慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	腎臓保護の新しい方略 : 降圧療法の次にするべきこと
Sub Title	
Author	菅野, 義彦(Kanno, Yoshihiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.169- 177
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	受賞記念講座(三四会奨励賞)
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070900-0169

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・84(3)：169～177，2007

受賞記念講座（三四会奨励賞）

腎臓保護の新しい方略－降圧療法の次にするべきこと－

埼玉医科大学腎臓内科
菅野義彦（かんのよしひこ）

Key Words：慢性腎臓病（CKD），アンジオテンシン受容体拮抗薬，血管保護，食事療法

はじめに

私が大学院在籍中に行なった研究のまとめとして「降圧療法の腎臓保護効果に関する研究」[1]を本誌に発表してから十年以上が経過したが，この間に高血圧の治療領域において少なくとも大きな二つの変化がおきた．ひとつは現在本邦における降圧療法の主流を占めるようになったアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）の出現と急速な普及であり，もうひとつは大規模臨床試験を中心としたいわゆる Evidence Based Medicine（EBM）の確立である．この二つの大きな流れのなかで，私が一貫して追求してきた「降圧療法による腎保護」という領域ではひとつのまとまった成果が築き上げられたといっても過言ではない[2]．一方腎臓の領域では慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）という概念が最近注目され，徐々に定着しつつある．ここでは降圧療法と腎保護についてこの十年間の進歩を総括し，そこから発生してきた新たな課題である血管を中心とした臓器保護から今後の展望について考えてみたい．

降圧療法の変遷と腎保護

降圧療法の目的は単に血圧を下げるだけでなく，高血圧によって生じる脳や心臓の血管イベントを抑制することが本質である．1950年代に高血圧の治療に薬物が使用されるようになって以来，降圧療法の標準化が常に求められてきたが，米国国立心肺血液研究所が主管する高血圧教育プログラムは，1977年に専門家の合同委員会による「高血圧の発見，診断，治療に関する報告」を発表し[3]，以後降圧療法はこの合同委員会の提言を中心にして展開されてきた．私が研究を開始した直後にこの第5次報告が発表され[4]，さらに2003年の第7次報告[5]に至っているが，この内容を経時的に見ると，第4次では拡張期血圧の降圧目標値が95 mmHgであったのに対し，第7次では80 mmHgと改訂につれ，常により低い目標値が設定されている．その理由として心血管系イベントの発生を抑制するための the lower, the better という概念を実証するデータが集積されたこと，また降圧目標値を低く設定することによって高血圧として管理する患者（従来は健常人として放置されていた）の絶対数を増やしてイベント発生を抑制するという考えが背景にあると思われる[6]．この the lower, the better の考え方に対して，逆に血圧を下げすぎることによって臓器の血流が低下して心血管イベントを招くのではないかという，いわゆる J-カーブ現象について一時期論争があった[7,8]．しかし目標降圧レベルに達するまでの期間が早過ぎたり，著しい動脈硬化があり重要臓器の血流が高い血圧によってかろうじて維持されているなどの特殊な病態を除いて，最近の論調は J-カーブ現象には否定的で，やはり the lower, the better が主流となっている[9]．こうした変遷の中で the lower, the better を可能にしてきたのが，次々と現れた強力な降圧薬である[10]（図1）．初期の降圧療法では血管拡張薬（ヒドララジンなど），ラウオルフィアアルカロイド（レゼルピンなど）やサイアザイド系利尿薬が用いられていたが，1967年にβ遮断薬のプロプラノロール，1981年にアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬のカプトプリルが米国で臨床応用された．これとは別にわが国では狭心症に用いられていたカルシウム拮抗薬が1970年代に降圧薬として積極的に使用されるようになった．こうした新たな降圧薬は降圧効果においても，副作用の点でも従来の降圧薬に比べて格段に優れているほか，動物実験で臓器保護作用も証明され[11-17]，新しいカテゴリーの薬剤が出現するたびに降圧療法は大きく変化してきた．その中でも1995

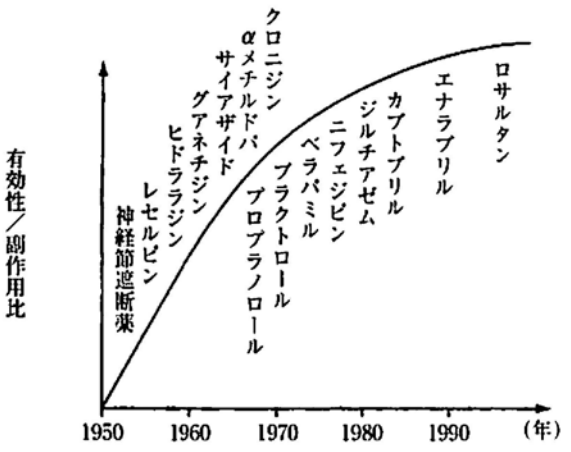

図1　降圧薬の進歩
縦軸に降圧効果対副作用発現の比を，横軸には年代を示す．より強く安全に降圧できる薬剤が開発されてきた．（Hansson L：The future role of losartan. J Hum Hypertens 9 Suppl 5：S55-58, 1995 を許可を得て転載）

