

## 第5章

# 早朝高血圧のコントロール

## 家庭血圧測定に基づく早朝高血圧のコントロール

24時間にわたる厳格な血圧コントロールは、標的臓器障害の進展を抑制し、心血管疾患の最も効果的な予防につながる。さらに早朝高血圧に対する特異的な降圧療法は、最も高リスクとされる時刻、すなわち早朝の時間帯をターゲットとすることによって、相乗的に心血管疾患を予防できると考えられる。近年、1日1回服用の降圧薬が標準的な薬剤として広く処方されており、これによって患者の負担が軽減され、服薬コンプライアンスも大きく改善している。しかし、図4-1 (p.46) [72] で示したように、一般的な降圧療法では早朝高血圧のコントロールに対する薬効持続は不十分である。

早朝高血圧における昇圧のメカニズムは個々の患者で異なるため、早朝高血圧の管理には、家庭血圧測定に基づく血圧コントロールが推奨される。ME平均（早朝と就寝前の血圧平均値レベル）とME差（早朝と就寝前の血圧レベルの差）の双方のコントロールが重要であり、目標とするME平均は135/85 mmHg以下とし、また、ME差については知見はないものの、理論的には15 mmHg以内（収縮期血圧）に抑えることが望ましい。そして最終的には、早朝血圧を135/85 mmHg以下に徹底させることが理想であろう。通常、早朝高血圧の十分なコントロールには、特異的降圧薬と非特異的降圧薬の併用療法が必要とされる。そして、それぞれの降圧薬の有効性評価には、家庭血圧測定を利用したME平均とME差のモニタリングが有用となる。

## 特異的および非特異的な降圧療法

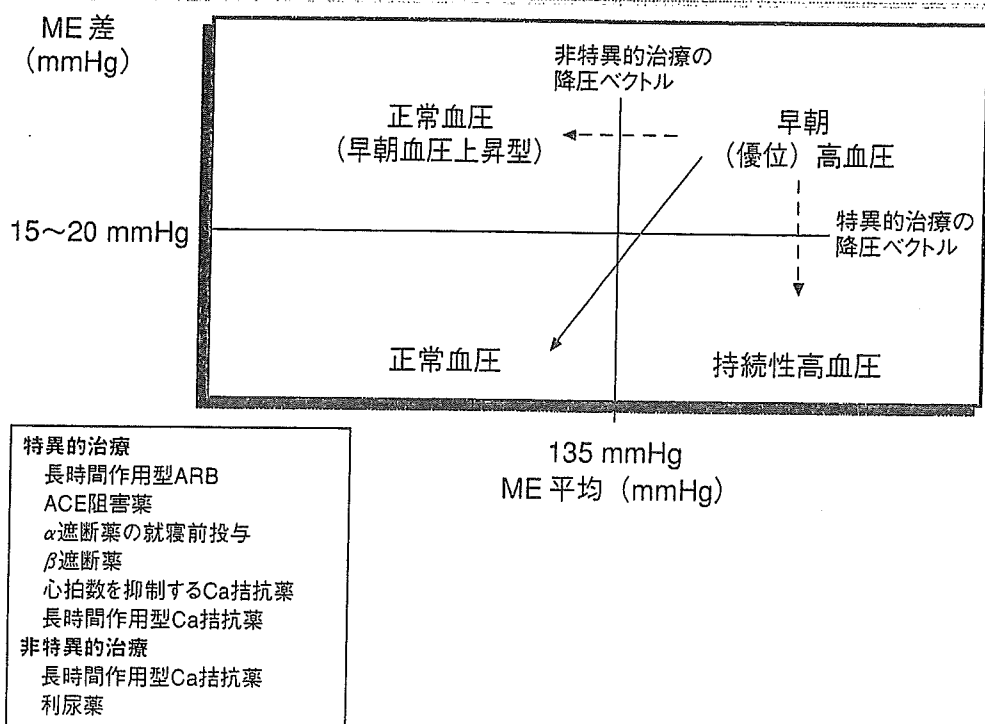
図5-1に、特異的治療の降圧ベクトル（下方破線矢印）と非特異的治療の降圧ベクトル（左方破線矢印）を示す。早朝血圧に対する非特異的治療として、アムロジピンのような長時間作用型カルシウム（Ca）拮抗薬や利尿薬の投与が挙げられる。降圧作用が長時間であるほど早朝高血圧のコントロールも良好なものとなる。こうした薬剤は通常、1日1回朝の投与であり、過度な血圧モーニングサージを減弱させ、24時間にわたり降圧作用を示す。さらに、特異的治療として、早朝に亢進する神経体液因子による昇圧を抑制するレニン・アンジオテンシン系抑制薬や $\alpha$ 遮断薬のような降圧薬投与が挙げられる。これらを組み合わせることで血圧モーニングサージに対し、より有効な時間療法が可能となる。

