トピックス

Ⅱ. 各論～注目される新しい検査を中心に～

1. 循環器疾患

荻尾 七臣

要 旨

循環器疾患をより早く検出し、的確に診療するうえで、注目されている臨床検査の最新情報をまとめる。バイオマーカーでは、心不全のBNPやNT-ProBNP、心筋障害の高感度トロポニンT、血小板機能、血液凝固線溶のD-dimer、プロトロンビンF1+2、PAI-1、腎臓の推定糸球体濾過量とアルブミン尿、炎症の高感度CRP等の臨床的有用性が高い。血管検査は、脈波伝搬速度、内皮機能検査(FMD)、中心血圧、頸動脈エコーの最大IMTがある。また、家庭血圧測定に加え、24時間血圧測定(ABPM)で、24時間血圧レベル、サーカディアンリズムとモーニングサージが評価でき、パルスオキシメーターで睡眠時無呼吸がスクリーニングできる。これらの最新検査は、的確な臨床状況においてこそ、その力を発揮する。十分な病歴聴取のもとに、適切な対象者への活用が望まれる。

〔日内会誌 100:3201~3208, 2011〕

Key words cardiovascular disease, cardiovascular risk, biomarker, surrogate marker

はじめに

近年、多くの新しい臨床検査が実施可能となり、その臨床的意義を示すエビデンスが集積しつつある。これらの検査の臨床的意義とその限界を十分に理解し、その一部を日常診療に取り入れることで、循環器疾患をより早く検出し、より適切に診療できる。

循環器領域の検査は、心筋梗塞や狭心症といった冠動脈疾患、心不全、そして不整脈、血管疾患を、より早期に見逃すことなく、的確に診断

することに役立つことが重要である。さらに、心血管リスク因子と臓器障害を評価し、将来の心血管リスクを推定し、よりの確な個別1次予防治療につなげることが望まれる。

本稿では、内科医が知っておくべき、循環器領域の臨床検査の最新情報をまとめた。

1. 一般検査

一般検査として、白血球とヘマトクリットの増加は冠動脈疾患の発症リスクとなり、逆にヘモグロビン7g/dl未満の貧血は冠動脈疾患や心不

自治医科大学内科学講座循環器内科部門

Update information for physicians on laboratory tests: Recent progress in clinical laboratory testing. Topics: II. Particulars with special emphasis on novel laboratory tests; 1. Current evaluation of cardiovascular disease.

Kazuomi Kario: Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. 循環器一般検査

検査	評価項目
血液検査	血算, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 尿素窒素 (BUN), クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, 空腹時血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, HDLコレステロール, LDLコレステロール, GOT, GPT, γ GTP, CPK eGFR (推算糸球体濾過量) は日本人のための推算式 ($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ [女性 $\times 0.739$]) より得る
一般尿検査	蛋白尿 (－, ＋, ＋＋, ＋＋＋), 血尿, 円柱
胸部X線検査	心胸郭比, 肺野のうっ血
心電図	左室肥大 (Sokolow-Lyon基準, Cornel voltage基準, Cornel Product, ストレイン型), 異常Q波, ST-T変化, QT時間の延長 心房細動, 心室性期外収縮などの不整脈
家庭血圧測定	(可能な限り毎日)

(初診時は必須, 降圧治療中には少なくとも年に1回程度)

全の増悪因子で, 急性冠症候群の予後不良因子となる。クレアチニンにより推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を算出し, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) のステージを同定する。電解質, 糖・脂質代謝異常, 高尿酸血症, 脂肪肝・うっ血肝を評価する。尿検査では, 蛋白尿, 血尿, 円柱, 胸部X線検査で心不全, 心電図で左室肥大 (Sokolow-Lyon基準, Cornel voltage基準, Cornel Product, ストレイン型), 異常Q波, ST-T変化, QT時間の延長, 心房細動, 心室性期外収縮などの不整脈を評価する。この中で, 特に心電図-左室肥大 (Cornel Product) の退縮が降圧療法中の高血圧患者の心血管予後の改善につながる事が証明されていることから, 良い簡便な代用マーカーとなる。診察室血圧が130/85 mmHg/以上や臓器障害を伴う場合は, 家庭血圧自己測定を勧める。

これらの一般検査は, 初診時は必須, 降圧治療中には少なくとも年に1回程度行うことが望ましい。

2. 新規バイオマーカー

近年, 多くの循環器疾患の診断や病態を反映する新規のバイオマーカーが報告されている。

1) 心臓

心不全マーカーとしてBNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) やNT-ProBNP (N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド) が有名であるが, 特に呼吸困難で来院した救急患者の心不全による呼吸困難か, それ以外の, 例えば慢性閉塞性肺疾患などによる呼吸困難かを鑑別するのに役立つ。BNPのカットオフ値は, 100 pg/mlで最も感度と特異度が良く, 正診率が83%である。相当するNT-ProBNPのカットオフ値は400 pg/mlである。急性心筋梗塞発症時のBNPは予後予測する。一方, BNP 20~100 pg/ml程度の軽度の上昇は, 呼吸困難を伴わない高齢者において, 特に高血圧を有する場合にはしばしばみられる。この軽度のBNP上昇も, 何らかの心臓に対する圧負荷や虚血の指標として, 将来の心不全や心房細動, 脳卒中, 心血管死亡のリスクとなる。血中BNP/NT-ProBNPは心筋リモデリングに関連し, 左室肥大や左室収縮・拡張不全で増加する。心不全のない高血圧患者において, 24時間血圧で補正してもNT-proBNPが心電図よりもより正確に左室肥大を反映し, 独立して死亡リスクに関連していた¹⁾。しかし, まだ, BNPやNT-ProBNPをガイドにした心不全治療の有用性は確立していない。生物学的半減期はBNPが約20分, NT-proBNPは120分で, 採血後もNT-proBNP

表 2. バイオマーカー

評価病態	検査項目
心不全	BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) NT-ProBNP (N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド)
心筋障害	高感度トロポニンT
凝固線溶障害	D-dimer プロトロンビンF1+2 PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)
血小板機能亢進	簡易血小板機能モニター (VerifyNow, Plateletworks, PFA-100)
慢性腎臓病	推定糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73 m ²) 尿中アルブミン/クレアチニン比 [UACR: 尿中アルブミン濃度 (mg/gクレアチニン補正)] 微量アルブミン尿 (スポット尿): UACR>30 mg/gクレアチニン
炎症	高感度CRP, Pentraxin 3 (PTX3)

は72時間まで安定している。

近年、心筋トロポニンTが極めて高感度(>3 pg/ml)に測定できるキットが開発され、急性心筋梗塞のより正確な早期診断や不安定狭心症のより正確なリスク予測に役立つことが示されている。さらに、この高感度トロポニンTは、心不全の重症度と予後の評価に有用であることが明らかになってきている。高感度トロポニンTは、一般住民において、左室肥大、左室収縮不全、CKD等の有病率と正相関を示し、血清CRP (C-reactive protein)、腎機能、NT-pro BNPで補正しても、独立して死亡率と正相関を示す²⁾。また、65歳以上の高齢者においては、高感度トロポニンTのベースライン値やその後の変化が、将来の心不全の新規発症や心血管イベントによる死亡と有意に関連する³⁾。

2) 血液凝固線溶

凝固線溶関連マーカーとして血中D-dimer、プロトロンビンF1+2、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)が有望である。D-dimerは肺血栓塞栓症の診断に極めて重要なバイオマーカーで、他にも急性大動脈解離、心室内・左房内血栓、深部静脈血栓症など血管内に血栓が生じる病態により増加する。D-dimerのバイオマーカーとしての臨床意義は、急性呼吸困難や頻脈など臨床

症状や患者背景で肺血栓塞栓症が強く疑われる場合に特に大きい。一方、これらの凝固線溶関連因子は加齢と共に増加し、がん患者などでも増加することから、無症状患者での特異度は低い。