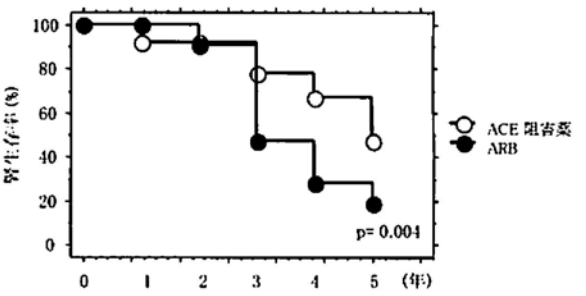

図2　保存期慢性腎不全における腎生存率
ARB を服用した群では ACE 阻害薬を服用した群に比べて，有意に腎死の発生率が高かった．（Shoda J, Kanno Y, Suzuki H：A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. Intern Med 45：193-198, 2006 を許可を得て転載）

年（わが国では 1998 年）のアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）は，普及の時期に大規模臨床研究の成果が次々と発表されたため[18-22]，優れた臓器保護効果[23, 24]が臨床家に強く印象付けられた．その結果，瞬く間に本邦においても降圧薬の中心的存在となり，2004 年に発表された日本高血圧学会のガイドラインでも合併症がない場合の第一次選択薬としてだけではなく，脳血管疾患後，心不全，心筋梗塞，左室肥大，腎障害，糖尿病，高齢者とさまざまな病態に推奨されている[25]．さらにわれわれの検討では血管障害が進行した透析患者においても心機能[26, 27]，腎機能[28]を保護することが明らかになった．わが国で使用されるようになってからまだ年数が浅いため，長期的な効果には検討が必要とおもわれるが，実際われわれの保存期慢性腎不全患者に対する 5 年間の検討では，ACE 阻害薬投与群に比べて腎機能の低下が大きくなっている[29]（図2）．しかしながらカルシウム拮抗薬に匹敵する降圧と安全性，さらに優れた臓器保護作用を持つ大変使用しやすい薬剤であることは間違いなく，今後もアルドステロン受容体拮抗薬[30]やレニン阻害薬[31]など新たな機序の降圧薬が臨床応用される予定であるが，現在の降圧療法のラインアップが大きく変わることはないと思われる．さらに従来血圧管理の指標としては外来受診時の血圧が中心であったが，最近は家庭血圧の測定精度があがり，これを用いた早朝血圧とともに診療情報としての有用性が増してきたこともあり[32-34]，「血圧を指標として，これを是正することにより血管・臓器障害を予防する」というこれまでの降圧治療の目標は，the lower, the better とレニンアンジオテンシン系の抑制という基本戦略がほとんど完成されたことにより，ほぼ達成されたと考えてもよい．

降圧療法と腎保護に関する大規模臨床試験

降圧療法の基盤は食塩摂取制限を中心とした非薬物療法であるが[35-37]，これだけで管理できる患者はむしろ少なく，その多くは現在本邦で 100 種類以上発売されている降圧薬を使用することになる．このなかで 1980 年代後半から 1990 年代前半にかけてはどの降圧薬が最も臓器保護効果があるかということが降圧療法における話題の中心となっていた[1]．しかし 1990 年代後半にはやはり降圧療法の臓器保護効果の中心は降圧そのものであり[38-40]，どの程度まで降圧を行い，どの血圧測定値をコントロールの指標とするべきかという命題に対して各種の介入試験が行われてきた[41]．こうした介入試験は初期には数百例規模で行なわれてきたが，ここ十年程は高血圧領域に限らず治療方針の決定においてエビデンスという概念やガイドラインが重視されるようになり，その確立のために学会や著名な研究グループが主導し，一部の製薬会社が支援することによる数千例から数万例規模のいわゆる大規模臨床試験が注目を浴び，高く評価されることになった．高血圧の領域で現在のガイドラインの元となっている VA（Veterans Administration）研究[42]なども大規模臨床試験といえないことはないが，情報伝達や処理能力の進歩によって世界的規模で行なわれている最近の研究には比べるべくもない．腎臓と降圧薬に関する領域で，もっとも重要な大規模臨床試験のひとつとして糖尿病性腎症の進行に対する ARB の抑制効果を証

