

# 早期の腎臓病病期における augmentation index の臨床的意義

櫃本 孝志

【目的】早期の腎臓病病期における augmentation index (AIx) の臨床的意義について検討を行った。【対象と方法】心血管病の既往がない早期の腎臓病病期に該当する 184 名を対象とした。橈骨動脈における AIx と腎機能指標、炎症(高感度 CRP 濃度)、酸化ストレス(尿中 8- イソプロスタノール濃度)との関係を評価した。【結果】AIx と推定糸球体濾過量および尿中アルブミン排泄量との間には有意な関係をみとめた。一方、AIx は高感度 CRP 濃度および尿中 8- イソプロスタノール濃度とも有意な相関関係をみとめ、さらに重回帰分析の結果、尿中アルブミン排泄量、高感度 CRP 濃度、尿中 8- イソプロスタノール濃度は従属変数である AIx に対する独立した寄与因子として選択された。【結論】AIx が早期の腎臓病病期における重要な心血管病発症危険因子になりうる可能性が示唆された。

KEY WORDS: augmentation index, kidney disease, urinary albumin concentrations, inflammation, oxidative stress

Hitsumoto T: **Clinical significance of augmentation index in early stage kidney disease.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 185-190

## I. はじめに

糸球体濾過量や蛋白尿で評価される腎臓病の存在は透析などの末期腎不全の原因となるのみならず、高率に心血管病を併発し、いわゆる心腎連関の重要性が本邦においても再認識されている<sup>1,2)</sup>。

Augmentation index (AIx) は脈圧の中で駆動圧波に対する反射圧波の占める割合を示した指標である<sup>3)</sup>。近年、AIx の高値が心血管病発症のリスクとして重要であることが報告されており<sup>4,5)</sup>、さらに、末期腎不全患者の心血管病発症予測指標としての AIx の有用性を示す研究結果もある<sup>6)</sup>。一方、早期の腎臓病病期の段階において AIx を測定することが臨床的にどのような意義があるかの詳細は不明である。そこで今回、早期の腎臓病病期における AIx の測定意義についての検討を行ったのでここに報告する。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

平成 18 年 11 月 1 日から平成 20 年 10 月 31 日の間にひつもと内科循環器科医院に来院した心血管病の既往がない早期の腎臓病病期に該当する外来受診者の中で、本研究参加に同意が得られ、本研究の検討項目すべてを調査することができた連続 184 名を対象に検討を行った。なお、本研究における早期の腎臓病病期の定義は日本腎臓病学会の慢性腎臓病の診療ガイドライン<sup>7)</sup>を参考とし、推

定糸球体濾過量 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上かつ微量アルブミン尿(尿中アルブミン排泄量 30 mg/g Cr 以上 299 mg/g Cr 以下)をみとめるものとした。

### 2. 方法

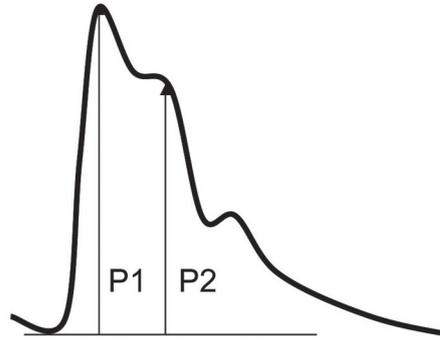
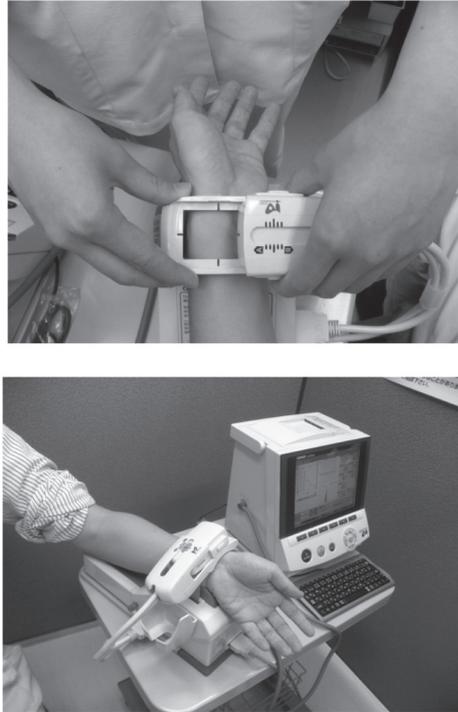
#### a). Augmentation index の測定法

