

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

ADPKD と高血圧—最新の知見

ADPKD and hypertension : recent evidence

土谷 健

Ken TSUCHIYA

はじめに

高血圧は、多発性嚢胞腎(PKD)では高率に認められる合併症であり、腎機能障害、腎容積の腫大にも影響を与えると考えられているのみならず、心肥大、脳血管障害などの全身的な合併症にも深くかかわっていると推測されている。発症の要因も、従来の腎障害に伴うレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系の亢進や体液貯留に起因するのみならず、本症の起因蛋白である polycystin 異常に伴う全身の血管系の異常が関与している可能性が最近の知見で報告されている。治療についても、降圧の程度や薬剤の選択、合併症予防などの報告がみられるが、さらに CRISP(Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease)による腎サイズの正確な短期間の変化を同定し、血圧との因果関係を検討するアプローチなどの解析が進んでいる¹⁾。

本稿では、ADPKD における高血圧の意義と、その治療を含めた新しい知見について概説する。

ADPKD と高血圧の特徴

本症の合併症としての高血圧には下記のような疫学的特徴がある。

- 1) 高血圧は高率(50~80%)に合併し、60%以上の患者は腎機能障害のないときから出現する²⁾。
- 2) 高血圧発症平均年齢は本態性高血圧よりも若く、30~34歳であり、女性よりも男性に高率である³⁾。
- 3) 高血圧は腎腫大の進展に関連し、35歳未満で高血圧を合併した ADPKD 患者では、腎機能障害の重要かつ独立

したリスクファクターである⁴⁾。

- 4) 遺伝子的には PKD2 より PKD1 遺伝子異常例に高率で、早期より発症する。
- 5) 通常、小児での高血圧罹患患者は5%前後とされるのに対して、20~35%程度の頻度でみられ、また、患者である親の高血圧はその子における高血圧の頻度ならびに早期発症に関与する⁴⁾。

高血圧の成因

ADPKD における高血圧の成因は複雑で、さまざまな要因が関連すると推測されている。

1. RAA 系

従来、RAA 系が ADPKD における高血圧の主要な要因と推測されてきた。嚢胞の進展により腎内の血管系の圧迫や閉塞による虚血や髄質部障害が RAA 系刺激に関与していることが推測され、実際に、腎組織、傍糸球体装置や小血管、嚢胞周囲でのレニン発現の亢進が報告されている⁵⁾。全身循環の RAA 系の亢進に加えて、腎内局所の RAA 系刺激をきたしている可能性がある。この亢進した RAA は血圧と関係なく、嚢胞の進展、腎組織障害にもかかわっていることが推測されている。実際に ADPKD 患者において、分泌刺激に対する血漿レニン活性やアルドステロン濃度の上昇、ならびにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)への反応性が本態性高血圧患者に比べて増加している^{6,7)}。

しかしながら、高血圧の成因は、虚血による RAA 系亢進が惹起しているという単純な構図ではない。ADPKD では、体内容量は貯留傾向にありながら、それに相応する RAA の反応が調節されていないとされていた。また、尿の濃縮力は低下しているとされながら、負荷される水分、塩分に対する排泄能力の低下や尿細管のナトリウム調節が障

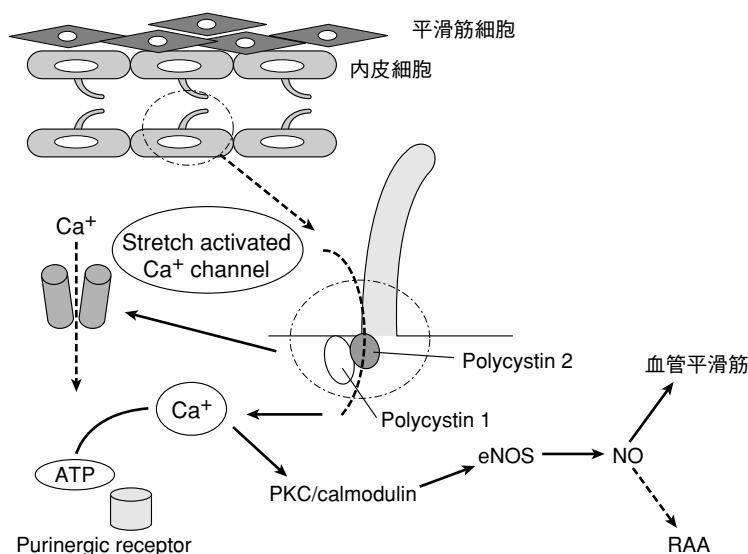


図 1 血管における繊毛と細胞内カルシウムのシグナル

PKC : protein kinase C, eNOS : endothelial nitric oxide synthase,
ATP : adenosine triphosphate, NO : nitric oxide, RAA : renin-
angiotensin-aldosterone

害されているとされている。体内貯留量と虚血に対する RAA 系の亢進に対して、血圧の上昇は圧利尿による反応性の変化とする考え方もある。最終的に、RAA 系は血圧上昇に主要な働きをなしてはいるが、単一の原因とは考えにくい状況となっている。

2. 血管内皮細胞ならびに血管平滑筋細胞機能の異常⁸⁾

最近では、polycystin に起因する尿細管細胞の繊毛の機能異常が嚢胞の形成に重要な役割を演じている病態生理が明らかにされつつある。さらに、循環系の合併症の病因をやはり血管内皮、平滑筋細胞に存在が指摘されている繊毛の異常にオーバーラップさせる知見が報告されている。血管には血流と圧の変化が、stretch, shear stress, 収縮力, 拡張期圧, 拍動などによる周期的な圧変化などの形でかかり、これを感じて血管のトーンに反映させる機能が必要である。繊毛は、血管においてもこの変換作用に尿細管と同等の働きを演じている可能性がある⁹⁾。実際に、一酸化窒素(nitric oxide : NO)がその一つの因子として指摘されており、そのカスケードの中で繊毛に存在する polycystin による細胞内カルシウムシグナルが制御していることが推定される。さらに最近の知見では、繊毛を持たない細胞に対しても、細胞内カルシウムに端を発した adenosine triphosphate (ATP) とその purinergic receptor を介した autocrine/paracrine システムによる情報伝達機能や¹⁰⁾, flow ではなく stretch に対する反応に対しては、polycystin は動脈の平滑筋細胞に存在し、polycystin 1 と 2 の比で stretch activated cat-

ion channel の制御による脱分極の調整で血管トーンを規定する機序が報告されている¹¹⁾(図 1)。

実際には、疾患モデル動物である *Pkd1* ノックアウトマウスの大動脈では血管内皮障害があり、特に内皮の NO 合成活性が減少し、NO 放出が障害される可能性が指摘された¹²⁾。また、*Pkd2* ノックアウトマウスでは、血流による内皮細胞の細胞内カルシウムの上昇と NO の放出が阻害されていることが示されている¹⁰⁾。つまり、ADPKD においては腎組織や内皮細胞での NO 合成酵素活性が減少しており、血管の拡張能障害や局所的な酸化ストレスをも惹起し、さらに、これが結果的に局所的な RAA 系の活性化をももたらす可能性がある¹³⁾。さらに最近の知見では、endothelin などの血管作動物質の関与なども指摘されるようになっている¹⁴⁾。

実際に、ヒトでも全身の血管系に、特に内皮機能障害が存在する可能性が示唆され、正常血圧 ADPKD 患者において腎機能障害がない時期から血管内皮依存性の血管弛緩が障害されていることが報告された¹⁵⁾。また、若年者 ADPKD では、中等度の腎腫大と正常域に近い GFR にもかかわらず、すでに有効腎血漿流量の減少や濾過率、尿中アルブミン量の上昇が認められることや、早期の糸球体過剰濾過が腎機能低下の指標となるなどの報告がなされている^{16,17)}。また、pulse-wave velocity の解析で、早期より正常の血圧、腎機能にもかかわらず arterial stiffness の亢進が認められるとされている¹⁸⁾。

表 ADPKD の高血圧の病因

先天性要因
1. 絨毛病
2. 血管内皮機能障害
3. 一酸化窒素(NO)合成障害
4. 交感神経活性亢進
腎嚢胞形成による二次性要因
1) 腎内血管の圧迫とレニン分泌刺激
2) アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンへの変換
3) アンジオテンシン受容体刺激
血管収縮
カテコールアミン感受性亢進
塩分貯留

(文献 9 より引用, 一部改変)

3. ADPKD の高血圧の病態生理

以上より, ADPKD の高血圧の成因には遺伝的な病態を基礎に, 二次的な腎の障害が加わったものとする推論がなされている(表)⁹⁾。polycystin の異常に起因する絨毛病として, 血管の内皮細胞, 平滑筋細胞での NO 産生障害を中心とした機能障害, 交感神経障害などが遺伝的背景を持つ素因となる。これに, さらに細胞内カルシウムの調節障害に起因して, 絨毛を持たない細胞でも, 陽イオンチャネル(stretch-activated cation channel)や ATP を mediator とする autocrine/paracrine システムを介して影響を受けると推定されている。一方, 腎の嚢胞形成と組織障害という本症の特徴は, 腎内での RAA 系の刺激や NO 産生障害に起因す

る酸化ストレスの発生¹⁹⁾, 結果として, 更なる RAA 系への刺激となり, それぞれが総合して血圧上昇を招来する図式が描かれている(図 2)。

高血圧と臓器合併症²⁰⁾

臓器合併症は高血圧の結果によるもの, また, 血管構築, 機能の異常に起因し, さらに結果的に血圧上昇の原因となっているなどが推測されている。ADPKD では, 高血圧に加えて, ささまざまな全身の循環系の異常や, 高血圧に由来する合併症などの心・循環系の障害が指摘されている。

左室肥大は, 高血圧と明確な関連があり ADPKD の早期から合併しやすいとされている。心循環系 morbidity および mortality と独立した危険因子であり, しかも正常域血圧の患者や若年者においても認められるとされている⁷⁾。ほかにも左室重量インデックス(LVMI)と夜間高血圧や拡張能との関連も指摘されている。

脳動脈瘤に関しては, 高血圧は動脈瘤の育成の重要な一次的原因とは必ずしも考えられてはいないが, くも膜下出血の激しさの程度は高血圧と関連している可能性がある。動脈瘤の破裂は家族集簇性が認められるとされ, 家族歴の有無がスクリーニングの良い適応とされている。さらに最近では, もし MRA でのスクリーニングが陰性の場合には経過観察の MRA は家族歴がある場合でよいとの指摘もある²¹⁾。他の頭蓋内病変では, 動脈解離や dolichoectasias(脳血管延長拡張症)などがみられる。頭蓋外の動脈瘤では, 冠

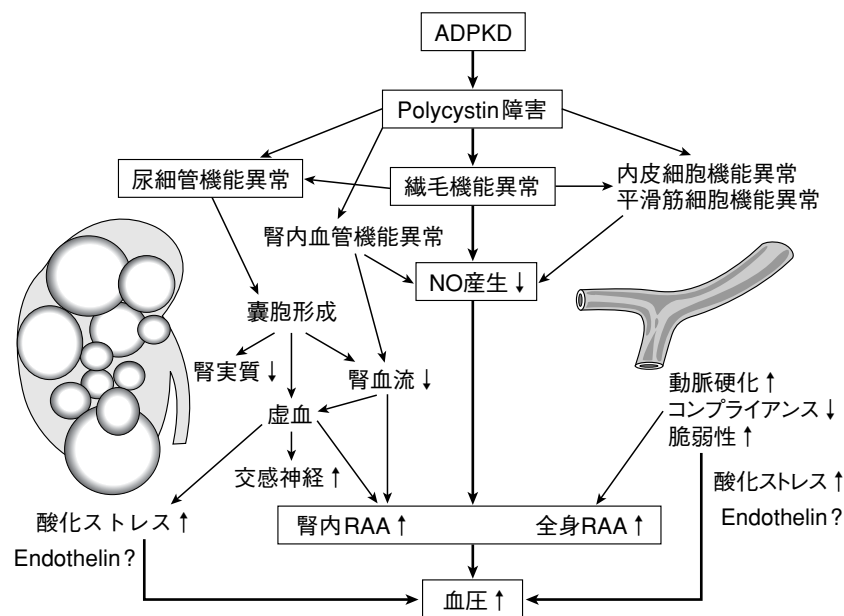


図 2 ADPKD における高血圧の要因

動脈、大動脈、腎動脈、脾動脈などでの報告がある。ほかには弁輪の欠落や僧帽弁逸脱などの頻度が高く、逸脱は18~27%程度の合併率とされている。

高血圧の治療

1. ADPKD の降圧戦略

原因蛋白質 polycystin の生物学的機能が解明されるにつれ、全身の血管機能障害など、より根本的な血圧上昇の成因が明らかにされつつあり、高血圧の成立、進展には本症の特殊性も加味されているため、本症に特異的なエビデンスが不足していることは事実である。こうした背景を踏まえて、エビデンスに基づく ADPKD の高血圧治療については、以下のような命題に対する評価が必要となる。

- 1) 降圧自体による嚢胞進展・腎機能への影響
- 2) 適正な降圧目標
- 3) 降圧薬の選択
- 4) 降圧による合併症への影響

最近、ADPKD の降圧治療に新しいアプローチが試みられている。一つは、CRISP による MRI 画像は、短期間内での腎臓の容量変化を正確に評価することができ、容量増大を進展させる因子や薬剤の効果などを判定することを可能にした²²⁾。

そしてこの MRI 画像も応用した HALT Progression of Polycystic Kidney Disease (HALT-PKD) study が米国で現在進行中で、RAA 系阻害薬が第一選択薬であるのは慢性腎臓病(CKD)に準じてよいとされるが、降圧目標値も 130/80 mmHg でよいか、また完全な RAA 系の阻害が意義を持つかを検証する試験が実施されている²³⁾。

〔試験 A〕 eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上対象

- 目標血圧：130/80 mmHg と 110/75 mmHg 以下を比較
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI) + アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB) と ACEI + プラセボとの比較

〔試験 B〕 eGFR 25~60 mL/min/1.73 m² 対象

- 目標血圧 130/80 mmHg
- ACEI + ARB と ACEI + プラセボとの比較

HALT-PKD の結果が出れば、厳格な降圧目標の意味、RAA 系阻害の意義も明らかになると推定される。

2. 腎機能障害の進行抑制効果

いくつかの大規模研究を含め、降圧による有意な効果が報告されている。1985~1992 年および 1992~2001 年に観察されたコホート研究で、ADPKD 患者での比較の結果、後者において腎機能障害の有意な抑制が示された。要因と

して、ACEI の使用頻度の増加(48.1% vs. 13.1%)と拡張期血圧の低下があげられた²⁴⁾。MDRD(10 年間)の追跡調査では、強化降圧群(平均血圧 92 mmHg)と標準降圧群(平均血圧 107 mmHg)の比較が行われた。サブ解析による ADPKD でも、強化降圧群で末期腎不全への進行が抑制された²⁵⁾。さらに、最近の死亡および新たな腎代替療法の導入を outcome としたコホート研究では、降圧により有意に死亡率の低下をもたらされたとしている²⁶⁾。

3. 心血管病変への効果

ACEI とカルシウム拮抗薬の 7 年間の前向き研究では、ともに心左室肥大の有意な改善を認めたが、同一血圧レベルでは、ACEI のほうがその効果は顕著であった²⁷⁾。一方、32 例を対象とした ACEI(ラミプリル)と ARB(ロサルタン)の比較で、両者ともに 1 年後の降圧ならびに左室肥大抑制効果が有意に認められた²⁸⁾。また、MRI による左室肥大の評価法を用いた降圧の評価で、早期の血圧介入が左室肥大の抑制効果をもたらしたとしている²⁹⁾。心肥大以外にも尿中の微量アルブミンや炎症・酸化ストレスのマーカーをモニタとした降圧療法で改善がみられ、さらに ARB(テルミサルタン)と ACEI(エナラプリル)の比較では、ARB でより高率に改善が認められた³⁰⁾。

4. 薬剤の選択

基本的には、CKD では RAA 系阻害薬が第一選択ではあるが、ADPKD でも従来の報告ではその優位性が確認できる。しかしながら、しばしば ADPKD 患者では十分な降圧が得られないため、多剤の併用療法が必要となる。polycystin がカルシウムチャネルの機能を有し、その異常により細胞内カルシウム濃度の制御障害が生じることが病態生理で重要な意義を持つとされており、カルシウム拮抗薬の使用について議論がある。動物実験では、カルシウム拮抗薬により嚢胞の増殖・増悪がみられたとする報告があり、臨床レベルでの検討の必要がある³¹⁾。RAA 系阻害薬とカルシウム拮抗薬の比較では、5 年間の前向き研究では、ACEI はカルシウム拮抗薬と比較して有意に尿中アルブミン排泄量の減少を認めたが、腎機能障害の進行に差は認められなかった³²⁾。厚生労働省進行性腎障害調査研究班で行われた ARB を用いた研究では、3 年間の前向き研究で、ARB はカルシウム拮抗薬と比較して、尿蛋白ならびに尿中アルブミン排泄量を減少させ、クレアチニンクリアランスの減少率の有意な抑制をもたらした³³⁾。一方、31 例、平均観察期間 2.4 年のレトロスペクティブな解析ではあるが、RAA 系阻害薬と比較してカルシウム拮抗薬は有意な腎機能の低下を引起し、カルシウム拮抗薬の ADPKD における不都合な

点が初めて報告された³⁴⁾。

一方、明らかな体液過剰や塩分摂取過多がないときの利尿薬の使用や脱水は、抗利尿ホルモンであるバゾプレシンの分泌を刺激し、サイクリック AMP の増加による嚢胞増大を助長する可能性があるため、注意が必要である。利尿薬に関しては、5年間のフォローアップ研究で、利尿薬投与群に対して ACEI 群でクレアチニンの上昇が軽微で、尿蛋白も利尿薬群で増悪が認められた³⁵⁾。

おわりに

高血圧は ADPKD における最も高率な合併症であり、腎障害の進行にも影響し、全身的な合併症をももたらす。最近、起因蛋白 polycystin の細胞生物学的働きが明らかにされるにつれ、尿細管などの上皮細胞のみならず、血管を構築する内皮や平滑筋細胞の機能異常をきたすことも報告され、高血圧成立の要因も解明されつつある。今後はこうした新しい知見を踏まえて、目標血圧や降圧薬の選択などがエビデンスレベルで確立されていくことが望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae TK, Glockner JF, Arya K, Risk D, Felmless JP, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Bennett WM, Klahr S, Meyers CM, Zhang X, Thompson PA, Miller JP; The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 112-120.
- Rizk D, Jurkovitz C, Veledar E, Bagby S, Baumgarten DA, Rahbari-Oskoui F, Steinman T, Chapman AB. Quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease patients not yet on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 560-566.
- Parfrey PS, Barrett BJ. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 460-464.
- Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U. S. population. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1029-1034.
- Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1091-1096.
- Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intra-renal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F775-F788.
- Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1888-1893.
- Patel A, Honore E. Polycystins and renovascular mechanosensory transduction. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 530-538.
- Nauli SM, Jin X, Hierck BP. The mechanosensory role of primary cilia in vascular hypertension. *Int J Vas Med* 2011; 2011: ID376281. 9 pages.
- Aboualalwei WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S, Kolb RJ, Nauli SM. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res* 2009; 104: 860-869.
- Sharif-Naeini R, Folgering JH, Bichet D, Duprat F, Lauritzen I, Arthate M, Jodar M, Dedman A, Chatelain FC, Schulte U, Retailleau K, Loufrani L, Patel A, Sachs F, Delmas P, Peters DJ, Honore E. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing. *Cell* 2009; 139: 587-596.
- Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulated calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008; 117: 1161-1171.
- Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 153-163.
- Chang MY, Ong AC. Endothelin in polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011; 172: 200-209.
- Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1381-1388.
- Meijer E, Rook M, Tent H, Navis G, van der Jagt EJ, de Jong PE, Gansevoort RT. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1091-1098.
- Helal I, Reed B, McFann F, Yan X, Fick-Brosnahan GM, Cadnapaphornchai M, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration and renal progression in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2439-2443.
- Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *Am J Nephrol* 2007; 27: 240-246.
- Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarmak M. Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 7-13.
- Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in

- autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 221-228.
21. Schrier RW, Beiz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, Rubinstein D, Gabow PA. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies : a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1023-1028.
 22. Chapman AB, BOst JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landstittel D, Li J, King BF, Martin D, Wetzel LF, Lockhart ME, Harris PC, Moxey-Mims M, Flessner M, Bennett WM, Grantham JJ. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 479-486.
 23. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease : insights from the CRISP and HALT-PKD studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1197-1204.
 24. Schrier RW, McFann K, Johnson A. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 678-685.
 25. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 342-351.
 26. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, Gulliford MC. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease : A population-based study. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 856-862.
 27. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Eceder T, Tison L. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease : results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1733-1739.
 28. Ulusoy S, Ozkan G, Orem C, Kaynar K, Koşucu P, Kiriş A. A comparison of the effects of ramipril and losartan on blood pressure control and left ventricle hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ren Fail* 2010 ; 32 : 913-917.
 29. Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW, Chapman AB, Torres VE, Bost J, Kaya D, Miskulin DC, Steinman TI, Braun W, Winklhofer FT, Hogan MC, Rahbari-Oskoui F, Kelleher C, Masoumi A, Glockner J, Halin NJ, Martin D, Remer E, Patel N, Pedrosa I, Wetzel LH, Thompson PA, Philip Miller J, Meyers CM, Ty Bae K. Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2508-2515.
 30. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Yamada S, Ueda Y, Koide HI. Changes in urinary albumin excretion, inflammatory and oxidative stress markers in ADPKD patients with hypertension. *Am J Med Sci* 2012 ; 343 : 46-51.
 31. Nagao S, Nishii K, Yoshihara D, Kurahashi H, Nagaoka K, Yamashita T, Takahashi H, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP. Calcium channel inhibition accelerates polycystic kidney disease progression in the Cy/+rat. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 269-277.
 32. Eceder T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 427-432.
 33. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, Kamura K, Tsuchiya K, Mochizuki T, Hosoya T, Nakayama T, Yamamoto N, Higaki Y, Shimizu T. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 99 : c18-c23.
 34. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shiohira S, Shimada K, Nitta K, Tsuchiya K. Clinical effects of calcium channel blockers and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on changes in the estimated glomerular filtration rate in patients with polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 573-577.
 35. Eceder T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, Johnson AM, Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 98-103.