

表 題 高血圧患者に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)/カルシウム拮抗薬(CCB)配合剤の時間降圧療法による夜間中心血圧と尿中アルブミン排泄への影響

論文の区分 博士課程

著 者 名 藤原 健史

担当指導教員氏名 苅尾 七臣 循環器内科学講座 主任教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系 専攻
循環器・呼吸器疾患学 分野
心血管病学

2018年1月10日申請の学位論文

目次

1. 背景	p. 1
2. 方法	
2.1 試験デザイン	p. 5
2.2 患者	p. 7
2.3 血圧測定	p. 8
2.4 血液・尿検査	p. 11
2.5 サンプルサイズ	p. 12
2.6 統計解析	p. 13
3. 結果	
3.1 患者特性	p. 15
3.2 夜間末梢血圧および夜間中心血圧の変化	p. 18
3.3 治療介入による尿中アルブミン/クレアチニン比の変化と 血圧変化との関連	p. 23
3.4 有害事象	p. 26
3.5 服薬アドヒアランス	p. 26

4. 考察	p. 27
4.1 夜間末梢血圧低下に対する時間降圧療法の有効性	p. 27
4.2 夜間中心血圧低下に対する時間降圧療法の有効性	p. 28
4.3 尿中アルブミン/クレアチニン比低下と夜間中心血圧低下 の関連	p. 30
4.4 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬 /カルシウム拮抗薬配合剤の中心血圧や尿中アルブミン /クレアチニン比に対する作用	p. 31
5. 研究の限界点	p. 32
6. 総括	p. 33
7. COI 開示	p. 34
引用文献	p. 35

研究テーマ：高血圧患者に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)/カルシウム拮抗薬(CCB)配合剤の時間降圧療法による夜間中心血圧と尿中アルブミン排泄への影響

- ・研究 I：高血圧患者に対するバルサルタン/アムロジピン配合剤の時間降圧療法による夜間血圧への影響
- ・研究 II：バルサルタン/アムロジピン配合剤を用いた夜間中心血圧の変化と尿中アルブミン排泄の変化の関連の検討

1. 背景

高血圧診療における血圧評価法として、診察室血圧と家庭血圧や自由行動下血圧を含む診察室外血圧がある。診察室血圧と比較して、家庭血圧は心血管予後の優れた予測因子であり¹⁻⁸、また自由行動下血圧も臓器障害の程度や心血管病発症と密接に関連することから^{9,10}、診察室血圧よりも診察室外血圧に基づく高血圧診断が優先される¹¹。診察室外血圧はその評価対象とする時間帯に基づき、24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧、早朝血圧といった血圧指標を得ることができ、その中でも夜間血圧レベルは死亡や心血管病の発症と最も強く関連することが報告されている¹²⁻¹⁴。また、その夜間血圧レベルの低下は心血管保護と

関連することから^{14,15}、夜間血圧をターゲットとした高血圧診療は重要であると考える。

日常臨床で一般的に行われる上腕での血圧測定(末梢血圧測定)に対し、上行大動脈の血圧である中心血圧は脳や腎臓などの標的臓器の灌流圧を反映して¹⁶、末梢血圧と比較して臓器障害や心血管イベント発症と強く関連することが報告されている^{17,18}。中心血圧測定におけるゴールドスタンダードは心臓カテーテルなどを用いた観血測定であるが、その侵襲性や非簡便性のために、観血測定した中心血圧を日常臨床に用いるのは非現実的である。しかし、近年になって中心血圧を非観血的に測定する方法が開発され、体表面から非侵襲的に橈骨動脈波形を記録するトノメトリー法や、末梢血圧測定同様に上腕カフを用いて測定するオシロメトリック法でも、簡便にかつ正確に中心血圧を測定することが可能になった。したがって、日常臨床で非観血的に測定する中心血圧は、治療ターゲットになると考えられる。

自律神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(renin-angiotensin-aldosterone system: RAAS)などのサーカディアンリズム、降圧薬の薬剤特性、また患者の服薬アドヒアランスなどを考慮した降圧薬の内服タイミ

ングの決定は、24 時間にわたって血圧をコントロールする上で重要である。近年では、生体サーカディアンリズムを考慮に入れた時間降圧療法が着目され、降圧薬の時間降圧療法の有効性を検討したいくつかの報告がある¹⁹⁻²¹。それらの結果では、夜間に測定した末梢血圧(夜間末梢血圧)の低下度を評価対象としたときに、降圧薬の朝食後投与と就寝前投与では降圧効果の差はないと報告されている¹⁹⁻²¹。しかし、夜間に測定した中心血圧(夜間中心血圧)に対する時間降圧療法の有効性を調べた臨床試験はこれまでに存在しない。

24 時間にわたる血圧管理の重要性から、長時間作用型の降圧薬が高血圧治療の中心となった。また、長期にわたる服薬を容易するために、その薬剤を 1 日 1 回服用する治療が望ましく²²、現在は長時間作用型の降圧薬を 1 日 1 回朝食後に服用することが多い。また、高血圧治療ガイドライン 2014 では、カルシウム拮抗薬(calcium channel blocker: CCB)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(Angiotensin II receptor blocker: ARB)、アンジオテンシン変換酵素(Angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬の 5 種類が主要降圧薬として推奨されているが¹¹、その中でも本邦における単剤の処方割合は CCB と ARB が他の降圧薬と比較して高く²³、また、ARB/CCB 配合剤の処方割合は ARB/利尿薬の配合剤と比較して高いという報告がある²⁴。したがって、長時間作用型の薬剤で構成される ARB/CCB 配合剤を用いて、夜間中心血圧に対する時間降圧

療法の有効性を検討することは臨床的意義が大きいと考える。そこで、これまでの報告で降圧薬の朝食後投与と就寝前投与の間に夜間末梢血圧低下度に差がないことから²⁵、夜間中心血圧低下度に対しても同様に、ARB/CCB 配合剤の朝食後投与は就寝前投与と比較して、非劣性の降圧効果を示すのではないかと仮説を立てた。

中心血圧は脳や腎臓といった標的臓器レベルで作動する血圧であり¹⁶、臓器障害と関連するバイオマーカーである。特に腎臓は、低い血管抵抗による豊富な血流と、解剖学的に大動脈からの距離が短いことによる高流量の血流を受けるため^{26,27}、腎機能と中心血圧は密接に関連する^{28,29}。中心血圧も日内変動を示すことが報告されているが³⁰、昼間と比較して臥位状態である睡眠中は、腎臓がより高流量に曝露されることから^{31,32}、夜間の中心血圧の低下は腎保護に関連する可能性が考えられる。

早期腎障害のバイオマーカーである尿中アルブミン/クレアチニン比(urinary albumin-creatinine ratio: UACR)の低下は、夜間末梢血圧の低下と関連することが報告されている³³。しかし、夜間末梢血圧よりも腎臓の灌流圧を直接反映する夜間中心血圧の低下と UACR 低下の関連は明らかでない。また、夜間中心血圧の低下が、夜間末梢血圧の低下と独立して、UACR 低下と関連するかどうかを

検討した臨床試験は存在しない。

私は、高血圧患者に対してバルサルタン/アムロジピン配合剤を用いたランダム化比較試験である CPET(Chronotherapy for Ambulatory Central Pressure)試験を行った。本試験の目的は、研究 I：夜間末梢/中心血圧の低下度に対して、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与は就寝前投与に対して非劣性である降圧効果を示すという仮説を検証すること、研究 II：夜間中心血圧の低下が UACR 低下と関連するという仮説を検証すること、また、その関連が夜間末梢血圧の低下と独立するかどうかを検討すること、である。

2. 方法

2.1 試験デザイン

CPET 試験は、16 週前向き・多施設共同・無作為化・オープンラベル・クロスオーバー・非劣性試験である。2014 年 3 月から 2015 年 7 月の期間に、東吾妻町国民健康保険診療所と自治医科大学医学部附属病院の 2 施設で、患者を登録した。

