

- in Ohasama. *J Hypertens* 1997;15:357-64.
- 14) Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
 - 15) Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-7.
 - 16) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 1999;282:539-46.
 - 17) Kario K, Shimada K, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:238-45.
 - 18) Pickering TG, Kaplan NM, Krakoff L, Prisant LM, Sheps S, Weber MA, et al; American Society of Hypertension Expert Panel. Conclusions and recommendations on the clinical use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1996;9:1-11.
 - 19) Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
 - 20) Pickering TG. Blood pressure measurement and detection of hypertension. *Lancet* 1994;344:31-5.
 - 21) Pickering TG. White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:192-8.
 - 22) Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancina G, Verdecchia P. Task Force V: White coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4:333-41.
 - 23) Kario K, Suzuki T, Nakagawa Y, Mitsuhashi T, Shimada K. White-coat hypertension triggered by iatrogenic hypertension. *Lancet* 1997;349:1330.
 - 24) Lantelme P, Milon H, Gharib C, Gayet C, Fortrat JO. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 1998;31:1021-9.
 - 25) Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancina G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white-coat" effect. *Circulation* 1999;100:222-5.
 - 26) Soma J, Aakhus S, Dahl K, Slordahl S, Wiseth R, Wideroe TE, et al. Hemodynamics in white coat hypertension compared to ambulatory hypertension and normotension. *Am J Hypertens* 1996;9:1090-8.
 - 27) McGrath BP. Is white-coat hypertension innocent? *Lancet* 1996;348:630.
 - 28) Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993;22:826-31.
 - 29) Glen SK, Elliott HL, Curzio JL, Lees KR, Reid JL. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996;348:654-7.
 - 30) Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M, Zanata G, et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998;31:57-63.
 - 31) Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? *Hypertension* 1995;26:413-9.
 - 32) Zakopoulos N, Papamichael C, Papaconstantinou H, Dubbins PA, Burrell CJ, Lekakis J, et al. Isolated clinic hypertension is not an innocent phenomenon: effect on the carotid artery structure. *Am J Hypertens* 1999;12:245-50.
 - 33) Pickering TG, Kario K. Comments on the study of Zakopoulos et al. *Am J Hypertens* 1999;12: 1158-9.
 - 34) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990;16:692-9.
 - 35) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-5.
 - 36) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Asada R, Matsuo M. 'Silent' cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high lipoprotein(a) levels in elderly Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:734-41.
 - 37) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T, et al. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:455-61.
 - 38) Kario K, Pickering TG. White-coat hypertension

- or white-coat hypertension syndrome, which is accompanied by target organ damage? *Arch Intern Med* 2000;160:3497-8.
- 39) Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003;34:2471-4.
- 40) Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Morinari M, Shimada K. Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodeling in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. In press 2004.
- 41) Amenta F, Peleg E, Tomassoni D, Sabbatini M, Rosenthal T. Effect of treatment with lercanidipine on heart of Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats. *Hypertension* 2003;41:1330-5.
- 42) Kario K, Miyata T, Sakata T, Matsuo T, Kato H. Fluorogenic assay of activated factor VII: Plasma factor VIIa levels in relation to arterial cardiovascular diseases in Japanese. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 265-74.
- 43) Kario K, Sakata T, Matsuo T, Miyata T. Factor VII non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993;342:1552.
- 44) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1114-20.
- 45) Kario K, Nago N, Kuroda T, Kayaba K, Saegusa T, Matsuo H, et al; on behalf of the JMS Cohort Study Group. Characteristics of the insulin resistance syndrome in a Japanese population: The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:269-74.
- 46) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Sakata T, Miyata T, Shimada K. Gender differences of disturbed hemostasis related to fasting insulin level in healthy very elderly Japanese aged ≥ 75 years. *Atherosclerosis* 1995;116:211-9.
- 47) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshide S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral lacunar infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:871-7.
- 48) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Sacchi N, et al. Identification of subjects with white-coat hypertension and persistently normal ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1996;1:217-22.
- 49) Kario K, Matsuo T, Ishida T, Shimada K. "White coat" hypertension and the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet* 1995;345:1365.
- 50) Kario K, Pickering TG. Transition from pregnancy-associated white-coat hypertension to sustained hypertension in a woman with domestic stress. *Am J Hypertens* 2001;14:489-90.
- 51) Kario K, Matsuo T, Shimada K. Follow-up of white coat hypertension in the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet* 1996;347:626-7.
- 52) Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000;102:1139-44.
- 53) Ashida T, Abe H, Kawano Y, Yoshida K, Kimura G, Kojima S, et al. Effects of nifedipine SR and enalapril on office, home and ambulatory blood pressure in "white-coat" systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990;66:498-501.
- 54) Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002;40:795-6.
- 55) Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999;131:564-72.
- 56) Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-92.
- 57) Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-302.
- 58) Kario K. Blood pressure variability in hypertension: a possible cardiovascular risk factor [Editorial comment]. *Am J Hypertens* 2004;17:1075-6.
- 59) Miao CY, Tao X, Gong K, Zhang SH, Chu ZX, Su DF. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37:6-15.
- 60) Miao CY, Su DF. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation. *J Hypertens* 2002;20:1865-72.
- 61) Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, Uchida A, Takenaka K, Takesako T, et al. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis

- in cholesterol-fed rats. *Am J Hypertens* 1994; 7:453-9.
- 62) Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 2003;26:991-8.
- 63) Gómez-Angelats E, de La Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:696-700.
- 64) Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology* 2002;59:713-9.
- 65) Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002;39:710-4.
- 66) Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981-9.
- 67) Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-7.
- 68) Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000;102:1536-41.
- 69) Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996;1:3-11.
- 70) Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000;36:901-6.
- 71) Kario K, Schwartz JE, Gerin W, Robayo N, Maceo E, Pickering TG. Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts. *Hypertens Res* 2002;25:543-51.
- 72) Kario K, James GD, Marion R, Ahmed M, Pickering TG. The influence of work- and home-related stress on the levels and diurnal variation of ambulatory blood pressure and neurohumoral factors in employed women. *Hypertens Res* 2002;25:499-506.
- 73) Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
- 74) White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 2001;6:63-72.
- 75) Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1210-5.
- 76) Kawasaki T, Cugini P, Uezono K, Sasaki H, Itoh K, Nishiura M, et al. Circadian variations of total renin, active renin, plasma renin activity and plasma aldosterone in clinically healthy young subjects. *Horm Metab Res* 1990;22:636-9.
- 77) Shwartz JE, Pickering TG. The Work-site Study. Unpublished data.
- 78) Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, et al. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:896-9.
- 79) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers [letter]. *Lancet* 1988;13:397.
- 80) Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990;81:700-2.
- 81) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-8.
- 82) Aono T, Kuwajima I, Suzuki Y, Ozawa T. Relation between left ventricular remodeling and nocturnal blood pressure in the elderly with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;80:81-4.
- 83) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201-7.
- 84) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M, et al. Altered circadian blood profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997;2:347-52.
- 85) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and

- abnormal nocturnal blood pressure falls in older Japanese hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852-7.
- 86) Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:611-6.
- 87) Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(Suppl 1):S61-S6.
- 88) Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: Anti-hypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:177-89.
- 89) Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.
- 90) Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998;47:1501-6.
- 91) Kario K, Shimada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10:261-8.
- 92) Kario K, Schwartz JE, Shimada K, Pickering TG. Is nocturnal blood pressure dipping reproducible? *Am J Hypertens* 1999;12:241.
- 93) Hoshide S, Kario K, Hoshide Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003;16:434-8.
- 94) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
- 95) Kario K, Rapoport D, Schwartz JE, Pickering TG. Sleep-disordered breathing as a determinant of non-dipping status of nocturnal blood pressure independent of age and body mass index. The New York Sleep Heart Health Study (SHHS). The 73rd Scientific Sessions, American Heart Association; 2000 November 12-15; Atlanta.
- 96) 荻尾七臣. 特集:心不全の新たな治療戦略. 治療の現状と戦略:高齢者ならびに高血圧患者の心不全の一次予防. *医学のあゆみ* 2003;206:781-6.
- 97) Kario K, Rapoport D, Schwartz JE, Pickering TG. A positive association of sleep-disordered breathing and ambulatory blood pressure. The New York Sleep Heart Health Study (SHHS). The 73rd Scientific Sessions, American Heart Association; 2000 November 12-15; Atlanta.
- 98) Kario K, Morinari M, Murata M, Katsuki T, Shimada K. Nocturnal onset ischemic stroke provoked by sleep-disordered breathing advanced with congestive heart failure. *Am J Hypertens* 2004;17:636-7.
- 99) Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995;26:808-14.
- 100) Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, et al. Autonomic nervous dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 1997;30:1504-10.
- 101) Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of α -adrenergic blocker, doxazosin: Results from the HALT Study. *Hypertension* 2000;35:787-94.
- 102) Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme-dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1998;31:77-82.
- 103) Kario K, Shimada K. Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. *Lancet* 1994;344:200.
- 104) Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 1999;34:685-91.
- 105) Kario K, Schwartz JE. Disruption of diurnal rhythm in the elderly. *Lancet* 1999;354:339.
- 106) Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Ikenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:139-42.
- 107) Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kumura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997;96:1859-62.
- 108) Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm

- of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1635-8.
- 109) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
- 110) Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
- 111) Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580-92.
- 112) Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovits JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA Study? *Arch Intern Med* 2000;160:1495-500.
- 113) Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000;62:463-71.
- 114) Carney RM, Freedland KE, Jaffe AS. Altered circadian pattern of acute myocardial infarction in patients with depression. *Coron Artery Dis* 1991;2:61-5.
- 115) Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, Pickering TG. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep quality with negative affect: The Work Site Blood Pressure Study. *Hypertension* 2001;38:997-1002.
- 116) Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003;52:1464-8.
- 117) Kario K, Pickering TG. Hemodynamic factors and symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1999; 281:420.
- 118) Kario K, Pickering TG. Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients. *JAMA* 2000; 284:959-60.
- 119) Kario K, Pickering TG. Does an extreme-dipping status of nocturnal blood pressure in the elderly hypertensive confer high risk of developing ischemic target organ damage from antihypertensive therapy? *Arch Intern Med* 2000;160:1378.
- 120) Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 1995;26:1373-8.
- 121) Hoshide Y, Kario K, Schwartz JE, Hoshide S, Pickering TG, Shimada K. Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers). *Am J Hypertens* 2002;15:844-50.
- 122) Kario K. Predicting cardiovascular risk using ambulatory blood pressure monitoring. *JAMA* 2000;283:475-6.
- 123) Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cuccurullo R, Mezzetti A, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1627-34.
- 124) Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:133-41.
- 125) Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens* 2002;15:531-7.
- 126) Kario K, Pickering TG. Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet* 2000;355:1645-6.
- 127) Kario K, Yasui N, Yokoi H. Ambulatory blood pressure monitoring for cardiovascular medicine. Evaluating blood pressure behavior outside of the clinical setting and during daily activities to identify high-risk subjects. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2003;22:81-8.
- 128) Aronow WS, Ahn C. Association of postprandial hypotension with incidence of falls, syncope, coronary events, stroke, and total mortality at 29-month follow-up in 499 older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1051-3.
- 129) Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med* 1999; 159:273-80.
- 130) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 1997;28:2169-73.
- 131) Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Okura T, et al. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hypertension*

- 1999;33:565-8.
- 132) Kario K, Pickering TG. Special measures of end-organ damage. Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, Ferrari A, Wilkinson I, editors. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone Ltd; 2002. p. 283-304.
- 133) Hougaku H, Matsumoto M, Kitagawa K, Harada K, Oku N, Itoh T, et al. Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. *Hypertension* 1992;20:816-20.
- 134) Hoshide S, Kario K, Mitsunashi T, Sato Y, Umeda Y, Katsuki T, et al. Different patterns of silent cerebral infarcts in patients with coronary artery disease or hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:509-15.
- 135) Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation* 1996;93:1630-3.
- 136) Kario K, Sakata T, Higashikawa M, Katayama Y, Hoshide S, Shimada K, et al. Silent cerebral infarcts in basal ganglia are advanced in congenital protein C deficiency heterozygotes with hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:818-22.
- 137) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932-9.
- 138) Kario K, Matsuo T, Hoshide S, Umeda Y, Shimada K. Effect of thrombin inhibition in vascular dementia and silent cerebrovascular disease: an MR spectroscopy study. *Stroke* 1999;30:1033-7.
- 139) Wolfson L, Whipple R, Derby CA, Amerman P, Murphy T, Tobin JN, et al. A dynamic posturography study of balance in healthy elderly. *Neurology* 1992;42:2069-75.
- 140) Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, et al. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: A community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:246-52.
- 141) Hoshide S, Kario K, Fujikawa H, Ikeda U, Shimada K. Hemodynamic cerebral infarction triggered by excessive blood pressure reduction in hypertensive emergencies. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1179-80.
- 142) Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure - a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:975-84.
- 143) Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001;38:914-21.
- 144) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-8.
- 145) Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104:783-9.
- 146) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001;103:2579-84.
- 147) Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Morinari M, Hoshide S, Ishikawa S, et al. Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17:439-45.
- 148) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertension. A prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.
- 149) Gosse P, Lasserre R, Minifié C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22:1113-8.
- 150) Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002;33:1480-6.
- 151) Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, Shinagawa M, Yamanaka T, Phkawa S, et al. Repeated ambulatory monitoring reveals a Monday morning surge in blood pressure in a community-dwelling population. *Am J Hypertens*. In press 2004.
- 152) Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000;21:315-20.
- 153) Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995;8:29-33.
- 154) Kaneda-Ohki R, Kario K, et al. Cardiovascular re-

- modelling and morning blood pressure surge in a community-dwelling population. (preparing data)
- 155) Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, Carusone C, Verza M, Marzano S, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41:237-43.
- 156) Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:260-4.
- 157) Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E, Toshihiro N, Ishii M. Circadian variation of hemodynamics and baroreflex functions in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1997;20:157-66.
- 158) Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Hoshida Y, Ishikawa J, Morinari M, et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertension Res* 2004;27:235-41.
- 159) Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Miki T. Orthostatic hypertension: another orthostatic disorder to be aware of. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1538-9.
- 160) Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1783-6.
- 161) Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR Jr, Bild DE, Kiefe CI, Hulley SB. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc* 2003;78:951-8.
- 162) Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418:935-41.
- 163) Maemura K, de la Monte SM, Chin MT, Layne MD, Hsieh CM, Yet SF, et al. CLIF, a novel cycle-like factor, regulates the circadian oscillation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression. *J Biol Chem* 2000;275:36847-51.
- 164) Nonaka H, Emoto N, Ikeda K, Fukuya H, Rohman MS, Raharjo SB, et al. Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2001; 104:1746-8.
- 165) Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2507-10.
- 166) Kawano H, Motoyama T, Yasue H, Hirai N, Waly HM, Kugiyama K, et al. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:266-70.
- 167) Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1789-95.
- 168) Ikeda Y, Handa M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y, et al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* 1991;87:1234-40.
- 169) Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.
- 170) Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender, and presence of white coat hypertension. Results of the HALT Study. *Hypertension and Lipid Trial Study Group. Am J Hypertens* 1994;7(9 Pt 1):848-52.
- 171) Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Night-time dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. *Hypertension and Lipid Trial Study Group. Am J Hypertens* 1994;7(9 Pt 1):844-7.
- 172) Kario K, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the α -adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2004;17:668-75.
- 173) Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Iwasaki T. Augmented diurnal variations of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertension* 2002;40:827-33.
- 174) Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1 + 2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation* 1997;96:19-21.
- 175) Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993;87:1969-73.
- 176) Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, et al. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension*

- 1993;22:900-12.
- 177) Kamoi K, Miyakoshi M, Soda S, Kaneko S, Nakagawa O. Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:2218-23.
- 178) Kario K. Time for focus on morning hypertension. Pitfall of current antihypertensive medication [editorial comments]. *Am J Hypertens*. In press 2004.
- 179) Chonan K, Hashimoto J, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, Kikuya M, et al. Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 2002;24:261-75.
- 180) Kario K, Eguchi K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning blood pressure surge and the risk of stroke. *Circulation* 2003;108:110e-1.
- 181) Kario K, Pickering TG, Shimada K, et al. Morning Hypertension. (preparing data)
- 182) Kuroda T, Kario K, Shimada K. Morning hypertension and cardiac remodelling in treated hypertensive patients. (preparing data)
- 183) White WB. Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 2377-8.
- 184) Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9.
- 185) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- 186) Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, et al; Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955-64.
- 187) Kario K, Pickering TG. Guidelines for home- and office-based blood pressure monitoring. *JAMA* 2004;291:2315.
- 188) Kario K, Eguchi K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Response*. *Circulation* 2003;108:72e-3.
- 189) Eguchi K, Kario K, Hoshide Y, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17:112-7.
- 190) Eguchi K, Kario K, Shimada K. Effects of long-acting ACE inhibitor (temocapril) and long-acting Ca channel blocker (amlodipine) on 24-h ambulatory BP in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2001;15:643-8.
- 191) Eguchi K, Kario K, Shimada K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92:621-4.
- 192) Kuroda T, Kario K, Hoshide S, Hashimoto T, Nomura Y, Saito Y, et al. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004;27:15-20.
- 193) McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171-9.
- 194) Kario K, McEwen BS, Pickering TG. Disaster and the Heart: A review of the effects of earthquake-induced stress on cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2003;26:355-67.
- 195) Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Tanabe N, Kikuchi S, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 2002;106:1229-36.
- 196) 荻尾七臣, 太田雄三, 井宮雅宏, 大橋高明, 小山幹人, 松尾武文. 阪神・淡路大震災における心血管系疾患の発症要因とその予防についての提言: 地元医療機関よりの調査報告. *へき地医療の体験に基づく学術論文集* 1995;4:1-6.
- 197) Kario K. Earthquake-induced cardiovascular disease and related factors. *J Epidemiol* 1997;7:179-80.
- 198) 荻尾七臣. 医学と医療の最前線: 阪神淡路大震災時にみられた心血管系疾患の成因解析-高齢化社会における急性ストレスのインパクト-. *日本内科学会誌* 2000;89:1194-205.
- 199) Kario K, Ohashi T. A follow-up study on cardiovascular disease at the time of the Hanshin-Awaji Earthquake: A survey conducted by Tsuna District Medical Association and a recommendations for medical services at disaster. Final report of

- the research project on a study on the health and prospective medical assistance for affected persons. Kita E editor. The Ministry of Health and Welfare Government of Japan; 1996. p. 191-201.
- 200) Kario K, Ohashi T, on behalf of the Tsuna Medical Association. Increased coronary heart disease mortality after the Hanshin-Awaji earthquake among the older community on Awaji Island. *J Am Geriat Soc* 1997;45:610-3.
- 201) Kario K, Ohashi T, on behalf of Tsuna Medical Association. After major earthquake, stroke death occurs more frequently than coronary heart disease death in very elderly subjects. *J Am Geriat Soc* 1998;46:537-8.
- 202) Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, Pauzner H, Chetboun I, Arbel Y, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991;338:660-1.
- 203) Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by earthquake. *N Engl J Med* 1996;334:413-9.
- 204) Saito K, Kim JI, Maekawa K, Ikeda Y, Yokoyama M. The great Hanshin-Awaji earthquake aggravates blood pressure control in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:217-21.
- 205) Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Yoshimi H, Takishita S. Effect of the Hanshin-Awaji earthquake on home blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:222-5.
- 206) Kario K, Matsuo T, Shimada K, Pickering TG. Factors associated with the occurrence and magnitude of earthquake-induced increases in blood pressure. *Am J Med* 2001;111:379-84.
- 207) Kario K. Management of high casual blood pressure in a disaster situation: The 1995 Hanshin-Awaji earthquake. *Am J Hypertens* 1998;11:1138-9.
- 208) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Yamamoto A, Shimada K. Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive patients: Possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:926-33.
- 209) Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The Lexicon of a New Frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.

家庭血圧測定法—最近の指針について

柴崎誠一* 松井芳夫* 荻尾七臣**

はじめに

近年、多くの研究によって外来随時血圧よりも家庭血圧の有用性が声高に謳われてきている^{1,2)}。外来随時血圧は月に2回程度の受診時に数回測定された血圧であり、食事、喫煙、労働、睡眠状況、白衣現象、内服の有無、測定時間等の多くのバイアスによって修飾されたものである。一方、家庭血圧は外的環境を比較的一定にした条件下で測定することによって、外来随時血圧と比較し、正確性や再現性^{3,4)}、さらには薬効評価などに期待が持てる。

現時点では世界において日本が最も家庭血圧計の普及率が高いといわれており、既に3,000万台が各家庭にあると考えられている。しかし、家庭血圧測定の利点であり、問題点でもあるのはその測定が患者自身に委ねられていることである。したがって、その測定方法を間違えれば、利点が一転して欠点となり得る危険性を孕んでいるのである。本稿では家庭血圧測定法を中心に最新の知見を踏まえて解説していく。

1. 家庭血圧測定の意義

家庭血圧が外来随時血圧と比べて大きく異なるのは、その測定環境が比較的統一された条件下であり、測定者は医師や看護師ではなく患者自身であることである。これらの特徴が家庭血圧測定の意義を生み出している。

意義としてまずあげられるのは、患者が日常の多くを過ごす環境下での測定値を知ることができる点である(表1)⁵⁾。しかも、医師ではなく患者自身が測定するので、白衣高血圧を評価するのにも非常に有効となる^{6,7)}。また、統一条件下に測定された血圧値は再現性や平均値への信頼性にも優れている^{3,4)}。さらに、最近になり、降圧治療を受

けている高齢高血圧患者で心血管事故を予測するには、外来随時血圧よりも家庭血圧のほうが有用であることが報告された⁸⁾。

これまでの研究で、診察室で高血圧を呈しているが家庭では正常血圧である白衣高血圧は予後良好で、逆に家庭では高血圧を呈しているが診察室では正常血圧である仮面高血圧は予後不良なことが報告されている^{9,9)}。Bobrieら¹¹⁾は、治療中の高齢高血圧患者において、全体の13%が白衣高血圧であり、逆に全体の9%が仮面高血圧であったと報告しており、外来随時血圧だけではこれらの病態をとらえることは困難で、日常臨床における家庭血圧測定の導入を推奨している¹¹⁾。同様に外来随時血圧よりも家庭血圧のほうが心血管系事故の死亡率や、臓器障害発症の予測能が高いとの報告は他にもあり^{10,12)}、家庭血圧を実地臨床の場に導入することによってより正確な高血圧の診断がなされることが期待される。

さらに、自分自身で血圧を測定することによって、医師とともに降圧治療に参加しているという意識が芽生える。そのために外来受診や降圧薬内服のコンプライアンスが改善される。私見では、血圧だけに留まらず自分の健康状態全般に対しての関心が高まることを経験している。

また、頭痛やふらつきといった家庭での自覚症状と血圧の関係のある程度捕らえることが可能であり、個々の症例に即した血圧管理が可能になる。

2. 家庭血圧測定法の実際

2003年に日本高血圧学会より「家庭血圧測定条件設定の指針」が発表された¹³⁾。表2にこれを簡単にまとめたものを示す。この指針に沿って各項目を国内、国際的なそれぞれの観点から考察してみる。

*町立美和病院内科(山口県) **自治医科大学循環器内科

表1 家庭血圧測定の意義

1. 日常生活における血圧値とその変化がわかる	一定条件下での繰り返し測定が可能 白衣高血圧の診断, 降圧治療の決定
2. 再現性や平均値への信頼性に優れる	高血圧の薬物および非薬物療法の評価 高血圧の臓器障害, 予後との関連
3. 高血圧治療へのコンプライアンスを高める	
4. 自覚症状と血圧との関係性を評価できる	

表2 家庭血圧の測定条件(日本高血圧学会作業部会)

1. 装置	上腕カフ-オシロメトリック法
2. 測定条件	朝: 起床後1時間以内 座位(椅子, 正座, 胡座いずれでも), 1~2分の安静後 排尿後 服薬前 朝食前 晩: 就眠直前 座位, 1~2分の安静後
3. 測定頻度, 期間	朝, 晩それぞれ少なくとも1回の測定, できるかぎり長期間の測定。
4. 記録	測定された値は選択することなくすべて記録する。

1) 装置

現在まで血圧測定には水銀血圧計, アネロイド血圧計, 電子血圧計が用いられてきた。今日ではその中でも操作の容易な電子血圧計が一般的に普及している。電子血圧計の測定法には大きく分けてマイクロフォン法とオシロメトリック法の2つが存在する。マイクロフォン法はコトコフ音をマイクロフォンで捕らえる方法であり, 本来のコトコフ音法により忠実ではあるが, カフの位置による誤差が大きく, また周囲の雑音の影響を受けやすく普及には至らなかった。本邦の指針では聴診法で裏づけを得たカフ-オシロメトリック法に基づいた血圧計の使用が推奨されている。The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC7)¹⁰⁾やWHO/ISHのガイドライン¹⁴⁾では装置に関する推奨は明示されていない。欧州高血圧学会(ESH)では血圧計の精度に関する調査を行い, 21製品の検定結果を示し, オムロン社製の5製品を“推奨可”としている¹⁵⁾。

2) 測定部位

血圧の測定部位として使用されているのは, 上腕, 手首, 指の3部位である。手首や指用の血圧計は着脱が非常に簡便であり, 携帯性にも優れている点が家庭血圧計普及の一端を担ったことに疑う余地はない。しかし, 指基部の血圧は上腕とは生理的に異なること, 測定部が必ずしも心臓の位置にあるとは限らないこと, 寒冷により末梢血管がスパズムの影響を受けることなど, 多くの誤差を生じる要因が内在している。同様に, 手首での測定も高さによる誤差の問題, 骨, 腱, 血管の解剖学的な関係などから誤差を生じる要因が多い。実際に, 厚生省(現厚生労働省)研究班の結果でもその精度は上腕, 手首, 指の順であった¹⁰⁾。JNC7でも指用は正確とはいえない⁶⁾と明記されており, WHO/ISHガイドラインでも指用と手首用は使用すべきではない¹⁴⁾としている。ESH-ESCガイドラインでも上腕用は推奨できるが手首用のものは推奨できないと発表している¹⁶⁾。したがって, 本邦だけでなく世界的にも上腕での測定が推

奨されているといえる。

測定部位のもう1つの問題点は左右どちらの腕で測定すべきかである。家庭での自己測定では一般的に利き腕の反対側で測定してくる患者が大部分を占める。本邦の指針では測定腕を一定にすべきである¹⁹⁾とだけ記載してある。しかし、ここで考えてみてほしい。診察室で血圧を測定するときに患者が差し出す腕は利き腕のことが多いことに気づかないだろうか？ また、携帯型血圧測定は利き腕の反対側で行うことが多く、したがって、外来随時血圧、家庭血圧、24時間血圧をより一定の条件で比較検討するためには利き腕の反対側の測定を推奨している報告もある¹⁹⁾。

3)測定条件

一定条件下での測定が良好な再現性や予後との相関を生み出すため、測定条件は家庭血圧測定法の最も重要な心臓部といえる。それだけに異論も多い。本邦の指針では朝と夜の2時点での測定が基本で、朝は起床後1時間以内、座位で1～2分の安静後、排尿後、服薬前、朝食前の測定、夜は就眠直前に座位で1～2分の安静後の測定を推奨している¹⁹⁾。

世界のガイドラインと比較しても朝と夜の2時点での測定に異論はない。国際コンセンサス会議の自己血圧測定ガイドライン¹⁹⁾でも、Pickeringによる自己血圧測定マニュアル²⁰⁾においても朝と夜の測定を推奨している。その理由として、未治療時では1日の血圧変動が検出でき、治療中の患者においては、朝の降圧薬服用前の測定値はtrough効果を、夜の測定値はpeak効果をだまかに示しているからとされている。

測定体位は、他の多くのガイドラインなどで、座位が同様に推奨されている^{6, 13, 19-21)}。本邦のガイドラインでは、座位に関する詳細な規定はなされていないが、同じ座位でも背もたれのない椅子を用いると、背もたれのある椅子を用いた時と比べて、測定値が高くなる²²⁾との報告もあり、今後より詳細な条件設定が必要になるかもしれない。世界のガイドラインでは測定前の安静時間に関し

て5分間を推奨している¹⁹⁻²¹⁾点で本邦の指針とは異なっている。後にも述べるが、最近の家庭血圧を用いた主たる研究では座位で5分間安静の後に測定された血圧値で論じられている¹²⁾。それらの結果を日常臨床に応用するためにも安静時間は5分間が最善とも考えられるが、コンプライアンスの低下が懸念される。

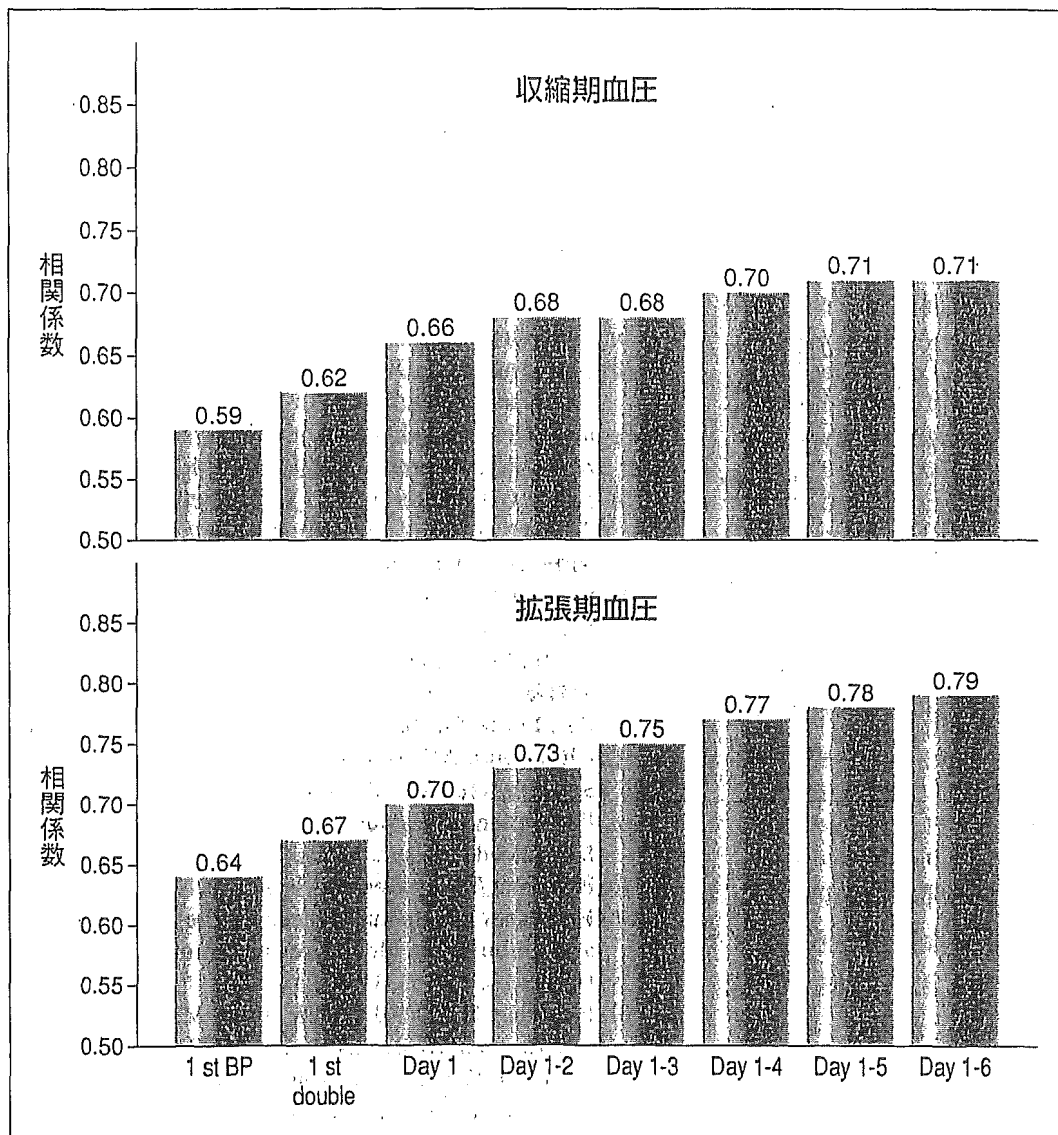
食事が血圧に及ぼす影響に関しても報告がある。食後3時間は脈拍数の増加と拡張期血圧の低下を認めるが、収縮期血圧は変化しないことが報告されている²³⁾。しかし、高齢高血圧患者においては食後に血圧低下を認めることが報告されている²⁴⁾。食後の低血圧は内臓血管の拡張により生じることが考えられており、高齢者のような圧受容体反射の低下、心機能の低下を有する症例に起こりやすい。日常診療においては高齢者も多く含まれており、測定を食前と規定することが必要だと思われる。

4)測定回数、測定期間

測定回数、測定期間に関しても非常に異論が多い。本邦の指針では、以下のように推奨している。1機会の測定回数は少なくとも1回とする。家庭血圧はできるだけ長期間測定することが望ましいが、無治療の観察期では軽～中等症高血圧の場合、1週間に5日以上測定し、1～2週間継続する。安定期では1週間に3日以上測定をする。薬剤変更期では1週間に5日以上測定する。

しかし、Pickeringによる自己血圧測定マニュアル²⁰⁾では1週間に3日間、朝と夜それぞれの測定機会に連続して3回測定し、少なくとも2週間は継続して行うことを推奨している。同マニュアルでは、薬剤が十分な降圧効果を発現するまでに要する期間は薬剤により異なるため、治療効果を明らかにするために最低3週間の投与が必要であり、血圧測定は投与期間の最後の2～3日のみでよいとしている。国際コンセンサス会議の自己血圧測定ガイドライン¹⁹⁾では朝夕2回ずつ少なくとも労働日に3日以上測定することを勧告している。

朝夕それぞれ2回ずつ6日間測定した家庭血圧



1st BP: 初日の朝1回のみの測定値
 1st Double: 初日の朝, 連続2回測定値の平均
 Day 1: 朝, 夜測定されたすべての値の平均
 Day 1-2 to Day 1-6: 測定された日までのすべての血圧値の平均

図1 家庭血圧測定値と24時間血圧値との相関係数

を24時間血圧と比較した報告がある²⁵⁾。図1に示す通り、朝1回のみの測定値よりも朝、連続2回のほうが24時間血圧との相関は高い。また、測定日数が増えるたびにその相関も高くなっていることがわかる。

先にも述べたが、外来随時血圧に比べて家庭血圧の心血管事故の予測能が高かった²¹⁾ことや外来随時血圧より家庭血圧を基にしたほうがより血圧コントロールが良好でコストも低かった²²⁾ことが報告された。これらの、ごく最近発表された2つの大規模研究における家庭血圧の測定条件、回数とともに、①座位で5分安静の後、②朝夕それぞれ

れ連続3回測定(1日6回測定)、③測定期間はそれぞれ4日と1週間でその平均値を用いている。このことから考えても家庭血圧測定法の国際的コンセンサスは本邦のものとは少しギャップがあることがわかる。このような報告の結果を日常臨床に適用するには、本邦においても国際的な基準に準拠することが望ましいとも思われる。

さらに、測定期間に関して最近のOhkuboら²⁶⁾の報告によると測定期間が1~14日間において長ければ長いほど脳卒中発症の予測能が上昇することが明らかとなり、今後は2週間以上の測定が推奨されることも考えられる。

5) 記録

本邦の指針では、測定された家庭血圧は、選択されず、すべてが記録されることが望ましいとしている。実地臨床の場において家庭血圧を記録してきた患者に詳しく尋ねると「低くなるまで測定して一番低い測定値を記載した」と答える人が少なくない。こうした患者による選択バイアスの効果をより小さくするために、メモリー機能の搭載された血圧計が推奨される。Bachmannら²⁷⁾は血圧計によって自動的に記録された測定値のほうが、患者のみに転記させてくるよりも正確であると報告している。また、彼らは過少申告、過大申告のどちらの傾向も認めなかったと報告しており、今後はメモリー機能の内蔵された血圧計の普及もさることながら、高齢者に配慮した転記ミスの少なくなる、よりわかりやすい血圧計の開発も期待される。

おわりに

これまで家庭血圧測定法を本邦の指針に沿って述べてきた。今日ではさまざまな機関からのガイドラインが発表され、多くの機会であふれるようになり、頻回に目にするようになった。しかし、ガイドラインが推奨する血圧測定の標準方法に完全に従っているのは医師でさえ少ないと報告されている²⁸⁻³⁰⁾。然るに、患者にこれらすべての方法を遵守させることがいかに困難なことであるかは容易に想像できる。今後、再現性や予後予測能に優れる家庭血圧は、ますます日常診療の場に浸透していくことが期待される。したがって、家庭血圧の精度を高めつつ、患者が理解しやすい測定法の確立が求められるであろう。

われわれは最も異論の多い点である、1機会における何回目の血圧値が、さらにはそれらの血圧の平均値のどれが、高血圧性臓器障害とより関連するのか(横断研究)、またそれらを実際に予測し得るのか(前向き研究)について検討していく予定である。

今後、さらなる検討を積み重ね、精度の向上、

臓器障害、予後との関係が明らかにされてくれば家庭血圧測定は高血圧診療に決して欠かせない手段になってくるであろう。

<文 献>

- 1) Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al : Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 291 : 1342-1349, 2004.
- 2) Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al : Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office : a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 : 955-964, 2004.
- 3) James GD, Pickering TG, Yee LS, et al : The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension*, 11 : 545-549, 1988.
- 4) Sakuma M, Imai Y, Nagai K, et al : Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens*, 10 : 798-803, 1997.
- 5) 河野雄平 : 外来における家庭血圧測定の意義. *Ther Res*, 19 : 60-64, 1998.
- 6) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al : The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 289 : 2560-2572, 2003.
- 7) Pickering TG : American Society of Hypertension Ad Hoc Panel : Recommendations for the use home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*, 9 : 1-11, 1995.
- 8) Pickering TG, Davidson KW, Rafey M, et al : Masked hypertension. *Hypertension*, 40 : 795-796, 2002.
- 9) Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, et al : Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*, 107 : 1297-1302, 2003.
- 10) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al : Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement : a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*, 16 : 971-975, 1998.
- 11) Abe H, Yokouchi M, Nagata S, et al : Relation of office and home blood pressure to left ventricular hypertrophy and performance in patients with hypertension. *High Blood Press*, 1 : 279-285, 1998.
- 12) Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, et al : What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension*, 6 : 574-578, 1984.
- 13) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, et al : Japanese Society of Hypertension (JSH) Guidelines for Self-Monitoring of Blood Pressure at Home. *Hypertens Res*, 26 : 771-782, 2003.
- 14) World Health Organization, International Society Of Hypertension Writing Group : 2003 World Health

- Organization (WHO), International Society Of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 21 : 1983-1992, 2003.
- 15) O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al : Blood pressure measuring devices : recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*, 322 : 531-536, 2001.
 - 16) 石井當男 : 血圧測定条件を考慮した降圧療法の研究. 平成5年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集. p277-292, 国立循環器病センター, 大阪, 1993.
 - 17) Guideline Committee : 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of aetrial hypertension. *J Hypertens*, 21 : 1011-1053, 2003.
 - 18) O'Shea JC, Murphy MB : Ambulatory blood pressure monitoring : which arm ? *J Hum Hypertens*, 14 : 227-230, 2000.
 - 19) Asmar R, Zanchetti A : Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring : a summary of the first international consensus conference. *J Hypertens*, 18 : 493-508, 2000.
 - 20) Pickering TG : Clinicians's Manual on Self-Monitoring of Blood Pressure, Science Press, London, 1997.
 - 21) O'Brien E, Pickering TG, Asmar R, et al : Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*, 7 : 3-17, 2002.
 - 22) Cushman WC, Cooper KM, Horne RA, et al : Effect of back support and stethoscope head on seated blood pressure determinations. *Am J Hypertens*, 3 : 240-241, 1990.
 - 23) 阿部 功 : 血圧モニタリングの臨床, 川崎晃一編, p39, 医学書院, 東京, 1993.
 - 24) Jansen RW, Lipsitz LA : Postprandial hypotension : epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med*, 122 : 286-295, 1995.
 - 25) Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, et al : Self-monitoring of blood pressure at home : how many measurements are needed ? *J Hypertens*, 16 : 725-731, 1998.
 - 26) Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al : How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk ? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens*, 104 : 1099-1104, 2004.
 - 27) Bachmann LM, Steurer J, Holm D, et al : To what extent can we trust home blood pressure measurement ? A randomized, controlled trial. *J Clin Hypertens*, 412 : 405-407, 2002.
 - 28) Graves JW, Sheps SG : Does evidence-based medicine suggest that physicians should not be measuring blood pressure in the hypertensive patient ? *Am J Hypertens*, 17 : 354-360, 2004.
 - 29) 浅井康博, 川本龍一, 名郷直樹, ほか : 診療所医師の血圧測定法. *日本公衆衛生誌*, 47 : 326-336, 2000.
 - 30) Wingfield D, Pierce M, Feher M : Blood pressure measurement in the community : do guidelines help ? *J Hum Hypertens*, 10 : 805-809, 1996.

家庭血圧による早朝高血圧の診断と意義

石川譲治* 荻尾七臣*

はじめに

心血管イベントは、朝方に多いことが報告されており¹⁾、早朝の血圧は心血管イベントの発症と関連があると考えられている²⁾。近年、家庭血圧計が広く普及し、容易に早朝血圧が測定されるようになり、家庭血圧測定が優れた予後の指標であることが明らかになっているが³⁾、家庭血圧測定による早朝高血圧の診断や治療に関するエビデンスは少ない。そのため、家庭血圧でいかに早朝高血圧を評価し、日常臨床に生かしていくかという問題を現在のエビデンスとともに記載する。

1. 家庭血圧における早朝高血圧の定義

早朝血圧は、起床後1時間以内に排尿後、内服や朝食前に座位で測定することにコンセンサスが得られているが、早朝血圧の正常値を明確に示したものはない。米国におけるガイドライン⁴⁾では、家庭血圧は早朝および就寝前に複数回測定を行い、その平均値を家庭血圧の値とすることが示されており、そのカットオフ値を135/85mmHgと規定している。その一方、日本高血圧学会の家庭血圧測定条件設定作業部会が示したガイドライン⁵⁾においては、早朝の少なくとも1回の血圧測定をもって家庭血圧とし、135/85mmHgをカットオフ値としている。

地域一般住民を対象とした大迫研究⁶⁾によって、家庭血圧測定による早朝血圧レベルが優れた予後の予測因子であることが示されている。さらにわれわれは、24時間血圧モニタリングを用いた血圧モーニングサージ(起床後2時間以内の収縮期血圧の平均値-夜間3点の収縮期血圧を平均した最小値)(図1)が、55mmHg以上であった患者が脳卒中のリスクであったことを報告している⁷⁾。この研究において、家庭血圧の測定時刻である早朝

の血圧から就寝前の血圧を引いた差(ME差)が20mmHg以上であった患者においても、脳卒中のリスクが高く(表1)⁸⁾、われわれは血圧を家庭血圧において、早朝血圧と就寝前血圧の平均値(ME平均)が135mmHg以上でかつME差が15~20mmHg以上ある群を、家庭血圧測定における早朝(優位)高血圧とすることを提案している(図2)⁹⁾。

2. 家庭血圧における早朝高血圧の診断

近年、診察室では血圧が正常(140/90mmHg未満)であるにもかかわらず、24時間血圧モニタリング(ABPM)において診察室以外の血圧が高値である仮面高血圧¹⁰⁾が注目されており、その臓器障害や予後との関連が報告されている^{10,11)}。血圧の日内変動において早朝血圧が最も上昇している場合が多いため、仮面高血圧の多くは仮面早朝高血圧である。

すべての患者に対してABPMを行うことは困難であるため、早朝血圧は家庭血圧計でまずスクリーニングされる。家庭血圧計による血圧測定は容易で、一定の条件下で測定されることから再現性があることが利点である。しかし、現時点の家庭血圧に関する問題点として、自己測定できない患者がおり、また測定条件にコンセンサスが得られていない点などがある。最近われわれは、これらの問題を解決する統合プログラムを搭載した家庭血圧計の開発に取り組んでおり、それを利用した臨床研究を実施している。

家庭血圧においても、診察室の血圧と同様に測定方法や回数によって値が変化することが報告されている¹²⁾。Stergiouら¹³⁾の報告によれば、家庭血圧は14日間連続測定を行っても、各測定間の血圧の差は徐々に平均値に収束はするものの消失しない。そのため、家庭血圧においても、早朝血圧を評価する際には、複数回を複数日にわたって測

*自治医科大学循環器内科

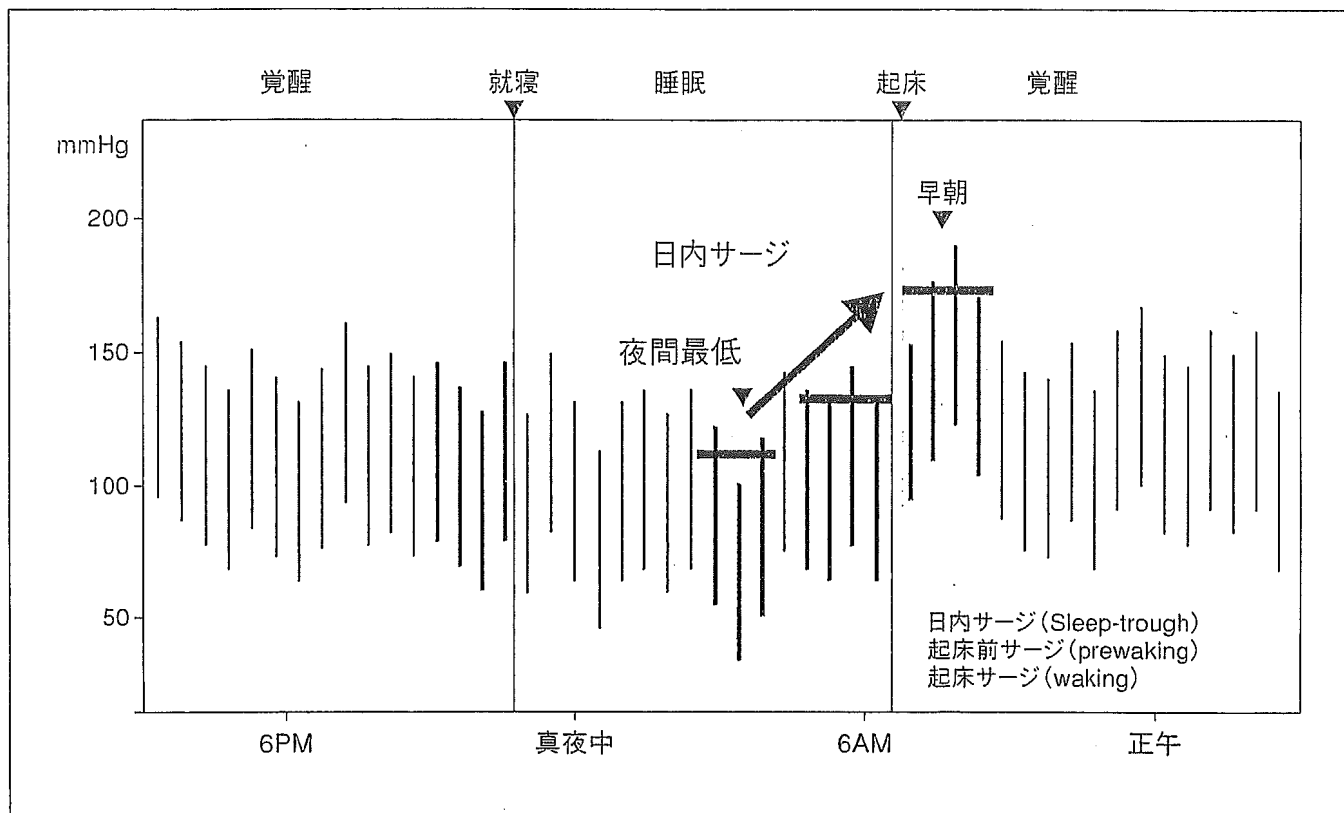


図1 血圧モーニングサージの定義(文献2より一部改変)

表1 朝および就寝前の血圧(24時間血圧モニタリングにおける)のリスク(文献7より一部改変)

収縮期血圧 (10mmHG増加)	相対リスク (95%信頼区間)	p値
ME平均	1.41(1.19~1.67)	0.0001
MEサージ	1.24(1.08~1.42)	0.0025

高血圧患者519名
Cox回帰分析で年齢、性別、BMI、喫煙、糖尿病、高脂血症、無症候性脳硬塞、降圧療法を補正

定を行うことが必要である。

3. 早朝高血圧の種類

早朝高血圧は大きく分けて、下記の2つの種類に分けられる。1つは、夜間高血圧が持続して早朝高血圧を示す群と夜間血圧が低下しているにもかかわらず早朝に血圧が急に上昇(サージ)するタイプである(図3)²⁾。24時間血圧モニタリングによる報告では、夜間血圧が臓器障害や心血管イベ

ントと関連していることが明らかになっているが^{14,15)}、こういった患者には、治療中の高血圧患者、糖尿病、睡眠時無呼吸症候群などが多いとされている。また、われわれは早朝血圧サージ群も脳卒中のリスクであることを報告しており²⁾、このような血圧変動を示す患者では、大血管系の硬化、圧受容体反射障害の見られる患者が多いとされている。現在のところは、特殊な睡眠中の血圧も測定可能な家庭血圧計を除いては、現状では家

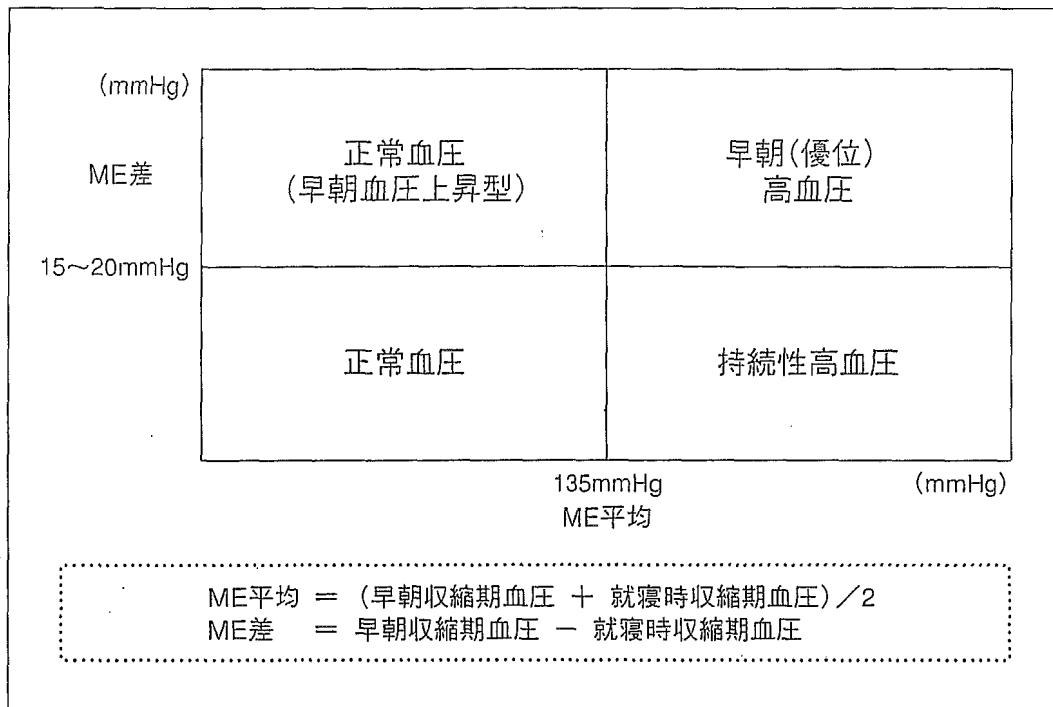


図2 家庭血圧を用いた早朝高血圧の定義(自治医大案)

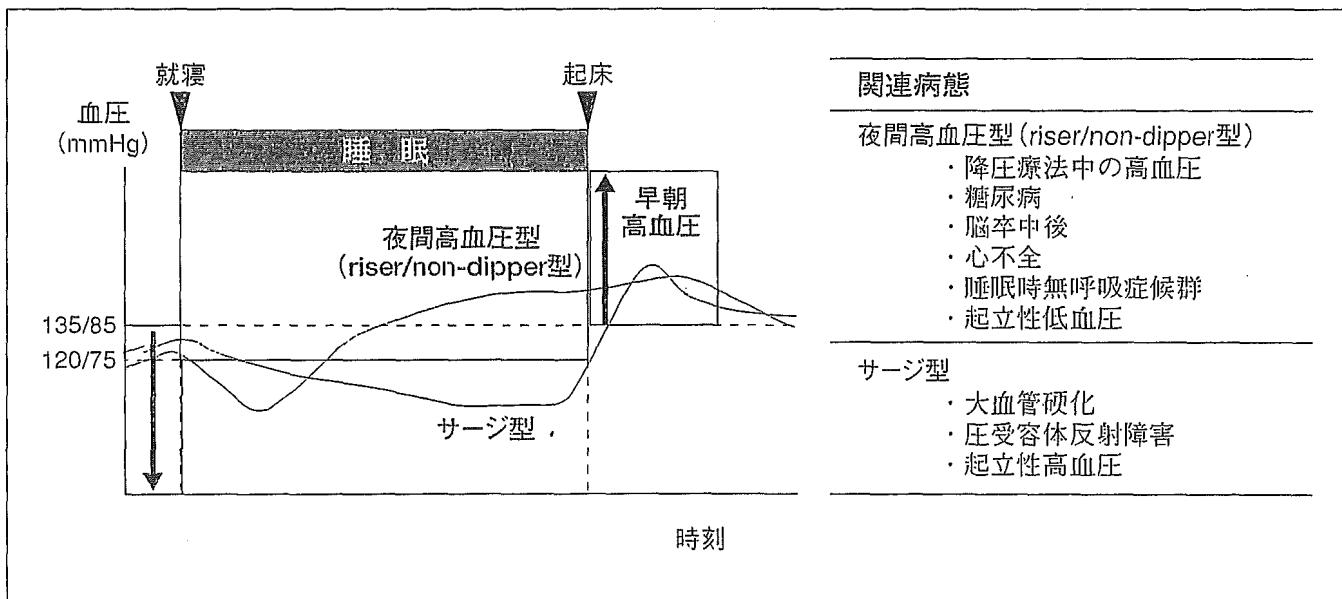


図3 早朝高血圧の2つのタイプ(文献8より)

庭血圧測定のみではこれらを鑑別することは困難であり、鑑別のためには24時間血圧モニタリングによって行うことが必要である。

4. 早朝高血圧の臓器障害、予後、治療

家庭血圧測定によって得られた早朝血圧は、心

肥大¹⁰⁾、微量アルブミン尿¹¹⁾といった臓器障害と関連していることが報告されている。また、地域住民を対象としたコホート調査である大迫研究において、家庭血圧計による早朝血圧が死亡や脳卒中の発症の予測に優れていることも報告されている¹²⁾。そのため、家庭血圧による早朝高血圧の診

断がリスクの層別化に有用性であることは明らかである。

しかしながら、早朝高血圧のコントロールは困難を要する。われわれは、治療中の高血圧患者の約1/4は診察室血圧が良好にコントロールされていたにもかかわらず、早朝の血圧が十分にはコントロールされていないことを報告している⁷⁾。

早朝高血圧のコントロールの方法として、2つの方法が考えられる。長時間作用型の降圧薬を使用する場合と、早朝血圧をターゲットに就寝前に降圧薬を使用する場合である。近年、1日1回投与型の降圧薬が使用される頻度が高いが、朝食後1回の内服のみの場合、翌朝まで降圧作用が持続していない可能性がある¹⁸⁻²⁰⁾。そのため、できるだけ半減期の長い薬剤を投与するとともに、朝と夕(または眠前)に分割して投与するなどの工夫が必要である。また、早朝血圧は α 交感神経に大きく依存しているため、就寝前に長時間作用型の α 遮断薬であるドキサゾシンの投与などが早朝高血圧のコントロールに有用性であることが報告されている^{21, 22)}。ただし、早朝の血圧を135/85mmHg以下にコントロールしようとした場合、就寝前や診察室での血圧が下がりすぎてしまう場合もある。そのため、早朝高血圧のコントロールにおいても、他の時間帯の血圧にも注意をしながら投薬を検討していく必要がある。

おわりに

家庭血圧による早朝高血圧の診断と意義、さらには治療について記載した。家庭血圧は高血圧の24時間を通じた厳格なコントロールにおいて、非常に有用な重要な情報をもたらしてくれる。しかし、家庭血圧にても発見できない、24時間血圧モニタリングにおいてのみ検出される仮面高血圧も存在する。血圧の変動性の大きい患者や職場でのストレスなどで血圧が上昇するストレス性高血圧や夜間高血圧がそれに相当すると思われる。これらの患者の病態、予後、治療についてはまだまだ不明な点も多く今後の課題である。重要な点は、

24時間を通じた血圧コントロールであり、患者それぞれの病態に合わせて治療を選択していく必要があると思われる。

<文 献>

- 1) Muller JE, et al : Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*, 79 : 733-743, 1989.
- 2) 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 : 1401-1406, 2003.
- 3) Bobrie G, et al : Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 291 : 1342-1349, 2004.
- 4) The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, 289 : 2560-2572, 2003
- 5) Imai Y, et al : Japanese Society of Hypertension (JSH) Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home. *Hypertens Res*, 26 : 771-782, 2003.
- 6) Ohkubo T, et al : Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement : a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*, 16 : 971-975, 1998.
- 7) Kario K, et al : Morning blood pressure surge and the risk of stroke. *Circulation*, 108 : 110-111, 2003.
- 8) Kario K : Time for focus on morning hypertension : pitfall of current antihypertension medication. *Am J Hypertens*, 2004 (in press).
- 9) Pickering TG, et al : Masked hypertension. *Hypertension*, 40 : 795-796, 2002.
- 10) Liu JE, et al : cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*, 131 : 564-572, 1999.
- 11) Bjorklund K, et al : Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*, 107 : 1297-1302, 2003.
- 12) Parati G, et al : Self blood pressure measurement at home : How many times ? *J Hypertens*, 22 : 1075-1079, 2004.
- 13) Stergiou GS, et al : Self monitoring of blood pressure at home : how many measurements are needed ? *J Hypertens*, 16 : 725-731, 1998.
- 14) Staessen JA, et al : Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in old patients with systolic hypertension. *JAMA*, 282 : 539-546, 1999.
- 15) Ohkubo T, et al : Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am*

-
- J Hypertens, 10 : 1201-1207, 1997.
- 16) Kuwajima I, et al : Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients : relation to arising time. Am J Hypertens, 8 : 29-33, 1995.
 - 17) Kamoi K, et al : Usefulness of home blood pressure measurement in the morning in type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 25 : 2218-2223, 2002.
 - 18) Eguchi K, et al : Comparison of valsartan and amlodine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. Am J Hypertens, 17 : 112-117, 2004.
 - 19) Eguchi K, et al : Comparison of candecartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol, 92 : 621-624, 2003.
 - 20) Morgan TO, Anderson A : Different drug classes have variable effects on blood pressure depending on the time of day. Am J Hypertens, 16 : 46-50, 2003.
 - 21) Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P : Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. Hypertension and Lipid Trial Study Group. Am J Hypertens, 7 : 844-847, 1994.
 - 22) Kario K, Thomas GP, Hoshida S, et al : Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease : role of the alpha-adrenergic sympathetic nervous system. Am J Hypertens, 17 : 668-675, 2004.

〈19ページからのつづき〉

- 15) Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, et al : Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am Heart J, 123 : 1307-1311, 1992.
- 16) Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al : Masked hypertension. Hypertension, 40 : 795-796, 2002.
- 17) Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al : Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension : Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation, 104 : 1385-1392, 2001.
- 18) Gosse P, Cipriano C, Bemurat L, et al : Prognostic significance of blood pressure measured on rising. J Hum Hypertens, 15 : 413-417, 2001.
- 19) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. Circulation, 107 : 1401-1406, 2003.
- 20) Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, et al : Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients : relation to arising time. Am J Hypertens, 8 : 29-33, 1995.