

慢性腎臓病患者におけるアンジオテンシンII受容体遮断薬の心肥大退縮作用

栗山 哲* 大塚泰史 上竹大二郎 白井 泉
細谷龍男**

Regression of cardiac hypertrophy using angiotensin II receptor blocker
in patients with chronic kidney diseases

Satoru KURIYAMA*, Yasushi OTSUKA, Daijiro UETAKE,
Izumi SHIRAI, and Tatsuo HOSOYA**

*Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital,

**Department of Kidney & Hypertension, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

目 的：中等度以上に腎機能低下をきたした chronic kidney disease (CKD：慢性腎臓病) において ARB の心肥大・心機能へ対する影響を検討した。

方 法：Stage 3 ないし 4 の CKD 患者で、従来の治療薬を継続した処方に ARB を上乗せし 12~24 カ月にわたり観察した。

結 果：1) ARB 投与により血圧管理区分は管理不良群と仮面高血圧群が減少、管理良好群が増加、白衣高血圧群は不変であった。2) ARB 投与により左室重量係数は減少し、求心性肥大群と遠心性肥大群が減少した。3) ARB 投与により BNP 値は低下した。4) ARB 投与により尿蛋白排泄量は減少した。また、血清 Cr 濃度は上昇し Ccr は低下したが、1/Cr の勾配は緩徐化した。5) ARB 投与により血清 K 濃度は上昇した。

結 論：中等度以上の stage に進展した CKD 患者において ARB は心肥大退縮・心機能改善作用を有する。本剤は、cardio-renal-anemia (CRA) 症候群を呈する CKD 患者に対して、心・腎機能保護作用を介して患者生命予後改善に寄与しうる可能性が示唆された。

Objective : Cardiovascular complications proportionally increase as chronic kidney diseases (CKD) progress into chronic renal insufficiency or failure. The present study addressed whether the long-term use of angiotensin II receptor blocker (ARB) exerts a cardio-protective effect in CKD patients with mild to moderate renal damage.

Material & Methods : Fifteen patients with CKD above stage 3 were enrolled in the study. While their previous antihypertensive therapy remained unchanged, the ARB candesartan, was newly added to the concurrent therapy and the patients were followed for 12~24 months thereafter.

Results : The main results were as follows :

1) The use of ARB improved the status of BP control classifications, shifting them to the better control categories where there was less morning hypertension.

2) ARB significantly reduced the left ventricular (LV) mass index (LVMI), the relative wall thickness (RWT), the LV intra-dimension in diastole (LVIDd), and as a result, the LV ejection fraction (LVEF) improved. In parallel, the LV mass category shifted to lower categories, indicating a significant improve-

ment.

3) The levels of BNP decreased significantly from 135.2 ± 136.0 to 85.0 ± 80.3 pg/mL.

4) ARB reduced urinary protein excretion in all cases. Regardless of an inevitable increase in the serum creatinine(Cr) concentration, the slope of reciprocal serum Cr concentration(1/Cr) in the treatment period with ARB was significantly less steep compared to that in the run-in period.

5) Throughout the observation period, no serious side effects were found in any of the patients.

Conclusion : The present study indicated that the long-term use of ARB exerts both cardio-, and reno-protective effects in patients with advanced CKD. This agent could be especially indicative and useful not only for patients with CKD, but also for patients of CKD with cardiac hypertrophy.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 724-730.

Key words : ARB, cardiac hypertrophy, chronic kidney disease

背景

近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の治療においては、米国 K/DOQI ガイドラインが標準的指針として汎用されている¹⁾。本ガイドラインでは CKD の進行性機転を抑制する確実な治療手段として、厳格な血糖管理、厳格な血圧管理、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用、の三者が推奨されている。最近はそのなかで ARB がその確実な降圧作用と副作用の少なさから ACE-I に比べ広く汎用されている。

一方、慢性心疾患に対する ARB の心肥大退縮・心機能改善作用に関する有用性の報告は多い。海外では CHARM 試験や ELITE II 試験などが²⁻⁹⁾、本邦でも ARCH-J 試験などの大規模研究が集積されている¹⁰⁾。これらの研究における患者群の臨床的背景は、腎機能に関しては正常ないし軽度腎障害患者であり、心機能に関しては中等度から高度低下例が主である。つまり ARB の一連のエビデンスは、正常ないし軽度の腎障害をもつ重症心疾患患者を対象にしたものであり、中等度以上の腎障害をもつ軽症心疾患患者での検証は十分には集積されていない。

一般に CKD は重症度の進展とともに、腎不全、心不全、心肥大、貧血などの合併が高率になり、いわゆる Cardio-Renal Anemia Syndrome (CRA 症候群) を呈する¹¹⁾。CRA 症候群においては、心不全、腎不全、貧血などの各因子は互いに悪循環を形成し生命予後を決定する因子であることから、それぞれの病態改善が治療のターゲットとして重要と考えられている。特に潜在性心疾患を有する可能性が高い CKD 患者においては、合併する CRA 症候群における ARB の治療上の位置づけはことさら重要と思われる。

本研究ではこれらの背景から、CKD の stage で 3 ないし 4 に相当する中等度以上の腎機能低下例において ARB

が心肥大・心機能に改善作用を有するか否かを検証した。

対象と方法

1. 対象患者

対象とした患者は外来通院中の CKD 患者 15 例である。これらの患者は、K/DOQI ガイドラインの CKD stage 分類で 3 以上であり、血清クレアチニン(Cr)濃度は 2.9 ± 1.2 mg/mL、Cr 28.2 ± 16.5 mL/min/1.73 m²、年齢は 76 ± 6 歳、性別は M/F=9/6 である。腎障害の原疾患は、2 型糖尿病性腎症 6 例、慢性糸球体腎炎 3 例、腎硬化症 6 例であった。心疾患に関しては全症例で無症状であり (NYHA I 度)、合併症、基礎疾患としては陳旧性心筋梗塞 (OMI) 2 例、高血圧性心肥大 10 例であり、うっ血性心不全の既往例は認めなかった。試験開始時、左室重量係数 (left ventricular mass index : LVMI) で 125 g/m² 以上の心肥大例は 6 例であった。なお、Hb 10 g/dL で血清 Cr 2.0 mg/dL 以上の腎性貧血を呈した患者には、エリスロポエチン製剤 (EPO) を 6,000 IU/週で開始した。目標 Hb 値の範囲は 11~12 g/dL と設定し、EPO や鉄剤の投与量は適宜増減した。なお、12 例で貧血管理目標値を達成し、3 例で Hb 10 g/dL 以上を維持した。なお、ARB 追加に際しては本剤の心・腎機能保護作用について説明し口頭で同意を得た。

2. 降圧療法

観察開始期には全例が心疾患、CKD あるいは高血圧に対して薬物療法を受けていた。先行治療の投薬内容を変更することなく、ARB (カンデサルタン 4~8 mg) 朝 1 回ないし朝夕 2 回投与を上乘せし、その後 12~24 カ月間にわたり長期経過観察した。試験経過中、基本的に薬物療法は変更することなく、食事療法や一般療法などのコンプライアンス遵守のための外来指導は継続した。循環器系先行治療薬の内訳は、Ca 拮抗薬 11 例、ACE 阻害薬 2 例、β 遮断

薬 8 例, α_1 遮断薬 9 例, 利尿薬 5 例, 交感神経遮断薬 3 例で, 全 15 例中の全例が併用療法であった。臓器障害の改善度は, 心疾患に関しては心エコー上で心肥大, 心収縮能, 拡張能を, 腎疾患に関しては尿蛋白排泄量, 血清 Cr 濃度, $1/Cr$ の傾き, Ccr などで評価した。

3. 血圧測定法と血圧管理状況区分

家庭血圧測定は全例で上腕測定用のオシロメトリック法あるいはコルコトフ法血圧計を用い, 測定方法は日本高血圧学会の「家庭血圧測定条件設定の指針」に準じた¹²⁾。すなわち, 起床後 30 分以内で, 座位にて排尿後, 内服前の条件下に血圧を測定し朝の家庭血圧(home blood pressure: HBP)とした。これに対して, HBP 測定前後で直近の外来受診時, 座位で 30 分間安静後の HD 開始時に, 同側上腕で医師あるいは看護師が測定した血圧値を外来血圧(office blood pressure: OBP)とした。血圧管理区分として HBP と OBP(両者ともに収縮期血圧)の関連から, OBP と HBP ともに高血圧患者を管理不良群, OBP が正常で HBP が高血圧の患者を仮面高血圧群(逆白衣高血圧), OBP が高血圧で HBP が正常の患者を白衣高血圧群, 両者ともに正常血圧の患者群を管理良好群とした。現時点で CKD 患者の HBP においては高血圧の明確な定義はない。そこで本研究では, 日本高血圧学会ガイドライン 2004 に則り, OBP で収縮期圧 140 mmHg 以上, HBP で収縮期圧 135 mmHg 以上をもって高血圧と定義した。

4. 心臓超音波検査による心機能・心肥大評価

既報の方法に基づき心臓超音波検査(心エコー)により心筋肥大・心機能を評価した¹³⁾。測定項目は, 左室重量係数(LVMI), 左室中隔壁厚(left ventricle intra-ventricular septum thickness: LVIVS), 左室後壁厚(posterior wall

thickness: PWT), 左室拡張末期径(left ventricular intra-dimension in diastole: LVIDd), 相対的壁肥厚(relative wall thickness: RWT)は $2 \times PWT/LVIDd$ として算出した。心収縮能としては心駆出率(ejection fraction: EF), 心拡張能は E/A(ratio of E to A)と DT(deceleration time)で表した。前述のごとく心肥大は LVMI で 125 g/m^2 以上, RWT で 0.45 以上をもって定義した。また ARB の心肥大に与える効果の評価は, 既報の方法に準じて LVMI と PWT の肥大との関連から, 求心性肥大(concentric hypertrophy), 遠心性肥大(eccentric hypertrophy), 求心性肥大リモデリング(concentric hypertrophy remodeling), 正常心筋(normal left ventricle: LV), の 4 群に分類した¹⁴⁾。

5. 血中 BNP, ANP 濃度測定

ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)とヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は, それぞれ CLEIA 法(BNP 正常値 18.4 pg/mL 以下), RIA 固相法(ANP 正常値 40 pg/dL 以下)によって行った。

6. 統計解析

ARB 使用前後の OBP と HBP の血圧管理区分の変化は, 早朝高血圧の有無を基準にし不均一性の検定として McNemar 検定を用いた。心肥大の病態区分の変化も肥大の有無を基準にして同法により不均一性を検定した。2 群の群間比較には paired Student t-test を用いた。統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。なお, 得られた成績はすべて平均値±標準偏差にて表した。

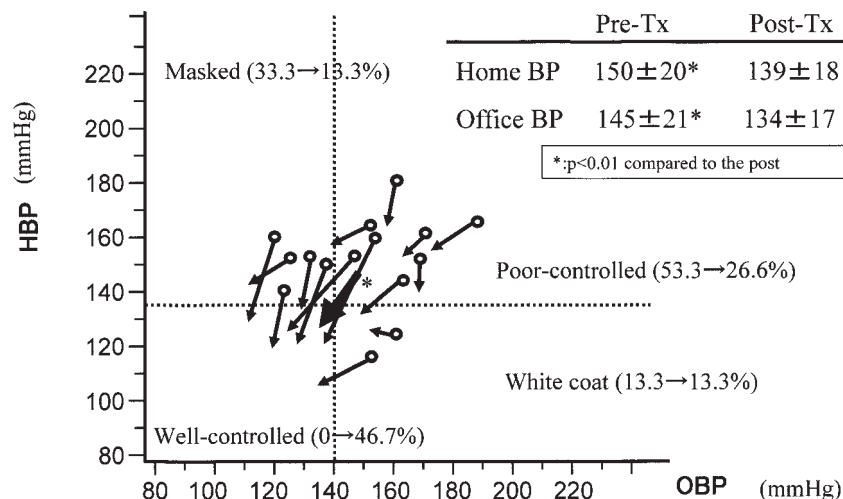


Fig. 1. Shift of BP categories in response to ARB

BP: blood pressure, Pre-Tx: pre-treatment, Post-Tx: post-treatment. Masked: masked hypertension, Poor-controlled: poor-controlled hypertension, White coat: white coat hypertension, Well-controlled: well-controlled hypertension. HBP: home blood pressure, OBP: office blood pressure. *: $p < 0.01$ compared to the post. **: $p = 0.023$ between morning hypertension (+) and (-), $p = 0.1336$ between office hypertension (+) and (-) by McNemar analysis.

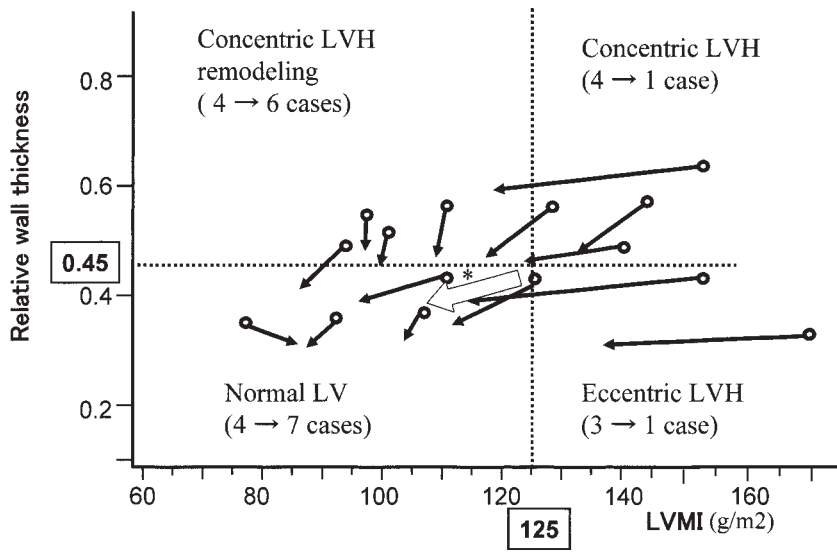


Fig. 2. Shift of LV mass categories in response to ARB

LVH : left ventricular hypertrophy, LVMI : left ventricular mass index. RWT : relative wall thickness ; $2 \times \text{PWT} / \text{LVIDd}$. The LVMI of 125 or more, and the RWT of 0.45 or more were considered cardiac hypertrophy. * : $p=0.073$ between patients with LVMI of 125 g/m^2 or more and those without it (by McNemar analysis).

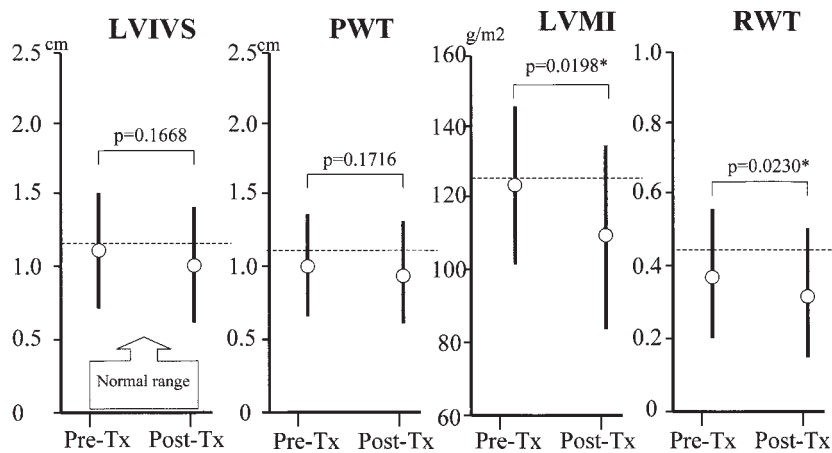


Fig. 3. Regression of cardiac hypertrophy with ARB

Pre-Tx : pre-treatment, Post-Tx : post-treatment. LVIVS : LV intra-ventricular septum thickness, PWT : posterior wall thickness, LVMI : LV mass index. RWT : relative wall thickness ($2 \times \text{PWT} / \text{LVIDd}$). Statistical analysis was conducted by the paired t-test.

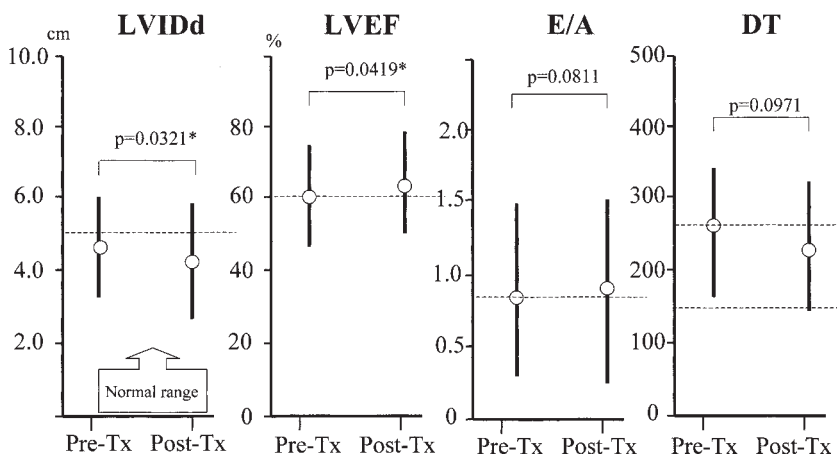


Fig. 4. Effect of ARB on cardiac parameters

Pre-Tx : pre-treatment, Post-Tx : post-treatment. LVIDd : LV intra-dimension in diastole. EF : ejection fraction, E/A : ratio of E to A, DT : deceleration time. Statistical analysis was conducted by the paired t-test.

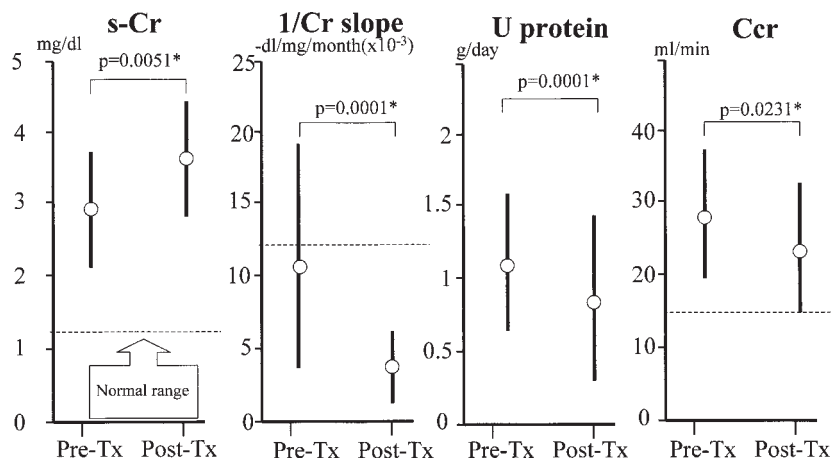


Fig. 5. Effect of ARB on renal parameters

s-Cr : serum creatinine concentration. U protein : daily urinary protein excretion.

Ccr : creatinine clearance

Statistical analysis was conducted by the paired t-test.

結 果

Fig. 1 は ARB 追加投与後の血圧管理区分の変化を示した。ARB 追加によって OBP, HBP 両者ともに有意に低下した。血圧管理区分は、仮面高血圧群は低下(28→17%), 管理不良群は低下(56→33%), 管理良好群は増加(6→39%), 白衣高血圧群は不変(11→11%)であった。これらの血圧管理区分の変化を早朝血圧の改善の面からその変動の不均一性を検討すると有意であった($p=0.023$, McNemar 検定)。降圧療法の目標達成度は早朝高血圧の改善度(管理良好群への移行率)でみると 46.7%であった。

Fig. 2 は ARB 追加投与後の心肥大の経過を表した。ARB 投与前は正常心筋 4 例, 求心性肥大 4 例, 遠心性肥大 3 例, 求心性肥大型リモデリング 4 例であったが, 投与後は正常心筋 7 例, 求心性肥大 1 例, 遠心性肥大 1 例, 求心性肥大型リモデリング 6 例, と変化した。LVMI を 125 g/m² で区分し変動の不均一性を検討すると, 改善作用傾向がみられた($p=0.073$, McNemar の検定)。

Fig. 3 は ARB による心肥大退縮効果を示す。心室中隔壁厚, 後壁厚, 左室重量係数, 相対的後壁厚のうち前二者は改善傾向にとどまったが, 左室重量係数($p=0.0198$)と相対的後壁厚($p=0.0230$, paired t-test)は有意に減少した。

Fig. 4 は ARB の心機能に対する影響を示した。左室拡張末期径, 駆出率, 心筋拡張能のうち後二者は改善傾向にとどまったが, 前二者の左室拡張末期径($p=0.0321$)と駆出率($p=0.0419$, paired t-test)は有意な改善を観察した。

Fig. 5 は ARB の腎機能に対する影響を示した。血清 Cr

Table. Parameters before and after treatment with ARB

Parameters	Pre-Tx	Post-Tx	p
K(mEq/L)	4.5 ± 0.7	4.8 ± 0.9	0.0041*
Na(mEq/L)	139.8 ± 4.8	138.5 ± 5.9	0.5770
Hemoglobin(g/dL)	10.5 ± 2.4	10.7 ± 2.9	0.0671
s-Cr(mg/dL)	2.9 ± 1.2	3.5 ± 1.5	0.0051*
Ccr(mL/min/1.73 m ²)	28.2 ± 12.5	22.5 ± 14.0	0.0231*
CTR(%)	48.5 ± 4.8	47.0 ± 5.3	0.0670
BW(kg)	55.6 ± 9.9	54.5 ± 9.3	0.0389*
ANP(pg/mL)	50.5 ± 12.8	47.6 ± 11.0	0.0781
BNP(pg/mL)	135.2 ± 136.0	85.0 ± 80.3	0.0217*

Pre-Tx : pre-treatment, Post-Tx : post-treatment. K : serum K concentration, Na : serum Na concentration, s-Cr : serum creatinine concentration, Ccr : endogenous creatinine clearance, CTR : cardio-thoracic ratio, BW : body weight, ANP : atrial natriuretic peptide, BNP : brain natriuretic peptide.

* : significant as compared with that in pre-Tx (n=15)

Statistical analysis was conducted by the paired t-test.

濃度は 2.9 ± 1.2 mg/dL から 3.5 ± 1.5 mg/dL と有意に上昇し($p=0.0051$), Ccr は有意に低下した($p=0.0231$)。一方, 1/Cr の勾配は ARB 投与前後の比較で有意な緩徐化がみられた($p=0.0001$)。また, 1 日尿蛋白排泄量は有意に低下($p=0.0001$, paired t-test)した。

Table に ARB 追加前後の諸検査値の推移を示した。血清 K 濃度は有意に上昇($p=0.0041$), BNP 値($p=0.0217$)と体重($p=0.0389$, paired t-test)は有意に低下した。

なお, 全経過中で心不全による入院はみられず, 臨床的に問題となる高 K 血症, 腎性貧血の増悪, ふらつき感, 低血圧などは認められなかった。

考 察

現在までに ARB の心疾患に対する検討の多くは腎機能正常ないし軽度障害例を対象として行われてきた。例えば、左室肥大退縮効果は LIFE 試験(ロサルタン)や CHARM 試験(カンデサルタン)において⁶⁾、心筋梗塞後のリモデリング改善効果は OPTIMAAL(ロサルタン)と VALIANT(バルサルタン)で⁷⁻⁹⁾、慢性心不全改善は CHARM 試験²⁻⁵⁾、Val-HeFT 試験(バルサルタン)⁹⁾、ELITE II 試験(ロサルタン)で⁶⁾、それぞれ示された。

本研究の対象は、平均血清 Cr 値 2.9 mg/dL と腎機能が中等度低下した CKD 患者である。今回明らかになった点は、stage 3 以上の CKD 患者においても、ARCH-J や CHARM 試験などの既報のエビデンスと同様に ARB(カンデサルタン)に心機能改善・心肥大退縮作用があることが示唆された。CKD は病期の進展により心血管疾患の合併率が著しく増加する。その結果、心肥大・心不全などの心疾患に貧血の合併がみられる病像群、CRA 症候群を形成する¹¹⁾。本症候群においては、三者が互いに悪循環を形成し患者生命予後を悪化させることから、心保護、腎保護、EPO による貧血改善などを集学的治療のターゲットにする必要がある。ARB は CRA 症候群の観点からも CKD 患者の治療には必須の薬剤と考えられるが、今回の成績はこの重要性をさらに支持している。

ARB の心肥大退縮作用は、LIFE 試験、CHARM 試験などで広く知られている^{5,15)}。しかし、その機序の詳細はいまだ解明されていない面が多い。ARB の臓器保護の機序に関して、Anan ら ARB 投与によりインスリン抵抗性の改善、LVMI 低下、BNP 値低下があることを示している¹⁶⁾。さらに内分泌学的検討では、ARB の BNP 値低下作用やアルドステロン値低下作用が報告されている^{17,18)}。最近、白井らは心拍変動指標を用いて ARB の交感神経抑制作用も報告している¹⁹⁾。これらの成績を勘案すると、ARB の心機能改善・心肥大抑制作用の機序は本剤の本来の降圧効果を介するもののみならず、RAS 抑制作用、交感神経活性抑制作用、インスリン抵抗性改善作用などが介した機序が相互に関連していると思われる。

ARB は、中等度以上に腎機能の低下した CKD 患者の初期投与において血清 K 濃度上昇の副作用が懸念される。今回の成績からも 0.3 mEq/L の上昇がみられた(Table)。しかし、実地臨床では stage 3 以上の CKD 患者に ARB を使用しても血清 K 濃度上昇は 0.5 mEq/L 以内でとどまることがほとんどであり、ARB の初期投与量を減ずること

や食事の K 摂取制限を適切に行えば臨床的な問題は少ないと思われる²⁰⁾。したがって、ARB により誘発される血清 K 濃度上昇は、同剤のもつ心・腎保護作用に干渉するほどに重篤な副作用とは考えにくい。

ARB 投与により体重が減少したが(Table)、この理由は明らかではない。可能性としては ARB による潜在性心不全改善による利尿効果、減塩・服薬などのコンプライアンス改善などが考えられる。

今後、CKD の増加とともに心疾患を合併する CRA 症候群の患者数も増加すると予想される。これらの CKD 患者に対して、ARB を適正に使用することでより確実な生命予後改善が期待される。

結 論

ARB は中等度に腎機能が低下した CKD 患者において心肥大退縮・心機能改善作用があり、患者生命予後改善に有用である可能性が示唆された。

本研究の内容の一部は、2006 年の第 103 回日本内科学会総会(東京)と、同年の第 49 回日本腎臓学会総会(東京)において発表した。

文 献

1. The National Kidney Foundation(K/DOQI). Stratification of risk for progression of kidney disease and development of cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39(2) (Suppl 1) : s170-s212.
2. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, for the CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic renal failure ; the CHARM-Oveall Programme. *Lancet* 2003 ; 362 : 759-766.
3. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, for the CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added Trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 767-771.
4. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, for the CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 772-776.

5. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, for the CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 777-781.
6. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan on behalf of the ELITE investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000 ; 355 : 1582-1587.
7. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Trial Steering Committee and Investigators. Comparison of baseline data, initial course, and management : Losartan versus captopril following acute myocardial infarction (The OPTIMAAL Trial). *Am J Cardiol* 2001 ; 87 : 766-771.
8. Pfeffer MA, McMurray J, Leizorovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, Henis M, Neuhart E, Gallo P, Edwards S, Sellers MA, Velazquez E, Calif R, for the VALIANT Investigators. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) : Rationale and design. *Am Heart J* 2000 ; 140 : 727-734.
9. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 345(23) : 1667-1675.
10. Matsumori A and the ARCH-J Study Investigators. Efficacy of safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003 ; 5 : 669-677.
11. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2002 ; 4(6) : 681-686.
12. 家庭血圧測定条件設定の指針. 日本高血圧学会, 東京 : ライフサイエンス社, 2003.
13. Reichek N, Devereux R. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic determined end-diastolic relative wall thickness ; identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982 ; 78 : 35-40.
14. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, de Simone G, Okin PM, Kligfield P. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994 ; 23 : 802-809.
15. Cuspidi C, Muiesan L, Valagussa L, the CATCH investigators. Comparative effect of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *Hypertension* 2002 ; 20 : 2293-2300.
16. Anan F, Takahashi N, Ooie T, Hara M, Yoshimura H, Saikawa T. Candesartan, an angiotensin II receptor, improves left ventricular hypertrophy and insulin resistance. *Metabolism* 2004 ; 53(6) : 777-781.
17. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pougue J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (resolved) pilot study. *Circulation* 1999 ; 100 : 1056-1064.
18. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN. Augmented short- and long-term hemodynamic and humoral effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999 ; 99 : 2658-2664.
19. 白井徹郎, 野崎みほ, 向山麗子, 浅野毅弘, 天谷和貴, 土田健治, 笠尾昌史, 井上 清. 本態性高血圧例におけるアンジオテンシン受容体拮抗薬カンデサルタンの交感神経活性抑制作用. *薬理と治療* 2003 ; 31(6) : 513-518.
20. Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Matsumoto K, Tokudome G, Hosoya T. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal disease ; effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2005 ; 44 : 1239-1246.