

心・腎保護の観点からみた降圧治療において アンジオテンシンII受容体拮抗薬に利尿薬を 追加する意義

Additive Value of Diuretics to Angiotensin II Receptor Blocker in Treatment of Hypertension

奥田 哲¹ 合田 亜希子¹ 正木 充¹ 中坊 亜由美¹ 飯野 貴子² 吉田 千佳子¹ 廣谷 信一¹ 大柳 光正³
辻野 健⁴ 増山 理^{1,*}

Satoshi OKUDA, MD¹, Akiko GODA, MD¹, Mitsuru MASAKI, MD¹, Ayumi NAKABOH, MD¹, Takako IINO, MD²,
Chikako YOSHIDA, MD¹, Shinichi HIROTANI, MD¹, Mitsumasa OHYANAGI, MD, FJCC³, Takeshi TSUJINO, MD⁴,
Tohru MASUYAMA, MD, FJCC^{1,*}

¹ 兵庫医科大学内科学循環器内科, ² 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻機能展開医学系循環器内科学,
³ 兵庫医科大学内科学冠疾患科, ⁴ 兵庫医療大学薬学部医療薬学科

要 約

背景 降圧治療において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) に少量の利尿薬追加することにより、効果的な降圧が得られるが、心腎保護作用をも増強するかについては明らかではない。本研究では、降圧不十分な高血圧症患者において、ARB増量と利尿薬追加の心・腎への影響について比較検討した。

方法 ARBにより治療を行われている高血圧患者37例 (女性18名, 年齢66 ± 9歳) をARBにサイアザイド系利尿薬の追加を行う利尿薬追加群とARBの投与量を倍にするARB増量群に無作為に分けた。投薬内容変更前と変更6カ月後に心エコー検査により左室重量係数 (LVMI), 僧帽弁輪部拡張早期速度 (E') を計測した。また、同時に血漿アルドステロン濃度と尿アルブミン指数の測定も行った。

結果 血圧低下は利尿薬追加群で大きかった ($p < 0.05$)。LVMIの改善は両群で同程度であり、左室拡張能の指標であるE' は両群とも投薬内容変更前後で変化しなかった。尿アルブミン指数は利尿薬追加群で治療前と比較し治療後に有意に低下したが (14.4 ± 17.1 vs. 18.8 ± 20.5, $p < 0.05$)、ARB増量群では変化しなかった (16.7 ± 12.4 vs. 18.4 ± 16.2, $p = n.s.$)。血漿アルドステロン値は、ARB増量群は治療前後で変化しなかったが (8.9 ± 4.8 vs. 8.6 ± 3.0 ng/dl, $p = n.s.$)、利尿薬投与群では治療後に上昇した (11.4 ± 4.8 vs. 9.6 ± 3.9 ng/dl, $p < 0.05$)。

結論 ARBに少量の利尿薬を追加することにより血漿アルドステロン濃度は軽度上昇したが、左室肥大や拡張能に対する影響はARB増量例と同程度であった。一方、血圧と尿アルブミン指数の低下はむしろ利尿薬追加例で顕著であり、ARBに少量の利尿薬を追加することにより降圧及び腎保護効果も増強されることが示唆された。

<Keywords> アンジオテンシンII受容体拮抗薬 高血圧
腎機能 心エコー法 (経胸壁)
心肥大

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 209 – 215

目 的

高血圧症治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる臓器障害と、それによる心血管イベントの発症や死亡を抑制することにある。それを達成するため、日本高血圧学会の「高血

圧治療ガイドライン2009 (JSH2009)」において、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker; ARB), アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬, カルシウム拮抗薬, 利尿薬, β 遮断薬の5種類の降圧薬が高血圧症治療の第一選択薬として推奨されている。それぞれの病態や年齢に応じて設定された降圧目標を達成するため、単剤で降圧目標値に到達しない場合、異なった作用機序の降圧薬による併用療法が考慮され、その一つとしてARBと利尿薬の併用が推

