも良好な蛋白尿減少効果を示し、両者の併用療法はさらに蛋白尿を減少させた<sup>8)</sup>。したがって、ARBも顕性蛋白尿を伴う腎硬化症での有効性が期待される。

## アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Agodoa LY, JAMA 2001 AASK研究 <b>RCT</b> <b>レベル②</b>	腎硬化症で GFR 20～65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> のアフリカ系米国人 1,094 例	降圧治療に際し、ACEI(ラミプリル)群(436例)2.5～10 mg, β遮断薬(メトプロロール)群(441例)50～200 mg, Ca拮抗薬(アムロジピン)群(217例)5～10 mg の3群に割り付け、本論文ではラミプリル群とアムロジピン群を比較。一次エンドポイント：GFR変化率	全体での解析では、急性治療期(治療開始3カ月間)ではラミプリル群ではほとんど悪化せず、アムロジピン群では逆に改善した。慢性治療期(治療開始3カ月以降3年まで)ではラミプリル群のほうが悪化が緩やかであり、全研究期間(3年間)を通してでは両群間に GFR 変化率の差はなかった。ただし、複合二次エンドポイント(GFRが50%以下に低下あるいは GFR が 25 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上の低下、末期腎不全、死亡)についてはラミプリル群のほうが良好(相対リスクを38%減少)であった。 続いて、尿中蛋白/尿 Cr 比 > 0.22 の顕性蛋白尿合併群と尿中蛋白/尿 Cr 比 < 0.22 の顕性蛋白尿非合併群に分けて検討したところ、3年間の GFR 変化率は、尿中蛋白/尿 Cr 比 > 0.22 の顕性蛋白尿合併群ではラミプリル群のほうが良好であり、蛋白尿非合併群ではアムロジピン群のほうが良好であった。
2. Wright JT Jr, JAMA 2002 AASK研究 <b>RCT</b> <b>レベル②</b>	腎硬化症で GFR 20～65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> のアフリカ系米国人 1,094 例	降圧治療に際し、降圧薬についてはラミプリル群(436例)2.5～10 mg, メトプロロール群(441例)50～200 mg, アムロジピン群(217例)5～10 mg の3群に割り付けて比較検討。また、目標降圧については、平均血圧 102～107 mmHg の通常降圧群と 92 mmHg 未満の降圧強化群の両群で比較検討。一次エンドポイント：GFR変化率 4年間の解析	血圧は降圧強化群では 128/78 mmHg, 通常降圧群では 141/85 mmHg, GFR 変化率については、降圧薬あるいは降圧目標値の種類による差は認めなかった。しかし、複合二次エンドポイント(GFRが50%以下に低下あるいは GFR が 25 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上の低下、末期腎不全、死亡)については、ラミプリル群はメトプロロール群およびアムロジピン群に比べてそれぞれ 22%および 38%相対リスクを減少させた。一方、降圧強化群と通常降圧群とでは、複合二次エンドポイントについても差はなかった。
3. Lea J, Arch Intern Med 2005 AASK研究 サブ解析 <b>コホート研究</b> <b>レベル④</b>	腎硬化症で GFR 20～65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> のアフリカ系米国人 1,094 例	ラミプリル、メトプロロール、アムロジピンを用いて、降圧目標として通常降圧群では平均血圧 102～107 mmHg, 降圧強化群では 92 mmHg 未満に管理した結果を、調査開始時点での GFR と尿蛋白量に注目して解析	降圧治療による尿蛋白量減少の程度は GFR 低下速度を規定する独立した因子であった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
4. Contreras G, Hypertension 2005 AASK研究 サブ解析 コホート研究 レベル④	腎硬化症でGFR 20～65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> のアフリカ系米国人 1,094 例	降圧治療に際し、降圧薬についてはラミプリル群(436例)2.5～10 mg、メトプロロール群(441例)、50～200 mg、アムロジピン群(217例)5～10 mgの3群を設定。また目標降圧については、平均血圧102～107 mmHgの通常降圧群と92 mmHg未満の降圧強化群を設定。各降圧薬群内において、通常降圧群と降圧強化群との間で、一次エンドポイント(GFR変化率)、あるいは複合二次エンドポイント(GFRが50%以下に低下あるいはGFRが25 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上の低下、末期腎不全、死亡)について降圧目標の違いによる差がみられるか否かについて解析	各降圧薬群において、一次エンドポイントについては差なし。二次エンドポイントのうち、末期腎不全と死亡(51%)、および末期腎不全(54%)については、アムロジピン群においてのみ、降圧強化群において相対リスクの減少が認められた。
5. Fogo A, Kidney Int 1997 AASK研究 パイロット試験 コホート研究 レベル④	臨床的に腎硬化症と診断されAASK研究に参加したアフリカ系米国人	39例に対し腎生検を施行したところ、28例に動脈硬化の所見が認められた。また、間質の線維化と血清Crの間には強い相関が認められた。	著明な尿蛋白がなく、軽度から中等度の腎機能障害を示した非糖尿病性腎硬化症との臨床的診断は、組織学的にも一致している。
6. Hannendouche T, BMJ 1994 RCT レベル②	血清Crが200～400 μmol/Lでかつ拡張期血圧90 mmHg以上を有する非糖尿病性CKD合併高血圧患者100例(ネフローゼ症候群患者は除く)	Group I: ACEI(エナラプリル)5～10 mg/日、Group II: β遮断薬(アセプトロール)400 mg/日あるいはアテノロール100 mg/日に割り付け、拡張期血圧90 mmHg未満になるように、Ca拮抗薬や中枢神経作用薬を追加し、腎機能障害の進行抑制効果を比較	ACEIは、β遮断薬に比較し腎機能障害の進行抑制効果においてまさっている。
