

特集：腎臓学この一年の進歩

CKD のこの一年

Chronic kidney disease in 2012

今井 圓裕

Enyu IMAI

はじめに

2012 年は慢性腎臓病(CKD)の歴史に残る 1 年となった。2002 年に誕生した CKD という概念は 10 年目の節目を迎え、CKD が KDIGO による再評価を受け、新しい重症度分類が提案され、2013 年 1 月に「KDIGO ガイドライン」として出版された。これに先駆けて、2012 年には KDIGO によるガイドラインの出版が本格化し、CKD に関する 3 つのガイドライン(糸球体腎炎、貧血、血圧)が刊行された。日本腎臓学会ではこのような KDIGO の動きに迅速に対応して、2012 年 6 月に「CKD 診療ガイド 2012」を出版し、わが国の CKD 診療をアップデートした。また、2012 年は CKD に関する重要な大規模臨床試験の結果が続けて発表された年でもあった。

新しい CKD 重症度分類の登場と CKD 診療ガイド 2012

慢性腎臓病は 2002 年に造られた概念であり、末期腎不全に至る患者を減らすとともに、腎臓病患者に合併しやすい心血管病を防ぐことを目的とした。このため、医師、看護師、薬剤師、栄養士などの医療関係者だけでなく、国民にも CKD の重要性とリスクを説明できるように、診断も蛋白尿に代表される腎障害の存在、または糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)60 mL/min/1.73 m²未満と単純なものに決められた¹⁾。また、CKD の重症度は GFR だけで決定されていたため、わかりやすさという点では大変優れたものであった。

CKD の診断基準と重症度分類の再評価は KDIGO によ

り周到な準備のうえで行われた。討議は、2009 年に CKD の定義、分類、リスク層別化に関するコントラバーシカンファレンスとして行われ、150 万人のメタ解析の結果から検討された。その結果、診断基準は変わらず、重症度分類は、原因(C : cause)、GFR(G)、アルブミン尿(A)より成る CGA 分類となり、GFR 区分は GFR 45 mL/min/1.73 m²で G3a と G3b に分割することが推奨された²⁾。

これに対応して、日本腎臓学会から「CKD 診療ガイド 2012」が出版された³⁾。このガイドラインに関する詳細は「CKD 診療ガイド 2012」に直接あたっていただきたいが、その主な改訂ポイントは以下の通りである。1) KDIGO が提示した原疾患、GFR とアルブミン尿(蛋白尿)による重症度分類を取り入れ、わが国での診療体系に応じた変更を加えた。2) GFR の推算式にシスタチン C で推算できる式が加わった、3) 降圧目標を 130/80 mmHg 以下とした、4) 高齢者 CKD に対する降圧治療の暫定目標を 140/90 mmHg とし、緩徐な降圧を推奨し、110mmHg 未満への降圧をしないように推奨した、5) CKD 患者の貧血の治療目標 Hb 値を 10~12 g/dL とした、6) 糖尿病合併 CKD 患者の血糖管理目標を HbA1c < 6.9% とし、腎機能に応じた経口糖尿病薬の使用に関して記載した、7) 血清 P 値の管理目標を 4.5 mg/dL 未満とした、7) 腎排泄性薬剤の使用において、体表面積補正をしない GFR を使用することを明記し、換算表を示した、ことなどがあげられる。

より正確な GFR の推算：シスタチン C による GFR 推算式の開発

CKD 患者の GFR を評価する方法として実測の GFR に勝るものはない。しかしながら、実臨床では血清クレアチニン値(SCr)より計算した eGFR が多く使用されている。

SCrは筋肉量に比例するため、長期臥床などで筋肉が減少した患者では過大評価することがある。このような場合には、SCrの代わりにシスタチンCを使用してGFRを推算することにより、より正確なGFRを計算することができる。シスタチンCは本来軽度な腎機能低下を検出するために使用すべき検査であり、シスタチンCより推算するGFRは60 mL/min/1.73 m²付近の腎機能をより正確に反映する。これまでシスタチンCは標準化されていなかったため、シスタチンCによるGFR推算式を使用することはできなかった。2012年に国際標準物質ができたことを機会に、イヌリンクリアランスを測定した約800例の患者のシスタチンCのデータを基に、日本人のためのシスタチンCを使用したGFR推算式が作成された⁴⁾。通常の場合ではSCrを使用したGFRの推算で十分であるが、筋肉の減少あるいは増加した症例ではシスタチンCによるGFRの推算式を使用することも考慮すべきである。

CKD prognosis consortium の成果

KDIGOにおいてCKDの診断、重症度分類の妥当性の再評価を行ったときに収集された150万人のデータベースが、CKD患者に関する疫学的研究に幅広く応用されている。2009年に発表された最初の論文は、eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満あるいはACR 10 mg/g以上は一般住民において死亡の独立した予測因子であることについて報告し⁵⁾、CKDの定義が妥当であることの証明となっている。その後、同じデータベースを使用したメタ解析で、GFRの低下やアルブミン尿の増加が、心血管死亡率⁶⁾、末期腎不全発症⁷⁾、AKIの発症⁸⁾、CKDの進行⁸⁾とそれぞれ関連することが示されている。2012年には、高血圧や糖尿病の有無にかかわらず、CKDであることが死亡や心血管死亡、末期腎不全の絶対的リスクであることが示されたが、CKDであることの相対的リスクはむしろ高血圧非合併例、糖尿病非合併例においてより高いことが示されている^{6,9)}。これらの大規模なコホートを使用した共同研究は、これまで小規模なコホートでは証明できなかったCKDに関するリスクを正確に示すことができる。これからも重要な臨床研究の課題について続々と報告されることになっている。

CKDの進行は必ずしも直線的に低下するわけではない(GFR trajectory)

CKD患者の腎機能の低下は必ずしも同一ではなく、患者

間に差があることは臨床によくみられることである。しかしながら、多くの臨床研究で腎機能低下速度を計算するときには、直線的に腎機能が推移するものと仮定して取り扱ってきた。SCr値の逆数が時間とともに直線的に低下することが示されて¹⁰⁾から、CKD患者の腎機能は連続的に低下するとして臨床研究で評価されてきた。一方、The Baltimore Longitudinal Study of Agingにおいて、腎障害を認めない254例のクレアチニンクリアランスを1958年から1981年までの23年間に5~14回測定した結果を基に、腎機能の変化を観察した結果が報告されている⁷⁾。それによると1/3は腎機能が低下するが、1/3は腎機能が変わらず、なかには腎機能が上昇した患者も含まれることが示されている¹¹⁾。この結果は、CKDの進行は個人個人で異なり、その変化も一定したものではないことを示している。2012年になって再び、腎機能低下に関してAASKの結果を解析し、GFRの変化を詳細に検討し、GFR減少は一定ではないことが示された。直線的に低下する症例はむしろ15%程度と少なく、より複雑な軌跡を示すことが多い¹²⁾。また、eGFRが改善する症例も3%程度あることも示されている¹³⁾。今後はGFR trajectory (GFRの軌跡)という表現でGFRの変化を再解析することが提唱されている。

CKD患者に対する新しい降圧目標と第一選択薬の変更

2002年のKDOQIガイドライン¹⁾ならびにCKD診療ガイド¹⁴⁾、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009¹⁵⁾によるCKD患者の降圧目標は130/80 mmHg未満であり、尿蛋白1 g/day以上の場合には125/75 mmHg未満であった。2013年以内に発表が予定されているヨーロッパ高血圧学会のガイドラインや米国のJNC-8では、血圧管理基準が従来よりも緩和される予定である。それに先駆けて発表されたKDIGOのCKD患者の血圧に関するガイドラインでは、尿蛋白陽性〔微量アルブミン尿(30 mg/gCr以上)を含む〕の場合には130/80 mmHg以下、尿蛋白陰性の場合には140/90 mmHg以下と定められた¹⁶⁾。これは、ONTARGET¹⁷⁾、IDNT¹⁸⁾、INVEST¹⁹⁾ならびに糖尿病患者のメタ解析²¹⁾による欧米からのエビデンスでは、心臓病を合併する患者においては必ずしも低ければ低いほど生命予後が良いとは限らないことが示されたためである。また観察研究ではあるが、収縮期血圧133 mmHg未満の患者は133~154 mmHg群、あるいは155~170 mmHg群の患者と比較して死亡率が低いとする研究もある²⁰⁾。これらの結果から、CKD患者の生

命予後に関しても血圧を 130/80 mmHg 未満に低下させることが 140/90 mmHg 未満に低下させることに勝るというエビデンスはないとされている¹⁶⁾。

これを受けて、CKD 診療ガイド 2012 では新しい降圧目標値を 130/80 mmHg 以下に決定した⁴⁾。わが国で行われた OSCAR において、収縮期血圧を 130 mmHg 未満にした群と 130~139 mmHg にした群で、心血管イベント発症に差がないことも示されている²¹⁾。一方、わが国では脳卒中が欧米に比して多く、脳卒中患者に関しては the lower the better の関係が成立しているため、尿蛋白がない患者で 140/90 mmHg に降圧目標を上げることによる脳卒中の増加を危惧したからである。

一方、加過剰降圧による問題も指摘されている。2007 年の CKD 診療ガイド出版後、夏季に厳格に降圧された高齢者に、低血圧から急性腎障害(AKI)を起こした症例が多くみられた²²⁾。INVEST のサブ解析でも、高齢者は降圧により心血管死亡が増加することが示されている。70 歳代、80 歳代の患者において最も死亡率が低い収縮期血圧値はそれぞれ、135 mmHg、140 mmHg である²³⁾。INVEST における糖尿病患者のサブ解析では、収縮期血圧 110 mmHg 未満の患者の死亡率が有意に高いことも示されている¹⁹⁾。これらを鑑みて、高齢者 CKD に対する降圧治療の暫定目標を 140/90 mmHg とし、緩徐な降圧を推奨したことと、110mmHg 未満への降圧をしないように推奨した。

第一選択薬についても修正が加えられ、従来はすべての CKD 患者に RAS 阻害薬(ACEI または ARB)が選択されていたが、尿蛋白陽性または糖尿病症例では RAS 阻害薬、尿蛋白陰性で糖尿病ではない症例では種類を問わないこととなった。これは、高齢者に多い虚血性腎症や腎硬化症においては、長時間作用型 Ca 拮抗薬が腎血流を上昇させ、降圧による GFR の低下を最小にできるためである。

二次選択薬についてのエビデンスとしては、心血管疾患患者における RCT である ACCOMPLISH のデータから、CKD の進展抑制には ACE 阻害薬+Ca 拮抗薬が ACE 阻害薬+利尿薬よりも勝ることが示されている²⁴⁾。また、心臓病患者における介入試験である OSCAR のサブ解析ではあるが、CKD 患者では ARB を通常量から最大量に増量するよりも、Ca 拮抗薬を追加するほうが、心血管イベントを抑制できることも報告されている²¹⁾。これらの結果は、降圧効果で Ca 拮抗薬が勝ることが一因であると思われるが、ARB+Ca 拮抗薬の使用の有効性を示唆するものである。

糖尿病性腎症の治療

糖尿病性腎症の治療に関しても、いくつかの新しいエビデンスが報告されている。厳格な血糖コントロールが腎機能の維持につながるということが DCCT およびそのフォローアップ研究である EDIC で示された。1 型糖尿病患者 1,441 例に対する平均 22 年間の観察で、HbA1C 7.3 %に維持された厳格治療群は HbA1C 9.1 %の通常治療群に比較して、GFR 60 mL/min/1.73 m²未満へ低下するリスクが 50 %減少できたことが示されている²⁵⁾。しかしながら、より厳格な血糖コントロール、HbA1C 6.0~6.5 %を目指した ACCORD²⁶⁾、ADVANCE²⁷⁾、VADT²⁸⁾では腎保護作用を示すことができなかった。すなわち、欧米からのデータでは HbA1C を 7 %未満に厳格にコントロールすることによる腎保護作用に関する明確なエビデンスは存在せず、むしろ死亡率が上昇するリスクがある。特に、CKD を合併するような糖尿病では動脈硬化の進展は著しい場合が多く、インスリンを使用した厳格な血糖コントロールにより、低血糖、体重増加などの副作用が懸念され、患者個々の状態に応じた治療が望まれることについては変わりがない。わが国のデータ、JDOIT-3 の結果が待たれるところである。

糖尿病患者では、尿蛋白が微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿と増加するのに合わせて腎機能が低下するいわゆる糖尿病性腎症型と、微量アルブミン尿が出現する正常アルブミン尿の状態でも GFR が低下するいわゆる腎硬化症型が存在する。日本人においても、正常から微量アルブミン尿レベルで GFR 60 mL/min/1.73 m²未満の患者が 16 %いることが報告されている²⁹⁾。正常から微量アルブミン尿の糖尿病患者が腎機能低下を起こすのは、細動脈の動脈硬化症、つまり腎硬化症が原因であると推定される。Uzu らは、腎の血管の構造が脳の動脈と似ているために無症候性脳梗塞(SCI)の合併があると腎硬化症があると仮定し、SCI の有無、および血圧によって 3 群に分け、厳格な降圧群(SBP <130 mmHg)、中等度の降圧群(130 ≤ SBP <140 mmHg)、不十分な降圧群(SBP >140 mmHg)における死亡あるいは末期腎不全の発症に関して観察研究を行っている³⁰⁾。その結果、死亡と ESKD のアウトカムにはこれらの群間で差がないが、SCI がいない患者では、厳格な降圧により腎機能低下が抑制されることが示されている。一方、SCI を合併する患者においては、厳格な降圧によっても腎機能低下速度は有意な変化をみない。すなわち、130 mmHg 未満までの厳格な降圧が必ずしも腎硬化症の治療には有益でない可能性が示されている。

RAS 阻害薬の併用についても重要なデータが発表された。ORIENT による ACE 阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の併用³¹⁾、ALLITUDE による ARB とレニン阻害薬の併用³²⁾はいずれも有効性を見出すことができなかった。むしろ、低血圧や高カリウム血症により治療を中断せざるをえない症例が RAS 阻害薬併用群で多かった。このことから、糖尿病性腎症に対して RAS 阻害薬を重複して使用することは、腎保護を目的とした場合は効果がなく、降圧治療としてのみ考慮すべきである。

CKD 患者の貧血管理

2012 年 8 月には KDIGO より腎性貧血に関するガイドラインが発表され大きなインパクトを与えた³³⁾。腎性貧血を Hb<9 g/dL の高度貧血と Hb<10 g/dL の中等度貧血では、貧血治療による心不全の改善効果、腎機能低下抑制効果については異なる可能性が示されている。

高度貧血群に ESA で治療介入した場合には、QOL の改善とともに運動耐用能の改善、腎機能の維持が報告されている^{34,35)}。

しかしながら、中等度貧血群において ESA により貧血を改善し、Hb を正常値に近づけることが心保護、腎保護に必ずしもつながらず、むしろ心血管イベントが増加したことが報告されている^{36,37)}。

これらのエビデンスに基づき、KDIGO ガイドラインでは、Hb 9 g/dL 未満の患者においては ESA を開始することを推奨しているが、Hb 10 g/dL 以上では ESA による治療は望ましくないとしている。また 9<Hb<10 g/dL の場合には、患者個々の状態によらず、高齢者は貧血による症状が出やすいので 10 g/dL 以上に維持することが望ましいとしている。また Hb の維持すべき値としては 11.5 g/dL 未満までであるとし、この理由として、CHOIR³⁶⁾、CREATE³⁸⁾、TREAT³⁷⁾による結果をあげている。すなわち、維持 Hb 値 11.5~13.0 g/dL による臨床的有益性を示すデータがないことをあげている。

ダルベポエチン開発時の治験で、エポエチンアルファを使用して Hb 9.0~11.0 g/dL に維持した群(n=161)と、ダルベポエチンを使用して Hb 11~13 g/dL に維持したダルベポエチン群(n=160)との比較で透析導入、Cr 倍化をアウトカムとして行われた日本人の研究が報告された。この研究では、Hb 11~13 g/dL に維持された群で腎イベントの発症が抑制される傾向があるものの(log-rank test, p=0.111)、有意差はついておらず、高 Hb 群にはダルベポエチン、低

Hb 群にはエポエチンアルファと 2 種類の ESA が使用されたこともあり、エビデンスとしては不十分である³⁹⁾。これらの結果から、CKD 診療ガイド 2012 では、維持 Hb を 10~12 g/dL とした⁴⁾。現在、非糖尿病 CKD 患者群でダルベポエチンによる Hb 9~11 g/dL と 11~13 g/dL を比較する PREDICT 試験が行われており、腎性貧血の目標 Hb 値を決定する最後の試験としてその結果が期待される。

心血管イベントのマーカーとしての FGF23

FGF23 は PTH とともにリン排泄を促進する骨から分泌される新しいホルモンとして注目されている。最近、FGF23 が心不全と関連する可能性が指摘され、注目されている。CKD 患者は心血管イベント発症率が高いことがわかっていたが、腎機能低下とともに起こる高リン血症が FGF23 の分泌を増加させ、その結果、左室肥大を起こす可能性が示唆されている⁴⁰⁾。またわが国においても、前向きコホート研究で FGF23 が心血管イベント発症の予測因子であることが示されている⁴¹⁾。FGF23 はリン制限食で低下することも示されている⁴²⁾。CKD 診療ガイド 2012 では、Ca, P, PTH の管理目標を基準値以内とし、特に血清 P 値 4.5 mg/dL 未満になるように治療することを勧めている。

CKD 患者における抗血小板療法

深部静脈血栓症(VTE)は 1,000 人年当たり 1.5 程度と報告されているが、CKD 患者にはさらに高率に VTE が発症する可能性がある。5 件のコホート研究のメタ解析から、GFR の低下、アルブミン尿の増加に比例して、超音波、静脈造影、あるいは肺塞栓症の発症で定義した VTE は、eGFR 100 mL/min/1.73 m²を対照とすると、eGFR 60 mL/min/1.73 m²では HR1.31、eGFR 45 mL/min/1.73 m²では HR1.82、eGFR 30 mL/min/1.73 m²では HR1.95 となり、腎機能の低下とともに VTE のリスクが上昇し、CKD ステージ G3b 以上では VTE のリスクが 2 倍高くなることが示されている。また、尿アルブミン(mg)/尿 Cr(g)比(ACR)も ACR5 を対照とすると、ACR30 で HR1.34、ACR300 で HR1.60、ACR1,000 で HR1.92 と、尿蛋白が増加するにつれて VTE は増加し、1 g のアルブミン尿ではリスクは約 2 倍になった。eGFR とアルブミン尿はそれぞれ独立したリスクファクターであることが示されている⁴³⁾。

CKD 患者の抗血小板療法の有効性を検討した 20,942 例のメタ解析も報告されており、急性冠症候群患者では全死

亡あるいは心血管死亡を抑制することはできないが、安定した心血管疾患患者の心筋梗塞の発症を有意に抑制できることが報告されている。しかしながら、抗血小板薬で脳卒中を抑制することはできなかった。副作用としては、軽度の出血が認められるが、抗血小板療法による効果が副作用を上回る可能性がある結論されている⁴⁴⁾。

デンマークの心房細動を合併する CKD 患者の 10 年間の脳卒中、心筋梗塞、死亡の発症率が報告され、脳卒中または血栓塞栓症の発症は非 CKD 患者が 3.6%であるのに対して、CKD 患者では 6.4%であった。一方、心筋梗塞は非 CKD 患者には 1.8%であったが、CKD 患者には 5.8%に発症し、心房細動を合併する CKD 患者では心血管疾患の合併率が高い。非透析 CKD 患者で心房細動があると、CKD ではない心房細動患者に比較して、脳卒中のリスクは HR 1.49 になる。このような患者に対するワルファリン、アスピリン、および両者併用の有効性が報告された。脳卒中のリスクは、ワルファリンで治療することにより HR 0.84 と減少したが、アスピリンでは HR 1.25 と有効ではなかったことが示されている⁴⁵⁾。ワルファリンとアスピリンの併用では HR 0.76 とさらに低下するが有意ではなかった。一方、出血のリスクはワルファリンによって増加し、高齢者で有意に高い。今後、CKD 患者におけるキサパンによる有効性と出血のリスクが評価されることを期待する。

多発性嚢胞腎に対する新しい治療

多発性嚢胞腎 (PKD) は、遺伝性の難治性疾患で、多発する嚢胞により腎臓が腫大し多くが末期腎不全に至る。パソプレッシンの阻害薬であるトルバプタンが PKD 患者の腎臓の腫大を抑制し、また、腎機能低下を抑制することが示された⁴⁶⁾。今後、末期腎不全への進展を阻止できるか、いわゆる透析導入の減少を今後の長期の成績が期待される。

球状活性炭の有効性

球状活性炭 (クレメジン) の CKD 患者に対する有効性に関して、欧米で行われた RCT (EPPIC-1, EPPIC-2) がアメリカ腎臓学会にて報告された⁴⁷⁾。男性は SCr 値 2.0~5.0 mg/dL、女性は 1.5~5.0 mg/dL で、尿蛋白 0.5 g/gCr 以上の CKD 患者にクレメジン 9 g またはプラセボを投与し、3 年間フォローアップされている。ベースラインの成績は、

40%が糖尿病、85%が ACE 阻害薬または ARB を服用していた。Cr 2 倍化、透析導入、腎移植を複合エンドポイントとすると、クレメジンの使用によりエンドポイントに至る HR 1.03 であり有効性は認められなかった。クレメジン群のコンプライアンスの悪さ、北米において SCr 5.0 mg/dL 未満で行われるなど早期の透析導入が行われたことなどもあるが、一次エンドポイントに差はなかった。しかし、80%以上の服薬で、尿蛋白 1 g/gCr 以上、血尿陽性患者によるサブ解析では HR 0.74 と腎機能低下を抑制できる可能性も示唆されている。これまで、CAP-KD⁴⁸⁾においても一次エンドポイントで差がなかったことから、わが国において再度有効性を確認する必要がでてきた。

バルドキシロンメチル (bardoxsolone methyl)

Nrf 2 活性化薬であるバルドキシロンメチル (BM) が、糖尿病性腎症患者の GFR を上昇させる可能性が第 II 相臨床試験にて示された⁴⁹⁾。

CKD に対する治療薬で腎機能の直接の改善を示すものはこれまでになく、大いに注目され、2,000 名がエントリー登録した第 III 相試験ならびにわが国での第 II 相試験が開始された。しかしながら、試験開始後、バルドキシロンメチル投与群で水分貯留に関連する可能性のある重篤な有害事象が高頻度で発現していることが認められたため、2012 年 10 月に試験は中止されている。バルドキシロンメチルの GFR 上昇の機序については不明であるが、正常ラットのアンジオテンシン II の作用を減弱させるという報告⁵⁰⁾がある一方、糖尿病ラットの糸球体障害が増悪したとの報告もある⁵¹⁾。今後、詳細な報告を待ちたい。

おわりに

「CKD この一年」という内容で CKD に関連する臨床研究を中心に記載した。保存期 CKD に関するトピックスを 2011 年の後半から 2012 年末までカバーしたつもりであるが、非才のため、見落としている重要な事項があると思われるが、ご容赦願いたい。

2012 年は CKD に関する多くのガイドラインが出版された年であった。筆者は CKD 診療ガイド 2012 の改訂委員長を依頼されたときから、できるだけ具体的な数値を示すことにより CKD の診療の標準化を行いたいと考えてきた。しかしながら、個人個人に合った最適の治療を行うことに勝る治療はないことを改めて思い知らされた。それでも腎

臓学会としてエビデンスに基づいた診療の指針を示すことは重要であるし、エビデンスが不足している場合はコンセンサスによって数値化することも必要である。これらの目標値の妥当性は、その後の臨床研究により評価されるべきであり、ガイドライン作成時の至適であろうと思われる数値を提示することが作成者の責務であると考えている。これからの、既存の診療を超える新たな治療や、新たなバイオマーカーが発見され、CKD 診療が進歩することを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 (Supple 1) : S1-S266.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80(1) : 17-28.
- 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド 2012. 東京：東京医学社, 2012.
- Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. GFR Estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012 Aug 11.[Epub ahead of print]
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 (9731) : 2073-2081.
- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, Gansevoort RT. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1341-1352.
- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1331-1340.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 80 (1) : 93-104.
- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J ; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Wright J, Appel L, Greene T, Levin A, Djurdjev O, Wheeler DC, Landray MJ, Townend JN, Emberson J, Clark LE, Macleod A, Marks A, Ali T, Fluck N, Prescott G, Smith DH, Weinstein JR, Johnson ES, Thorp ML, Wetzels JF, Blankstijn PJ, van Zuilen AD, Menon V, Sarnak M, Beck G, Kronenberg F, Kollerits B, Froissart M, Stengel B, Metzger M, Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Heerspink HJ, Brenner B, de Zeeuw D, Rossing P, Parving HH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1331-1340.
- Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976 ; 2(7999) : 1326-1328.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985 ; 33(4) : 278-285.
- Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, Toto RD, Wang X, Wright JT Jr, Greene TH. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59(4) : 504-512.
- Hu B, Gadegbeku C, Lipkowitz MS, Rostand S, Lewis J, Wright JT, Appel LJ, Greene T, Gassman J, Astor BC. Kidney function can improve in patients with hypertensive CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23(4) : 706-713.
- 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイド. 東京：東京医学社, 2007.
- 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京：東京医学社, 2009.
- Becker GJ, Wheeler DC, et al. KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl)
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Böhm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009 ; 27(7) : 1360-1369.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J*

- Am Soc Nephrol 2005 ; 16(7) : 2170-2179.
19. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010 ; 304(1) : 61-68.
 20. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1257-1262.
 21. Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. An angiotensin II receptor blocker-calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high-dose angiotensin II receptor blockade alone. *Kidney Int* 2012 ; 10. doi : 10.1038/ki.2012.326.[Epub ahead of print]
 22. Imai E, Abe K. Blood pressure drop in summer may cause AKI with irreversible reduction of GFR. *Clin Exp Nephrol* (in press).
 23. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients : an INVEST substudy. *Am J Med* 2010 ; 123(8) : 719-726.
 24. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH) : a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 375(9721) : 1173-1181.
 25. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365(25) : 2366-2376.
 26. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545-2559.
 27. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-2572.
 28. Duckworth M, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 129-139.
 29. Nakao K, Uzu T, Araki S, Deji N, Chir-Kanasaki M, Araki H, Isshik K, Sugimoto T, Kawai H, Nishio Y, Kashiwagi A, Maegawa H. Arterial stiffness and renal impairment in non-proteinuric type 2 diabetes patients. *J Diabetes Invest* 2012 ; 3 : 86-91.
 30. Nakao K, Uzu T, Kida Y, Yamauchi A, Kume S, Isshiki K, Araki S, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H, Kikawa R. The effects of blood pressure control levels on the renoprotection of type 2 diabetic patients without overt proteinuria *J Am Soc Hyperten* 2012 ; 6(2) : 124-131.
 31. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, Makino H. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy : a multi-centre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011 ; 54(12) : 2978-2986.
 32. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Armbrrecht J, Pfeffer MA. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 ; 13(3) : 387-393.
 33. McMurray JJ, Parfrey PS et al : KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl)
 34. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially nondiabetic patients. *Nephron* 1997 ; 77 : 176-185.
 35. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 548-554.
 36. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-2098.
 37. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361(21) : 2019-2032.
 38. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355(20) : 2071-2084.
 39. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantage in the renal function of the non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012 ; 16 : 529-540.
 40. Faul et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4393-4408.
 41. Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012 ; 50(6) : 1266-1274.
 42. Sigrist M, Tang M, Beaulieu M, Espino-Hernandez LEG, Djurdjev O, Levin A. Responsiveness of FGF-23 and mineral metabolism to altered dietary phosphate intake in chronic kidney disease (CKD) : results of a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 28 : 161-169.
 43. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA, Lutsey PL, Brækkan SK, Veeger NJ, Brodin EE, Meijer K, Sang Y, Matsushita K,

- Hallan SI, Hammerstrøm J, Cannegieter SC, Astor BC, Coresh J, Folsom AR, Hansen JB, Cushman M. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism : pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 2012 ; 126(16) : 1964-1971.
44. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, Copetti M, Graziano G, Tognoni G, Jardine M, Webster A, Nicolucci A, Zoungas S, Strippoli GF. : Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 156(6) : 445-459.
45. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367(7) : 625-635.
46. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS : Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012[Epub ahead of print]
47. Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E. EPPIC : Results from 2 phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trials of AST-120 in adults with CKD. American Society of Nephrology poster SA-PO1106, 2012.
48. Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K. Effect a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD : a multicenter, randomized, control trial. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 459-467.
49. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365(4) : 327-336.
50. Ding Y, Stidham RD, Bumeister R, Trevino I, Winters A, Sprouse M, Ding M, Ferguson DA, Meyer CJ, Wigley WC, Ma R. The synthetic triterpenoid, RTA 405, increases the glomerular filtration rate and reduces angiotensin II-induced contraction of glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2012 Dec 12. doi : 10.1038/ki.2012.393.[Epub ahead of print]
51. Zoja C, Corna D, Nava V, Locatelli M, Abbate M, Gaspari F, Carrara F, Sangalli F, Remuzzi G, Benigni A. Analogues of bardoxolone methyl worsen diabetic nephropathy in rats with additional adverse effects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 Nov 7.[Epub ahead of print]