汎用機器(OMRON HEM-9010AI)を用いて左橈骨動脈における圧波形をトノメトリー法にて計測し AIx を求めた(図 1)。AIx の測定は全例当院の看護師によって行われた。計測は午前中の空腹時の状態でいき、降圧薬治療例は 24 時間以上の服薬中止の状態で行った。心房細動例、閉塞性動脈硬化症例(ankle brachial pressure index 0.9 以下)はあらかじめ対象から除外した。本装置で計測した AIx は再現性に優れ、大動脈の AIx と強い相関関係をみとめることが報告されている<sup>3,8,9)</sup>。

#### b). 心血管病危険因子の評価

古典的冠危険因子に加え、炎症と酸化ストレスに関しても同時に評価した。高血圧は降圧剤内服治療中か、収縮期血圧 140 mmHg 以上もしくは拡張期血圧 90 mmHg 以上の例とし、糖尿病はその既往もしくは空腹時血糖値が 126 mg/dl 以上の例とした。肥満度は body mass index にて評価し、日本肥満学会の診断基準に基づき同値が 25 以上で肥満と判断し、脂質異常症は、高脂血症治療薬服用例、もしくは血清脂質値異常(血清総コレステロール値 220 mg/dl 以上、血清中性脂肪値 150 mg/dl 以上、血清 HDL コレステロール値 40 mg/dl 未満のうち一つ以上)をみとめる例とした。喫煙に関しては 1 日 10 本以上の習慣性喫煙のある患者を喫煙歴ありとした。炎症の指標として高感度 CRP 濃度を測定し、酸化ストレスに関しては尿中 8- イソプロスタノール濃度を酵素免疫法にて測定した。また、腎機能は推定糸球体濾過

医療法人さくら ひつもと内科循環器科医院(〒750-0025 山口県下関市竹崎町 2-7-7)  
(2011.3.24, 2011.7.5 受理)



$$AIx (\%) = (P2/P1) \times 100$$

図1 Augmentation index の測定方法  
汎用機器(OMRON HEM-9010AI)を用いて左橈骨動脈における動脈圧波形をトノメトリー法にて求め(左図), 得られた波形から Augmentation index(駆出ピーク(P1)に対する反射ピーク(P2)の振幅比(%))を自動計測にて算出した(右図). AIx: Augmentation index

量<sup>10)</sup>と尿中アルブミン排泄量にて評価した. なお, 尿中 8- イソプロスタン濃度および尿中アルブミン排泄量はクレアチニンで補正を行った.

c). 統計学的検討

データの数値は平均値±標準偏差で表した. 連続する数値の比較は Student の t 検定を用いて検討した. 相関係数は Pearson の相関係数を用い, 多変量解析は重回帰分析を用いて評価した. 統計上の有意性は p 値が 0.05 未満とした.

III. 結 果

患者背景を表 1 に示した. 対象例の AIx の平均値は 92% で, 最低値が 48% で最高値が 132% であった. 推定糸球体濾過量の平均値は 76±14 ml/min/1.73 mm<sup>2</sup> であった. 推定糸球体濾過量と AIx の相関関係を図 2 に示す. 推定糸球体濾過量と AIx の間には弱い負の相関関係(r=-0.15, p<0.05)をみとめた. 尿中アルブミン排泄量と AIx の相関関係を図 3 に示す. 尿中アルブミン排泄量と AIx の間には有意な正の相関関係(r=0.22, p<0.01)をみとめた. AIx と高感度 CRP 濃度 および尿中 8- イソプロスタン濃度との相関関係を図 4 (A, B) に示す. AIx は高感度 CRP 濃度(r=0.28, p<0.01) (図 4A) および尿中 8- イソプロスタン濃度 (r=0.24, p<0.01) (図 4B) とそれぞれ有意な関連をみとめた.

