

4

CKD と高血圧・心血管合併症

CQ 1 高血圧は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- 高血圧は CKD の発症・進展に影響を及ぼす。

背景・目的

二次性高血圧のなかでは、CKD に伴う腎実質性高血圧の頻度が最も高く、高血圧の重症化とともに CVD の発症率は増加する。そのため CKD 合併高血圧においては、特に 24 時間にわたる厳格な降圧が不可欠とされている。高血圧の予防、発見、診断および治療に関する米国合同委員会の第 7 次報告 (JNC-7)^{a)} や欧州高血圧学会/欧州心臓病学会 (ESH/ESC) の高血圧管理ガイドライン^{b)}、世界保健機関/国際高血圧学会 (WHO/ISH) の高血圧管理ガイドライン^{c)}、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)^{d)}、CKD における血圧管理に関する国際的なガイドラインである KDIGO-BP ガイドライン^{e)}、日本腎臓学会の一般医向けガイドライン CKD 診療ガイド 2012^{f)} では、CKD 合併高血圧における血圧管理・降圧治療のあり方について解説されている。

一方、高血圧自体が CKD を悪化させる悪循環の存在が推察されるが、これらについてエビデンスの検索を行った。

解説

高血圧は CKD の原因となり、CKD の病態を悪化させる。逆に CKD が高血圧の原因ともなり、高血圧の重症化の要因となる。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¹⁻⁶⁾。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⁴⁾、また 10 年間で G1, G2 区分の CKD を発症する危険率 (ハザード比) は、軽症 (I 度) 高血圧では 1.21~1.67、中等症 (II 度) 高血圧以上では 1.73~2.17 と上昇する⁵⁾。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⁷⁾。また、高血圧発症前 (正常高値血圧) の患者においても CKD のリスクになることがわが国においても示されている^{6,8)}。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。

文献検索

PubMed (キーワード: chronic kidney disease, hypertension) にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 2 月にわが国の住民を対象として、正常高値血圧が CKD のリスクとなる観察研究の結果が文献 8 にて報告されたために採用した。

参考にした二次資料

- Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- Mancia G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1751-62.
- Whitworth JA, et al. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003;

- 21 : 1983-92.
- d. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2009 年版 (JSH 2009), 東京: ライフサイエンス出版.
- e. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 337-414.
- f. 日本腎臓学会 CKD ガイド改訂委員会, CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
2. Klag MJ, et al. *JAMA* 1997 ; 277 : 1293-8.(レベル 4)
3. Reynolds K, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1928-35.(レベル 4)
4. Tozawa M, et al. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1341-5.(レベル 4)
5. Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-66.(レベル 4)
6. The Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. *Hypertension* 2010 ; 55 : 1102-9.(レベル 4)
7. Vupputuri S, et al. *Hypertension* 2003 ; 42 : 1144-9.(レベル 4)
8. Yano Y et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 293-9.(レベル 4)

参考文献

1. Klag MJ, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 13-8.(レベル 4)

CQ 2 CKD において降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A CKD 進行および CVD 発症を抑制するために, CKD に合併する高血圧の降圧療法を推奨する。

糖尿病合併 CKD の降圧目標は,

推奨グレード B すべての A 区分において, 130/80 mmHg 未満を推奨する。

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は,

推奨グレード A すべての A 区分において, 140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨グレード C1 A2, A3 区分では, より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

背景・目的

降圧療法が, CKD 進行の抑制および CVD 発症リスクや死亡リスクを軽減する多くのエビデンスが報告されている。CVD 発症の効率的な抑制のためには, CKD 合併高血圧においては 24 時間にわたる厳格な降圧が不可欠とされている。CKD 診療ガイドライン 2009, JSH2009 において CKD 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 未満が推奨されていた^{a,b)}。特に尿蛋白が 1 g/日以上の場合には, さらに低い 125/75 mmHg 未満を降圧目標にすべきとされていた。CVD のうち脳卒中抑制のためには収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧は有効とされる一方, 冠動脈疾患では拡張期血圧の過度の低

下により, 逆に心筋梗塞や死亡率が増加する懸念が J カーブ現象として報告されている¹⁾。さらに動脈硬化病変が高度の CKD では過剰降圧による AKI のリスクも懸念されている。そこで最近の KDIGO-BP ガイドラインでは, 降圧目標は糖尿病合併の有無にかかわらず A1 区分では 140/90 mmHg 以下, A2, A3 区分では 130/80 mmHg 以下とされ^{c)}。また, 日本腎臓学会の一般医向け CKD 診療ガイド 2012 では, 年齢および糖尿病合併, 蛋白尿合併の有無にかかわらず 130/80 mmHg 以下が降圧目標とされた^{d)}。

本 CQ2 では, 降圧療法が CKD の進行自体を抑制するのか, また合併する CVD を抑制するのか, さらにそのための降圧目標についてのエビデンスについて検索を行った。

解 説

1. 降圧療法の推奨

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。多くの解析により、血圧レベルに応じて GFR の低下速度が遅くなることが示されており^{2,3)}、降圧療法が CKD 進行を抑制することは明らかである。また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が^{4,5)}、以下に示す多くのエビデンスからも、降圧目標に関しては 140/90 mmHg 未満への降圧療法が CVD 発症リスクや死亡リスクを軽減することは明らかであり、推奨される。しかし特に糖尿病非合併 CKD においては、より厳格な降圧目標(130/80 mmHg 未満)の意義に関しては必ずしも明らかではない。

