

ように個人のドクターの判定だと客観性の問題が残るのではと思うのですが。それに比べるとエコーは、内・中膜肥厚の問題は難しそうですが、プラークはどうでしょうか。

[荊尾] 「ある」、「なし」のレベルならいいですが、全部の個数それを定量評価しようと思ったら、かなり難しいですね。

[中村] 関川暁先生（ピッツバーグ大学）との共同研究では、EBCT（electron beam computed tomography）と頸動脈エコーで初期の動脈硬化を見つけようと、日米で40歳代の男性各100人そして200人、今300人を対象として検査しました。

その頸動脈エコーはアメリカのスタンダードで、機械は日本製の古い機械なのですが、いろいろ厳しい要求がされていて、その臨床テストに合格した医者ないし技師でないとこの共同研究に加われない。その研究が要求するところを撮ろうとすると、症例1人あたり20～30分かかりました。全部デジタル化して自動解析、平均の動脈内膜の厚さを見るという、研究に使えるくらいのかかなりの精度をもっています。そこまでいくと大したものだと思うのですが。スクリーニングでかなり重症のものだったらあっという間にわかります。

[上島] 今のお話のように、疫学研究で「日米の内・中膜肥厚がどれくらい違うか」とか「プラークがどれくらい質的、量的に違うか」というものだと、非常に高度な標準化をしないとlaboratoryのバイアスがかかる。それから個人のドクターのバイアスもかかる。ランダムエラーはよいとしても、バイアスがかかる。そういう意味で非常に高度な標準化が必要でしょうが、実際の臨床の場では、たくさんの病院がある中でそういう必要性というのは乏しいわけですよ。いかに見逃さないように検出して、最低必要限度の情報を引き出すかということです。それだといえるということですか。

[中村] 5～10分で実際に見つけていますね。

[上島] 技師さんレベルの手技の標準化とか訓練はもちろんいると思いますが。

[荊尾] そうですね。プラークでも「1個」、「2個」、「3個」…、と全部見つけようと思ったら大変ですが、「1個」、「2個」、「それ以上」であれば。

[上島] それでも非常に有用ではあると思います。そういうことですか。

[中村] はい、そうです。

[上島] もう1つ、内頸動脈の粥状硬化が進んで、それが血栓として飛んだり、プラークが飛んで、いわゆる大梗塞が起こるようなものは、日本では欧米に比べて少ないと思うのですが。今、言われてたのは、その大梗塞が起こるだけではなくて、日本の脳卒中の特徴であるラクナ梗塞もそれと関係していると考えてよろしいでしょうか。

[荊尾] その辺は難しいですね。基本的にはラクナ梗塞でも本当の細動脈だけに出ているというのではないので。特に多発化している部分、ちょうど中大脳動脈（middle cerebral artery；MCA）の水平部などがMRAでわかるのです。見ますとゴツゴツしているのです。きれいな状況で1個だけラクナがある。そのようなpureなものは高齢者でもそんなにありません。やはりいくつかあって、それには脳内主幹動脈もゴツゴツしているし、頸動脈にプラークもあるということなのです。本当に細い細動脈硬化だけが起きているというタイプのラクナ梗塞はそれほどなくて、もう少し太いレベルの血管でも起こっていて、ラクナ梗塞になるというのが多いのではと思うのです。特に多発化している場合は。

脳卒中でも多発化している場合が一番リスクなのです。1個しかない場合と、2個以上の多発化の脳梗塞になっていたときに、やはり将来の脳卒中リスクにつながっているのは多発化しているほうで、はるかに強いのです。

[上島] なるほど。あともう1点、脳の病変の早期の検出と脳動脈硬化症の早期の検出という意味でNMRのお話でしたが、クラシカルなCTはどうですか。未病として検出する場合に、何か有用な使い方、あるいは診断としての使い方はありますか。

[荊尾] 私は未病として検出する場合には、ないと思



荻尾七臣

(自治医科大学循環器内科学講師)

うのですよね (笑)。

【上島】やはり発症してからですか。

【荻尾】はい。はるかに検出感度が違うのですよね。

【上島】やはりNMRを行うと違うということなんですね。

では次の話題として、「冠動脈の潜在性の動脈硬化をいかに検出するか」ということですが、中村先生、EBCTのお話も出ましたが、いかがでしょうか。

【中村】グループとして見つけるのは、EBCTで「カルシウムスコアが100以上の群は数年以内に心臓のイベントを起こすのが多い」というのはきれいにできていまして、アメリカではこれをビジネス化してスクリーニングに使っているようです。人間ドック用にCTを置いてあるホテルがあります。それで動脈硬化を見つけようと宣伝をすると、たくさんの方が来そうです。確かにグループとしてはAgatston scoreが高い人はイベントを起こします。

また、そうでなくても、今までのマスターダブルや、トレッドミルで変化がある。例えば「9分走れるのなら非常に元気な人だから、その群は滅多にイベントを起こさない」というのはグループとしてあるのですが、「9分走れた人でトレッドミルで心電図変化がなくても次の日に心筋梗塞を起こす」ということが、最近注目されています。不安定プラークが問

題で、それが破裂した。

【上島】そのときに不安定なプラークがあっても、トレッドミルをやっても検出されないことがたくさんありますね。

【中村】不安定プラークの多くは、狭窄をそれほど起こさない。50%くらいの狭窄、あるいはそれ未満の狭窄の不安定プラークでも、破裂した場合にそこで血栓を起こして心筋梗塞になる。数としてはこちらのほうがはるかに多い。心筋梗塞を起こす前段階の冠動脈疾患として、冠動脈造影ではわからないのがかなり多いと米国でも出されていますし、小倉記念病院の延吉正清先生も昔お出しになっていて、50%未満の狭窄、治療の対象とならない冠動脈疾患が、多くあったというのを確認している。

冠動脈造影の何か月か後に心筋梗塞を起こした人は、新たに心筋梗塞を起こした場所の血管というのはわかりますね。その人たちに対して古い、以前に行った冠動脈造影の所見を遡って見ると、ほとんど病変がないところのほうが、後に心筋梗塞責任病変になっていることが多いです。狭窄の強いところでまた心筋梗塞を起こす頻度は高いのですが、心筋梗塞が100人いたら、それは全体としてわずか。というのは、病変の少ないところのほうがはるかに多いわけです。

病理検査などでわかってきましたが、心筋梗塞を起こしやすい動脈硬化巣、vulnerable plaque (不安定化したプラーク) をどうやって見つけるかがかなり大事なことなのでしょう。血管内エコー、あるいは特殊なspectroscopyなど血管内に内視鏡を入れて検討すると、動脈硬化巣をカバーしているキャップというものが薄く、中身の脂の溜まっているところ (lipid core) が大きい、破れやすい箇所を見つけられます。それは内腔の狭窄度とはまったく無関係なので、冠動脈造影をしてもわからない。血管内エコーではわかるが、侵襲的ですね。EBCTでもそれはわからない。

【上島】EBCTでもわからないですか。

【中村】EBCTではグループとして高リスク群はわか

るのですが、よく腎臓内科や糖尿病内科、内分泌内科から紹介を受けて、Agatston scoreが300だから調べてくれと。それで冠動脈造影をしたけれども、何ともないというのがまああるのです。グループとしてはその人たちは危険だけれども、その個人をとったら、別に冠動脈のインターベンション、治療の対象にもならないし、狭窄が全然ない。また、カルシウムがあるプラークというのは不安定かどうかは疑問でかえって安定している、落ち着いたものだ、という意見もあります。

シティマラソンをしているような人が、突然心筋梗塞で倒れるということがあります。シティマラソンをしているのは元気だから、有意狭窄があるのはごくまれです。したがって不安定プラークをもつ人々をどう見つけるかというのが、これからの問題と思うのです。全員に冠動脈内エコーをやるわけにはいかないですから。

【上島】内視鏡をやるわけにもいかないし。

【中村】ええ、冠動脈造影をやっても不正確だと。期待されているのがMRIでしょうか。動物実験などでまだ解像度が悪い、MRIの造影剤を使わないとわからない、ということで実用化されていないと思うのですが、発展が期待されています。

あと造影剤を使いますが、マルチスライスCTでかなりの狭窄がわかるし、多少不安定なプラークがわかる。CTスコアで病巣を見たらスコアが低い。つまり脂が多いというものは、グループとしてはわかるという段階まではきています。例えばmetabolic syndromeの人はリスクは高いでしょうが、ルーチンに非侵襲的にスクリーニングでプラークを見つける方法というのはまだないですね。

【上島】 苧尾先生はいかがですか。

【苧尾】 NYマウントサイナイ医科大学のFuster先生は、今MRIで不安定プラークのところをどう検出するかということにすごく力を入れています。非常に重要だと思います。

【上島】 冠動脈の不安定プラークが非常に大きな心筋梗塞のリスクであるとする、それをいかに検出す

るかという診断技術の開発が望まれるということでしょうか。

【苧尾】 はい。あとマルチスライスCTというのは、結構被曝するのですよね。

【中村】 造影剤に心拍数を落とすためにβ遮断薬も使います。

【上島】 そういう負荷がかかるわけですね。

【苧尾】 ですからMRIは結構期待されていると思います。

【上島】 これはまだ今後の課題ということですが、幸いにしてまだ日本の心筋梗塞の発症率は、欧米の先進国に比べて1/4とか1/5という状況ですからね。でも割合が多くないところで見つけるとなると、また難しい問題が入ってきますよね。

【苧尾】 石灰化の頻度はどうでしたか。欧米人と比べてやはり日本人は少ないものですか。

【中村】 ピッツバーグの40歳と草津の40歳、300人：300人で、石灰化スコアがゼロ以上というのは、日本は15%の人が異常。それに対してアメリカは47%が異常です。

【苧尾】 全然違うのですね。

【中村】 それを説明するリスクですが、コレステロール値は日本のほうが低いということは決してなくて、ひよっとしたら少し高いくらい。LDL-Cが高い。空腹時血糖値もやや高い。

【上島】 ただ、正常範囲内ですけどもね。

【中村】 そしてタバコはよく吸っている。

【上島】 日本のほうが高い。48%くらいですね。

【中村】 血圧も決して低くはない。少し高いか同じくらい。他に日本のリスクが低いというのを説明するのはほとんどないのです。でもBMIは23と27と、はるかに差があります。それとHDL-Cが日本人は高いです。

【苧尾】 あと高感度CRPというのがありますね。

【中村】 測っていますけれども、それが大きな差がなかった。

【苧尾】 え？日本人と差がなかったんですか。

【上島】 日本のほうが少し低いくらいです。自治医大



中村保幸

(京都女子大学家政学部生活福祉学科教授)

のコホートのような差というのはなかった。

【刈尾】 10倍くらい違ったのですが。

【中村】 いや、統計値で差があったくらいです。

【上島】 あのとときの比較は症例数が少なく、100:100くらいですけれども、自治医大に見られるような大きな差はなかった。

【刈尾】 同じ測り方ですか。

【上島】 アメリカでlaboratoryで測っています。

【刈尾】 日本のものを送ってですか。

【中村】 はい、送ってです。

【刈尾】 じゃあ、もう確実ですね。

【上島】 ええ。すべてをone laboratoryで測っています。

【中村】 アディポネクチンも測っています。

【上島】 意外なことにアメリカのほうが若干高いのですが、何倍もということはなかったです。

【中村】 EBCTの差ほどではないのです。

【刈尾】 そうですか。

【中村】 ええ、BMI以外大きな差がなかった。

【刈尾】 自治医大では国際スタンダードのデードベリングの試薬を用い、全国スタンダードのSRLで測ったのですよ。

【上島】 もちろん石灰化スコアの高い人は高い。倍くらいありますね。高感度CRPは0.91mg/Lと0.43mg/L

です。有意差になっていますね。でも10倍とかはないですね。

結局わかったのは、40歳代の男性では、いわゆるクラシカルなリスクファクター—HDLや肥満度を除いて—、それが日本のほうが悪いか同等であるにもかかわらず、EBCTでの石灰化スコアのprevalenceははるかにアメリカのほうが高い。

【刈尾】 そうですか。それはものすごく貴重な研究ですね。

【中村】 そのEBCTの違いは頸動脈エコーの違いにもパラレルに出ていますので、EBCTは先ほど言ったようにいろいろな問題がありますが、頸動脈エコーの差は信頼できると考えます。

【刈尾】 それはブランクですか。それともIMTですか。

【中村】 IMTです。

【上島】 結局は同じlaboratoryで同じ機械で読んでいるからですね。

【中村】 30分かけて、検出機種が一緒で、ブラインド検査です。

【刈尾】 それはすごい貴重なデータですね。

【上島】 そういう意味では、populationは日本の代表では決してないけれども、少なくとも血清総コレステロール値からすると、だいたい日本の平均的集団と考えてよいですね。220mg/dLくらいコレステロールレベルがありますから。

【中村】 ランダムに選んで、電話をかけて、4割でしただけ。

【上島】 5割近くが来てくれた。

【刈尾】 すごくきちんとした研究ですね。

【上島】 ということで、まだなぜかということはいわからないですね。

【中村】 これにやがてハワイの日系人も加わって検査できると思いますので。

【刈尾】 環境因子か遺伝子かがわかりますね。

【中村】 そうですね。将来、環境因子が重要という結論になるのでしょうか。

【上島】 ある意味では将来の予測の参考になる成績が得られるかもしれませんね。

[中村] 今の40歳というのは、10年前からコレステロール値が日米で差がなくなっているグループですかね。

[上島] コレステロールが高かったら、動脈硬化が起こりやすいというのは確立した事実なのですが、民族間の差とか集団間の差、特に日米の差が、それだけでは説明できない可能性があるということですよ。ほかの要因もかなり関与している。

[荻尾] わからない要因ですね。

[上島] もしほかのpopulationでも同様ということが確認されると、このような問題が起きる、含んでいるということになるでしょう。

冠動脈、特に不安定プラークの未病としての状態を検出するのはかなり難しいということですが、大動脈や末梢動脈硬化についてはいかがでしょうか。例えば24時間の血圧のモニタリングなどされていて、動脈硬化の状態がかなりわかるというように考えておられると思いますが、荻尾先生いかがでしょうか。

[荻尾] まず脈圧が大血管系とかなり関係していますね。24時間血圧脈圧の高い人と、やはり24時間血圧のレベルが高い人と、ものすごく血圧のレベルが変動している人。その人たちは、大血管系の硬化が非常に強い人という感じですね。無症候性脳梗塞も多いし、実際にフォローアップしてみたら脳卒中が多い。

[上島] 写真ではどうですか。単純なX線写真で大動脈に石灰化があるとなると、これはコンプライアンスが低下している人が多いと考えてよいのですか。

[荻尾] はい。やはりあると思いますよね。

[上島] 一番シンプルですね。胸部X線1枚で。

[荻尾] 基本的なところが疎かにされているんですよ。眼底にしろ、LVHにしろ、大動脈の石灰化にしろ、新しい機械を入れたら皆そちらに行ってしまう。氷山の一角といいますか一番悪い人たちは、今までの簡便な方法でもよいわけですよ。蛋白尿にしても、微量アルブミン尿にしても、それはもうちょっと裾野の段階でね。本当に個人のリスクというのはいくつかの視点の中でとらえるべきで、石灰化があった

らかなり強いリスクだと思いますね。

[上島] クラシカルだけれども、やはり非常にしっかりとらなければいけないですね。

末梢動脈硬化についてはいかがですか。最近、pulse wave velocity (PWV) で検出。またABIは前から下肢の閉塞性動脈硬化症を検出する有用な指標であるとされていますが、これらについてはいかがですか。

[荻尾] ABIが0.9以下だったら、その硬化を疑う。もう1つ、PWVがある程度反映していると思うのですが、今まで単径部を出すということ自体、特に女性の場合は血圧のレベルが上がったりして、結局PWV自身も血圧の影響を非常に強く受けるのですね。ステイフネスを評価するうえにおいて、機能的ステイフネスと構造的ステイフネスがあって、血圧レベルが依存性に上がるようなところがありますから、そういうことがない状況で測る。フォルム®では足の先から上腕で測るというのが、一応簡便な方法でよいのではないかと思います。

必ずしも大動脈ではなくて。またステイフネスのパラメータが変わりますが、下肢だったら大血管ではなく筋性の動脈の影響というのが入ってくるので、それがどれだけリスクにつながっているかというデータがまだない状況です。

[中村] 検診でもフォルム®がよく使われています。ABIがかなり異常でも自分は動脈硬化とか閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans ; ASO) になっていることに気づかない人がいまして、歩くと足ではなく腰が痛くなるという訴えで、主治医も足をみていなかった。でもフォルム®だとすぐにわかる。それで血管形成術を受けたという人もいますね。見つけるのに非常に重要かと思います。また、欧米のデータですが、末梢動脈硬化がABIでわかれば、そういう人たちが冠動脈硬化がある可能性がきわめて高いので、より積極的に調べようということになるかと思っています。

アメリカのデータでは、ABIの値は、0.5なら5年生存率50%、0.75なら75%というように、それほど重要

だと認識されています。

【上島】PWVはどうでしょうか。

【中村】PWVは集団としてはよいですが、同じ人を2回、3回測っても血圧が変わるとかなり変わるのを見えています。個人に反映してまた曲線から外れているから高いとか、すぐには指導できないのではないかと考えています。

【上島】血圧に依存する部分がかかなりパラメータの中に入っているということですね。

【中村】生物物理学的に血圧が上がればステイフネスは硬くなるというのは疑いのないことなのですが、血圧の影響は今補正はしていませんね。

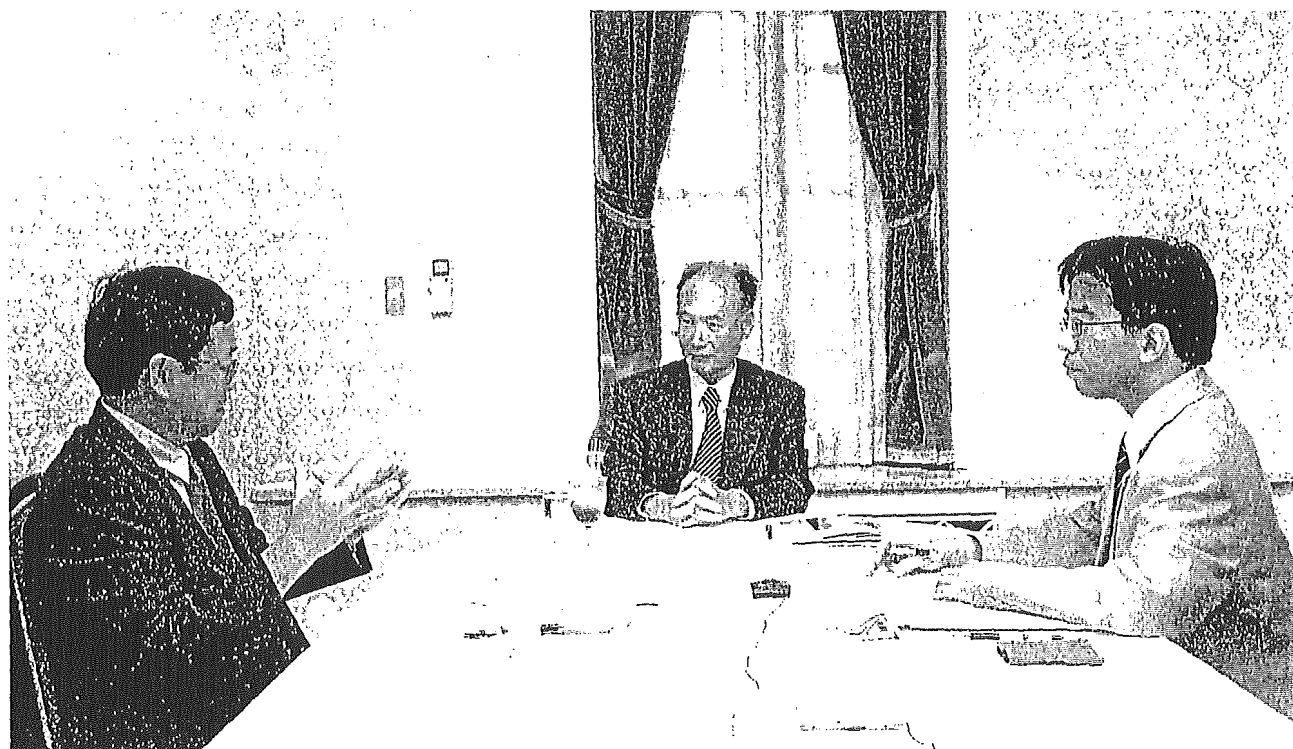
【苅尾】補正しても意味がないと思うのです。結局集団で補正するということになるでしょう。個人で何か血圧が上がったときと下がったとき、その個人の傾きというのが個人の構造的ステイフネスかなと思ったりしているのですが。

【上島】データとしても、個人の成績を観察して、集積する必要がまだあるということでしょうかね。

もう1つは、血圧の変動の要因をどう組み入れて、まず疫学的なエンドポイントを評価していくかということから始めないといけないと。まだその段階でもあるということでしょうか。ABIはかなり有用であると考えてよろしいでしょうか。

あと腎動脈硬化症で、マイクロアルブミンがかかなり生物化学的なマーカーとして重要であるということですが、これはほとんど侵襲がなくできる有用な検査と考えてよいのでしょうか。

【苅尾】そうですね。ただ「どのタイミングでとるか」ということです。なかなかできないのですけれども、24時間蓄尿が一番正確だと思います。まあ朝の第一尿のスポット尿でしょうか。クレアチニン補正をする形で私どもはしていますが、ある程度個人の指標にはなりそうです。血圧が下がったら、微量アルブミンが下がる人が多いです。ですからクレアチニン補正するという形で、スポット尿でもある程度反映するのではないかと。診察レベルではそういう形でよいのではと思います。



【上島】そのマイクロアルブミンは、他の腎機能検査にはまだ反映されない段階から検出されると考えてよろしいですか。

【苧尾】そうですね。クレアチンクリアランスとはまた独立した指標なのですね。

【上島】そういう人の場合、例えば蛋白尿以外に潜血が出てくるなどはどうですか。

【苧尾】尿沈渣がたくさん出ている人というのは、やはり微量アルブミン尿が出ていることが多いです。ない状況にあったときにそういう沈渣は出ていなくて、それはやはり問題になるのではないかなと。

【上島】いろいろと脳動脈硬化症から末梢動脈硬化症までをお話いただきましたが、「これを何らかの方法できちんとスクリーニングをしたうえで、発展してきた診断機器を有用に使いながら、早期に動脈硬化症を見つけ、適切な治療方針を決めるということが大事」と結論づけてよろしいでしょうか。しかし「さらに、より精度を上げるための機器の開発、組み合わせ方等が残されており、一部、標準化をどうするかという問題も残っている」と言ってよろしいでしょうか。

【苧尾】もう1つ大事なものは、上から落としたときどのように流れていくかという検査手順ですよ。

【上島】フローチャート、流れ図を作っていかなければいけない。

【苧尾】今は大体欧米のデータのフローチャートになっているのですよね。

【上島】日本人のフローチャートを作ることが大事ですよ。

【苧尾】そうです。そのほうがよいのですよね。

【上島】というのは、日本人の病気の有病率とか発症率を考慮に入れたうえでのスクリーニングを考えないと、無駄が多くなるということですよ。

【苧尾】そうです。例えば高血圧学会のガイドラインでも、リスクの層別化を見ても、冠動脈疾患のリスクの層別化になっているのですよね。血圧のレベルと、糖尿病だけ入っている。スタンダードのマトリックスというのは欧米のデータになっています。タ

ーゲットはspecificなそういうフローチャートもあってよいのではということですね。

そのフローチャートを作るうえで、そのファミリーヒストリーをもっと大事にしなければと思うのですよね。

【上島】これはお金がかかりませんね（笑）。

【苧尾】「遺伝子、遺伝子」というけれども、なかなか1個ではいきませんから。

【中村】調べてますけれども、現在までのところ環境因子を越えるものは見つかっていません。

【苧尾】ええ。1個をせき止めても、違う系へ行くというのはこういう生活習慣病、それよりもやはり今の時点では、両親、親の家族歴をとるのが重要です。

【上島】環境も含めていきますね。

【苧尾】そうですね。

【上島】ファミリーは環境ですね。

【苧尾】そうなのです。食習慣なのです。小さいころから食べたっているもの、親が作ってくれたものがやはり好きですよ。そういう家族歴と、あとは現時点のリスクファクターと臓器障害などから、日本人にとってのハイリスクグループでリスクを抽出して、その検査をするbenefitと経済的な無駄。その辺をうまくできるような、フローチャートを作るというのも、今後のものすごく大事な課題だと思うのです。

【上島】臨床疫学研究、あるいはpopulationベースの疫学研究に基づいて、日本のデータに基づいたフローチャート作成のための基礎的なデータを集積していかなければならないわけですよ。そのためには、高度な高額医療の機器だけではなくて、問診、家族歴を含めた総合的なスクリーニング、フローチャート作成のためのデータを組み入れたpopulationベースの臨床疫学研究が必要だということですよ。それがより未病としての動脈硬化を検出する、精度の高い、あるいは有用なフローチャートを作っていくことになろうということですよ。

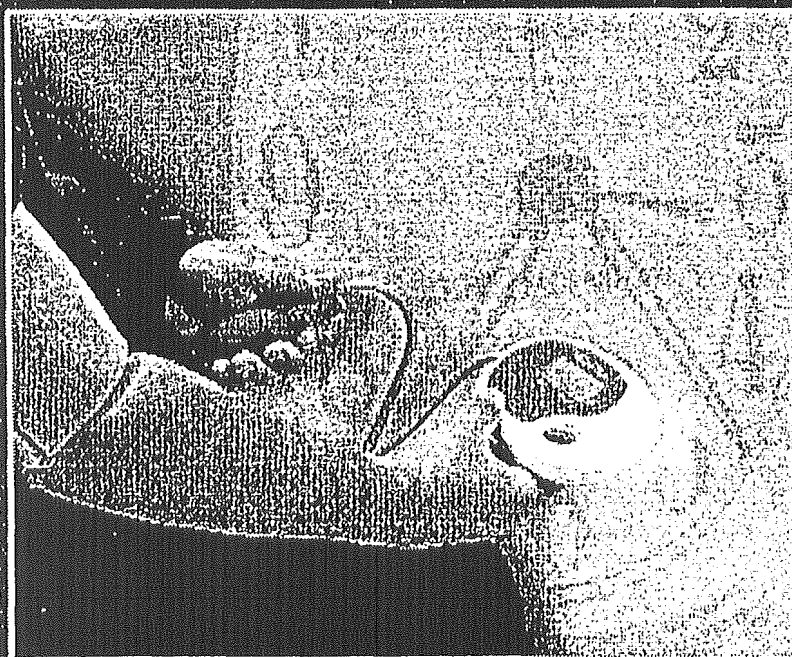
今日はありがとうございました。

CLINICIAN'S MANUAL ON EARLY MORNING RISK MANAGEMENT IN HYPERTENSION KARIO

Clinician's Manual on

Early Morning Risk Management in Hypertension

K Kario



SCIENCE PRESS

SP
SCIENCE
PRESS

Clinician's Manual on

Early Morning Risk Management in Hypertension

K Kario
Jichi Medical School
Tochigi
Japan

SP
SCIENCE
PRESS ■

Published by Science Press, an imprint of Current Medicine Group Ltd, Porters South, 4 Crinan Street, London, N1 9XW, UK

© 2004 Current Medicine Group Ltd.

<http://current-medicine-group.com>

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior written permission of the publisher.

British Library Cataloguing-in-Publication Data.

A catalogue record for this book is available from the British Library.

ISBN 1-85873-849-0

Although every effort has been made to ensure that drug doses and other information are presented accurately in this publication, the ultimate responsibility rests with the prescribing physician. Neither the publishers nor the authors can be held responsible for errors or for any consequences arising from the use of the information contained herein. Any product mentioned in this publication should be used in accordance with the prescribing information prepared by the manufacturers. No claims or endorsements are made for any drug or compound at present under clinical investigation.

Project Editor: Hannah Cottle

Designer: Simon Banister

Production: Laurent Lafon

Printed in the UK by Halstan & Co.

Contents

Author biography	ix
Acknowledgements	x
Abbreviations	xi
Preface	1
1. Nocturnal blood pressure dipping	3
Clinical implication of nondippers and risers	3
Mechanism of action in nondippers and risers	8
Extreme-dippers	11
2. Morning surge in blood pressure	12
Definition	12
Cardiovascular events	15
Hypertensive target organ damage	18
Complications in diabetes	20
Augmented risk of morning blood pressure surge	24
3. Mechanism of morning cardiovascular risk	26
Sympathetic activation	26
Endothelial dysfunction	26
Platelet hyperactivity	27
Haemostatic abnormality	28
Clock gene	29
Stress and poor sleep quality	29
4. Morning hypertension as a predictor of cardiovascular risk	30
Clinical implications of morning blood pressure level	30
Home blood pressure monitoring	33

Definition of morning hypertension	34
Ambulatory blood pressure monitoring	37
Morning hypertension as a part of masked hypertension	39
5. Controlling morning hypertension	41
Home blood pressure monitoring/guided morning hypertension control	41
Specific versus nonspecific antihypertensive treatment	41
Characteristics of each class of antihypertensives	42
6. Ongoing clinical trials of angiotensin-receptor blockers	54
Program of Research to show Telmisartan End-organ protection potential (PROTECTION)	54
Japan Morning Surge – Telmisartan versus Valsartan Comparison Study	54
Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) and Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)	55
Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS) study	55
Summary	56
References	57

Author biography

Kazuomi Kario received his MD degree from Jichi Medical School, Tochigi, Japan in 1987 and his PhD from Jichi Medical School in 1994. He is Assistant Professor and Staff Physician in the Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine at the Jichi Medical School and Adjunct Assistant Professor at the Integrative and Behavioural Cardiology Program, Zena and Michael A Weiner Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA. His research interests include ambulatory monitoring of biomechanical information to investigate the risks that trigger cardiovascular events. His current research focuses on the impact of silent cerebral disease on cardiac disease in the new field of psychoneurocardiology. He is a Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine, the Japan Geriatrics Society, the Japanese Society of Hypertension, the Japanese College of Cardiology, the American College of Cardiology, the American College of Physicians, the American Heart Association and the Council for High Blood Pressure Research. He has been awarded Young Investigator's Awards by the Eastern Hypertension Society, an eastern chapter of the American Society of Hypertension, and the Japanese Society of Hypertension. He has also received the Clinical Research Award from the Japanese College of Cardiology. He has published over 200 academic papers and has served as the Executive Editor of *Hypertension Research*. He has also served on the editorial boards of *Circulation Journal* and *Hypertension*.

Acknowledgements

I would particularly like to thank the three academic fathers of my research, Kazuyuki Shimada, Takefumi Matsuo and Thomas G Pickering, who have continuously supported me. I would also like to thank other senior researchers in this field and my colleagues who provided many helpful comments and criticism on the contents of this book. They include Toshiro Fujita, Takao Saruta, Robert Phillips, William B White, Lawrence R Krakoff, Norman M Kaplan, the late Lawrence M Resnick, Jan Staessen, Paolo Verdecchia, Satoshi Hoshide, Kazuo Eguchi, Joji Ishikawa, Yoshio Matsui and Osamu Shirasaki.

Abbreviations

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
ACAMPA	Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ACE	angiotensin-converting enzyme
ARBs	angiotensin-receptor blockers
Av-ME-BP	morning–evening blood pressure average
BP	blood pressure
BPM	blood pressure monitoring
CHARM	Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity
CI	confidence interval
CV	cardiovascular
Di-ME-BP	morning–evening blood pressure difference
HALT	Hypertension and Lipid Trial
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HCTZ	hydrochlorothiazide
J-MORE	Jichi Morning-Hypertension Research pilot study
JMS ABPM	Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring study
JNC7	American Society of Hypertension and the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study
LV	left ventricle
LVH	left ventricular hypertrophy
LVMI	left ventricular mass index
ME	morning–evening

MMH	masked morning hypertension
MRI	magnetic resonance imaging
NS	not significant
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OR	odds ratio
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PCH	poorly controlled hypertension
PPAR- γ	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
PRoFESS	Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes
PROTECTION	Program of Research to show Telmisartan End-organ proteCTIOOn poteNtial
Q	quartile
QTc	Q-T interval corrected for heart rate
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system
RR	relative risk
SBP	systolic blood pressure
SCI	silent cerebral infarcts
SCOPE	Study of Cognition and Prognosis in Elderly patients
SD	standard deviation
SE	standard error
TRANSCEND	Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
WCH	well-controlled hypertension
WCHT	white-coat hypertension

Preface

'What is morning hypertension?'

Recommendation of specific antihypertensive medication targeting morning hypertension in clinical practice

It is well-known that cardiovascular events occur more frequently in the morning; blood pressure (BP) levels have been shown to increase during the period from night to early morning. Moreover, in the early morning, thrombophilic tendencies, such as increased platelet activation, hypercoagulability and hypofibrinolysis, appear to contribute to the morning increase in cardiovascular events.

In recent years, clinical research using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) or home BP monitoring has clarified that morning BP and BP surge are more closely related to the cardiovascular risk than clinic BP. Also, in hypertensive patients treated with antihypertensive medication, even patients whose clinic BP is well-controlled, morning BP level prior to taking medication frequently remains high. Therefore, morning hypertension is currently the 'blind spot' in the clinical practice of hypertension. The risk of cardiovascular events in patients with morning hypertension is high and more specific management of morning BP could effectively reduce hypertensive target organ damage and the subsequent cardiovascular events.

Effective control of hypertension in the 21st century will rely on the individual clinical practice that aims to prevent cardiovascular events (and the associated subsequent disabilities) based on pathogenic consideration of each patient. Although recommendations that the home BP or the 24-hour BP should be considered in clinical practice, current international guidelines for the management of hypertension essentially base the BP on clinic BP. In addition to the standard clinical practice of hypertension, and following the guidelines issued on the subject, an important next step should be the specific management of morning hypertension in order to achieve a more beneficial outcome in hypertensive patients.

In this *Clinician's Manual*, I would like to stress the impact of the morning BP surge and its associated risk factors on cardiovascular disease and the potential benefits of targeting the morning BP with specific antihypertensive medication. I hope this book will provide good practical advice for the treatment of hypertension on a day-to-day basis.

Kazuomi Kario, MD, PhD, FACC, FACP, FAHA

Division of Cardiovascular Medicine

Department of Medicine

Jichi Medical School

Tochigi

Japan

Nocturnal blood pressure dipping

There is marked diurnal variation in the onset of cardiovascular events, with peak incidence of myocardial infarction, sudden cardiac death and ischaemic and haemorrhagic stroke occurring in the morning (between 6am and noon) (*see* Figure 1.1) [1–8]. Ambulatory BP also exhibits significant diurnal variation, reaching a peak level during the morning, then declining to a trough at approximately midnight [7]. There are two significant components of diurnal BP variation that appear to have clinical implications for cardiovascular disease; the first is nocturnal fall in BP and the second is morning BP surge, although both of these are, in part, associated with each other.

In healthy normotensive patients, there is significant diurnal BP variation with a nocturnal fall in BP of 10–20%. In healthy patients, this diurnal variation in BP is determined by various psychobehavioural factors [9,10] and is accompanied by a variation in neurohumoral factors, including the sympathetic nervous system [11] (*see* Figure 1.2) and the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) [12] (*see* Figure 1.3). In hypertensive patients who do not have hypertensive target organ damage, this normal diurnal BP variation pattern is usually preserved. However, there are some hypertensive patients who exhibit abnormal patterns of diurnal BP variation. In recent studies, the abnormal patterns of diurnal BP variation have been reported, in part, to be determined by the pathogenesis of hypertensive target organ damage and also to be a predictor of subsequent cardiovascular events, independent of the ambulatory BP level [13–22].

Clinical implication of nondippers and risers

Patients with a diminished nocturnal fall in BP, known as nondippers, have been proposed as a subgroup of patients with abnormal diurnal BP variations. These variations are associated with an increased frequency of damage to all target organs (brain, heart and kidney) and a poorer prognosis for cardiovascular events when compared with patients with a normal dipping

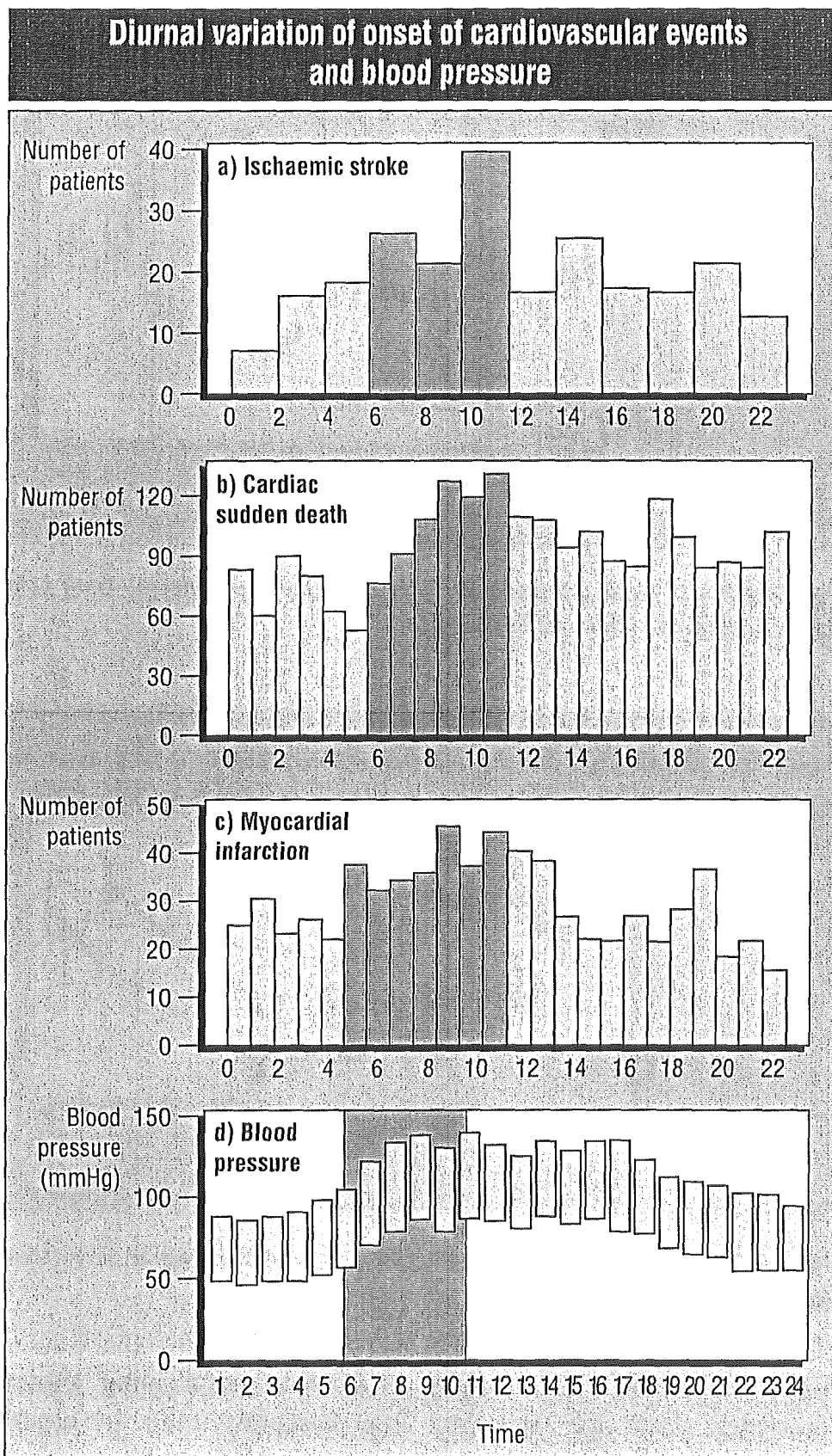


Figure 1.1. Modified with permission from *Circulation* 1989; 79:733-743.