明したRENAAL（Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus With Angiotensin II Antagonist Losartan）研究が挙げられる[43]．従来腎障害の進行を説明する理論としてBrennerが唱えた糖尿病性腎症におけるglomerular hyperfiltration theoryが中心であったが，それはレニンアンジオテンシン系の亢進により輸出細動脈が収縮することで糸球体内圧が上昇して糸球体硬化を来たし，ネフロンが機能を失うというものである[44]．そのBrenner本人がレニンアンジオテンシン系を阻害する薬剤であるARBを用いて糖尿病性腎症の進行を抑制できるかどうかを検討したものである．ARBの出現前もACE阻害薬によってレニンアンジオテンシン系の阻害が腎機能を保護するということは示唆されていたが[45]，その多くは動物実験[17]または短期的な臨床試験[38, 46, 47]であり，その実際の効果を疑問視する声もあった．しかし，Brennerらは1513名の糖尿病性腎症患者において，ロサルタンの投与が四年後の末期腎不全への進行を対照群に比べ25%，クレアチニンの倍化を28%，さらに心不全による入院を32%抑制したことを示し，ARBの投与が糖尿病性腎症患者に対して明らかに利益をもたらすことをきわめてわかりやすい形で証明した．そのためこの研究は患者数だけで見れば今となってはそれほど大きな規模ではないにもかかわらず，いまだにインパクトの強い研究として評価されている．この研究に端を発する形で，糖尿病性腎症のみならず他の原因による腎障害に対してもこうした大規模研究が行なわれてきたが，それらの研究成果に共通することはやはりthe lower, the betterとレニンアンジオテンシン系の抑制なのである[48]．さらに最近の傾向として蛋白尿を大規模臨床試験における治療効果の指標として用いられることが多くなってきている．腎障害の進行は比較的緩徐であるため，臨床試験で腎機能の変化を指標とした場合試験期間が長くなり，その分さまざまな要素が関与して明確な結論が得られないことが多かったが，腎臓領域における代表的な大規模研究であるGISEN（Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia）研究[49]，AIPRI（The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study）研究[50]によって，蛋白尿が腎予後に大きく関与することが示され，以後エンドポイントの一つとして用いられるようになっている．

わが国でもこうした欧米の大規模臨床試験に一部参加するのみならず[43, 51]，CASE-J[52]など独自の大規模臨床試験が行なわれ，徐々に結果が報告されている．われわれもこうした動きに先駆け1998年より埼玉県内の一般医家にご協力をいただき，E-COST（Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial）という臨床試験を行なった．最終登録患者数が2048例となったこの試験では，ARBの投与により高血圧患者の脳卒中による入院の発生が39%，心筋梗塞による入院の発生が57%抑制された．さらに心血管系疾患（脳卒中，心筋梗塞を含む）の既往の有無について層別解析を加えたところ，既往のある群では脳卒中とうっ血性心不全の発症率が有意に低く（表1），ARBによる降圧治療が日本人高血圧患者（特に心血管系疾患既往例）の脳卒中発症リスクと心筋梗塞発症リスクを低下させる可能性を示した[53]．また腎障害との関連においては登録時の腎障害レベルに注目して解析した第二報によって，腎障害が心血管系イベント発生に対して明らかに独立したリスクであること，またARBの投与はそのリスクを軽減させること（図3）が日本人のデータとして初めて明らかになった[54]．さらに次に腎保護効果を持つACE阻害薬をすでに服用しており，かつ一日1g以上の蛋白尿を呈する非糖尿病性腎障害患者でもARBの併用がさらなる腎保護につながる可能性が示唆された．この試験でどのような患者に対する投与が有効であるかを検討するために，登

第1表　心血管障害の既往歴のある　なしによる相対危険率と信頼区間（文献53より引用）

Event		Candesartan	従来治療群	相対危険率	95% 信頼区間
心不全	**総 数（%）**	**35（4.3%）**	**41（5.0%）**	**0.85**	**0.57 - 1.26**
	既往歴あり	11（8.7%）	25（17.0%）	0.51	0.23 - 0.92
	既往歴なし	24（3.5%）	16（2.4%）	1.45	0.70 - 3.08
心筋梗塞	**総 数（%）**	**10（1.2%）**	**23（2.8%）**	**0.44**	**0.21 - 0.84**
	既往歴あり	7（5.6%）	11（7.5%）	0.74	0.36 - 1.48
	既往歴なし	3（0.4%）	12（1.8%）	0.24	0.08 - 0.69
脳血管障害	**総 数（%）**	**47（5.8%）**	**77（9.4%）**	**0.61**	**0.41 - 0.84**
	既往歴あり	23（18.3%）	69（46.9%）	0.39	0.15 - 0.43
	既往歴なし	24（3.5%）	8（1.2%）	2.91	1.31 - 6.79

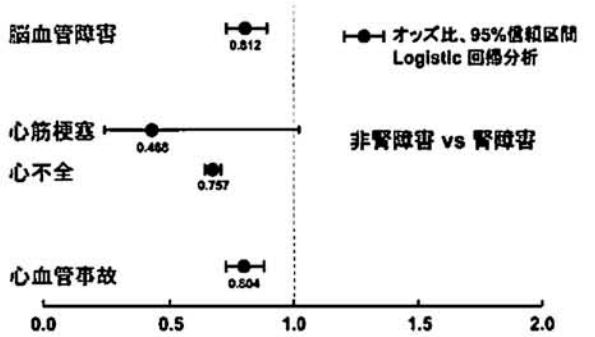

図3-a E-COST 試験における心血管障害の発現オッズ比
腎障害を有する高血圧患者では，有しない患者に比べて有意に脳血管障害，心不全，心血管事故の発生率が有意に高かった．

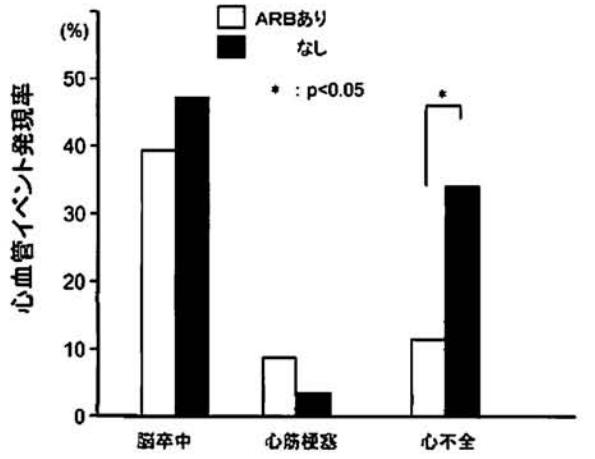

図3-b 心血管事故の発現率に対する ARB の効果
腎障害を有する高血圧患者において，ARBの投与により心不全の発生が有意に抑制された．

(Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H：An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. Hypertens Res 28：415–423, 2005 を許可を得て転載)

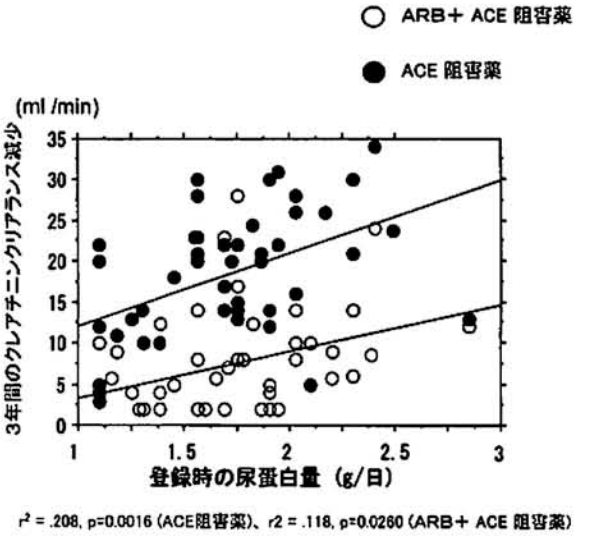

図4　試験登録時の尿蛋白量と3年間の腎機能低下の相関
登録時の尿蛋白量が多いほど，3年間の腎機能低下が有意に大きかった．

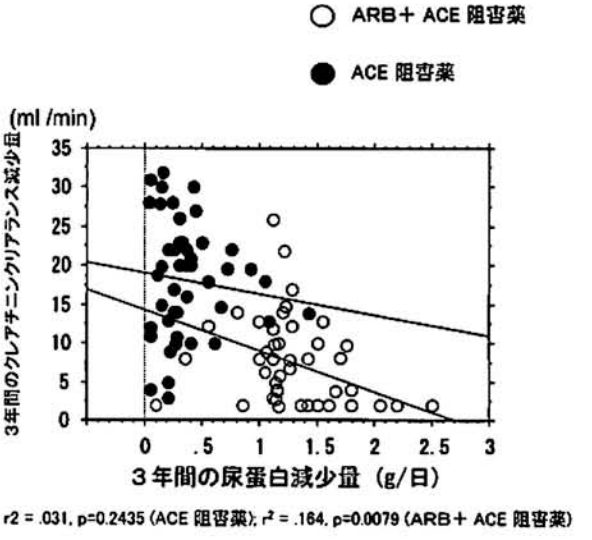

図5　腎機能の維持における ARB の効果
ARB を服用した慢性腎不全患者において，3年間の蛋白尿減少量と腎機能低下には有意な逆相関を認めた．(Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H：Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 1：730–737, 2006 を許可を得て転載)

録時の尿蛋白量と腎機能の推移の相関を調べたところ，登録時の尿蛋白量が多い患者では腎機能の低下が大きいことから（図4），なるべく早期にかつ強力にレニンアンジオテンシン系を抑制することが重要であることが明らかになった．一日1g以上の蛋白尿を呈する非糖尿病性の腎障害患者では，尿蛋白量の程度によらず早期に治療を行って尿蛋白量の減少を図るべきであり，その際にARBを用いれば，尿蛋白量が減少すればするほど，腎機能の保護が期待できるということが判明した（図5）[55]．この一連のE-COST研究の持つもう一つの意義は，地域における一般医家に対する啓蒙である．日本高血圧学会の目標の一つは日本から高血圧症の合併症をより少なくすることであり，そのためには一般医家に新しい治療法やガイドラインを普及することは大切である．この試験に参加した，高血圧を専門としない多くの一般医家にとっては自分の診療所からのデータがもととなった研究が国際的に評価されたことにくわえ，新薬の投与法を習得したことが大きな収穫であった．高度先進医療機関の臨床研究者と地域の一般医家との共同作業が，国際的に評価される成果をもたらす研究の一つのあり方を提示できたと考えている。