2. 糖尿病合併 CKD における CKD 進行抑制と CVD 発症抑制のための降圧療法

まず、糖尿病合併 CKD における CKD 進行抑制からみた降圧目標のエビデンスを検証する。海外での ADVANCE 研究では、目標血圧 130/80 mmHg 未満への降圧が CKD 進行抑制に有効であり⁵⁾、国内での A1、A2 区分の糖尿病合併 CKD を対象とした観察研究でも、収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧群では CKD 進行抑制がみられた⁶⁾。一方、複数の心血管リスクを有する 40 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした海外の ACCORD 研究では、対象に約 40% のアルブミン尿を有する CKD も含まれるが、厳格降圧群(目標収縮期血圧 120 mmHg 未満)と通常降圧群(目標収縮期血圧 140 mmHg 未満)との間で CKD 進行抑制への効果については、アルブミン尿減少は厳格降圧群のほうが良好であったが、eGFR 維持については通常降圧群のほうが良好との相反する結果が得られた⁷⁾。

次に、糖尿病合併 CKD における CVD 合併抑制からみた降圧目標のエビデンスであるが、前述の ACCORD 研究では、厳格降圧群と通常降圧群との間で複合 CVD イベントでは抑制効果に差がなかったが、脳卒中については、厳格降圧群における有意

な発症抑制が認められた⁷⁾。ACCORD 研究を含む海外での糖尿病・耐糖能障害に対する 13 介入試験を対象としたメタ解析でも、収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧による脳卒中リスク低下が認められた⁸⁾。また、介入研究のサブ解析では、海外での 2 型糖尿病顕性腎症合併高血圧を対象とした IDNT 研究では、試験期間中の収縮期血圧が 121~130 mmHg の場合に総死亡のリスクが最も低かったが、121 mmHg 未満では逆に総死亡の増加がみられた⁹⁾。CKD 対象ではないが、糖尿病を合併した冠動脈疾患を対象とした INVEST 研究のサブ解析では、厳格降圧群(目標収縮期血圧 130 mmHg 未満)と通常降圧群(目標収縮期血圧 140 mmHg 未満)との間で複合 CVD イベントの発症率に有意差がみられなかったが、試験期間中の収縮期血圧別の総死亡率については、収縮期血圧 110 mmHg 未満の群において総死亡率の有意な増加が認められた¹⁰⁾。同様に CKD 対象ではないが、国内の糖尿病合併高血圧患者を対象とした Challenge-DM 研究では、診察室血圧が 130/80 mmHg 未満に管理された群では、130/80 mmHg 以上の群に比較して複合 CVD イベントが有意に抑制されていた¹¹⁾。

これらのエビデンスをもとに、糖尿病合併 CKD における降圧目標として、CKD 進行抑制効果および脳卒中を中心とした CVD 抑制効果のバランスを重視し、A 区分にかかわらず 130/80 mmHg 未満を推奨グレード B とした。

3. 糖尿病非合併 CKD における降圧療法

1) CKD 進行抑制のための降圧療法

糖尿病非合併 CKD における CKD 進行抑制からみた降圧目標のエビデンスについては、糖尿病非合併 CKD を主な対象として、厳格降圧群(目標血圧 125/75 mmHg 未満(平均動脈圧 92 mmHg 未満))と通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満(平均動脈圧 107 mmHg 未満))の腎機能低下速度を比較した MDRD 研究の本解析では、腎機能低下速度、および ESKD と死亡について厳格降圧群の優位性は認められなかった¹²⁾。また、腎硬化症を対象とした AASK 研究の本解析においても、蛋白尿合併の有無にかかわらず、厳格降圧群(目標血圧 125/75 mmHg 未満

(平均動脈圧 92 mmHg 未満)の通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満(平均動脈圧 107 mmHg 未満))に対する腎機能低下速度の抑制効果は認められなかった¹³⁾。さらに、尿蛋白 1 g/日以上を有する糖尿病非合併 CKD を対象とした REIN-2 研究においても、あらかじめ ACE 阻害薬で拡張期血圧 90 mmHg 未満への降圧療法を行うと、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の追加投与で 130/80 mmHg 未満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¹⁴⁾。CKD G3~G5 区分を対象とした KEEP 観察研究では、130~139 mmHg の収縮期血圧帯が末期腎不全への進行率が最も低く、130 mmHg 未満での末期腎不全への進行率の減少は認められなかった¹⁵⁾。これらのエビデンスは、糖尿病非合併 CKD 全体において、CKD 進行抑制の点では少なくとも 140/90 mmHg 未満を降圧目標とするは強く推奨される(推奨グレード A)と考えられるが、一律的な 130/80 mmHg 未満への厳格降圧の必要性を支持するものではない。

一方、MDRD 本研究後のサブ解析では、尿蛋白 0.25g/日以上では厳格降圧群において蛋白尿の増加が抑制され、さらに尿蛋白 1 g/日以上では腎機能低下速度の抑制が観察された¹⁶⁾。また、CKD の進行を検討した 11 件の RCT の患者データを用いた回帰分析では、収縮期血圧 110~129 mmHg および蛋白尿 2 g/日未満に管理できた症例で最も腎機能障害進行が緩徐であった³⁾。この解析では、収縮期血圧 130 mmHg 未満に達しなかった症例で尿蛋白 1 g/日以上の場合腎機能障害が進行したが、1 g/日未満の場合には進行を認めなかった。そして、本研究終了後の MDRD Extension コホート解析では、全体および尿蛋白 1 g/日以上において ESKD と死亡について厳格降圧群の優位性が認められた¹⁷⁾。AASK Extension コホート解析では、蛋白尿合併症例(尿蛋白/Cr 比 >0.22, 尿蛋白 >0.3 g/日に相当)では厳格降圧群(目標血圧 125/75 mmHg 未満(平均動脈圧 92 mmHg 未満))のほうが通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満(平均動脈圧 107 mmHg 未満))よりも腎機能低下速度の抑制効果が認められたが、蛋白尿非合併例では厳格降圧群の通常降圧群に対する優位性は認められなかった¹⁸⁾。さらに、糖尿病非合併

