

原著

レニン-アンジオテンシン系抑制は非糖尿病性慢性腎疾患患者の血管伸展性を改善する

三村 卓

Blockade of Renin-Angiotensin System with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blocker Improves Vascular Distensibility in Non-Diabetic Chronic Kidney Diseases

Taku Mimura (Department of Nephrology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

We examined the effects of angiotensin inhibition on pulse wave velocity (PWV) for the patients with non-diabetic kidney diseases. Patients were divided into 4 groups according to their renal function and medication. Patients were followed for a year, and PWV was annually measured. Age, heart rate and systolic blood pressure correlated to PWV ($R^2=0.58$, $p < 0.0001$). Regardless of medications, patients with normal kidney function showed well blood pressure control ($130 \pm 1/72 \pm 1$ to $129 \pm 2/73 \pm 2$ mmHg, $n=48$) and no deterioration of renal function (Scr: 0.85 ± 0.03 to 0.89 ± 0.04 mg/dl), but only patients under angiotensin inhibition manifested a decrease in PWV (1914 ± 84 to 1744 ± 64 cm/sec, $n=40$, $p < 0.01$). Although blood pressure was maintained below 130/80 mmHg in renal insufficiency patients, renal dysfunction progressed (2.21 ± 0.11 to 2.75 ± 0.18 mg/dl, $p < 0.01$, $n=43$). With angiotensin inhibition, PWV decreased in this population (1703 ± 64 to 1567 ± 57 cm/sec, $n=38$, $p < 0.01$). The present findings indicate that age, heart rate and systolic blood pressure constitute important determinants of PWV, and suggest that angiotensin blockade helps keep arterial distensibility in patients with chronic non-diabetic kidney diseases.

Keywords: angiotensin, blood pressure, cardiovascular disease, pulse wave velocity

J Saitama Med School 2005;32:37-43

(Received January 27, 2005)

緒言

アテローム性動脈硬化による心血管系疾患は腎機能障害を呈する患者の主要な死因のひとつであるが、逆に腎機能障害そのものが高血圧や糖尿病と同様に心血管系疾患を増加させることもよく知られている^{1,2)}。一方高血圧患者ではアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が³⁾、2型糖尿病患者ではアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が^{4,5)}、心血管系疾患を減少させることも示されている。さまざまな技術の進歩に伴い本邦で透析療法を受けている患者における高齢者の割合が次第に増加しており⁶⁾、これらの患者の多くはすでにアテローム性動脈硬化を呈している。この血管病変が高齢者における透析療法の継続を困難にし、生存率

を減少させている要因の一つと考えられている⁷⁾。すなわち腎障害の病期を問わずアテローム性動脈硬化を予防することが腎障害を有する患者の生命予後にとっては重要である。しかしレニン-アンジオテンシン系(RA系)抑制薬は腎機能の悪化を遅延させるが^{5,8)}、RA系抑制薬が腎疾患患者においてアテローム性動脈硬化症の進展などによる血管伸展性の低下を抑制させるかどうかについては明らかにされていない。

脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity; PWV)は年齢、血圧、高脂血症、ホモシステインや血管石灰化などさまざまな心血管病のリスクファクターとの関連が報告され、最近では血管病変の程度を表すひとつの指標と考えられている⁹⁻¹⁴⁾。さらにはPWVにより冠動脈疾患の発症さらには心血管死亡を予測できる可能性が示唆されている^{9,10,13)}。PWVは非侵襲的な検査法であり、個々の患者に対して容易に反復して測定できる

ため、血管病変の評価を経時的に行うことが可能である。実際に以前RA系抑制薬と高脂血症薬の併用あるいはビタミンEの投与が血液透析患者のPWVを改善させることをわれわれは示してきた¹⁴⁾。今回は高血圧を伴う非糖尿病性腎疾患患者でRA系抑制がどのような効果をPWVに対して有するかを1年間にわたって検討した。