腎臓保護に対する次の視点とは

以上述べたとおり，降圧治療の本来の目的であるいわゆる大血管合併症を予防するという臓器保護については，ガイドラインを基本にして個々の症例がもつ合併症などに対して微調整を行なうという基本戦略が一定の合意を得られてきつつある．すなわち Korotkov が聴診で血圧を測定して以来百余年追及されてきた標準的な降圧療法とそれによる臓器保護はほぼ完成したといっても過言ではない．しかし腎機能の途絶による透析療法の導入患者はいまだに増加しており，全体としての腎臓保護についてはまだまだ克服するべき点が多いと思われる．これに関連して最近慢性腎臓病（Chronic Kidney Diseases：CKD）という概念[56]が注目され，徐々に定着しつつある．これは「腎障害を示唆する血液，尿検査，または画像検査の異常，または糸球体濾過量 60 ml/分/1.73 m^2 未満が 3 ヶ月以上にわたって持続する状態」と定義されているが[57]，単に腎機能が軽度に低下した患者を一くくりにしただけではない．従来腎臓病の管理は，免疫異常に基づく糸球体腎炎の診断が中心におかれていたが，近年腎臓病の原因はむしろ糖尿病や高血圧といった代謝病，生活習慣病による動脈硬化に推移している．事実，平成 10 年にわが国の透析導入患者でも原疾患として糖尿病性腎症が糸球体腎炎を抜いて第一位になったのはこれを象徴的に示している[58]．また腎障害が心血管系疾患の独立した危険因子であることが明らかになり[54, 59]，原因は何であれ早期に発見をして集学的に治療を行い，いわばどんな手を使ってでも進行を抑制するべき疾患であるという考えに基づいて，CKD の概念が普及しつつある．CKD の管理において現在もっとも重要な位置を占めているのは，すでに完成に近づいた降圧療法による腎保護であることは言うまでもない．しかし降圧療法をはじめとする従来の視点による治療だけでは十分な腎保護を行なうことができないことも，また事実である．だとすれば今後の腎保護は従来見落としがちであったことや，まったく新しい観点を診療に加えていくことで，より高いレベルの管理を目指す方向に進む必要がある．そのひとつの候補はこれまでの臓器ではなくそれらを構成し，連結している血管を保護することである．腎障害においては動脈硬化を助長する要素が多く（図 6），単に血圧をコントロールするだけでなく全身の状態を把握して対応する必要があるが，血管は全身をめぐるネットワークのひとつであり，血管の柔軟性を保護して，安定した血流を維持する結果が臓器保護や生命予後の改善につながると期待できる[60]．これまで血管の状態を評価することは比較的困難であったが，近年になって動脈の硬化度を評価

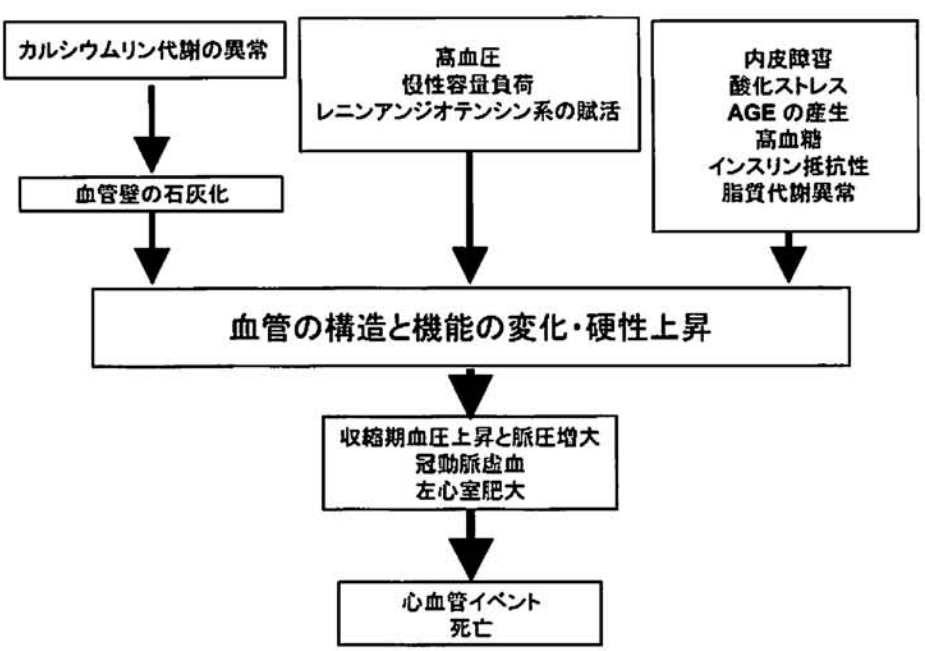

図 6　慢性腎不全における動脈硬化の発生・進行機序
慢性腎不全の進行に伴うさまざまな病態により血管の構造と機能を変化させる．またその変化により心血管系イベントが増加する．（Gusbeth-Tatomir P, Covic A：Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. Kidney Blood Press Res 30：97-107, 2007 を許可を得て転載）

するさまざまなデバイスが開発され，徐々に臨床応用されるとともにその有用性が提唱されている．

これまで動脈硬化の評価に用いられてきたのは頚動脈の超音波検査やMRI検査である．血管径の面積と血圧の変化を同時に記録して，Compliance（圧の変化に対する血管径面積の変化），Distensibility（圧の変化前後の血管径面積の変化），stiffness（血管の変形に対する抵抗性）が指標となるが，精度は高いものの簡便性，再現性の問題があるために降圧療法を受けている多数の患者に行なう検査として，一般的ではないと思われる．これに代わる指標としては脈波伝播速度（Pulse Wave Velocity：PWV）が注目されている．心臓からの血液駆出によって生じる動脈の脈動が末梢に伝播するが，これを2点の体表面で測定し，2点間の距離と脈動の時間差から算出されるものである．本来の心血管リスクを考えれば頚動脈と大腿動脈の間で測定するCarotid-femoral PWVが大動脈の硬化度を示すために有用であるが，簡便性の点で問題があり，最近開発された上腕動脈と足首動脈で測定するbrachial-ankle (ba) PWVが広く用いられている．これは上腕および足首に血圧測定用のカフを装着するだけで，心電図と同程度の時間および侵襲で測定できる．もちろんbaPWVは直接大動脈の硬化を反映していないが，動脈内圧センサーを用いた直接法との比較で良好な精度が得られており，特に同時測定される下肢/上腕動脈血圧比（ankle-brachial pressure index：ABI）が0.95以上であれば信頼できる数値と考えてよい．このためbaPWVが速いことが血管が硬く，血管壁が厚く，血管内腔が狭い，すなわち動脈硬化が進展していることを表すと考えられている．すでにわれわれは慢性腎臓病患者において，baPWVが動脈硬化の指標として有用であり，血圧を同様にコントロールしてもARBやACE阻害薬を用いた降圧療法がbaPWVをより低下させると同時に腎予後だけでなく生命予後も改善することを示した[61, 62]．

以上の二つの指標は局所の血管を評価する方法であるが，最近用いられているaugumentation index（AI）は全身血管の評価が可能であるとされている．これには反射波の概念が取り入れられている．脈波は，動脈分岐部などで反射して逆に中枢向きに伝播することになるが，動脈の弾性が保たれている場合にはその速度は遅くなって，中枢に達するのは拡張期となる．この弾性が硬くなるに連れて，この伝播が速くなって収縮期に戻ることになって，脈波が増幅されることになる．この際のもともとの収縮期脈波と戻ってきた反射脈波との比率をしめしたものがAIである．baPWVと同様，AI値が高いほど動脈硬化が進行していると考えられる．われわれもオムロンヘルスケア社とともにこのAI測定装置の開発に携わり，腎障害患者においてAI値が年齢と体重に相関し，身長と心拍数に逆相関すること，さらにACE阻害薬投与下においては心臓超音波で測定した左室心重量と相関することを示した．またAI値の高い患者ほど腎機能が低下しやすいことがわかったため，腎機能保護の指標としてAI値が有用である可能性を示した[62, 63]．現在，関連病院にご協力をいただいて，このAI値を改善するための血圧管理や使用する薬剤に関する検討を行なっている[64, 65]．このようにこれまで数値化が難しいとされていた動脈硬化，血管の質的変化について評価を行い，介入試験を行なうことができるのは，本領域に対してさまざまな分野から関心が寄せられ，その将来性と重要性に対して技術や知識，資本が集約された結果に他ならない．

おわりに

先述したとおり，従来の臨床腎臓病学はいわゆる糸球体腎炎を対象に発展したものの，病理診断学にその重点が置かれ，治療ではいわば他分野からの恩恵である降圧療法という大きな柱に匹敵するだけの成果を確立してきたとはいいがたい．これは腎臓病そのものを治癒することに向けるエネルギーが，透析療法や移植療法といった置換療法に向かってしまったことが原因かもしれない．また現在の再生医療技術を駆使しても腎臓の持つ複雑で繊細な構造と機能を臨床的に再現するのはまだまだ現実的とは思えない．そうした厳しい環境の中でCKDを管理していくには，一つには私がこれまで行ってきた降圧療法による腎保護が重要であるが，これはすでに方略がかなり確立され，専門医の手を離れて一般的な治療となりつつある．そこで次の十年間に腎臓病専門医が取り組む対象として血管レベルからの臓器保護を提唱していきたい．血管の保護を考えるには糖代謝や脂質代謝などの代謝疾患に対する戦略が必要になるが，従来の薬物療法にはある程度の限界があることが予想されるため，むしろこれまで軽視されがちであった生活習慣，とくに食習慣について再評価を行う必要があると考えている[35]．急激な生活の欧米化により，わが国も栄養過剰による代謝異常を主体とした疾患構造に大きくシフトしたが[66]，われわれ日本人には，本来の生活習慣を取り戻すことで薬物療法だけに頼ることなく腎機能の保護に寄与できる可能性が十分残されている．今後の十年間は，従来のレニンアンジオテンシン系の抑制を中心とした降圧療法に加え，食事というもっとも根源的な生活習慣を新たな視点

から見直すことで血管の保護を図り，慢性腎臓病の対策に取り組んでいきたいと考えている．

謝　辞

本領域の研究を始めた1991年以来常に親身なご指導を賜るとともに，過分な機会を与えてくださった慶應義塾大学医学部猿田享男名誉教授ならびに埼玉医科大学医学部鈴木洋通教授に深謝する．また現在までの研究活動には御名前を挙げきれないほど多数の先生方にご協力をいただいたが，両教室医局員をはじめとする知己の先生方に心より感謝する．

参考文献

1) 菅野義彦：降圧療法の腎臓保護効果に関する研究－臨床病理学的検討－．慶應医学 72：271-285，1995
2) Kanno Y, Okada H, Nakamoto H, Suzuki H：Clinical strategy for the treatment of hypertension in non-diabetic and diabetic nephropathy in Japan. *Contrib Nephrol* 143：145-158, 2004
3) Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 237：255-261, 1977
4) The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153：154-183, 1993
5) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ：The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure：The JNC 7 Report. *JAMA* 289：2560-2571, 2003
6) Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration：Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs：results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356：1955-1964, 2000
7) Cruickshank JM：Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *Bmj* 297：1227-1230, 1988
8) D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM：Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction：the Framingham Study. *Bmj* 303：385-389, 1991
9) Vogt L, Navis G, de Zeeuw D：Renoprotection：A Matter of Blood Pressure Reduction or Agent-Characteristics? *J Am Soc Nephrol* 13：S202-207, 2002
10) Hansson L：The future role of losartan. *J Hum Hypertens* 9 Suppl 5：S55-58, 1995
11) Fujiwara K, Kanno Y, Hayashi K, Takenaka T, Saruta T：Renal protective effects of efonidipine in partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 20：295-312, 1998
12) Kanno Y, Okada H, Takenaka T, Saruta T, Suzuki H：Influence of the timing of initiating antihypertensive therapy in hypertensive rats with renal failure. *Clin Exp Hypertens* 22：521-529, 2000
13) Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Saruta T：Renal protective effects of amlodipine on partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats fed a high-salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 23：480-484, 1994
14) Saruta T, Kanno Y, Hayashi K, Konishi K：Antihypertensive agents and renal protection：calcium channel blockers. *Kidney Int Suppl* 55：S52-56, 1996
15) Saruta T, Kanno Y, Hayashi K, Suzuki H：Renal effects of amlodipine. *J Hum Hypertens* 9 Suppl 1：S11-16, 1995
16) Kanno Y, Okada H, Moriwaki K, Nagao S, Takahashi H, Suzuki H：The effects of antihypertensive agents on the survival rate of polycystic kidney disease in Han：SPRD rats. *Hypertens Res* 25：939-943, 2002
17) Kanno Y, Okada H, Suzuki H, Ikenaga H, Ishii N, Itoh H, Saruta T：Does combined therapy of Ca-channel blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor exceed monotherapy in renal protection against hypertensive injury in rats? *Clin Exp Hypertens* 18：243-256, 1996
18) Cohn JN, Tognoni G：A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345：1667-1675, 2001
19) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I：Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345：851-860, 2001
20) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A：The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)：principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 21：875-886, 2003
21) Devereux RB, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Aurup P, Beevers G, Edelman JM, de Faire U, Fyhrquist F, Helle Berg S, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H：Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular disease：a substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med* 139：169-177, 2003
22) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J,

Yusuf S, Pocock S : Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362 : 759-766, 2003

23) Kanno Y, Okada H, Suzuki H, Ikenaga H, Saruta T : Nonpeptide angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents nephrosclerosis in hypertensive rats. *Blood Press Suppl* 5 : 67-70, 1994

24) Okada H, Suzuki H, Kanno Y, Ikenaga H, Saruta T : Renal responses to angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 26 : 564-569, 1995

25) Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res* 29 Suppl : S1-105, 2006

26) Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H, Suzuki H : Angiotensin receptor antagonist regresses left ventricular hypertrophy associated with diabetic nephropathy in dialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 43 : 380-386, 2004

27) Suzuki H, Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H : Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy. *Ther Apher Dial* 8 : 320-327, 2004

28) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H : Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 43 : 1056-1064, 2004

29) Shoda J, Kanno Y, Suzuki H : A five-year comparison of the renal protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with non-diabetic nephropathy. *Intern Med* 45 : 193-198, 2006

30) Hao L, Kanno Y, Fukushima R, Watanabe Y, Ishida Y, Suzuki H : Effects of eplerenone on heart and kidney in two-kidney, one-clip rats. *Am J Nephrol* 24 : 54-60, 2004

31) Staessen JA, Li Y, Richart T : Oral renin inhibitors. *Lancet* 368 : 1449-1456, 2006

32) Suzuki H, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S : Decline of renal function is associated with proteinuria and systolic blood pressure in the morning in diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens* 27 : 129-138, 2005

33) Suzuki H, Moriwaki K, Nakamoto H, Sugahara S, Kanno Y, Okada H : Blood pressure reduction in the morning yields beneficial effects on progression of chronic renal insufficiency with regression of left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens* 24 : 51-63, 2002

34) Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y : Self-measured systolic blood pressure in the morning is a strong indicator of decline of renal function in hypertensive patients with non-diabetic chronic renal insufficiency. *Clin Exp Hypertens* 24 : 249-260, 2002

35) Kanno Y, Sasaki S, Suzuki H : Nutritional assessment by a new method for patients with renal disease. *Contrib Nephrol* 155 : 29-39, 2007

36) Suzuki H, Ikenaga H, Hayashida T, Otsuka K, Kanno Y, Ohno Y, Ikeda H, Saruta T : Sodium balance and hypertension in obese and fatty rats. *Kidney Int Suppl* 55 : S150-153, 1996

37) Suzuki H, Takenaka T, Kanno Y, Ohno Y, Saruta T : Sodium and kidney disease. *Contrib Nephrol* 155 : 90-101, 2007

38) Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H : Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy : a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 54 : 360-365, 2000

39) Suzuki H, Kanno Y, Ikeda N, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S : Selection of the dose of angiotensin converting enzyme inhibitor for patients with diabetic nephropathy depends on the presence or absence of left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 25 : 865-873, 2002

40) Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Chen XM : Comparison of the effects of an ACE inhibitor and alphabeta blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy : preliminary report. *Hypertens Res* 24 : 153-158, 2001

41) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351 : 1755-1762, 1998

42) Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 213 : 1143-1152, 1970

43) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, the RSI : Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861-869, 2001

44) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM : Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241 : F85-93, 1981

45) Kanno Y, Okada H, Yamaji Y, Nakazato Y, Suzuki H : Angiotensin-converting-enzyme inhibitors slow renal decline in IgA nephropathy, independent of tubulointerstitial fibrosis at presentation. *Qjm* 98 : 199-203, 2005

46) Rose GW, Kanno Y, Ikebukuro H, Kaneko M, Kaneko K, Kanno T, Ishida Y, Suzuki H : Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res* 24 : 377-383, 2001
47) Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Takenaka T, Saruta T : Calcium channel blockers versus ACE inhibitors as antihypertensives in polycystic kidney disease. *Qjm* 89 : 65-70, 1996
48) Griffin KA, Bidani AK : Progression of Renal Disease : Renoprotective Specificity of Renin-Angiotensin System Blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 1054-1065, 2006
49) 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349 : 1857-1863, 1997
50) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P, The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study G : Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. *N Engl J Med* 334 : 939-945, 1996
51) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
52) Fukui T, Rahman M, Hayashi K, Takeda K, Higaki J, Sato T, Fukushima M, Sakamoto J, Morita S, Ogihara T, Fukiyama K, Fujishima M, Saruta T : Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients : rationale, design, and methods. *Hypertens Res* 26 : 979-990, 2003
53) Suzuki H, Kanno Y : Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 28 : 307-314, 2005
54) Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H : An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 28 : 415-423, 2005
55) Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H : Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 : 730-737, 2006
56) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 : S1-266, 2002
57) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G : Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67 : 2089-2100, 2005
58) Nakai S, Shinzato T, Sanaka T, Kikuchi K, Kitaoka T, Shinoda T, Yamazaki C, Sakai R, Omori H, Morita O, Iseki K, Kubo K, Tabei K, Masakane I, Fushimi K, Wada A, Miwa N, Akiba T : The current state of chronic dialysis treatment in Japan (as of December 31, 2000). *J Jpn Soc Dial Ther* 35 : 1155-1184, 2002
59) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW : Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108 : 2154-2169, 2003
60) Gusbeth-Tatomir P, Covic A : Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 30 : 97-107, 2007
61) Takenaka T, Kobayashi K, Suzuki H : Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 176 : 405-409, 2004
62) Takenaka T, Mimura T, Kanno Y, Suzuki H : Qualification of arterial stiffness as a risk factor to the progression of chronic kidney diseases. *Am J Nephrol* 25 : 417-424, 2005
63) Mimura T, Takenaka T, Kanno Y, Moriwaki K, Okada H, Suzuki H : Vascular compliance is secured under angiotensin inhibition in non-diabetic chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens*, in press
64) Mimura T, Takenaka T, Kanno Y, Aoki H, Ohshima J, Suzuki H : Comparison of changes in pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis one year after introduction of dialysis therapy. *Adv Perit Dial* 21 : 139-145, 2005
65) Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y : A selective angiotensin receptor antagonist, Valsartan, produced regression of left ventricular hypertrophy associated with a reduction of arterial stiffness. *Adv Perit Dial* 19 : 59-66, 2003
66) Takane H, Kanno Y, Ohno Y, Sugahara S, Suzuki H : Salt and excess food intake produced diabetic nephropathy in Japan. *Contrib Nephrol* 155 : 125-135, 2007