CKD を対象とした 3 つの本研究(MDRD, REIN-2, AASK)と 2 つの本研究後のコホート研究(MDRD, AASK)を対象とした解析でも、全体では厳格降圧群(目標血圧 125~130/75~80 mmHg 未満)と通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満)で両群間に腎イベント発生の有意差は認めなかったが、蛋白尿合併例で、厳格降圧群では通常降圧群に比較して腎イベントの抑制傾向が認められた¹⁹⁾。これらのエビデンスから、糖尿病非合併 CKD のなかで、A2, A3 区分においては 130/80 mmHg 未満への厳格降圧を目指すことを推奨した(推奨グレード C1)。

2) CVD 発症抑制のための降圧療法

CKD では心筋梗塞、そして脳卒中リスクが有意に増加することが国内の大規模疫学試験から明らかにされている^{20~22)}。降圧目標を考えるうえで重要なことは、CVD の疾患別割合(特に心筋梗塞と脳卒中の死因に占める比率)が米国・西欧と日本とでは異なることである⁹⁾。米国や西欧では相対的に心筋梗塞が脳卒中よりも多いが、日本では高血圧の影響は心筋梗塞よりも脳卒中により特異的であり、脳卒中罹患率は心筋梗塞罹患率よりも男性で 3~6 倍、女性では 4~12 倍である¹⁾。例えば、一般住民を対象として血圧と CVD(心筋梗塞、脳卒中)発症との関連について 40 万人規模の国際コホート研究において検討した結果では、白人では相対的に心筋梗塞が多く、収縮期血圧 120 mmHg 未満での更なる CVD 減少はなかった。しかし日本人を含むアジア人では相対的に脳卒中が多く、収縮期血圧 110 mmHg 台では脳卒中減少に伴う更なる CVD 減少が認められている²³⁾。JALS 0 次研究に参加した 21 コホートのうち、血清 Cr 値を測定していた 10 地域コホートの 40~89 歳の 30,657 例を 7.4 年間追跡した研究では、CKD においても、血圧レベルの低下に伴って、CVD 発症リスクおよび全死亡リスクは直線的に低下した²⁰⁾。介入試験では、海外の CVD 高リスク患者を対象とした ONTARGET 研究のサブ解析では、試験期間中の収縮期血圧 126~130 mmHg 近辺が脳卒中以外の心筋梗塞などの CVD 発症のリスクが最も低かったが、脳卒中については、試験期間中の収縮期血圧 112~121 mmHg 近辺が最もリスクが低く¹⁾、特に正常腎機能では厳格な降圧が、特に脳卒中の抑制には重要

とされている。海外での正常腎機能とCKD G3～G4区分(eGFR 60 mL/分/1.73m²未満のみで定義)を対象として脳卒中の発症頻度を比較した観察研究(ARIC研究とCHS研究)においては、正常腎機能では120 mmHg未満の収縮期血圧帯(補正後)で脳卒中リスクが最小となったのに対して、CKDでは120～129 mmHgの収縮期血圧帯(補正後)が最も脳卒中中のリスクが低かった²⁴⁾。そして、CKDでは収縮期血圧120 mmHg未満および130 mmHg以上では有意な脳卒中リスクの増加が観察されており²⁴⁾、CKDでは脳卒中についても、120 mmHg未満という低いレベルではリスクが上昇する可能性が否定できない。一方、Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study(PROGRESS)²⁵⁾には日本人や中国人など多くのアジア人が含まれているのが特徴であるが、このサブ解析の成績によれば、PROGRESSの対象となった脳血管障害6,105例のうち、CKD合併患者1,757例(eGFR 60 mL/分/1.73m²未満のみで定義)を解析したところ、CKD合併患者では非合併患者と同様に、ベースラインの血圧レベルにかかわらず、降圧により脳卒中中のリスクは低下していたことが示されている。血圧達成レベルと脳卒中発症率の関係では、収縮期140 mmHg未満の降圧では脳卒中発症率低下効果は鈍化していたが、非CKD群と同様にCKD群においても、120 mmHg未満の血圧下降でも脳卒中発症率が上昇することはなかった。

これら糖尿病非合併CKDにおけるCVDの予防に関するエビデンスは、すべて観察研究かランダム化比較試験のサブ解析であり、高いエビデンスレベルではない。したがって、糖尿病非合併CKDにおいて、CVDの予防の面から降圧目標として130/80 mmHg未満を推奨するためには、CKDにおける脳卒中を中心としたCVD抑制のための降圧目標に関する更なるエビデンスの集積が必要と考えられた。

3)まとめ

以上から糖尿病非合併CKDの降圧目標は、エビデンスレベルと推奨グレードに基づき階層化して提示することとした。すなわち、CKDの進行抑制およびCVDの発症抑制の両面から、すべてのA区分において、少なくとも140/90 mmHg未満を降圧目標とすることが強く推奨される(推奨グレードA)。一

