

原 著

糖尿病患者における慢性腎臓病と左室重量との関連

¹東京女子医科大学医学部内科学（第三）²東京女子医科大学中央検査部サカイ ケイコ サトウ アサコ イワモト ヤスヒコ
酒井 敬子¹・佐藤 麻子^{1,2}・岩本 安彦¹

（受理 平成22年10月15日）

Left Ventricular Mass Increases with the Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients

Keiko SAKAI¹, Asako SATO^{1,2} and Yasuhiko IWAMOTO¹¹Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical University

Background and Aim: Left ventricular (LV) hypertrophy is an independent risk factor of morbidity and mortality in cardiovascular disease (CVD). Advanced stage of chronic kidney disease (CKD) also substantially increases the risk of CVD. The aim of this study is to evaluate LV mass at various stages of CKD in type 2 diabetic patients. **Methods:** In 2005, echocardiography was performed in 296 consecutive Type 2 diabetic patients (men, 172; age, 61 ± 13 years [mean ± SD]). We measured the LV mass in each patient and calculated the LV mass index (LVMI) by dividing this value with the body surface area (BSA). CKD was classified into 5 stages (S) by using the eGFR formula that was modified for Japanese patients. **Result:** The average LVMI were 105 ± 24, 111 ± 26, 120 ± 31, 133 ± 26, and 152 ± 36 g/m² in S1, S2, S3, S4, and S5 of CKD, respectively. One-way analysis of variance revealed a significant difference among the LVMI of the 5 CKD stages ($p < 0.001$). Additionally, all LV parameters increased with progression of the CKD stages ($p < 0.001$). Multiple regression analysis indicated that hypertension ($p < 0.05$) was independent risk factor for increased LVMI in S1, 2. **Conclusions:** LV mass increases with the progression of CKD in diabetic patients. The results suggest that, in diabetic patients with CKD, increased LV mass may play an important role in left ventricular hypertrophy.

Key words: CKD, LVMI, type 2 diabetes, hypertension

緒 言

左室肥大は虚血性心疾患、不整脈、突然死、心不全などを引き起こし心血管疾患の独立した危険因子である^{1)~3)}。その原因として、高血圧が多く報告されているが、糖尿病もそれ自体左室肥大の危険因子である⁴⁾。

また、末期腎不全患者において、左室肥大は70%以上と高率に認められ⁵⁾、左室肥大の存在が末期腎不全患者における心血管障害の予後不良を推定する指標になりうることも報告されている⁶⁾⁷⁾。そのため、末期腎不全に到る以前の慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) の経過とそれに伴う左室形態の変化を知ることは重要と考えられる。

今回、我々は、2型糖尿病患者においてCKDステージごとの左室重量の関わりと、その危険因子について検討した。

対象および方法

1. 対象

東京女子医科大学糖尿病センターにおいて2005年入院し、心エコー図を施行した2型糖尿病患者計403名のうち、透析患者、腎移植後、急性腎不全、心筋梗塞の既往歴を有する者を除外し、左室内径を測定しえた296名〔男性171名、女性125名、年齢61 ± 12歳 (mean ± SD, 以下同)〕を対象とした。また、高血圧の診断は、140/90mmHg以上とし、降圧剤内服中の者も含めた。糖尿病網膜症は、眼科専門

Table 1 Clinical characteristics

Sex (male/female: %)	57/43
Age (years)	61 (12)
BMI (kg/m ²)	25 (4)
Known diabetic duration (years)	14 (9)
HbA1c (%)	8.5 (2.1)
Presence of retinopathy (%)	66
ACR (mg/gCr)	49.0 (0-12,060) *
Hb (g/dl)	12.4 (2.4)
Presence of hypertension (%)	70
systolic BP	129 (19)
diastolic BP	73 (12)
Antihypertensive treatment (%)	68
RAS (%)	59
Ca blocker (%)	44
β blocker (%)	7
α blocker (%)	8
Diuretic (%)	19

BMI: body mass index, ACR: albumin creatinine ratio, Hb: hemoglobin, BP: Blood Pressure, RAS: renin angiotensin system.

Mean (SD). *Median (min-max).

医による眼底検査を行い、単純網膜症以上を「網膜症有り」とした。

2. 心臓超音波

心臓超音波検査は PHILIPS SONOS7500 を使用した。左室内径計測は、M-mode 法を併用し、心室中隔厚 (septal ventricular wall thickness in diastole : SVTd), 左室後壁厚 (posterior wall thickness in diastole : PWTd), 左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic diameter : LVDd), 左室収縮末期径 (left ventricular end-systolic diameter : LVDs) を測定した。また、左室重量インデックス (left ventricular mass index : LVMI) は Penn の式⁸⁾ ($1.04 [(SVTd + LVDd + PWTd)^3 - (LVDd)^3] - 13.6$) により左室重量を計算し、体表面積で補正して求めた。

3. CKD ステージ分類

CKD ステージ分類は推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate 以下 eGFR) を血清クレアチニン (Cr) (酵素法) と年齢から 2009 年の CKD 診療ガイド⁹⁾ に従い以下の式により算出した。[$eGFR (\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{0.287}$ (女性は $\times 0.739$)]. また、同じく CKD 診療ガイドに従い 5 ステージに分類した。すなわち、ステージ 1 : eGFR ≥ 90 (ml/min/1.73m², 以下同), ステージ 2 : 60~89, ステージ 3 : 30~59, ステージ 4 : 15~29, ステージ 5 : <15 に分類した。

4. 臨床検査

HbA1c (以後すべて JDS 値) は、HPLC 法 (HA8160, ARKRAY) で測定した (基準値 4.3~5.8%)。また、早朝第一尿にて尿中アルブミン濃度を測定しクレアチニン補正を行い ACR (albumin/creatinine ratio) を求めた。貧血の程度はヘモグロビン (Hb) (SLS ヘモグロビン法) で評価した。

5. 解析

結果はすべて平均値 (Mean) \pm 標準偏差 (SD) とした。CKD ステージにおける 5 群間の平均値の差の検討、一元配置分散分析を行い、群間内に有意差のある場合は、Bonferroni 法により多重比較した。さらに、LVMI の危険因子の検討は、重回帰分析 (stepwise 法) を行い、LVMI にかかわる独立した危険因子の検討をした。統計は SPSS statistics 17.0 統計ソフトを用いた。p 値は <0.05 を統計学的に有意とした。

結 果

1. 臨床像

対象の 2 型糖尿病 296 名の臨床的特徴を Table 1 に示す。糖尿病罹病期間は平均 14 年で、66% に網膜症を認め、70% が高血圧および降圧治療を行っており、収縮期血圧は平均 129 ± 19 mmHg, 拡張期血圧は平均 73 ± 12 mmHg であった (Table 1)。

CKD ステージごとに臨床的特徴を分類すると、男性の割合 ($p < 0.01$), 年齢 ($p < 0.001$), 糖尿病罹病期間 ($p < 0.005$), HbA1c ($p < 0.001$), 収縮期血圧 ($p < 0.01$), 高血圧の割合 ($p < 0.001$), ACR ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$) において、CKD ステージ 5 群間の平均に有意差を認めた。すなわちステージが高くなるほど男性の割合が多く、罹病期間が長く、高血圧合併の割合が高かった。また、HbA1c, Hb の平均値は CKD ステージが高くなるほど低下傾向にあった (Table 2)。

また、降圧治療は 68% に認められ (Table 1), ステージが高くなるほど有意に降圧治療が行われ ($p < 0.001$), レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬が高率に使用されていた (Table 3)。

2. 左室形態

CKD ステージ分類別の LVMI は、ステージ 1 では 105 ± 24 g/m², ステージ 2 では 111 ± 26 g/m², ステージ 3 では 120 ± 31 g/m², ステージ 4 では 133 ± 26 g/m², ステージ 5 では 152 ± 36 g/m² とステージが進行するほど LVMI は増加し、ステージ間で有意差 ($p < 0.001$) を認めた (Figure, Table 4)。Bonferroni

Table 2 Clinical characteristics at CKD stage

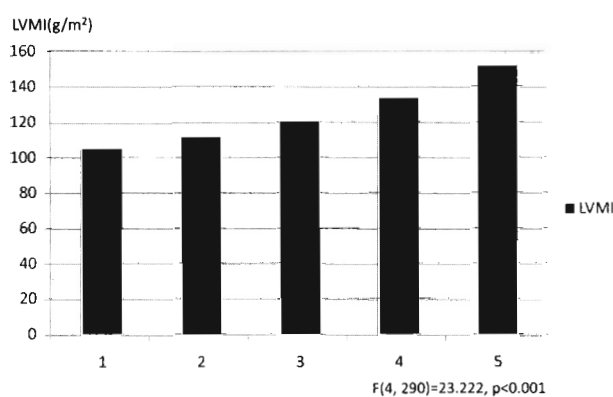
CKD	1 (n=59)	2 (n=107)	3 (n=61)	4 (n=17)	5 (n=52)	P
Sex (male (%))	29 (47)	60 (55)	35 (54)	12 (65)	43 (77)	<0.01
Age (years)	56 ± 12	63 ± 11	66 ± 10	57 ± 15	59 ± 12	<0.001
BMI (kg/m ²)	25 ± 2	25 ± 5	26 ± 5	25 ± 3	24 ± 5	n.s
Known diabetic duration (years)	11 ± 8	13 ± 9	16 ± 10	15 ± 9	18 ± 10	<0.005
HbA1c (%)	9.7 ± 2.1	9.0 ± 1.8	8.2 ± 1.9	7.9 ± 2.3	6.3 ± 1.3	<0.001
Presense of retinopathy (%)	49	55	75	94	96	<0.001
ACR (mg/g · Cr) *	1299 (4 ~ 2.082)	218.8 (0 ~ 4.519)	711.7 (4 ~ 7.704)	3.041 (73 ~ 8.410)	4.284 (112 ~ 12.060)	<0.001
Hb (g/dl)	14.1 ± 1.3	13.6 ± 1.6	12.0 ± 1.9	10.5 ± 1.8	9.1 ± 1.1	<0.001
Presense of hypertension (%)	49	66	70	88	98	<0.001
systric BP	126 ± 16	124 ± 18	127 ± 16	130 ± 22	146 ± 20	<0.01
diastolic BP	75 ± 13	73 ± 11	71 ± 11	69 ± 13	74 ± 13	n.s

CKD: chronic kidney disease, BMI: body mass index, ACR: albumin creatinine ratio Hb: hemoglobin. Mean (SD), BP: Blood pressure. *Median (min-max).

Table 3 Antihypertensive drugs and erythropoietin at CKD stage

CKD	1 (n=59)	2 (n=107)	3 (n=61)	4 (n=17)	5 (n=52)	P
Antihypertensive treatment (%)	47	63	67	82	98	<0.001
RAS (%)	41	49	64	77	92	<0.001
ACE inhibitor (%)	15	16	18	35	39	<0.01
ARB (%)	25	39	53	53	75	<0.001
Ca blocker (%)	15	43	38	65	79	<0.001
β blocker (%)	5	5	8	6	12	n.s
α blocker (%)	2	5	7	6	23	<0.001
Diuretic (%)	3	6	12	41	65	<0.001
Erythropoietin (%)	0	0	3	29	75	<0.001

CKD: chronic kidney disease, RAS: renin angiotensin system, ACE: angiotensin converting enzyme, ARB: angiotensin II receptor blocker.

**Figure** Left ventricular mass index at CKD stage

The average LVMI were 105 ± 24, 111 ± 26, 120 ± 31, 133 ± 26, and 152 ± 36 g/m² in S1, S2, S3, S4, and S5 of CKD, respectively (p<0.001).

CKD: chronic kidney disease, LVMI: left ventricular mass index, S: stage.

法で多重間比較すると、LVMIはCKDステージ1に対してステージ4と5が有意に高値であった (p<0.05)。ステージ2およびステージ3に対してもステージ5ではLVMIは有意に増加していた (p<0.001)。

左室重量の構成要素である左室内径に関して検討すると、LVDd, LVDs, SVTd, PWTdのいずれにおいてもCKDステージの進行とともに内径および壁厚が増大しており、ステージ間でそれぞれ有意差を認めた (p<0.001) (Table 4)。

3. CKDステージ別の左室重量の危険因子

それぞれのCKDステージで、左室重量増大にも関連する因子を調べるため、性別、年齢、BMI、糖尿病罹病期間、HbA1c、高血圧の存在、網膜症の存在およびHbについて、重回帰分析を行った。CKDステージ1では高年齢 (p<0.05)、男性 (p<

Table 4 Left ventricular mass and structure

CKD	1 (n=59)	2 (n=107)	3 (n=61)	4 (n=17)	5 (n=52)	p
LVMi (g/m ²)	105 ± 24	111 ± 26	120 ± 31	133 ± 26	152 ± 36	<0.001
LVDd (mm)	47.4 ± 3.8	47.1 ± 4.8	48.7 ± 5.1	48.0 ± 4.3	52.0 ± 5.3	<0.001
LVDs (mm)	30.5 ± 3.7	30.6 ± 5.0	31.7 ± 4.6	31.5 ± 4.2	34.1 ± 5.8	<0.001
SVTd (mm)	9.4 ± 1.3	9.7 ± 1.5	9.9 ± 1.5	11.0 ± 1.9	10.7 ± 2.0	<0.001
PWTd (mm)	9.3 ± 1.2	9.7 ± 1.5	9.8 ± 1.2	10.8 ± 1.5	10.8 ± 1.2	<0.001

LVMi: left ventricular mass index, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension.

LVDs: left ventricular systolic dimension, SVTd: septal ventricular wall thickness in diastole.

PWTd: posterior wall thickness in diastole.

mean ± SD

Table 5 Multiple regression analysis

CKD	coefficient b	Standard error	t distribution	p
stage 1				
age	0.658	0.245	2.687	0.010
presence of hypertension	14.032	5.747	2.442	0.018
stage 2				
sex	10.812	4.834	2.237	0.027
presence of hypertension	13.022	5.108	2.549	0.012
stage 3				
BMI	2.424	0.803	3.017	0.004
HbA1c	-5.058	2.018	-2.506	0.015
stage 5				
HbA1c	-8.527	3.791	-2.249	0.029

Dependent variable: LVMi.

Independent variables: sex, age, BMI, known diabetic duration, HbA1c, presence of hypertension, presence of retinopathy, Hb.

0.05), 高血圧の存在 ($p < 0.05$) が, ステージ 2 では男性 ($p < 0.05$), 高血圧の存在 ($p < 0.05$) が LVMi の独立した危険因子であった. ステージ 3 では BMI が高いこと ($p < 0.05$), HbA1c が低いこと ($p < 0.05$), ステージ 5 では HbA1c が低いこと ($p < 0.01$) であった. ステージ 4 では有意な危険因子を認めなかった (Table 5).

考 案

2 型糖尿病患者において, 左室重量は CKD ステージが進むほど増加していた. また, その左室形態変化に関しては, 左室内径, 左室壁厚ともに CKD ステージが進行するほど増加していた. CKD ステージごとの, 左室重量増加の危険因子を検討すると, CKD ステージ 1 では年齢, 性別と高血圧の存在, ステージ 2 では性別と高血圧の存在, ステージ 3 では BMI と HbA1c, ステージ 5 では HbA1c であり, CKD のステージにより危険因子が異なることが判明した.

1. 慢性腎臓病と左室重量

Hoorn study¹⁰⁾では, 年齢 68~69 歳, 70% 近くが高血圧を有し, 50% に糖尿病もしくは耐糖能障害を認める 742 名を対象として, 左室重量と腎機能の関係を評価した. 男性では, 腎機能が悪化するに従って左室重量の増加を認めたが, 女性ではこの傾向は認められなかった. 男性における, 左室重量の増加と腎機能の悪化の関係は, 頸動脈一単径動脈通過時間で補正すると消失した. Paoletti ら¹¹⁾は, 244 名の非糖尿病患者を対象として CKD ステージ 3~5 で, コントロールと CKD ステージ 1, 2 に比して有意に左室重量の増加を認め, CKD を認める群 (ステージ 3~5) では高血圧が左室重量増加と相関したと報告している. Nardi ら¹²⁾は, 高血圧患者を対象として CKD ステージ 2~5 の群と本態性高血圧症の群と比較し, 左室肥大と左室形態について評価した. CKD 群 (ステージ 2~5) が, 本態性高血圧群に比し有意に左室肥大の率が高く, CKD 群 (ステージ 2~5) で

は、左室内径、壁厚、重量はCKDステージが進むほど増大していた。

我々の研究では、左室重量の平均は、CKDステージが1から5へ進むほど増加したが、多重解析ではCKDステージ1~3まではLVMIは増加傾向を示したが有意差はなく、ステージ4以降で明らかに増大していることを認めた。また、その構成要素である左室内径や壁厚も同様に増加していた。この結果は、これまでの報告と一致するところである。さらに、我々の対象はすべて2型糖尿病患者であり、2型糖尿病においても腎機能障害が左室重量を増加させることが認められたのは新知見である。

また、男女別の検討において男性では、全体の結果と同様に、左室重量の平均は、CKDステージが1から5へ進むほど増加し、ステージ4以降でステージ1~3に比し明らかに増大していた。女性ではCKDステージ1~3とステージ4,5を比較すると、CKDステージ4,5で有意に左室重量は増加していた。

2. 糖尿病と左室重量

左室肥大は高血圧や肥満の患者に多く認められることが報告されている¹³⁾。CKDの左室肥大に関しても、CKDに合併する高血圧の影響によるところが大きい¹⁰⁾¹¹⁾。一方、糖尿病は血圧と肥満とは独立した左室肥大の危険因子であることも報告されている¹⁴⁾。さらに、Satoら¹⁵⁾は、高血圧を認めない1型糖尿病患者において、糖尿病腎症を認める群が、認めない群に比し左室重量が増大することを報告している。

我々の研究ではアルブミン尿を対象の47%に認め、CKDステージ4,5ではほぼ全例がアルブミン尿を認めていた。従って、腎障害の原因が高率に糖尿病腎症である集団におけるCKDステージと考えられる。このような対象においても腎障害と左室重量増加と関係が認められた。

左室肥大の原因の一つとして、心筋細胞膜にアンジオテンシンII受容体が存在し、in vitroの培養心筋細胞ではアンジオテンシンII刺激によりRNA含量の増加やタンパク合成が亢進することから、その直接作用により心肥大が生じると考えられている¹⁶⁾。また、糖尿病腎症では、糸球体の輸入・輸出細動脈の両方が拡張しているが輸入細動脈の拡張が輸出細動脈に比べて大きいために糸球体内圧の上昇を起し、これが糸球体硬化の進展の要因となっている。アンジオテンシンIIは輸入細動脈より、輸出細動脈により強い収縮を生じ、糖尿病腎症の進展にか

かわっている。臨床研究では、RAS抑制薬が左室重量を減少させ、糖尿病の腎症の進展を抑制する報告は多く認められる^{17)~20)}。このように、糖尿病患者の腎障害と左室重量の関係には高血圧以外にも共通した因子が認められる。

また、糖尿病患者における降圧薬の第一選択はRAS抑制薬であり、糖尿病腎症患者では尿蛋白1g以上の対象で125/75mmHg未満を降圧目標とする厳格なコントロールが日本の高血圧治療ガイドライン²¹⁾に示されている。我々の対象は、CKDステージ4で88%、ステージ5で98%に高血圧を認め、CKDステージ4では77%、ステージ5では92%がRAS抑制薬を含めた降圧治療を受けていた。このことは、ステージの高いグループで血圧の影響が出なかった原因の一つと推測される。

一方、CKDステージ1と2では高血圧の存在が左室重量増加の危険因子であったことから、CKDの早期段階における高血圧管理の重要性が示唆された。

3. 研究の限界

我々の研究の問題点として、血圧を24時間血圧計で評価していないことがあげられる。糖尿病患者においては、糖尿病神経障害により起立性低血圧を認めることが多く、特にCKDステージ4,5では血圧の変動が激しく数回の血圧測定では評価が困難なため、今回「高血圧の存在」という分類を行った。今後、24時間血圧計による血圧本来の影響をみるさらなる検討が必要と思われた。

また、CKDステージ3と5でHbA1cの低下が左室重量増加と関連していた。この原因の一つは、CKDステージ1,2においては、血糖コントロール目的の入院が多く、血糖値が著しく高いというバイアスがかかっていることがあげられる。また、ステージ5では腎性貧血とみられるHbの低下の影響で、HbA1cは著しく低下していると考えた。多重解析でHbが危険因子にならなかったのは、エリスロポエチン製剤の治療を受けており貧血が修飾されている可能性があると考えた。貧血は左室重量増加の危険因子であり²²⁾、本研究でも左室重量の増加への間接的寄与が示唆された。いずれにせよ、HbA1cが血糖コントロールの正しい評価になっていない可能性があり研究の限界の一つと思われる。

CKDステージ3におけるBMIと左室重量の関係においては、もとより、一般人口において肥満は左室肥大の危険因子として知られている¹⁾。しかし、ステージ1,2では肥満が左室肥大の危険因子として認

められず、ステージ3のみで危険因子として認められたのは、降圧薬を投与されている率が高いことと、糖尿病腎症でネフローゼ症候群の合併としての浮腫による体重増加も含まれる可能性があるが、今回の研究では解明できなかった。

今回、左室重量の評価として penn の式を用いた。これは、Mモード法から計測した平面の左室内径から、立体として左室重量を計算しており、直接重量を測定したわけではない。本研究では、Pennの式における平面から立体の計算に誤差を少なくするため、心筋梗塞など壁の構造に異常のあるものは対象から除外したが、心エコーによる左室重量測定の限界があった。

さらに、本研究は、後ろ向きの評価で横断の評価であるので、今後前向きな検討が必要と考えられた。

結 論

2型糖尿病患者において、左室重量はCKDのステージが進むほど増加していた。このことは、腎不全患者において左室肥大が増加している一因になると考えられた。また、左室重量増加の危険因子はCKDステージにより異なり、糖尿病患者においてはCKDの早期からの高血圧のコントロールが必要と考えた。

文 献

- 1) **Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al:** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study. *N Engl J Med* **322**: 1561-1566, 1990
- 2) **Casale PN, Devereux RB, Milner M et al:** Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity events in hypertensive men. *Ann Intern Med* **105**: 173-178, 1986
- 3) **Vakili BA, Okin PM, Devereux RB:** Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* **141**: 334-341, 2001
- 4) **Kannel WB, McGee DL:** Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* **2**: 120-126, 1979
- 5) **Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al:** Clinical and echocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. *Kidney Int* **47**: 186-192, 1995
- 6) **Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al:** The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* **5**: 2024-2031, 1995
- 7) **Stack AG, Saran R:** Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* **40**: 1202-1210, 2002
- 8) **Devereux RB, Reichek N:** Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* **55**: 613-618, 1977
- 9) 社団法人 日本腎臓病学会編: CKD 診療ガイド (2009)
- 10) **Henry RM, Kamp O, Kostense PJ et al:** Mild renal insufficiency is associated with increased left ventricular mass in men, but not in women: an arterial stiffness-related phenomenon—the Hoorn study. *Kidney Int* **68**: 678-679, 2005
- 11) **Paoletti E, Billino D, Casottana P et al:** Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* **46**: 320-327, 2005
- 12) **Nardi E, Palemo A, Mule G et al:** Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* **27**: 633-641, 2009
- 13) **Frolich E, Apstein C, Chobanian AV et al:** The heart in hypertension. *N Engl J Med* **327**: 998-1008, 1992
- 14) **Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al:** Impact of diabetes on cardiac structure and function: The strong heart study. *Circulation* **101**: 2271-2276, 2000
- 15) **Sato A, Tarnow L, Parving HH:** Increased left ventricular mass in normotensive type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **21**: 1534-1539, 1998
- 16) **Baker KM, Aceto JF:** Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol* **259**: 610-618, 1990
- 17) **Nielsen FS, Sato A, Tarnow L et al:** Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* **21**: 140-145, 1998
- 18) **Devereux RB, Dahlof B, Gerds E:** Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial. *Circulation* **110**: 1456-1462, 2004
- 19) **Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D:** Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**: 861-869, 2001
- 20) **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR:** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**: 851-860, 2001
- 21) 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2004」, pp47-53 (2004)
- 22) **Levin A, Thompson C, Ethier J et al:** Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact in decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis* **34**: 125-134, 1999