* 兵庫医科大学内科学循環器内科

663-8501 西宮市武庫川町 1-1

E-mail: masuyama@hyo-med.ac.jp

2010年12月22日受付, 2010年12月27日改訂, 2010年12月28日受理

奨られている。

高血圧症による心血管イベントを抑制するためには、まず降圧そのものが大切であるが、それに加えて、レニン・アンジオテンシン系 (Renin-Angiotensin System; RAS) 抑制薬は、降圧効果とは独立して心、腎、脳などへの臓器保護作用により心血管イベントを抑制するといわれている¹⁻³⁾。また、その臓器保護作用は用量依存性に発揮されると報告されている⁴⁾。その一方で、RAS抑制薬は食塩感受性を亢進させ、食塩摂取量の多い症例において降圧効果が減弱されることが知られている。少量の利尿薬はRAS抑制薬を内服中の症例において強力な降圧効果を発揮し、食塩感受性高血圧にみられるnon-dipper型の血圧日内リズムをdipper型へ正常化させる作用を有する⁵⁾。これらのことから、ARBと利尿薬とを併用することにより、相乗的な降圧効果が得られる可能性が高い^{6,7)}。しかしながら、RAS抑制薬に利尿薬を追加することが心、腎への臓器保護作用をも増強するかについて、詳細な検討はなされていない。そこで本研究では、ARB単剤での降圧療法にも関わらず降圧不十分な高血圧症患者において、ARBの増量、もしくは利尿薬の追加が、それぞれ心、腎へどのような影響を及ぼすかについて検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、定期的に兵庫医科大学循環器内科外来に通院中でARBを6カ月以上内服下においても、収縮期血圧 \geq 140 mmHgまたは拡張期血圧 \geq 90 mmHgの本態性高血圧患者37例である。男性19例、女性18例、年齢は46-84歳(平均年齢66歳)であった。本研究のプロトコールは兵庫医科大学倫理委員会の承認を得た。また本研究への参加の同意は全例で得られた。

2. プロトコール

対象者を無作為にARB倍量投与した群 (ARB増量群) とARBに利尿薬を追加投与した群 (利尿薬追加群) の2群に割り付け、その後、オープンで試験を継続した。薬剤追加前と追加6カ月後に心エコー図検査と尿中アルブミン排泄率 (アルブミン指数)、血漿アルドステロン値を測定した。

3. 心エコー図検査による計測

通常の経胸壁心エコー図検査を施行した。断層法で左房径、

Mモード法で左室拡張末期径 (LVDd)、収縮末期径 (LVDs)、心室中隔厚 (IVST)、左室後壁厚 (LVPWT) を計測し、Teichholzらの式⁸⁾により左室駆出率を算出した。また、左室心筋重量 (LV mass) を次式で求め、 $LV\ mass = 1.04 [(LVDd + LVPWT + IVST)^3 - LVDd^3] \times 0.8 + 0.6$ ⁹⁾、体表面積で除して左室心筋重量係数 (LV mass index) を算出した。相対的壁厚 (RWT) を $2 \times LVPWT/LVDd$ で算出した¹⁰⁾。パルスドプラ法で左室流入血流速度波形を記録し、拡張早期波 (E) と心房収縮期波 (A)、E/A、拡張早期波の減速時間 (DCT) を計測した。組織ドプラ法を用いて心尖部四腔断層像においてサンプルボリュームを僧帽弁輪中隔側に設定し、拡張早期僧帽弁輪移動速度 (E') を計測した。

4. 尿アルブミン指数の計測

随時尿を用いて尿中アルブミン濃度と尿中クレアチニン濃度を同時に測定し、その比を尿アルブミン指数 (mg/g・Cr) として算出した。

5. 血漿アルドステロン値の計測

血漿アルドステロン値をラジオイムノアッセイ法にて計測した (SPAC-S Aldosterone Kit, TFB, Tokyo, Japan)。

6. 統計解析

数値は平均 \pm 標準偏差により表示した。治療薬追加前及び6カ月後での各パラメーターの比較にはpaired-t 検定を用い、連続変数の2群間の比較にはunpaired-t検定、カテゴリー間または二分する変数間の比較には χ^2 検定を行った。各解析とも $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結果

1. 患者背景

ARB増量群は16例 (オルメサルタン11例、ロサルタン1例、バルサルタン4例)、利尿薬追加群は21例 (オルメサルタン+インダパミド7例、ロサルタン+ヒドロクロロチアジド10例、バルサルタン+インダパミド4例) であった。薬剤追加前の患者背景および心エコー図指標を表1に示す。ARB増量群と利尿薬追加群の間で、年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、心エコー図検査による計測値について有意差は認めなかった。

表1 薬剤追加前の患者背景および心エコー指標.

	ARB 増量群 (n = 16)	利尿薬追加群 (n = 21)	p 値
Age, years	66 ± 9	66 ± 10	n.s.
Gender, M/F	9/7	9/12	n.s.
Systolic BP, mmHg	142 ± 17	148 ± 14	n.s.
Diastolic BP, mmHg	84 ± 15	94 ± 14	n.s.
Left atrial diameter, mm	3.9 ± 0.8	3.8 ± 0.4	n.s.
Left ventricular end-diastolic diameter, mm	49 ± 5	48 ± 4	n.s.
Left ventricular ejection fraction, %	69 ± 6	67 ± 10	n.s.
Left ventricular mass index, g/m ²	104 ± 17	96 ± 16	n.s.
Relative wall thickness	0.39 ± 0.05	0.38 ± 0.03	n.s.
E, cm/s	64 ± 14	61 ± 11	n.s.
A, cm/s	73 ± 14	77 ± 12	n.s.
E/A	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	n.s.
DCT, ms	212 ± 51	200 ± 42	n.s.
E', cm/s	5.8 ± 1.8	5.4 ± 1.3	n.s.

BP: blood pressure, E: early diastolic peak filling velocity, A: peak filling velocity at atrial contraction, E/A: the ratio of E to A, DCT: deceleration time of the early diastolic filling wave, E': early diastolic peak mitral anular velocity.

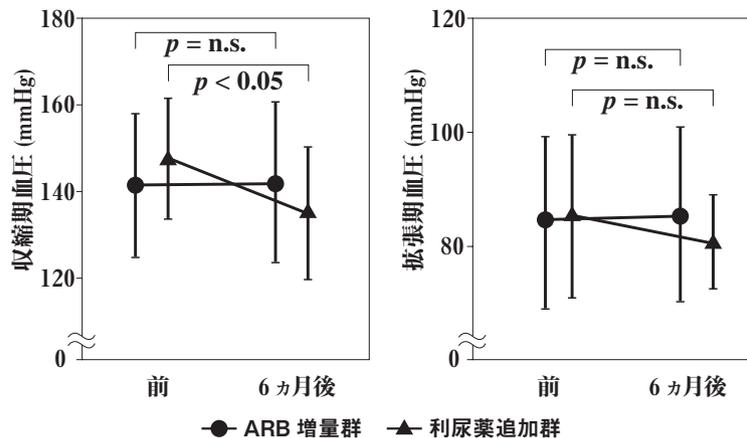


図1 外来血圧の変化.

2. 外来血圧の変化

利尿薬追加群で、追加前と比較して6ヵ月後に収縮期血圧は有意に低下した (135 ± 16 vs. 148 ± 14 mmHg, $p < 0.05$). 一方, ARB 増量群では、収縮期血圧の低下は認めなかった (142 ± 18 vs. 142 ± 17 mmHg, $p = n.s.$). 拡張期

血圧は両群とも有意な低下を認めなかった (図1).

3. 左室肥大・左室拡張能の変化

左室心筋重量係数は利尿薬追加群, ARB 増量群ともに6ヵ月後に低下した. つまり, 両群ともに薬剤追加により左室肥大

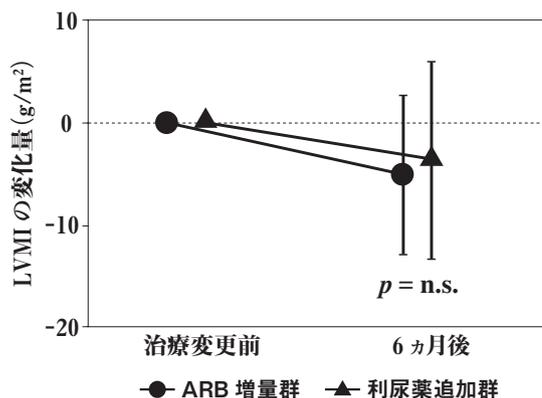


図2 左室心筋重量係数の変化.

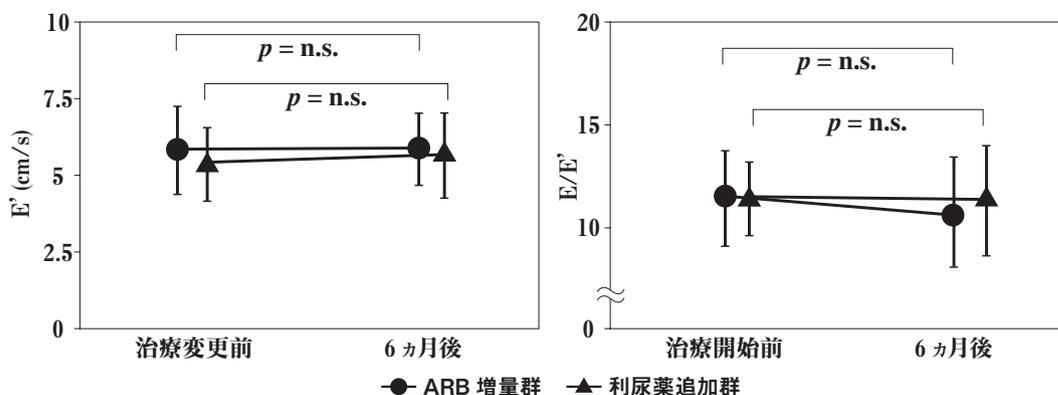


図3 左室拡張能指標の変化.

の改善を認めたが、その程度は同程度であった (-4.4 ± 7.6 vs. -6.8 ± 12.4 g/m², $p = \text{n.s.}$) (図2). 左室拡張能の指標であるE', 左室充満圧の指標であるE/E'ともに、両群で有意な変化を認めなかった(図3).

4. 尿アルブミン指数および血漿アルドステロン値の変化

尿アルブミン指数は利尿薬追加群で治療前と比較し6カ月後に有意に低下したが (14.4 ± 17.1 vs. 18.8 ± 20.5 , $p < 0.05$), ARB増量群では変化を認めなかった (16.7 ± 12.4 vs. 18.4 ± 16.2 , $p = \text{n.s.}$) (図4). また、血圧の変化と尿アルブミンの変化との間には、利尿薬追加群およびARB増量群ともに有意な関連はみられなかった ($r = 0.14$, $r = 0.36$, $p = \text{n.s.}$). 一方、血漿アルドステロン値は、ARB増量群では治療前後で変化しなかったが (8.9 ± 4.8 vs. 8.6 ± 3.0 ng/dl, $p = \text{n.s.}$), 利尿薬追加群では治療後に上昇した (11.4 ± 4.8 vs. 9.6 ± 3.9 ng/dl, $p < 0.05$) (図5).

考 察

ARBに少量の利尿薬を追加することにより、ARB増量例よりも大きな血圧低下が得られた。一方、左室肥大や左室拡張能に対する影響はARB増量例と同程度であった。また、尿アルブミン指数の低下は利尿薬追加例で顕著であり、ARBに少量の利尿薬を追加することにより腎保護効果が増強されることが示唆された。

1. 心臓への保護効果

左室肥大は、心血管性疾患死の独立した予後規定因子であり、高血圧症を有する患者においてもっとも多く認められる心構造上の異常である。左室肥大に影響を与える因子としては、収縮期血圧や血漿アルドステロン値¹¹⁻¹⁴⁾があり、収縮期血圧の低下、血漿アルドステロン低値が左室肥大の退縮につながるとされる。ラットを用いた動物実験では、ナトリウムが過剰な状況下で心筋細胞を長期間培養し、アルドステロンによる刺激を行

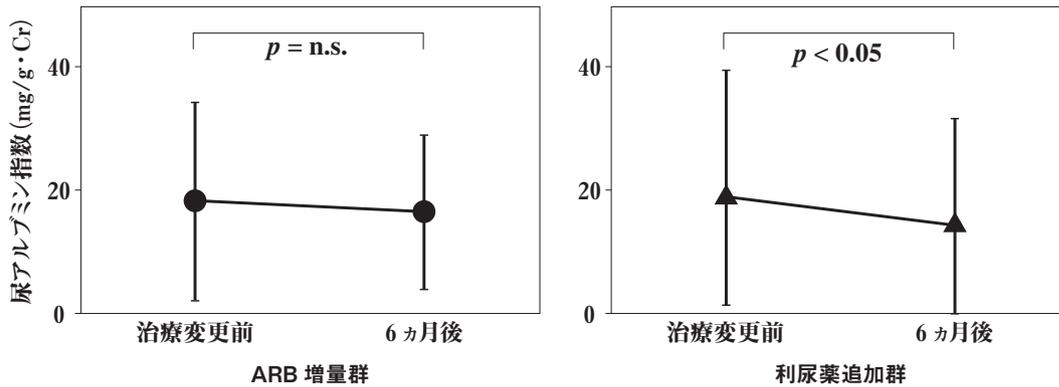


図4 尿アルブミン指数の変化.

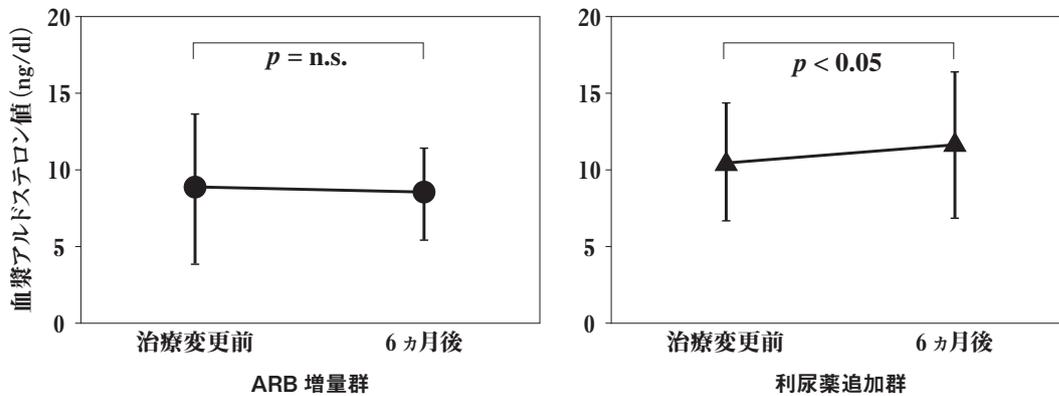


図5 血漿アルドステロン値の変化.

うとミネラルコルチコイド受容体を介してNHE1 (Na^+/H^+ exchanger 1) 亢進が生じ、左室肥大をもたらすことが報告されている¹⁵⁾。本研究では、LVMIの変化量で評価した左室肥大の退縮効果には、両群間で有意な差を認めなかった。すなわち、利尿薬追加例ではARB増量例に比べ収縮期血圧の低下が大きかったにもかかわらず差を認めなかった。その理由の1つとして、血漿アルドステロン値の増加を伴ったことが考えられる。利尿薬追加例では、血圧低下という左室肥大退縮効果が血漿アルドステロン値増加という左室肥大の増強効果に相殺されてしまったためと考えた。

本研究では、左室への保護効果の指標として左室肥大のほか左室拡張能も検討した。左室拡張能の評価に、超音波パルスドプラ法を用いた左室急速流入期血流速E波と、心房収縮期血流速A波との比であるE/A、超音波組織ドプラを用いた拡張早期僧帽弁輪部速度E'、そしてE/E'を用いた。E'は、拡張期左室圧下降脚時定数 τ とよく相関し、E/AやE/E'に比

べてE'は前負荷の変動をうけにくく、左室拡張能をより反映することが知られている¹⁶⁾。すでに、ARBやACE阻害剤などのRAS抑制薬長期連用により、高血圧患者においてE/AやE'などの左室拡張能指標が改善すること、さらには左室心筋線維化の抑制をもたらすことが私たちのグループを含め多くのグループにより報告されている^{14,17-20)}。しかしながら、本研究においては利尿薬追加例、ARB増量例ともさらなる左室拡張能の改善効果が見られなかった。両群ともすでにARBが投与されており、治療変更前にある程度以上に左室拡張機能が改善していたため、さらなる左室拡張能改善の余地が小さかったためと考えた。

2. 腎臓への保護効果

微量アルブミン尿は高血圧患者や一般住民において心血管病発症の強力な予測因子となる。10 mg/gクレアチニン程度のアльブミン尿でも心血管合併症のリスクとなり、生命予後が不

良となる^{21,22)}。尿蛋白の減少は、腎保護と心血管病予防を旨とした治療において、信頼できる surrogate endpointとして広く用いられる指標である^{23,24)}。本研究では利尿薬追加群でARB増量群よりも尿蛋白減少効果が強かった。その理由は利尿薬追加の方が血圧の降下度が大きく、それが糸球体高血圧の改善をもたらしたことによると思われる。一般に、副作用を増やさずに良好な降圧効果を得るためには、単剤を極量まで使用するより、異なる作用機序の薬剤を併用の方が効率がよいと考えられており²⁵⁾、今回の我々の結果もその考えを支持するものであった。血圧の降下度と尿蛋白の減少度には有意な相関関係は認められなかったが、それは診察室血圧のみで評価したためと考えられる。サイアザイド系利尿薬は食塩感受性高血圧患者において昼間血圧よりも夜間血圧をよく低下させる²⁶⁾。本研究でも24時間自由行動下血圧計を用いて血圧を評価すれば降圧度と尿蛋白の降下度の相関がみられた可能性がある。一方、現在慢性腎臓病を合併した高血圧の治療に関して、JSH2009においては、厳格な降圧目標（130/80 mmHg未満、尿蛋白1g/日以上の場合には125/75 mmHg未満）を達成することの重要性とともにRAS抑制薬の使用が強調されている。特に蛋白尿の多い集団においては、ARBを常用量を超えて大量に使用することにより、尿蛋白の追加の減少効果が得られる²⁷⁾。さらに100-300 mg/gクレアチニンの進行した微量アルブミン尿期でも高用量のARBが有効であることが報告されている^{28,29)}。今回の私たちの被験者集団では、尿中アルブミン排泄量の平均値が約15 mg/gクレアチニンと低かった。このレベルのアルブミン尿の段階ではレニン・アンジオテンシン系の活性化の程度が弱く、常用量のRAS抑制薬の使用で十分であり、RAS抑制薬をさらに増量するよりも他剤を併用して厳格な降圧を達成することがより重要であるのかもしれない。さらに、利尿薬はARBよりも安価であり、医療経済的にもARBを増量するよりも利尿薬を追加するほうがメリットが大きとも考えられる。今後さらなる検討が必要と考えられた。

3. 研究の限界

本研究の問題点としては、1) 症例数が少数である、2) ARBの種類が一種類ではなかったこと、3) 心臓カテーテル検査による等容性拡張期左室圧下降脚時定数 τ や左室心筋生検による左室心筋肥大や左室線維化の程度を評価し得なかったこと、4) バイオマーカを用いた左室線維化や左室拡張能の指標を計測しなかったこと、5) 24時間自由行動下血圧計を用いた血圧

評価などができなかったこと、6) 本試験は観察期間が6か月であり、心肥大の退縮や拡張能の改善を評価するには短すぎた可能性がある、などの点があげられる。

結 論

ARBに少量の利尿薬を追加することにより血漿アルドステロン濃度は軽度上昇したが、左室肥大や拡張能に対する影響はARB増量例と同程度であった。一方、血圧と尿アルブミン指数の低下はむしろ利用薬追加例で顕著であり、ARBに少量の利尿薬を追加することにより降圧と腎保護効果も増強されることが示唆された。

文 献

- 1) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- 2) 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* 2003; 21: 875-886.
- 3) 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* 2003; 362: 759-766.
- 4) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
- 5) Uzu T, Sakaguchi M, Yokomaku Y, Kume S, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A. Effects of high sodium intake and diuretics on the circadian rhythm of blood pressure in type 2 diabetic patients treated with an angiotensin ii receptor blocker. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 300-306.
- 6) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- 7) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (life): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

- 8) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
- 9) Devereux RB, de Simone G, Koren MJ, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 603S-607S.
- 10) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.
- 11) Dahlöf B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II antagonists. *Am J Hypertens* 2001; 14: 174-182.
- 12) Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 996-1004.
- 13) Funck RC, Wilke A, Rupp H, Brilla CG. Regulation and role of myocardial collagen matrix remodeling in hypertensive heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 35-44.
- 14) Yoshida C, Goda A, Naito Y, Nakaboh A, Matsumoto M, Otsuka M, Ohyanagi M, Hirotsu S, Kawabata M, Tsujino T, Masuyama T. Role of plasma aldosterone concentration in regression of left-ventricular mass following antihypertensive medication. *J Hypertens* 2011; 29: 357-363.
- 15) Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Shono M, Suzuki S, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Direct effects of aldosterone on cardiomyocytes in the presence of normal and elevated extracellular sodium. *Endocrinology* 2006; 147: 1314-1321.
- 16) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480.
- 17) Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388-1393.
- 18) Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512-2517.
- 19) Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 558-565.
- 20) Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (life) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-1462.
- 21) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
- 22) Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
- 23) Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007; 30: 1581-1583.
- 24) Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1727-1730.
- 25) 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.
- 26) Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-1638.
- 27) Weinberg M, Weinberg A, Cord R, Zappe D. The effect of high-dose angiotensin II receptor blockade beyond maximal recommended doses in reducing urinary protein excretion. *JRAAS* 2001; 2: S196-198.
- 28) Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2007; 30: 325-334.
- 29) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577-1578.