方法

埼玉医科大学腎臓内科外来に通院する非糖尿病性腎疾患患者に本研究の要旨を説明し、同意の得られた100名を本研究に登録した。非糖尿病の診断は日本糖尿病学会の診断基準に準じて行い、必要に応じて75 g グルコース負荷試験を行なって境界型糖尿病の合併を除外した。はじめに2002年に自動血圧脈波測定装置 form PWV/ABI (日本コーリン社製, 日本) を用いて brachial-ankle PWV ; baPWV と上下肢血圧比 (Ankle-Brachial Pressure Index ; ABI) を測定した。脈波は後脛骨動脈と上腕動脈にあるセンサーで記録された。上腕動脈と後脛骨動脈間の脈派の時間差が記録され、その距離は患者の身長から推算した。最も良好な10拍の連続した拍動を解析し、上腕動脈と後脛骨動脈間のPWVの平均値は距離を時間差で除すことにより算出した。PWVとABIの測定は誤差を少なくするために同一人が行った (土岐真美氏 ; (株)日本コーリン)。外来での座位血圧が130/80 mmHgに保たれるように降圧療法が行われた同一患者に対して一年後 (2003年) に再度PWVとABIを評価した。

PWVはさまざまな薬剤による影響を受けることより、観察期間中に投与薬剤 (降圧薬の種類および投与量, 高脂血症改善薬, ビタミンE製剤) の変更がなかった患者のデータを解析した。降圧薬の効果が長期間にわたり作用するのを防ぐために、研究開始時点で降圧薬の内服開始後1年以内の患者を選択した。また有意な動脈の狭窄はPWVを遅延させるため、観察期間全体を通じて、ABIが0.9以下の患者を解析より除外した¹⁵⁾。観察期間中に降圧薬を中止しなければならなかった患者は解析から除外した。以上のことから以下の9名が除外された。6名はABIが0.9以下であり、1名は転居、1名は著明な血清クレアチニン値の増加によりACE阻害薬を中止、1名は高カリウム血症のためにARBを中止した。

以上より最終的に91名の患者データを解析に用いた。このうち2002年のPWV測定時点の腎機能 (血清クレアチニン値) と投薬内容 (RA系抑制薬投与の有無) により対象患者を以下の4群に分類した。Group1 : 血清クレアチニン値1.3 mg/dl未満かつRA系抑制薬なし (n=8), Group2 : 血清クレアチニン値1.3 mg/dl以上かつRA系抑制薬なし (n=5), Group3 : 血清クレアチニン値1.3 mg/dl未満かつRA系抑制薬あり (n=40),

Group4 : 血清クレアチニン値1.3 mg/dl以上かつRA系抑制薬あり (n=38)。

統計データは平均値±標準誤差で記載した。分散分析を行い、post-hocとしてはBonferronicorrectionのあるStudentのt検定を用いた。二群間の検定にはStudentのt検定を用いた。各因子の相関を検討する目的で重回帰分析および単回帰分析を用いた。p<0.05をもって統計学的に有意であるとした。

結果

1) 登録患者の基礎データ

患者の基礎データをTable 1に示す。4群間に年齢、性別の比率、収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 心拍数 (HR), およびPWVに有意差を認めなかった。Group 2, 4はGroup 1, 3に対してそれぞれ血清クレアチニン値が高値であった (p<0.01)。腎疾患はIgA腎症 (31例), 片腎 (1例), 急速進行性糸球体腎炎 (3例), 巣状糸球体硬化症 (2例), メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (12例), 紫斑病性腎炎 (2例), 多発性嚢胞腎 (8例), ループス腎炎 (4例), 腎硬化症 (18例) であった。10例が手術 (特に開心術) に関連する慢性腎不全であった。降圧薬はACE阻害薬としてトランドラプリル, ベナゼプリル, ARBとしてロサルタンとカンデサルタン, カルシウム拮抗薬としてはアムロジピン, シルニジピン, ベニジピン, ニフェジピン, α β 遮断薬としてアロチノロール, 利尿薬としてフロセミドが使用された。

2) 測定値の変化

i) レニン-アンジオテンシン系抑制薬非投与群 (Group 1, 2)

Group 1では、一年を通じて座位血圧は良好に保たれていた (130±4/73±2~129±3/74±3 mmHg, n=8)。HRは不変であった (70.5±1.5~70.5±1.5回/分)。Fig. 1aに示すようにScrは一年間不変であった (0.85±0.08~0.90±0.12 mg/dl)。加えて、これらの患者のPWVは変化しなかった (1875±101~1854±88 cm/秒)。

Group 2では座位血圧は維持された (129±3/74±2~130±3/70±4 mmHg)。HRも同様に2002年と2003年で差異はなかった (70.8±1.2~69.6±2.4回/分)。Scrは2.36±0.47 mg/dlから3.20±0.56 mg/dlまで増加した (n=5, p<0.05) (Fig. 1b)。これらの患者で、PWVは増加する傾向にあったが (1738±176~1798±190 cm/秒), 統計学的に有意ではなかった。RA系抑制のない患者 (Group 1, 2) のPWVの一年の変化はそれらの患者のScrと正の関連が認められた (p<0.05) (Fig. 2)。

ii) レニン-アンジオテンシン系抑制薬投与群 (Group 3, 4)

Group 3では、一年を通じて座位血圧は良好にコントロールされた (130±1/72±1~129±2/73±2 mmHg)。HRは一年で変化はみられなかった (71.4±0.4~71.0±0.6回/分)。この群のScrは一年で0.85±0.03 mg/dl

から 0.89 ± 0.04 mg/dlまで増加したが、統計学的に有意ではなかった (Fig. 1c). PWVは減少した ($1914 \pm 84 \sim 1744 \pm 64$ cm/秒, $n=40$, $p < 0.05$).

同様の傾向はGroup4においても認められた. 座位血圧は変化しなかった ($129 \pm 1/73 \pm 1 \sim 131 \pm 2/74 \pm 1$ mmHg). HRは2002年と2003年で差異はなかった

($71.6 \pm 0.4 \sim 71.9 \pm 0.3$ 回/分). Scrは 2.16 ± 0.12 mg/dlから 2.69 ± 0.19 mg/dlまで増加した ($n=38$, $p < 0.05$) (Fig. 1d). PWVは有意に減少した ($1703 \pm 64 \sim 1567 \pm 57$ cm/秒, $p < 0.05$).

3) PWV値に寄与する因子

すべての患者についてPWVに対する重回帰分析を

Table 1. Patient profiles at the time of entry (2002)

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Age (y/o)	59.8 ± 5.3	63.8 ± 5.2	59.1 ± 2.2	57.5 ± 2.2
Sex (M/F)	6/2	3/2	28/12	27/11
SBP (mmHg)	130 ± 4	129 ± 3	130 ± 1	129 ± 1
DBP (mmHg)	73 ± 2	74 ± 2	72 ± 1	73 ± 1
HR (beat/min)	70.5 ± 1.5	70.8 ± 1.2	71.4 ± 0.4	71.6 ± 0.4
Scr (mg/dl)	0.85 ± 0.08	$2.36 \pm 0.47^*$	0.85 ± 0.03	$2.16 \pm 0.12^*$
PWV (cm/sec)	1875 ± 101	1738 ± 176	1914 ± 84	1703 ± 64

Group 1 and 2 contains the patients with normal renal function and with renal insufficiency who were not under angiotensin inhibition, respectively. Group 3 and 4 comprises the patients with angiotensin inhibition whose renal function was normal and impaired. HR, Scr, PWV, SBP and DBP mean heart rate, serum creatinine, pulse wave velocity, systolic and diastolic blood pressure. * indicates $p < 0.05$.

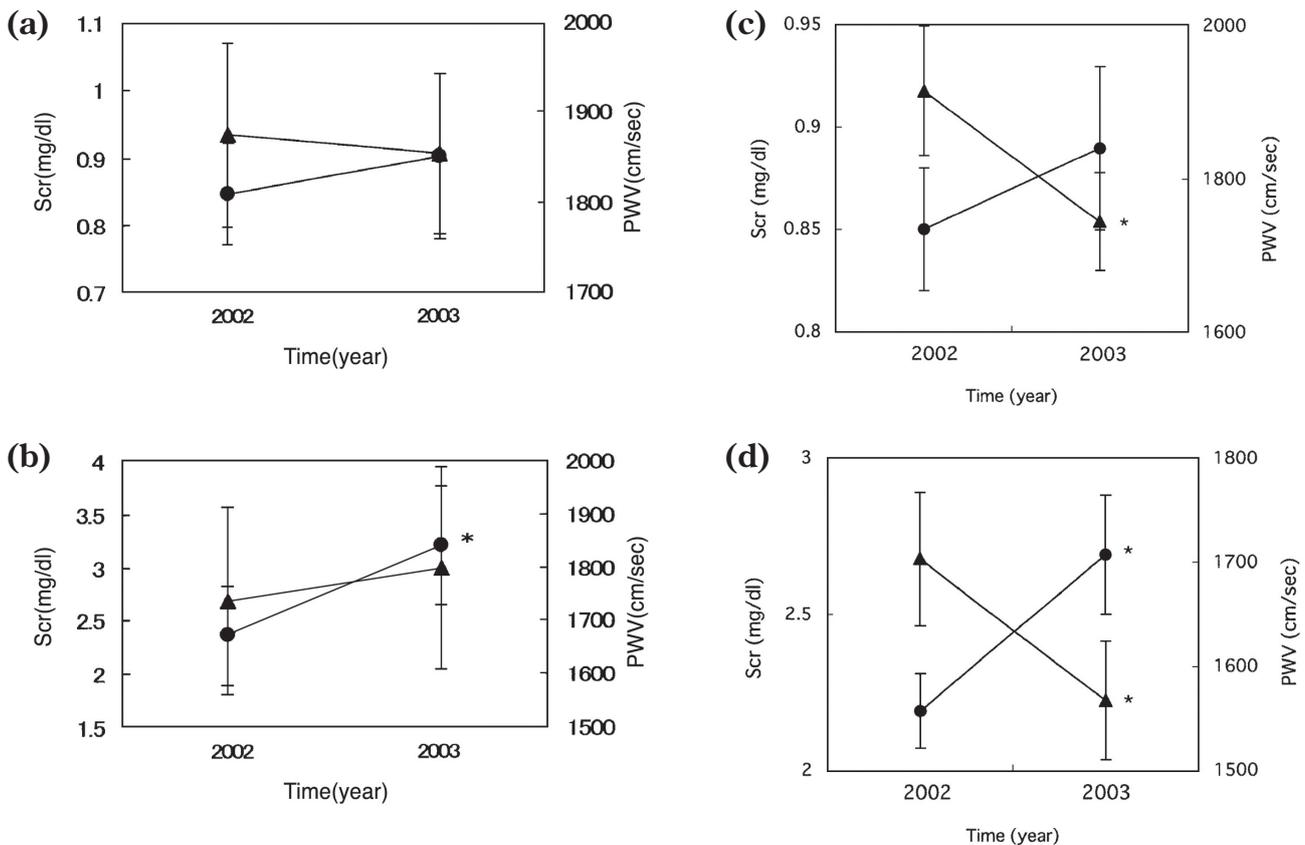


Fig. 1. Temporal changes in serum creatinine (Scr, closed circles) and pulse wave velocity (PWV, closed triangles). Fig. 1a shows the patients of normal kidney function (Normal) without angiotensin inhibition (AI) (Group 1), and Fig. 1b depicts those of renal insufficiency (RI) without AI (Group 2). Fig. 1c and 1d describes Group 3 and 4, respectively. * indicates significant difference from respective value.

行った。年齢、性別、SBP、DBP、HR、および2002年のScrを独立変数として用いた。血行動態のパラメータ(SBP、DBPおよびHR)に関しては、PWV測定(臥位)時のデータを解析に用いた。Table 2に示すように、年齢、SBPおよびHRはPWVに有意に寄与した。このことからPWVについて年齢、HRおよびSBPを用いて単回帰分析を行った。Fig. 3aに示すように、年齢はPWVに傾き21.5 ($r=0.60$, $p<0.0001$)で相関し、高齢者ほど高いPWVを示すことが示唆された。同様にFig. 3bはHRが、傾き18.3 ($r=0.36$, $p<0.01$)をもってPWVに相関することが示す。Fig. 3cではSBPとPWVが、傾き10.5 ($r=0.44$, $p<0.001$)で正の相関になることを示している。

2002年と2003年にPWVを測定したが、個々の患者でHRおよび血圧は厳密には同一ではなかった。このことから患者個々の2002年のPWV値、HR、SBPおよび年齢を用い以下の公式を使い患者の2003年のPWVの予測値を計算した¹⁶⁾。

$$(PWV_i - MEAN_p + E_i) / SD_p = a_1 * (AGE_i - MEAN_a) / SD_a + a_2 * (SBP_i - MEAN_s) / SD_s + a_3 * (HR_i - MEAN_h) / SD_h.$$

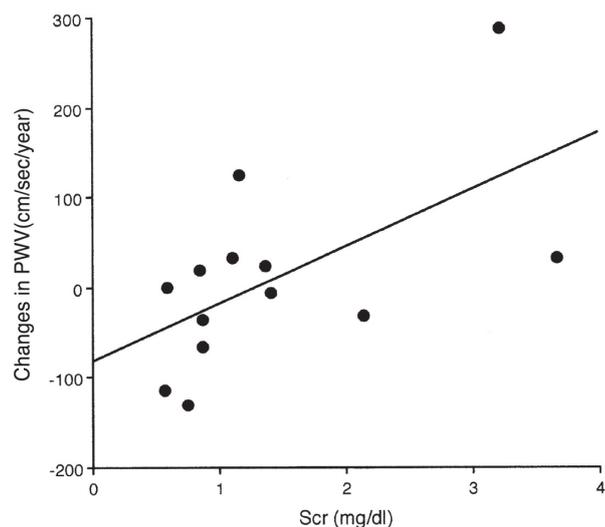


Fig. 2. Positive relationship between annual changes in pulse wave velocity (PWV) and baseline serum creatinine (Scr). $r=0.59$, $p<0.05$, $n=13$, slope= 63.9 ± 26.2 cm/sec/year/mg/dl.

Table 2. Multiple regression analysis for PWV

$R^2=0.58$, $F=19.1$, df 6 and 84, $p<0.0001$

	Coefficient	t	p
Sex	120.5	1.52	0.13
Age	15.8	6.03	<0.0001
SBP	11.7	3.66	<0.0005
DBP	-8.7	1.47	0.15
HR	16.3	4.01	<0.0005
Scr	-36.5	0.95	0.34

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, Scr: serum creatinine.

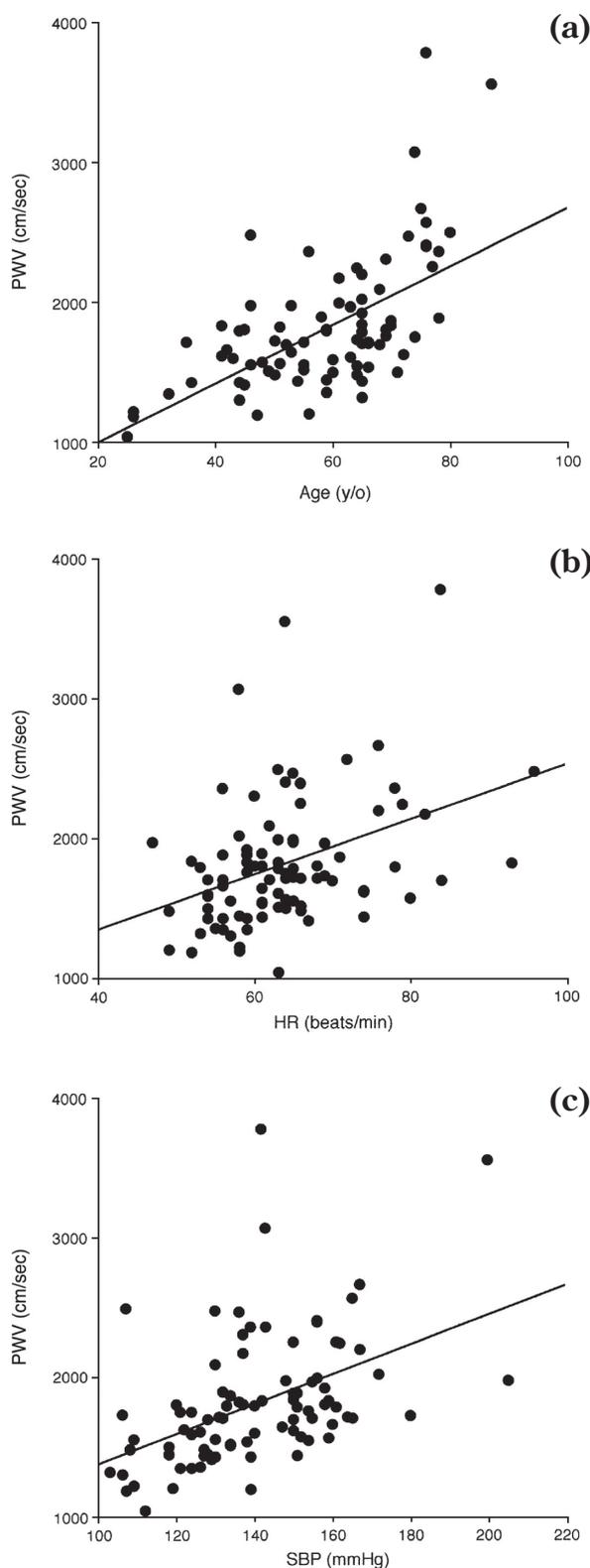


Fig. 3. Fig. 3a depicts linear regression of pulse wave velocity (PWV) with age. Fig. 3b and 3c represent positive correlations with heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP). Solid line indicates simple regression line.

PWVi, AGEi, SBPi, HRiおよびEiはそれぞれ個々の患者におけるPWV, 年齢, SBP, HRおよびエラーを表す. MEANp, MEANa, MEANs およびMEANhはそれぞれPWV, 年齢, SBPおよびHRの平均値を表す. SDp, SDa, SDs およびSDhはそれぞれPWV, 年齢, SBPおよびHRの標準偏差である. a1, a2およびa3は重回帰分析より得られた (Table 2). そして, PWVの予測値を個々の患者においてPWV実測値と比較した. PWVの平均値はGroup1では 1887 ± 141 cm/秒, Group2では 1712 ± 131 cm/秒と実測値と有意な差を認めなかった. しかしFig. 4に示すように, Group3, 4においては2003年のPWVの予測値は2003年のPWVの実測値より著明に低値であった. Group3においてPWV実測値は 199 ± 34 cm/秒だけ予測値よりも低値であった ($n=40, p < 0.0001$). またGroup4のPWVの実測値と予測値の差異 (182 ± 37 cm/秒) はGroup3のそれとほぼ同様であった ($n=38, p < 0.0001$). 以上より, 観察されたPWVの減少は年齢, SBPおよびHRから独立していることを示し, RA系の抑制はScrから独立してPWVの減少に寄与することが示唆された.

考察

ACE阻害薬によるRA系の抑制は降圧効果によらず, 加齢に関連した内皮機能の低下と内膜および中膜の肥厚を遅延させることが知られている^{17, 18}. われわれは最近2000人以上の高血圧患者に対して介入研究を行いARBが実質的に心血管イベントを減少させ, その効果は患者を10年若返らせるのとおおよそ同等であるということを見いだした². 大動脈PWVと同様に, baPWVに対する独立した決定因子は年齢, SBPおよび動脈石灰化であり^{11, 12}, 高いbaPWVにより非侵襲

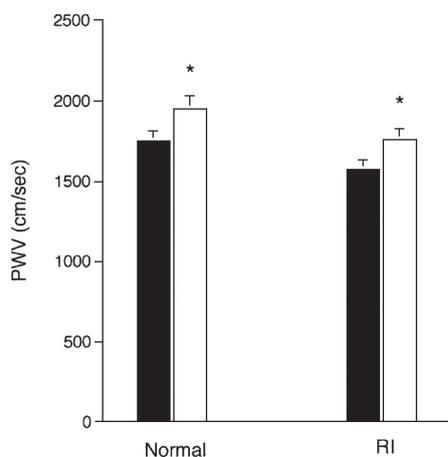


Fig. 4. Comparisons of measured pulse wave velocity (PWV, closed column) against predicted PWV (open column) in 2003. Normal kidney function is expressed as Normal, and RI means renal insufficiency. *indicates significant difference between predicted and measured PWVs.

的に冠動脈疾患の存在を予測することが可能であるとされている¹³. 本研究においても重回帰分析より非糖尿病性腎疾患患者において年齢, SBPおよびHRがPWVの重要な決定因子であることが示唆された. またGroup1およびGroup2でPWVの予測値が実測値に対して有意差を認めず, 補正式がよく近似しているものと思われた. さらに本研究において高齢者は高いPWVを呈し, Group1, 2ではPWVが変化せず, Group3, 4で有意に減少したことからRA系の抑制は年齢と無関係に動脈の硬化を改善させるということが明らかになった. 以上の二点からRA系の抑制は年齢にかかわらず非糖尿病性慢性腎疾患患者においても血管伸展性の改善に作用している可能性が示唆された.

また腎機能が正常な患者において血圧が良好にコントロールされた場合にはRA系の抑制にかかわらず腎機能は不変であった. アンジオテンシンIIはさまざまな機序で腎疾患の進行に関係しているが, 主として全身血圧および糸球体毛細血管圧を上昇させ, 尿蛋白を増加させる要因となる. また尿細管におけるケモカインの遊走, 産生増加に関連し, 単核細胞浸潤を促進し, 間質線維化を進行させる¹⁹. 腎間質線維芽細胞においてはアンジオテンシンタイプ1受容体を介して, コラーゲン合成を亢進させることにより線維化を加速させる²⁰. こうした機序が想定されているが, 実際にARBあるいはACE阻害薬によりRA系の抑制を行った場合に糖尿病性および非糖尿病性腎疾患の進行を遅延させることが証明されている^{5, 8}. 本研究においてもRA系抑制下の腎障害群(Group4)と比較して($21 \pm 5\%$, $n=38$), RA系抑制のない腎障害群(Group2)の一年のScrの増加はより大きい傾向がみられた($39 \pm 10\%$, $n=5, p=0.09$). 本研究で得られたデータからも血圧が同程度にコントロールされているときに, RA系抑制は腎機能障害の進行を遅延させる可能性が示唆され, これは既報と一致していた.

Asmarらは, ペリンドプリルと血管拡張薬インダパミドの併用は高血圧患者において, 血管の伸展性を正常化する点でアテノロールより優れていると報告しており²¹, RA系の抑制が非糖尿病性腎疾患患者において血圧および腎機能とは無関係にPWVを減少させるという点で本研究の結果と一致している. またBenetosら²²の報告も治療を受けている高血圧患者におけるScrとPWV増加の関連を示しており, 本研究の結果と一致している. われわれは以前に血液透析患者における動脈伸展性の低下を抑制するために, 高脂血症薬あるいはビタミンEに加えてRA系抑制が必要であることを報告した¹⁴. 一方, Fig. 2に示したとおりRA系非抑制下でのPWVの変化はScrの基礎値に正の関連があることを表しているため, RA系抑制は動脈の硬化過程において腎機能障害から生じる影響を相殺する可能性があると考えられた. アンジオテンシ

ンIIは脈管系で線維芽細胞が活性酸素を産生するのを促進し、アテロームの発生に関与する^{23,24)}。このような機序でアンジオテンシンIIはアテローム、線維化あるいは平滑筋の増殖などにより動脈の厚みを増し、動脈の伸展性の低下を促進させると考えられているが、実際に最近の研究ではARBとACE阻害薬両者が高血圧患者において心血管系疾患およびそれによる死亡を減少させることが明らかになっている^{2,4,25)}。PWVは心血管系疾患のリスクファクターであり、高血圧患者において心血管系疾患の発生を予測するものであるとも言える^{9,10)}。こうした意味で本研究において腎機能障害の進行した場合でも、RA系抑制薬がPWVを減少させたことは注目に値する。この結果から非糖尿病性慢性腎疾患患者において血管の伸展性を維持するために、RA系抑制薬は可能な限り長期に継続投与されることが望ましいことと考えられた。

今回の結果ではHRとPWVの相関も認められた。慢性腎疾患患者において、腎性貧血は病期の進行に伴い出現するが、重症の貧血患者においてHRは全身の酸素需要量を満たすために上昇する。一般に心拍出量が一定の場合、ヘモグロビン値が7-8 g/dlに低下したときに代償的にHRの上昇がみられることが知られているが、本研究ではGroup1, 3のヘモグロビン値(14.0±0.3 g/dl)とGroup 2, 4のヘモグロビン値(12.4±0.4 g/dl, $p < 0.01$)において有意な差異があったものの、HRは両群で近似していた。HRの上昇はPWV増加の決定因子であり²²⁾、それによって動脈の硬化を進展させると考えられる²⁶⁾。このことから慢性腎疾患においてエリスロポエチン補助療法はRA系抑制と同等にPWVの増加を抑制するのに寄与している可能性があるが、これを証明するためには相当数の腎性貧血患者に対して検討を行う必要があり、本研究から言及できないことは言うまでもない。

また今回の研究に使用したbaPWVは血管の伸展性を反映する指標であり、アテローム性動脈硬化症だけでなく中膜の石灰化にも影響される。この石灰化の原因となるカルシウム-リン代謝の異常は腎障害時に起こるとされているが、実際には血清カルシウム値の低下、リン値の上昇は血清クレアチニン値が4-5 mg/dlを超えるような進行した腎不全にいたるまで認められないことが多い。本研究の対象患者ではこのレベルの腎不全はほとんど見られていない。また本研究ではABIが0.9を超えるもののみを対象としており、アテローム性動脈硬化症の進行などにより、有意な動脈狭窄を来したためにPWVが低下したような症例は除外されたものと考えられる。以上より本研究における血管伸展性の評価はある程度アテローム性動脈硬化の進展についても当てはまる可能性があるが、さらにこれを確実にするためには血管内超音波などの画像情報を評価法に加えた検討が必要であると思われた。

要 約

- 1) 非糖尿病性慢性腎疾患患者において、PWVは年齢、SBPおよびHRに相関した。
- 2) 腎機能障害の有無に関係なくACEIかARBによる治療は血圧の変化とは独立してPWVを減少させた。
- 3) 非糖尿病性慢性腎疾患患者において、レニン-アンジオテンシン系抑制は可能な限り早期に開始されるべきであり、腎機能障害の進行を遅延させるだけでなく、血管の伸展性を維持するためにも長期にわたり継続されるべきことを示唆した。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご指導御校閲を賜りました埼玉医科大学腎臓内科学教室 鈴木洋通教授、竹中恒夫講師、菅野義彦講師に深謝致します。なお本研究の内容の一部は第47回日本腎臓学会学術総会(2004年宇都宮)、第37回アメリカ腎臓学会(2004年セントルイス)において発表した。

引用文献

- 1) Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
- 2) Suzuki H, Kanno Y, and for the Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (E-COST) Group. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertension Res*(in press).
- 3) Bakris GL. Angiotensin-converting enzyme inhibition to enhance vascular health—clinical and research models. *Am J Hypertens* 2001;14:264S-9S.
- 4) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- 5) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345: 861-9.
- 6) Nakai S, Shinzato T, Nagura Y, Masakane I, Kitaoka T, Shinoda T, et al. ;Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo. An overview of regular dialysis treatment in

- Japan (as of 31 December 2001). *Ther Apher Dial* 2004;8:3-32.
- 7) Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, et al. Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:898-902.
- 8) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- 9) Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
- 10) Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
- 11) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003;166:303-9.
- 12) Nakamura U, Iwase M, Nohara S, Kanai H, Ichikawa K, Iida M. Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity measurement: correlation with abdominal aortic calcification. *Hypertens Res* 2003;26:163-7.
- 13) Imanishi R, Seto S, Toda G, Yoshida M, Ohtsuru A, Koide Y, et al. High brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of the presence of coronary artery disease in men. *Hypertens Res* 2004;27:71-8.
- 14) Takenaka T, Kobayashi K, Suzuki H. Pulse wave velocity as an indicator of arteriosclerosis in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2004;176:405-9.
- 15) Takenaka T, Itaya K, Suzuki H. New strategies to attenuate pulse wave velocity in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (in press).
- 16) Snedecor GW, Cochran WG. Multiple linear regression: in *Statistical Methods* (8th Edition) 1989, Iowa State University Press, Ames, p333-73.
- 17) Michel JB, Heudes D, Michel O, Poitevin P, Philippe M, Scalbert E, et al. Effect of chronic ANG I-converting enzyme inhibition on aging processes. II. Large arteries. *Am J Physiol* 1994;267:R124-35.
- 18) Atkinson J, Tatchum-Talom R, Corman B. Effect of chronic ANG I-converting enzyme inhibition on aging processes. III. Endothelial function of mesenteric arterial bed of rat. *Am J Physiol* 1994;267:R136-43.
- 19) Hisada Y, Sugaya T, Yamanouchi M, Uchida H, Fujimura H, Sakurai H, et al. Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice. *J Clin Invest* 1999;103:627-35.
- 20) Okada H, Inoue T, Kanno Y, Kobayashi T, Watanabe Y, Kopp JB, et al. Interstitial fibroblast-like cells express renin-angiotensin system components in a fibrosing murine kidney. *Am J Pathol* 2002;160:765-72.
- 21) Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922-6.
- 22) Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002;105:1202-7.
- 23) Pagano PJ, Chanock SJ, Siwik DA, Colucci WS, Clark JK. Angiotensin II induces p67phox mRNA expression and NADPH oxidase superoxide generation in rabbit aortic adventitial fibroblasts. *Hypertension* 1998;32:331-7.
- 24) Takenaka T, Takahashi K, Kabayashi T, Oshima E, Iwasaki S, Suzuki H. Oxidized low-density lipoprotein as a marker of atherosclerosis in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002;58:33-7.
- 25) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 26) Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM, Safar ME. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997;15:1423-30.