方、糖尿病非合併CKDでも蛋白尿を合併する場合(A2, A3区分)では、推奨グレードC1ではあるが、より低値の130/80 mmHg未満の降圧を目指すことを推奨した。これは、次項で説明する一般医家向けのCKD診療ガイド2012とは構造的に異なるものであるが、腎臓専門医を対象とするCKD診療ガイドライン2013では、現状で評価しうる各エビデンスレベルを重視し、改訂委員会のコンセンサスとして、糖尿病非合併CKDにおける降圧目標を病態に応じて推奨することとしたものである。

4. KDIGO-Blood Pressure (BP) ガイドライン、CKD 診療ガイド 2012 との降圧目標の相違の理由

CKD合併高血圧における適切な降圧目標に関しては必ずしも明らかではなく、種々の議論がある状況である。最近公表されたKDIGO-BPガイドラインでは、A1区分の糖尿病非合併および合併CKDの降圧目標はともに140/90 mmHg以下、A2, A3区分の糖尿病非合併および合併CKDではともに130/80 mmHg以下の降圧目標値が示された^{c)}。これは、CKDの進行抑制に対して上述のエビデンスから提起されうるものであるが、CVDの発症抑制に関しても、厳格降圧によるエビデンスが必ずしも十分とはいえないことを反映したものと考えられる。それに対して先に公表された一般医向けのCKD診療ガイド2012では、KDIGO-BPガイドラインでの降圧目標を尊重しつつも、わが国では脳卒中が多いという特徴も考慮し、CKD進行および脳卒中を中心としたCVD抑制のための降圧目標として、年齢や糖尿病合併の有無、アルブミン尿・蛋白尿の程度にかかわらず、降圧目標を一律に診察室血圧130/80 mmHg以下に設定した^{d)}。その際、KDIGO-BPガイドラインの表記も尊重して、降圧目標値の表記をこれまでの130/80 mmHg未満から130/80 mmHg以下とした。また、降圧目標に130/80 mmHgを含むことで、130/80 mmHgを目指した降圧も可とし、130/80 mmHg程度の患者に降圧薬を追加することを強制しないことも意図したものである。しかしJSH2009, JNC7, ESC/ESH2007をはじめ多くの高血圧ガイドラインにおいては、成人血圧値の分類

上, 140/90 mmHg 以上が高血圧と定義され, それぞれの数値未満が降圧目標値とされてきた. そこで, CKD 診療ガイドライン 2013 改訂委員会は日本高血圧学会とも協議し, 「未満」と「以下」の相違による無用な混乱は避けるべきと判断し, 本 CKD ガイドラインの降圧目標値の表記は「以下」ではなく, 「未満」とした.

5. テーラーメイド降圧療法の重要性

最近では患者の年齢, 血圧日内変動, 季節性血圧変動に応じたテーラーメイド降圧治療の重要性が指摘されている. 例えば, 高度の尿蛋白を呈することが多い腎炎の若年・中年 CKD では, まず RA 系阻害薬を第一選択薬とした降圧療法が勧められる. そして, A1, A2 区分の尿蛋白量を目標として, 注意深く RA 系阻害薬を増量するが, その際, 過剰降圧による低血圧症状や eGFR の 30% 以上の低下などに注意する(本章の CQ 4 を参照のこと). そして, 最近では季節性血圧変動が高血圧や CKD の病態を悪化させる可能性も懸念されている. さらに, 特に高齢者 CKD では個別的な降圧療法の重要性が指摘されており^{c,d,g}, これに関しては第 20 章 CQ 7 を参照されたい.

CKD 診療ガイド 2012 においては, 急性腎障害予防も目的とした安全面への配慮から, 特に高齢者 CKD 患者において収縮期血圧 110 mmHg 未満への降圧がみられる場合には, 該当の降圧薬を減量あるいは中止することを推奨している. しかし, Jカーブ現象の存在や下限値については報告によって一定せず, 現段階では, エビデンスに基づいた降圧下限値の設定は困難と判断し, ステートメントに下限値は記載しないこととした. 個々の患者の状態によって降圧に伴う低血圧症状や臓器の虚血症状を判断し, 各専門医の判断で個々の下限値を定めるべきである.

■ 文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, antihypertensive treatment)にて, 2011 年 7 月までの文献を対象として検索し, 検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した. 2012 年 4 月に, 観察

研究ではあるが収縮期血圧管理別の糖尿病合併 CKD の CKD 進行抑制効果が国内で検討された結果として, 文献 6 が報告されたために採用した. また文献 15 も追加採用した.

■ 参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会 CKD 診療ガイドライン改訂委員会. CKD 診療ガイドライン 2009. 東京: 東京医学社, 2009.
- b. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009). 東京: ライフサイエンス出版, 2009.
- c. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 337-414.
- d. 日本腎臓学会 CKD ガイド改訂委員会. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
- e. Kim AS, et al. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation* 2011 ; 124 : 314-23.
- f. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox : prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007 ; 14 : 278-86.
- g. Aronow WS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011 ; 5 : 259-352.
- h. Campbell KH, et al. Kidney disease in the elderly : update on recent literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 ; 17 : 298-303.