導入期間では、すべての患者において ARB または CCB の通常用量または最大用量による治療を 4 週間以上行った(図 1)。割り付け時には、患者の同意を得

た医師が、適格性を判断するための必要事項を記載した用紙を、自治医科大学附属病院とちぎ臨床試験推進部に FAX 送信した。送信された情報を用いて、同部で適格性が再確認され、適格である場合に、患者はバルサルタン/アムロジピン配合剤(80/5 mg)の朝食後投与または就寝前投与の2つの治療アームのうちどちらかに無作為に割り付けられた (8 週間、第 1 期)。次の 8 週間(第 2 期)は、すべての患者が第 1 期とは異なるもう一方の治療アームに切り替えられ、第 1 期で朝食後投与に割り付けられた群は就寝前投与に、就寝前投与に割り付けられた群は朝食後投与に、それぞれ変更された。この試験における薬剤介入期間は計 16 週間であった。試験期間中は 4 週間毎に、担当医師が質問紙を用いて、患者の安全性と 70%以上の薬剤アドヒアランスを確認した。

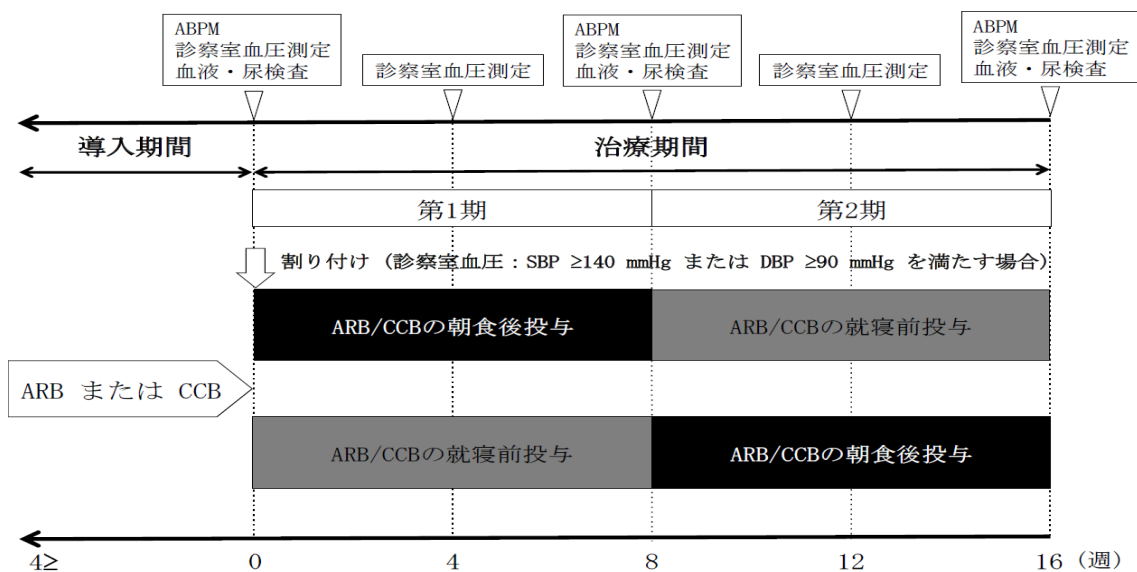


図 1. 試験デザイン

試験プロトコールは、自治医科大学の倫理審査委員会によって承認され、すべての患者に対して試験参加に対する十分な説明を行った上で、紙面で同意を得た。CPET 試験の試験プロトコールは、大学病院医療情報ネットワーク研究センター(University hospital Medical Information Network [UMIN] Center)に登録した(試験番号 UMIN000013519)。CPET 試験におけるデータや手順はすべて、開発業務受託機関(contract research organization: CRO)であるデルフィ株式会社によって定期的にモニタリングを受けた。

2.2 患者

CPET 試験における 3 つの被験者選定基準は以下の通りである：(1)診察室末梢血圧が収縮期血圧(systolic blood pressure: SBP)140 mmHg 以上または拡張期血圧(diastolic blood pressure: DBP)90 mmHg 以上である本態性高血圧患者、(2)試験登録前より ARB 単剤もしくは CCB 単剤を内服していた患者、(3)年齢 20 歳以上 80 歳未満の患者。また、本試験における除外基準は以下の通りである：(1)RAAS 阻害薬または CCB に対して過敏症の既往歴のある患者、(2)導入期間に ARB 単剤もしくは CCB 単剤以外による降圧薬を併用していた患者、また治療期間にバルサルタン/アムロジピン配合剤以外の降圧薬を併用していた患者、

(3)重度の心不全(New York Heart Association [NYHA]心機能分類 III または IV)を有する患者、(4)重度の腎疾患(血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以上または維持透析施行中)を有する患者、(5)冠動脈疾患や脳卒中の既往のある患者、また悪性腫瘍を合併する患者。

2.3 血圧測定

2.3.1 24 時間自由行動下血圧

末梢血圧と中心血圧の両方が測定可能である Mobile-O-Graph NG(IEM 社)を用いて 24 時間自由行動下血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)を行った。この機器は、ARCSolver アルゴリズム(図 2)を用いて、上腕脈波波形から一般化伝達係数を用いて中心血圧を推定する。非侵襲的に推定された中心血圧値は、ゴールドスタンダードである観血測定値と同等な精度であることが実証されている(図 3)ため^{34,35}、多くの臨床研究で用いられている³⁶⁻⁴⁰。

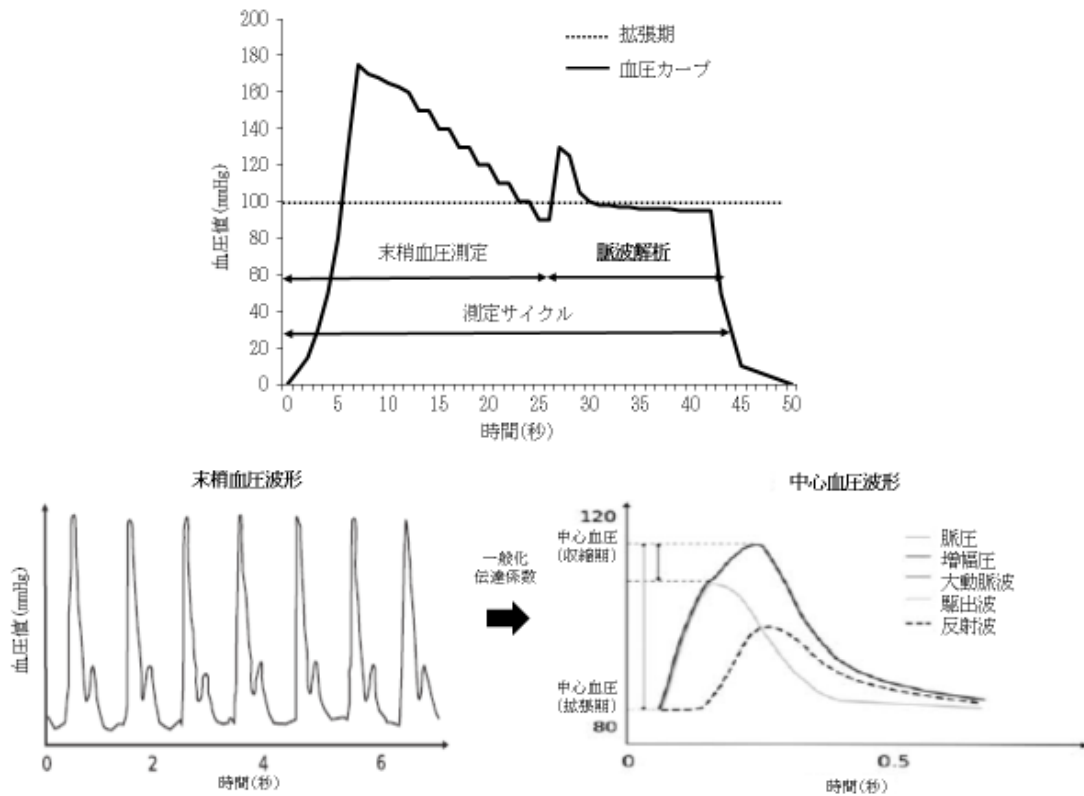


図 2. 末梢血圧波形を用いた中心血圧波形の推定 (ARCSolver アルゴリズム)