7. Ibsen H, Diabetes Care 2006 LIFE研究サブ解析 コホート研究 レベル④	高リスク高血圧患者 1,063 例	試験開始時の尿中アルブミン排泄量の程度による試験期間中のCVDの発症率の解析。およびARB(ロサルタン)とβ遮断薬(アテノロール)での試験期間中の尿中アルブミン排泄量の改善の程度とCVDの発症リスクとの相関について4.7年間追跡	試験開始時の尿中アルブミン排泄量が多いほどCVDの発症率が高かった。また、試験期間中はARBのほうがβ遮断薬よりも良好な尿中アルブミン排泄量の減少効果が得られ、ARBの効果は試験開始時の尿中アルブミン排泄量が多いほど強く、ARBによる尿蛋白減少効果がARBのβ遮断薬を上回るCVDの抑制効果のうちの約20%を説明しうる。
8. Kunz R, Ann Intern Med 2008 メタ解析 レベル①	糖尿病性および非糖尿病性の蛋白尿を有するCKD患者を対象としたMEDLINE、Cochrane Libraryに登録された1990年1月から2006年9月までの研究49件、6,181例	試験期間中の蛋白尿あるいは微量アルブミン尿の改善の程度に対する、ARB vs. プラセボ、ACEI、Ca拮抗薬、あるいはARBとACEIの併用効果について比較検討(開始時と1～12カ月の間で評価)	ARBとACEIはプラセボやCa拮抗薬よりも良好な蛋白尿減少効果をもたらし、ARBとACEIの併用療法は、それぞれの単独療法よりもさらに良好に蛋白尿を減少させた。
9. Gerstein HC, JAMA 2001 HOPE研究サブ解析 コホート研究 レベル④	糖尿病合併および非合併高リスク高血圧患者9,043例	試験開始時に微量アルブミン尿がある場合のCVD発症リスクを4.5年間追跡した(顕性蛋白尿症例は除外)。	微量アルブミン尿陽性例ではCVDの発症リスクが増加した。また、微量アルブミン尿の程度とCVDの発症リスクとは相関がみられた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
10. Ruilope LM, J Hypertens 2007 VALUE 研究 サブ解析 コホート研究 レベル④	高リスク高血圧患者 15,245 例	試験開始時の腎機能を MDRD 法による eGFR, および Cockcroft-Gault 法による eGFR で評価し, 4~6 年間の試験期間中の CVD の相対リスクを解析	試験開始時の MDRD 法による eGFR の低下の程度が強いほど CVD に至る危険性が高くなる。高リスク高血圧患者における腎機能障害は CVD の危険因子である。
11. Rahman M, Arch Intern Med 2005 ALLHAT 研究 サブ解析 コホート研究 レベル④	高リスク高血圧患者 33,357 例	試験開始時の腎機能を MDRD 法による eGFR により腎機能正常群, 軽度低下群, 中等度~重度低下群に分類し, 各腎機能群における ACEI(リシノプリル), Ca 拮抗薬(アムロジピン), 利尿薬(クロルタリドン)の腎機能障害抑制効果について比較	ACEI(リシノプリル), Ca 拮抗薬(アムロジピン), 利尿薬(クロルタリドン)の腎機能障害進行抑制効果は同等であった。
12. Rahman M, Ann Intern Med 2006 ALLHAT 研究 サブ解析 コホート研究 レベル②	高リスク高血圧患者 33,357 例	試験開始時の腎機能を MDRD 法による eGFR により腎機能正常群, 軽度低下群, 中等度~重度低下群に分類し, 各腎機能群における CVD の発生率と ACEI(リシノプリル), Ca 拮抗薬(アムロジピン), 利尿薬(クロルタリドン)の心血管系合併症抑制効果について比較	試験開始時の eGFR の低下の程度が強いほど CVD に至る危険性が高くなる。ACEI, Ca 拮抗薬, 利尿薬の CVD の抑制効果は腎機能障害の程度にかかわらず同等であった。
13. Casas JP, Lancet 2005 メタ解析 レベル①	CKD 合併高血圧患者 73,514 例	150 件(うち 36 件が非糖尿病)の RCT をメタ解析	ACEI と ARB は腎機能障害進行抑制においてプラセボや他の降圧薬より優れており, 末期腎不全抑制においても優位性がある。しかしプラセボや他の降圧薬に比したこれらの ACEI と ARB の優位性は, 主に降圧自体によってもたらされている。腎機能障害進行抑制のためには降圧薬の選択よりもまず降圧が重要である。
14. Zucchelli P, Kidney Int 1992 RCT レベル②	血清 Cr が 1.8~5.0 mg/dL でかつ dBp $\geq$ 95mmHg を有する非糖尿病かつ尿蛋白 $\leq$ 5g/日の CKD 合併高血圧患者 121 例	低蛋白療法と標準的降圧療法に下記を加え, 1/Cr, CCr など腎機能低下を比較 Group I: カプトプリル Group II: ニフェジピンの上記 2 群を比較	ACEI(カプトプリル)と Ca 拮抗薬(ニフェジピン)では試験期間中の平均血圧に差がなく, 腎機能障害進行抑制効果に差を認めない。
15. Toto RD, Kidney Int 1995 RCT レベル②	腎硬化症患者 87 例 腎硬化症の定義: dBp $\geq$ 95mmHg, 血清 $>$ 1.6 mg/dL, GFR $\leq$ 70 mL/分/1.73m <sup>2</sup> , 長期の高血圧病歴, 尿蛋白 $\leq$ 2g/日	厳格降圧群: 拡張期血圧を 65~80 mmHg まで降圧 通常降圧群: 拡張期血圧を 85~90 mmHg まで降圧	厳格降圧群と通常降圧群では有意な差は認めなかったが, ともに腎機能低下の速度が遅く, 腎機能障害の進行が抑制された。腎硬化症においては降圧することが腎機能障害の進行抑制のために重要である。
16. Klag MJ, N Engl J Med 1996 MRFIT 研究 コホート研究 レベル④	高血圧患者 332,544 例	16 年間(1972~1975 年より 1990 年まで)追跡調査	高血圧の程度が強くなるほど腎不全に至る危険性が高くなる。高血圧は独立した末期腎不全への危険因子であり, 高血圧, 正常高値血圧ともに加療の必要がある。