■ 参考文献

1. Sleigh P, et al. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 1360-9.(レベル 2)
2. Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61.(レベル 4)
3. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.(レベル 4)
4. Adler AI, et al. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-9.(レベル 4)
5. ADVANCE Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 883-92.(レベル 2)
6. Uzu T, et al. *J Am Soc Hypertens* 2012 ; 6 : 124-31.(レベル 4)
7. Cushman WC, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1575-85.(レベル 2)
8. Bangalore S, et al. *Circulation* 2011 ; 123 : 2799-810.(レベル 1)
9. Pohl MA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3027-37.(レベル 2)
10. Cooper-DeHoff RM, et al. *JAMA* 2010 ; 304 : 61-8.(レベル 2)
11. Kawamori R, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 ; 83 : 241-8.

- (レベル 4)
12. Klahr S, et al. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877-84.(レベル 2)
 13. Wright JT Jr, et al. JAMA 2002 ; 288 : 2421-31.(レベル 2)
 14. Ruggenti P, et al. Lancet 2005 ; 365 : 939-46.(レベル 2)
 15. Peralta CA, et al. Arch Intern Med 2012 ; 172 : 41-7.(レベル 4)
 16. Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.(レベル 2)
 17. Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.(レベル 2)
 18. Appel LJ, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 918-29.(レベル 4)
 19. Upadhyay A, et al. Ann Intern Med 2011 ; 154 : 541-8.(レベル 4)
 20. Ninomiya T, et al. Circulation 2008 ; 118 : 2694-701.(レベル 4)
 21. Irie F, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 1264-71.(レベル 4)
 22. Kokubo Y, et al. Stroke 2009 ; 40 : 2674-9.(レベル 4)
 23. Lawes CM, et al. J Hypertens 2003 ; 21 : 707-16.(レベル 4)
 24. Weiner DE, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 960-6.(レベル 4)
 25. Ninomiya T, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 963-70.(レベル 2)

CQ 3

CKD の高血圧において食塩摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード B CKD では腎機能障害の進行抑制が期待できるため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 CKD では死亡率や腎機能障害を悪化させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩摂取制限は推奨しない。

背景・目的

減塩による降圧効果は明らかである。腎実質性高血圧では、体液量・体内 Na 量の増加にもかかわらずレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RA 系) や交感神経系は活性化され、恒常性が破綻した状態に陥る。RA 系の亢進は、全末梢血管抵抗の増大、Na・水貯留、残存ネフロンの糸球体内圧上昇をもたらす (糸球体高血圧)、その結果蛋白尿が生じ、腎障害 (糸球体硬化、腎間質の線維化) は進展する。したがって、腎実質性高血圧の昇圧機転には、体内 Na 量・体液量増大の volume factor と、RA 系、交感神経系など血管収縮系の両者の亢進が関与する。

CKD の進展に対する減塩の効果や、減塩の目標値にかかわるエビデンスの検索を行った。

解説

一般人を対象とした DASH-Sodium 研究では、食事内容にかかわらず食塩制限の程度に従って、血圧が低下した¹⁾。また食塩制限には尿蛋白の減少や腎機能障害の進行抑制が認められる²⁻⁷⁾。糖尿病非合併

CKD では、ACE 阻害薬単独療法中をベースとして、目標食塩摂取量 12 g/日、および目標食塩摂取量 3 g/日とした場合、そして ACE 阻害薬と ARB の併用療法のもとで、目標食塩摂取量 12 g/日、および目標食塩摂取量 3 g/日とした場合の 4 つの条件下での降圧効果と尿蛋白量減少効果を比較検討した HONEST 介入研究では、食塩 3 g/日摂取目標とした場合において、ACE 阻害薬単独投与、ACE 阻害薬と ARB 併用投与のいずれにおいても収縮期血圧の低下と蛋白尿の減少を認め、減塩の効果は RA 系阻害薬の併用効果よりも強力であった⁴⁾。また、糖尿病非合併 CKD を対照とした REIN 研究、REIN-2 研究のサブ解析では、Na 摂取量が多い場合 (食塩摂取量 14 g/日以上) には ACE 阻害薬による CKD 進行抑制効果が著しく阻害されることが報告された⁵⁾。さらに、糖尿病合併 CKD では、RENAAL 研究と IDNT 研究のサブ解析において、対照治療群と比較して ARB 治療群の腎イベントと CVD イベントの改善効果は Na 摂取量が少ない場合により良好に認められた⁶⁾。

以上より、十分な降圧を図るためには食塩制限が推奨され、その結果として腎機能障害の進行抑制が

期待できる^{a)}。CKD のステージによらず、食塩の目標摂取量は 3 g/日以上 6 g/日未満とされる。一方、高齢者における過度な塩分制限は食欲を低下させ、脱水から腎機能を悪化させることがある。一般住民を対象に 7.9 年間観察したコホート研究では、尿中 Na 排泄 50 mmol/日(食塩 3 g/日相当)を下限とする低値群では、男性 159 mmol/日(食塩 9.4 g/日相当)、女性 127 mmol/日(食塩 7.4 g/日相当)を下限とする群に比較して CVD 死亡の上昇が認められている⁷⁾。また 1 型糖尿病では、尿中 Na 排泄 50 mmol/日(食塩 3 g/日相当)以下で死亡率が明らかに上昇していた⁸⁾。ともに CKD を対象とした試験ではないが、特に高齢者における過度の塩分制限は、食欲を低下させ、脱水状態の助長による腎機能の悪化が懸念される。以上より、少なくとも現時点では、3 g/日未満にしないことが安全であると考えられ、推奨グレード C2 とした。塩分制限が困難なときには少量の利尿薬を併用してもよい。サイアザイド系利尿薬(サイアザイド類似薬を含む)(CKD G1~G3 区分)やループ利尿薬(フロセミド、トラセミド、アゾセミド)(CKD G4, G5 区分)を併用することで、塩分排泄を促進できる。しかし、腎機能低下、低カリウム血症や高尿酸血症、糖・脂質代謝異常、脱水に対する注意が必要であり、特に 3 g/日未満の場合は留意すべきである^{7,8)}。