(文献 34 より引用改変)

ARCSolver アルゴリズム

高忠実度圧力センサー (MPX5050, フリースケール株式会社) が搭載された、末梢血圧測定に用いる従来のカフと同様のカフを用いて、拡張期血圧レベルで約 10 秒間脈波解析が行われる。

センサーで得られた脈波はデジタル化され、その後に 3 ステップの処理を受ける。

第 1 ステップ：単一の圧波の妥当性が検証される。

第 2 ステップ：全ての単一の圧波が互いに比較され、アーチファクトが認識される。

第 3 ステップ：一般化伝達関数を用いて大動脈波形が生成され、中心血圧値が推定される。

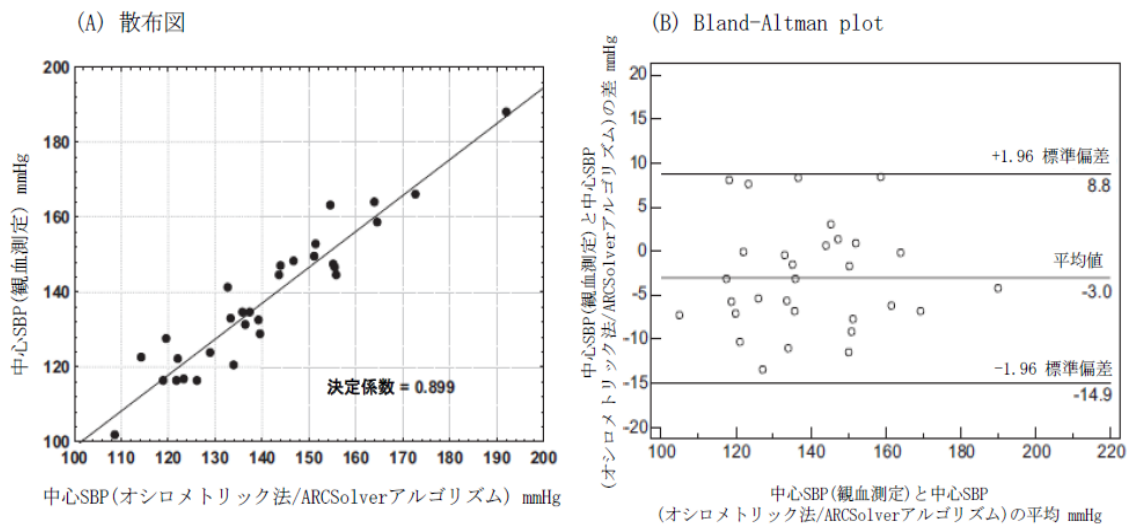


図 3. オシロメトリック法(ARCSolver アルゴリズム)で得られた中心血圧値の妥当性

(文献 35 より引用改変)

エントリー患者は、割り付け時(0 週)、切り替え時(8 週)、試験終了時(16 週)にそれぞれ 1 回ずつ、合計 3 回の ABPM を行った。自由行動下血圧は 30 分間隔で 24 時間にわたり測定した。ABPM で収集したデータはその機器に自動的に蓄積され、データ解析用の IEM ソフトウェアが搭載された PC に機器を接続すると、機器に蓄積されたデータはその PC に転送される仕組みであった。

夜間血圧は、就寝時間から起床時間間に測定された血圧値の平均と定義した。昼間血圧は夜間血圧測定に用いられた以外の時間帯の血圧値の平均値とした。

2.3.2 診察室血圧

診察室血圧は、精度検定されたオシロメトリック法の自動血圧測定器(HEM-907、オムロンヘルスケア株式会社)を用いて測定した。血圧測定法は高血圧治療ガイドライン 2014 に準拠し¹¹、静かな環境下で背もたれ付きの椅子に足を組まずに座って少なくとも 2 分の安静保持後に測定した。1-2 分の間隔をあけて 2 回続けて測定し、その平均値を診察室血圧値と定義した。

2.4 血液・尿検査

すべての患者に対して、割り付け時(0 週)、切り替え時(8 週)、試験終了時(16 週)に、空腹時血液検査と随時尿検査を行った。すべての検体は採取した 24 時間以内に同一の検査機関に送付した(SRL 株式会社、東京)。尿中アルブミン排泄は免疫比濁法によるアルブミンキット(オートワコー マイクロアルブミン、和光純薬工業)を用いて測定し、アルブミン/クレアチニン比(mg/g・Cr)に換算して評価した。このキットにおけるアルブミン/クレアチニン比の検者内または検者間測定結果再現性係数は 5%未満であった。

本研究では、血清クレアチニンを用いた推定糸球体濾過量(creatinine-based estimated glomerular filtration rate: eGFR_{creat})60 mL/分/1.73m²未満または微量アルブミン尿(UACR 30 mg/g・Cr 以上)を呈する場合に、慢性腎臓病と定義

した⁴¹。eGFR_{creat} の算出時には、以下のような CKD-EPI 式を用いた：
$$\text{eGFR}_{\text{creat}} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018$$
 [女性の場合]、Scr：血清クレアチニン、 κ ：0.7(女性), 0.9(男性)、 α ：-0.329(女性), -0.411(男性)、min：Scr/ κ または 1 の最小値、max：Scr/ κ または 1 の最大値^{42,43}。

空腹時血糖 126 mg/dL 以上または随時血糖 200 mg/dL 以上または糖尿病治療薬使用中の場合に、糖尿病と定義した。

2.5 サンプルサイズ

このクロスオーバー試験は、夜間末梢/中心 SBP 低下度に対して、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与は、就寝前投与と比較して非劣性である効果を示す、という仮説を検証する目的でデザインした試験である。過去の試験では、バルサルタンの就寝前投与は、朝食後投与と比較して平均 24 時間 SBP 値を最大 3.0 mmHg 大きく低下させることが報告されている^{20,44,45}。一方、アムロジピンの 1 日 1 回投与は、平均 24 時間血圧値を評価したときに、投与タイミングの影響を受けずに、一定の降圧効果を示すことが報告されている^{46,47}。3.0 mmHg の差の臨床的意義も考慮して⁴⁸、本試験では非劣性マージンを 3.0 mmHg と設定した。

有意水準 2.5%と検出力 80%を用いて、片側検定で代替される仮説に対する統計分析を行った。夜間 SBP 低下度の標準偏差を 7.0 mmHg と設定し、また過去の報告で、バルサルタン/アムロジピン配合剤の就寝前投与は朝食後投与と比較して夜間末梢 SBP を 0.43 mmHg 大きく低下させたこと²⁵、本試験における非劣性マージンを 3.0 mmHg と設定したことより、計算上 23 例が必要であった。脱落率 10%を見積もり、合計 26 例が割り付け時に必要な患者数であった。

2.6 統計解析

研究計画書に適合した対象集団(per-protocol set: PPS)のデータを解析した。記述統計量は、平均値±標準偏差、中央値(四分位数間範囲)、または数(割合)で表示した。統計解析には、SPSS ver.24(SPSS Inc.)と SAS ver.9.4(SAS Institute Inc.)を用いた。 p 値 <0.05 を有意水準と定めた。

研究 I：解析結果のデータは平均値±標準誤差または、平均値(95%信頼区間)のいずれかの形式で表示した。2×2 デザインのクロスオーバー試験に対して、順序効果や時期効果の有無を確認するために、Grizzl によって提唱されている線形混合モデルを用いた^{49,50}。このモデルにおける固定効果(すべての個人に共通して推定されるパラメータ)は、「投薬順序(朝食後投与から就寝前投与、または