論文コード	対 象	方 法	結 果
17. Suzuki H, Clin Exp Hyper- tens 2001 コホート研究 レベル④	日本人高齢者(平均72歳)のCKD合併高血圧患者(Cr 1.5~4.0 mg/dL)58例 (糸球体腎炎33例,糖尿病性腎症15例,その他10例)	Ca拮抗薬(ベニジピン)単独療法あるいはCa拮抗薬(ベニジピン)とACEIによる併用療法により高血圧を加療し1年間追跡	腎機能障害を有する高齢者においては収縮期血圧を160 mmHg未満にコントロールすることにより,腎機能障害の進行抑制が得られる。
18. Suzuki H, Clin Exp Hyper- tens 2002 RCT レベル②	アムロジピンとベナゼプリルにより血圧がコントロールされ,朝血圧150/90 mmHgを超え,職場血圧140/90 mmHg以下でLVHを伴う,平均血清Cr 1.72 mg/dLの日本人CKD合併高血圧患者34例	Group I: グアナベンズ 2~8 mg/日 Group II: プラセボ の2群に分け,自己血圧測定を続けながら,腎機能と血圧を中心に2年間追跡	グアナベンズ群はプラセボ群に比し朝血圧の有意な低下が認められ,腎機能障害の進行も抑制された。自己血圧測定に基づいた多剤併用の降圧療法は, LVHを有するCKD患者において有用である。
19. Tozama M, Hypertension 2003 コホート研究 レベル④	日本人高血圧患者98,759例	1983~2000年に末期腎不全へ進行した患者を解析	日本人において,男女とも収縮期・拡張期高血圧の程度と,末期腎不全へ移行のリスクは相関する。高血圧,正常高値血圧ともに末期腎不全の危険因子である。
20. Ibsen H, Hypertension 2005 LIFE 研究サブ解析 コホート研究 レベル④	高リスク高血圧患者8,206例	試験期間中の微量アルブミン尿の改善の程度がCVD発症リスクをどの程度減少させるかを4.8年間追跡	微量アルブミン尿の程度が改善するほど,CVDの発症の減少がみられ,この減少は降圧のみでは説明できない。
21. Appel LJ, Arch Intern Med 2008 AASK 研究の追跡調査 コホート研究 レベル④	高血圧性腎症でGFR 20~65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> のアフリカ系米国人1,094例	AASK試験の患者を2002年から2007年まで追跡し,コホート解析	AECIもしくはARBの投与は83.7~89.0%の患者に行われ,平均血圧133/78 mmHgを達成したが,最終的に1,094例中567例が血清Crの倍化,末期腎不全への進行,死亡のいずれかの転帰を経験した。