表 1 患者背景

年齢 (year)	72±10
男/女	41/143
高血圧	147
収縮期血圧 (mmHg)	149±19
拡張期血圧 (mmHg)	87±11
脈拍数 (/min)	70±11
糖尿病	110
脂質異常症	112
肥満	63
喫煙	38
AIx (%)	92±13 (48-132)
eGFR (ml/min/1.73 mm <sup>2</sup> )	76±14
Log- 尿中アルブミン排泄量 (mg/g Cr)	1.9±0.3
Log- 高感度 CRP 濃度 (mg/L)	-1.0±0.6
尿中 8- イソプロスタン濃度 (pg/mg Cr)	295±148

測定値は平均値±標準偏差にて表記した. ( ): 最低値および最高値. eGFR: 推定糸球体濾過量

AIx に独立して関与する因子を明らかにするために, AIx を従属変数とし AIx に関与する可能性のある 13 因子(血圧(収縮期血圧および拡張期血圧), 脈拍数, 喫煙, 年齢, 身長, 性差, 脂質異常症, 糖尿病, 推定糸球体濾過量, 尿中アルブミン排泄量, 高感度 CRP 濃度, 尿中 8- イソプロスタン濃度)を説明変数として重回帰分析を行った

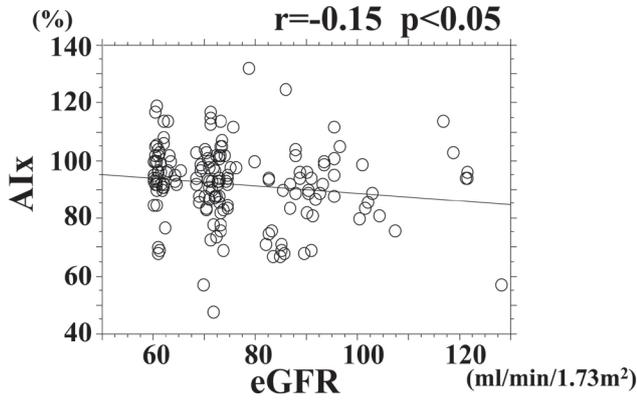


図2 推定糸球体濾過量と Augmentation index の相関関係

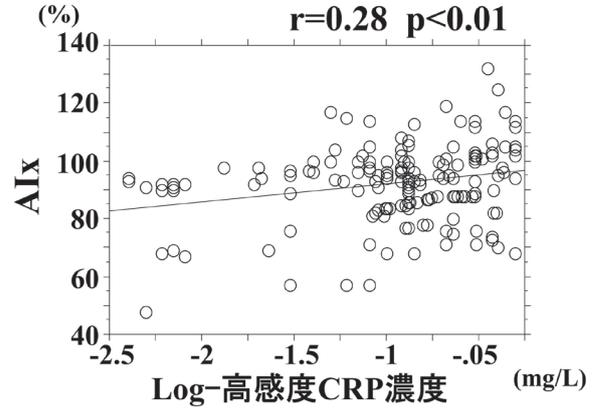


図4A 高感度CRP濃度と Augmentation index の相関関係

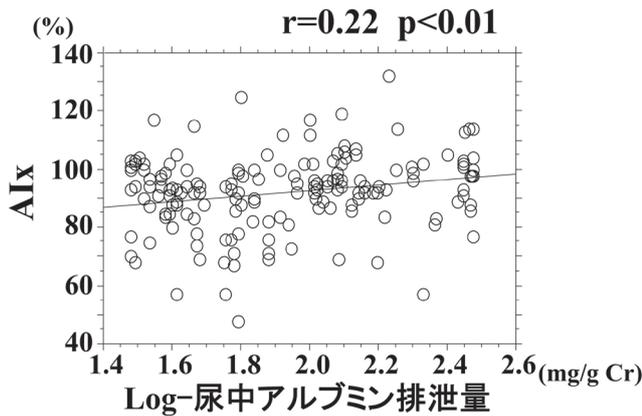


図3 尿中アルブミン排泄量と Augmentation index の相関関係

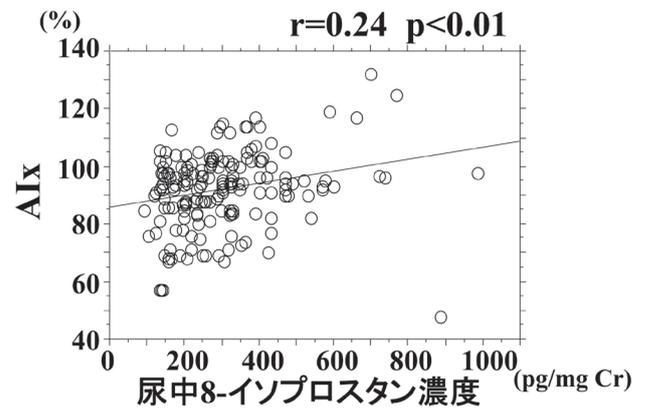


図4B 尿中8-イソプロスタン濃度と Augmentation index の相関関係

(表2). 従属変数であるAIxに対して脈拍数, 高感度CRP濃度, 性差, 尿中8-イソプロスタン濃度, 尿中アルブミン排泄量が独立した寄与因子として選択された.

#### IV. 考 察

本研究結果において, AIxは腎機能の評価項目である推定糸球体濾過量および尿中アルブミン排泄量と有意な相関関係をもとめた. さらに, 炎症や酸化ストレスといった心血管病発症に深く関与する因子とAIxの間にも有意な関連を示した.

##### 1. 腎機能指標とAIxの関係

重回帰分析の結果, 尿中アルブミン排泄量が従属変数であるAIxに対する独立した寄与因子として選択され, 尿中アルブミン排泄量とAIxの密接な関係が示された. Tsioufisらも未治療の高血圧患者を対象にした検討で, 尿中アルブミン排泄量の増加に伴ってAIxが有意に上昇することを報告した<sup>11)</sup>. 尿中アルブミン排泄量は, 全身の血管内皮機能障害を示す指標であると考えられている. 曾我らは血管内皮機能の指標である上腕動脈におけ

る反応性充血とAIxの関係を検討し, 両指標の間には有意な相関関係をもとめることを示した<sup>12)</sup>. したがって, 本研究対象例のAIxの上昇が血管内皮機能障害を反映している可能性が示唆される. 血管内皮機能障害は心血管イベント発症の重要な危険因子であることはよく知られており, 中でも冠血管内皮機能障害は冠攣縮性狭心症や急性冠症候群発症の原因となることが知られている<sup>13)</sup>. さらにAIxの上昇は心臓に対する収縮期負荷や脈圧を増加させることから, 心筋のエネルギー需要と冠血流供給との均衡を悪化させ, ひいては心筋虚血や冠動脈発症リスクを増大させることが指摘されている<sup>14, 15)</sup>. 故に, AIxが冠循環の状態を把握するための有用な指標になりうるものと考えられる.

一方, 尿中アルブミン排泄量は腎臓の傍髄質糸球体における大きな圧較差を形成している細動脈の部位, いわゆる strain vessel の障害を示しているという説がある<sup>16)</sup>. 一般的に, 反射波の発生部位としては腹部大動脈から腎動脈への分岐部や腸骨動脈への分岐部等の腹部大動脈分岐部が考えられているが<sup>17)</sup>, 高抵抗性細動脈を末梢終末

表2 Augmentation index に対する多変量解析の結果

Augmentation index に関与する可能性のある 13 因子(血圧(収縮期血圧および拡張期血圧), 脈拍数, 喫煙, 年齢, 身長, 性差, 脂質異常症, 糖尿病, 推定糸球体濾過量, 尿中アルブミン排泄量, 高感度 CRP 濃度, 尿中 8- イソプロスタノール濃度)を説明変数として従属変数である Augmentation index (実測値) に対してステップワイズ法による重回帰分析を行い, 採択された 5 因子(脈拍数, 性差, 尿中アルブミン排泄量, 高感度 CRP 濃度, 尿中 8- イソプロスタノール濃度)で再度重回帰分析を行った. なお, 脈拍数, 尿中アルブミン排泄量, 高感度 CRP 濃度, 尿中 8- イソプロスタノール濃度は実測値で, 性差は女性 =0, 男性 =1 として解析を行った.

	標準回帰係数	t 値	p 値
説明変数			
脈拍数	-0.32	-4.9	<0.0001
Log- 高感度 CRP 濃度	0.22	3.4	<0.001
性差	-0.20	-3.1	<0.01
尿中 8- イソプロスタノール濃度	0.16	2.8	<0.05
Log- 尿中アルブミン排泄量	0.15	2.0	<0.05
従属変数			
AIx (実測値)			

重相関係数( $R^2$ )=0.30, F 値 =12.5,  $p < 0.0001$  (n=184)

部位とした数理上の管状モデルを用いた検討から, 末梢の細動脈も重要な反射波の発生部位であることも指摘されている<sup>18)</sup>. また, 浜野らは 2 型糖尿病患者に対して行ったドップラー超音波を用いた検討において, 腎動脈の血管抵抗の指標である resistive index と尿中アルブミン排泄量の間には密接な関係があることを示した<sup>19)</sup>. したがって, 末梢細動脈にあたる strain vessel の障害によって引き起こされた腎動脈の血管抵抗の上昇が AIx の上昇に寄与している可能性が唆される. Strain vessel の概念は腎臓だけでなく, 解剖学的に脳動脈の穿通枝や冠動脈にも当てはまり, 本研究対象例の AIx の上昇が全身の strain vessel の障害を包括的に示しているとも考えられる. 故に, AIx を測定し同値をガイドとして介入治療を行うことが, ひいてはラクナ梗塞や冠動脈疾患の発症予防につながるものと期待される.

推定糸球体濾過量と AIx の間には単相関では有意な負の相関関係をみとめたものの, 多変量解析ではその有意性は消失した. したがって, AIx の上昇と糸球体濾過量の低下が直接的に関連する可能性は低いものと考えられる. 腎臓病と心血管病の関連を示した多くの研究は糸球体濾過量を指標に示したものであり, 糸球体濾過量の低下が重要な心血管病発症の危険因子であることを証明している<sup>1, 2, 20)</sup>. 一方, 糸球体濾過量が明らかに低下する以前の段階からも心血管病のリスクは上昇してくることも確認されている<sup>20)</sup>. 今後, 推定糸球体濾過量の低下していない症例における心血管病発症リスク指標としての AIx の測定意義, さらに AIx を低下させるように治療介入を行っていくことが, 心血管病発症率の低下に寄与しうるか否かを前向き試験にて検証していく必要があると考

えられる.

## 2. 炎症および酸化ストレスと AIx の関係

近年, 心血管イベント発症機転における炎症および酸化ストレスの関与の重要性が, 基礎的および臨床的研究結果から明らかにされている. 特に, 炎症の指標である高感度 CRP 濃度の上昇は動脈壁の慢性炎症を反映するものと考えられ, 血液中の高感度 CRP 濃度の心血管イベント発症リスクにおける臨床的有用性は十分確立されている<sup>21, 22)</sup>. 一方, 本研究で用いたイソプロスタノールは非酵素的にアラキドン酸が過酸化されて産生された代表的な脂質過酸化物質の一つであり, 単に生体の酸化ストレスの指標としてのみならず, それ自体が血管壁に存在しており<sup>23)</sup>, 生理活性を有し血管収縮や血管機能異常を引き起こすことが確認されている<sup>24, 25)</sup>. 事実, 血中もしくは尿中イソプロスタノール濃度と心血管病との関連を示した報告もある<sup>26)</sup>. 本研究結果において AIx と高感度 CRP 濃度および尿中イソプロスタノール濃度の間には関連する因子で補正した後も有意な関係が残存した. Booth らは活動期の血管炎患者が, 非活動期や健常者に比し AIx が有意に高値であり, AIx と CRP 濃度間に有意な相関がみとめられることを報告した<sup>27)</sup>. 一方, Spence らは慢性疲労症候群の患者において AIx と高感度 CRP 濃度およびイソプロスタノール濃度との有意な関係を報告した<sup>28)</sup>. 彼らの報告と本研究は対象の背景が異なるものの, これらの研究結果から, 血管壁における炎症や酸化脂質の蓄積が動脈反射波の上昇に関与する機序が推測される. 故に動脈壁に対する抗炎症作用や酸化ストレス抑制効果をターゲットにした治療が, AIx の低下を介して, 心血管イベント発症予防につながるものと考えられる.

一般的に、AIxはカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、ニトログリセリンなどの血管拡張作用のある薬剤によって低下することが知られている<sup>4, 29, 30)</sup>。一方、様々な薬剤が高感度CRP濃度やイソプロスタノール濃度を低下させることが報告されている<sup>31-33)</sup>。今後これらの薬剤によるAIx低下作用や炎症および酸化ストレス抑制効果が互いにどのように関係し臨床経過に影響を及ぼしてくるかを明らかにしていくことで、薬剤の新たな作用機序が解明されていくことが期待される。

## V. 本研究の限界

本研究は単施設による断面調査であり、早期の腎臓病期の症例におけるAIx測定の臨床的有用性を示すためには、多数例での前向き試験により確認することが必要である。また、降圧薬服用例において内服を中止した時間が統一されておらず、そのことが本研究結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。腎臓病とAIxの関係については未だ解明されていない点も多く存在しており、両者の関係を多方面からより詳細に検討していく必要性があるものと思われる。

## VI. 結 語

AIxは早期腎臓病の病期進展を反映するのみならず、心血管病発症の有用な予測指標になりうる可能性が示唆された。トノメトリー法を用いた橈骨動脈におけるAIxの測定は被検者に対する侵襲性が殆どない検査であることから、今後日常診療および臨床研究において、AIxがさらに活用されていくことが望まれる。

## 文 献

- 1) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K: Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; **69**: 369-374
- 2) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiiigai 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
- 3) Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A: Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res* 2007; **30**: 219-228
- 4) Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; **113**: 1213-1225
- 5) Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV: Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; **50**: 197-203
- 6) London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; **38**: 434-438
- 7) 日本腎臓病学会編: CKD診療ガイド2009, 東京医学社, 2009
- 8) Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T: Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 11S-14S
- 9) Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Kusama Y: Radial arterial wave reflection is associated with the MEGA risk prediction score, an indicator of coronary heart disease risk, in middle-aged men with mild to moderate hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; **17**: 688-694
- 10) Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007; **11**: 41-50
- 11) Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, Toutouzas K, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C, Toutouzas P: Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2003; **93**: c106-111
- 12) Soga J, Nakamura S, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Hidaka T, Teragawa H, Takemoto H, Goto C, Yoshizumi M, Chayama K, Higashi Y: Relationship between augmentation index and flow-mediated vasodilation in the brachial artery. *Hypertens Res* 2008; **31**: 1293-1298
- 13) Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y: Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008; **51**: 2-17
- 14) Kass DA, Saeki A, Tunin RS, Recchia FA: Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 1996; **93**: 1533-1541
- 15) Saito M, Okayama H, Nishimura K, Ogimoto A, Ohtsuka T, Inoue K, Hiasa G, Sumimoto T, Higaki J: Possible link between large artery stiffness and coronary flow velocity reserve. *Heart* 2008; **94**: e20
- 16) Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T: Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009; **32**: 115-121
- 17) Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA: Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; **62**: 105-116
- 18) Taylor MG: Wave transmission through an assembly of randomly branching elastic tubes. *Biophys J* 1966; **6**: 697-716

- 19) Hamano K, Nitta A, Ohtake T, Kobayashi S: Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; **31**: 1853–1857
- 20) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group: Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* 2008; **118**: 2694–2701
- 21) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1557–1565
- 22) Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Ueki Y, Tomiyama T, Miyake S: Inflammation and insulin resistance are independently related to all-cause of death and cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003; **169**: 317–321
- 23) Gniwotta C, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Kühn H: Prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds, F<sub>2</sub>-isoprostanes, are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 3236–3241
- 24) Takahashi K, Nammour TM, Fukunaga M, Ebert J, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Hoover RL, Badr KF: Glomerular actions of a free radical-generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F<sub>2</sub> alpha, in the rat. Evidence for interaction with thromboxane A<sub>2</sub> receptors. *J Clin Invest* 1992; **90**: 136–141
- 25) Fukunaga M, Makita N, Roberts LJ 2nd, Morrow JD, Takahashi K, Badr KF: Evidence for the existence of F<sub>2</sub>-isoprostane receptors on rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1993; **264**: C1619–1624
- 26) Schwedhelm E, Bartling A, Lenzen H, Tsikas D, Maas R, Brümmer J, Gutzki FM, Berger J, Frölich JC, Böger RH: Urinary 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub>alpha as a risk marker in patients with coronary heart disease: a matched case-control study. *Circulation* 2004; **109**: 843–848
- 27) Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, Wilkinson IB: Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 581–588
- 28) Spence VA, Kennedy G, Belch JJ, Hill A, Khan F: Low-grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2008; **114**: 561–566
- 29) Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE: AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens* 2002; **20**: 2423–2428
- 30) Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA: Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; **62**: 105–116
- 31) Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators: High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; **108**: 1560–1566
- 32) 櫃本孝志, 飯塚卓夫, 高橋真生, 野池博文, 大澤秀文, 渡邊 仁, 白井厚治: アトルバスタチンによる酸化ストレス抑制効果とインスリン抵抗性の関連. *J Cardiol* 2004; **44**: 233–242
- 33) Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Ito K, Sunagawa K: Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2008; **30**: 267–276