就寝前投与から朝食後投与)」、「時期(第1期または第2期)」、「治療(朝食後投与または就寝前投与)」であった。すべての患者は第1期にいずれかの投薬法に割り付けられ、第2期にもう一方の投薬法に切り替えられたので、患者は投薬順序の入れ子構造に入っていた。この線形効果モデルの変量効果(個人毎に推定されるパラメータ)は「患者」であり、それぞれの患者において、朝食後投与時と就寝前投与時におけるベースラインからの夜間末梢/中心血圧の低下度を評価した。もしクロスオーバー試験が投薬順序、時期、治療を含む完全な階乗構造であった場合は、主効果だけでなくすべての因子の交互作用を評価する必要があるが、クロスオーバー試験は完全な階乗構造ではないため、交互作用を評価する必要はないと考えた。

非劣性の評価には、朝食後投与と就寝前投与におけるベースラインからの夜間末梢/中心 SBP 低下度の差の 95%信頼区間を用いた。もし治療効果に対する 95%信頼区間の上限が非劣性マージンより小さければ、朝食後投与が就寝前投与に対して非劣性であることを意味する⁵¹⁻⁵³。また、朝食後投与と就寝前投与との間で差がないことを意味するゼロよりも 95%信頼区間の上限が小さければ、朝食後投与が就寝前投与に対して優越性があることを意味する⁵¹⁻⁵³。中心血圧は心拍数(heart rate: HR)の影響を受けるため^{54,55}、夜間中心血圧低下度の解析においては夜間 HR の変化量を補正因子とした。

研究 II : UACR は非正規分布を示すため、e を底とする自然対数変換して解析に用いた。ベースラインと試験終了(治療 16 週)後における、血圧値、心拍数値、対数変換された UACR の差は、対応のある t 検定を用いて評価した。単回帰分析では、Pearson の相関係数を用いた。夜間末梢 SBP 低下度や夜間中心 SBP 低下度と治療介入による UACR 低下の関連を評価するために重回帰分析を用いた。共変量は、年齢、性別、ベースラインにおける臨床特性(BMI、現在の喫煙、習慣性飲酒、糖尿病の合併、総コレステロール値)、ABPM で評価された夜間 HR 低下度、を用いた。これらの共変量は血圧値や UACR と相関することが報告されている^{56,57}。多重共線性の判定は、分散拡大要因(variation inflation factor: VIF)を用い、VIF>10 で多重共線性ありと判定した。

3. 結果

3.1 患者特性

26 名の患者の試験参加に対する同意を得た。それらの患者の中で、1 名の患者は割り付け前に同意撤回し、離脱した。また薬剤治療期間中に、1 名の患者で腎機能悪化の副作用を認め、また別の 1 名の患者がてんかん発作のために入院したため、これらの 2 名が離脱した。したがって、合計 23 名(東吾妻町国民健

康保険診療所: 8 名、自治医科大学医学部附属病院: 15 名)の患者が 16 週間の治療を完遂した(図 4)。

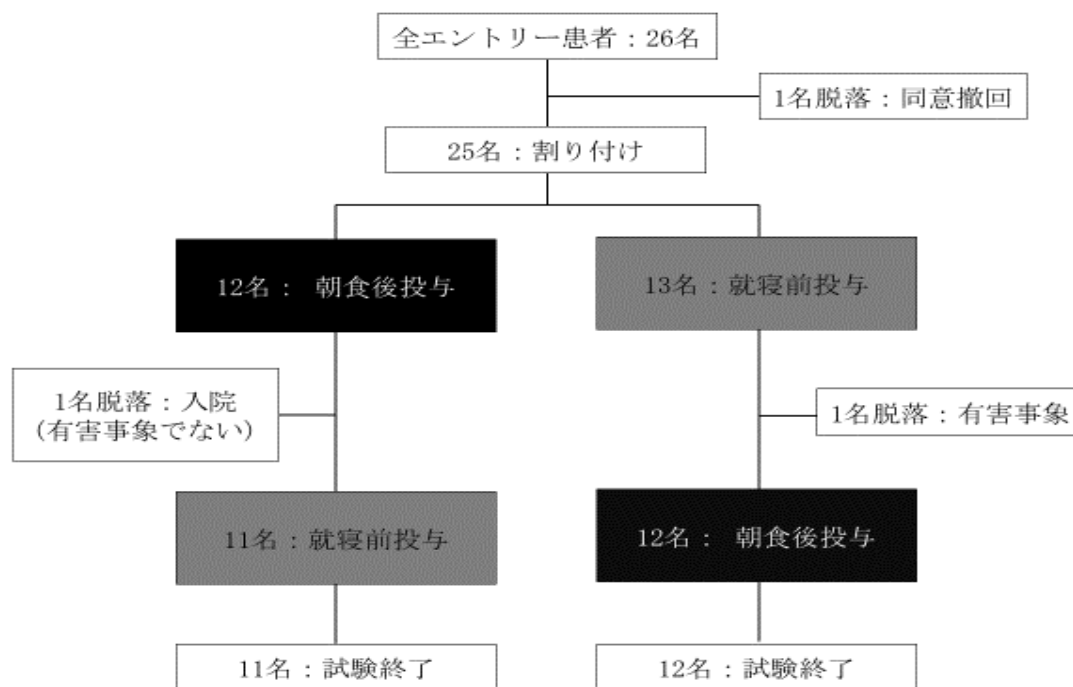


図 4. エントリー患者の流れ

本試験にエントリー登録した患者の人口統計学的変数と臨床的特徴を表 1 に示す。登録された 23 名のうち、15 名(65%)が女性であり、平均年齢(標準偏差)は 68.0(8.7)歳、65%が慢性腎臓病の合併患者であった。導入期間における ARB と CCB を内服している患者間での、割り付け時における夜間血圧レベルに有意差はなかった(表 2)。

表 1. 患者特性 (n=23)	
年齢、歳	68.0 ± 8.7
女性/男性、n(%)	15 (65.2) / 8 (34.8)
BMI、kg/m ²	24.9 ± 4.1
現在の喫煙、n(%)	7 (30.4)
習慣性飲酒、n(%)	4 (17.4)
試験開始前の使用降圧薬	
ARBs、n(%)	8 (34.8)
朝食後投与、n(%)	5 (21.8)
就寝前投与、n(%)	3 (13.0)
CCBs、n(%)	15 (65.2)
朝食後投与、n(%)	15 (65.2)
就寝前投与、n(%)	0
総コレステロール、mg/dL	204.8 ± 28.1
HDL-コレステロール、mg/dL	64.0 ± 12.7
中性脂肪、mg/dL	107.6 ± 67.4
2 型糖尿病、n(%)	4 (17.4)
eGFR _{creat} 、mL/min/1.73m ²	68.5 ± 15.7
尿中アルブミン排泄	
幾何平均、mg/g·Cr	77.5 ± 202.8
対数変換 UACR	3.04 ± 1.44
慢性腎臓病、n(%)	15 (65.2)
末梢血圧	
24 時間 SBP、mmHg	132.4 ± 10.0
24 時間 DBP、mmHg	79.4 ± 8.3
24 時間 HR、bpm	69.8 ± 9.3
昼間 SBP、mmHg	138.2 ± 10.3
昼間 DBP、mmHg	83.5 ± 9.0
昼間 HR、bpm	73.3 ± 9.0
夜間 SBP、mmHg	122.7 ± 13.0
夜間 DBP、mmHg	72.4 ± 7.4
夜間 HR、bpm	62.5 ± 10.0
診察室 SBP、mmHg	154.3 ± 15.4
診察室 DBP、mmHg	80.8 ± 9.8
診察室 HR、bpm	73.7 ± 9.3

中心血圧	
24 時間 SBP、mmHg	121.1 ± 8.8
24 時間 DBP、mmHg	81.1 ± 7.9
昼間 SBP、mmHg	126.4 ± 9.4
昼間 DBP、mmHg	85.9 ± 9.2
夜間 SBP、mmHg	113.3 ± 10.7
夜間 DBP、mmHg	73.9 ± 7.3
データは、平均±標準偏差 または 数(割合)で表示。 慢性腎臓病の定義：eGFR _{creat} <60 mL/min/1.73m ² または 尿中アルブミン/クレアチニン比 ≥30 mg/g·Cr.	

