

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血圧 (2008.01) 15巻1号:41～47.

【2007年ヨーロッパ高血圧ガイドラインとJSH2004改訂に向けて】
合併症を伴う高血圧治療
脳

相澤仁志, 長谷部直幸, 菊池健次郎

合併症を伴う高血圧治療—脳

相澤仁志 長谷部直幸 菊池健次郎

旭川医科大学 内科学講座 (循環・呼吸・神経病態内科学分野)

脳卒中の最大の危険因子は高血圧であり、脳卒中の二次予防にも高血圧をはじめとした複数の危険因子管理が重要である。わが国の高血圧治療ガイドライン 2004 では脳卒中の二次予防の降圧目標を 140/90 mmHg 未満としていた。その後、PROGRESS 試験などにより、さらに厳格な降圧が重要であるとのエビデンスが得られている。すなわち、2007 年に発表されたヨーロッパ高血圧ガイドラインでは、脳卒中合併例や心筋梗塞合併例では腎障害や糖尿病合併例と同様に高/超高心血管リスク群として降圧目標値を 130/80 mmHg 未満としている。わが国でも、脳卒中合併などの高リスク患者ではより低い降圧目標を設定し、初期より複数の薬剤の併用療法がすすめられるものと思われる。

はじめに

脳卒中の最も重要な危険因子は高血圧であり、適切な降圧により脳卒中の発症を抑制できることが多くの疫学研究、大規模臨床研究により明らかにされている。また、脳卒中の二次予防に関しては、PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke)¹⁾ 試験から、以前に考えられていたよりもさらに厳格な降圧の重要性が示された。しかし、至適降圧目標は必ずしも確立されておらず、今後さらに検討が必要と考えられる。

わが国では現在、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン 2004 年版 (JSH2004)²⁾ が臨床の場で汎用されている。また脳卒中患者を診療する立場から、脳卒中

治療ガイドライン 2004³⁾ も使用されている。欧州では欧州高血圧学会 (ESH) と欧州心臓学会 (ESC) により 2003 ESH/ESC 高血圧管理ガイドラインが作成され、その後多くの重要なエビデンスが公表されたことから、2007 年 6 月に 2007 ESH/ESC 高血圧管理ガイドラインが発表された⁴⁾。わが国でも JSH2004 の改訂版が 2009 年公表に向けて作業がつつけられている。ここでは JSH2004 と脳卒中治療ガイドライン 2004 をもとに、2007 ESH/ESC 高血圧管理ガイドラインで新たに取り入れられた知見を加え、とくに脳卒中を伴う高血圧治療について概説する。

1. 脳血流の自動調節機能

全身の血圧にかかわらず脳血流を一定に保つために、脳血管には脳血流自動調節機能が存在する。つまり、体位が変化しても、血圧が変化しても脳血管の収縮・拡張により脳血流は一定に保たれる。健常者の自動調節域は平均血圧が約 60~150 mmHg の範囲とされている。平均

KEY WORDS

高血圧治療ガイドライン 2004, 2007 ヨーロッパ高血圧ガイドライン, 脳卒中, PROGRESS 試験, 認知症

表 1. 高血圧治療ガイドライン 2004 の脳血管障害における高血圧の治療

<p>超急性期, 急性期</p> <p>○使用する降圧薬: ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリン, ニトロプルシド (微量点滴静注)</p> <p>ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧降下を引き起こす危険があるので用いない</p> <p>○超急性期 (発症 3 時間以内): 血栓溶解療法予定者では 180/105 mmHg 未満にコントロール</p> <p>○急性期 (発症 1~2 週間以内)</p> <p>降圧治療対象</p> <p>拡張期血圧 140 mmHg 以上持続</p> <p>血圧 220/120 mmHg 以上あるいは平均血圧 130 mmHg 以上</p> <p>脳出血* 180/105 mmHg 以上または平均血圧 130 mmHg 以上</p> <p>降圧目標</p> <p>脳梗塞: 前値の 85~90%</p> <p>脳出血: 前値の 80%</p> <p>慢性期 (発症 1ヵ月以降)</p> <p>○使用する降圧薬: Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬, ARB, 利尿薬など</p> <p>○降圧目標</p> <p>一次目標 (治療開始 2~3ヵ月) 150/95 mmHg 未満</p> <p>最終目標 (治療開始後数ヵ月以降) 140/90 mmHg 未満</p> <p>○緩徐な降圧がきわめて重要である</p> <p>臨床病型 (脳出血, ラクナ梗塞など) や脳循環不全症状の有無に注意</p> <p>* 脳卒中治療ガイドライン 2004 より (日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 2004⁹⁾ Mancia G et al, 2007⁴⁾より引用)</p>

表 2. 2007 ヨーロッパ高血圧ガイドラインにおける脳卒中患者の降圧治療

- ・脳卒中または一過性脳虚血発作の既往のある患者では, 降圧薬治療は脳卒中の再発率を顕著に減少させ, また心臓イベント発症の高いリスクも低下させる。
- ・降圧薬治療は, 血圧が正常値の範囲にある患者も加えた高血圧患者の治療に有益である。目標血圧は < 130/80 mmHg である。
- ・臨床試験のエビデンスによれば, 有益性は大部分が血圧低下自体によることが示されており, すべての使用可能な薬剤およびそれらの薬剤の合理的な組み合わせが使用できる。得られた試験データはほとんどの場合, 利尿薬や従来の治療との併用, または上乘せした場合の ACE 阻害薬および ARB に関するものであった。しかし, これらの薬剤の特異的な脳血管保護特性については, 更なるエビデンスが必要である。
- ・急性脳卒中に降圧が有益であるかについては現在のところエビデンスはなく, 更なる研究が進行中である。更なるエビデンスが得られるまで, 降圧薬治療は脳卒中後の臨床症状が安定しているときに開始されるべきである。65 歳以上では認知障害が 15%, 認知症が 5% の患者にみられるため, この領域の追加的研究が必要である。
- ・観察研究によれば, 認知機能低下および認知症の発症率は血圧値と正の相関がある。降圧薬治療によりこれらの発症をいくらか遅らせる可能性がある, とのエビデンスがいくつかある。

(脳卒中合同ガイドライン委員会, 2004⁹⁾より引用)

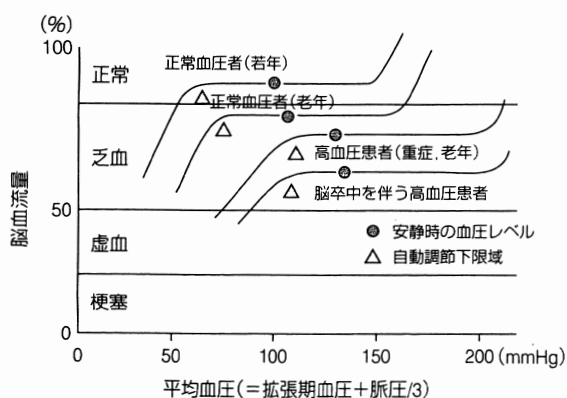


図 1. 正常血圧者, 高血圧患者, 脳卒中を伴う高血圧患者の脳血流と脳血流自動調節域 (藤島正敏, 1991⁵⁾より引用)

血圧は拡張期血圧 + 脈圧/3 なので, 平均血圧 150 mmHg は具体的血圧値としては 210/120 mmHg あるいは 220/115 mmHg である。したがって, この値を超えて血圧が上昇すると脳血流は直線的に増加し, また逆に平均血圧が 60 mmHg (たとえば 90/45 mmHg あるいは 80/50 mmHg) 未満に低下すると脳血流は直線的に低下することになる (図 1)⁵⁾。未治療の高血圧患者では脳血流自体が低下し, さらに自動調節下限域は右へ変位するとされている。すなわち, 高血圧患者では急激な降圧時には正常者よりも高い血圧値で脳血流が低下すると考えられる。脳卒中を伴えば脳血流自体もより低下すること

になる。高血圧治療により脳血流自動調節機能が改善するかどうかの直接のエビデンスには乏しいが、最近の高血圧治療あるいは脳卒中後の高血圧治療の大規模臨床研究の結果からは、降圧を維持することにより脳機能への良好な結果が得られている。したがって、一度、高血圧あるいは脳卒中を発症しても適切な高血圧治療下では脳血流が過度に低下するとは考えにくく、逆に自動調節能が改善される可能性もあると考えられる。

2. 脳卒中急性期の高血圧治療

脳卒中急性期では、発症後1~2週間は血圧が上昇していることが多いが、ストレス、尿閉、頭痛、脳組織の虚血、浮腫や血腫による頭蓋内圧亢進などが関与していると考えられている。脳卒中急性期には、とくに梗塞あるいは出血部とその周辺で脳血流自動調節能が破綻しているために、急速な降圧は周辺部の低灌流状態をまねき、障害を拡大する可能性がある。事実、脳卒中発症日と1週間後の血圧値を比較すると、アテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞より心原性脳塞栓で有意に低く、6ヵ月後の死亡リスクは心原性脳塞栓で最も高いことが示された⁶⁾。さらに、急性期の収縮期血圧の上昇率の低い例ほど6ヵ月後の死亡率の高いことも指摘されている⁶⁾。また、降圧で使用される血管拡張剤は健常血管を拡張し血流を増加させるが、逆に、虚血部位では血管麻痺により血流が低下する可能性がある。したがって、脳血流を保つには昇圧は理にかなった生体反応とも考えられる。急性期脳卒中患者では、Ca拮抗薬ニモジピン高用量の使用によって拡張期圧を低下させると神経症状の悪化すること⁷⁾、β遮断薬で拡張期血圧を低下させると24時間以内の致命的イベントの増加することが報告されている⁸⁾。とくに降圧をしなくても、急性期の1~2週を過ぎると、多くの場合自然に血圧が低下してくるので、急性期には積極的降圧はおこなわないのが原則とされている。ただし、発症後3時間以内の超急性期に血栓溶解療法を予定する場合は、出血の危険性を考慮して血圧を180/105 mmHg未滿にコントロールすることが推奨される(表1)。

脳卒中急性期でも著しい高血圧では降圧治療をおこな

うが、降圧目標に関しては十分なエビデンスがないのが現状である。JSH2004では、血圧を5分以上の間隔を置いて2回測定し、拡張期血圧140 mmHg以上が持続する場合には、静注製剤(ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニトロプルシドなど)によって降圧を開始することをすすめている。拡張期血圧が140 mmHg以下の場合には、20分以上の間隔をおいて少なくとも2回以上の測定おこない、血圧の推移を観察する。

JSH2004と脳卒中治療ガイドライン2004によると、脳梗塞では、血圧220/120 mmHg以上、あるいは平均血圧130 mmHg以上のいずれかを満たす場合に降圧をおこなうとされている。脳梗塞の降圧目標は前値の85~90%なので、前値が血圧220/120 mmHgとすると、目標値は187~198/102~108 mmHgで、降圧しても軽度にとどめる(表1)。発症から36~72時間以内の脳梗塞患者339例を対象としたACCESS研究では⁹⁾、初日よりARBであるカンデサルタンを使用した群で、血圧の推移には対照群と差はなく、かつ、一次エンドポイントの脳卒中の予後にも有意の差は認められていない。二次エンドポイントである1年後の累積死亡率や心血管イベントの発症は、プラセボ群にくらべカンデサルタン群で有意に低いことが示された(相対危険度を48%低下)。この差の機序は明らかではないが、少なくとも血圧とは無関係な保護効果あるいはより迅速におこなわれた血圧管理による保護効果の可能性が推察されている。

脳出血急性期の降圧に関するrandomized controlled trialはないが、後ろ向きの検討で、降圧が良好な症例で予後がよいこと¹⁰⁾、血腫の増大が少ないことが報告されている^{11)~13)}。脳卒中治療ガイドライン2004では、脳出血の急性期において血圧180/105 mmHg以上、または平均血圧130 mmHg以上が20分以上持続した場合に降圧を開始することをすすめている。JSH2004では降圧目標は前値の80%を目安としている。

出血性梗塞の出現、急性心筋梗塞、心不全、大動脈解離の合併を認める場合は、より積極的な降圧を病態を注意深く観察しながらゆっくりとおこなう必要がある。

前述したように、脳卒中急性期の高血圧に対しては、降圧目標に関するエビデンスに乏しいが、急性期脳卒中患者の血圧管理に関する進行中の試験がいくつかあり、

その結果が待たれる¹⁴⁾¹⁵⁾.

3. 脳卒中慢性期の高血圧治療

脳卒中再発の最大の危険因子は高血圧であり、脳卒中の既往のある患者は、既往のない患者にくらべると高率に脳卒中を発症し、その予後の悪いことが知られている。したがって、脳卒中慢性期の血圧コントロールの最大の目的は再発予防にある。わが国での後ろ向き研究によれば、脳卒中後の血圧と再発率には病型によって差があり、脳出血は血圧が高いほど再発率が上昇するが、脳梗塞の再発には拡張期血圧にJ型カーブ現象の存在する可能性が指摘されている¹⁶⁾ (図2)。わが国の研究者も多数参加した PROGRESS 試験は脳卒中既往患者を対象にしたは

じめての本格的な大規模臨床試験で、その結果は再発予防の点からきわめて意義深い¹⁾。

PROGRESS 試験では、平均年齢 64 歳の患者 6,105 例を対象とし、試験開始時の血圧は 147/86 mmHg で ACE 阻害薬ペリンドプリルと利尿薬インダパミドを追加投与し、最終的には血圧を平均 138/82 mmHg 程度まで持続的に降下させた。その結果、一次評価項目の脳卒中中の再発はペリンドプリル群 (終了時にはペリンドプリル群では過半数の症例でインダパミドを併用) で、プラセボ群にくらべ 28% の有意な相対リスクの減少が示された。すなわち JSH2004 の脳卒中慢性期最終目標血圧値である 140/90 mmHg よりさらに低い血圧で脳卒中再発率の低減効果がみられたことになる。PROGRESS 試験の追加解析から降圧療法の有益性は虚血性と出血性脳

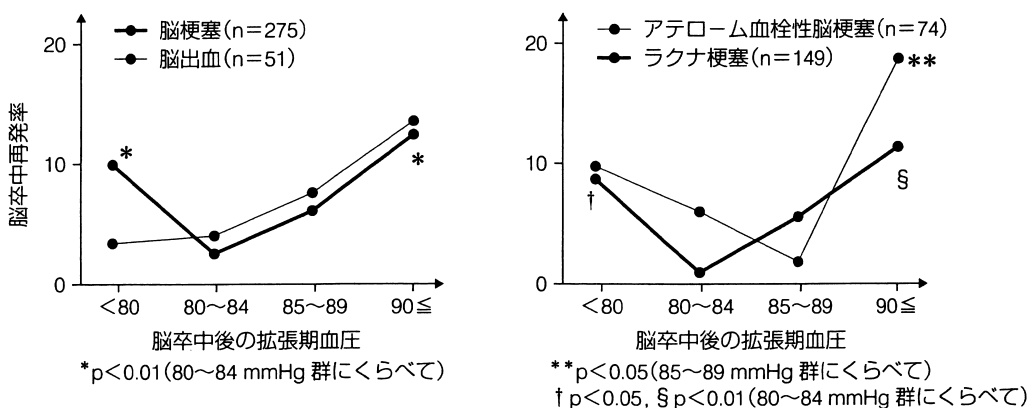


図 2. 脳卒中後の血圧と脳卒中再発率 (Irie K et al, 1993¹⁶⁾より引用)

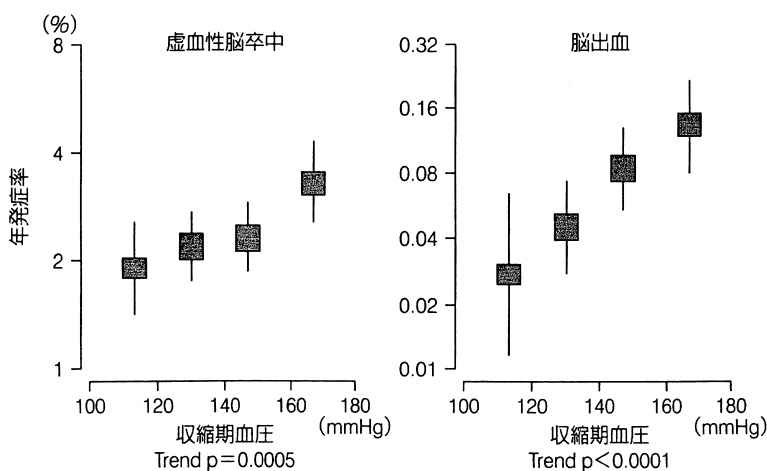


図 3. 最終収縮期血圧レベルによる虚血性脳卒中と脳出血の年発症率 (Arima H et al, 2006¹⁷⁾より引用)

卒中と同様にみられ¹⁾、その程度は降圧の程度に比例することが示された¹⁷⁾。ペリントプリルとインダパミドの併用により収縮期血圧が平均 12.3 mmHg 低下し、脳卒中の発症率は虚血性で 36%、出血性で 76% 低下した。しかし、ペリントプリル単独では収縮期血圧の低下はわずかで、脳卒中予防効果も有意とはならなかった。達成収縮期血圧を 120 mmHg 未満、120~139 mmHg、140~159 mmHg、160 mmHg 以上の 4 段階に分けて脳卒中再発率をみると、最も血圧の低い群でも脳梗塞、脳出血の再発率はいずれも有意に低く、J カーブ現象はみられなかった(図 3)。脳卒中後の至適降圧目標は必ずしも明確ではないが、この PROGRESS 試験のポストホック解析からは収縮期血圧 130 mmHg 未満が示唆される。

最近では ARB による脳卒中二次予防に関するデータが報告されている。MOSES 試験では¹⁸⁾、脳血管イベントのある高血圧患者 1,405 例で、ARB のエプロサルタンまたはニトレンジピン(Ca 拮抗薬)により治療を開始し、平均 2.5 年間の追跡で、エプロサルタン群は 150.7/84 mmHg から 137.5/80.8 mmHg に、ニトレンジピン群は 152.0/87.2 mmHg から 136.0/80.2 mmHg に降圧がもたらされた。エプロサルタン群はニトレンジピン群にくらべ心血管イベント発生率が 31% 減少したが、脳卒中の再発に限れば 12% の減少で、これは有意ではなかった。70 歳以上の高齢軽症高血圧患者 4,964 例を対象とした SCOPE 試験では¹⁹⁾、ARB のカンデサルタン群 (166/90 mmHg ⇒ 145/80 mmHg) のほうがプラセボ群 (167/90 mmHg ⇒ 149/82 mmHg) にくらべ補正後最終血圧の差は、わずかに平均 3.2/1.6 mmHg しか低くなかったが、非致死性脳卒中の発症リスクは 28% 減少した。SCOPE 試験のなかで、脳卒中の既往のある患者を対象としたサブグループ解析では、カンデサルタンに割りつけられた患者では、脳卒中と主要心血管イベントが有意に減少したと報告されている。いまのところ、ARB による脳卒中の二次予防について、とくに降圧を超えた作用に関してはエビデンスの集積を待つ必要があるようである。

4. 無症候期の高血圧治療

画像診断技術の進歩や脳ドックの普及などにより、無

症候性脳血管障害が高頻度に診断されるようになった。無症候性脳血管障害の大部分は無症候性脳梗塞である。脳 MRI での検討では初発脳梗塞の患者の 2/3~3/4 にはすでに存在した無症候性脳梗塞や虚血性白質病変がみつかりと報告されている²⁰⁾。久山町研究では、脳出血を除く全剖検例の 12.9% に無症候性脳梗塞を認め、1995 年発表の時点では、その 86.1% がラクナ梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は年齢、拡張期血圧、心房細動である²¹⁾。前述したように、脳卒中の既往のある患者は、既往のない患者にくらべると高率に脳卒中を発症することが知られている。さらに脳ドック受診者の検討で、脳卒中の年間発症率は無症候性脳梗塞のない例では 0.28% なのにくらべ、無症候性脳梗塞のある例では 2.8% と 10 倍高いことも知られている²²⁾。無症候性脳梗塞も一般的な神経症状はないものの脳梗塞には違いがないので、脳梗塞慢性期の治療に準じるのが妥当と考えられる。

5. 脳と認知機能に及ぼす降圧の影響

わが国では人口の高齢化に伴い認知症患者が急増しており、社会問題となっている。最近の高血圧治療に関する大規模臨床研究では、評価項目に認知機能を取り入れているものが増えている。これらの結果を反映して、2007 ESH/ESC 高血圧管理ガイドラインでは「脳と認知機能」にも言及している。いくつかの観察研究から血圧が高いと認知機能障害を伴い、高血圧患者あるいは高血圧の既往をもつと正常血圧者にくらべて認知症がより多くみられる^{23)~25)}。

最近、認知機能に注目したメタ解析結果が報告されている²⁶⁾。Mini mental state evaluation (MMSE) test で認知機能を評価した 3 つの試験 (対象 13,143 人) では、試験開始時の血圧は平均 167/93 mmHg で MMSE 値が平均 28.3 で、17.7 ヶ月後に実薬群ではプラセボ群にくらべ血圧が 4.8/2.6 mmHg 低下したのに伴い (この報告では最終降圧レベルに関する記載なし)、認知機能に有意な改善がみられている。また、理論的記憶検査で評価した 5 つの試験 (対象 717 人) では、試験開始時の血圧は平均 171/99 mmHg で 5.2 ヶ月後には実薬群でプラセボ群にくらべ降圧は 3.2/1.5 mmHg 低く、即時記憶と

遠隔記憶のいずれも有意に良好であった。一方、前頭葉機能のとくに知覚処理および継続的処理能力の評価に使用される trail making test を用いた4つの試験(対象2,396人)では、試験開始時の血圧は平均177/94 mmHgで18.3ヵ月後には実薬群でプラセボ群にくらべ血圧は平均17.1/7.0 mmHg低下したのに伴い、このtestでは差は小さいものの有意の改善を認めた。すなわち、降圧は認知症や記憶障害に対して有益であることが示唆されるが、知覚処理や学習能力は降圧によって改善するとは考えにくく、認知機能の種類によって降圧の影響に差があることが示唆される。さらに知覚処理・学習能力検査の低下には過度の降圧が関与している可能性は否定できず、認知機能におけるJカーブ現象は除外できないように思われる⁴⁾。

6. 脳卒中患者の血圧コントロールに関する2007 ESH/ESCの変更点

2007 ESH/ESCでは2003 ESH/ESCを踏襲し、高血圧患者は血圧値のみならず危険因子、合併する臓器障害・疾病などによる総心血管リスクの観点からリスクの層別化をし、最もリスクの少ない基準リスクから、最もリスクの高い、超高リスクの5段階に分け、リスクが高ければより厳格な降圧を目指すことを推奨している。高血圧患者のリスクの層別化をおこない、年齢、性、人種にかかわらず、高血圧以外の危険因子をもたない場合は、収縮期血圧/拡張期血圧で140/90 mmHg以上を治療の対象とし、140/90 mmHg未満へ降圧するよう勧告している。2007 ESH/ESCではより厳格な降圧を必要とする高リスク高血圧患者として、従来の糖尿病とCKDに、脳卒中ならびに冠動脈疾患や心不全を有する患者を加えている。したがって、脳卒中合併例や心筋梗塞合併例では腎障害や糖尿病合併例と同様に高/超高心血管リスク群として降圧目標値を130/80 mmHg未満としている。

2007 ESH/ESCでは現在増加しつつあるマルチプルリスクを有する患者に対して、総合的な管理が重要と考え、降圧薬の単独投与では十分な降圧効果の得られない場合の多いことを指摘している。脳卒中の既往を含む高/超高心血管リスクを有する患者など、より厳格な降圧を必要とするような症例では、初期治療の段階から併用療法

をおこなうことを強くすすめている。薬物療法の第一選択薬として推奨されたのは、従来どおり、Ca拮抗薬、利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、ARBの5種類である。併用療法をおこなう際にはどの薬剤を組み合わせるかが重要であるが、ガイドライではCa拮抗薬は利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、ARBのいずれの薬剤との併用においても、優れた有効性と認容性を示すことを明らかにしている(表2)。

脳卒中の既往のある患者は他の危険因子や合併症を有していることが多く、これらを総合的に的確に把握して個々の患者に適した降圧薬を選択すること、単独療法で不十分な場合には速やかに他剤を併用して、降圧目標値の達成を目指すことが重要と考えられる。

おわりに

2007 ESH/ESCではPROGRESS試験などの成績を受け、脳卒中を高/超高心血管リスクの1つとして、降圧目標を以前より低い130/80 mmHg未満としたことが注目される。近年、わが国では生活習慣の欧米化に伴うメタボリックシンドロームの増加とともに脳卒中の危険因子の意義も高血圧のみならず、糖尿病、高脂血症など代謝因子の役割が増加しつつあり、頭蓋内外の血管狭窄病変を伴うこともしばしばである。したがって、脳卒中患者個々の高血圧を含めた多因子の病態を正確に把握したうえで、降圧目標の130/80 mmHg未満をいかに目指すかが重要となる。しかし、脳卒中患者の至適降圧レベルと薬剤選択に関して、さらには認知症の予防のための至適降圧療法に関しては必ずしも十分なエビデンスがあるとはいいがたい。脳卒中の多いわが国における更なる大規模臨床試験を含めた研究の推進とその成果の蓄積が期待される。



文献

- 1) PROGRESS Collaborative Group: *Lancet* 358: 1033, 2001
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライ作成委員会: 高血

- 圧治療ガイドライン2004, 日本高血圧学会, 東京, 2004
- 3) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン2004, 協和企画, 東京, 2004
 - 4) Mancia G *et al* : *J Hypertens* **25** : 1105, 2007
 - 5) 藤島正敏: 日内会誌 **80** : 553, 1991
 - 6) Marcheselli S *et al* : *J Hypertens* **24** : 1849, 2006
 - 7) Ahmed N *et al* : *Stroke* **31** : 1250, 2000
 - 8) Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC) : *Cochrane Database Syst Rev* **4** : CD002839, 2000
 - 9) Schrader J *et al* : *Stroke* **34** : 1699, 2003
 - 10) Meyer JS *et al* : *Neurology* **12** : 36, 1962
 - 11) Maruishi M *et al* : *Neurol Med Chir (Tokyo)* **41** : 300, 2001
 - 12) Isozumi K *et al* : *Keio J Med* **46** : 81, 1997
 - 13) 数井誠司. 循環器病の進歩 **18** : 77, 1997
 - 14) COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study) : *J Hypertens* **23** : 455, 2005
 - 15) Potter J *et al* : *J Hypertens* **23** : 649, 2005
 - 16) Irie K *et al* : *Stroke* **24** : 1844, 1993
 - 17) Arima H *et al* : *J Hypertens* **24** : 1201, 2006
 - 18) Schrader J *et al* : *Stroke* **36** : 1218, 2005
 - 19) Trenkwalder P *et al* : *Blood Press* **14** : 31, 2005
 - 20) 難波昭子ほか: 脳卒中 **19** : 389, 1997
 - 21) Shinkawa A *et al* : *Stroke* **26** : 380, 1995
 - 22) Kobayashi S *et al* : *Stroke* **28** : 1932, 1997
 - 23) Skoog I *et al* : *Lancet* **347** : 1141, 1996
 - 24) Kilander L *et al* : *Hypertension* **31** : 780, 1998
 - 25) Launer LJ *et al* : *JAMA* **274** : 1846, 1995
 - 26) Birns J *et al* : *J Hypertens* **24** : 1907, 2006