## 文 献

1. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S : African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719-2728.
2. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG : African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 2421-2431.
3. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease : results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 947-953.
4. Contreras G, Greene T, Agodoa LY, Cheek D, Junco G, Dowie D, Lash J, Lipkowitz M, Miller ER 3rd, Ojo A, Sika M, Wilkening B, Toto RD : African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group Investigators. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension* 2005 ; 46 : 44-50.
5. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, Glassock R. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans : a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *AASK Pilot Study Investigators. Kidney Int* 1997 ; 51 : 244-252.
6. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fournier A, Godin M, Durand D, Chanard J, Mignon F, Suo JM. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994 ; 309 : 833-837.
7. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 595-600.
8. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis : effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 30-48.
9. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S : HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001 ; 286 : 421-426.
10. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, Hua TA, Weber MA, Jamerson K : VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1473-1479.
11. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic : a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 936-946.
12. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T : ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 172-180.
13. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-2033.
14. Zucchelli P, Zuccalá A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, Sanna G, Gaggi R. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 452-458.
15. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. Strict blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 851-859.
16. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 13-18.
17. Suzuki H, Saruta T : Calcium Antagonist in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effects of calcium antagonist, benidipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly : a 1-year follow-up. *Clin Exp Hypertens* 2001 ; 23 : 189-201.
18. Suzuki H, Moriwaki K, Nakamoto H, Sugahara S, Kanno Y, Okada H. Blood pressure reduction in the morning yields beneficial effects on progression of chronic renal insufficiency with regression of left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens* 2002 ; 24 : 51-63.
19. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1341-1345.
20. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Opåril S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in

cardiovascular events in hypertensive patients : losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005 ; 45 : 198-202.

21. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Kusek JW, Lewis JB, Wang X, Lipkowitz MS, Norris KC, Bakris GL, Rahman M, Contreras G, Rostand SG, Kopple JD, Gabbai FB, Schulman GI, Gassman JJ, Charleston J,

Agodoa LY for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 832-839.

## 参考にしたガイドライン

- a. 日本腎臓学会・日本高血圧学会編. CKD 診療ガイド—高血圧編—. 東京：東京医学社，2008.