

Fig. 5. Body weight (BW), urine volume (UV), urinary sodium excretion (UNaV), and urinary creatinine excretion (UCr) during the control, alcohol, and recovery periods. * $p < 0.05$ vs. the last day of the control period.

1: 68.7 ± 1.4 ; Day 7: 66.5 ± 1.1 beats/min), and returned to baseline during the recovery period.

Body weight decreased slightly but significantly during the late phase of the alcohol period and the recovery period (Fig. 5). Urine volume did not change during the early phase of the alcohol period, but increased significantly on Days 4–6. Biphasic changes in urinary Na excretion were observed during the alcohol period. It decreased from 112 ± 8 mmol/day during the control period to 97 ± 6 mmol/day on Day 2, then increased to 130 ± 8 mmol/day on Day 4. There were no significant changes in urinary excretion of creatinine or K.

Serum Na and K concentrations at 17:00, 19:00 and 8:00 during the control and alcohol periods are shown in Table 1. There were no significant changes in serum Na concentration. Serum K decreased after meals both during the control and alcohol periods; however, the level of serum K after ingestion of alcohol was significantly lower than that during the control period.

The alcohol-induced reductions in BP and urinary sodium excretion were more obvious in two patients who showed marked facial flush after alcohol ingestion than in the rest of subjects. The amount of usual alcohol intake did not relate to the changes in BP or sodium excretion.

Table 1. Serum Concentrations of Sodium and Potassium during the Control and Alcohol Periods

	Control	Alcohol Day 1	Alcohol Day 7
Serum Na (mmol/l)			
17:00	140.1 ± 0.7	140.0 ± 0.5	139.5 ± 0.5
19:00	139.7 ± 0.7	140.0 ± 0.6	139.6 ± 0.6
8:00	140.3 ± 0.7	140.1 ± 0.6	139.6 ± 0.5
Serum K (mmol/l)			
17:00	4.09 ± 0.06	4.06 ± 0.07	3.97 ± 0.05
19:00	$3.84 \pm 0.05^\dagger$	$3.65 \pm 0.05^{\dagger,*}$	$3.61 \pm 0.04^{\dagger,*}$
8:00	4.18 ± 0.06	4.16 ± 0.07	4.14 ± 0.06

$^\dagger p < 0.05$ vs. 17:00, * $p < 0.05$ vs. control period.

Discussion

In the present study, repeated intake of alcohol for 7 days caused significant changes in BP and Na balance in Japanese males with hypertension. The alcohol-induced reduction in evening BP was consistently observed throughout the alcohol intake days, while the decrease in average BP was observed in the early but not the late phase of alcohol consumption. These changes in BP were associated with early sodium retention followed by natriuresis during the alcohol period. The present study demonstrates that repeated alcohol intake causes biphasic changes in BP and sodium metabolism, and suggests these changes may interact with each other.

The changes in BP after repeated alcohol consumption confirm previous observations (8–10). The reduction in evening BP was observed throughout the alcohol period in this and our previous studies. This depressor response may be specific to Asian subjects, since alcohol flush syndrome characterized by facial flush and tachycardia is common in Asians but rare in Caucasians and Africans (8, 20). The alcohol-induced BP elevation was not apparent in the present study, but morning and afternoon BPs tended to increase in the late phase (9, 10). The mechanisms of the hypertensive effect of alcohol have not been completely clarified, although neurohumoral substances, vascular smooth muscle, and endothelium may be involved (13, 16). Our studies suggest that the alcohol withdrawal rather than any straightforward action of alcohol itself may play an important role in the BP elevation because BP fell at the time of high blood alcohol level. The average BP measured at 5 different hours decreased during the early phase of the alcohol period, then returned to the baseline level in the present study. These findings suggest that some slow pressor mechanisms may operate in the changes in BP after repeated alcohol intake.

Heart rate increased during the alcohol period in the present study, confirming previous observations (8–10, 16). The change in heart rate was most apparent in the evening but was also seen in the morning. The evening tachycardia appears to be due to the direct action of alcohol and to the re-

flex response to BP reduction. Mechanisms related to alcohol withdrawal, such as activation of the sympathetic nervous system, may be involved in the morning rise in heart rate.

Urinary sodium excretion decreased during the early phase but increased during the middle phase of the 7-day alcohol period in the present study. The early reduction in sodium excretion appears to be related to the initial decrease in BP, since BP is a powerful regulator of renal sodium handling and *vice versa* (21). This sodium retention may contribute to the subsequent BP change, including the rise in daytime BP. The late natriuresis also appears to follow the change in average BP, which returned to the baseline level after repeated alcohol consumption. The acute reduction in urinary sodium excretion after alcohol consumption was also observed in some earlier studies (14, 18, 19). In addition to the hemodynamic mechanism, neurohormonal factors might contribute to the alcohol-induced sodium retention, since activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system acts on the kidney to reduce sodium excretion (22). In the related previous studies, we observed that both plasma norepinephrine concentration and plasma renin activity increased after a single alcohol ingestion (8, 23). However, those changes were attenuated after repeated intake of alcohol (9).

The alcohol-induced changes in BP, heart rate and sodium metabolism may not be restricted to hypertensive patients, but may also be seen in normotensive subjects. Acute reductions in BP and sodium excretion (19, 20) and a chronic increase in BP (24) have also been observed in normotensive individuals. However, these effects of alcohol may be more clinically relevant in hypertensives than in normotensives. The effects of alcohol on BP appear to be dose-dependent, since a linear relationship has been observed between the amount of alcohol consumption and the level of BP (1, 2). A similar dose-related effect would be expected regarding sodium metabolism, although there have been no studies examining the dose-response relationship in humans.

In the present study, urine volume did not change during the early phase but increased during the middle phase of the alcohol period. It is known that alcohol temporally stimulates water excretion from the kidney. This alcohol-induced diuresis is mediated by the suppression of vasopressin secretion (18, 23). The lack of initial diuresis in our study may be related to the decrease in BP, which acts to reduce renal water excretion. The increase in urine volume was observed in parallel with natriuresis when BP returned to the baseline level. However, a precise assessment of water balance was not possible in the present study, since the amount of daily water intake was not measured.

Several studies have shown that serum sodium concentration increases after alcohol ingestion (25, 26). This change in sodium concentration may be related to the alcohol-induced diuresis. In the present study, the level of serum sodium did not change during the alcohol period. The lack of marked diuresis and the free access to water may explain the stable

level of serum sodium. On the other hand, the serum potassium concentration decreased acutely after alcohol intake, confirming earlier observations (8, 26, 27). This alcohol-induced hypokalemia was not due to kaliuresis, but was mediated by activation of the sympathetic nervous system, since propranolol attenuated the change in serum potassium in our previous study (27).

Alcohol consumption may also influence BP through its effects on magnesium and calcium metabolism (13). It has been shown that urinary excretion of these minerals increases after ingestion of alcohol (14, 15), although we did not measure urinary magnesium and calcium in the present study. The alcohol-induced deficiency of these minerals may play a role in BP elevation. An experimental study has shown that magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension in rats (28). However, the depressor effect of magnesium and calcium supplementation was not significantly different between drinkers and nondrinkers in our previous studies (29, 30).

In conclusion, the findings of the present study show that average BP decreases during the early phase but returns to the baseline level during the late phase during repeated alcohol intake in Japanese males with hypertension. Urinary sodium excretion decreased initially, then increased during the alcohol period. The early sodium retention appears to be the consequence of alcohol-induced BP reduction and may participate in the subsequent BP elevation.

References

1. MacMahon S: Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension* 1987; **9**: 111-121.
2. Beilin LJ: Alcohol, hypertension and cardiovascular disease. *J Hypertens* 1995; **13**: 939-942.
3. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; **17**: 151-183.
4. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, et al: Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1994; **21**: 248-252.
5. Takagi S, Baba S, Iwai N, et al: The aldehyde dehydrogenase 2 gene is a risk factor for hypertension in Japanese but does not alter the sensitivity to pressor effects of alcohol: the Suita Study. *Hypertens Res* 2001; **24**: 365-370.
6. Amamoto K, Okamura T, Tamaki S, et al: Epidemiologic study of the association of low- K_m mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and the prevalence of hypertension in a general population. *Hypertens Res* 2002; **25**: 857-864.
7. Altura BM, Altura BT: Microvascular and vascular smooth muscle actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate. *Fed Proc* 1982; **42**: 2447-2451.
8. Kawano Y, Abe H, Kojima S, et al: Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992; **20**: 219-226.
9. Abe H, Kawano Y, Kojima S, et al: Biphasic effects of re-

- peated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994; **89**: 2626–2633.
10. Kawano Y, Abe H, Takishita S, Omae T: Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 1998; **105**: 307–311.
 11. Clark LT, Friedman LS: Hypertension associated with alcohol withdrawal: assessment of mechanisms and complications. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; **9**: 125–130.
 12. Kawano Y, Abe H, Kojima S, *et al*: Different effects of alcohol and salt on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1996; **19**: 255–261.
 13. Kawano Y: Alcohol and hypertension. *Clin Hypertens* 2000; **6**: 14–28 (in Japanese).
 14. Nicholson WM, Taylor HM: The effect of alcohol on water and electrolyte balance in man. *J Clin Invest* 1938; **17**: 279–285.
 15. Kalbfleisch JM, Lindeman RD, Ginn HE, *et al*: Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjects. *J Clin Invest* 1963; **42**: 1471–1475.
 16. Howes LG, Reid JL: The effects of alcohol on local, neural and humoral cardiovascular regulation. *Clin Sci* 1986; **71**: 9–15.
 17. Kojima S, Kawano Y, Abe H, *et al*: Acute effects of alcohol ingestion on blood pressure and erythrocyte sodium concentration. *J Hypertens* 1993; **11**: 185–190.
 18. Rubini ME, Kleeman CR, Lamdin E: Studies on alcohol diuresis: I: the effect of ethyl alcohol ingestion on water, electrolyte and acid-base metabolism. *J Clin Invest* 1955; **34**: 439–447.
 19. Koyama H, Suzuki S, Satoh H: Effect of alcohol ingestion on urinary excretion and intraerythrocyte concentrations of sodium and potassium. *Tohoku J Exp Med* 1990; **162**: 73–78.
 20. Kupari M, Eriksson CJP, Heikkila J, *et al*: Alcohol and the heart: intense hemodynamic changes associated with alcohol flush in Orientals. *Acta Med Scand* 1983; **213**: 91–98.
 21. Hall JE, Guyton AC: Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed Proc* 1986; **45**: 2897–2903.
 22. Schrier RW, Howard RL: Unifying hypothesis of sodium and water regulation in health and disease. *Hypertension* 1991; **18**: III-164–III-168.
 23. Kawano Y, Abe H, Imanishi M, *et al*: Pressor and depressor hormones during alcohol-induced blood pressure reduction in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996; **10**: 595–599.
 24. Puddy IB, Beilin LJ, Vandongen R, *et al*: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. *Hypertension* 1985; **7**: 707–713.
 25. Ogata M, Mendelson JH, Mello NK: Electrolytes and osmolality in alcoholics during experimentally induced intoxication. *Psychosom Med* 1967; **30**: 462–488.
 26. Puddey IB, Vandongen R, Beilin L, *et al*: Alcohol stimulation of rennin release in man: its relation to the hemodynamic, electrolyte, and sympathoadrenal responses to drinking. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **61**: 37–42.
 27. Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Omae T: Effects of propranolol on cardiovascular and neurohormonal actions of alcohol in hypertensive patients. *Blood Press* 1999; **8**: 37–42.
 28. Hsieh ST, Sano H, Saito K, *et al*: Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992; **19**: 175–182.
 29. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, *et al*: Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; **32**: 260–265.
 30. Kawano Y, Yoshimi H, Matsuoka H, *et al*: Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998; **16**: 1693–1699.

総説

高血圧の個別管理と集団管理

河野雄平*

要約 高血圧は種々の循環器病の危険因子であるとともに普遍的な疾患であり、とくに老年者における有病率は高い。これらのことは、高血圧の循環器病の予後への絶対リスクが非常に大きく、その管理が極めて重要であることを意味している。高血圧の個別管理はhigh risk strategyであり、個々の患者に対する生活習慣改善（非薬物療法）の指導および薬物療法が主となる。降圧治療により高血圧患者の心血管予後、生命予後が改善することは明らかである。しかし、正常高値血圧者はより低い血圧の者に比べて高リスクであるが、個別管理の対象にならないことが多い。また、治療中であってもコントロールされていない者は少なくない。治療中の高血圧患者の予後は正常血圧者より不良であり、不十分な降圧や他の危険因子、臓器障害が問題と考えられる。将来は遺伝子研究が進めば、生活習慣や薬物治療についてのよりの確な個別管理が可能になるであろう。高血圧の集団管理はpopulation strategyであり、血圧測定の普及と高血圧についての啓蒙、生活習慣改善の教育と指導が中心となる。人口集団の血圧が全体として数mmHg低下すれば、循環器疾患の予防にかなりの効果が期待できる。しかし、これのみでは重症高血圧者の心血管リスクはなおも非常に高いことになる。日本ではすでに職場や学校、自治体などによる種々の検診がなされているが、全国民における定期的な血圧測定が望まれる。また、高血圧の予防と治療のためには学会や国をあげての啓蒙が重要であろうが、現在の状況で十分とは言いがたい。結論として、高血圧の集団管理と個別管理はともに重要であり、補いあうものである。両者の効率的な運用は、高血圧の予防と治療および循環器病の予防に大きな意義を有している。

キーワード：高血圧，生活習慣，薬物療法，個別管理，集団管理，循環器病

(日循予防誌 39：132-138, 2004)

はじめに

高血圧は、脳出血や脳梗塞などの脳血管障害、心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患、心不全、不整脈といった心臓病、腎不全、さらに大動脈瘤や大動脈解離、閉塞性動脈硬化症といった種々の循環器病の主要な危険因子になっている。高血圧は自覚症状に乏しいことが多く、その管理の大きな目的は心血管系の合併症を予防して生命予後を改善することである。降圧治療により高血圧患者の予後が改善することについては確かなエビデンスがあり、血圧測定と降圧治療の普及により高血圧の診断と治療は容易になってきた。しかし、高血圧があっても診断されていない者、治療を受けていない者、血圧がコントロールされていない者は少なくない。ここでは高血圧の個別管理と集団管理について概説し、またそのための薬物療法や生活習慣改善について、原則や効果、限界などを

含めて述べていきたい。

I 個別管理と集団管理

1. 高血圧の個別管理

高血圧の管理に関しては、個別管理と集団管理に分けて考えることができる。個別管理はhigh risk strategyであり、主に各々の高血圧者の血圧を正常化することにより心血管リスクを減少させるものである(図1)。血圧が高いほど脳卒中や心筋梗塞などの心血管リスクが増加することは明らかであり(図2,3)¹⁾、また降圧治療により高血圧患者の心血管予後、生命予後が改善することも確かめられている。高血圧者の病態は一樣ではなく、適切な個別管理により個々の患者におけるリスクの低下が期待できる。これはまた、全体の予後も改善することを意味している。

高血圧の個別管理は、生活習慣改善（非薬物療法）および薬物療法が主となる。それらについては、後に詳述する。また、血圧は常に変動しており、検診や外来での随時血圧が各個人の血圧を正しく反映しているとは限らない。家庭血圧や24時

*国立循環器病センター高血圧腎臓内科

(〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1)

受付・受理日 2003年10月14日

間血圧のモニタリングを取り入れることにより、よりよい高血圧の個別管理ができるであろう。また将来、遺伝子研究が進めば、生活習慣や薬物治療についてのよりの確な個別管理が可能になる。

しかし、正常高値血圧者はより低い血圧の者に比べて明らかに高リスクであるが、個別管理の対象にならないことが多い。この点で、高血圧者のみを対象とした個別管理では、全体からみた循環器病の予防において限界がある。また、治療中であっても血圧がコントロールされていない者は極めて多い。降圧治療により予後は改善するが、治療中の高血圧患者の予後は正常血圧者より不良であることも知られている。その原因として、不十分な降圧や治療開始の遅れ、他の心血管危険因子や臓器障害の存在などが考えられる。

2. 高血圧の集団管理

高血圧の集団管理は population strategy であり、主に全体の血圧を下げることにより高血圧を予防あるいは改善し、心血管リスクを低下させるものである (図1)。人口集団の血圧が全体として数 mmHg 低下すれば、循環器疾患の予防にかなりの効果が期待できる。例えば、収縮期血圧が平均して 5-6mmHg 下がれば、脳卒中は約 20%、心筋梗塞も 10% 以上減少するであろう。正常高値血圧者や

軽症高血圧者は、相対リスクは高くはないが、絶対数が多いために心血管疾患のかなりの部分を占めている。集団管理はそれらにおける予後改善に大きな役割を果たすであろう。

高血圧の集団管理に関しては、検診などによる血圧測定の普及、高血圧についての啓蒙と教育、高血圧や他の心血管リスクファクターに対する生活習慣改善の教育と指導が中心となる。集団検診などにより高リスクの高血圧者を見出すことは、各々への個別管理の適用にもつながる。日本ではすでに職場や学校、自治体などによる種々の検診がなされているが、全国民における定期的な血圧測定が望まれる。

しかし、集団管理にも限界がある。例えば重症高血圧者においては、血圧が数 mmHg 下がったところで心血管リスクはなお極めて高い。また、高血圧者の病態や生活習慣は一様ではなく、血圧の変動も個人によって差が大きい。集団における随時血圧測定のみでは、白衣高血圧や仮面高血圧を見落とすことになるであろう。さらに、高血圧の予防と治療のためには学会や国をあげての啓蒙が重要であろうが、現在の状況で十分とはいえない。

結論として、高血圧の集団管理と個別管理はともに重要であり、補いあうものである。両者の効率的な運用は、高血圧の予防と治療および循環器病の予防に大きな意義を有している。

II 高血圧の薬物療法

1. 大規模臨床試験によるエビデンス

薬物療法により高血圧患者の予後が改善することについては、これまでの多くの大規模臨床試験による確かなエビデンスがあり、その有効性は高齢者や収縮期高血圧においても証明されている²⁾

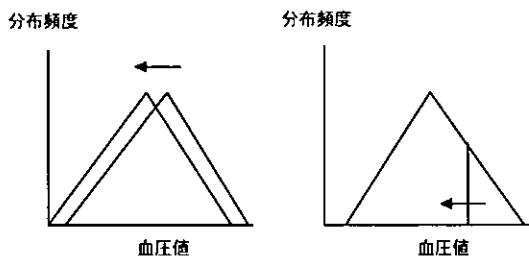


図1 高血圧管理の population strategy(左)と high risk strategy

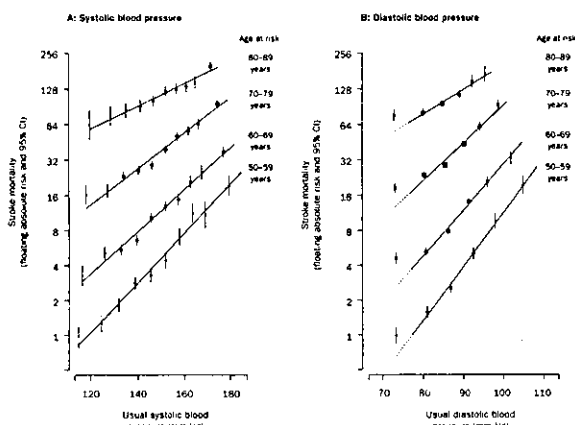


図2 観察的研究における血圧値と脳卒中死亡率のメタアナリシス (文献1による)

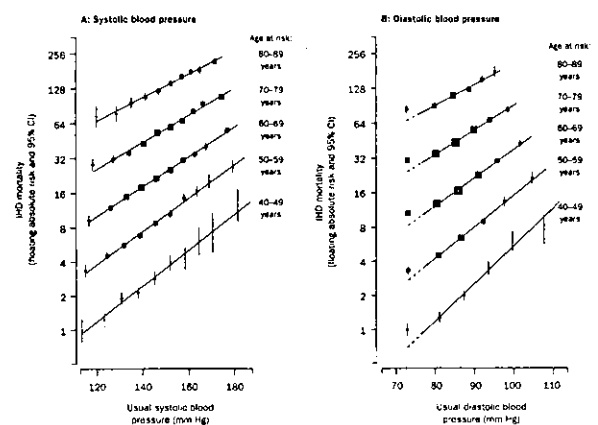


図3 観察的研究における血圧値と虚血性心疾患死亡率のメタアナリシス (文献1による)

(表1)。すなわち、降圧治療はプラセボに比較すると、脳卒中を30-40%、虚血性心疾患や心血管死亡を約20%、全死亡も10%以上減少させることが示されている。また、積極的な降圧は控えめな降圧より心血管イベントの予防に効果的であった³⁾。

薬剤別に検討したメタアナリシスでは、利尿薬/ β 遮断薬に比較して、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の心血管予後への効果はほぼ同等であり、カルシウム(Ca)拮抗薬は脳卒中予防にやや優れ心疾患への効果は少し劣ることが示されている³⁾。

最近発表された米国のALLHATは、4万人以上の高リスクの高血圧患者を対象に、利尿薬とCa拮抗薬、ACE阻害薬、 α 遮断薬の効果を調べた最大の臨床試験である⁴⁾。 α 遮断薬は利尿薬に劣るとの理由で早期に中止されている。Ca拮抗薬とACE阻害薬は、利尿薬に比べて虚血性心疾患には差はなかったが、前者は心不全、後者は脳卒中、心血管イベント、心不全において劣っていた。ただし、ACE阻害薬は降圧効果も少し劣っていた。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬(AII拮抗薬)についても、大規模臨床試験によるエビデンスが得られつつある。LIFE研究は、9,000人以上の左室肥大を伴う高血圧患者を対象としてロサルタンと β 遮断薬アテノロールを比べたもので、ロサルタン群は心血管イベントと脳卒中が少なく、心筋梗塞には差がなかった⁵⁾。また、ロサルタンはアテノロールに比べて、副作用が少なく左室肥大の退縮に優れていることが示されている。

わが国では、降圧薬治療の大規模臨床試験によるエビデンスは、残念ながらほとんどない。しかし、これまでの臨床研究から、高血圧患者の予後への効果は利尿薬とCa拮抗薬、ACE阻害薬の間にあまり差はないことが示唆されている⁶⁾。現在、JATOS、CASE-J、HOMED-BP、HOSPなどの無作為大規模臨床試験が進行中であり、その成果が期待される。

このように、高血圧に対する薬物治療の心血管予後への効果は、降圧自体が最も重要であると考えられる。降圧薬による差は、糖尿病性腎症など一部の病態を除いては明らかではない。AII拮抗薬は他の薬剤より優れている可能性があるが、さらに知見の集積が必要であろう。老年者高血圧や家庭血圧での至適血圧も、今後の課題として残されている。

2. 薬物療法の原則

降圧薬による治療は、高血圧の個別管理において重要な位置を占めている。高血圧の治療においては、血圧値のみでなく臓器障害や他の心血管危険因子を考慮して方針を決定するが、非薬物療法

表1 降圧薬治療を受けている患者とプラセボ投与患者における死亡率ならびに致死性的および非致死性的複合イベントにおける相対リスクの減少(文献2より)

	収縮期-拡張期高血圧		収縮期高血圧	
	リスク減少	P	リスク減少	P
死亡率				
全死亡率	-14%	<0.01	-13%	0.02
心血管性死亡率	-21%	<0.001	-18%	0.01
非心血管性死亡率	-1%	N.S.		N.S.
致死性的あるいは非致死性的イベント				
脳卒中	-42%	<0.001	-30%	<0.001
冠血管疾患	-14%	<0.01	-23%	<0.001

には限界があり、多くの患者は薬物療法の適応となる。降圧薬には多くの種類があるが、主に用いられるものは、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、AII拮抗薬、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬である⁷⁾。他に、中枢性交感神経抑制薬や血管拡張薬も用いられる。

降圧薬は通常は少量から開始し、血圧値や副作用に注意しながら徐々に増やしていく。血圧の急激な低下は避け、数か月かけてコントロールすればよい。目標血圧値は140/90mmHg未満であるが、腎疾患や糖尿病を伴う場合にはより低くする(130/85 mmHg未満)。家庭血圧や24時間血圧はよい参考になるが、これらは一般に外来血圧より低いので、目標とする血圧値もやや低めとする。

降圧薬の選択にあたっては、各症例の病態を考慮して禁忌あるいは不適当なものを除外し、好適あるいは問題がない薬剤を選ぶようにする(表2)。長時間作用性の薬剤は、24時間の血圧コントロールと患者のコンプライアンスの点で優れている。最初に選択した降圧薬では不十分の場合には、①増量する、②他の群の薬剤に変更する、③他の群の薬剤を追加する、のいずれかにより血圧のコントロールに努める。単一の薬剤を大量に用いるより作用機序の異なる薬剤を少中等量で併用するほうが、降圧効果や副作用の点で好ましい。

3. 治療抵抗性高血圧

降圧治療によっても血圧がコントロールできない場合には、その原因を調べながら対策を立てる必要がある。3種類以上の降圧薬(利尿薬を含む)を用いても血圧のコントロールができないものを治療抵抗性高血圧という。その原因は様々であるが、患者、医師および高血圧自体のいずれかに問題があると考えられる。患者の問題としては、コンプライアンス不良で薬をきちんと飲まないことが最も多く、生活習慣が改善できないこともあげられる。医師の問題は薬の使い方が悪いことで、

表2 降圧薬の積極的な適応と禁忌 (文献7より)

	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	高齢者、狭心症、脳血管障害、糖尿病	心ブロック (ジルチアゼム)
ACE阻害薬	糖尿病、心不全、心筋梗塞、左室肥大、軽度の腎障害、脳血管障害、高齢者	妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
AIⅡ受容体拮抗薬	ACE阻害薬と同様、特に咳でACE阻害薬が使用できない患者	妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
利尿薬	高齢者、心不全	痛風、高尿酸血症
β 遮断薬	心筋梗塞後、狭心症、頻脈	喘息、心ブロック、末梢循環不全
α 遮断薬	脂質代謝異常、前立腺肥大、糖尿病	起立性低血圧

不適当な用量や組み合わせ、血圧を上げる薬の併用などである。高血圧自体の問題としては、著しい白衣現象や二次性高血圧などがあげられる。

4. 新しいガイドライン

最近、米国および欧州より高血圧の診断や治療に関する新しいガイドラインが発表された。米国のものは、合同委員会の第7次報告 (JNC 7) である⁶⁾。後者は欧州高血圧学会 (ESH) と欧州心臓学会 (ESC) によるもので²⁾、世界保健機構と国際高血圧学会 (WHO/ISH) のガイドラインの改訂版と考えてよいであろう。

JNC 7は、血圧の分類と管理について新しい概念と原則を導入している。すなわち、正常血圧は120/80mmHg未満であり、120-139/80-89mmHgを前高血圧とした。高血圧は140/90mmHg以上で、160/100mmHgを境としてステージ1と2に分け単純化している。生活習慣の修正は、正常血圧者にも奨励し、前高血圧と高血圧者はこれを行うとした。薬物療法に関しては、積極的適応を除いてはサイアザイド系利尿薬を第一選択薬として推奨している。また、ステージ2の高血圧には、初回からの併用療法も勧めている。

ESH-ESCのガイドラインは、血圧の分類については従来通り、至適 (120/80mmHg未満)、正常 (120-129/80-84mmHg)、正常高値 (130-139/85-89mmHg)、1度 (140-159/90-99mmHg)、2度 (160-179/100-109mmHg)、3度 (180/110mmHg以上) の高血圧および収縮期高血圧 (140以上/90未満) に分けている。降圧薬療法の主要な有用性は降圧それ自体によるので、主な降圧薬、すなわち利尿薬、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、AⅡ拮抗薬は開始および維持に適しているとしている。降圧薬の妥当な併用も提示している。

このように、新しい2つのガイドラインはかなり異なっている。日本のガイドラインの改定は今後の課題であるが、降圧薬の選択などについてはESH-ESCのものがJNC 7より受け入れやすいよう

に思われる。前高血圧の概念も高血圧予防の面からは評価できるが、JNC 7に従えば、高齢者で正常血圧の者は10%程しかいないことになるであろう。

Ⅲ 生活習慣の改善

1. 生活習慣改善の原則

生活習慣改善 (非薬物療法) は、高血圧の個別管理と集団管理の両者において重要である。生活習慣の改善は、食事や運動などにより血圧や他の心血管危険因子をコントロールするもので、高血圧の治療とともに予防にも大きな役割を有している。薬物治療との関係では、降圧薬治療に先だって開始し、治療中も継続することが推奨されている。

生活習慣改善についての日本高血圧学会によるガイドラインを表3に示す⁷⁾。肥満者における減量、食塩制限、アルコール制限、運動と、禁煙、および高脂血症者における飽和脂肪とコレステロール制限が基本となる。これらのうち前4者は降圧を、後2者は心血管リスクの軽減を主な目的とする。非薬物療法は有用であるが、降圧効果が比較的小さいことと、実行と継続が困難な点が限界となっている⁸⁾。

2. 各種の生活習慣改善とその効果

①食塩制限

食塩 (ナトリウム) の摂取と高血圧との関係はよく知られており、食塩制限は高血圧治療の基本として重要である。日本人の食塩摂取量は1日約13gであり、世界的にみてもまだ多い。高血圧管理のガイドラインでは、日本は7g以下、欧米は6g未満を勧めている。食塩制限の効果は個人差があるが、1gあたり約1mmHgの降圧が期待できる。われわれの血圧モニタリングによる検討では、降圧効果は24時間を通して認められた¹⁰⁾。また、食塩は血圧とは独立して心肥大や血管障害をもたらす、骨粗鬆症や腎結石、胃癌などにも関係している。

表3 生活習慣の修正項目 (文献7より)

1) 食塩制限7g/1日(このうち調味料などとして添加する食塩は4g/1日)以下。
2) 適正体重の維持*
3) アルコール制限; エタノールで男性は20~30g/日(日本酒 約1合)以下、女性は10~20g/日以下。
4) コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。
5) 運動療法(有酸素運動)**。
6) 禁煙。

* 標準体重($22 \times [\text{身長(m)}]^2$)の+20%を超えない。

** 心血管病のない高血圧患者が対象。

これらの点からも食塩制限は重要と考えられる。

②体重の減量

肥満度と血圧との間には密接な関係があり、肥満を伴う高血圧者においては減量が重要となる。肥満とくに内臓肥満は、代謝異常を伴うことが多く (metabolic syndrome)、心血管リスクが大きい。減量にはカロリー制限が主となるが、運動も組み合わせることが望ましい。減量の降圧効果は明らかであり、1kgあたり1-1.5mmHgの血圧低下が期待できる。減量の降圧効果も24時間を通して認められる¹¹⁾。減量はまたインスリン感受性を改善し、糖・脂質代謝に好影響を及ぼすことから、心血管系リスク全体の軽減に有用性が大きい。

③運動

運動不足は、高血圧に関係することが示されている。また、身体活動量が少ない者は、心血管疾患や死亡のリスクが高いことが認められている。運動は減量にも有効であるが、これとは独立した降圧効果が認められている。高血圧の管理のためには、ウォーキングやサイクリングのような比較的軽い好氣的運動を、定期的に(30-60分を週に数回)行うことが勧められる。介入試験のメタアナリシスでは、運動の降圧効果は約5mmHgで、高血圧者ではより大きいことが示されている¹²⁾。運動はまた、体重の変化とは独立して糖・脂質代謝を改善する。

④飲酒制限

アルコールと高血圧の関係もよく知られている。高血圧管理における飲酒については、1日30ml(日本酒1合、ビール大1本に相当)以内、女性ではその半分が勧められている。観察的および介入的研究からは、アルコール10mlあたり血圧は約1mmHg変化する。しかし、アルコールと代謝産物は降圧作用も有している。われわれの研究では、アルコール制限により日中の血圧は下がったが、夜の血圧は逆に上昇し、24時間血圧は不変であった¹³⁾。アルコールは脳出血、不整脈、心肥大などの危険因子であるが、一方では動脈硬化を抑制し虚血性心臓病の予防に働く。アルコール摂取量と

循環器病死亡との間にはU型あるいはJ型の関係が認められている¹⁴⁾。したがって、大量飲酒者にはアルコール制限が望ましいが、飲酒を禁止すべきではない。

⑤禁煙

タバコは動脈硬化を促進し、虚血性心疾患の主要な危険因子となっている。喫煙者は非喫煙者に比し、循環器病、癌、全体の死亡率がそれぞれ1.5-2倍になることが示されている。また、禁煙はこれらのリスクを大幅に低下させる。すべてのガイドラインが、高血圧者に禁煙を強く勧めている。タバコと高血圧との関係は、疫学研究では認められていない。しかし、喫煙は血圧を急性に上昇させる。血圧モニタリングによる研究では、日中血圧は喫煙者が非喫煙者より高く、喫煙日は非喫煙日より高いことが認められている¹⁵⁾。体重増加に注意を要するが、禁煙により血圧低下も期待できる。

⑥飽和脂肪とコレステロールの制限

高脂血症も虚血性心疾患の主要な危険因子であり、飽和脂肪とコレステロールの摂取制限は、高脂血症者における脂質代謝の改善のために重要である。血清総コレステロールおよびLDLコレステロールの低下には、飽和脂肪制限がコレステロール自体の制限より効果は大きい。トリグリセリドを低下させるには、脂質制限より糖質を主とするカロリー制限や運動が効果的である。HDLコレステロールは飲酒や運動により増加し、喫煙により減少する。

⑦ミネラル摂取

カリウム、カルシウム、マグネシウムといったミネラルは、摂取不足と高血圧との関係が示唆されている。これらの補給効果を調べた研究結果は一致していないが、カリウムはメタアナリシスでも比較的大きな降圧が示されている¹⁶⁾。カルシウムとマグネシウムの降圧効果は小さい。われわれの血圧モニタリングによる研究でも、これらの摂取増加により有意な降圧が認められた^{17)~19)}。した

がって、これらのミネラルは十分量を摂取することが勧められる。ただし、カリウムとマグネシウムは、腎不全を伴う場合には注意を要する。

⑧その他の食事

食事や生活に関するその他のことは、高血圧の一般的な治療法としてはあまり認められていない。しかし、魚油や食物繊維の摂取による軽度の降圧が示されており、これらは脂質代謝などにも好影響を有している⁹⁾。また、疫学研究においては、蛋白質の摂取量と血圧値との間に負の相関が認められている。

⑨食事全体の改善

高血圧の管理においては食事全体の改善も重要と考えられ、実際に有用性が示されている。例えば、米国の Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 研究においては、果物と野菜および低脂肪の乳製品に富む食事 (DASH食) により、体重や食塩は変わらなくても血圧はかなり低下している²⁰⁾。この食事はミネラルを豊富に含んであり、繊維や蛋白質も多い。DASH食は米国の新しいガイドラインにおいて推奨されている⁸⁾。

⑩ストレス管理

持続するストレスや強いストレスは、高血圧や心血管事故の発症に関係する。また、仕事上のストレス (job strain) やストレスへの対応 (coping) も、高血圧との関連が示唆されている。ストレスマネジメントについては、リラクゼーションやメディテーション、バイオフィードバック、ヨガなどの方法があるが、高血圧患者に対する降圧効果は確実ではなく、あまり実施されていない⁹⁾。しかし、ストレスの多い生活はできるだけ避けることが望ましい。

3. 生活習慣改善の限界と問題点

食事や運動を中心とした生活習慣の改善は、血圧を下げ、他の心血管危険因子を是正し、副作用はほとんどなく、費用もかからない。したがって、高血圧の予防と治療のための個別および集団管理において強く推奨される。しかし、生活習慣改善には限界や問題点もある⁹⁾。

1つは、血圧への効果あまり大きくないことである。厳重な食塩制限や大幅な体重減少が得られれば別であるが、通常は各々の降圧効果は数 mmHg に過ぎず、それらを組み合わせても 10mmHg 程度であろう。したがって、生活習慣改善のみでは高血圧者において血圧の正常化は困難な場合が多い。

もう1つの、そしてもっと大きな問題は、実行と維持が難しいことである。高血圧の管理におけるコンプライアンス (遵守性) の点では、生活習

慣改善は薬物療法にはるかに劣っている。特に、食塩制限と減量という最も効果的なものが守れず、長続きしないことが多い。

さらに、生活習慣改善と予後に関する成績が乏しいこともあげられる。高血圧治療の目的である心血管疾患の予防と生命予後の改善に関しては、観察的な疫学研究の結果からは期待できるものの、介入研究による臨床的なエビデンスはほとんどない。

おわりに

高血圧は普遍的な疾患であるが、その病態は個人によって異なっている。したがって、高血圧の個別管理と集団管理は各々重要であるが、一方のみでは限界があり、補いあう必要がある。個別管理に関しては、個々の患者に対する生活習慣改善の適切な指導や薬物治療が主となり、集団管理については、種々の団体やメディアによる啓蒙や教育、検診による血圧測定、生活習慣改善の指導が主となろう。両者の効率的な運用は、高血圧の予防と治療および循環器病の予防に大きな意義を有しており、さらなる充実が望まれる。

(本論文の要旨は、第38回日本循環器管理研究協議会総会・日本循環器病予防学会：シンポジウムⅡ「循環器病の集団管理と個別管理」において発表された)

文 献

- 1) Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 2) Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
- 3) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
- 4) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.

- 5) Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 6) 又吉哲太郎、河野雄平. 降圧療法における日本人のエビデンス. *医薬ジャーナル*, 2003; 39: 2278-2284.
- 7) 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2000年版: 日本高血圧学会, 2000.
- 8) Chobanian AV, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 9) Kawano Y, Omae T. Lifestyle modifications in the management of hypertension: effects and limitations. *CVD Prevention* 1998; 1: 336-346.
- 10) Kawano Y, et al. Different effects of alcohol and salt on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1996; 19: 255-261.
- 11) Minami J, et al. Acute and chronic effects of a hypocaloric diet on 24-hour blood pressure, heart rate and heart rate variability in mildly-to-moderately obese patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1413-1427.
- 12) Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* 1995; 13: 1223-1227.
- 13) Kawano Y, et al. Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 1998; 105: 307-311.
- 14) 河野雄平. アルコールと高血圧 (State of the art). *臨床高血圧*, 2000; 6: 138-152.
- 15) Verdecchia P, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1209-1215.
- 16) Whelton PK, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-1632.
- 17) Kawano Y, et al. Effects of potassium supplementation on office, home, and 24-h blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1141-1146.
- 18) Kawano Y, et al. Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home, and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1693-1699.
- 19) Kawano Y, et al. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32: 260-265.
- 20) Appel LJ, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.

特集

わが国の降圧薬介入試験：関係者による解説，評価と展望

第2 JATE：高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究Ⅱ*

河野 雄平**

Key Words : hypertension, elderly, clinical trial, anti-hypertensive therapy, Ca antagonists

はじめに

第2 JATE(高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究Ⅱ: Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II)は, JATEの後に行われた高齢者高血圧を対象とした臨床試験である。JATEについては他項で詳述されるが, 対照群にプラセボを用いることなどの理由で十分な症例数が登録できなかった¹⁾。第2 JATEはカルシウム(Ca)拮抗薬を基礎薬とする治療研究であり, 試験の実施を容易にするため対照群は設けられず, 降圧目標は参加医師の裁量に委ねられた。しかし, 頭部CTやquality of life(QOL)について評価するなどの特徴を有している。本研究はすでに終了し, 結果の概要は学会では発表されているが²⁾³⁾, まだ原著論文としては公表されていない。本稿では, 第2 JATEに関し, 研究の背景や目的, 方法, 結果の概要について述べていきたい。

研究の背景と目的

第2 JATEは, JATEの後を継いで1997年に開始された臨床試験である。当時は, 欧米においては高血圧治療の大規模臨床試験が多く報告されており, 高齢者高血圧についての知見も集積

されつつあった⁴⁾。しかし, 日本でもっとも多く用いられているCa拮抗薬についてのエビデンスは少なかった。一方, わが国においては, 大規模臨床試験の必要性は認識されていたが実績に乏しい状態であった⁵⁾。本研究の前身であるJATEは, 1992年に開始されたプラセボ対照無作為二重盲検試験であり, 高齢者高血圧におけるCa拮抗薬の効果を検討するものであったが, 登録症例数は目標に遠く及ばなかった¹⁾。また, わが国では, 高血圧による心血管疾患は脳血管障害が多いという特徴がある。しかし, 治療前後に頭部CT検査を行い, 降圧レベルと脳血管性病変の関係を検討することは, まだ行われていなかった。

第2 JATE研究は, 高齢高血圧患者にCa拮抗薬による治療を外来で行い, 心血管合併症の発症, QOLおよび頭部CT所見に及ぼす影響を, 観察期血圧からの降圧度, 降圧レベルおよび血圧コントロール状態との関係で検討することを目的とするものである。この研究によって, 高血圧治療と無症候性病変を含む脳血管性病変の発症, 進展との関係が明らかとなり, わが国に即した高齢者における適正な降圧治療の指針となるべきデータが得られることが期待された。

研究方法

第2 JATE研究は, 80施設の参加による多施設共同のオープン試験である。循環器病研究振興

* JATE 2 : Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II.

** Yuhei KAWANO, M.D.: 国立循環器病センター高血圧腎臓内科(〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1); Division of Hypertension and Nephrology, National Cardiovascular Center, Suita 565-8565, JAPAN.

財団の助成によるもので、事務局は同財団内(国立循環器病センター内)に置かれた。研究組織は、研究代表者は国立循環器病センターの瀧下修一で(後に尾前照雄に交代)、21名の中央委員および数名の調査登録管理者、統計解析委員、CT判読者を含むものであった。筆者は事務局に所属した。研究費は、武田薬品工業、バイエル薬品、三菱ウェルファーマの3社により支援された。

対象は、重篤な合併症を有しない65歳以上85歳未満の高血圧外来患者で、未治療あるいはCa拮抗薬以外の降圧薬により治療中で、観察期の血圧が収縮期160mmHg and/or 拡張期95mmHg以上を登録基準とした。拡張期血圧が110mmHg以上の者、重篤な臓器障害や重篤な他疾患を伴う者などは除外された。

観察期の調査の後、ニトレンジピン、マニジピン、ニソルジピン(後にニフェジピンCRが追加)のうち1剤を使用した降圧治療が開始された。各薬剤は原則として1日1回朝食後投与とし、降圧が不十分であれば原則として承認の最大用量まで増量された。治療目標は一律に定めず、主治医の考えに委ねられた。目標血圧に達しない場合は、ほかの降圧薬が追加された。投与期間は3年間とされた。

評価項目は、血圧および心拍数(1か月ごとに坐位で測定)、自覚症状、副作用、合併症、偶発症、臨床検査(胸部X線、心電図、尿、末梢血、血液生化学)、QOL、頭部CTであった。臨床検査とQOL調査は1年ごとに行われ、頭部CT検査は観察期および3年後に行われた。

エンドポイントは、①心血管系合併症の発症、②血圧コントロールが不良で中止が妥当と判断された場合、③その他の理由で中止が妥当と判断された場合、④死亡、とされた。

目標症例数は1,500例であり、症例登録期間は1997年8月から1999年6月までであった。追跡調査は2002年に終了した。

結果の概要

第2 JATE研究には、80施設より661症例が登録された。男性280例、女性381例で、平均年齢は72歳であった。441例が完了し、中止は78例、脱落130例(うち健在確認100例)、登録除外12例

であった。主な中止理由は偶発症、合併症、副作用で、主な脱落理由は転医、転居、来院せずであった。

血圧値は、観察期は $167 \pm 17 / 91 \pm 11$ mmHgで、1年後は $141 \pm 16 / 78 \pm 9$ mmHg、2年後は $139 \pm 15 / 77 \pm 10$ mmHg、3年後は $140 \pm 15 / 77 \pm 10$ mmHgとなった。

心血管系合併症は25例で、脳卒中13例(脳梗塞9例、脳出血2例、くも膜下出血2例)、心筋梗塞3例、心不全3例、腎不全2例、急死4例であった。心血管死亡は6例、全死亡は14例であった。

心血管系合併症を発症した者と発症しなかった者との間には、観察期の血圧には差がなく、脳卒中を発症した者は治療中の血圧が高い傾向にあった(1年後の収縮期血圧148 vs. 140mmHg)。また、頭部CTで3年後に変化がみられた者(n=16)は、変化がなかった者(n=416)に比較して、観察期および3年後の収縮期血圧が有意に高値であった(175 vs. 167mmHgおよび145 vs. 140mmHg)。

1年後のQOLの変化と血圧のコントロール状況についての解析では、収縮期血圧140mmHg未満のコントロール良好群では63%がQOLの改善を示した。収縮期血圧160mmHg以上のコントロール不良群ではその頻度は51%であり、中間群では58%であった。

考察と結論

第2 JATE研究は、高齢者高血圧におけるCa拮抗薬による降圧治療の効果を調べる介入研究であるが、オープンで対照群は設けられず降圧目標も担当医に委ねられており、観察的研究に近いといえよう。しかし、Ca拮抗薬を主とした降圧治療により、高齢高血圧患者の収縮期血圧は140mmHg程度にコントロールされた。高齢の日本人におけるCa拮抗薬の優れた降圧効果を支持する成績であろう。

本研究における心血管イベントは25例と少なく、治療中の血圧レベルとの関係は明らかでなかった。しかし、脳卒中発症者の血圧は高値傾向を示し、脳卒中の発症はなかったが頭部CT上変化がみられた者の血圧は、そうでない者に比べて高値であった。最近のPROGRESS研究など

においても示されているが⁵⁶⁾、高齢者においても厳格な血圧コントロールが脳血管の障害予防に効果的と考えられる。

本研究では、患者のQOLは降圧治療により悪化することはなく、むしろ改善した。また、血圧がよくコントロールされた群のQOLの改善率は、コントロール不良の群より高い傾向を示した。これらのことは、Ca拮抗薬を基礎薬としての厳格な降圧治療は、高齢高血圧患者のQOLにも好影響を及ぼすことを示唆している。

第2 JATE研究における登録症例数は、JATE研究に比べると約2倍であったが、それでも目標の半分にも達しなかった。わが国における大規模臨床試験の実施の困難さと問題点は、JATEやほかの研究においても示されている¹⁾。今後の臨床試験において、研究組織や費用を含めて研究体制を強化し、研究に参加する医師や患者さんの利得に配慮することが重要であろう。

結論として、第2 JATE研究では目標血圧値を一律に定めなかったが、Ca拮抗薬を主とした治療により、高齢高血圧患者の外来収縮期血圧は平均140mmHgにコントロールされた。また、脳血管の障害進展の予防とQOLの改善には、高齢者においても厳格な血圧コントロールが効果的であることが示唆された。

文 献

- 1) 瀧下修一, 河野雄平, 尾前照雄. 「高齢者高血圧に対する降圧療法の効果に関する研究: JATE研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績. 臨床医薬 2000; 16: 1363.
- 2) 河野雄平, 瀧下修一, 松岡博昭, ほか. 高齢者高血圧に対する降圧療法の効果に関する研究(第2 JATE研究)[会]. 第26回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集. 東京: 日本高血圧学会; 2003. p. 47.
- 3) Kawano Y, Takishita S, Matsuoka H, et al. Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II (JATE II): principal results[abstract]. J Hypertens 2004; 22 Suppl 1: 149S.
- 4) Insua JT, Sacks HS, Lau TS, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: A meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 355-62.
- 5) 又吉哲太郎, 河野雄平. 降圧療法における日本人のエビデンス. 医薬ジャーナル 2003; 39: 2278-84.
- 6) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.

* * *

Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Coronary and Peripheral Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients

Shin Takiuchi, Hideki Fujii, Kei Kamide, Takeshi Horio, Satoshi Nakatani, Aki Hiuge, Hiromi Rakugi, Toshio Ogihara, and Yuhei Kawano

Background: The attenuation of coronary flow reserve (CFR) and endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery (EMV-BA) have been frequently reported in hypertensive patients. The present study investigated the link between CFR and EMV-BA in hypertensive patients. We hypothesized that changes in serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, and concomitant insulin resistance may be underlying factors connecting the two pathologic alterations.

Methods: A total of 75 patients (30 men and 45 women, 61.5 ± 10.1 years of age) with essential hypertension and without coronary artery disease and diabetes mellitus were included in the study. Measurements of CFR were made using adenosine-triphosphate stress transthoracic Doppler echocardiography, and forearm EMV-BA was measured by venous occlusion strain gauge plethysmography. A plasma ADMA assay and a 75-g oral glucose tolerance test were also performed.

Results: Average CFR and EMV-BA values were 2.54 ± 0.63 and $86.0 \pm 54.7\%$, respectively. A significant

correlation was found between CFR and EMV-BA ($r = 0.493$, $P < .001$). Both CFR and EMV-BA were also significantly correlated with age and plasma ADMA concentration, but were not correlated with insulin resistance, plasma insulin, or left ventricular mass. Multiple regression analysis revealed that ADMA was the only statistically independent parameter associated with CFR and EMV-BA.

Conclusions: The similar deterioration in endothelial function in coronary and peripheral vascular territories may be mainly due to increased plasma ADMA concentration. Plasma ADMA appears to play a major role in endothelial dysfunction in hypertensive patients, independent of insulin resistance or left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 2004;17:802-808 © 2004 American Journal of Hypertension, Ltd.

Key Words: Coronary flow reserve, endothelial function, hypertension, asymmetric dimethylarginine, insulin resistance.

Vascular endothelium is known to be altered in the presence of arterial hypertension. The availability of nitric oxide (NO), which is synthesized by vascular endothelium, may be reduced in patients with essential hypertension.^{1,2} Because this pathologic alteration becomes manifest in the earliest stage of hypertension, endothelial dysfunction may represent an initial factor predisposing to atherogenesis and microvascular disease. Forearm vasodilator reserve is commonly used to evaluate endothelial function in clinical settings, and a

close concordance between systemic endothelial function and the existence of coronary artery disease has been confirmed.³ Thus, forearm vasodilator reserve has been viewed as a surrogate marker for impaired coronary circulation.

Coronary flow reserve (CFR) is considered to reflect coronary endothelial function; it is usually reduced, along with forearm endothelial function, in patients with essential hypertension.⁴⁻¹¹ Whereas several reports have suggested an association between left ventricular hypertrophy

Received December 14, 2003. First decision April 8, 2004. Accepted May 28, 2004.

From the Division of Hypertension and Nephrology (ST, HF, KK, TH, YK), National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan; Division of Cardiology (SN), National Cardiovascular Center, Suita, Japan; Division of Atherosclerosis (AH), Metabolism, and Clinical Nutrition, National Cardiovascular Center, Suita, Japan; and the Department of Geriatric Medicine (HR, TO), Osaka University Graduate School of

Medicine, Suita, Japan.

This work was supported by the Research Grant for Cardiovascular Diseases (14 KOU-3) from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Shin Takiuchi, Division of Hypertension and Nephrology, 5-7-1-Fujishirodai, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565-8565, Japan; e-mail: takiuchi@hsp.ncvc.go.jp

0895-7061/04/\$30.00
doi:10.1016/j.amjhyper.2004.05.005

© 2004 by the American Journal of Hypertension, Ltd.
Published by Elsevier Inc.

(LVH) and attenuated CFR^{5,11} or forearm endothelial dysfunction,¹² the mechanisms underlying this association remains controversial.^{6–9,13} In addition, in some reports, peripheral and coronary endothelial functions have been suggested to differ in patients with hypertensive heart disease.^{14,15}

Nitric oxide is synthesized by endothelial, neuronal, and macrophage isoforms of the enzyme NO synthases (NOS). This enzyme can be selectively inhibited by guanidine-substituted analogs of L-arginine, such as *N*-monomethyl-L-arginine, which act as competitive inhibitor of NOS. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous competitive inhibitor of NOS, and serum ADMA levels have been suggested to be markers of endothelial dysfunction.¹⁶ Recently, ADMA was reported to be associated with insulin resistance.¹⁷

The present study was initiated to examine further the link between CFR and forearm endothelial function in patients with essential hypertension. We hypothesized that changes in ADMA concentration may be underlying mechanisms connecting the two pathologic alterations. In addition, we assessed the involvement of insulin resistance in the pathophysiology of these associations.

Methods

Study Population

The study population consisted of 75 patients with essential hypertension and without coronary artery disease. All hypertensive patients had a well established history of elevated casual blood pressure (BP) >140/90 mm Hg, with at least three sets of readings taken at 1-month intervals. Exclusion criteria for the present study included the presence of valvular heart disease, idiopathic myopathy, and insufficient echocardiographic imaging of the coronary arteries. Patients with arrhythmias, including atrioventricular block and atrial fibrillation, as well as those with bronchial asthma were also excluded on the premise that adenosine triphosphate (ATP) might worsen their symptoms. Patients with renal failure or renal insufficiency (serum creatinine level >1.0 mg/dL) were also excluded because ADMA concentrations are influenced by renal function. Coronary artery disease was ruled out based on a lack of symptoms in the clinical records and by negative findings on exercise stress scintigraphy or coronary angiography, which was performed if necessary. In patients taking antihypertensive drugs, medications were withdrawn approximately 1 week before the examination to exclude direct effects on vasodilation. Individuals with a smoking habit reportedly abstained from smoking for 1 week before the examination. The experimental protocols and the process for obtaining informed consent were approved by the appropriate institutional review committee.

Measurement of Coronary Flow Reserve Using Transthoracic Doppler Echocardiography

Measurement of CFR was performed as described elsewhere.^{18,19} Briefly, transthoracic Doppler echocardiographic examinations were performed with the Siemens Sequoia digital ultrasound system at a frequency of 7.0 MHz (Siemens USA, Mountain View, CA). The ultrasound beam was transmitted toward the heart to visualize coronary blood flow in the distal portion of the left anterior descending coronary artery (LAD) by color Doppler flow mapping. First, the left ventricle was imaged in the long axis cross-section, and then the ultrasound beam was inclined laterally. Next, coronary blood flow in the distal LAD was searched for under the guidance of color Doppler flow mapping. Positioning a sample volume on the color signal in the distal LAD, Doppler spectral tracings of flow velocity were recorded by fast Fourier transformation analysis. All studies were recorded on 0.5-in S-VHS videotape for off-line analysis.

We first recorded baseline spectral Doppler signals in the distal portion of the LAD. We administered ATP (140 μ g/kg/min intravenously) for 3 min to record spectral Doppler signals during hyperemic conditions.^{18,19} All patients had continuous heart rate and BP monitoring throughout the study.

Three experienced investigators (ST, HF, AH) who were unaware of the patients' data performed each examination and analyzed the results. Analysis of coronary flow velocity was performed off-line by tracing the contour of the spectral Doppler signal using the computer incorporated in the ultrasound system. Mean diastolic velocity (MDV) was measured at baseline and peak hyperemic conditions. An average of the measurements was obtained for three cardiac cycles. We defined CFR as the ratio of hyperemic to basal MDV (CFR_{MDV}).

Measurement of Forearm Endothelial Function

Endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery (EMV-BA), which represents forearm endothelial function, was measured by strain gauge plethysmography (EC-5R; D.E. Hokanson, Inc., Issaquah, WA), as previously described.²⁰ Briefly, a mercury-in-Silastic strain gauge, that had been electrically calibrated, was placed on the widest part of the forearm. The pressure of the collecting cuff was set at 60 mm Hg, and occlusion pressure of the wrist cuff was set at 200 mm Hg. After obtaining the baseline forearm blood flow value, hyperemic-forearm blood flow was recorded after the upper arm was compressed by inflating a sphygmomanometer at a pressure of 250 mm Hg for 4.5 min. The forearm blood flow was estimated as the slope of the change in forearm volume (mL/min/100 mL forearm tissue). We calculated the ratio of vasodilator response to reactive hyperemia (after 60 sec

of cuff deflation) and the baseline value of forearm blood flow as EMV-BA.

Measurement of Left Ventricular Mass by M-Mode Echocardiography

Two-dimensional guided M-mode echocardiography was performed to measure LV wall mass. Left ventricular diastolic and systolic diameter (LVDd/Ds), in addition to the diastolic thickness of the left ventricular posterior wall (LVPWT) and interventricular septum (IVST), were assessed in M-mode images in the parasternal long axis view. M-mode analysis was performed according to guidelines of the American Society of Echocardiography. Left ventricular mass was indexed for body height powered to 2.7 (Cornell adjustment), and a left ventricular mass index (LVMI) $>50 \text{ g/m}^{2.7}$ was considered the cut-off point for LVH.²¹

All measurements were performed by three trained investigators (ST, HF, TH) who were unaware of the subjects' clinical data. We recorded echocardiographic images on 0.5-inch S-VHS videotape, and data were analyzed precisely from the retrieved images.

Measurement of Plasma Asymmetric Dimethylarginine Level and Laboratory Determination

Plasma ADMA levels were determined at Fujimoto Biomedical Laboratories (Matsubara, Osaka, Japan) with a novel high performance liquid chromatography (HPLC) method. This method used the Hitachi L-7480 system (Hitachi, Tokyo, Japan) equipped with a fluorescence detector for excitation at 348 nm and emission at 450 nm with an ODS column using orthophthalaldehyde for fluorescence determination.

An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed by measuring the concentrations of plasma glucose and immunoreactive insulin (IRI) immediately before and 30, 60, and 120 min after 75 g of anhydrous dextrose was ingested. Glucose was measured by the glucose dehydrogenase method, and IRI was analyzed by an enzymatic-immunologic assay. In the present study, fasting and sigma IRI (the sum of the insulin levels 0, 30, 60, and 120 minutes after OGTT) were analyzed.²² Insulin resistance was calculated according to a homeostasis model assessment (HOMA), as follows: fasting IRI ($\mu\text{U/mL}$) \times fasting blood glucose (mg/dL) \div 405.

Biochemical factors were measured in blood collected the morning after overnight fasting on the same day of CFR and EMV-BA measurement.

Statistical Analysis

StatView software (SAS Institute, Cary, NC) was used for all statistical analyses. Values are presented as means \pm SD. Differences before and after treatment were analyzed by ANOVA, followed by the Fisher protected least significant difference test for continuous variables and the χ^2

Table 1. Main characteristics of the study population

Variable	Mean \pm SE
Sex (male/female)	30/45
Age (y)	61.5 \pm 1.2
BMI (kg/m^2)	24.7 \pm 0.4
Systolic/diastolic BP (mm Hg)	159.2 \pm 1.9 / 89.7 \pm 1.4
Plasma glucose (mg/dL)	96.0 \pm 1.6
Plasma insulin (mU/L)	5.9 \pm 0.4
Sigma IRI (mU/L)	235.2 \pm 12.2
HOMA	1.54 \pm 0.1
Total cholesterol (mg/dL)	198.1 \pm 3.5
HDL cholesterol (mg/dL)	49.9 \pm 1.8
LDL cholesterol (mg/dL)	125.0 \pm 3.6
Total protein	6.8 \pm 0.1
Albumin	4.1 \pm 0.1
Blood urea nitrogen	15.9 \pm 0.5
Serum creatinine (mg/dL)	0.74 \pm 0.02
Uric acid	5.4 \pm 0.1
Potassium	3.86 \pm 0.04
Sodium	140.6 \pm 0.3
Calcium	9.66 \pm 0.04
Homocysteine	11.0 \pm 0.1
Hemoglobin	13.6 \pm 0.1
CRP (mg/dL)	0.11 \pm 0.01
ADMA (nmol/mL)	0.50 \pm 0.01
Cardiac ejection fraction	78.0 \pm 0.7
LVMI ($\text{g/m}^{2.7}$)	57.4 \pm 1.5

ADMA = asymmetric dimethylarginine; BMI = body mass index; BP = blood pressure; HOMA = homeostasis model assessment; LVMI = left ventricular mass index; Sigma IRI = sum of immunoreactive insulin levels 0, 36, 60, and 120 min after oral glucose tolerance test.

test for categorical variables. A value of $P < .05$ was accepted as representing statistical significance.

Results

The main characteristics of the study population are listed in Table 1. Only one patient met the criteria for isolated diastolic hypertension (137/97 mm Hg), and 37 patients had isolated systolic hypertension. The prevalence of LV hypertrophy (LV mass index $>50 \text{ g/m}^{2.7}$ according to the Cornell criteria²¹) was 70.7%. Although none of the patients met the criteria for diabetes mellitus (fasting blood glucose $>126 \text{ mg/dL}$ or HbA1c $>5.8\%$), the prevalence of impaired glucose tolerance according to the OGTT was 40.0%. The prevalence of insulin resistance, defined as HOMA >1.73 , was 28.0%.

Measurements of CFR and EMV-BA were performed successfully in all patients, and no serious side effects

Table 2. Results for EMV-BA and CFR_{MDV} in hypertensive patients

Variable	Mean \pm SD (range)
EMV-BA (%)	86.0 \pm 54.7 (12.1–262.1)
Baseline MDV (cm/sec)	16.6 \pm 4.3 (8.4–29.0)
Hyperemia MDV (cm/sec)	40.8 \pm 10.6 (23.6–69.0)
CFR_{MDV}	2.54 \pm 0.63 (1.29–4.53)

CFR = coronary flow reserve; EMV-BA = endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery; MDV = mean diastolic coronary flow velocity.

(atrioventricular block, marked bradycardia, bronchial asthma, hypotension) occurred as a result of ATP infusion. Administration of ATP induced a significant decrease in BP and increase in heart rate (systolic BP $158.9 \pm 21.5 \rightarrow 145.5 \pm 22.4$ mm Hg; diastolic BP $89.1 \pm 13.7 \rightarrow 81.9 \pm 14.5$ mm Hg; heart rate $65.2 \pm 11.3 \rightarrow 75.3 \pm 12.2$ beats/min). The hemodynamic changes were similar to those previously observed in studies on CFR measurements that used the same protocol.^{19,23} The values of mean coronary flow velocity at baseline and during hyperemia, CFR_{MDV} and EMV-BA, are shown in Table 2.

We found CFR_{MDV} to be significantly correlated with EMV-BA ($r = 0.493$, $P < .0001$; Fig. 1a). The correlation coefficients between CFR_{MDV} or EMV-BA and other measured risk factors are shown in Table 3. Age was significantly correlated with both CFR_{MDV} and EMV-BA, but the degree of the correlations was of lesser magnitude than those between CFR_{MDV} or EMV-BA and plasma ADMA concentrations (Table 3, Figs. 1b and 1c). Neither CFR_{MDV} nor EMV-BA showed significant associations with LVH. Moreover, neither CFR_{MDV} nor EMV-BA was significantly correlated with HOMA-R and IRI.

Multiple regression analysis was performed to define independent relationships between CFR_{MDV} , EMV-BA, and other risk factors listed in Table 3. The results of this analysis are shown in Table 4, and indicate that plasma ADMA concentration showed a statistically independent association with both CFR_{MDV} and EMV-BA.

Discussion

There is accumulating evidence that endothelial cells play a crucial role in vascular tone and structure. One of the major endothelium-derived vasoactive mediators is NO, which is formed in the endothelium by constitutive, endothelial isoforms of NOS. The vascular effects of NO involve vasodilation as well as inhibition of platelet and monocyte adhesion and aggregation, LDL oxidation, superoxide radical elaboration, and smooth muscle cell proliferation. Together, these effects contribute to the antiatherosclerotic properties of the intact vascular wall. The substance ADMA has been recognized as an endogenous, competitive inhibitor of NOS. A number of reports

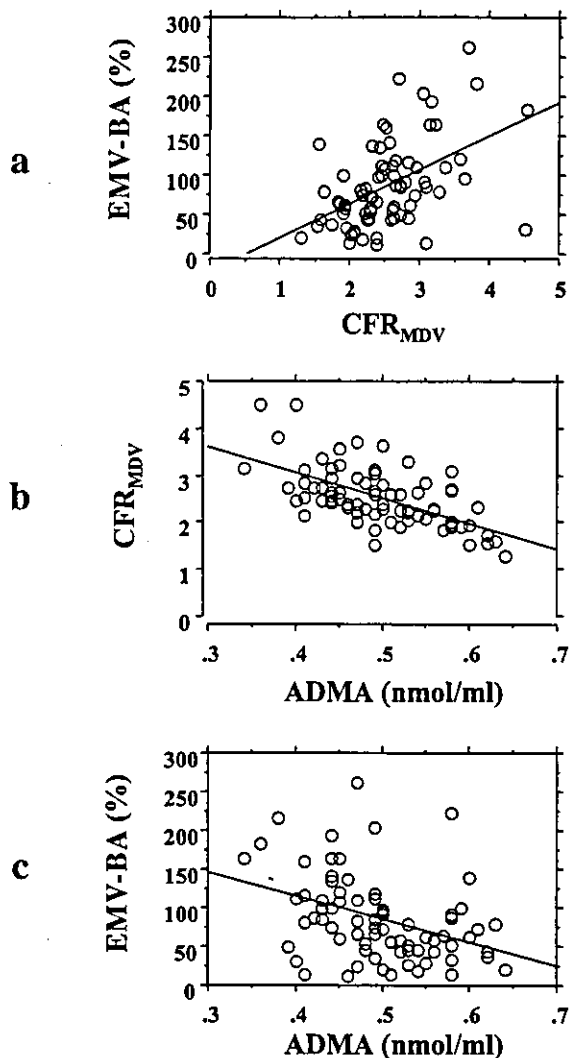


FIG. 1. Correlation of the three parameters: (a) coronary flow reserve of mean diastolic coronary flow velocity (CFR_{MDV}) and endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery (EMV-BA); (b) CFR_{MDV} and plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration; and (c) EMV-BA and plasma ADMA concentration.

have suggested that an increased concentration of ADMA and its biologically inactive structural isomer, symmetric dimethylarginine (SDMA), might account for endothelial dysfunction in patients with end stage renal disease,²⁴ hypercholesterolemia,^{16,25} and hypertension.²⁵ In addition, plasma ADMA concentration has been suggested to be associated with carotid intima-media thickness²⁶ and coronary stenosis.²⁷ Thus, ADMA was considered as a surrogate marker of subclinical atherosclerosis.

Forearm endothelium-mediated vasodilation and CFR are hallmarks of endothelial function, and have been applied extensively in the clinical setting to assess subclinical atherosclerosis of systemic and coronary arteries. Böger et al showed that elevated plasma ADMA levels were associated with impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in young hypercholesterolemic individuals.¹⁶ Päivä et al demonstrated a significant increase in

Table 3. Correlation coefficients between CFR_{MDV}, EMV-BA, and other cardiovascular risk factors in hypertensive patients

	CFR _{MDV}		EMV-BA	
	r	P	r	P
Age	0.308	.007	0.336	.003
BMI	0.157	.178	0.106	.364
SBP	0.121	.299	0.071	.546
DBP	0.189	.105	0.129	.270
LDL cholesterol	0.064	.586	0.022	.850
Homocystein	0.220	.058	0.335	.003
HOMA	0.013	.914	0.104	.377
Sigma IRI	0.124	.288	0.027	.818
CRP	0.190	.113	0.230	.053
ADMA	0.609	<.0001	0.382	.0007
LVMI	0.182	.118	0.062	.600
EF	0.020	.862	0.001	.990

ADMA = asymmetric dimethylarginine; BMI = body mass index; CFR_{MDV} = coronary flow reserve of mean diastolic coronary flow velocity; DBP = diastolic blood pressure; EMV-BA = endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery; HOMA-R = homeostasis model assessment; IRI = immunoreactive insulin; LVMI = left ventricular mass index; SBP = systolic blood pressure.

plasma ADMA in borderline hypertensive patients with reduced hyperemic myocardial blood flow.²⁵ In the present study, we found a significant association between CFR and EMV-BA in patients without coronary artery disease. However, the association between CFR and forearm vasodilator reserve is controversial.^{14,15} The peripheral and coronary arteries have different properties, such as recruitment of shunt vessels and receptor occurrence and density. The process of readaptation to high BP may also not be distributed homogeneously over the two vascular beds. Therefore, it remains to be determined whether CFR

Table 4. Multiple regression analysis of the relationship between CFR_{MDV}, EMV-BA, and other cardiovascular risk factors in hypertensive patients

	CFR _{MDV}		EMV-BA	
	r	P	r	P
Age	0.204	.171	-0.085	.629
BMI	0.170	.139	-0.112	.408
SBP	-0.088	.509	0.086	.587
DBP	0.292	.037	0.066	.687
LDL cholesterol	-0.093	.424	0.027	.841
Homocystein	-0.029	.809	-0.144	.316
HOMA	0.047	.696	-0.056	.695
Sigma IRI	-0.211	.069	0.057	.677
CRP	-0.090	.404	-0.126	.0329
ADMA	-0.598	<.0001	-0.302	.029
LVMI	0.104	.350	-0.103	.436
EF	-0.097	.809	-0.081	.528

Abbreviations as in Table 3.

Analysis performed with CFR_{MDV} and EMV-BA as the dependent variables. R² values for the entire model were 0.378 and 0.244, respectively.

measurement can be used to assess coronary endothelial function.

In the present study, ADMA, a marker of endothelial dysfunction, showed a strong association, and EMV-BA showed a significant association, with CFR. These results resolve the debate over whether CFR mainly represents coronary endothelial function. Coronary flow reserve might be regarded as an integrated measure of endothelial dependent and independent vasodilation, both of which become disturbed in early atherosclerosis. However, several patients showed a discrepancy between CFR and EMV-BA. We suspect that endothelial dysfunction is not the only etiology of impaired CFR, and that other mechanisms might contribute selectively to CFR. Thus, further verification is needed to elucidate the other possible mechanisms of reduced CFR.

A number of investigations have found evidence that insulin resistance or compensatory hyperinsulinemia may be an efficient marker of atherosclerosis, although the causal role remains unknown. One of the explanations for the link between insulin resistance and endothelial dysfunction is increased plasma ADMA concentration. Stühlinger et al demonstrated a significant relationship between insulin resistance and plasma ADMA concentrations.¹⁷ Miyazaki et al described that lipid- or hyperglycemia-induced dysregulation of dimethyl-arginine dimethylaminohydrolase (DDAH), an enzyme that metabolizes ADMA, was the main cause for elevated ADMA levels in patients with dyslipidemia or diabetes mellitus.²⁶ Taken together, elevated serum ADMA by reduced degradation has been suggested to play a significant role in endothelial dysfunction, accounting for the higher prevalence of cardiovascular events in patients with insulin resistance. In the present study, although we demonstrated that patients with reduced CFR and EMV-BA had increased serum ADMA concentrations, we could not find an association between these three parameters and insulin resistance or compensatory hyperinsulinemia. According to an investigation of patients with type 2 diabetes by Yokoyama et al, insulin resistance is not related to reduced CFR.²⁸ The authors suggested that control of blood glucose concentration rather than insulin resistance is an independent parameter determining impaired CFR. Galderisi et al reported that insulin resistance was independently associated with CFR in the overall population; however, they also demonstrated that only insulin-like growth factor-1 (IGF-1), not insulin resistance, was independently associated with reduced CFR in patients with hypertension.²⁹ Although more accurate parameters of insulin resistance such as SSPG analysis may be needed, we suggest that insulin resistance is not the major mechanism underlying impaired coronary and systemic endothelial function through increased plasma ADMA concentrations, especially in hypertensive patients.

There are several limitations to the present study. We adopted the cuff occlusion plethysmography method for assessing endothelial function in brachial artery. Although

this conservative method is less popular than ultrasonography, Wu et al demonstrated the high correlation between the two techniques.³⁰ Second, a relatively large number of patients showed an impaired glucose tolerance pattern in the OGTT. Although we excluded patients with hemoglobin A1c levels greater than 6.0%, we have to consider the effects of impaired glucose tolerance on coronary and systemic hyperemic responses.

To our knowledge, we have provided the first published evidence regarding the link between systemic and coronary endothelial function and increased plasma ADMA concentration. Plasma ADMA appears to play a similarly major role in endothelial dysfunction in the two different vascular territories, and its effects seemed to be independent from insulin resistance, left ventricular hypertrophy, and BP. We speculate that analysis of ADMA together with the two vascular physiologic assessments might provide more practical information for evaluating endothelial dysfunction.

References

1. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M: Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997;30:405-408.
2. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N: Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349:837-842.
3. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-1241.
4. Strauer BE: The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:775-783.
5. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E: Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 514-520.
6. Kozáková M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A: Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997;29:551-559.
7. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkanen OP, Iida H, Viikari J, Nuutila P, Knuuti J: Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147-153.
8. Gimelli A, Schneider-Eicke J, Neglia D, Sambuceti G, Giorgetti A, Bigalli G, Parodi G, Pedrinelli R, Parodi O: Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 366-373.
9. Palombo C, Kozáková M, Magagna A, Bigalli G, Morizzo C, Ghiadoni L, Virdis A, Emdin M, Taddei S, L'Abbate A, Salvetti A: Early impairment of coronary flow reserve and increase in minimum coronary resistance in borderline hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:453-459.
10. Schäfer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE: Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431-1437.
11. Kozáková M, de Simone G, Morizzo C, Palombo C: Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension* 2003;41:224-229.
12. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, Cosco C, Cloro C, Mattioli PL: Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 1999;99:1991-1996.
13. Antony I, Nitenberg A: Coronary vascular reserve is similarly reduced in hypertensive patients without any other coronary risk factors and in normotensive smokers and hypercholesterolemic patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Hypertens* 1997;10:181-188.
14. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Gimelli A, Di Bello V, Talarico L, Corchia A, Sambuceti G, Neglia D, Parodi O: Myocardial and forearm blood flow reserve in mild-moderate essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1997;15:667-673.
15. Bottcher M, Madsen MM, Refsgaard J, Buus NH, Dorup I, Nielsen TT, Sorensen K: Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2001;103:1109-1114.
16. Böger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
17. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-1426.
18. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S: Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97:1557-1562.
19. Takiuchi S, Rakugi H, Masuyama T, Ikegami H, Nishikage T, Shintani M, Komai N, Nagai M, Kamide K, Higaki J, Ogihara T: Hypertension attenuates the efficacy of hypoglycemic therapy for preserving coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2002;25:893-900.
20. Komai N, Ohishi M, Morishita R, Moriguchi A, Kaibe M, Matsumoto K, Rakugi H, Higaki J, Ogihara T: Serum hepatocyte growth factor concentration is correlated with the forearm vasodilator response in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15:499-506.
21. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260.
22. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, Iitaka M, Katayama S: Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 2000;18:83-88.
23. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S: Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1251-1259.
24. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D: Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170-176.
25. Päivä H, Laakso J, Laine H, Laaksonen R, Knuuti J, Raitakari OT: Plasma asymmetric dimethylarginine and hyperemic myocardial blood flow in young subjects with borderline hypertension or familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1241-1247.
26. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-1146.

27. Walker HA, McGing E, Fisher I, Boger RH, Bode-Boger SM, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *JAMA* 2001;38:499-505.
28. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Yonekura K, Woo-Soo S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M: Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. *Diabetes* 1998;47:119-124.
29. Galderisi M, Caso P, Cicala S, De Simone L, Barbieri M, Vitale G, de Divitiis O, Paolisso G: Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:766-772.
30. Wu HD, Katz SD, Benjaminovitz A, Khan T, DiTullio MR, Homma S: Assessment of endothelium-mediated vasodilation of the peripheral circulation by transcutaneous ultrasonography and venous occlusion plethysmography. *Heart Vessels* 1999;14:143-148.