プロトロンビンF1+2はXa因子がプロトロンビンに作用した際に放出されるペプチドで、生体内のXa活性マーカーである。PAI-1は組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)の阻害因子である。プロトロンビンF1+2とPAI-1には日内変動がみられ、早朝に増加することから、早朝には凝固亢進・線溶低下が生じていることがうかがえる。早朝のプロトロンビンF1+2とPAI-1は血圧モーニングサージと相加的に日本人の脳卒中のリスクとなる⁴⁾。

3) 血小板機能

急性冠症候群、脳梗塞、末梢動脈疾患などアテローム血栓性疾患の治療には抗血小板薬が投与されるが、特にステント留置後等にはアスピリンに加え、チエノピリジン系薬剤やシロスタゾールなど複数の薬剤を使用する。今後、数々の新規抗血小板薬が登場してくることから、各薬剤の血小板機能の抑制効果を個人単位で評価することが望まれる。従来からの透過光法による血小板凝集能検査では感度が悪く、現在、新

トピックス

しい原理による，より鋭敏な簡易血小板機能検査が開発されている．最近使用されている簡易血小板機能モニターは，VerifyNow，Plateletworks，PFA-100などで，まだ標準化の問題や臨床エビデンスは不十分ではあるが，今後の臨床応用が期待できる⁵⁾．

4) CKD

eGFRの低下と尿中アルブミン排泄量(UACR：尿中アルブミン/クレアチニン比)の増加が，腎臓病の進展のみならず，心血管イベントの発症リスクの増加に関連している．これらのマーカーは，高血圧，糖・脂質代謝異常，炎症などの心血管リスク因子で増悪する．高血圧治療の代用マーカーとして，eGFRの低下を抑制し，アルブミン尿を低減することが望ましい．CKDを合併した高血圧患者では，アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)などレニンアンジオテンシン系(RAS)抑制薬を第1選択薬とするが，併用2次選択薬としてカルシウム拮抗薬はeGFRの低下を抑制するが，アルブミン尿の低減作用は弱い．一方，少量の利尿薬併用はeGFRが低下するが，アルブミン尿の低減効果に優れる⁶⁾．

5) 炎症

炎症マーカーとして高感度CRPが，他のリスク因子とは独立した心血管イベントのリスクとなることが知られている．日本人のCRPレベルは欧米人に比較して低いが，その中でもCRP高値群では低値群よりも脳卒中や心筋梗塞のリスクが高いことが報告されている⁷⁾．高コレステロール血症に対するスタチン療法において，LDL(low density lipoprotein)コレステロールの低下に加えて，CRPの低下が心血管予後の改善につながる．また，pentraxin 3 (PTX3)はCRPに比較して，より特異的な血管炎症マーカーであり，その高値が認知機能低下に関連している⁸⁾．

3. 血圧・血管検査

1) 血圧指標

診察室で測定した血圧よりも，家庭血圧の方が，より臓器障害や心血管疾患の予後を的確に予測できることから，全ての高血圧患者の降圧療法のモニタリングに家庭血圧測定が推奨される．さらに，家庭血圧測定でも見過ごされる仮面高血圧(例えば夜間高血圧や昼間のストレス性高血圧)の診断には24時間血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring：ABPM)が必要となる．さらに，ABPMは24時間血圧レベルだけではなく，サーカディアンリズムの障害や血圧モーニングサージの評価が可能である⁹⁾．サーカディアンリズムの障害として，夜間血圧下降がみられないnon-dipper型や，逆に夜間血圧が上昇するriser型などの夜間高血圧の診断ができる．さらに，血圧モーニングサージは24時間血圧レベルやサーカディアンリズムとは独立して，心血管疾患や総死亡のリスクとなる^{10, 11)}．

最近，診察室血圧，家庭血圧，ABPMで評価したいずれの血圧も，その変動性の増大が臓器障害や心血管リスクになることが注目されている．診察室血圧や家庭血圧の日間血圧変動や起立性血圧変動(起立性低血圧・起立性高血圧)，さらに家庭血圧での早朝・就寝時血圧差(ME差)の増大が血圧レベルとは独立してリスクとなる．

治療抵抗性夜間・早朝高血圧の背景病態に睡眠時無呼吸が隠れていることがしばしばある．携帯型パルスオキシメータにより，夜間低酸素をモニターすることで，睡眠時無呼吸のスクリーニングが簡便にできる．

2) 中心血圧・増幅係数(augmentation index：AI)

近年，トノメトリーで測定した橈骨動脈の圧波形より伝達関数を用いて再構築した大動脈圧

表 3. 血圧・心血管検査

検査	臨床的意義
家庭血圧自己測定 24 時間血圧測定 (ABPM)	全ての高血圧患者の降圧療法のモニタリング 高血圧・仮面高血圧・白衣高血圧の診断 サーカディアンリズム障害の診断 モーニングサージの診断
パルスオキシメーター (夜間測定) 中心血圧・AI (augmentation index) 脈波伝播速度 (PWV) 足首・上腕血圧比 (ABI)・血圧左右差 血流依存性血管拡張反応 (FMD) 頸動脈エコー	睡眠時無呼吸のスクリーニング 心血管イベントの予測 (上腕血圧よりもより正確) 心血管イベントの予測 末梢動脈疾患の診断 (ABI<0.9 ; 血圧左右差>20 mmHg) 血管内皮機能障害の推定 頸動脈疾患の診断 心血管イベントのリスク予測 (最大内臓中膜肥厚) 血管ステッフネスの評価 (スティフネスβ) 致死的心室性不整脈・突然死の予測
自律神経検査 (BRS, HRV, TWA)	

(中心血圧)が、上腕血圧よりもより密接に心肥大などの臓器障害と関連し、より正確に心血管イベントや死亡を予測することが報告されている。大動脈圧波形は、駆出波と末梢より返ってくる反射波の複合波であるが、反射波成分により増幅される。この反射波成分の評価指標がAIである。理論上は、上腕血圧に加えて、中心血圧を低下させることがより重要である。降圧薬の種類により、上腕血圧が同程度に降圧しても、中心血圧の低下度に差がある。β遮断薬や利尿薬では、末梢血管拡張作用のあるRAS抑制薬やカルシウム拮抗薬よりも、上腕血圧下降に比較して、中心血圧低下作用が弱い。現在、中心血圧を推定する血圧計としてSphygmoCor® (AtCor Medical Pty Ltd.), HEM-9000AI (オムロン社)がある。

3) 脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV)

PWVは動脈スティッフネスと血圧により規定され、動脈硬化の早期診断や心血管イベント予後の予測に有用である。従来、頸動脈-大腿動脈PWV (c-fPWV)のエビデンスが集積していたが、我が国では四肢 (両上腕と両足首) に巻いた血圧測定カフの容積脈波から上腕-足首間PWV (baPWV)を測定する簡便な方法が開発された。ba

PWVの規定因子は主に年齢と血圧レベルそのものであるが、糖・脂質代謝異常や睡眠時無呼吸症候群などでも増加する。近年、baPWVを用いた臨床的予後のエビデンスも集積してきている。我々の検討では降圧療法時に、上腕血圧が低下しても、PWVの低下がない例では尿中アルブミン排泄量の低下は見られなかった¹²⁾。したがって、PWVは高血圧治療の代用マーカーとしても有用であると考えられる。

cardio ankle vascular index (CAVI) はPWVに基づき血圧パラメーターで補正した指標で、血圧の影響を受けることなく動脈硬化を反映する。今後、特に予後に関するエビデンスが待たれる。

4) 足首・上腕血圧比 (ankle-brachial index : ABI)・血圧左右差

足首の血圧を上腕血圧と同時に測定することにより、足首・上腕血圧比 (ABI) と血圧の左右差の評価が可能となる。ABI<0.9 で末梢動脈疾患が診断でき、血圧左右差>20 mmHgでは将来の心血管イベントが1.5~2.0 倍増加することが知られている。PWVの増大やABIの低下は将来の心血管イベントのリスクになるのみならず、認知症のリスクにもなる。

トピックス

5) 内皮機能

血管内皮細胞は血管内層を裏打ちする細胞で、単なる血液成分の障壁としての役割だけでなく、血管作動性物質を放出し血管の収縮と拡張のバランスを維持する。この内皮機能障害は高血圧、喫煙、糖・脂質代謝異常などの初期段階から認められることから、血管内皮機能は早期の血管マーカーとなる。血管内皮機能は活性化一酸化窒素 (NO) に依存した血管の拡張反応で評価される。

flow-mediated dilatation (FMD) は、前腕カフによる駆血解除後の急激なずり応力の増加に伴う上腕動脈の血管拡張反応 (%FMD) を非侵襲的に超音波で測定する。近年、治療中の高血圧患者においてFMDの低下と将来の心血管イベント発症率との関連が報告されているが、高齢者ではFMDの心血管イベント予測能が小さいとの報告もある¹³⁾。冠動脈疾患患者では、治療によりFMDが改善しなかった群では、改善した群よりも予後が悪いとの報告もあり¹⁴⁾、動脈硬化治療の代用マーカーとして有用かもしれない。FMDは現在、半自動的に測定できる比較的簡便な測定装置も開発されており、今後の臨床エビデンスの集積が待たれる。

6) 頸動脈エコー

日本脳神経超音波学会では総頸動脈遠位壁の最大内膜・中膜肥厚 (intima-media thickness : IMT) (Max IMT) を動脈硬化の指標とするよう推奨し、IMT>1.0 mmを異常としている。IMTは高血圧や糖・脂質代謝異常により増加し、血圧との関連では診察室血圧よりも24時間血圧や夜間高血圧や、さらにモーニングサージ等の血圧変動性と関連している。IMTは心血管イベントの発症リスクと直線的に相関しているが、特に内頸動脈のMax IMT>1.5 mmが、他の心血管リスクスコアを加味しても総合的なリスク予測に寄与することが報告されている¹⁵⁾。

また、頸動脈エコーでは局所血管のステッ

ネスの評価も可能である (ステップネスβ)。

7) 自律神経検査

自律神経検査としては、簡便な検査として起立試験やABPMがある。さらに、動脈圧受容器反射感受性 (baroreflex sensitivity : BRS) や心拍変動 (heart rate variability : HRV) は、心筋梗塞患者での心臓突然死や、高血圧患者で予後の予測に役立つのとの報告がある。また、Holter心電図や運動負荷心電図においてみられる僅かのT波交互脈 (T-wave alternans : TWA) が、スペクトル解析によって検出され、心臓突然死の予測マーカーとして期待される。

4. 臓器特異的検査 (表 4)

1) 脳

頭部MRI (magnetic resonance imaging) (T1, T2, T2*, FLAIR : fluid attenuated inversion recovery) により、無症候性脳血管障害 (無症候性脳梗塞、深部白質病変、微小脳出血) が検出される。これらは、将来の虚血性・出血性脳卒中の強い特異的リスク予測マーカーとなる。また、MRアンジオグラフィーにより、主幹脳動脈・頸動脈の狭窄や未破裂脳動脈瘤の評価が可能となる。

さらに、認知機能は、人口の高齢化が加速しているわが国の循環器疾患のエンドポイントとして極めて重要である。認知機能は、mini-mental score examination (MMSE) スコア<26点や長谷川式簡易認知機能検査スコア<25点を異常とする。また、抑うつ状態 (GDS : geriatric depression score>10点, BDI : Beck depression inventory>17点) も重要な評価項目である。

2) 心臓

心臓エコーにより、左室肥大や心機能、さらに左房内血栓など高血圧性心疾患や虚血性心疾患の評価が可能である。近年の心エコーの最近の進歩は組織パルスドプラ心エコー法を用いて

表 4. 臓器特異的検査

臓器	検査	評価項目
脳	頭部MRI (T1, T2, T2*, FLAIR) MRアンジオグラフィー 認知機能テスト	無症候性脳梗塞, 深部白質病変, 微小脳出血 主幹脳動脈・頸動脈の狭窄, 脳動脈瘤 軽度認知症 (mini-mental score examination (MMSE) スコア $\leq$ 26 点 長谷川式簡易認知機能検査スコア $\leq$ 25 点)
心臓	抑うつ状態評価試験 心臓エコー	抑うつ状態 (GDSスコア $\geq$ 10 点; BDI $\geq$ 17 点) 左室心筋重量係数, 左室相対的壁肥厚 左室駆出分画, 左室拡張能 左房径, 左房容積, 左房血栓
	冠動脈MDCT 心臓MRI	石灰化病変, 冠動脈狭窄, プラーク評価 左室肥大, 左房拡大, 遅延造影

僧帽弁輪の移動速度 e' から算出した E/e' が左室拡張機能障害の指標として有用であることが示された点や, 心臓再同期療法の適応を考えるうえで左室dyssynchronyの評価法が提示されていた点である。

近年の大きな進歩として, 冠動脈multidetector-row computed tomography (MDCT) で, 石灰化病変, 冠動脈狭窄, プラーク評価などの冠動脈疾患の非侵襲的な評価が可能となってきた点が挙げられる。今後, 胸痛患者の冠動脈疾患の非侵襲的スクリーニング検査として, 診断カテーテル検査の多くは冠動脈CTで代用できることになる。

心臓MRIの有用な情報としては, ガドリニウム造影剤を使用した遅延造影MRIにより心筋梗塞部位や線維化部位を明瞭に描出することが可能となったことが挙げられる。SPECT (single photon emission computed tomography) でもとらえることが難しい心内膜下梗塞の診断や心筋バイアビリティの評価, サルコイドーシスの心臓病変 (心外膜側の遅延像) の検出にも有用である。

おわりに

近年, 実に多くの有望な臨床検査が登場して

きた。しかし, これらの最新検査は患者病態のある一面を見ているにすぎず, 適切な臨床状況においてこそ, その力を発揮する。やみくもに実施するのではなく, これまでの検査に比較して, その有用性と限界を十分に理解し, 十分な病歴聴取のもとに, 的確な対象者に, 適切な活用をするのが望ましい。今後のさらなる臨床エビデンスの集積が待たれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Paget V, et al : N-terminal pro-brain natriuretic peptide : a powerful predictor of mortality in hypertension. Hypertension 57 : 702-709, 2011.
- 2) de Filippi CR, et al : Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. JAMA 304 (22) : 2494-2502, 2010.
- 3) de Lemos JA, et al : Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA 304(22) : 2503-2512, 2010.
- 4) Kario K, et al : Additional impact of morning haemostatic risk factors and morning blood pressure surge on stroke risk in older Japanese hypertensive patients. Eur Heart J 32 : 574-580, 2011.
- 5) 矢富 裕：血小板機能検査総論 血小板機能検査による抗血小板療法の個別化. 医学のあゆみ 233(6) : 458-461, 2010.

トピックス

- 6) Matsui Y, et al: Urinary albumin excretion during angiotensin II receptor blockade: comparison of combination treatment with a diuretic or a calcium-channel blocker. *Am J Hypertens* 24 (4): 466–473, 2011.
 - 7) Shimizu M, et al: The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events. *Atherosclerosis* 2011 Jun 23.
 - 8) Yano Y, et al: Plasma pentraxin 3, but not high-sensitivity C-reactive protein, is a useful inflammatory biomarker for predicting cognitive impairment in elderly hypertensive patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65 (5): 547–552, 2010.
 - 9) 荻尾七臣編：パーフェクト 24 時間高血圧診療. 南山堂, 東京, 2009.
 - 10) Kario K, et al: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 107 (10): 1401–1406, 2003.
 - 11) Kario K: Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 56 (5): 765–773, 2010.
 - 12) Matsui Y, et al: Japan Morning Surge-1 Study Group: Impact of arterial stiffness reduction on urinary albumin excretion during antihypertensive treatment: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 28 (8): 1752–1760, 2010.
 - 13) Yeboah J, et al: Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 115 (18): 2390–2397, 2007. Epub 2007 Apr 23.
 - 14) Kitta Y, et al: Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 53 (4): 323–330, 2009.
 - 15) Polak JF, et al: Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 365 (3): 213–221, 2011.
-