表 2. 導入期間に用いていた ARB または CCB 別の割り付け時の夜間血圧レベルの比較

	ARBs (n=8)	CCBs (n=15)	p 値
夜間末梢 SBP, mmHg	120.0 (110.3 – 131.8)	126.0 (111.0 – 130.0)	0.674
夜間末梢 DBP, mmHg	74.0 (64.8 – 77.5)	72.0 (67.0 – 80.0)	0.974
夜間中心 SBP, mmHg	113.0 (100.5 – 121.8)	118.0 (104.0 – 123.0)	0.796
夜間中心 DBP, mmHg	76.0 (66.8 – 78.0)	75.0 (70.0 – 80.0)	0.875
データは、中央値(四分位数間範囲) で表示。 p 値はマンホイットニーの U 検定を用いた。			

3.2 夜間末梢血圧および夜間中心血圧の変化(研究 I)

夜間血圧の変化に対する線形混合モデルでは、有意な順序効果(末梢 SBP; $p=0.86$ 、末梢 DBP; $p=0.22$ 、中心 SBP; $p=0.93$ 、中心 DBP; $p=0.12$)や時期効果(末梢 SBP; $p=0.74$ 、末梢 DBP; $p=0.82$ 、中心 SBP; $p=0.78$ 、中心 DBP; $p=0.63$)を認めなかった。これらの順序効果や時期効果を除外することで、本試験におけるクロスオーバーの妥当性を確認した。

それぞれの患者におけるベースライン、朝食後投与、就寝前投与の夜間末梢/中心血圧レベルの変化を図5に示す。表3は、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与と就寝前投与におけるベースラインからの夜間末梢/中心血圧の変化の平均を表す。朝食後投与は夜間末梢/中心 SBP および夜間末梢/中心 DBP をベースラインより有意に低下させた。一方、就寝前投与は夜間中心 DBP のみを有意に低下させた。

朝食後投与と就寝前投与における夜間末梢 SBP 低下度の差の 95%信頼区間の上限は、就寝前投与が良好であることを示す非劣性マージンより小さく、かつゼロを含んでいたため、就寝前投与に対する朝食後投与の非劣性が証明された(図 6A)。朝食後投与と就寝前投与における夜間中心 SBP 低下度の差の 95%信頼区間の上限は非劣性マージンかつゼロより小さく、これは就寝前投与に対する朝食後投与の非劣性が証明されただけでなく、優越性も示していた(図 6A)。

DBP に関しては、朝食後投与と就寝前投与における夜間末梢/中心血圧低下度の差の 95%信頼区間の上限は、いずれも就寝前投与が良好であることを示す非劣性マージンより小さく、かつゼロを含んでいたため、就寝前投与に対する朝食後投与の非劣性が証明された(図 6B)。

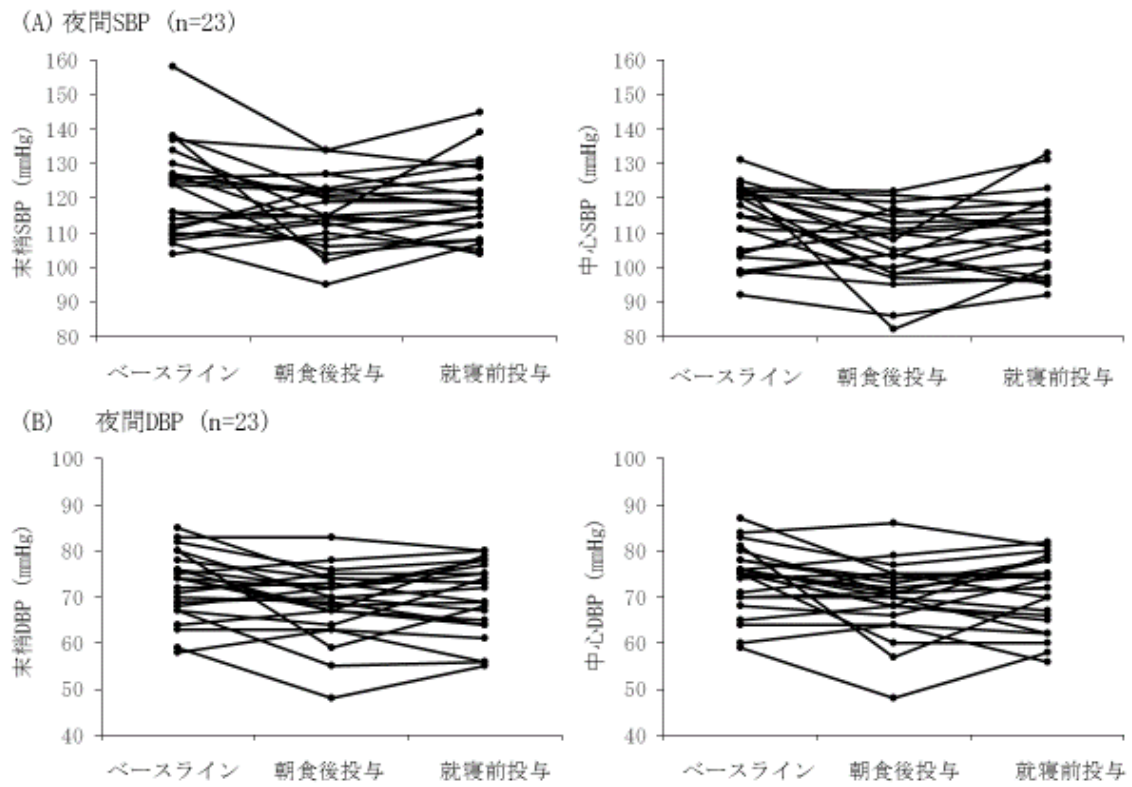


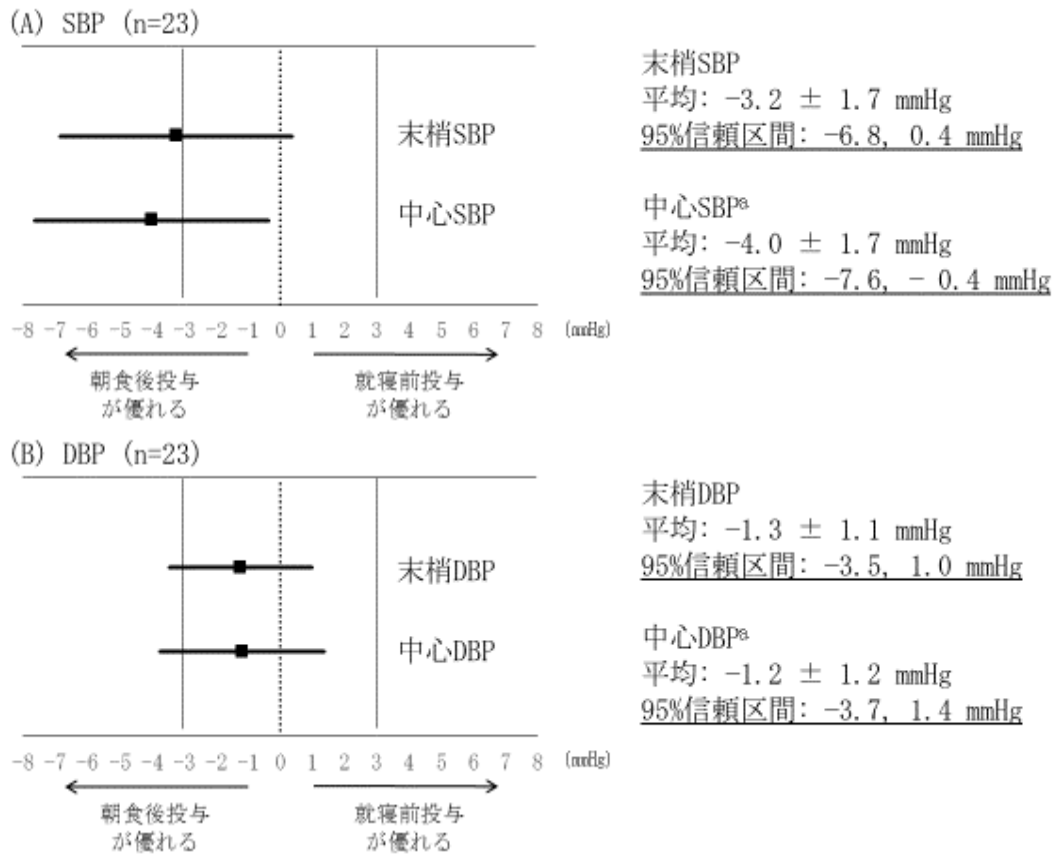
図 5. 投与別の各個人の夜間血圧レベルの比較

表 3. 夜間血圧レベルの変化

変数	朝食後投与 (n=23)		就寝前投与 (n=23)		各投与間の比較 p 値
	平均値 (95%信頼区間)	p 値	平均値 (95%信頼区間)	p 値	
夜間末梢 SBP、mmHg	-6.1 (-11.3, -0.9)	0.023	-2.9 (-8.0, 2.3)	0.261	0.076
夜間末梢 DBP、mmHg	-3.8 (-6.5, -1.1)	0.008	-2.5 (-5.3, 0.2)	0.064	0.254
夜間中心 SBP ^a 、mmHg	-7.1 (-11.9, -2.3)	0.006	-3.1 (-7.9, 1.7)	0.196	0.033
夜間中心 DBP ^a 、mmHg	-4.3 (-7.2, -1.4)	0.006	-3.1 (-6.0, -0.2)	0.037	0.342

データは、平均 (95%信頼区間) で表示。
p 値は、バルサルタン/アムロジピン配合剤による、各血圧指標のベースラインからの変化と、朝食後投与と就寝前投与の間の比較を表す。統計解析は、混合効果モデルを用いた。
^a:夜間心拍数の変化を補正した。

非劣性マージン : 3.0 mmHg



^a: 夜間心拍数の変化を補正した。

図 6. 朝食後投与と就寝前投与におけるベースラインからの夜間末梢/中心血圧低下度の差の 95%信頼区間

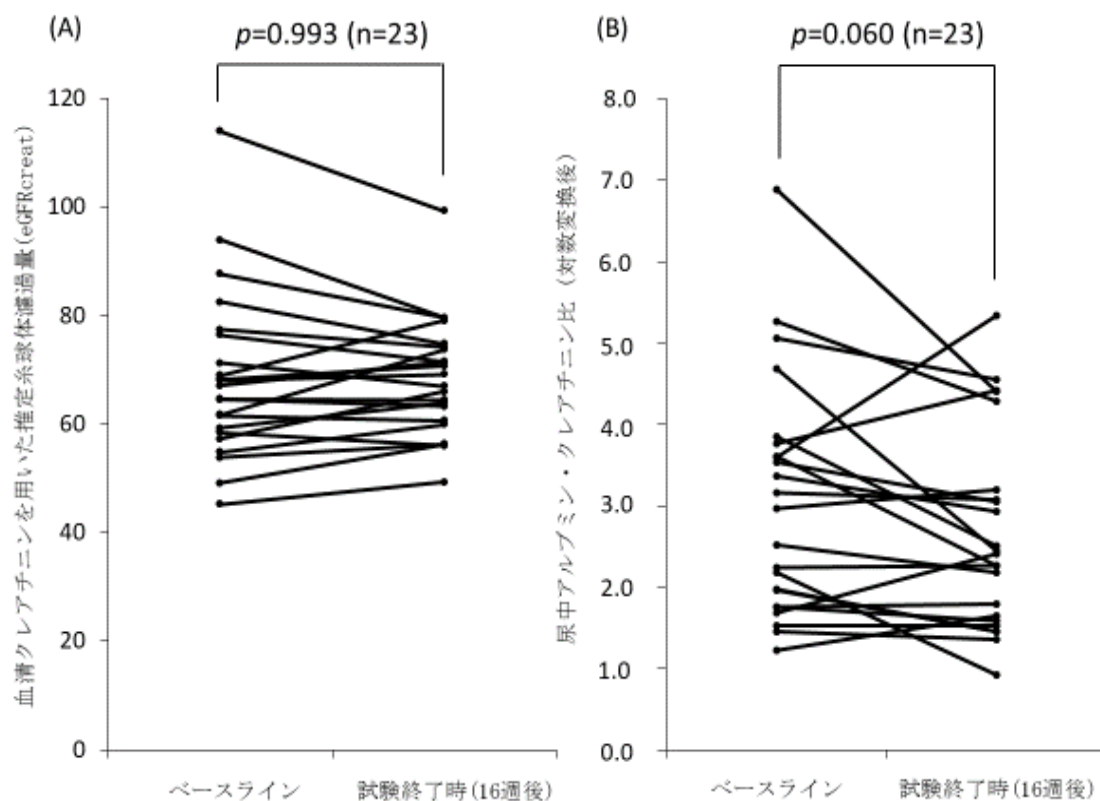
(A) 収縮期血圧

(B) 拡張期血圧

3.3 治療介入による UACR 変化と血圧変化との関連(研究 II)

研究 I で、夜間末梢/中心 SBP 低下において、朝食後投与の就寝前投与に対する降圧効果が非劣性であることを確認したため、すべての患者の朝食後投与または就寝前投与のデータを区別なく解析し、割り付け時(0 週)と試験終了時(16 週)の間における血圧と UACR の変化を検討した。

図 7 に治療介入によるそれぞれの患者の eGFR_{creat} と UACR の変化を示す。



p 値は対応のある t 検定を用いた。

図 7. 各個人の推定糸球体濾過量と尿中アルブミン/クレアチニン比の変化

末梢血圧/中心血圧含めたすべての血圧指標は、治療介入により有意に低下し

た(表 4)。

	割り付け時(0 週)	試験終了時(16 週)	変化	
	平均 ± 標準偏差	平均 ± 標準偏差	平均 ± 標準偏差	p 値
末梢血圧				
24 時間 SBP、mmHg	132.4 ± 10.0	124.2 ± 8.3	-8.8 ± 7.6	<0.001
24 時間 DBP、mmHg	79.4 ± 8.3	73.9 ± 6.9	-5.5 ± 5.4	<0.001
24 時間 HR、bpm	69.8 ± 9.3	66.8 ± 5.0	-3.0 ± 6.6	0.041
昼間 SBP、mmHg	138.2 ± 10.3	126.9 ± 8.0	-11.3 ± 8.2	<0.001
昼間 DBP、mmHg	83.5 ± 9.0	76.6 ± 6.1	-6.9 ± 6.1	<0.001
昼間 HR、bpm	73.3 ± 9.0	70.7 ± 5.0	-2.6 ± 6.4	0.068
夜間 SBP、mmHg	122.7 ± 13.0	117.8 ± 11.1	-4.8 ± 11.2	0.050
夜間 DBP、mmHg	72.4 ± 7.4	69.1 ± 8.3	-3.3 ± 6.5	0.024
夜間 HR、bpm	62.5 ± 10.0	59.7 ± 5.9	-2.8 ± 7.7	0.103
診察室 SBP、mmHg	154.3 ± 15.4	136.0 ± 15.5	-18.3 ± 14.0	<0.001
診察室 DBP、mmHg	80.8 ± 9.8	73.7 ± 9.3	-7.1 ± 11.8	0.008
診察室 HR、bpm	73.7 ± 9.3	73.9 ± 13.6	-0.2 ± 11.4	0.942
中心血圧				
24 時間 SBP、mmHg	121.1 ± 8.8	113.3 ± 9.0	-7.9 ± 7.6	<0.001
24 時間 DBP、mmHg	81.1 ± 7.9	75.2 ± 7.3	-5.9 ± 5.4	<0.001
昼間 SBP、mmHg	126.4 ± 9.4	116.5 ± 8.4	-10.0 ± 8.0	<0.001
昼間 DBP、mmHg	85.9 ± 9.2	78.4 ± 6.9	-7.5 ± 6.2	<0.001
夜間 SBP、mmHg	113.3 ± 10.7	107.9 ± 12.1	-5.4 ± 11.3	0.031
夜間 DBP、mmHg	73.9 ± 7.3	70.0 ± 8.6	-4.0 ± 7.3	0.016

データは、平均±標準偏差 で表示。p 値は対応のある t 検定を用いた。

単回帰分析では、治療介入による夜間末梢 SBP および夜間中心 SBP の低下

は、UACR 低下とそれぞれ有意に関連していた：夜間末梢 SBP 低下と UACR 低

下の相関、 $r=0.455$, $p=0.033$; 夜間中心 SBP 低下と UACR 低下の相関、 $r=0.616$, $p=0.002$ (表 5)。一方、24 時間平均と昼間平均の末梢/中心 SBP 低下度はいずれも UACR 低下と有意な関連を示さなかった。

UACR 低下度を目的変数とした重回帰分析では、夜間末梢 SBP 低下度は有意な因子ではなかったが、夜間中心 SBP 低下度は UACR 低下と有意に関連していた($\beta=0.597$, $p=0.007$)(表 6)。夜間末梢 SBP 低下度と夜間中心 SBP 低下度を同時に投入したモデルにおいても、夜間中心 SBP 低下度が UACR 低下と有意に関連していた($\beta=0.919$, $p=0.020$)(表 6)。

表 5. 尿中アルブミン/クレアチニン比低下と各血圧指標の変化の関連：単回帰分析 (n=23)		
	相関係数	<i>p</i> 値
末梢 SBP		
24 時間 SBP の変化	0.382	0.072
昼間 SBP の変化	0.177	0.420
夜間 SBP の変化	0.445	0.033
中心 SBP		
24 時間 SBP の変化	0.355	0.097
昼間 SBP の変化	0.044	0.841
夜間 SBP の変化	0.616	0.002
相関係数は Pearson 相関係数を用いた。		

表 6. 尿中アルブミン/クレアチニン比低下と夜間 SBP 低下の関連：重回帰分析 (n=23)

	β	p 値	VIF	R^2
モデル 1				0.583
夜間末梢 SBP の変化	0.405	0.114	1.627	
モデル 2				0.722
夜間中心 SBP の変化	0.597	0.007	1.486	
モデル 3				0.751
夜間末梢 SBP の変化	-0.401	0.279	5.492	
夜間中心 SBP の変化	0.919	0.020	5.016	

β , 標準偏回帰係数; R^2 , 決定係数; VIF(variance inflation factor); 分散拡大要因。それぞれのモデルにおける補正因子: 年齢、性別、割り付け時の臨床特性(BMI、現在の喫煙、習慣性飲酒、糖尿病、総コレステロール値)、夜間心拍数の変化。

3.4 有害事象

1名の患者において、治療第8週時点の血液検査で腎機能悪化(eGFRcreat : 57.0 mL/min/1.73m² [ベースライン]→40.4 mL/min/1.73m² [治療第8週])を認めましたが、それ以外の患者におけるバルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与と就寝前投与の忍容性は良好であった。この患者には直ちに内服を中止するように指示した。その後、同患者の eGFRcreat が正常化したことを確認した。

3.5 服薬アドヒアランス

朝食後投与と就寝前投与を含めた全試験期間における服薬アドヒアランスは良好であった。朝食後投与や就寝前投与のいずれにおいても服薬アドヒアラン

ス率 70%未満の患者はいなかった。

4. 考察

研究 I は、夜間末梢/中心血圧レベル低下度を評価したときに、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与は就寝前投与に対して非劣性である降圧効果を有することを証明した。本試験は、日本人高血圧患者に対してバルサルタン/アムロジピン配合剤を用いた夜間中心血圧レベル低下度に対する時間降圧療法の有効性を検討した初めての臨床試験である。

研究 II における主な結果は次の通りである；(1)夜間中心 SBP 低下度は UACR の低下と有意に関連していた；(2)夜間中心 SBP 低下と UACR 低下の関連は、夜間末梢 SBP 低下とは独立した。本試験は、夜間中心 SBP の低下が、夜間末梢 SBP の低下とは独立して、腎保護に密接に関連することを示した初めての臨床試験である。

4.1 夜間末梢血圧低下に対する時間降圧療法の有効性

先行研究では、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与または就寝前投与は夜間末梢血圧低下に対して同等の効果を示していた²⁵。私たちが過去に行った ACROBAT (ARB and CCB Longest Combination Treatment on Ambulatory

and Home BP in Hypertension With Atrial Fibrillation Multicenter Study on Time of Dosing)試験においても、ARB/CCB 配合剤の朝食後投与と就寝前投与における夜間末梢血圧低下度の差は有意でなかった⁵⁸。それに対して、血圧日内変動が non-dipper 型(昼間血圧平均 10%未満の夜間血圧下降を認め、夜間血圧下降が減少している型)を示す患者では、ARB/CCB 配合剤の就寝前投与は朝食後投与に対して、有効的に夜間末梢血圧を低下させたという報告もある⁵⁹。これらの試験は、母集団やベースラインの患者特性/合併症、治療レジメンなどさまざま異なる点があるため、試験間で異なった結果が生じたと考える。本研究で用いたバルサルタン/アムロジピン配合錠は、長時間作用型の薬剤で構成され、強力かつ 24 時間にわたる長期の降圧効果を有すると報告されている⁶⁰⁻⁶²。本研究で夜間末梢血圧低下度において、朝食後投与が就寝前投与に対して非劣性である降圧効果を示したのは、これらの薬剤特性が影響したと考える。

4.2 夜間中心血圧低下に対する時間降圧療法の有効性

研究 I は、夜間中心 SBP 低下度に対して、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与が就寝前投与に対して非劣性である降圧効果を示すことを明らかにした。私たちはこれまでに、RAAS 阻害薬/CCB の組み合わせが RAAS 阻害薬/利尿薬の組み合わせと比較して、末梢 SBP 低下度では有意差がないが、診察室で

測定した中心 SBP を有意に低下させることを J-CORE(Japan-Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy)試験で報告した⁶³。他のいくつかの試験においても、RAAS 阻害薬/CCB の組み合わせがその他の降圧薬の組み合わせと比較して、より効果的に中心血圧を低下させることが報告されている。ASCOT(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)試験のサブ試験である CAFE(Conduit Artery Function Evaluation)試験では、アムロジピン±ペリンドプリルの治療はアテノロール±サイアザイド利尿薬と比較して、末梢 SBP の低下では有意差がないが、有効的に中心 SBP を低下させた⁶⁴。EXPLOR(Effect of the Fixed Dose Combination Amlodipine/Valsartan on Central Aortic Blood Pressure in Uncontrolled Essential Hypertension With Amlodipine 5 mg)試験では、バルサルタン/アムロジピンの組み合わせがアテノロール/アムロジピンの組み合わせと比較して、末梢 SBP の低下では有意差がないが、有意に中心 SBP を低下させた⁶⁵。いずれの試験も、診察室で単回測定された中心血圧であるが、CPET 試験は、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与が就寝前投与と比較して、夜間中心血圧低下に対して非劣性である降圧効果を示したことから、この CPET 試験はこれらの過去の試験の結果をサポートするものであったと考える。

本試験では、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与が就寝前投与と

比較して、夜間中心 SBP をより有効的に低下させた。しかしながら、本試験は優越性試験ではなく、非劣性試験としてデザインされた点に注意が必要である。バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与が就寝前投与と比較してより効果的に夜間中心 SBP を低下させるかどうかを証明するためには、優越性を確認する目的でデザインされたランダム化比較試験が必要である。

4.3 UACR 低下と夜間中心血圧低下の関連

夜間中心 SBP の低下が、夜間末梢 SBP の低下とは独立して、UACR の低下と有意に関連することを研究 II で示した。この結果は、夜間中心 SBP と UACR の間に密接な関連がある可能性を示唆したと考える。腎臓では、大動脈の脈波が脆弱な糸球体毛細血管のより深部まで波及し⁵⁴、増幅した大動脈の拍動は脆弱な微小血管系の損傷を誘発し⁶⁶、腎障害の早期マーカーである微量アルブミン尿を引き起こす。それに加え、静脈還流量の増加により就寝中は腎血流が増加すると考えられる。さらに、腎臓における微小循環の変化は加齢による影響を受けることが報告されている⁶⁷。中心脈圧は、大動脈の硬化により増大され、糸球体毛細血管へ到達する脈波が増大すると考えられる⁶³。これらの要因が、夜間中心 SBP の低下が、夜間末梢 SBP の低下と独立して、UACR の低下と関連があった理由であると考察する。この研究結果は、夜間中心血圧が腎保護に対する治療ターゲ

ットになる可能性を示唆している。

4.4 RAAS 阻害薬/CCB 配合剤の中心血圧や UACR 低下に対する作用

アンジオテンシン II の阻害は大小動脈のリバースリモデリングと関連し、中心血圧や動脈ステフイフネスの有意な低下を導くことが報告されている⁶⁸。CCB は強力な血管拡張作用を有し、圧反射波の減少や⁶³、細動脈肥大の退縮を引き起こす⁶⁹。これらの結果は、RAAS 阻害薬/CCB の組み合わせが、RAAS 阻害薬/利尿薬の組み合わせと比較して、中心血圧レベルの低下に対してより有効であることを示唆している。

腎保護効果に対しては、RAAS 阻害薬/CCB の組み合わせは、RAAS 阻害薬/利尿薬の組み合わせと比較して、eGFR_{creat}/クレアチニンクリアランスの維持に対して有意に良好な作用を示すことがメタ解析で報告されており⁷⁰、これらの点が慢性腎臓病の進行抑制に効果的に作用していると考えられる⁷¹。それに加え、RAAS 阻害薬/CCB の組み合わせは UACR をベースラインから有意に低下させることも報告されている^{72,73}。これらの結果を考慮すると、RAAS 阻害薬/CCB の組み合わせは RAAS 阻害薬/利尿薬の組み合わせと比較して、腎血行動態の変化を通じて良好な腎保護効果を示すと考えられる。

5. 研究の限界点

研究 I における限界点は以下である；①朝食後投与と就寝前投与ともに 8 週間という短い治療期間であり、より長期にわたる降圧効果や時間降圧療法の効果は不明である。②本研究では薬剤ウォッシュアウト期間を設定しなかった。しかしながら、順序効果と時期効果の存在を否定しているので、クロスオーバー試験の妥当性は証明されたと考える。③導入時期に使用された降圧薬の投与タイミングや降圧薬クラスが、第 1 期における夜間血圧レベルに影響していた可能性がある。例えば、導入時期に朝食後に投与されていた ARB が、治療期間に就寝前投与に変更された場合は、より強力な降圧効果を示すことが報告されている^{45,74}。一方、CCB を用いる場合は投与タイミングの降圧効果への影響は様々な報告がある^{46,47}。

研究 II における限界点は以下である；①治療対象の患者数が 23 名と少なかった。本研究で示された夜間中心 SBP 低下と UACR 低下の密接な関連は、サンプルサイズがより大きい介入研究で確認する必要がある。②ベースラインの腎機能が UACR 低下に関連している可能性が考えられた。

研究 I と研究 II における共通の限界点は以下である；①本研究の 65%に慢性腎臓病の合併患者が含まれていた。慢性腎臓病患者は夜間高血圧を示す割合が高いことが報告されている²¹。これらの患者を除いたサブグループ解析を行うべ

きであるが、サンプルサイズが少ないため、サブグループ解析は行うことができなかった。②本研究における患者の平均年齢は 68.0 歳であった。より若い患者集団において同様な結果を得ることが出来るかどうかを明らかにするためには更なる臨床試験が必要である。③新規デバイスである Mobil-O-Graph NG が、夜間中心血圧を正確に測定できているかどうかは明らかでない。しかしながら、Mobil-O-Graph NG で測定した中心血圧は、精度検定されたトノメトリー法 (SphygmoCor, AtCor Medical Inc) により測定した中心血圧と、臥位で測定比較された場合に、良好に一致することが報告されている³⁵。④本研究では固定用量のバルサルタン/アムロジピン配合剤(80/5mg)を用いた。この用量は日本人の高血圧患者に対しては通常用量である。時間降圧療法や UACR 低下において、同薬剤の用量依存的な降圧効果を有するかどうかを確認するためには更なる試験が必要である。

6. 総括

日本人の本態性高血圧患者において、夜間末梢 SBP および夜間中心 SBP 低下度に対して、バルサルタン/アムロジピン配合剤の朝食後投与は就寝前投与と比較して非劣性である降圧効果を証明した。また、バルサルタン/アムロジピン配合剤による治療を介した夜間中心 SBP 低下は、夜間末梢 SBP の低下とは独立し

て、尿中アルブミン/クレアチニン比低下と有意に関連していた。本研究で示した夜間中心 SBP 低下におけるバルサルタン/アムロジピン配合剤の就寝前投与に対する朝食後投与の非劣性である降圧効果は、夜間血圧をコントロールする上で有用なエビデンスであり、いずれの投与方法においても尿中アルブミン/クレアチニン比を低下させる可能性を示唆する。また、夜間中心 SBP は腎保護を目的とした治療ターゲットになると考える。夜間中心血圧低下がもたらす尿中アルブミン/クレアチニン比の低下を介した腎保護作用を確認するためには、より大きな介入試験が必要である。

7. COI 開示

本論文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

引用文献

1. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekine M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurements has a strong predictive power for mortality than dose screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 16: 971-975, 1998.
2. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwaetz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 18: 1401-1406, 2003.
3. Sega R, Facchetti R, Rombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 111: 1777-1783, 2005.
4. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. *Hypertension.* 57: 1081-1086, 2011.
5. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi F, Shimada K. Home blood pressure and cardiovascular outcome in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension.* 64: 989-996, 2014.
6. Kario K. Evidence and Perspectives on the 24-hour Management of Hypertension: hemodynamic Biomarker-Initiated ‘Anticipation Medicine’ for Zero Cardiovascular Event. *Prog Cardiovas Dis.* 59: 262-281, 2016.
7. Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, Matsui Y, Nakamura A, Fukutomi M, Eguchi K, Ishikawa J, Kario K; on behalf of the J-HOP Study Group. *Hypertension.* 68: 54-61, 2016.
8. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Yasui N, Nishizawa M, Fujiwara T, Shigezumi T, Nagai R, Harada H. Development of a New ICT-Based Multisensor Blood pressure Monitoring System for Use in Hemodynamic Biomarker-Initiated Anticipation Medicine for Cardiovascular Disease: The National IMPACT Program Project. *Prog Cardiovasc Dis.* In press, 2017.
9. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left

- ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 95: 1464-1470, 1997.
10. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 36: 894-900, 2000.
 11. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Maruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res*. 37: 253-390, 2014.
 12. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 370: 1219-1229, 2007.
 13. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Piersomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC; ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 67: 693-700, 2016.
 14. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 58: 1165-1173, 2011.
 15. Yano Y, Hoshide S, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Association of home and ambulatory blood pressure changes with changes in cardiovascular biomarkers during antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 25: 306-312, 2012.
 16. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 95: 1827-1836, 1997.
 17. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London

- GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 39: 735-738, 2002.
18. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 50: 197-203, 2007.
 19. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens*. 16: 733-738, 1998.
 20. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Mojón A, López JE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 42: 283-290, 2003.
 21. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, Rostand S, Hiremath L, Sika M, Kendrick C, Hu B, Greene T, Appel L, Phillips RA; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension*. 53: 20-27, 2009.
 22. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V, White CMJ, Peták O, Gulsin GS, