

第4章 CKDと高血圧・心血管合併症

他学会による査読意見

日本高血圧学会(高血圧治療ガイドライン作成委員長:島本和明)

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答し記載いたしました。

CQ3のCKDの降圧目標値に関して貴重なご意見をいただきありがとうございました。

1) 140/90か130/80か

KDIGOの降圧目標緩和の勧告に対して、CKDの進行抑制の視点のみならず、CVD発症抑制の視点も重要であるとの考えは、私どもも共通の認識とするところでございます。ご指摘のとおり我が国では特に脳卒中が多いことを踏まえ、この抑制に十分配慮すべきであるとの観点から、CKDガイド2012でも140/90は採用せず、130/80を支持致しております。このことは日本独自のガイドとして十分評価されるべきであり、この度のCKDガイドライン改訂でも、この立場を尊重し、糖尿病合併CKDの降圧目標として130/80を踏襲することと致しまして、整合性を図っております。一方、腎臓内科専門医向けとしてのCKDガイドラインであることから、病態に応じた降圧目標の推奨が重要であるとの結論に至り、前述のエビデンス状況に鑑み糖尿病非合併CKDにおける降圧目標は蛋白尿合併の有無に応じて推奨することとなりました。

2) 「130/80mmHg以下」と「130/80mmHg未満」に関して

一方、KDIGOの勧告で「以下」の表記が採択されることは事前に承知されておりましたので、これを先取りする形で、CKDガイド2012では「130/80mmHg以下」が目標値として提示されました。しかし、ご指摘のとおり、これまでの高血圧ガイドラインでは基準値は「～以上」、目標値は「～未満」で表記されてきた経緯がございます。CKDの降圧目標値について、日本高血圧学会のJSH2009および次回のJSH2014では130/80 mmHg未満を降圧目標とすることを承知致しております。CKDに関するガイドライン、すなわちKDIGO、CKDガイド、CKDガイドラインの間で統一を図ることも重要と考えられましたが、本邦において、同じ血圧管理に関わるガイドラインの間に異なる表記が存在することは好ましいこととは言えません。むしろ、臨床の現場に無用の混乱を招くことは避けるべきとの考えがございます。このような観点から、今回のCKDガイドラインでは、ワーキングの総意として目標値は「～未満」で表記することと致しました。

日本腎臓病薬物療法学会(理事長・平田純生:熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。ご指摘いただいた点を修正しました。今後ともご指導何卒よろしくお願いいたします。

第4章 CKD と高血圧・心血管合併症

P.5【参考文献】の 22. の終り部分 W11-12.(レベル 2)→ W1-2. (レベル 2)ではないでしょうか？

同 29. の頁部分 2010;159:1102-7 →2010;159:1102-1107

P.5 参考文献の番号が 20、22、23、22、24、25 の順番になっています。

P.7 7 行目 ACEI → ACE 阻害薬

P7 下から11行目より 注意深く-----注意する。と意味が重なっています。

P.9 【参考文献】の 3.の頁部分 918-892.(レベル 2)→ 918-929. (レベル 2)

同 13. の頁部分 2313-21. (レベル 2)→ 2313-2321. (レベル 2)

P.10【解説】3 行目 ACEI → ACE 阻害薬

P.11【参考文献】の 6. 著者は the European Project on Genes in Hypertension(EPOGH) Investigators では？ご確認ください。

P.12 今までは、ACEI としてきたがここでは ACE 阻害薬となっています。

P.12 【背景・目的】の終りから 2 行目 カルシウム拮抗薬 → Ca 拮抗薬

P.13 8 行目 例えば RA 系阻害薬を第一選択として→第一選択薬として

P.14 4 行目 レニン阻害薬(DRI)→直接的レニン阻害薬

同 8 行目 DRI は全体を通して ACEI を ACE 阻害薬と記述していることから、同様に直接的レニン阻害薬と記述を揃えるべきかと考えますが、ご確認ください。

P.14 21 行目

「一部の L 型 Ca チャネル阻害作用に加えて N 型や T 型 Ca チャネル阻害作用なども併せ持つ長時間作用型 Ca 拮抗薬では尿蛋白減少作用が報告されている⁴⁰⁾」とあります。引用文献として 40 のみが示されていますが、40 はシルニジピンに関する報告です。シルニジピンは L 型および N 型 Ca チャネルを阻害する薬剤であるため、本文では L 型および T 型 Ca チャネルを阻害する薬剤であるエホニジ

ピンも想定していると推察されます。その場合にはエホニジピンの腎保護作用を示した以下の引用文献も必要ではないでしょうか。

Hayashi K, Kumagai H, Saruta T: Effect of efonidipine and ACE inhibitors on proteinuria in human hypertension with renal impairment. Am J Hypertens 16: 116–122, 2003

P.16【参考文献】の 21. の頁部分 1098-107.(レベル 2)→1098-1107.(レベル 2)

同 22. の頁部分 1493-9. (レベル 2)→ 1493-1499. (レベル 2)

同 25.～29. 著者名 ご確認ください。

CQ1

2 の文献番号が二つ記載されている。PMD:7494564 は 1 の文献番号なので、削除。及び、雑誌名・頁・出版年の部分でも重複して印字されている。片方を削除。

CQ2

3つめの文献番号 27-19 → 19(27) に訂正。

CQ3

文献番号 6 の「主要評価項目」以下が右にずれている→左へシフト、戻す

文献番号 13 の雑誌名・頁・出版年の部分 201.22.2313-21 は 2011;22:2313-2321 に訂正。

及び、「目的」以下が抜けています。

CQ4

文献番号 2～7 の作成者が抜けています。

CQ5

文献番号 1～3、7、23、31 の「主要評価項目」以下が左にずれている→右へシフト、戻す。

文献番号 21.の雑誌名・頁・出版年の部分 2011;123:098-1107 は 2011;123:1098-1107 に訂正。

指定査読者の査読意見

伊藤貞嘉:東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答を記載いたしました。

CQ2; 本ガイドラインでは CKD 患者を CKD に統一するように取り決められております。

CQ3 ; CKD の降圧療法→降圧療法へ変更しました。

両群間のイベント発生→腎イベント発生に変更しました。

A1 および A2 ステージを目標→A1 および A2 ステージの尿蛋白レベルに変更しました。

110 mmHg 未満への過剰降圧→降圧へ変更しました。

レニン-アンジオテンシン→レニン-アンジオテンシンに変更しました。

CQ5; 過剰降圧がみられる場合には、該当の降圧薬を減量あるいは中止する
→減量など変更を考慮するに、訂正しました。

宇津 貴:滋賀医科大学内科学講座(内分泌代謝・腎臓・神経内科)

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答し記載いたしました。

第4章【】

CQ-1

このままで OK と思います。

CQ-2

解説

- 1) ONTARGET 試験、TRANSCEND 試験では・・・CVD 発症に関連することが示された。
→この文章が理解しにくい。介入群とは ONTARGET ではどの群を示すのか？TRANSCEND でアルブミン尿を有していた p t ではアルブミン尿減少と eGFR 低下抑制効果をしめしていますが、アルブミン尿の低下が eGFR 低下抑制に関連したのでしょうか？
- 2)。文献 21 が欠落しています

回答：

TRNCEND サブ解析では、アルブミン尿を有している患者において、複合腎イベントが改善しているという表現に変更しました。

文献 21 を追加しました。

アルブミン尿と eGFR が独立して CVD リスクと関連するという表現に変更しました。

しかし CQ-3 の内容が拡充したために、また第 1 章にも同じ CQ がありましたので、こちらの CQ2 を削除しました。

CQ-3

130/80 以下の降圧に関し、決してエビデンスレベルの高い臨床研究があるわけではありません。130/80 以下とすることは、他との整合性も考え依存はありませんが、推奨グレード A ではないと考えます。また、CKD は心血管リスクであること、冠血管疾患に J カーブが示唆されて

いることを踏まえ、「降圧目標値の設定には心血管疾患の有無を考慮する」などを付け加えてはいかがでしょうか。

回答：

降圧目標に関しましては、高血圧学会とのコンセンサス会議をもちまして、腎臓内科専門医向けのガイドラインの意味合いから、DM 合併 CKD では 130/80 未満を降圧目標として、推奨グレード B と変更しました。DM 非合併 CKD に関しては、A1 ステージでは 140/90 mmHg 未満（推奨グレード A）、A2,3 ステージでは 130/80 mmHg 未満（推奨グレード C1）と降圧目標を分けて表現しました。

降圧目標の設定に、本邦での脳血管障害発症の状況を考慮したことの内容を入れました。

- 1) 降圧レベルに応じて腎機能障害の・・・抑制された（1）。
→ 降圧度の解析ではないため血圧レベルに応じて腎機能低下速度は小さくなった。

回答：降圧レベルに応じてという表現に変更しました。

CQ-4

食塩 3 g 以上 6 g 未満をグレード A で推奨するとしているが、CKD における食塩摂取量のエビデンスは少ない。また JASN 2012 年の文献を加えているが（文献 5）、Epub で検索時に選択されたとの理解で良いでしょうか？

CKD の減塩に関しては、血圧コントロール改善と蛋白尿低下は明らかでありグレード A でよいと考えますが、食塩 3 g 以上の根拠が乏しいと思います。食塩 3 g 未満で、3 g 以上に比し、蛋白尿増加などを示した RCT が無い現状では、「解説に 3 g 未満は留意すべきとの意見もある」程度にとどめるべきではないでしょうか。

回答：

「解説に 3 g 未満は留意すべきとの意見もある」という表現を加えました。また 3g 未満への制限を推奨グレード C2（科学的根拠がなく、行わないよう勧められる）を加えたものに修正しております。

CQ-5

A2、A3 ステージの糖尿病合併 CKD では RA 阻害薬と Placebo あるいは他薬と比較したエビデンスレベルの高い RCT が行われているため、推奨グレードは A と考えます。糖尿病非合併 CKD に関してはこの通りと思います。A1 ステージの糖尿病合併 CKD、すなわち糖尿病があり eGFR<60 かつ正常アルブミン尿に関してもこの表現で（解説ともに）適切と考えます。解説でサイアザイドが G1-3、ループが G4-5 とされていますが、CQ4 ではサイアザイドが G1-3、ループが G3-5 と G3 で幅を持たせています。後者の表現が適切と考えます。

回答：

糖尿病腎症の A2、A3 ステージ CKD の RA 系阻害薬の推奨グレードを A に変更しました。ループ利尿薬の適応に関しましては CKD 診療ガイド 2012 の記載に合わせる形で G4-5 に統一させていただきました。

パブリックコメント（日本腎臓学会会員）

林 晃一：慶應義塾大学

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答を記載いたしました。

4 章、14 ページ目

一部の L 型 Ca チャネル阻害作用に加えて、N 型 や T 型 Ca チャネル阻害作用なども併せ持つ長時間作用型 Ca 拮抗薬では尿蛋白減少作用が報告されている。40)

の引用文献は N 型阻害作用のみであり、T 型の引用もいれてはいかがでしょうか。

回答：

ご指摘の T 型 CCB のエビデンスを新たに引用しました。

Abe M et al. Benidipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. Hypertens Res 2011; 34: 268-273.

小尾佳嗣：大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答し記載いたしました。

CQ3：[推奨グレード A] 降圧目標値は 130/80 mmHg 以下を推奨する。

【解説】

1) 降圧療法の推奨

『多くのメタ解析により、降圧の程度が大きいほど GFR の低下速度が遅くなることが示されており^{1~3}、CKD の降圧療法が、CKD 進行を抑制することは明らかである。』

この記載内容は、引用されている文献（1）～（3）の内容と合致していません。

1) の Bakris らによる論文は、NKF の Working Group の報告ですが、Fig 3. で示されているのはメタ回帰分析であり、メタ解析ではありません。これは、あくまで各試験の達成 MAP と

腎機能低下速度との差を見た Association study です。例えば “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” にも ” It must be remembered that subgroup analyses and meta-regressions are entirely observational in their nature.” と記載されているように、メタ回帰分析は観察研究と同程度に考える必要があります (Page 144. “ 8.8.5 Interpretation of subgroup analyses and meta-regressions ” <http://www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>)。これはほとんどの臨床研究や疫学の教科書において基本的な注意事項として書かれていることで、例えば最近の KDIGO のガイドライン (KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease) においても、この Bakris らの論文は” Observational evidence” として扱われています。

回答：

ご指摘の論文に関して上記のエビデンスのグレードを 4 に変更しました。またメタ解析という表現を変更しました。

2) の Jafar らの文献も、各 RCT の介入である降圧療法ではなく、各患者の達成 BP との関連をみた患者レベルの回帰分析です。副題には A patient-level meta-analysis と書かれていますが、ITT の原則を保ったメタ解析ありませんので、注意が必要です。3) の Appel らの文献は AASK trial の follow-up study なので、RCT 終了後の観察研究です。これをどう扱うかは難しいところですが、少なくともメタ解析ではありません。しかも結論は、” In overall analyses, intensive blood-pressure control had no effect on kidney disease progression.” と書かれていますので、解説文の内容と一致しません。

本ガイドラインにおけるエビデンスレベルの定義とは別に、それぞれの研究を正確に評価した情報を読者に提供することは、ガイドラインの役目として非常に重要だと思います。しかし本 CQ におけるメタ回帰分析を用いた研究に対する扱い (メタ解析と同様) は、一般的な疫学や臨床研究の常識、他のガイドラインでの扱い (観察研究と同様) とは大きく異なっています。このように誤ったエビデンスの強さの判断に基づいて 130/80 mmHg 以下をグレード A として推奨しているのであれば、解説やステートメントの記載に関して再検討が必要かと思えます。

回答：

メタ解析の表現を変更しました。推奨グレードに関しては、先生ご指摘のように、DM 合併 CKD はグレード B へ変更し、DM 非合併 CKD に関しては、A1 ステージでは 140/90 mmHg 未満 (推奨グレード A)、A2,3 ステージでは 130/80 mmHg 未満 (推奨グレード C1) と降圧目標を分けて表現しました。

2) 降圧目標値

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答を記載いたしました。

『約 33 万人が参加した MRFIT 研究では、120/80 mmHg 未満と比べて 130/85 mmHg 以上の血圧では末期腎不全への進行リスクが 2 倍に増加した 6)。』

降圧療法という介入をテーマとした CO であり、数多くの RCT が解説されていますが、何故か この MRFIT 研究だけコホート研究です。この記載では、読者が MRFIT 研究も RCT であるかのような誤解をしてしまう懸念があるかと存じます。

回答：

観察研究であることを加えました。先生ご指摘のとおり KDIGO 2012 のように RCT と観察研究を区別するべきと思います。しかし RCT の多くは海外のエビデンスであり、また心血管イベントに関して、日本では欧米に比較して、脳卒中が冠動脈疾患よりも疾患割合が多いなどの特徴に違いもあります。今回のガイドラインでは、RCT と日本人を対象とした観察研究も加えての説明を行い、これらのエビデンスグレードを考慮して降圧目標を設定しています。

『CKD の進行を検討した 11 件のランダム化比較試験のメタ解析では、収縮期血圧 110~129 mmHg および蛋白尿 2 g/日未満への管理が最も腎機能障害の進行を抑制したが、…』

先ほど記載したように、この Jafar らの論文はメタ解析ではなくメタ回帰分析です。本文にも”Systolic blood pressure of 110 to 129 mm Hg and urine protein excretion less than 2.0 g/d *were associated with* the lowest risk for kidney disease progression.” と書かれているように、筆者達も因果関係が決して強くないことを示しています。降圧が不十分だったから腎機能障害が進行したのか、それとも治療抵抗性の高血圧を呈する動脈硬化病変の進んだ患者において結果的に腎機能障害が進行してしまったのか、どちらがどの程度の割合で存在するかは不明です。正確には、『CKD の進行を検討した 11 件のランダム化比較試験の患者データを使用した回帰分析では、収縮期血圧 110~129 mmHg および蛋白尿 2 g/日未満へ管理できた症例では最も腎機能障害が緩徐であったが、』ではないでしょうか。

回答：先生のご指摘のように、上記の表現に変更しました。

『このメタ解析では、尿蛋白 1 g/日以上の場合、収縮期血圧 130 mmHg 未満に達しない降圧治療では腎機能障害が進行した。』

こちらも同様です。『収縮期血圧 130 mmHg 未満に達しなかった症例では』が正確ではないでしょうか。また、尿蛋白 1 g/日未満の場合の結果に関する記載もあれば、より読者の理解が深まると思います。

回答：

先生のご指摘のように、症例に変更しました。尿蛋白 1 g/日未満の場合の結果に関する記載も行いました。

『CKD の降圧療法に関する他のシステマティックレビューでは、130/80 mmHg までは降圧レベ

ルに応じて腎機能障害の進行は抑制された1)。」

既述の通りですが、この Bakris らによる NKF の Working Group 報告はメタ回帰分析であり、エビデンスの強さは観察研究と同程度と考える必要があります。KDIGO のガイドラインでも、観察研究と同様に扱われています。

回答：システマティックレビューの表現を変更し、エビデンスレベルを4に変更しました。

『よってCKDの診察室血圧は、糖尿病合併および非合併CKDの両者において、130/80 mmHg以下を降圧目標とするのは妥当と考えられる。』

MDRD 試験においても、積極的降圧療法が有効であったのは尿蛋白が>1 g/day のサブグループに限定されています。(6)このように見ていくと130/80 mmHg以下の降圧による利益を示した論文は、すべてRCTのサブ解析かメタ回帰分析で、ほとんどが顕性蛋白尿やアルブミン尿を呈しているグループに限られます。

回答：

推奨グレードに関しては、先生ご指摘のように、DM合併CKDはグレードBへ変更し、DM非合併CKDに関しては、A1ステージでは140/90 mmHg未満（推奨グレードA）、A2,3ステージでは130/80 mmHg未満（推奨グレードC1）と降圧目標を分けて表現しました。

ステートメント：『[推奨グレードA] 降圧目標値は130/80 mmHg以下を推奨する。』

本CQの解説中盤以降ではテーラーメイド治療の重要性が謳われ、降圧目標の下限值が撤廃されています。しかし、テーラーメイド治療の重要性は降圧目標の下限值だけではなく、降圧目標そのものに関してもあてはまるものではないでしょうか。140/90 mmHg以下の降圧目標に関しては依然として議論のあるところで、上記のように130/80 mmHg以下を推奨する根拠となる論文は全て観察研究レベルですし、かつCKDの中でも一部の顕性蛋白尿を呈する集団に限られます。CKD全体に対する本CQのステートメントとして、RCTのメタ回帰分析やサブ解析の中から一部の集団にしか当てはまらない数値を集めてきて、推奨グレードAとして呈示するのはMisleadingだと感じます。KDIGOのガイドラインとも一致しませんし、文献として本邦のデータも含まれてないので、本邦独自のガイドラインという解釈も難しいのではないのでしょうか。

回答：

推奨グレードに関しては、先生ご指摘のように、DM合併CKDはグレードBへ変更し、DM非合併CKDに関しては、A1ステージでは140/90 mmHg未満（推奨グレードA）、A2,3ステージでは130/80 mmHg未満（推奨グレードC1）と降圧目標を分けて表現しました。

『高齢者CKD患者における降圧療法に関しては第20章CQ7を参照のこと。』

これは本 CQ というより本ガイドラインの構成自体の問題かもしれませんが、『高齢者 CKD』という枠を特別扱いしている点に違和感を覚えます。CKD の概念は、末期腎不全のリスクが少ない軽度の尿蛋白や腎機能障害であっても、心血管疾患や死亡のリスクが高まるという事実によって広く注目されるようになったわけですが(7, 8)、疫学的には CKD の過半数は尿蛋白の少ない高齢者であることが本邦でも明らかにされています (Stage 3 以上の CKD 全体の 54.3%が 70 歳以上の Stage 3) (9)。この集団を解説の主な対象とせずに、別の章を設けてそちらを読むように指示しているのは、CKD の概念や疫学にそぐわない構成となっているのではないのでしょうか。本 CQ で解説されているような壮年～中年の顕性尿蛋白を呈する CKD は minority ですが、この minor populationこそ末期腎不全のリスクが高く、腎臓内科専門医が積極的に介入すべき対象になるので、個人的にはこちらを別な章をたてて論じるべきだったのではないかと思います。

回答：

多くの貴重なご指摘ありがとうございます。今回のガイドラインでは KDIGO ガイドラインにもあるように、高齢者に関しては別項で記載しました。

1. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation and the us food and drug administration. *Am J Kidney Dis* 2009;54(2):205-226.
2. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk Clinical Perspective Results From the ONTARGET and TRANSCEND Studies. *Circulation* 2011;123(10):1098-1107.
3. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2012.
4. Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nature Reviews Nephrology* 2012.
5. Thompson A. Proteinuria as a surrogate end point—more data are needed. *Nature Reviews Nephrology* 2012.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *The New England journal of medicine* 1994;330(13):877-884.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-663.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305.

9. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009;13(6):621-630.

阿部雅紀: 日本大学医学部腎臓高血圧内分泌内科

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答し記載いたしました。

2) Abe M et al. Benidipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. Hypertens Res 2011; 34: 268-273.

先生ご指摘の上記2) の論文を引用しました。

14 ページ、4.Ca 拮抗薬と利尿薬の使用

「特に腎機能障害の進行抑制のためには、尿蛋白の減少効果が示されている Ca 拮抗薬が推奨される 40)。」

「一部の L 型 Ca チャネル阻害作用に加えて N 型や T 型 Ca チャネル阻害作用なども併せ持つ長時間作用型 Ca 拮抗薬では尿蛋白減少作用が報告されている 40)。」

以上の文章の引用文献ですが、下記の T 型 Ca 拮抗薬の文献も追加頂ければ幸いです。御検討宜しくお願い申し上げます。

1) Abe M et al. Comparison between the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and cilnidipine in combination with angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with chronic kidney disease. Expert Opin Investig Drugs 2010; 19: 1027-1037. (レベル 2)

2) Abe M et al. Benidipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. Hypertens Res 2011; 34: 268-273.

東條克能: 東京慈恵会医科大学

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答を記載いたしました。

上記改訂案の第4章「CKDと高血圧・心血管合併症」内の「CQ5:CKDにおける高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか?」におきまして、項目4.「Ca拮抗薬と利尿薬の使用」に以下の記載があります。

「一部のL型Caチャンネル阻害作用に加えてN型やT型Caチャンネル阻害作用なども併せ持つ長時間作用型Ca拮抗薬では尿蛋白減少作用が報告されている(40)」

40. Fujita T et al. *Kidney Int* 2007; 72: 1543-1549. (ImpactFactor:6.606)

引用40の文献は、N型Caチャンネル阻害作用を有するCa拮抗薬の尿蛋白減少作用を検討した報告であり、本論文の引用のみでは不十分であり、T型Caチャンネル阻害作用を有するCa拮抗薬の文献を引用論文として追加することが望ましいのではないかと考えます。近年、内分泌学の観点からも、T型Caチャンネル阻害作用を有するCa拮抗薬はアルドステロン合成阻害作用、ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用により腎臓・心臓・血管などの主要な臓器障害を抑制することに注目が集まっています(Unger T et al. *Eur Heart J*2011; 32: 2739-2747.)。

T型Caチャンネル阻害作用を有するCa拮抗薬が、1)尿蛋白減少作用、2)抗アルドステロン作用を有することを明らかとしたランダム化比較試験として下記の成績があります。

1) Abe M et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1027-1037.

2) Abe M et al. *Hypertens Res* 2011, 34: 268-273.

論文を添付しますので、CKD診療ガイドラインへの引用について検討いただきますようお願い致します。

回答：上記2)の論文を引用しました。

清水不二雄:新潟県健康管理協会

先生におかれましては、大変ご多忙の中貴重なご意見をいただきまして誠に有難うございました。それぞれのご指摘に対してワーキンググループ内で十分検討を行い、以下のように回答を記載いたしました。

全体の構成(整合性)について

- (1) 推奨グレードの記載のないものはすべてAと理解したのですが第4章のCQ3, CQ4にはわざわざ【推奨グレードA】という記載があります。

回答：推奨グレードに関しては、学会からの指示に従っております。