なお、ここで示す食塩量は付加食塩量ではなく、全食品中に含まれる Na から換算した食塩量である。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease,

Na, diet)にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 1 月に糖尿病非合併 CKD 対象の REIN 研究と REIN-2 研究のサブ解析において、Na 摂取量と ACE 阻害薬の CKD 進行抑制効果との関係を検討した文献 5 が報告されたために採用し、2012 年 8 月に糖尿病合併 CKD 対象の RENAAL 研究と IDNT 研究のサブ解析において、Na 摂取量と ARB の CKD 進行抑制効果と CVD 合併抑制効果との関係を検討した文献 6 が報告されたために採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. KDIGO CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 3(Suppl) : 73-90.

■ 参考文献

1. Sacks FM, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 3-10.(レベル 2)
2. Swift PA, et al. *Hypertension* 2005 ; 46 : 308-12.(レベル 2)
3. Cianciaruso B, et al. *Miner Electrolyte Metab* 1998 ; 24 : 296-301.(レベル 4)
4. HONEST (Holland NEphrology Study) Group. *BMJ* 2011 ; 343 : d4366.(レベル 2)
5. Vegter S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 165-73.(レベル 4)
6. Lambers Heerspink HJ, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 330-7.(レベル 4)
7. Stolarz-Skrzypek K, et al. *JAMA* 2011 ; 305 : 1777-85.(レベル 4)
8. Thomas MC, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 861-6.(レベル 4)

CQ 4

CKD における高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか？

糖尿病合併 CKD の第一選択薬は、

推奨グレード C1 A1 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

推奨グレード A A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

糖尿病非合併 CKD の第一選択薬は、

推奨グレード B A1 区分では RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬あるいは利尿薬を推奨する。

推奨グレード B A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

背景・目的

CKD ガイドライン 2009 では、CKD の降圧には、原則として RA 系阻害薬を第一選択薬として用いることが示されていた。RA 系阻害薬は糖尿病合併および非合併 CKD でも蛋白尿を伴う場合、これを減少させ、腎機能障害の進行を抑制することが示されている。また腎実質性高血圧の昇圧機転には、体内 Na 量・体液量増大と、RA 系、交感神経系の亢進が関与しており、RA 系阻害薬や RA 系阻害薬と利尿薬併用の有効性が示唆される。また、長時間作用型 Ca 拮抗薬は、動脈硬化の程度の強い CVD の高リスク症例での効果が示されている。

CKD における高血圧治療の第一選択薬は RA 系阻害薬かどうか、また他の降圧薬として Ca 拮抗薬、利尿薬の位置づけに関するエビデンスについて検索を行った。

解説

1. 糖尿病合併 CKD の高血圧治療の第一選択薬

糖尿病合併 CKD においては微量アルブミン尿 (A2 区分：早期腎症) の段階から RA 系阻害薬を第一選択薬とする。RA 系阻害薬による腎保護効果は糸球体高血圧の程度が強いほど、すなわち尿蛋白・アルブミン排泄量が多いほど期待できる^{ab,1)}。また、RENAAL 研究と IDNT 研究を併せたサブ解析では、試験期間中のアルブミン尿改善効果が良好なほど

CVD イベント抑制効果も良好であった²⁾。一方、BENEDICT 研究³⁾、ROADMAP 研究⁴⁾において、2 型糖尿病正常アルブミン尿患者に対する RA 系阻害薬投与が微量アルブミン尿への進展を抑制することも報告されているが、正常蛋白尿(正常アルブミン尿)の糖尿病合併 CKD において、RA 系阻害薬と他の降圧薬の優劣を決める十分なエビデンスは認めない。したがって、糖尿病合併 CKD の第一選択薬について、A2, A3 区分では推奨グレード A として RA 系阻害薬を推奨する一方、A1 区分では推奨グレード C1 として RA 系阻害薬を推奨することとした。

第一選択薬を使用し降圧目標が達成できないときには併用療法が必要である⁵⁾。例えば、RA 系阻害薬を第一選択として降圧目標が達成できないときには、第二選択薬として長時間作用型 Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬(サイアザイド類似薬を含む)(CKD G1~G3 区分)、ループ利尿薬(CKD G4, G5 区分)による併用療法を考慮する。効果不十分な場合にはループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用も認められる。しかし、eGFR の低下や低ナトリウム血症、低カリウム血症には十分注意する必要がある。

2. 糖尿病非合併 CKD の高血圧治療の第一選択薬

A1 区分(正常蛋白尿)の糖尿病非合併 CKD では、RA 系阻害薬の優位性は証明されていない。高リスク高血圧患者を対象とした介入試験の ALLHAT 研究の長期解析でも、心血管死亡、脳卒中、末期腎不

全などの抑制効果は、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬で同等であった⁶⁾。したがって、糖尿病非合併 CKD の A1 区分における第一選択薬として、RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬を推奨する(推奨グレード B)。一方 A2, A3 区分(軽度以上の蛋白尿)の糖尿病非合併 CKD では、RA 系阻害薬による腎保護効果が期待されるため積極的に使用すべきである^{a,7~11)}。日本人の高リスク高血圧を対象とした CASE-J 研究のサブ解析でも、CKD のうち G4 区分かつ尿蛋白定性 1+ 以上の患者群においては、ARB 投与群のほうが Ca 拮抗薬投与群よりも CVD 発症が少なかった¹²⁾。したがって、糖尿病非合併 CKD の A2, A3 区分における第一選択薬として、RA 系阻害薬を第一選択薬として推奨する(推奨グレード B)。なお、腎硬化症対象の AASK 研究の全体解析では、降圧療法による尿蛋白量低下の程度が腎機能障害の進行を規定する独立した因子であり、蛋白尿を有する群(尿蛋白/Cr 比 >0.22 、尿蛋白 >0.3 g/日に相当)では、RA 系阻害薬投与群では Ca 拮抗薬投与群や β 遮断薬投与群よりも腎機能障害の進行が抑制された¹³⁾。この AASK 研究における蛋白尿合併群(尿蛋白/Cr 比 >0.22 、尿蛋白 >0.3 g/日に相当)には A2 区分も含まれる。よって、糖尿病非合併 CKD の A2 区分においても第一選択薬として RA 系阻害薬を推奨することが妥当である。

3. RA 系阻害薬の使用

2 型糖尿病では、高血圧がない場合でも RA 系阻害薬を使用することで腎症進展抑制効果が得られる可能性があるが^{4,5,14~21)}、保険診療では認められていない。

軽度以上の蛋白尿(A2, A3 区分)症例において ARB と ACE 阻害薬が併用される場合があり、尿蛋白減少に優れていることが報告されている^{22~25)}。しかし、併用する場合には eGFR の減少、血清カリウムの上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。RA 系阻害薬、利尿薬の投与開始後は eGFR の減少、血清カリウムをモニタリングする。その際、投与開始 3 カ月後までの時点で前値の 30% 未満の eGFR の減少の場合は、薬理効果としてそのまま投与を継続してよい^{c,5)}。一方、30% 以上の eGFR の減

少がみられる場合、血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上に上昇する場合、あるいは降圧により低血圧症状や臓器の虚血症状がみられる場合には、該当の降圧薬の減量や変更などを考慮する¹⁾。(なお、特に高齢者 CKD 患者における降圧目標下限値としての収縮期血圧値に関しては、本章 CQ3、および第 20 章 CQ7 を参照のこと)。CVD の高リスク患者を対象とした ONTARGET 研究において^{26,27)}、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 拮抗薬との比較のうえで、正常アルブミン尿の糖尿病を対象とした BENEDICT 研究³⁾においては、ACE 阻害薬が正常アルブミン尿から微量アルブミン尿への進行抑制に優れていることが報告されており、AASK 研究^{13,28,29)}においては ACE 阻害薬が、IDNT¹⁷⁾および JLIGHT³⁰⁾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ている。しかし、正常蛋白尿(正常アルブミン尿)の糖尿病合併 CKD における RA 系阻害薬と他の降圧薬の優劣を決める十分なエビデンスは認めない。

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、高カリウム血症に注意を要するものの、さらに蛋白尿が減少する^{32~35)}。ただし、エプレレノンは糖尿病性腎症および CCr 50 mL/分未満の CKD 患者には禁忌である。

レニン阻害薬(DRI)には腎血流量増加作用があり、A3 区分の CKD に ARB と併用することにより、eGFR を減少させることなく尿蛋白減少に優れていることが報告されている³⁶⁾。ただし、他の RA 系阻害薬(ARB, ACE 阻害薬)と異なり、CKD 合併高血圧におけるエビデンスは不十分である。最近、CVD 高リスクおよび CKD 進行高リスクの 2 型糖尿病性腎症患者への DRI(アリスキレン)の併用療法による CVD と CKD 進行に及ぼす影響を評価した ALTI-TUDE の結果³⁷⁾を受けて、糖尿病症例および G3a~G5 区分の CKD 患者においては、DRI とほかの RA 系阻害薬との併用は添付文章上、条件付きの禁忌とされている。

4. Ca 拮抗薬と利尿薬の使用

長時間作用型 Ca 拮抗薬の併用により、eGFR を減少させることなく厳格な降圧と血圧変動の抑制が可能となり、CKD の進行が抑制されやすくなることから、長時間作用型 Ca 拮抗薬は動脈硬化の程度の強い CVD 高リスク症例やⅢ度高血圧(収縮期血圧 180 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 110 mmHg 以上)における優先度の高い降圧薬として推奨される^{c,38~40)}。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⁴¹⁾。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^{42~45)}も、IDNT 研究では 2 型糖尿病における腎症に対してプラセボとの間に有意差を認めなかった¹⁷⁾。そのほか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^{46~48)}。一部の L 型 Ca チャネル阻害作用に加えて、N 型や T 型 Ca チャネル阻害作用なども併せもつ長時間作用型 Ca 拮抗薬では、尿蛋白減少作用が報告されている^{41,49)}。

CKD の多くが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 の降圧に優れ^{d,e,50)}、また CKD に合併する CVD の発症も抑制する^{6,51)}。サイアザイド系利尿薬は体液過剰の食塩感受性高血圧症例における優先度の高い降圧薬として推奨される^{c)}。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⁵²⁾。ステージ G1~G3 区分の CKD ではサイアザイド系利尿薬を、またステージ G4、G5 区分の CKD ではループ利尿薬を使用する^{c)}。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の併用も認められるが、eGFR 低下や低カリウム血症には注意する必要がある^{c)}。

GUARD 研究では、ACE 阻害薬 + 長時間作用型 Ca 拮抗薬併用治療に比較して、ACE 阻害薬 + サイアザイド系利尿薬併用治療のほうが尿蛋白減少効果は大きかったが、顕性アルブミン尿への悪化率には両群間で有意差は認められなかった⁵³⁾。一方、ACCOMPLISH 研究では、ACE 阻害薬 + サイアザイド系利尿薬併用治療のほうが尿蛋白減少効果は大

きかったが、ACE 阻害薬 + 長時間作用型 Ca 拮抗薬併用治療のほうが CKD の進行が抑制され CVD 発症も少なかった^{38,39)}。本研究のなかで CKD の半数以上を占める糖尿病性腎症に限定した解析では、CKD 進展、CVD 発症ともに両群で差がみられなかった。これらの結果からは、CKD に対する Ca 拮抗薬とサイアザイド系利尿薬の併用薬としての優劣は明らかとはいえない。

文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI), angiotensin II receptor antagonist(ARB), aliskiren, Ca antagonist, thiazide diuretics)にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 6 月に ALLHAT 研究の長期観察研究として、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬の CKD 進行抑制効果と CVD 合併抑制効果の解析が報告された文献 6、2012 年 7 月に CKD を含めた高リスク糖尿病に対する DRI 併用の効果を検討した ALTITUDE 研究の結果が報告された文献 37 を採用した。

参考にした二次資料

- a. Ito S. Usefulness of RAS inhibition depends on baseline albuminuria. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 10-11.
- b. Ruggenenti P, et al. Proteinuria : Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 436-7.
- c. 日本腎臓学会 CKD ガイド改訂委員会. CKD 診療ガイド 2012. 東京 : 東京医学社, 2012.
- d. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism : its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 886-94.
- e. Uzu T, Kimura G. Diuretics and circadian rhythm of blood pressure. *J Clin Hypertens* 2000 ; 2 : 273-8.

参考文献

1. Casas JP, et al. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-33.(レベル 1)
2. Holtkamp FA. *Eur Heart J* 2011 ; 12 : 1493-9.(レベル 2)
3. Ruggenenti P, et al. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1941-51.(レベル 2)
4. Haller H, et al. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 907-17.(レベル 2)
5. Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61.(レベル 4)
6. Rahman M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 989-1002.

- (レベル 4)
7. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.(レベル 4)
 8. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 918-29.(レベル 4)
 9. The GISEN Group(Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-63.(レベル 2)
 10. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 73-87.(レベル 1)
 11. Hou FF, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 131-40.(レベル 2)
 12. Saruta T, et al. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 505-12.(レベル 2)
 13. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719-28.(レベル 2)
 14. Viberti G, et al. *Circulation* 2002 ; 106 : 672-8.(レベル 2)
 15. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 1787-92.(レベル 2)
 16. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-8.(レベル 2)
 17. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.(レベル 2)
 18. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60.(レベル 2)
 19. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9.(レベル 2)
 20. Mann JF, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 936-42.(レベル 2)
 21. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-9.(レベル 2)
 22. Kunz R, et al. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 30-48.(レベル 1)
 23. Imai E, et al. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 2978-86.(レベル 2)
 24. MacKinnon M, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 8-20.(レベル 1)
 25. Tobe SW, et al. *Circulation* 2011 ; 123 : 1098-107.(レベル 2)
 26. Mann JF, et al. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-53.(レベル 2)
 27. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-59.(レベル 2)
 28. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002 ; 288 : 2421-31.(レベル 2)
 29. Contreras G, et al. *Hypertension* 2005 ; 46 : 44-50.(レベル 2)
 30. Iino Y, et al. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 21-30.(レベル 2)
 32. Schjoedt KJ. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 536-42.(レベル 2)
 33. White WB, et al. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1021-6.(レベル 2)
 34. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 542-51.(レベル 1)
 35. Mehdi UF, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2641-50.(レベル 2)
 36. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-46.(レベル 2)
 37. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2204-13.(レベル 2)
 38. Bakris GL, et al. *Lancet* 2010 ; 375 : 1173-81.(レベル 2)
 39. Jamerson K, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-28.(レベル 2)
 40. Webb AJ, et al. *Lancet* 2010 ; 375 : 906-15.(レベル 1)
 41. Fujita T, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1543-9.(レベル 2)
 42. Pitt B, et al. *Circulation* 2000 ; 102 : 1503-10.(レベル 2)
 43. Julius S, et al. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-31.(レベル 2)
 44. Nissen SE, et al. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-25.(レベル 2)
 45. Packer M, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1107-14.(レベル 2)
 46. de Leeuw PW, et al. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2459-64.(レベル 2)
 47. Schrier RW, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1086-97.(レベル 2)
 48. Hasebe N, et al. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 445-53.(レベル 2)
 49. Abe M, et al. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 268-73.(レベル 2)
 50. Uzu T, et al. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 861-5.(レベル 4)
 51. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-97.(レベル 2)
 52. Law MR, et al. *BMJ* 2003 ; 326 : 1427-31.(レベル 1)
 53. Bakris GL, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1303-9.(レベル 2)