## 各種降圧薬の特性

### 利尿薬

利尿薬は長時間にわたる降圧作用を有し、心血管イベントの予防に対する有

図5-1 家庭血圧測定に基づく早朝高血圧のコントロール



ME：早朝～就寝時，ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシンII受容体拮抗薬

---

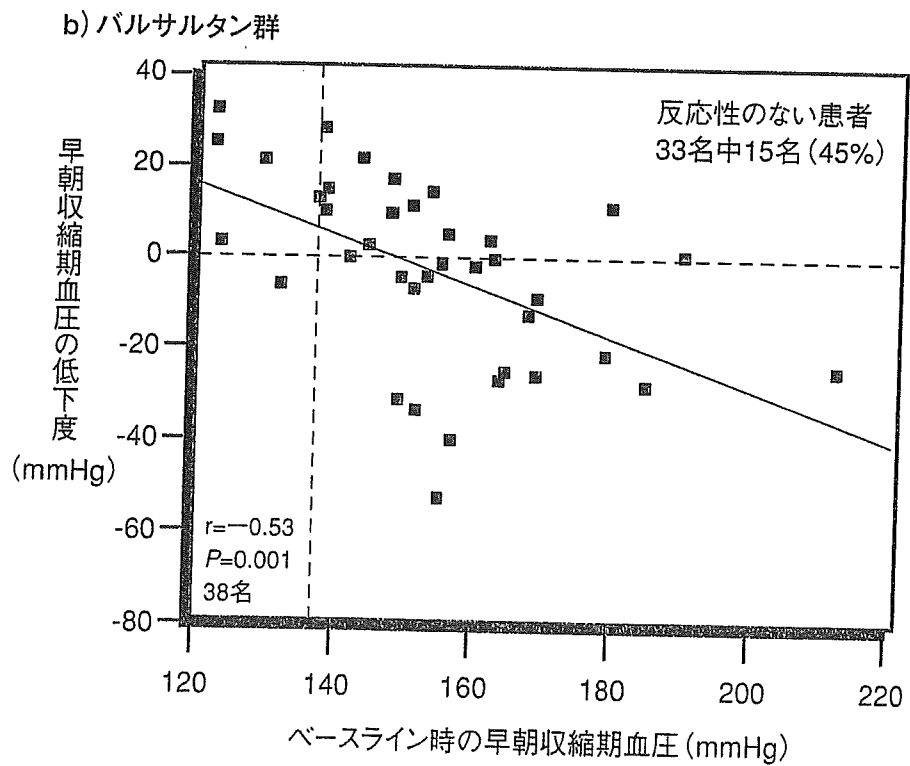
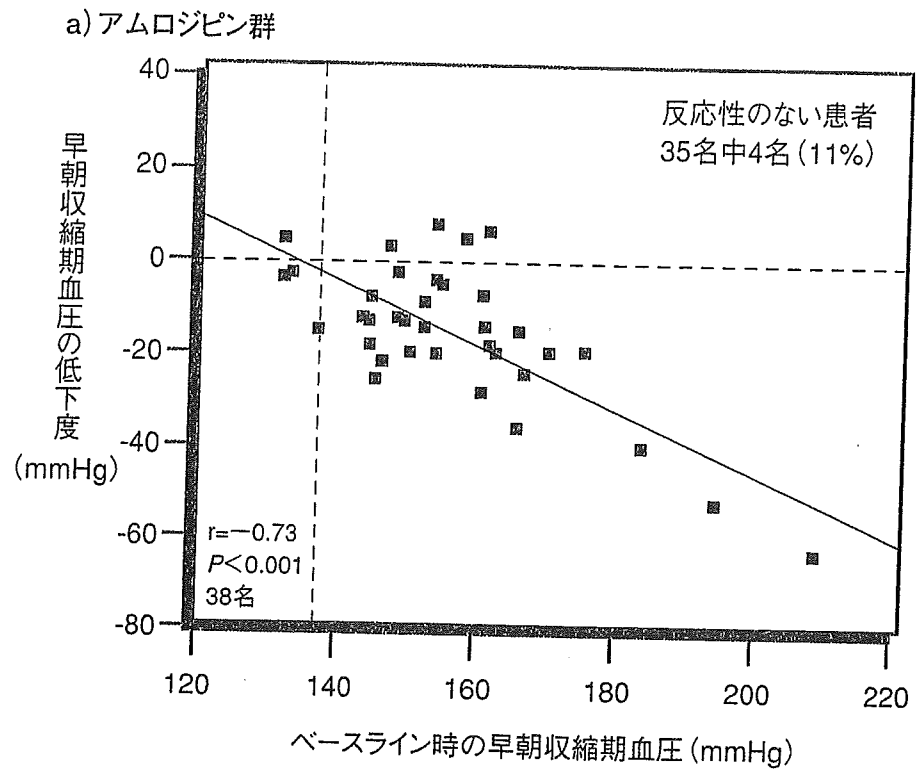
効性は十分に確立している。しかし、早朝高血圧治療に利尿薬を用いると、non-dipperでは夜間血圧が下降し、dipperへ移行する傾向がみられ、一方、dipperではdipperを保ったまま血圧は下降し、血圧変動のパターンに変化はみられない [89]。

### カルシウム (Ca) 拮抗薬

Ca拮抗薬は、その作用が24時間持続型であれば、早朝血圧に対して強力な降圧効果をもたらす。我々は、高血圧患者76名をバルサルタン投与（バルサルタン群38名）とアムロジピン投与（アムロジピン群38名）に分け、24時間自由行動下血圧測定（ABPM）によって1日1回の投与前後の降圧効果を検討した [90]。アムロジピンの投与量は2.5 mg/日から10 mg/日まで漸増し（平均投与量6.4 mg/日）、バルサルタンについては40 mg/日から160 mg/日まで漸増し（平均投与量124 mg/日）、目標血圧レベルが140/90 mmHg以下になるよう調節した。24時間平均収縮期血圧において、アムロジピンの降圧作用は、バルサルタンよりも優れていた（-14 mmHg vs -7 mmHg,  $P=0.008$ ）。さらにアムロジピンによって、早朝収縮期血圧は156 mmHgから142 mmHgへ有意に低下したが（ $P<0.001$ ）、バルサルタンによる早朝収縮期の低下はみられなかった。また、血圧モーニングサージ（早朝収縮期血圧 - 夜間最低収縮期血圧）の抑制効果を検討したところ、アムロジピン群では、バルサルタン群に比べ、有意な抑制効果がみられた。（-6.1 mmHg vs +4.5 mmHg,  $P=0.02$ ）。以上より、高血圧患者の24時間自由行動下血圧および早朝血圧のコントロールには、アムロジピンの単独療法はバルサルタンの単独療法よりも効果的であるといえる。加えて、早朝血圧において降圧効果を示さなかった患者の割合は、バルサルタン群に比べ、アムロジピン群のほうが有意に低かった（図5-2）。

いくつかのCa拮抗薬は特異的な作用機序を有するものがあり、それぞれの特徴にしたがって用いることにより、個々の患者に適した治療を行うことができる。T型およびN型のCaチャンネルに特異的に作用し、カテコールアミンの放出を抑制するCa拮抗薬のシルニジピンは、こうした有用性を有する薬剤の1つである [91]。また、アゼルニジピンは、アムロジピンに比べ、心拍数を有意に減少させることが報告されている。さらに、ベラパミルの徐放化製剤も薬物動態学的な観点から、早朝での降圧効果が期待される [92]。

図5-2 高血圧患者の早朝血圧に対するアムロジピンとバルサルタンの効果（朝1回投与）

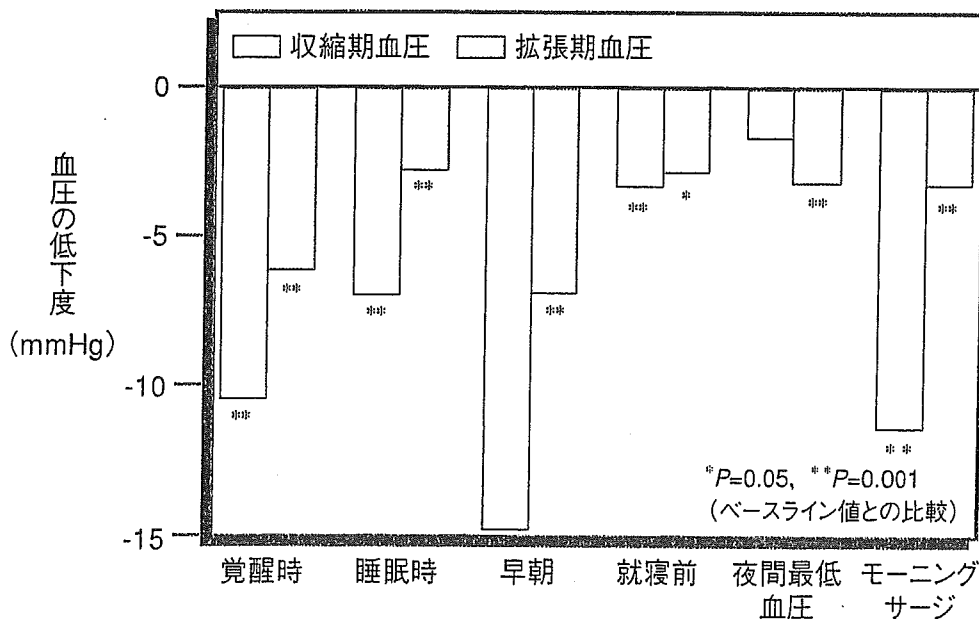


バルサルタン群における薬剤反応性のない患者は、アムロジピン群の4.1倍であった

## α遮断薬とα/β遮断薬

α遮断薬とα/β遮断薬の投与によって、血圧モーニングサージを効果的に抑制することができる。とくにα遮断薬の就寝前投与は、早朝にその最大効果が得られ、この時間帯の血圧をより大きく低下させる。HALT (Hypertension And Lipid Trial) 試験において、α<sub>1</sub>遮断薬であるドキサゾシンの就寝前投与により早朝血圧が著明に下降することが報告されている [93,94]。別の研究 [57] でも、ドキサゾシンを就寝前に投与することにより、24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) から得られた他の時間帯の血圧値に比べ、早朝血圧と血圧モーニングサージが改善されることが示されている (図5-3) [57]。以上の見解から、血圧モーニングサージはアドレナリン作動性α受容体の交感神経活性で主に規定されることが示唆される。我々は、ドキサゾシンにより抑制された血圧モーニングサージをα作用性血圧モーニングサージと定義した。こうしたα作用性血圧モーニングサージは、年齢や血圧モーニングサージ、24時間収縮期血圧および他の因子から独立して多発性無症候性脳梗塞と密接な関連が示唆されている (収縮期血圧10 mmHg増加: オッズ比 [OR] =1.96, P=0.006)。図5-4

図5-3 高血圧患者におけるドキサゾシン投与による自由行動下血圧の下降度



(Am J Hypertens 2004; 17: 668-675)

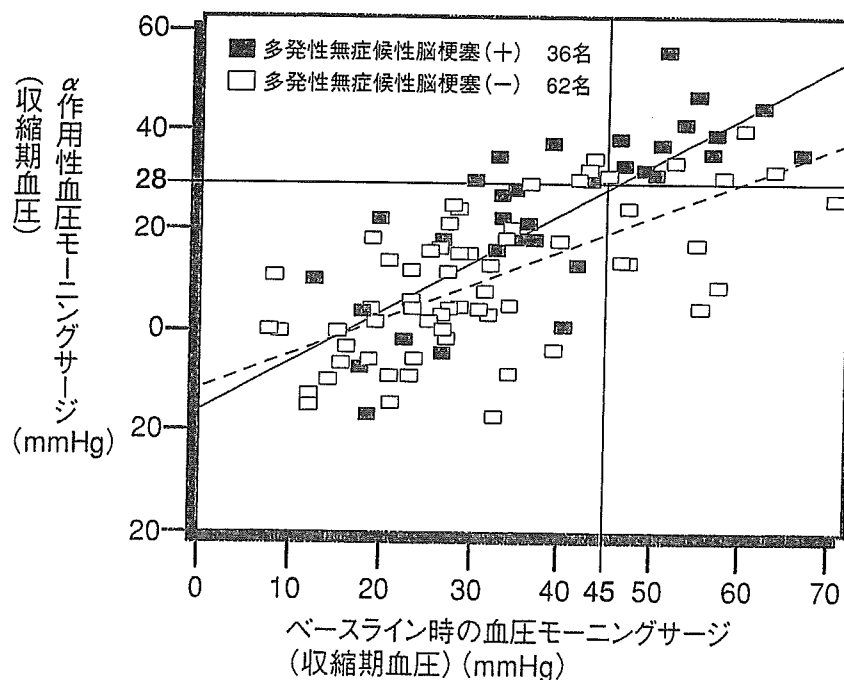
で示すように、 $\alpha$ 作用性血圧モーニングサージは血圧モーニングサージと正相関がみられるが、多発性無症候性脳梗塞を有する高血圧患者は、 $\alpha$ 作用性血圧モーニングサージが有意に大きいことは注目し得る [57]。このことから、アドレナリン作動性 $\alpha$ 受容体の交感神経活性による血圧モーニングサージは、高齢高血圧患者において無症候性脳梗塞の進展との関連がより深いと考えられる。

$\beta$ 遮断薬単独で血圧モーニングサージが特異的に抑制されるという知見はない。しかし理論的には、心拍出量や心拍数の増加を伴うモーニングサージを有する早朝高血圧患者に対しては効果的であることが考えられる。 $\beta$ 遮断薬の心保護作用（とくに抗不整脈作用）はよく知られている。

### アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は早朝に活性化され、これは血圧モーニングサージや、さらに早朝の時間帯の心血管リスク上昇に関連すると考えられる。長時間作用型のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬は、

図5-4  $\alpha$ 作用性血圧モーニングサージと無症候性脳梗塞



多発性無症候性脳梗塞は頭部MRIで検出した

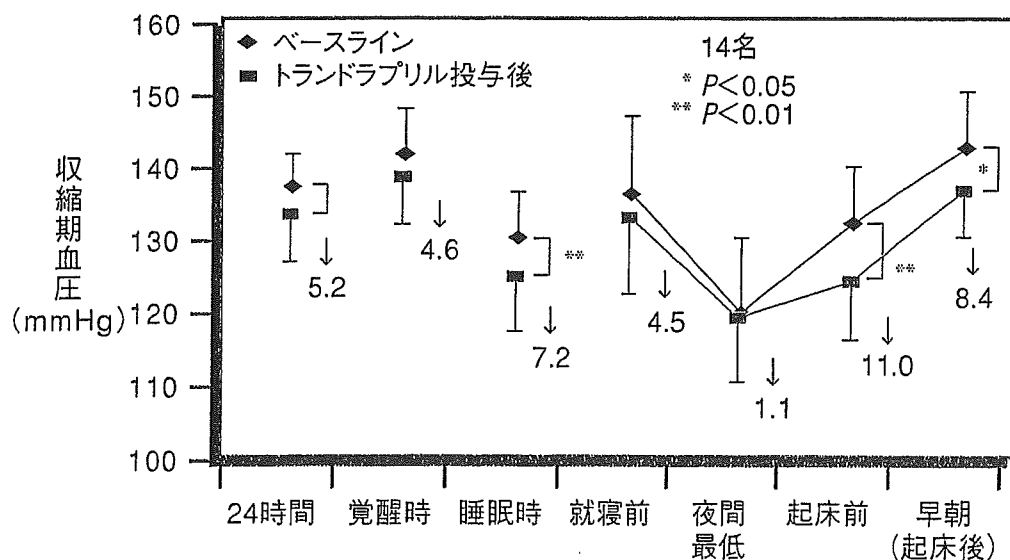
(Am J Hypertens 2004; 17: 668-675)

血圧日内変動に影響を及ぼすことなく自由行動下血圧を低下させることが知られている。

最近、循環系のみならず、組織レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系にも日内変動性のあることがわかってきた。おそらくこれは、時計遺伝子が関係していると考えられる [12,67,95]。組織レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の早朝活性化を効率よく抑制し、早朝血圧レベルを下降させることができれば、高血圧患者における高血圧性臓器障害や心血管イベントの予防にもつながる。

ACE阻害薬のトランドラプリルは、長時間にわたってACE阻害作用が持続する薬剤の1つであり、その作用持続は薬剤の脂溶性の高さによるものとされている [96]。トランドラプリルを就寝前に投与するよう調節すれば、早朝血圧の有意な降圧が期待される。トランドラプリルの早朝血圧に対する効果において、就寝前投与と早朝投与で比較検討した報告がある。就寝前投与群では、起床前収縮期血圧（起床前2時間に測定した収縮期血圧の平均値）および早朝収縮期血圧（起床後2時間に測定した収縮期血圧の平均値）は、それぞれ11 mmHg ( $P=0.005$ ) および8.4 mmHg ( $P=0.03$ ) であり、双方とも有意に下降した (図5-5)。

図5-5 長時間作用型ACE阻害薬トランドラプリルの就寝前投与における高血圧患者の早朝血圧推移



ACE：アンジオテンシン変換酵素

一方、早朝投与群の降圧は、起床前収縮期血圧で3.9 mmHg、早朝収縮期血圧で6.6 mmHgであり、統計学的に有意な水準に達しなかった。また、2群とも自由行動下血圧レベルの下降度は同等であり、夜間の最低血圧レベルがさらに下降することはなかった。以上により、高血圧患者に対するトランドラプリルの就寝前投与は、夜間の過剰な血圧下降を生じさせることなく早朝血圧をコントロールすると考えられる。

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 試験 [97] では、心血管イベントの高リスク患者において、ACE阻害薬のラミプリルが心血管疾患の発症率と死亡率を有意に低下させることが報告された。この報告は、試験期間中に認められた平均外来血圧レベルの降圧から検討されたものであり、収縮期血圧 (2.4 mmHg) と拡張期血圧 (1.0 mmHg) の変化を補正した後でも、ラミプリルは複合エンドポイントのリスクを25%低下させている。この降圧効果は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を阻害する他の薬剤を上回る効果であろう。しかし一方でこの有益性は、本試験のプロトコールに基づくことで、早朝血圧が徹底してコントロールされたために得られたとの見方もできる。ラミプリルの投与は1日1回就寝前と設定され、血圧測定は日中であった。実際は、HOPE試験のサブスタディにおいて、ABPMを利用して24時間自由行動下血圧を評価したところ、外来血圧および覚醒時血圧よりも、睡眠中の血圧がより大きく低下していたことが見出されている [98]。

### アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)

ACE阻害薬と同様、最近、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) に対し、数多くの臨床試験が行われている。たとえば、LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 試験やSCOPE (Study of COgnition and Prognosis in Elderly patients) 試験、CHARM (Candesartan in Heart Failure- Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) 試験などであり、これら試験の結果から、ARBが高血圧患者の標的臓器障害を予防し、心血管イベントを抑制する効果が確認されている [99-101]。

最近のVALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) 試験では、最長4.2年にわたる追跡がなされたが、ARBのバルサルタン投与群、



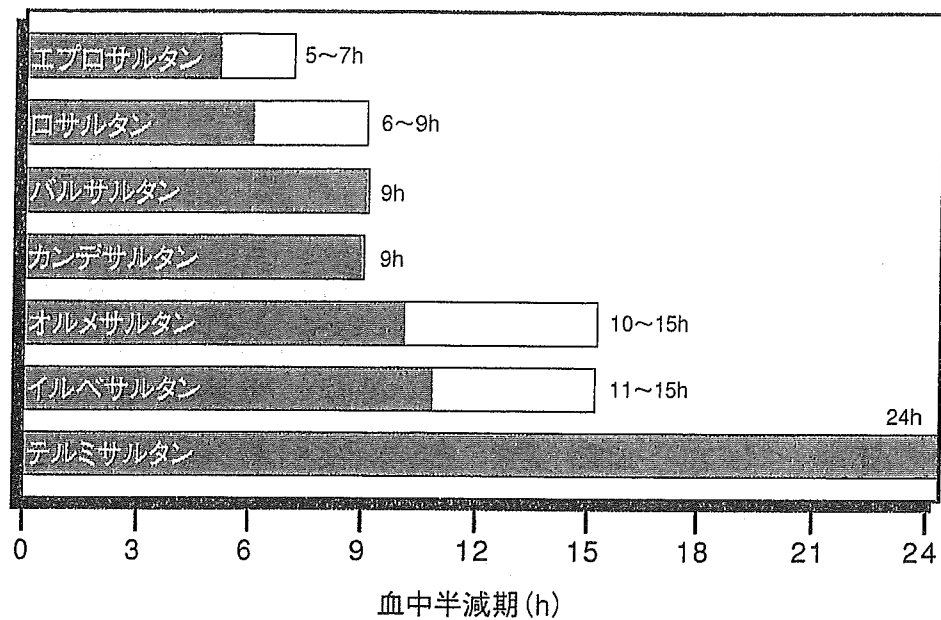
---

および長時間作用型Ca拮抗薬のアムロジピン投与群の比較で、心血管疾患の発症率と死亡率には有意差が認められなかった [102]。しかし、一次エンドポイントである脳卒中と全死亡は、試験開始からの3ヵ月間において、アムロジピン群よりもバルサルタン群のほうがより多く発現した。この結果は、両群間の外来血圧レベルの差が小さかったにもかかわらず、予想以上に大きい群間差であった。両群の試験開始3ヵ月間の血圧の差は、1ヵ月後で4.0/2.1 mmHg、2ヵ月後で4.3/2.5 mmHg、3ヵ月後で3.0/2.0 mmHgであった。また、イベント発生率の群間差の原因は、バルサルタン群における24時間自由行動下血圧、とくに早朝の時間帯における血圧の降圧が不十分であったためと思われる。最近行われた別の無作為化臨床試験 [90] では、高血圧患者76名を対象に、バルサルタン群とアムロジピン群の自由行動下血圧に対する降圧効果が比較されている。薬剤の投与方法は、利尿薬を追加する前のVALUE試験と同様であった。両群とも1日1回朝の投与で、バルサルタン群は160 mg/日まで、アムロジピン群は10 mg/日まで用量を漸増した。8~16週間後、両群とも24時間血圧は有意に低下したが、降圧の程度はバルサルタン群のほうがアムロジピン群よりも小さかった。そして早朝血圧の低下は、アムロジピン群でのみ顕著にみられた (図5-2)。さらに早朝収縮期血圧の群間差は11 mmHgであった。以上の結果は、VALUE試験で指摘された早期の心臓ないし脳卒中イベント発生の違いを説明できるものであろう [103]。

各種ARBは、早朝血圧レベルと血圧モーニングサージに対して、それぞれ異なる作用をもたらす。早朝血圧レベルと血圧モーニングサージに対するARBの降圧効果は、血中半減期や血管壁のアンジオテンシンII受容体に対する結合および解離特性の違いに依存している [104]。図5-6にそれぞれのARBの血中半減期を示す。VALUE試験においても、別のARBを用いていれば結果が異なった可能性がある。

カンデサルタンは、バルサルタンと近い血中半減期であるが、その半減期や組織親和性についてみると、バルサルタンよりもカンデサルタンのほうが血中半減期は長い。本態性高血圧患者73名を対象として、自由行動下血圧および早朝血圧に対するカンデサルタンとリシノプリルの効果を比較したプロスペクティブ交差試験が行われている [105]。本試験では、ベースライン時と薬剤投与中にABPMを実施した。必要に応じて、低用量のサイアザイド系利尿薬が追加

図5-6 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の血中半減期



(Lancet 2000; 355: 637-645およびJ Hum Hypertens 2002; 16 (suppl 2): S13-S16より抜粋して作図)

された。24時間血圧に対する両薬剤の効果はほぼ同等であり、いずれも満足できるものであった。しかし、患者を血圧モーニングサージ群（収縮期血圧モーニングサージで上位4分位群：36 mmHg以上）と非サージ群（上位4分位以外の群）に割り付けると、早朝血圧と血圧モーニングサージ群に対するカンデサルタンの降圧効果はリシノプリルよりも優れていた。

### 早朝血圧に対するテルミサルタンと他の降圧薬

テルミサルタンは、最も長い半減期（24時間）を有するARBであるが、その臨床効果に関するメタ解析によると、とくに早朝の時間帯における降圧効果が優れていることが明らかにされている。

高血圧患者490名を対象とした無作為化二重盲検試験では、最も長い血中半減期をもつテルミサルタン（1日1回40~80 mg投与）と、中等度の半減期（6~9時間）をもつバルサルタン（1日1回80~160 mg投与）との早朝血圧に対する降圧効果の比較が検討されている [106]。この試験でのABPMは、テルミサルタン群およびバルサルタン群への割り付け期間終了後のベースライン時、ならびに両薬剤（実薬）とプラセボの交差試験開始後の6週目と8週目に実施された。

その結果、テルミサルタンとバルサルタンの次回服薬前6時間（服薬後18～24時間）における降圧度は、それぞれ $-11(\pm 0.8)/-7.6(\pm 0.6)$  mmHg、 $-8.7(\pm 0.8)/-5.8(\pm 0.6)$  mmHg（収縮期血圧 $P=0.02$ ，拡張期血圧 $P=0.01$ ）であり（図5-7）、早朝の時間帯において、バルサルタン群に比べ、テルミサルタン群は降圧効果が有意に優れていることが示された。以上の試験に加え、表5-1で示したようにテルミサルタンは、他の降圧薬（ARBも含めた他の分類の薬剤）との間でも早朝の時間帯における降圧効果が検討されており、より持続的で、かつ優れた降圧効果を発揮することが認められている。

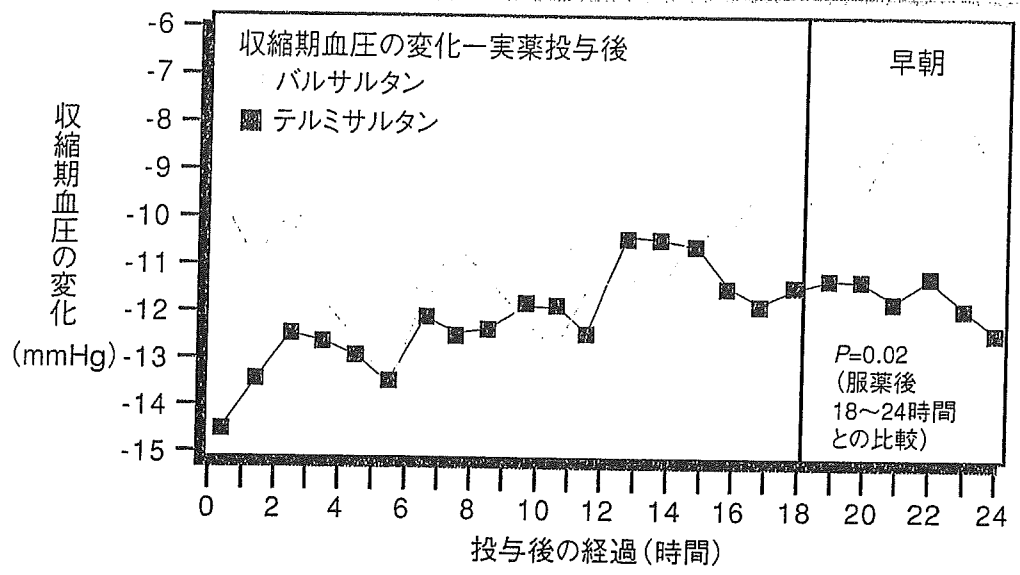
**表5-1 軽度および中等度の高血圧患者におけるテルミサルタンと他の降圧薬の早朝高血圧に対する効果**

対照薬剤	症例数 テルミサルタン/対照薬剤	評価時間帯	平均投与量 (mg/日) テルミサルタン/対照薬剤
<b>アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬</b>			
ロサルタン	360/360	次回服薬前6時間	40～80/50～100
ロサルタン +HCTZ	(Tel+HCTZ) 199/198	次回服薬前6時間	40+HCTZ 12.5/ 50+HCTZ 12.5
	318/320		80+HCTZ 12.5/ 50+HCTZ 12.5
	(Tel+HCTZ) 200/198		
	167/320		
バルサルタン	244/246	次回服薬前6時間	80/160
バルサルタン	468/462	次回服薬前6時間	80/160
<b>カルシウム拮抗薬</b>			
アムロジピン	73/78	次回服薬前4時間	40～120/5～10
<b>アンジオテンシン変換酵素阻害薬</b>			
ペリンドプリル	220/221	トラフ	40～80/4～8
ラミプリル	405/407	次回服薬前6時間	80/10
ラミプリル	397/404	次回服薬前6時間	80/10

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$

ABPM:24時間自由行動下血圧測定,HCTZ:ヒドロクロチアジド,Tel:テルミサルタン

図5-7 早期の時間帯（次回服薬前6時間）におけるテルミサルタンとバルサルタンの降圧効果の差異：MIGADO2試験



(Am J Hypertens 2004; 17: 347-353)

血压差 (mmHg)		測定法	参考文献
テルミサルタン-対照薬剤 収縮期血圧	拡張期血圧		
-2.1(*)	-1.5(**)	ABPM	[107]
-2.5(*)	-1.8(*)	ABPM	[108]
-2.6(*)	-1.9(*)		[109]
-3.4(*)	-2.5(***)		[108]
-3.4(*)	-2.8(*)		[109]
-2.3(*)	-1.8(*)	ABPM	[106]
-2.0(**)	-1.8(**)	ABPM	[110]
-3.9	-3.4(*)	ABPM	[111]
-3.4(**)	-1.4(*)	家庭血圧測定	[112]
-4.7(***)	-3.4(***)	ABPM	[113]
-3.7(***)	-2.7(***)	ABPM	[114]

---

---

## アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$ （PPAR- $\gamma$ ）に対する活性化の特性

---

---

ARBはまた、2型糖尿病の発症を抑制することも報告されている。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$ （PPAR- $\gamma$ ）は、インスリンとグルコース代謝の抑制因子として中心的な役割を担っている。テルミサルタンやイルベサルタンなど、ある種のARBはこのPPAR- $\gamma$ を活性化することによって、間接的にインスリン感受性を高め、抗糖尿病作用をもたらすことが報告されている [115,116]。なお、エプロサルタンやロサルタンには、こういったPPAR- $\gamma$ を活性化させる作用はみられない。

テルミサルタンは、通常治療に用いる程度の投与量でヒトPPAR- $\gamma$ を活性化させるが、イルベサルタンは大量投与でのみ、PPAR- $\gamma$ を活性化する。オルメサルタン、カンデサルタンおよびバルサルタンには、こういった作用はみられない。また、テルミサルタンに関しては、いくつかの予備的な試験においてもインスリン感受性を改善させるという臨床的エビデンスが得られている [117]。糖尿病を併発している高血圧患者を対象とした12ヵ月にわたるランダム化二重盲検試験において、テルミサルタンの脂質代謝に対する作用は、ニフェジピンGITS（長時間作用型腸溶剤）と比べ、いくつか有益な点があることが報告されている [118]。こういったテルミサルタンの好ましい代謝作用は、エプロサルタンよりも有意に優れていることも示されている [119]。

早朝高血圧は、外来での高血圧よりも糖尿病合併と密接に関連しており、米国糖尿病学会は、糖尿病合併の高血圧患者に対し、130/80 mmHg未満を降圧の目標と設定している。PPAR- $\gamma$ の活性化をもたらすARBを用いた早朝高血圧の厳密なコントロールは、糖尿病患者やメタボリックシンドロームにとって推奨される治療である。

**第6章**

**現在進行中のアンジオテンシンⅡ  
受容体拮抗薬（ARB）  
テルミサルタンの臨床試験**

**Ongoing clinical trials of  
angiotensin-receptor blockers**

---

## 第6章

# 現在進行中のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB） テルミサルタンの臨床試験

---

## PROTECTION

(Program of Research to show Telmisartan End-organ protection potential)

---

本臨床試験の目的は、腎・心・血管障害の高リスク患者におけるテルミサルタンの臓器保護効果の評価である [120]。高リスク患者を対象として、テルミサルタンとバルサルタン、ロサルタン、アムロジピンおよびラミプリルを比較する広範な臨床試験になっている。PROTECTIONプログラムは、収縮期高血圧患者、2型糖尿病を合併する高血圧患者、肥満を伴った高血圧患者、腎疾患を合併する高血圧患者など、約6,500名の患者を対象にテルミサルタンの効果を検討する一連の臨床試験である。多くの試験は、24時間自由行動下血圧測定（ABPM）を用いて検討を行っており、最新の技法を採用して実施される。また、本臨床試験では、臓器障害の代表的な主要マーカーに対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の効果も検討することになっている。これらの臨床試験により、臨床的イベントの高リスク状態にある患者群に対するテルミサルタンの保護効果が明らかにされるであろう。

---

## **JTELMi**

**(Japan morning surge - TELMIsartan versus valsartan comparison study)**

---

本試験はテルミサルタンとバルサルタンの比較試験であり、日本人の高血圧患者を対象に、早朝血圧の降圧効果やインスリン抵抗性、臓器障害（左室肥大）に対する両薬剤の効果を評価するものである。心血管疾患の人口統計では、明瞭な人種差がみられ、冠動脈疾患は西欧人に比べて日本人では少ないものの、脳卒中は日本人で多くみられる。日本人の集団で脳卒中が高頻度に発症する理由として、比較的高食塩食が好まれるためかもしれない [37]。このことは、日本人高血圧患者の早朝血圧に対する各アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) の効果の差をもたらす可能性がある [121]。

---

## **ONTARGET / TRANSCEND**

**(ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease)**

---

この大規模臨床試験は、血圧がコントロールされている高リスク患者を対象とし、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) およびアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を単独投与した場合と併用投与した場合の効果を検討するものである [122]。ONTARGET試験の主な目的は、ラミプリル単独投与の効果に対するARBのテルミサルタンとACE阻害薬のラミプリルの併用投与の効果における優越性を検討することであり、また、テルミサルタン自体の効果が少なくともラミプリルと同等であるか否かを明らかにすることである。一方、TRANSCEND試験は、ACE阻害薬に対して忍容性がない患者において、プラセボと比較したテルミサルタンの効果の優越性を検討する試験である。これら両試験のエンドポイントは、心血管疾患死、心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院である。冠動脈疾患、末梢動脈疾患ないし脳血管障害、または臓器障害を伴う糖尿病などの高リスク患者を試験に組み入れ、2つの無作為化二重盲検群間比較試験として3.5～5.5年にわたり追跡する。40ヵ国に及ぶ730施設で行われる



---

予定であり、2003年7月にONTARGET試験の患者登録（25,620名）が終了し、一方、TRANSCEND試験は04年5月時点で5,776名（登録予定数は6,000名）が登録されている。

---

## **PRoFESS**

**(Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes study)**

---

世界最大規模の脳卒中二次予防試験であり、現在進行中である。これは無作為化二重盲検比較試験であり、革新的な2×2 factorial法となっている（テルミサルタン vs プラセボ；ジピリダモール徐放剤+アセチルサリチル酸 vs クロピドグレル）。この試験は、標準的な脳卒中療法にテルミサルタンを追加した場合、脳卒中の再発リスク予防に対する上乘せ効果を明らかにする目的で行われており、2003～07年にわたり世界27ヵ国の600施設で患者15,500名を対象に行われる予定である [123]。

---

---

## おわりに

---

---

早朝高血圧は、標的臓器障害とその後に生じる心血管イベントの重要なリスクファクターである。標準的な降圧薬によって血圧が良好にコントロールされている患者であっても、そのうち50%以上が早朝高血圧を潜在的に有している。家庭血圧測定や24時間自由行動下血圧測定（ABPM）によって早朝高血圧を明らかにし、さらにこうした家庭血圧に基づき、早朝高血圧をターゲットとした厳格な降圧療法を行うことが重要である。これにより、高血圧患者の心血管イベントをより効果的に予防できるであろう。

---

---

## References

---

---

1. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
2. Marler JR, Price TR, Clark GL *et al.* Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473-476.
3. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M *et al.* Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70: 65-68.
4. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH *et al.*; for the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993; 329: 1677-1683.
5. Muller JE, Abela GS, Nesto RW *et al.* Triggers, acute risk factors, and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 809-813.
6. Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35S-42S.
7. 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.
8. Shimada K, Kario K, Umeda Y *et al.* Early morning surge in blood pressure. *Blood Press Monit* 2001; 6: 349-353.
9. Kario K, Schwartz JE, Gerin W *et al.* Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts. *Hypertens Res* 2002; 25: 543-551.
10. Kario K, James GD, Marion R *et al.* 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.
11. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE *et al.* Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1210-1215.
12. Kawasaki T, Cugini P, Uezono K *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: 636-639.
13. Kobrin I, Oigman W, Kumar A *et al.* Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1984; 2: 896-899.
14. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81: 700-702.
15. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K *et al.* Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875-878.
16. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G *et al.* Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
17. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I *et al.* Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-1207.
18. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H *et al.* Relation between nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensives: advanced silent cerebrovascular damage in extreme-dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.
19. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C *et al.* Altered circadian blood profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997; 2: 347-352.
20. Kario K, Pickering TG, Matsuo T *et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852-857.
21. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 177-189.
22. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension:

- clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41 (Suppl): S61-S66.
23. Kario K, Shimada K, Matsuo T *et al*. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 238-245.
24. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T *et al*. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859-1862.
25. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S *et al*. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet* 2000; 355: 725-726.
26. Kohara K, Nishida W, Maguchi M *et al*. Autonomic nervous function in nondipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-814.
27. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T *et al*. Autonomic nervous dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 1997; 30: 1504-1510.
28. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y *et al*. Relationship between extreme-dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31: 77-82.
29. Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens* 2002; 15: 531-537.
30. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of  $\alpha$ -adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension* 2000; 35: 787-794.
31. Kario K, Rapoport D, Schwartz JE *et al*. Sleep-disordered breathing as a determinant of nondipping 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, Atlanta, November 12.15, 2000.
32. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 1999; 34: 685-691.
33. Kario K, Schwartz JE. Disruption of diurnal rhythm in the elderly. *Lancet* 1999; 354: 339.
34. Carney RM, Freedland KE, Jaffe AS. Altered circadian pattern of acute myocardial infarction in patients with depression. *Coron Artery Dis* 1991; 2: 61-65.
35. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP *et al*. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1464-1468.
36. Kario K, Schwartz JE, Davidson KW *et al*. 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.
37. Kario K, Pickering TG. Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients. *JAMA* 2000; 284: 959-960.
38. 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.
39. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 1995; 26: 1373-1378.
40. Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE *et al*. 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: 844-850.
41. Kario K. Predicting cardiovascular risk using ambulatory blood pressure monitoring. *JAMA* 2000; 283: 475-476.
42. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F *et al*. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1627-1634.
43. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 (Suppl): S87-S91.
44. Kario K, Pickering TG, Umeda Y *et al*. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical