

# 5

## CKD と高血圧・心血管合併症

### ステートメント

#### ① CKD における高血圧 **グレードA** **レベル①**

CKD では高血圧を合併する頻度が高く、高血圧はCKDの進行やCVDの発症リスクとなる<sup>1,2)</sup>。CKD における降圧療法は CKD の進行を抑制し、CVD の発症や死亡のリスクを軽減する<sup>3)</sup>。

#### ② CKD 患者の血圧測定 **グレードA** **レベル④**

外来血圧のみならず、起床時と就寝前の家庭血圧を測定し評価することが望ましい<sup>4,5)</sup>。

#### ③ CKD の降圧目標 **グレードA** **レベル①**

降圧目標として、尿蛋白 1 g/日未満の場合には 130/80 mmHg 未満が、1 g/日以上の場合には 125/75 mmHg 未満が推奨される<sup>3,6,7)</sup>。

#### ④ 降圧薬の選択

①降圧薬は、原則として RA 系阻害薬 (ACEI もしくは ARB) を第一選択薬とする<sup>8,9)</sup>。

**グレードA** **レベル①**

②降圧目標の達成には、第二選択薬(利尿薬や Ca 拮抗薬)との併用療法を考慮する<sup>10,11)</sup>。

**グレードA** **レベル②**

#### ⑤ CKD と CVD

① CKD は脳卒中を含む CVD の独立した危険因子である<sup>12-18)</sup>。 **グレードA** **レベル②**

②蛋白尿は微量アルブミン尿の段階から CVD の危険因子であり、積極的に減少をめざす<sup>13,14,19-22)</sup>。 **グレードA** **レベル②**

## 解 説

### 1 CKD と高血圧の関連

高血圧はCKDの原因となり、CKDの病態を悪化させる一方、CKDが高血圧の原因ともなり、CKDと高血圧には密接な関係がある。実際、MRFIT研究や近年の地域住民を対象とした前向きコホート研究では、男女を問わず高血圧は末期腎不全の発症リスクであった<sup>23-27</sup>。収縮期血圧が10 mmHg上昇するごとに末期腎不全の発症は20~30%上昇し<sup>26</sup>、また10年間でステージ1, 2のCKDを発症する危険率は、軽症高血圧では21~67%、中等症高血圧以上では73~117%上昇する<sup>27</sup>。さらにCKDを伴わない高血圧患者を対象とした観察研究でも、降圧が不十分な患者では腎機能障害が進行した<sup>28</sup>。したがって、高血圧の早期発見と適切な降圧治療により、CKDの進行と末期腎不全への進展を予防することが重要となる。

### 2 CKD 患者の血圧測定

CKDでは血圧日内変動がnon-dipper型となり<sup>29, a)</sup>、non-dipper型高血圧はCVDのリスクとなる<sup>30-32</sup>。また、夜間血圧は外来血圧よりCVDリスクを反映する<sup>33-35</sup>。そのため、CKDの血圧管理においては夜間血圧を重視すべきであるが、24時間血圧測定を頻回に行うことは困難なため、外来血圧に加えて家庭血圧を測定し、24時間血圧の代用として評価する<sup>36</sup>。家庭血圧の測定は、白衣高血圧や仮面高血圧を除外するとともに、CKDの進行予測にも有用である<sup>4, 5)</sup>。さらに家庭血圧の測定は患者に病識を持たせることになり、自己管理の基本となる。毎日、少なくとも起床後1時間以内(排尿後、朝食前)と就寝前の2回、座位で1~2分間の安静の後に測定する。

### 3 CKD における降圧目標

CKDにおける降圧療法の目的は、CKD進行の抑制およびCVD発症リスクや死亡リスクの軽減である<sup>3)</sup>。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<sup>23</sup>。糖尿病性腎症の観察研究では、収縮期血圧が低いほどCVD合併や死亡の少ないことが示されている<sup>37</sup>。

CKD患者の降圧療法に関する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が抑制されていた<sup>3)</sup>。非糖尿病のCKD患者を対象としたMDRD研究では、降圧目標140/90 mmHg未満に比較し、125/75 mmHg未満では蛋白尿の増加が抑制され、さらに尿蛋白1 g/日以上患者では腎機能障害の進行が抑制された<sup>6, 38-40)</sup>。ACEIの有無、降圧レベル、蛋白尿がCKDの進行に及ぼす影響を検討した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、収縮期血圧120~129 mmHgと120 mmHg未満の間には有意差を認めなかった<sup>7)</sup>。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<sup>7)</sup>。一方、尿蛋白1 g/日以上を有する非糖尿病のCKD患者を対象としたREIN-2研究では、あらかじめACEIによる拡張期血圧90 mmHg未満への降圧治療を行っておくと、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬追加投与による130/80 mmHg以下への厳格な降圧療法を行っても、末期腎不全のリスクはそれ以上減じなかった<sup>41)</sup>。

CKDにおける降圧療法により、CVD発症リスクや死亡リスクも軽減される。MDRD研究の長期予後報告では、目標血圧140/90 mmHg未満に比較して125/75 mmHg未満への降圧治療により、

腎不全発症および全死亡のリスクが軽減した<sup>38)</sup>。また、CKD 患者を含む本態性高血圧患者を対象とした HOT 研究のサブ解析では、CKD 患者においても拡張期血圧 80 mmHg 未満が CVD 発症リスクの減少に重要であった<sup>42)</sup>。

以上より、CKD 患者の降圧目標として、CKD 進行の抑制および CVD 発症リスクや死亡リスクの軽減の観点から、130/80 mmHg 未満が推奨される。特に尿蛋白が 1 g/日以上の場合には、さらに低い 125/75 mmHg 未満を降圧目標とすべきである<sup>3, 6, 7)</sup>。

なお降圧療法による蛋白尿減少効果については、収縮期血圧 120 mmHg 未満への降圧が、微量アルブミン尿や蛋白尿の減少<sup>43-45, b)</sup>に有効であった。蛋白尿は CVD の発症リスクであり<sup>19, 20)</sup>、積極的降圧は直接的、もしくは蛋白尿の減少を介して間接的に CVD 発症リスクを減少させる<sup>43, 46)</sup>可能性がある。ただし、過度の降圧（収縮期血圧 110 mmHg 未満）は腎機能を悪化させる恐れがあり、注意が必要である<sup>7)</sup>。

## 4 CKD と CVD の関連性

蛋白尿は CKD 進行の指標であり、リスクでもある<sup>43)</sup>。蛋白尿は微量アルブミン尿の段階から CVD の発症リスクであり<sup>19, 20, 47-49)</sup>、RENAAL 研究<sup>21)</sup>や LIFE 研究<sup>22, 50)</sup>でも達成された蛋白尿レベルが CVD 発症リスクと関連した。CKD のステージが進むにつれ、CVD による死亡率が増す<sup>51)</sup>。したがって、CKD 進行抑制のみならず CVD 発症リスクや死亡リスクの減少のために、微量アルブミン尿、蛋白尿を減少させる降圧治療が推奨される。なお、CKD は脳卒中の発症に影響する重要な因子であることが示されており<sup>15-17)</sup>、本ガイドラインでは CVD を脳卒中を含めた概念として取り扱う。

## 5 CKD への降圧薬の選択

### 1. RA 系阻害薬

CKD 患者における降圧には、原則として RA 系阻害薬 (ACEI もしくは ARB) を第一選択薬として用いる<sup>18)</sup>。RA 系阻害薬はいかなるステージの糖尿病性腎症でも、その進行を抑制する<sup>52-60)</sup> (第 8 章糖尿病性腎症を参照)。非糖尿病性 CKD でも RA 系阻害薬は用量依存性に蛋白尿を減少させ、腎機能障害の進行を抑制する<sup>8, 18, 61-64)</sup>。ACEI と ARB の優劣は明らかではないが、両者の併用療法は蛋白尿の減少に有効である<sup>9, 45, 65, 66)</sup>。ただし CVD のハイリスク患者を対象とした ONTARGET 研究において<sup>67, 68)</sup>、併用療法群では CVD の発症リスクは単独治療群と同等で、腎機能障害の進行などの副作用が有意に増加しており、注意が必要である。

Ca 拮抗薬との比較では、BENEDICT<sup>69)</sup>、AASK 研究<sup>70-72)</sup>においては ACEI が、MARVAL<sup>53)</sup>、IDNT<sup>57)</sup>、JLIGHT<sup>73)</sup>、SMART 研究<sup>74)</sup>においては ARB が蛋白尿の減少や腎機能障害の進行抑制に優れていることが示され、RA 系阻害薬には降圧効果以外の作用が想定されている<sup>39)</sup>。

高 K 血症に注意を要するものの、十分な RA 系阻害のため抗アルドステロン薬を追加すると、さらに蛋白尿が減少する<sup>75, 76)</sup>。ただし、抗アルドステロン薬は糖尿病性腎症および CCr 50 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満の CKD 患者には禁忌である。

蛋白尿減少や CVD の発症抑制の観点から、高血圧を合併しない CKD においても RA 系阻害薬を投与すべきである<sup>340, 43)</sup>。収縮期血圧 110 mmHg 未満では腎機能予後が不良とする報告もあり<sup>7)</sup>、CKD における過剰降圧には注意する。

### 2. 利尿薬

降圧目標の達成には、平均 2~3 剤の多剤併用が必要である<sup>3)</sup>。利尿薬は第二選択薬として使用される。CKD の多くは食塩感受性高血圧を呈するため、尿中 Na 排泄を促進する利尿薬は CKD 患者の降圧に優れ<sup>77, a)</sup>、また CKD に合併する

CVD の発症も抑制する<sup>78)</sup>。GUARD 研究では 2 型糖尿病性腎症患者を対象として、ACEI を基礎薬とした利尿薬併用群と Ca 拮抗薬併用群を比較し、微量アルブミン尿は利尿薬併用により有意に減少したが、顕性アルブミン尿の減少に両群間で有意差は認められなかった<sup>79)</sup>。利尿薬の降圧作用は少量で発揮され、副作用は用量依存性に増加するため可能な限り低用量で用いる<sup>10)</sup>。ステージ 1~3 の CKD ではサイアザイド系利尿薬を、またステージ 4, 5 の CKD ではループ利尿薬を使用する<sup>80, 81)</sup>。ループ利尿薬単剤で体液量コントロールが困難であれば、サイアザイド系利尿薬を併用する<sup>82, c)</sup>。

### 3. Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬も第二選択薬として使用される。特に腎機能障害の進行抑制のためには、蛋白尿の減少効果が示されている Ca 拮抗薬が推奨される<sup>83-85)</sup>。十分な降圧効果と CVD の発症抑制効果が認められる Ca 拮抗薬<sup>78, 86-90)</sup>も、IDNT 研究においては 2 型糖尿病における腎症患者に対してプラセボとの間に有意差を認めなかった<sup>357)</sup>、GUARD 研究において ACEI との併用療法は ACEI と利尿薬の併用療法に比較し拡張期血圧を有意に低下させ、また顕性アルブミン尿を同等に減少させており<sup>79)</sup>、有用と考えられる。

その他の長時間作用型のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬および非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬にも有用性が報告されている<sup>91-97)</sup>。正常血圧の 2 型糖尿病患者を対象として、ACEI と長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を比較した 5 年間の研究では、プラセボ群に比較してアルブミン尿の増加、網膜症の進行および CVD の発症を同等に抑制した<sup>92)</sup>。また、日本人の本態性高血圧患者を対象として、ARB の増量群と ARB と長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬との併用群を比較した研究では、後者で降圧および微量アルブミン尿の抑制効果が優れていた<sup>93)</sup>。一方、2 型糖尿病性腎症患者の微量アルブミン尿に対し、ACEI 単独療法と非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗

薬との併用療法間に有意差は認められなかった<sup>369)</sup>、顕性アルブミン尿に対しては併用療法が有意に減少させた<sup>96)</sup>。

## 6 降圧の実際

CKD 患者においても降圧薬投与に加えて塩分制限や運動療法が重要なのは、非 CKD 患者と同様である(第 3 章 CKD と生活習慣、第 4 章 CKD と栄養を参照)。そのうえで 130/80 mmHg 未満への降圧が目標となるが、急激な降圧は腎機能を悪化させる危険があり、降圧薬は低用量から慎重に開始して緩徐に最大用量をめざす。また、両腎動脈狭窄や虚血性腎症の場合、RA 系阻害薬による腎機能障害を生じる可能性があり、注意を要する(第 12 章動脈硬化性腎動脈狭窄症を参照)。

ステージ 3~5 の CKD においても、ACEI は末期腎不全への進行を抑制する<sup>8, 55, 61, 98-102)</sup>。RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制は、投与前の腎機能障害が高度なほど効果が大きい<sup>103)</sup>。血清 Cr が投与前値の 2 倍に達してからも ARB を継続投与すると、末期腎不全への進行が 30% 抑制され<sup>58)</sup>、また、ACEI の長期投与(平均 3 年間)により蛋白尿が消失し、腎機能障害の進行が抑制され、さらには回復に転じるとする報告もある<sup>104)</sup>。したがって、RA 系阻害薬は副作用がない限り CKD のステージにかかわらず継続投与が推奨される。

## 7 腎保護効果の指標

降圧療法による CKD の進行抑制効果の指標は、蛋白尿減少(6 カ月以内の 30% 以上減少)と投与開始直後の GFR の軽度低下(4 カ月以内の血清 Cr にして 30% までの上昇)である。達成された蛋白尿の減少レベルは、その後の長期腎機能予後の指標となる<sup>8)</sup>。RA 系阻害薬の開始 1 カ月目で蛋白尿が半減すると、6 カ月以降の腎機能障害の進行が抑制される<sup>86, 105)</sup>。また、RA 系阻害薬投与初期の GFR 低下も長期間の腎機能予後の指標となる<sup>106)</sup>。ステージ 3~5 の CKD 患者を対象とした

RCT のメタ解析では、投与前の血清 Cr が 1.4 mg/dL 以上の場合、1.4 mg/dL 未満に比較し ACEI 投与は腎機能障害の進行を 55~75% 抑制し、ACEI 投与開始早期(2 カ月以内)の血清 Cr の上昇は、その後の腎機能障害の進行抑制の指標となった<sup>107)</sup>。

## 8 CKD 進行抑制による CVD 発症抑制効果

CKD 自体が独立した CVD の危険因子であり、CKD の進行に伴って CVD による死亡が増加し<sup>12, 13)</sup>、特に末期腎不全では CVD 発症率が高くなる<sup>14, 51, 108)</sup>。CKD では末期腎不全のリスクよりも、CVD による死亡リスクが上回る<sup>109)</sup>。したがって、CKD の進行抑制は CVD の発症を抑制し、生命予後を改善させる可能性がある<sup>110)</sup>。CKD には CVD の危険因子である高齢、高血圧、喫煙、糖尿病や脂質異常症を認めることが多く、これらの CVD 危険因子数が多いほど腎機能障害の進行も

高度となる<sup>111)</sup>。さらに CKD では蛋白尿、尿毒素の蓄積や貧血、CKD-MBD、炎症や低栄養状態なども CVD の危険因子と考えられ、また、メタボリックシンドロームの合併も多い<sup>112-114)</sup>。したがって CKD 患者では、非 CKD 患者と同様に CVD の危険因子に対するマネージメントが、CVD の発症抑制および生命予後を改善させる可能性がある。

HOPE 研究のサブ解析では<sup>47)</sup>、ACEI の投与により CVD の発症を非 CKD 患者と同レベルにまで抑制した。この CVD の発症抑制効果は、CKD のステージが進んだ患者でより明らかに認められた。ステージが進んだ CKD 患者における CVD の発症抑制効果は、ARB でも認められている<sup>58, 115)</sup>。

以上より、腎機能障害の進行抑制のみならず CVD の発症予防のためにも、RA 系阻害薬は CKD のステージにかかわらず継続投与が推奨される。

## アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Shulman NB, Hypertension 1989 RCT レベル②	高血圧のある30~69歳の米国人10,940例	5年間追跡。高血圧について stepped-care と referred-care に無作為にランダム割り付け。主要エンドポイントは全死亡、二次エンドポイントは心・脳・腎疾患	1) ベースラインの Cr 1.7 mg/dL 以上では8年後の死亡率が1.7 mg/dL 未満の3倍 2) 腎機能が低下したのは5年間当たり stepped-care 21.7/1,000, referred-care 24.6/1,000, ベースラインの Cr 1.5~1.7 mg/dL の対象では stepped-care 113.3/1,000, referred-care 226.6/1,000 ( $p < 0.01$ )。Cr 1.7 mg/dL 以上では stepped-care が referred-care よりも Cr が低下 3) 男性・黒人・高齢・ベースライン拡張期血圧が腎機能低下の危険因子であった。 4) Cr 上昇は死亡の独立した規定因子であった。
2. Walker WG, JAMA 1992 MRFIT 研究 RCT レベル②	Multiple Risk Factor Intervention Trial のうち、拡張期血圧 90 mmHg 以上の血圧無治療米国人男性 5,524 例(黒人 463 例)	高血圧積極治療群と通常降圧群に無作為割り付け。1/血清 Cr の傾きを腎機能の指標として平均7年間追跡	降圧が同等でも、白人よりも黒人のほうが腎機能は低下した( $p < 0.001$ )。腎機能低下の危険因子は収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、高齢であった。積極降圧と通常降圧に腎機能低下の差はなかった。両群併せて拡張期血圧 < 95 mmHg 達成者は腎機能が安定・改善したが、拡張期血圧 > 95 mmHg では腎機能は悪化した。黒人では拡張期血圧低下が腎機能改善に影響しなかった。
3. Bakris GL, Am J Kidney Dis 2000 メタ解析 レベル①	JNC6 以前に報告された血圧ガイドラインで降圧目標 130/85 mmHg 未満とし観察期間3年以上の RCT 12 件	12 件の RCT をメタ解析し、それぞれのコアデータから至適降圧レベルを検証	治療開始4カ月までに Cr 3 mg/dL 未満ならば30%までの Cr の上昇は3年後の予後は良い。血圧 130/80 mmHg 未満が長期的 GFR 低下や CVD を抑制。尿蛋白が1 g/日より多く、腎機能低下があると 125/75 mmHg 未満が腎機能を保護。腎機能低下や CVD が増加するのは糖尿病の有無にかかわらず 127/83 mmHg であった。
4. Andersen MJ, Am J Kidney Dis 2005 横断研究 レベル④	平均年齢67歳の米国人 CKD 患者 232 例	CKD 患者に対して24時間血圧測定法(ABPM)による血圧測定(ABP)を施行。診察室血圧値(CBP)、家庭血圧値(HBP)と ABP の結果を比較	平均 ABP は、 $135.2 \pm 15.9 / 75.6 \pm 11.0$ mmHg であった。CBP の測定では仮面高血圧症例が 26~29% に認められたが、HBP では 13% であった。
5. Agarwal R, Kidney Int 2006 コホート研究 レベル④	平均67.4歳の米国人 CKD 患者 217 例	家庭血圧(HBP)、診療所で標準化された血圧測定(sCBP)、日常業務としての血圧測定(rCBP)を行い、平均3.5年追跡し、死亡および末期腎不全を予測する血圧測定方法を検討	75 例(34.5%)が死亡あるいは末期腎不全に達した。死亡および末期腎不全発症のリスクは、1-SD の収縮期血圧の上昇により、rCBP で 1.27 倍、sCBP で 1.69 倍、HBP で 1.84 倍上昇した。調整後も、1-SD の HBP の上昇は末期腎不全発症を 1.74 倍増加させた。HBP 値は、CKD 患者の死亡および末期腎不全発症の予測因子である。

論文コード	対 象	方 法	結 果
6. Peterson JC, Ann Intern Med 1995 MDRD 研究 RCT レベル②	インシュリン投与中・尿蛋白 10 g/日以上・肥満を除外した CKD 患者 840 例 (study A: GFR 25~55 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , たんぱく質摂取 0.9 g/kg/日以上, MAP 125 mmHg 以下, n=585, study B: GFR 13~24 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , MAP 125 mmHg 以下, n= 255)	study A,Bとも通常降圧 (60 歳以下は MAP 107 mmHg, 61 歳以上は MAP 113 mmHg 以下)と積極降圧 (通常降圧の 15 mmHg 低値), たんぱく質摂取は study A (通常 1.3 g/kg/日 vs. 低たんぱく質 0.58 g/kg/日), study B (低たんぱく質 vs. 超低たんぱく質 0.28 g/kg/日)とし, 血圧と降圧目標の 4 群に無作為割り付けし, GFR 低下率と蛋白尿減少を主要評価項目とした.	通常降圧 (140/90 mmHg 未満)に比して積極降圧 (125/75 mmHg 未満)が尿蛋白が 0.25g/日以上の CKD 患者の腎機能障害進行抑制をし, 特に尿蛋白 1 g/日以上の CKD 患者ではその効果が顕著であった.
7. Jafar TH, Ann Intern Med 2003 AIPRD 研究 メタ解析 レベル①	11 件の RCT (非糖尿病性 CKD 患者 1,860 例)	ACEI の有無・降圧レベル・蛋白尿が CKD の進行に及ぼす影響をみた 11 件の RCT (1977~1999 年に発表)をメタ解析. 血清 Cr の倍化もしくは腎不全を腎機能悪化と定義	収縮期血圧 110~129 mmHg および尿蛋白 2 g/日未満の管理が腎機能障害の進行を最も抑制した. 尿蛋白 1 g/日以上では, 収縮期血圧 130 mmHg 以上で腎機能が悪化し, 収縮期血圧 110~129 mmHg の管理が望ましい.
8. Jafar TH, Ann Intern Med 2001 メタ解析 レベル①	11 件の RCT (非糖尿病性 CKD 患者 1,860 例)	非糖尿病性の CKD について ACEI の有無で降圧療法を比較した 11 件の RCT (1977~1997 年)のメタ解析. ACEI 群は 941 例 (収縮期血圧 148 mmHg, 血清 Cr 2.3 mg/dL), 非 ACEI 群は 919 例 (収縮期血圧 149 mmHg, Cr 2.3 mg/dL) 平均観察期間 2.2 年	ACEI は収縮期血圧, 拡張期血圧, 蛋白尿とも有意に減少させた. ACEI は血圧, 尿蛋白で補正しても末期腎不全 [0.69 (95%CI 0.51-0.94)], 血清 Cr の倍化または末期腎不全 [0.70 (95%CI 0.55-0.88)] を抑制した. ACEI の腎機能障害進行抑制効果は尿蛋白 0.5 g/日以上の症例で顕著であった. ベースラインの血清 Cr と交互作用を示さず, すでに腎機能が低下していても ACEI は有効であった.
9. MacKinnon M, Am J Kidney Dis 2006 メタ解析 レベル①	21 件の RCT (対象患者 654 例)	ACEI 単独療法と ACEI+ARB 併用療法について血清 K, GFR, 血圧, 蛋白尿を比較 (21 件の RCT のメタ解析)	ACEI+ARB 併用は尿蛋白, 収縮期血圧, 拡張期血圧を減少させた. GFR に有意な変化はなかったが, 血清 K をわずかに (0.11 mEq/L) 上昇させた.
10. Law MR, BMJ 2003 メタ解析 レベル①	種々の降圧薬による降圧・副作用を検討した 354 件の RCT; 対象は必ずしも高血圧例に限定せず (降圧薬治療 40,000 例, 無治療 16,000 例)	サイアザイド系利尿薬, β 遮断薬, ACEI, ARB, Ca 拮抗薬を用いた 354 件の RCT について降圧の程度・副作用をメタ解析	治療前の血圧は 154/97 mmHg, 治療前の血圧が高いほど大きな降圧効果を認めた. 5 種類とも同等の降圧効果. サイアザイド系利尿薬, β 遮断薬, Ca 拮抗薬の副作用は用量依存性であったが, ACEI の副作用は投与量に依存せず. ARB の副作用は目立たなかった. 2 剤併用の降圧効果は相加的であったが, 副作用は予想よりも少なかった.
11. Marre M, J Hypertens 2004 NESTOR 研究 RCT レベル②	2 型糖尿病で本態性高血圧を有し微量アルブミン尿を認めた 570 例	利尿薬 (インダパミド) または ACEI (エナラプリル) に無作為割り付けし 52 週間観察. 降圧 (目標 140/85 mmHg) 不十分な場合アムロジピン・アテノロールを併用	アルブミン尿減少率はインダパミド群 35% (95%CI 24-43), エナラプリル群 39% (95%CI 30-47) と同等であった. 平均血圧の低下はインダパミド群 17, エナラプリル群 15 と同等であったが, 収縮期血圧低下はインダパミド群で大きかった.

論文コード	対 象	方 法	結 果
12. Anavekar NS, N Engl J Med 2004 VALIANT 研究 RCT レベル②	心不全, 左室収縮能低下を伴った急性心筋梗塞(発症後 0.5~12 日)で血清 Cr 測定された 14,527 例	追跡期間中央値 24.7 カ月. バルサルタン・カプトプリル・併用の 3 群に無作為割り付け. 主要エンドポイントは全死亡, 二次エンドポイントは CVD による死亡・うっ血性心不全・心筋梗塞再発・心停止からの蘇生・脳卒中およびこれらの複合アウトカム. GFR で 4 つのカテゴリー(< 45, 45~59.9, 60~74.9, > 75 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )に分類し解析	eGFR 低下は全死亡および CVD 合併の危険因子であった. eGFR 低下は腎不全と関連したが, CVD 合併症のほうかいはるかに多かった. eGFR < 81.0 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> では, 治療法に関係なく eGFR が 10 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 低下することに死亡および非致死的心筋梗塞のハザード比が 1.10 上昇した.
13. Irie F, Kidney Int 2006 コホート研究 レベル④	1993 年に健診を受けた茨城県住民から脳卒中・心疾患・腎疾患を除外した, 40~79 歳の日本人 91,432 例(男 30,764 例)	10 年間追跡. ベースラインの蛋白尿・血清 Cr・その他の心血管危険因子を交絡因子とした Cox 比例ハザードモデルで Cr や GFR 別に CVD の相対危険率を求めた.	CVD による死亡の相対危険率は, 蛋白尿陽性の場合, 陰性に比し男性で 1.38(1.05-1.79), 女性で 2.15(1.64-2.81). GFR 100 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上に比して 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満の場合は男性で 1.65(1.25-2.18), 女性で 1.81(1.39-2.36)であった. 蛋白尿陽性で腎機能低下を伴った場合, CVD による死亡のリスクは男性で 2 倍, 女性で 4~6 倍に増加した. 蛋白尿, 腎機能低下およびその両者の存在は CVD と全死亡の予測因子であった.
14. Go AS, N Engl J Med 2004 コホート研究 レベル④	1996~2000 年に総合健診システムで Cr を測定し, 透析や腎移植を受けていない, 平均 52 歳の米国人 1,120,295 例	平均追跡期間 2.84 年. eGFR と死亡・CVD イベント・入院の関連を検討	eGFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> で死亡のリスクは増し, そのハザード比 (95%CI) は GFR 45~59, 30~44, 15~29, < 15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> でそれぞれ 1.2(1.1-1.2), 1.8(1.7-1.9), 3.2(3.1-3.4), 5.9(5.4-6.5)であった. CVD イベントもそれぞれ 1.4(1.4-1.5), 2.0(1.9-2.1), 2.8(2.6-2.9), 3.4(3.1-3.8)であった. eGFR は CVD 発症, 入院, 死亡の独立した規定因子であった.
15. Abramson JL, Kidney Int 2003 ARIC 研究サブ解析 コホート研究 レベル④	ARIC 研究に参加した 13,716 例	CKD(ステージ 3~5)と貧血(Hb< 13 g/dL(男性), < 12 g/dL(女性))の脳卒中発症への影響を検討. 観察期間 9 年間	CKD は独立した脳卒中の危険因子であった. 特に貧血合併例にリスクの増加が著明であった.
16. Koren-Morag N, Neurology 2006 コホート研究 レベル④	慢性虚血性心疾患を有し, 血清 Cr レベルを測定し得た 6,685 例	虚血性心疾患を有するステージ 3~5 の CKD 患者における虚血性脳卒中および TIA 発症への影響を検討. 観察期間 4.8 ~ 8.1 年	慢性虚血性心疾患を有する患者において, CKD の合併は虚血性脳卒中および TIA のリスクを独立して 1.54 倍増加させた.
17. Nakayama M, Nephrol Dial Transplant 2007 Ohasama 研究サブ解析 コホート研究 レベル④	CCr と検尿所見を測定し得た日本人 1,977 例. 平均年齢 62.9 歳	CKD の脳卒中発症への影響を検討. 観察期間 7.76 年	CKD の存在は脳卒中のリスクとなり, CCr > 70 mL/分を基準とした際のハザード比は, CCr < 40 mL/分で 3.1, CCr 40~70 mL/分で 1.9 であった. また微量アルブミン尿の存在も脳卒中のリスクであった. (ハザード比 1.4)

論文コード	対 象	方 法	結 果
18. Casas JP, Lancet 2005 メタ解析 レベル①	2005年1月までに報告された降圧治療とCKDについての127件の研究における150群の比較を採用。糖尿病・非糖尿病患者のCKD 73,514例で65%が高血圧, GFR 86.9 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , 尿中アルブミン 603 mg/日	127件のRCTは血清Cr倍化・末期腎不全を主要エンドポイントとし1年以上の観察をしRA系阻害薬とプラセボを比較したもの(平均4.2年の追跡)	他の降圧薬に比してRA系阻害薬は血清Cr倍化のリスクを0.71(95%CI 0.49-1.04), 末期腎不全のリスクを0.87(0.75-0.99)とした。この効果は糖尿病ではみられず, また研究規模が大きくなるとALLHATの影響で減じた。プラセボに対するRA系阻害薬の血清Cr倍化・末期腎不全への影響は降圧に依存していた。ベースラインや介入後の血圧値が明示されず, 降圧も収縮期血圧の7 mmHgの低下での相対危険度を示しているだけであり, 降圧目標値はくみ取れない。
19. Gerstein HC, JAMA 2001 HOPE研究 コホート研究 レベル④	55歳以上でCVDの既往がある(5,545例)か糖尿病で少なくとも1つ以上のCVDリスクのある(3,498例)米国人・欧州人	平均追跡期間4.5年。主要エンドポイントをCVD発症, 全死亡, 心不全による入院とし, ベースラインのアルブミン尿の程度によってCVDのリスクを評価	微量アルブミン尿によるCVDイベントの相対危険率(95%CI)は1.83(1.64-2.05), 全死亡2.09(1.84-2.38), 心不全による入院は3.23(2.54-4.10)であった。結果は糖尿病と非糖尿病で同様であった。尿中アルブミン/Cr比が0.4 mg/mmoL 増えるごとにCVDイベントの相対危険率は5.9%増加した。
20. de Zeeuw D, Circulation 2004 RENAAL研究 RCT レベル②	RENAAL試験の対象である糖尿病性腎症を有する2型糖尿病の1,513例	平均追跡期間3.4年。無作為にロサルタンとプラセボに割り付け。治療前アルブミン尿レベル・治療によるアルブミン尿低下レベルとCVD複合イベント・心不全による入院との関連性をサブ解析	治療前アルブミン尿がCVDの最も強い予後予測因子であった。尿中アルブミン3.0 g/gCrでは<1.5 g/gCrに比してCVDのリスクが1.9倍, 心不全のリスクが2.7倍に増加した。治療6カ月間でアルブミン尿が50%減少すればCVDのリスクは18%, 心不全のリスクは27%減少した。
21. de Zeeuw D, Kidney Int 2004 RENAAL研究 RCT レベル②	RENAAL試験の対象である糖尿病性腎症を有する2型糖尿病の1,513例	平均追跡期間3.4年。無作為にロサルタンとプラセボに割り付け。ベースラインの尿中アルブミン排泄のレベル・降圧療法開始薬・治療後のアルブミン尿レベルの腎エンドポイント(血清Crの倍化・末期腎不全・死亡)への影響を降圧の程度とともに検討	治療前アルブミン尿が腎イベントの最も強い予後予測因子であった。尿中アルブミン3.0 g/gCrでは<1.5 g/gCrに比して腎エンドポイントへのリスクが5.2倍, 末期腎不全のリスクが8.1倍へ増加した。治療6カ月間でアルブミン尿が50%減少すれば腎エンドポイントのリスクは36%, 末期腎不全のリスクは45%減少した。ロサルタンは治療6カ月間でアルブミン尿を28%(95%CI 25-30)減少させたが, プラセボは4%(-1-8)増加した。
22. Ibsen H, Hypertension 2005 LIFE研究 RCT レベル②	心電図でLVHのある, 55~80歳の高血圧患者8,206例。除外基準は6カ月以内の心筋梗塞, 心不全, EF 40%未満, 血清Cr > 1.8 mg/dL	ロサルタン治療とアテノロール治療の2群に無作為割り付けし平均4.8年間追跡。主要複合エンドポイントはCVD死亡・非致命的脳卒中・非致命的心筋梗塞。尿アルブミン/尿Cr比(UACR)を要因としてエンドポイントを評価	UACR 0.5以下に比して3 mg/mmoL以上ではCVDエンドポイントは3~4倍増加した。治療前および1年後ともUACRの低い群に比し, 治療前後ともにUACRが高い群ではCVDイベントが5.5%から13.5%に増加した。この結果は治療による収縮期血圧に影響されなかった。
23. Klag MJ, N Engl J Med 1996 MRFIT研究 コホート研究 レベル④	1973~1975年にThe Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)に参加した, 35~57歳の米国人男性332,544例	1973~1975年にMRFITに登録した対象について, 1990年の末期腎不全の患者数, 腎疾患による死亡数を解析。平均追跡期間16年	末期腎不全に至ったか腎疾患で死亡したのは814例(15.6/100,000人・年)。年齢・人種・収入・糖尿病治療・心筋梗塞の既往・脂質異常症・喫煙によらず収縮期血圧, 拡張期血圧が末期腎不全発症の規定因子であった。120/80 mmHg未満と比べて, 210/120 mmHg以上の血圧の末期腎不全発症のリスクは22.1倍, 140/90 mmHg未満では1.9倍であった。
24. Klag MJ, JAMA 1997 コホート研究 レベル④	1973~1975年にThe Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)に参加した, 平均46歳の米国人男性332,544例	MRFIT研究に参加した対象者の基礎データを基に平均16年追跡調査し, 末期腎不全の発症リスクとなる要因を調査	年齢調整末期腎不全発症率は, 白人男性で13.9/100,000人・年であり, アフリカ系米国人では44.22/100,000人・年と, アフリカ系米国人で頻度が高かった。末期腎不全の高発症率と高血圧, 低収入が関連していた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
25. Reynolds K, J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	The China National Hypertension Survey Epidemiology Follow-up Study(CHEFS)に参加した40歳以上の中国人158,365例	血圧と末期腎不全の発症リスクを前向きに検討。平均観察期間8.3年	380例が末期腎不全を発症。基礎疾患は、糸球体腎炎が133例、糖尿病性腎症が62例、高血圧性腎硬化症が33例であった。末期腎不全発症性リスクは、120/80 mmHg以下を基準とすると、140~159/90~99 mmHgでは調整ハザード比が1.47、160/100 mmHg以上で2.6であった。糸球体腎炎患者における160/100 mmHg以上の調整ハザード比は3.4と高く、糸球体腎炎患者において高血圧が特に強いリスクとなることが示された。
26. Tozawa M, Hypertension 2003 コホート研究 レベル④	20~98歳の日本人98,759例(男性46,881例、女性51,878例)	1983年度に沖縄で集団健診を受診した対象者が、1983年から2000年間に沖縄で透析を導入されたか否かを検討	400例(男性231例、女性169例)が観察期間中に末期腎不全を発症した。末期腎不全発症の相対危険度は、非糖尿病性腎症によるものでは、収縮期血圧/拡張期血圧が10 mmHg上昇すると男性1.32/1.71、女性1.35/1.78に有意に高まった。また、糖尿病性腎症でも同様に収縮期血圧/拡張期血圧が10 mmHg上昇すると相対危険度が男性1.21/1.17、女性1.30/1.36に有意に高まった。
27. Yamagata K, Kidney Int 2007 コホート研究 レベル④	40歳以上の日本人123,764例(男性41,012例、女性82,752例) 平均年齢:男性61.8歳、女性58.3歳	10年間の観察を行い、ステージ1,2のCKDおよびステージ3~5のCKDを発症する予測因子を検討	経過期間中に4,307例がステージ1,2のCKD、19,411例がステージ3~5のCKDとなった。CKDの発症は、高血圧、糖尿病、年齢に加えて、肥満、喫煙、脂質異常症、低HDLコレステロール血症など、メタボリックな因子や血管リスクなどが独立した危険因子として関連していた。
28. Vupputuri S, Hypertension 2003 コホート研究 レベル④	腎機能障害のない米国人男性高血圧患者722例(黒人504例、白人218例)	追跡期間中央値7年の観察研究。観察開始期から毎年、血圧、血清Cr値を測定。年間の平均値を代表値として、血圧の程度と血清Cr、eGFRの変化の関係を検討	1-SDの収縮期血圧(18 mmHg)/拡張期血圧(10 mmHg)の上昇は、eGFRを0.92/0.83(mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年)低下させる。同様に1-SDの収縮期血圧(18 mmHg)/拡張期血圧(10 mmHg)の上昇は、軽度腎機能低下(血清Cr $\geq$ 0.6 mg/dL)発症の相対危険度を1.81/1.55に上昇させた。また軽度腎機能低下の発症リスクは、140/90 mmHg未満の症例に比較して、140~159/90~94 mmHgでは1.82、160/95 mmHg以上で5.21に上昇した。
29. Fukuda M, Kidney Int 2004 横断研究 レベル④	糖尿病・ネフローゼを除外し、腎生検で糸球体疾患と確定され、降圧薬・利尿薬の服用のない、平均年齢47歳の日本人CKD患者26例	対象をCCrで3群(16~62, n=9; 75~92, n=8;106~151 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> , n=9)に分け、high CCr群を対照群とし、腎機能と血圧の夜間/日中比の関係を解析	low CCr群、high CCr群のMAP夜間/日中比はそれぞれ0.91、1.00であった。MAPの夜間/日中比はGFRと負の相関(r = -0.49, p = 0.01)を示し、腎機能の低下につれ血圧日内リズムはnon-dipper化した。
30. Verdecchia P, Hypertension 1994 コホート研究 レベル④	イタリア人本態性高血圧患者1,187例、健常人205例	本態性高血圧と健常人にABPMを施行しCVD発症を検討。平均追跡期間3.2年	CVD発症は古典的リスクで補正すると正常血圧と白衣高血圧で差を認めなかった。白衣高血圧に比してdipper高血圧は3.7倍(95%CI 1.13-12.5)、non-dipperは6.26倍(95%CI 1.92-20.32)CVD発症が増した。年齢、性、糖尿病の有無、LVHで補正すると、CVD発症は女性ではdipperよりもnon-dipperで6.79倍(2.45-18.82)増加したが、男性では有意差を認めなかった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
31. Shimada K, Hypertension 1990 横断研究 レベル④	CVD イベントを自覚していない, 平均年齢 70 歳の日本人高齢者ボランティア 73 例	診察室血圧および ABPM と脳 MRI におけるラクナ梗塞や脳室周囲の高信号域の有無の関係について検討	ラクナ梗塞所見は診察室血圧とは関連なく, ABPM での平均血圧 (24 時間, 日中および夜間いずれも) と有意な相関関係を認めた. 脳室周囲の高信号域所見は ABPM での平均収縮期血圧 (特に夜間収縮期血圧) との関連を認めたが, 診察室血圧とは関連しなかった.
32. Ingelsson E, JAMA 2006 コホート研究 レベル④	心不全, 弁膜症, LVH のない, スウェーデン人高齢男性 951 例	追跡期間中央値 9.1 年. ABPM のパターンと, その後の心不全発症について検討. 主要エンドポイントは心不全による入院	70 例が心不全を生じた (8.6/1,000 人・年). 降圧薬・心不全リスク (心筋梗塞・糖尿病・喫煙・BMI・血清脂質) で補正すると夜間拡張期血圧が 9 mmHg 増す (ハザード比 1.26, 95%CI 1.02-1.55), non-dipper である (ハザード比 2.29, 95%CI 1.16-4.52) は心不全のリスクであった. 診察室血圧で補正しても non-dipper は心不全のリスクであった (ハザード比 2.21, 95%CI 1.12-4.36).
33. Staessen JA, JAMA 1999 Syst-Eur 研究 サブ解析 RCT レベル②	60 歳以上の欧州人, 無治療収縮期高血圧患者 808 例	追跡期間中央値 24 カ月. ニトレンジピン (415 例) とプラセボ (393 例) に無作為割り付け. 追加薬剤はエナラプリル, ヒドロクロロチアジド. 全死亡・CVD 死亡・脳卒中・心臓エンドポイントを主要評価項目とし, 診察室血圧および ABPM との関係を評価	死亡や CVD のリスク要因で補正すると, 診察室血圧収縮期血圧が 10 mmHg 高くても評価項目に悪影響しなかった (プラセボでは悪影響があった). プラセボ群では夜間収縮期血圧が日中収縮期血圧よりも CVD の良い予測因子であった. 血圧の夜/昼比が 10% 増すと CVD のリスクは 1.41 倍 (95%CI 1.03-1.94) であった. 治療群では診察室血圧も ABPM 血圧も CVD を規定しなかった.
34. Dolan E, Hypertension 2005 コホート研究 レベル④	アイルランド人の無治療高血圧患者 5,292 例	追跡期間中央値 8.4 年. 全死亡や各種死因とベースラインの ABPM の結果の関連を検討	性, 年齢, 危険因子, 診察室血圧で補正すると, ABPM の平均血圧が CVD 死亡の独立した規定因子であった. 収縮期血圧が 10 mmHg 上昇した際の CVD 死亡のリスク (95% CI) は日中収縮期血圧 1.12 (1.06-1.18), 夜間収縮期血圧 1.21 (1.15-1.27) であった. 拡張期血圧が 5 mmHg 上昇した際の CVD 死亡のリスク (95% CI) は日中拡張期血圧 1.02 (0.99-1.07), 夜間拡張期血圧 1.09 (1.04-1.13) であった. 日中血圧で補正しても夜間血圧は CVD 死亡のリスクであった.
35. Boggia J, Lancet 2007 IDACO 研究 コホート研究 レベル④	デンマーク, ベルギー, 日本, スウェーデン, ウルグアイ, 中国の平均年齢 56.8 歳の 7,458 例	追跡期間中央値 9.6 年. ABPM で測定された日中血圧, 夜間血圧, 収縮期血圧の夜間/日中比に対する CVD のハザード比を検討	夜間血圧は全死亡, CVD 死亡, 非 CVD 死亡を予見したが, 日中血圧は低い場合に非 CVD 死亡を予見するのみであった. 夜間/日中血圧比は全死亡および CVD イベントを予見した.
36. Segal R, Circulation 2005 PAMELA 研究 コホート研究 レベル④	ランダムサンプリングされた, 25~74 歳のイタリア人 2,051 例	平均 131 カ月追跡. CVD, non-CVD の致命的イベントと診察室血圧, 家庭血圧, ABPM の関連を検討	診察室血圧・家庭血圧・ABPM いずれも CVD 死亡や全死亡と関連したが, 拡張期血圧よりも収縮期血圧, 日中よりも夜間の血圧のほうが強い関連性があった. CVD リスクとの関連が強いのは診察室血圧 < 家庭血圧 < ABPM であった.
37. Adler AI, BMJ 2000 UKPDS 36 研究 コホート研究 レベル④	UKPDS に登録した 4,801 例のうちの 3,642 例	主要エンドポイントは糖尿病合併症や全死亡, 二次エンドポイントは心筋梗塞, 脳卒中, 下肢切断, 末梢血管病	収縮期血圧が 10mmHg 下がると全糖尿病関連合併症のリスクは 12% (95%CI 10-14%), 死亡 15% (12-18%), 心筋梗塞 11% (7-14%), 末梢血管合併症 13% (10-16%) 低下した.

論文コード	対 象	方 法	結 果
38. Sarnak MJ, Ann Intern Med 2005 MDRD 研究の 追跡調査 RCT レベル②	GFR 55 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下の非糖尿病性 CKD 患者 840 例	1989~1993 年に実施され、2000 年までの長期観察に関する報告。目標血圧は強化降圧群(平均血圧 92 mmHg 未満:432 例), 標準降圧群(平均血圧 107 mmHg:408 例)	十分な降圧療法は、非糖尿病性の CKD 患者の末期腎不全への移行を抑制する。
39. Klahr S, N Engl J Med 1994 MDRD 研究 RCT レベル②	18~70 歳の腎機能低下患者 840 例(血清 Cr 1.2~7.0 mg/dL(女性)・1.4~7.0 mg/dL(男性)), GFR 70 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満, MAP 125 mmHg 以下	study 1,2 とも通常降圧(60 歳以下は MAP 107 mmHg, 61 歳以上は MAP 113 mmHg 以下)と積極降圧(通常降圧の 15 mmHg 低値), たんぱく質摂取は study 1(通常 1.3 g/kg/日, vs. 低たんぱく質 0.58 g/kg/日), study 2(低たんぱく質 vs. 超低たんぱく質 0.28 g/kg/日)とし、血圧と降圧目標の 4 群に無作為割り付けし、GFR 低下や蛋白尿減少を主要評価項目とした。 平均観察期間 2.2 年	study 1 では GFR 低下とたんぱく質制限や降圧目標は関連しなかった。たんぱく質制限 + 積極降圧が通常たんぱく質 + 通常降圧に比して治療早期(4 月)に GFR 低下が速く、以後は緩やかとなった。study 2 で超低たんぱく質食は低たんぱく質食に比して GFR 低下が緩やかであったが、末期腎不全を遅らせたり死亡を遅らせたりはしなかった。Study1, 2 とも蛋白尿の多い患者で積極降圧が GFR 低下を緩やかとした。
40. Levey AS, J Am Soc Nephrol 1999 MDRD 研究 サブ解析 RCT レベル②	18~70 歳の腎機能低下患者 840 例(血清 Cr 1.2~7.0 mg/dL(女性), 1.4~7.0 mg/dL(男性), GFR70 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満, MAP 125 mmHg 以下	MDRD の第二報。study A, B とも通常降圧(60 歳以下は MAP 107 mmHg, 61 歳以上は MAP 113 mmHg 以下)と積極降圧(通常降圧の 15 mmHg 低値), たんぱく質摂取は study A(通常, 1.3 g/kg/日, vs. 低たんぱく質, 0.58 g/kg/日), study B(低たんぱく質 vs. 超低たんぱく質, 0.28 g/kg/日)とし血圧と降圧目標の 4 群に無作為割り付けし、GFR 低下や蛋白尿減少を主要評価項目とした点は第一報と同じだが、共変量に加える項目(PCK の有無・人種・ベースラインのトランスフェリン・HDL-C)を増やした。	PCK の有無・人種・ベースラインのトランスフェリン・HDL-C・MAP・たんぱく質摂取・ベースラインの GFR・達成した MAP を共変量とした回帰モデルで検討したところのたんぱく質摂取量は、GFR 低下を緩やかにし末期腎不全や死亡のリスクを減らした。第一報の超低たんぱく質食の効果もケト酸とアミノ酸の混合サプリのためではなかった。study A においても体重当たり 0.2 g/日のたんぱく質制限は GFR 低下を 9.6% 緩やかとした。
41. Ruggenenti P, Lancet 2005 REIN-2 研究 RCT レベル②	蛋白尿を有する非糖尿病病患者 335 例	末期腎疾患への進行抑制効果をラミプリル(ACEI)による通常降圧(拡張期血圧 < 90 mmHg)とフェロジピン(Ca 拮抗薬)併用による積極降圧群(収縮期血圧 < 130 mmHg かつ拡張期血圧 < 80 mmHg)で比較	ACEI 治療に Ca 拮抗薬を加えてより血圧を下げても腎不全への進行を抑制できなかった。RA 系阻害薬の腎機能保護効果には、Ca 拮抗薬と異なり降圧以外の作用が関与している。
42. Ruilope LM, J Am Soc Nephrol 2001 HOT 研究 サブ解析 コホート研究 レベル④	50~80 歳で、拡張期血圧 100~115 mmHg の本態性高血圧患者 18,790 例(26 カ国)	降圧目標拡張期血圧 90 mmHg 以下、85 mmHg 以下、80 mmHg 以下に割り付けた。降圧薬はフェロジピンを第一選択とした。ベースラインの血清 Cr と eGFR の CVD 発症への影響、および降圧療法の腎機能への影響を評価	血清 Cr 高値と eGFR 低値は CVD 発症および死亡の予測因子であった。3.8 年間の観察期間中、すべての降圧群で有意な腎機能障害の進行はなく、また腎機能正常患者と同等に降圧レベルに準じた CVD 発症抑制効果が認められた。
43. Estacio RO, Am J Hypertens 2006 RCT レベル②	顕性蛋白尿のない血圧 < 140/80~90 mmHg の 2 型糖尿病患者 129 例	対象を積極降圧(拡張期血圧 75 mmHg)と通常降圧(拡張期血圧 80~90 mmHg)とに無作為割り付け。バルサルタンを投与し尿中アルブミン排泄を検討	平均 1.9 年追跡。達成した血圧は積極降圧 118/75、通常降圧 124/80 mmHg(p < 0.001)であった。2 群間に CCr, 血清 Cr の差を認めなかった。年齢・HbA <sub>1c</sub> ・糖尿病罹病期間・ベースラインのアルブミン尿・性・人種で補正したアルブミン尿の減少は積極降圧群で大きかった(p=0.007)。

論文コード	対 象	方 法	結 果
44. Lewis JB, Am J Kidney Dis 1999 RCT レベル②	ACEIを投与された、血清 Cr 4.0 mg/dL 未満の1型糖尿病性腎症患者 129 例	I 群(目標平均血圧 92 mmHg 以下)とII 群(目標平均血圧 100~107 mmHg)に無作為に割り付け、2 年間以上観察	GFR の低下率および有害事象に両群間に有意差は認められなかったが、I 群では有意に蛋白尿が減少した。ACEI を基礎薬とする平均血圧 92 mmHg 以下への降圧療法は、I 型糖尿病性腎症の蛋白尿を減少させる。
45. Mori-Takeyama U, Clin Exp Nephrol 2008 非ランダム化比較研究 レベル③	ARB(カンデサルタン 4 mg/日を6カ月以上)投与下で、血圧 120/75 mmHg 以上、尿蛋白 0.3 g/日以上を呈する日本人慢性糸球体腎炎患者 86 例	A 群(カンデサルタン増量)とB 群(ベナゼプリル併用)に分け、3 年間観察	両群とも収縮期血圧 120 mmHg 以下に降圧され、GFR の低下では両群間に有意差は認められなかった。両群で有意な蛋白尿の減少が認められ、B 群の減少は A 群より有意に大きかった。ARB と ACEI の併用療法は、ARB 単剤療法に比べて慢性糸球体腎炎の蛋白尿を減少させる。
46. UKPDS study group, BMJ 1998 UKPDS 38 研究 RCT レベル②	平均 56 歳で、高血圧を有する2型糖尿病患者 1,148 例	降圧目標をカプトリル、アテノロールを用いて血圧 150/85 mmHg 未満とした群(n=758)と180/105 mmHg 未満とした群(n=390)に無作為に割り付けし、エンドポイントは糖尿病関連のイベント・死亡、全死亡とした。	達成した血圧は積極的降圧群 144/82、通常 154/87 mmHg (p < 0.0001)であった。糖尿病関連リスクは 24%(95%CI 8-38, p=0.0046), 糖尿病関連の死亡は 32%(6-51, p=0.019), 脳卒中は 44%(11-65, p=0.013)を減じた。全死亡は減じなかった。
47. Mann JF, Ann Intern Med 2001 HOPE 研究サブ解析 RCT レベル②	HOPE に登録された、血清 Cr 2.3 mg/dL 以下の患者 9,287 例	血清 Cr 1.4 mg/dL 以上 2.3 mg/dL 以下の腎機能低下群(n=980)と1.4 未満の腎機能正常群(n=8,307)について、主要エンドポイントを CVD 死、心筋梗塞、脳卒中として比較	主要エンドポイントの累積達成率は腎機能低下群で増し(22.2% vs. 15.1%, p < 0.001), 血清 Cr と正の相関をした。腎機能低下は古典的 CVD リスク・治療法とは独立した CVD の危険因子であった(HR 1.40, 95%CI 1.16-1.69)。蛋白尿は微量アルブミンレベルから CVD の危険因子であった。腎機能低下は CVD 発症率が糖尿病や陳旧性心筋梗塞患者と同程度に高く、ラミプリルは CVD 発症を腎障害のない集団と同レベルまで抑制した。この CVD 抑制効果は腎機能低下群でより強力に発揮された。
48. Böhm M, J Hypertens 2007 i-SEARCH 研究 コホート研究 レベル④	高血圧患者 21,050 例	主要評価項目: 試験紙法による微量アルブミン尿、高血圧合併症、CVD の危険因子について検討	微量アルブミン尿は男性・ウエスト径・収縮期血圧 120 mmHg 以上、拡張期血圧 100 mmHg 以上、CCr 50 mL/分以上、糖尿病、心不全、冠動脈病変、脳疾患、末梢血管病、呼吸困難・動悸の危険因子であった。冠病変を伴うほど微量アルブミン尿の頻度は増した。
49. Solomon SD, Circulation 2007 PEACE 研究 RCT レベル②	Prevention of Events with an ACE inhibitor (PEACE) に登録した収縮能の保たれた慢性冠疾患患者 2,977 例	トランドラプリルとプラセボに無作為に割り付け。平均 4.8 年追跡。尿中アルブミン/Cr 比(ACR)と eGFR や予後を検討	ベースラインでは ACR は正常であった。ベースラインの eGFR や他の共変量と独立して、ACR 高値は、たとえ正常であっても全死亡(p < 0.001)や CVD 死亡(p=0.01)の危険因子であった。経過中の ACR 増加も CVD 死亡のリスクを増した。トランドラプリルは ACR を減少させた。
50. Ibsen H, Diabetes Care 2006 LIFE 研究 RCT レベル②	LIFE 対象のうち高血圧と LVH のある糖尿病患者 1,063 例	平均 4.7 年観察。主要エンドポイントは CVD による死亡・心筋梗塞・脳卒中	ベースラインの尿中アルブミン/尿 Cr 比(UACR)が多いほど CVD 発症が増した。ロサルタン群がアテノロール群よりも UACR を減じた。達成された蛋白尿レベルが CVD リスクと関連した。

論文コード	対 象	方 法	結 果
51. UKPDS study group, Lancet 1998 UKPDS 33 研究 RCT レベル②	新規に2型糖尿病と診断され3カ月食事療法を受け空腹時血糖(FBG)が6.1~15.0 mmol/Lとなった, 平均54歳の3,867例	SU剤やインスリンによる積極的治療群(目標 FPG6 mmol/L未滿)と食事療法などの通常治療群に無作為割り付け. 糖尿病関連エンドポイント(突然死・高血糖や低血糖による死亡・心筋梗塞・狭心症・心不全・脳卒中・腎不全・四肢切斷・硝子体出血・網膜光凝固・失明・白内障手術)・糖尿病による死亡・全死亡を設定	10年間のHbA <sub>1c</sub> は積極治療群7.0%, 通常治療群7.9%. 積極治療群で糖尿病関連エンドポイント(12%[95%CI 1-21], p=0.029), 糖尿病関連死亡(10%[-11-27, p=0.37])と全死亡(6%[-10-20, p=0.44])を減じた.
52. Gaede P, Nephrol Dial Transplant 2004 Steno-2 研究 post hoc 解析 RCT レベル②	微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者151例	尿中アルブミン(AER)によって対象を>300 mg/日, 30~300 mg/日, <30 mg/日に分け, 尿中アルブミンとGFRの変化について検討. 平均7.8年追跡	微量アルブミン尿の持続や顕性蛋白尿へ移行した群に比して, 微量アルブミン尿が消失した群でGFR低下率が最も緩やかであった(p<0.001). 微量アルブミン尿の消失は降圧療法と強く関連した(オッズ比2.23, 95%CI 1.09-4.93).
53. Viberti G, Circulation 2002 MARVAL 研究 RCT レベル②	微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者332例	ARB(バルサルタン)とCa拮抗薬(アムロジピン)に無作為に割り付け, 24週観察し, 降圧目標は<135/85 mmHgとした. 主要エンドポイントはベースラインからの尿中アルブミン排泄	2群において達成された降圧が同等にもかかわらずARB(ベースラインの56%; 95%CI 49.6-63.0)はCa拮抗薬(92%; 81.7-103.7)よりも有意にアルブミン尿を抑制した. アルブミン尿抑制効果は血圧正常群でも認められた. ARBの抗蛋白尿効果は降圧効果に依存していない可能性がある.
54. EUCLID study group, Lancet 1997 EUCLID 研究 RCT レベル②	1型糖尿病患者530例	追跡期間2年. ACEI(リシノプリル)とプラセボに無作為割り付け. 微量アルブミン尿が出現していない群と微量アルブミン尿群とに分けてACEI(リシノプリル)がアルブミン尿を抑制するか観察	リシノプリルはアルブミン尿をプラセボより18.8%(95%CI 2.0-32.7)抑制した. 微量アルブミン尿陽性者のほうがACEIのアルブミン尿抑制効果が高かった.
55. Parving HH, N Engl J Med 2001 IRMA2 研究 RCT レベル②	微量アルブミン尿と高血圧のある2型糖尿病患者590例	追跡期間2年. 無作為にプラセボとARB(イルベサルタン150 mg/300 mg)群に割り付けた. 主要アウトカムは顕性蛋白尿を認めるまでの時間とし, ARBの腎保護効果を検討	顕性腎症へ移行した割合はARB(300 mg)群5.2%, ARB(150 mg)群9.7%, プラセボ群14.9%で, プラセボに対するARBのハザード比はARB(300 mg)0.30(95%CI 0.14-0.61), ARB(150 mg)0.61(95%CI 0.34-1.08)であった.
56. Lewis EJ, N Engl J Med 1993 RCT レベル②	顕性蛋白尿のある1型糖尿病患者472例	追跡期間3年(中央値). ACEI(カプトプリル)群とプラセボ群に無作為に割り付. 主要エンドポイントはCr値の倍化. ACEIの腎保護効果が血圧に依存しないかどうか検討	ACEIはCr値倍化のリスクを48%(95%CI 16-69)減らした. その効果はベースラインのCr値が高いほど大きかった. ACEIは死亡・透析・腎移植の複合エンドポイントも50%抑制した.
57. Lewis EJ, N Engl J Med 2001 RCT レベル②	高血圧を有する2型糖尿病患者1,715例	対象をイルベサルタン・アムロジピン・プラセボに無作為割り付けし, 降圧目標を135/85 mmHg以下とし, 主要エンドポイントは血清Cr倍化・末期腎不全・全死亡. 平均2.6年追跡	イルベサルタンは主要エンドポイントをプラセボに比して20%(p=0.02), アムロジピン群に比して23%(p=0.006)減じた. イルベサルタンによる効果は達成された降圧(160/87→140/77 vs. 159/87→141/77 vs. 158/87→144/80 mmHg)に依存しなかった. 3群に全死亡・CVDイベントの違いを認めなかった.
58. Brenner BM, N Engl J Med 2001 RENAAL 研究 RCT レベル②	2型糖尿病患者1,513例	対象を無作為にプラセボとARB(ロサルタン)に割り付け. 主要複合エンドポイントを血清Crの倍化, 末期腎不全, 死亡として平均3.4年観察	ロサルタンは主要複合エンドポイントを16%, 血清Crの倍化のリスクを25%, 末期腎不全への進行のリスクを28%減じた. CVDの発症や死亡の複合エンドポイントは2群で差がなかったが, 心不全による入院のリスクはARBが32%減じた.

論文コード	対 象	方 法	結 果
59. Mann JF, Am J Kidney Dis 2003 HOPE 研究 RCT レベル②	顕性蛋白尿を伴わず、血清 Cr 2.3 mg/dL 以下の 2 型糖尿病患者 3,577 例(微量アルブミン尿 1,139 例, 腎機能低下 333 例)	ラミプリル群とプラセボ群でベースラインから 1 年ごとの血清 Cr を比較	平均 4.5 年の観察期間中, ベースラインで顕性蛋白尿がない糖尿病は血清 Cr でみるかぎり腎機能低下が緩やかであり, ラミプリル群とプラセボ群に差を認めなかった(p=0.5).
60. HOPE study investigators, Lancet 2000 MICRO-HOPE 研究 RCT レベル②	HOPE に登録した対象で CVD 既往がある, もしくは少なくとも 1 つの CVD リスクのある糖尿病患者で, 蛋白尿・心不全・左室収縮能低下を伴わない, ACEI 未使用の 55 歳以上 3,577 例	ラミプリル群とプラセボ群, ビタミン E 群とプラセボ群の 2×2 に無作為割り付け. 主要複合エンドポイントは心筋梗塞, 脳卒中, CVD による死亡. サブ解析では顕性蛋白尿を主要エンドポイントとした.	ラミプリル群の結果が良く, 倫理委員会の勧告で 6 カ月早く終了し平均 4.5 年の追跡となった. ラミプリル群は主要エンドポイントを 25% (95%CI 12-36), 心筋梗塞を 22% (6-36), 脳卒中を 33% (10-50), CVD による死亡を 37% (21-51), 全死亡を 24% (8-37), 冠血管治療を 17% (2-30), 顕性蛋白尿を 24% (3-40) 減じた. 収縮期血圧や拡張期血圧の低下で補正しても, ラミプリルは主要エンドポイントを減じた (25%, 95%CI 12-36).
61. GISEN study group, Lancet 1997 GISEN 研究 RCT レベル②	1 型糖尿病は除外し, 高血圧の有無を問わない, 1.0 g/日以上 of 蛋白尿があり, ACEI 未使用の CKD 患者 352 例	対象をベースラインの尿蛋白 (1~3 g/日 vs. 3 g/日以上) で 2 分し, ラミプリル群 (n=56) もしくはプラセボ群 (n=61) に無作為割り付け. 降圧目標は拡張期血圧 90 mmHg 未満, 主要エンドポイントは GFR 低下	GFR 低下はラミプリル群で緩やか (p=0.03). ラミプリル群で蛋白尿の減少が大きいほど GFR 低下が抑制された (p=0.035). この結果は収縮期血圧や拡張期血圧の低下に依存しなかった.
62. Rossing K, Kidney Int 2005 前後比較試験 レベル④	高血圧があり, 降圧薬投与中の微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者 52 例	wash-out 期間を経てイルベサルタンを 2 カ月ごとに通常量の 300 mg/日から 600→900 mg/日と増量し尿中アルブミン (UAE), ABPM による血圧, GFR を評価	イルベサルタンの増量につれ UAE, GFR は有意に低下した. ベースライン (140/77 mmHg) から血圧は 8/6, 9/7, 9/7 mmHg 変化した. 高用量のイルベサルタンは安全に蛋白尿を減じた.
63. Schmieder RE, J Am Soc Nephrol 2005 RCT レベル②	ACEI もしくは ARB を 3 カ月以上服用し, 尿蛋白 1 g/日以上 of CKD 患者 32 例	4 週間のカンデサルタン (16 mg/日) 投与の後, 無作為に 12 週間 32 mg もしくは 64 mg/日投与群に割り付け, 再び 16 mg/日とした.	32 mg/日では 16 mg/日と不変の尿蛋白が 64 mg/日では有意に減じた (2.54 → 1.42 mg/日). 16 mg/日に減量すると蛋白尿は再び増加した. カンデサルタンを降圧の通常量からさらに増量すると, 蛋白尿を減じたが, 血圧はさらに下げなかった.
64. Hou FF, N Engl J Med 2006 RCT レベル②	血清 Cr 1.5~3.0 mg/dL の CKD 患者 104 例 (第 1 群) と 3.1~5.0 mg/dL の CKD 患者 224 例 (第 2 群)	第 1 群にはベナゼプリル 20 mg/日を投与. 第 2 群はベナゼプリル 20 mg/日投与群とプラセボ群に割り付けて, 3.4 年間観察. 一次エンドポイントは血清 Cr 倍化, 末期腎不全, 死亡とし, 二次エンドポイントは蛋白尿, 腎機能低下	ベナゼプリルは, 腎機能障害の進行した CKD 患者 (第 2 群) においても, その降圧効果によらず, 一次エンドポイントのリスクを 43% 減少させた. また尿蛋白を 52% 減少させ, 腎機能の低下を 23% 減少させた.
65. Laverman GD, Kidney Int 2002 非ランダム化比較研究 レベル③	CVD や糖尿病の合併は除外し, 尿蛋白 2 g/日以上, 拡張期血圧 80~110 mmHg, CCr 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以上で 18~70 歳の患者 9 例	ロサルタンを 50, 100, 150, 50 mg, リシノプリルを 10, 20, 40, 10 mg/日と投与し, 個々の対象の抗蛋白尿至適量を決めた. 至適投与量を定める順は無作為に決め, 至適投与量が決まると両者併用を行った.	ACEI もしくは ARB で最大高用量で蛋白尿を減じた後に一方を追加すると, さらに蛋白尿が減じた.

論文コード	対 象	方 法	結 果
66. Kunz R, Ann Intern Med 2008 メタ解析 レベル①	1990年1月から2006年9月までの49件の研究における、糖尿病および非糖尿病患者の蛋白尿を有するCKD患者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。
67. The ONTARGET Investigators, N Engl J Med 2008 ONTARGET 研究 RCT レベル②	CVDもしくはハイリスク糖尿病患者で、ラミプリル投与群8,576例、テルミサルタン投与群8,542例および併用群8,502例	心血管病による死亡、心筋梗塞、脳卒中および心不全による入院について観察(中間値56カ月)	ARBとACEI各々の単剤治療群および併用群では、同等にCVDの発症が予防された。併用群で有意に有害事象の発生が多かった。
68. Mann JF, Lancet 2008 ONTARGET 研究 RCT レベル②	CVDもしくはハイリスク糖尿病患者で、ラミプリル投与群8,576例、テルミサルタン投与群8,542例および併用群8,502例	蛋白尿と腎機能を観察(中間値56カ月) 一次エンドポイントは透析、血清Cr倍化と死亡。 二次エンドポイントは蛋白尿と腎機能低下	ARBとACEI各々の単剤治療群はほぼ同等に一次エンドポイントを予防したが、併用群では頻度が高かった。ARB単剤治療群と併用群で、ACEI単剤治療群に比べて、蛋白尿が減少した。
69. Ruggenti P, N Engl J Med 2004 BENEDICT 研究 RCT レベル②	高血圧を有するが、微量アルブミン尿のない2型糖尿病患者1,204例	ACEI、Ca拮抗薬、2剤併用、プラセボ群について主要エンドポイントを微量アルブミン尿の持続として観察	ACEIは単独でも微量アルブミン尿の出現を抑制したが、Ca拮抗薬はACEIの併用なしでは抑制効果を示さなかった。
70. Agodoa LY, JAMA 2001 AASK 研究 RCT レベル②	GFRが20~65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の18~70歳アフリカ系米国人1,094例	降圧薬でラミプリル群(436例)、アムロジピン群(217例)、メトプロロール群(441例)に無作為割り付け、目標降圧で通常値群(MAP102~107 mmHg・554例)、積極降圧群(MAP ≤ 92 mmHg・540例)に割り付け。降圧目標値に到達しない場合は、オープンラベルでフロセミド、ドキサゾシン、クロニジン、ヒドララジン、ミノキシジルの順に追加。一次エンドポイントはベースラインから50%以上のGFR低下もしくは25 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上の低下、末期腎不全、死亡。倫理委員会のアムロジピン中止勧告を受けてアムロジピンとラミプリルを比較	尿蛋白/尿Cr比 > 0.22ではラミプリル群がアムロジピン群よりもGFR低下が36%緩徐であり、エンドポイントのリスクを48%(95%CI, 20-66)減じた。ベースラインの共変量で補正すると、ラミプリル群でエンドポイントのリスクを38%(95%CI 13-56)減じ、治療開始3カ月以降のGFR低下を36%(p=0.002)緩やかとし、蛋白尿も減じた(p < 0.001)。
71. Wright JT, JAMA 2002 AASK 研究 RCT レベル②	GFRが20~65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の18~70歳アフリカ系米国人1,094例	降圧薬でラミプリル群(436例)、アムロジピン群(217例)、メトプロロール群(441例)に無作為割り付け、目標降圧で通常値群(MAP102~107 mmHg・554例)、積極降圧群(MAP ≤ 92 mmHg・540例)に割り付け。降圧目標値に到達しない場合は、オープンラベルでフロセミド、ドキサゾシン、クロニジン、ヒドララジン、ミノキシジルの順に追加。一次エンドポイントはベースラインから50%以上のGFR低下もしくは25 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上の低下、末期腎不全、死亡	積極降圧群の達成した血圧は128/78 mmHg、通常降圧141/85 mmHg、積極降圧(-2.21 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年)と通常降圧(-1.95 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年)でGFR低下やエンドポイントに差は認めなかったが、ラミプリルはアムロジピン(38%, 95%CI 14-56%, p=0.004)やメトプロロール(22%, 95%CI 1-38, p=0.04)よりもリスクを減じた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
72. Contreras G, Hypertension 2005 AASK 研究 RCT レベル②	GFR が 20~65 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> のアフリカ系米国人 1,094 例 (18~70 歳)	降圧薬でラミプリル群(436 例), アムロジピン群(217 例), メトプロロール群(441 例)に無作為割り付け, 目標降圧で通常値群(MAP102~107 mmHg・554 例), 積極降圧群(MAP ≤ 92 mmHg・540 例)に割り付け. 降圧目標値に到達しない場合は, オープンラベルで フロセミド・ドキシゾシン・クロニジン・ヒドララジン・ミノキシジルの順に追加. 一次エンドポイントの GFR 勾配は投薬開始 3 カ月間の acute slope とその後 3 カ月の chronic slope に分けた.	3 つの降圧薬種別に血圧降下の末期腎不全 + 死亡 (p=0.035)・末期腎不全(p=0.021) に対する影響は異なった. アムロジピンの通常降圧群が末期腎不全 + 死亡(0.087/人・年) もしくは末期腎不全(0.064/人・年) の頻度が最も高かった. このアムロジピン群において降圧によるリスク減少が認められた.
73. Iino Y, Hypertens Res 2004 JLIGHT 研究 RCT レベル②	高血圧を有する CKD 患者(血清 Cr 1.5~3.0 mg/dL(男性), 1.3~3.0 mg/dL(女性))日本人 117 例(糖尿病患者 24 例を含む)	対象をロサルタン群(58 例)とアムロジピン群(59 例)に無作為に割り付け. 降圧目標は 130/85 mmHg 未満とし 12 カ月後の蛋白尿, 血清 Cr, CCr を検討	ロサルタン(157/94 → 140/83 mmHg), アムロジピン(156/94 → 134/80 mmHg)とも同様に降圧したが, 蛋白尿を減じたのはロサルタン群のみであった.
74. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial Group, Diabetes Care 2007 SMART 研究 RCT レベル②	5 年以上の罹病期間を有する日本人 2 型糖尿病患者で, 微量アルブミン尿を呈する 150 例	バルサルタン群とアムロジピン群に無作為に割り付け. 血圧を < 130/80 mmHg に管理し, 6 カ月間の微量アルブミン尿について検討	アムロジピン群に比較し, バルサルタン群では有意な微量アルブミン尿の減少が認められた.
75. Schjoedt KJ, Kidney Int 2006 RCT レベル②	2,500 mg/日以上 of 蛋白尿を呈する糖尿病患者 20 例	RA 系阻害薬を最大限使用したうえに無作為にスピロラク톤もしくはプラセボを追加. 尿中アルブミン, 24 時間血圧, GFR を測定	スピロラク톤群はプラセボ群に比して尿中アルブミンを 32% (95%CI 21-42%) 減じた (p < 0.001).
76. White WB, Hypertension 2003 RCT レベル②	心・肝・腎疾患, 高 K 血症を除外した, 50 歳以上の収縮期高血圧患者 269 例	エプレレノン群(134 例)とアムロジピン(135 例)に無作為に割り付け, 24 週追跡. 試験薬の増量で降圧が不十分であれば対象から除外. 24 時間血圧・微量アルブミン尿について検討	エプレレノンはアムロジピンと同等に収縮期血圧を低下させた. 拡張期血圧の降圧はアムロジピン群が勝った (p=0.014). ベースラインの微量アルブミン > 30 mg/gCr の対象ではエプレレノン群がアムロジピン群に比してアルブミン尿を減じた (p=0.04).
77. Uzu T, J Hypertens 2005 前後比較試験 レベル④	血清 Cr 1.2 mg/dL 以下, 尿蛋白 3 g/日未満で, ACEI もしくは ARB 投与中の日本人 IgA 腎症患者 25 例	トリクロルメチアジド 2 mg/日を 4 週間投与した後の終日・日中・夜間血圧を検討	サイアザイドによって夜間血圧が低下し, 尿蛋白も 1.1g/日から 0.6 g/日に減少した.
78. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, JAMA 2002 ALLHAT 研究 RCT レベル②	55 歳以上の少なくとも 1 つの冠リスクのある高血圧患者 33,357 例	クロルサリドン(15,255 例)・アムロジピン(9,048 例)・リシノプリル(n=9,054)群に無作為に割り付けし 4~8 年追跡. 主要エンドポイントは致死性の冠イベント・非致死性的心筋梗塞. 二次エンドポイントは全死亡・脳卒中・冠複合イベント・CVD 複合イベント	平均 4.9 年の追跡. 主要エンドポイントも全死亡も治療薬間で差を認めなかった. 5 年後の収縮期血圧はクロルサリドンでアムロジピンやリシノプリル群よりも低下した. 拡張期血圧はアムロジピン群で低かった. クロルサリドンはアムロジピンよりも心不全を, リシノプリルよりも複合冠イベント・脳卒中・心不全を抑制した.

論文コード	対 象	方 法	結 果
79. Bakris GL, Kidney Int 2008 RCT レベル②	高血圧を伴う2型糖尿病における腎症患者 332 例	ACEI(ベナゼプリル)を基礎薬とし、Ca拮抗薬(アムロジピン)併用群と利尿薬(ヒドロクロチアジド)併用群に無作為に割り付け、1年間観察	両群で有意な顕性アルブミン尿の減少が認められた。両群間では、Ca拮抗薬併用群では有意な拡張期血圧の低下が、利尿薬併用群では有意な微量アルブミン尿の減少が認められた。
80. Maronde RF, JAMA 1983 RCT レベル②	サイアザイド系利尿薬による低K血症をきたした患者	ヒドロクロチアジド群とヒドロクロチアジド+アミロライド併用群とに無作為に割り付けし、8週後の血清K、レニン活性、アルドステロン濃度を測定	両群とも血漿レニン活性や血中アルドステロン濃度は上昇したが、アミロライド併用によって血清Kの低下を抑制し得た。
81. Reubi FC, Circulation 1961 非ランダム化比較試験 レベル③	浮腫・心不全のない、慢性腎盂腎炎、糸球体腎炎、本態性高血圧、糖尿病、尿路結石などを有する24例(11例が高血圧)	クロロチアジド・メラルライド・両者併用でさまざまなGFRでの尿中Na・K排泄や血圧への影響を観察	GFR 20 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上ではGFRの低下が利尿薬の効果に与える影響は小さい。GFRが15~20 mL/分/1.73m <sup>2</sup> を下回ると利尿薬はその作用を減じる。
82. Paton RR, J Clin Pharmacol 1977 コホート研究 レベル④	CKD患者20例(腎機能低下10例、ネフローゼ症候群10例)	メトラゾンを44カ月投与し、臨床症状を検討	メトラゾンは浮腫や血圧管理に有効であった。高尿酸血症と体液減少に伴うGFR低下を認めた。メトラゾンとフロセミドを併用すると劇的な利尿効果を認めた。
83. Fujita T, Kidney Int 2007 CARTER研究 RCT レベル②	RA系阻害薬を投与中の日本人339例	シルニジピン群(179例)とアムロジピン群(160例)に無作為に割り付けし、主要エンドポイントは尿蛋白減少	1年後に2群の血圧は同等に低下。シルニジピン群はアムロジピン群に比して蛋白尿を減じた(1年後-14.4±5.6% vs +13.9±7.7%)
84. Ishimitsu T, Hypertens Res 2007 RCT レベル②	慢性糸球体腎炎(随時尿蛋白30 mg/dL以上、血清Cr 1.3(男性)・1.1(女性)mg/dL以下)と高血圧を合併した日本人21例	エフォニジピンとアムロジピンをクロスオーバーデザインにて4カ月間観察。尿蛋白、GFR、血漿アルドステロン値について比較検討	4カ月後に血圧は同等に低下した(133/86 vs. 132/86 mmHg)。GFRも同等であった。尿蛋白はエフォニジピン投与中に有意に抑制された(1.7 vs. 2.0 g/gCr, p=0.04)。血中アルドステロン濃度もエフォニジピン投与中に有意に抑制された(52 vs. 72 pg/mL, p=0.009)。
85. Nakamura T, Am J Med Sci 2007 RCT レベル②	日本人CKD患者30例	アゼルニジピン(15例)、アムロジピン群(15例)に無作為に割り付けし6カ月投与後の尿蛋白、尿中8-OHdG、L-FABPを測定	両群の降圧は同等であったが、尿蛋白、尿中の8-OHdG、L-FABPのいずれもアゼルニジピン群で有意に低下した(p<0.05)。
86. Katayama K, Kidney Int 2006 RCT レベル②	31~90歳で、尿中アルブミン10~300 mg/g Crの2型糖尿病の日本人患者87例	バルサルタン群(41例)とバルサルタン+シルニジピン群(46例)に無作為に割り付けし1年間追跡。主要エンドポイントは尿中アルブミン/尿Cr比の変化	併用群が単独群よりも尿中アルブミンを抑制(-44% vs. -9%, p=0.014)したが、両群に降圧の差を認めなかった。
87. Pitt B, Circulation 2000 PREVENT研究 RCT レベル②	拡張期血圧95 mmHg以下で、冠動脈造影で冠疾患と確定した825例	対象をアムロジピン群(417例)とプラセボ群(408例)に無作為に割り付け。冠動脈造影所見・頸動脈エコー所見を検討	冠動脈最小血管径の減少は両群に差を認めなかった。頸動脈内膜厚はアムロジピン群が有意に抑制した(p=0.007)。不安定狭心症・血行再建術はアムロジピン群が抑制。全死亡やCVDイベントは抑制しなかった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
88. Julius S, Lancet 2004 VALUE 研究 RCT レベル②	50 歳以上で CVD リスクのある本態性高血圧患者 15,245 例	バルサルタン群 (7,649 例) とアムロジピン群 (7,596 例) に無作為割り付けし, 対象の 1,450 例が主要エンドポイント (心疾患の発症かそれによる死亡) に達するまで追跡. 平均 4.2 年追跡	バルサルタン群で降圧薬の追加を要した. アムロジピンで有意に降圧を得. 特に投与早期に降圧した. 主要エンドポイントに有意な差を認めなかった. 心筋梗塞はバルサルタンで多く, 心不全はバルサルタンで少なかった. 脳卒中はアムロジピンで少なかった. 全死亡は両群に差がなかった.
89. Nissen SE, JAMA 2004 CAMELOT 研究 RCT レベル②	冠動脈造影で 20% 以上の病変があり拡張期血圧 100 mmHg 未満の 1,991 例	アムロジピン, エナラプリル, プラセボに無作為割り付け. 主要評価項目は対プラセボのアムロジピンの冠イベント抑制	アムロジピンは有意に CVD を抑制した (ハザード比 0.69, 95%CI 0.54-0.88) がエナラプリルは抑制しなかった. 主要評価項目はアムロジピンとエナラプリルで同等であった.
90. Packer M, N Engl J Med 1996 RCT レベル②	左室駆出率 30% 未満の重度心不全患者 1,153 例	プラセボ群 (582 例) とアムロジピン (571 例) 群に無作為割り付けし, 主要エンドポイントは全死亡・CVD による入院	アムロジピンで致命的・非致命的イベントは 9% 減じた (95%CI -24-10%).
91. de Leeuw PW, Arch Intern Med 2004 RCT レベル②	高血圧とその他の CVD リスク因子を 1 つ以上有する患者 6,321 例	長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬群と利尿薬群に無作為に割り付け, CVD による死亡, 心筋梗塞, 心不全, 脳卒中, 腎機能および蛋白尿について 3 年以上観察	Ca 拮抗薬群に比較して, 利尿薬群で有意に GFR が低下した. CVD 合併症は GFR の低下した患者に多く発症した.
92. Schrier RW, Kidney Int 2002 RCT レベル②	正常血圧 (140/90 mmHg 未満) の 2 型糖尿病患者 480 例	プラセボ群, ニソルジピン投与群とエナラプリル投与群に無作為に割り付け, GFR, アルブミン尿, 網膜症, 神経障害, CVD について平均 5.3 年観察	GFR には群間で有意差はなかったが, プラセボ群に比較して降圧治療を行った 2 群では, アルブミン尿の増加, 網膜症の進行および CVD の発症が同等に抑制された.
93. Hasebe N, J Hypertens 2005 RCT レベル②	カンデサルタン 8 mg/日 で降圧目標に達しなかった日本人本態性高血圧患者 258 例	カンデサルタン増量 (12 mg/日) 群とカンデサルタン (8 mg/日) と少量ニフェジピン徐放剤 (20 mg/日) 併用群に無作為に割り付け, 血圧, 脈圧と微量アルブミン尿について観察	増量群に比較して, 併用群で有意な降圧, 脈圧減少および微量アルブミン尿の減少が観察された.
94. Bakris GL, Kidney Int 1996 RCT レベル②	腎症と高血圧のある 2 型糖尿病患者 52 例	リシノプリル (18 例), ベラパミル (8 例), ジルチアゼム (10 例), アテノロール (16 例) に無作為割り付け. 降圧目標は 140/90 mmHg 以下. 主要エンドポイントは CCr の変化	MAP は各群で不変. CCr はアテノロール群で低下, リシノプリルと Ca 拮抗薬では同等. リシノプリルと Ca 拮抗薬では同等に蛋白尿も減少
95. Bakris GL, Ann Intern Med 1990 RCT レベル②	高血圧・顕性蛋白尿を有する 2 型糖尿病患者 8 例	クロスオーバー法. リシノプリルとジルチアゼムに無作為割り付けし, 6 週間治療. CCr と蛋白尿の変化を検討	ジルチアゼムはリシノプリルと同等に蛋白尿を減じた.
96. Bakris GL, Kidney Int 1992 RCT レベル②	腎機能低下のある 2 型糖尿病患者 30 例	リシノプリル, ベラパミル, 両者併用, ヒドロクロロチアジド + グアファシンに無作為割り付けし 1 年間追跡. 尿中アルブミン排泄などを検討	リシノプリル + ベラパミル併用群が最も尿中アルブミン排泄を減じた ( $p < 0.05$ ). 併用群が GFR 低下も最小であった.
97. Bohlen L, Am J Hypertens 1994 メタ解析 レベル①	ACEI, Ca 拮抗薬, 利尿薬, $\beta$ 遮断薬で治療中の微量アルブミン尿・蛋白尿のある糖尿病患者	ACEI, Ca 拮抗薬, 利尿薬, $\beta$ 遮断薬で 4 週間以上微量アルブミン尿・蛋白尿のある糖尿病を治療した RCT をメタ解析	降圧効果は同等であったが, ACEI が蛋白尿を有意に減少させた. 利尿薬, $\beta$ 遮断薬も降圧に依存して蛋白尿が減少したが, ACEI よりも急激で強い降圧を要した.

論文コード	対 象	方 法	結 果
98. Hannedouche T, BMJ 1994 RCT レベル②	高血圧・腎機能低下(血清 Cr 2.3~4.5 mg/dL)を有する 100 例	エナラプリル群(52 例)とβ遮断薬群(48 例), 拡張期血圧> 90 mmHg であればフロセミド, さらに Ca 拮抗薬と追加. Cr の逆数を評価	3 年間の追跡でエナラプリル群が腎機能進行を抑制し(p<0.05), 1/Cr の傾きもより緩やかであった. 降圧の程度は同等であった.
99. Ihle BU, Am J Kidney Dis 1996 RCT レベル②	腎機能低下(血清 Cr 2.8~6.8 mg/dL, 平均 CCr 15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )を伴う高血圧患者 70 例	エナラプリルとプラセボに無作為割り付けし 2 年間追跡. CCr 勾配, 1/Cr, 蛋白尿を評価. 2 年間追跡できたのはエナラプリル群 12 例, プラセボ群 19 例	エナラプリルが GFR(p=0.038), 1/Cr(p=0.017), CCr(p=0.031)のいずれにおいても腎機能を保護した.
100. Maschio G, N Engl J Med 1996 RCT レベル②	CCr 30~60 mL/分の CKD 患者 583 例	ベナゼプリル群(300 例)とプラセボ群(283 例)に無作為割り付け. 主要エンドポイントは Cr の倍化・透析	ベナゼプリルは腎不全進行のリスクを 53% (95%CI 27.7)抑制した. このリスク減少は, 男性, 糸球体腎炎・糖尿病・その他, 1g/日以上蛋白尿患者で大きかった. ベナゼプリルは PCK には有効でなかった.
101. Ruggenti P, Lancet 1998 GISEN 研究 RCT レベル②	REIN 研究に登録された非糖尿病・尿蛋白≥ 3 g/日の CKD 患者 166 例のうち, 脱落または腎不全アウトカムに達しなかった 97 例	REIN 試験マスク化中止前(平均 23~25 カ月間観察)とその後のフォローアップ研究. ラミプリル群は続行(51 例), プラセボ群はラミプリルに切り替え(46 例), さらに平均 20~21 カ月間観察. 主要エンドポイントは GFR 低下と透析導入	マスク化中止以降は両群とも GFR 低下が抑制された. 最終 GFR はラミプリル群が勝っていた. プラセボ群の腎不全のリスクはマスク化中止以前では 1.71 (95%CI 0.87~3.42)であったが, ラミプリル変更後 2.95 (95%CI 1.13~7.68)と上昇した.
102. Kshirsagar AV, Am J Kidney Dis 2000 メタ解析 レベル①	1970~1999 年に発表され, ACEI とプラセボを開いて腎保護効果を検討した観察期間 1 年以上の RCT 16 件	微量アルブミン尿のある糖尿病患者を対象とした 9 つの研究では顕性腎症のリスクを, 顕性蛋白尿患者を対象とした 7 つの研究では Cr 倍化・末期腎不全のリスクをメタ解析	ACEI は糖尿病患者の微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進行を抑制した(相対危険度 0.35, 95%CI 0.24~0.53). 顕性蛋白尿のある CKD 患者に対し ACEI は腎障害の進行を抑制した(相対危険度 0.60, 95%CI 0.49~0.73).
103. Breyer JA, Kidney Int 1994 RCT レベル②	尿蛋白 500 mg/日以上で血清 Cr 2.5 mg/dL 以下の糖尿病患者	カプトリル群(207 例)とプラセボ群(202 例)に無作為割り付け	3 年間の追跡結果, RA 系阻害薬を投与した際に獲得される腎機能保護作用は, 投与前の腎機能障害が強いほど大きい
104. Ruggenti P, J Am Soc Nephrol 1999 GISEN 研究 RCT レベル②	REIN 試験に登録された非糖尿病・尿蛋白≥ 3 g/日の CKD 患者の 166 例のうち 3 回以上 GFR 測定を行った 150 例	REIN 試験マスク化中止前(Core 研究)とその後のフォローアップ研究. フォローアップ研究ではラミプリル群は続行, プラセボ群はラミプリルに切り替え, 降圧目標を拡張期血圧 90 mmHg 未満とし, さらに追跡した. 主要エンドポイントは GFR と透析導入	ラミプリル群は GFR 低下が緩やかであった. 6 回以上の GFR を測定したラミプリル群の GFR 低下は時間とともにさらに緩やかになった. 26 例中 10 例で GFR は回復に転じ, 16 例は GFR 低下が緩やかとなった. GFR 低下抑制は蛋白尿抑制と関連した.
105. Hunsicker LG, Kidney Int 2004 IDNT 研究 サブ解析 コホート研究 レベル④	The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) に参加した, 高血圧(135/85 mmHg 以上)・尿蛋白(900 mg/日以上)のある 2 型糖尿病患者 1,715 例(平均 1 日尿蛋白 2.9 g, 血清 Cr 1.7 mg/dL)	イルベサルタン群(579 例), アムロジピン群(567 例), プラセボ群(569 例)に無作為割り付けし, 主要エンドポイントは Cr 倍化, 末期腎不全, 全死亡, 二次エンドポイントは CVD 死亡, 非致死的心筋梗塞, 心不全による入院, 脳血管イベント, 下肢切断である. IDNT 解析に治療法, 達成した収縮期血圧, 治療前の蛋白尿, 治療早期の蛋白尿の変化を加味した比例ハザードモデルで評価	治療前の蛋白尿, 治療早期の蛋白尿の変化を加味すると, イルベサルタンはエンドポイントに対する有意な因子ではなくなるが, 達成した収縮期血圧は有意に関連した.

論文コード	対 象	方 法	結 果
106. Apperloo AJ, Kidney Int 1997 <b>RCT</b> <b>レベル②</b>	腎機能低下を有する非糖尿病性 CKD 患者 40 例	エナラプリルとアテノロールに無作為割り付けし、4 年間治療の後に 12 週の休薬。投与初期の GFR 低下の大きいグループ A (n=20) と小さいグループ B (n=20) に分けた。	投与初期の GFR 低下と休薬時の GFR 上昇は相関 ( $p < 0.05$ )。投与初期に GFR が低下するほど 4 年間の GFR 低下勾配は緩やかであった ( $p < 0.05$ )。グループ A が B に比して GFR 低下勾配が緩やかであった ( $p=0.023$ )。休薬でグループ A 群は GFR が上昇したが B はしなかった。治療後にグループ B は GFR が $6 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 低下したが A では不変であった。エナラプリル群とアテノロール群の変化は同等であった。休薬で GFR が上昇したことから、本試験の結果は構造的な変化よりも血行動態的な変化の寄与が大きいと考えられた。
107. Bakris GL, Arch Intern Med 2000 <b>システマティック レビュー</b> <b>レベル①</b>	腎機能障害のある糖尿病性・非糖尿病性 CKD 患者での ACEI の腎保護効果を検討した RCT 12 件のシステマティックレビュー	ACEI 投与 (1,102 例) に無作為割り付けされた対象の Cr と GFR の経時変化を検討	ベースラインの血清 Cr $> 1.4 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上の場合、 $1.4 \text{ mg}/\text{dL}$ 未満よりも ACEI による腎機能障害進行のリスクを 55~75% 減少させ、ACEI 投与開始早期 (2 カ月以内) に血清 Cr が 30% 未満の上昇は、その後の腎機能障害抑制の指標であった。
108. Ninomiya T, Kidney Int 2005 Hisayama 研究 <b>コホート研究</b> <b>レベル④</b>	CVD のない 40 歳以上の久山町住民 2,634 例	12 年間追跡し CKD と CVD との関連を検討	CKD は男性では冠疾患の、女性では虚血性脳卒中の危険因子であった。他の CVD 危険因子で補正しても、CKD 自体が独立した CVD の危険因子であった。
109. Keith DS, Arch Intern Med 2004 <b>コホート研究</b> <b>レベル④</b>	18 歳以上で eGFR $90 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 未満の 27,998 例	5 年間追跡し、高血圧・糖尿病・冠疾患・心不全・高脂血症・腎性貧血を検討	CKD ステージ 2~4 から腎代替療法に移行するのは 5 年間でそれぞれ 1.1%, 1.3%, 19.9% であった。しかし死亡は 19.5%, 24.3%, 45.7% であった。各ステージで末期腎不全に移行するよりも死亡する確立が高かった。心不全・冠疾患・糖尿病・腎性貧血が死亡群で目立ったが、高血圧は同率であった。
110. Solomon SD, Circulation 2006 PEACE 研究サブ解析 <b>RCT</b> <b>レベル②</b>	50 歳以上で安定冠疾患を伴い、左室駆出率 40% 以上の 8,290 例	トランドラプリル群 (4,158 例) とプラセボ群 (4,132 例) に無作為割り付けし 4.8 年間追跡。ACEI の全死亡や CVD での死亡などに対する効果に関し、腎機能の影響をサブ解析	トランドラプリルは CKD ステージ 3 以上の腎機能低下者において全死亡を抑制した (ハザード比 0.73, 95%CI 0.54-1.00)。しかし、CKD ステージ 1, 2 の腎機能保持者では全死亡抑制効果はなかった (ハザード比 0.94, 95%CI 0.78-1.13)。
111. Foley RN, Mayo Clin Proc 2005 NHANES III 研究 <b>横断研究</b> <b>レベル④</b>	NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey of noninstitutionalized US adults) 研究に参加した米国人 15,837 例	一般住民における 9 つの CVD 危険因子 (喫煙、肥満、高血圧、高コレステロール、CRP、グリコ Hb、ホモシステチン、貧血、尿アルブミン/尿 Cr 比) と eGFR の関係を調査	2 つ以上の CVD 危険因子を有する割合は、正常 GFR 34.7%, CKD ステージ 2 44.9%, ステージ 3 83.6%, ステージ 4 5 100% であった。eGFR $< 60$ となるリスクは、CVD 危険因子数 0 に比べ、1 つでは 3.7 倍、2 つ以上では 10.4 倍であった。
112. Muntner P, J Am Soc Nephrol 2005 <b>コホート研究</b> <b>レベル④</b>	ARIC (the population-based Atherosclerosis Risk in Communities) 研究に参加した、ステージ 3, 4 の米国人 CKD 患者 807 例	10.5 年間追跡。CKD の冠動脈疾患 (CHD) のリスクについて解析	CHD の発症率は 1,000 人・年当たり eGFR $\geq 90$ , 60~89, 15~59 $\text{mL}/\text{分}$ では 6.3, 8.5, 14.4 であった。CKD ステージ 3, 4 での CHD の発症は喫煙 1.65 倍、高血圧 2.02 倍、糖尿病 3.06 倍、貧血 1.96 倍であった。高コレステロール、低 HDL、ウエスト周囲径、白血球数、血清アルブミン・フィブリノーゲン値も CHD の危険因子であった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
113. Kobayashi S, Am J Kidney Dis 2005 症例集積研究 レベル⑤	非糖尿病性 CKD の日 本人 29 例	グルコースクランプ法にてインスリン感 受性を測定	インスリン感受性の指標である glucose disposal rate (GDR) は CKD では健常人よりも有意に低下 していた。インスリン抵抗性と腎機能低下は正の 相関を認めた。
114. Lin J, Kidney Int 2006 断面研究 レベル④	2 型糖尿病男性患者 732 例	MDRD 式により GFR を推定し、脂質・ 炎症に関するバイオマーカーを GFR 別に比較検討	GFR < 60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> であれば TG, non- HDL, アポ蛋白, フィブリノーゲン, sTNFR-2, VCAM の値は GFR > 90 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> に比 べ有意に高く、逆に HDL は有意に低かった。 CRP と GFR には関連はなかった。
115. Nakamura T, Hypertens Res 2005 非ランダム化比較研究 レベル③	非糖尿病性腎機能障 害を有する日本人高血 圧患者 141 例	CVD の既往で層別化したうえで、ARB (カンデサルタン) と従来治療に封筒法 にて割り付け、平均 3.1 年間観察。 心筋梗塞、脳卒中・心不全での入院 をアウトカムとして解析	降圧効果は両群で有意差はなかった。CVD の既 往がある場合、ARB は心筋梗塞、脳卒中、心不 全の複合エンドポイント発生を有意に減少させた。

## 文 献

- Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, Schneider KA. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989 ; 13(Suppl 5) : 80-93.
- Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992 ; 268 : 3085-3091.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-661.
- Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 994-1001.
- Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 406-411.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995 ; 23 : 754-762.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS : AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-252.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 73-87.
- MacKinnon M. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease : a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 8-20.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003 ; 326 : 1427-1431.
- Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moiseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes : the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004 ; 22 : 1613-1622.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1285-1295.
- Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1264-1271.
- 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 : 1296-1305.
- Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population : the ARIC Study. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 610-615.
- Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular diseases. *Neurology* 2006 ; 67 : 224-228.
- Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Ito S, Imai Y. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population--the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 ; 22 : 1910-1915.
- 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.
- 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.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004 ; 110 : 921-927.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2309-2320.
- 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, Oparil 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 : 181-182.
- 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.
24. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997 ; 277 : 1293-1298.
  25. Reynolds K, Gu D, Muntner P, Kusek JW, Chen J, Wu X, Duan X, Chen CS, Klag MJ, Whelton PK, He J. A population-based, prospective study of blood pressure and risk for end-stage renal disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1928-1935.
  26. 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.
  27. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-166.
  28. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension* 2003 ; 42 : 1144-1149.
  29. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 621-625.
  30. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994 ; 24 : 793-801.
  31. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990 ; 16 : 692-699.
  32. Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006 ; 295 : 2859-2866.
  33. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999 ; 282 : 539-546.
  34. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality : the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005 ; 46 : 156-161.
  35. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA : International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure : a cohort study. *Lancet* 2007 ; 370 : 1219-1229.
  36. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population : follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005 ; 111 : 1777-1783.
  37. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-419.
  38. 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.
  39. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. 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. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-884.
  40. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease : what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2426-2439.
  41. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Peticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G : REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) : multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 939-946.
  42. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warneld I, wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 218-225.
  43. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006 ; 19 : 1241-1248.
  44. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 809-817.
  45. Mori-Takeyama U, Minatoguchi S, Murata I, Fujiwara H, Ozaki Y, Ohno M, Oda H, Ohashi H. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of angiotensin II receptor blockade in chronic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 33-40.
  46. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-713.
  47. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 629-636.
  48. Böhm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals : the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 2317-2324.
  49. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, Jablonski KA, Rice MM, Steffes M,

- Domanski M, Hsia J, Gersh BJ, Arnold JM, Rouleau J, Braunwald E, Pfeffer M : Prevention of Events With ACE Inhibition (PEACE) Investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007 ; 116 : 2687-2693.
50. 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.
  51. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853.
  52. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2784-2788.
  53. Viberti G, Wheeldon NM : MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002 ; 106 : 672-678.
  54. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 1787-1792.
  55. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-878.
  56. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462.
  57. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I : Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-860.
  58. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S : REENAAL 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.
  59. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S : HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria : results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 936-942.
  60. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MI-CRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-259.
  61. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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.
  62. Rossing K. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 1190-1198.
  63. Schmieder RE. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan : a doubleblind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3038-3045.
  64. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen Dr, Zhang WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 131-140.
  65. Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1020-1025.
  66. 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.
  67. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559.
  68. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S : ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 ; 372 : 547-553.
  69. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G : Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1941-1951.
  70. 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, Koppole 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.
  71. 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.
72. 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.
  73. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K, Kitajima T, Ideura T, Koyama A, Sugisaki T, Suzuki H, Umemura S, Kawaguchi Y, Uchida S, Kuwahara M, Yamazaki T : Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension - a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) study. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 21-30.
  74. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1581-1583.
  75. Schjoedt KJ. Beneficial impact of spironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 536-542.
  76. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1021-1026.
  77. Uzu T, Harada T, Namba T, Yamamoto R, Takahara K, Yamauchi A, Kimura G. Thiazide diuretics enhance nocturnal blood pressure fall and reduce proteinuria in immunoglobulin A nephropathy treated with angiotensin II modulators. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 861-865.
  78. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997.
  79. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, urkayastha D, Davis P. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1303-1309.
  80. Maronde RF, Milgrom M, Vlachakis ND, Chan L. Response of thiazide-induced hypokalemia to amiloride. *JAMA* 1983 ; 249 : 237-241.
  81. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961 ; 23 : 200-210.
  82. Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and the nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol* 1977 ; 17 : 243-251.
  83. Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K : Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1543-1549.
  84. Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, Takahashi T, Ohta S, Yoshii M, Minami J, Ono H, Numabe A, Matsuoka H. Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 621-626.
  85. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, Koide H, Inoue T, Node K. Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with hypertensive chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2007 ; 333 : 321-326.
  86. Katayama K, Nomura S, Ishikawa H, Murata T, Koyabu S, Nakano T. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo- and microalbuminuria. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 151-156.
  87. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W : for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000 ; 102 : 1503-1510.
  88. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A : VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-2031.
  89. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure : the CAMELOT study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-2225.
  90. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1107-1114.
  91. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk : results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2459-2464.
  92. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1086-1097.
  93. Hasebe N, Kikuchi K. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension : the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 445-453.
  94. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1641-1650.
  95. Bakris GL. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 707-708.
  96. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans : Importance of therapeutic selection. *Kid-*

- ney Int 1992 ; 41 : 912-919.
97. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : S84-S92.
  98. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fournier A, Godin M, Durand D, Chanard J, Mignon F, Suc JM, Grunfeld JP. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994 ; 309 : 833-837.
  99. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency : a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 489-495.
  100. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939-945.
  101. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril : REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet* 1998 ; 352 : 1252-1256.
  102. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease : a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 695-707.
  103. Breyer JA, Hunsicker LG, Bain RP, Lewis EJ. Angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1994 ; 45 (Suppl) : S156-S160.
  104. Ruggenenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission : Dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 997-1006.
  105. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, de Zeeuw DJ, DeZeeuw G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Collaborative Study Group. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int* 2004 ; 66 (Suppl) : S99-S101.
  106. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predict long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 793-797.
  107. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 685-693.
  108. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 228-236.
  109. 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 : 659-663.
  110. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, Gersh BJ, Rouleau J, Pfeffer MA, Braunwald E. Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006 ; 114 : 26-31.
  111. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population : the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 : 1270-1277.
  112. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease : results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 529-538.
  113. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 275-280.
  114. Lin J, Hu FB, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 336-342.
  115. Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H. Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial Group. An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 2005 ; 28 : 415-423.

## 参考にしたガイドラインなど

- a . Kimura G. Sodium, kidney, and circadian rhythm of blood pressure. *Clin Exp Nephrol* 2001 ; 5 : 13-18.
- b . Brenner BM. AMGEN International Prize : the history and future of renoprotection. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1163-1168.
- c . Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism : its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 886-894.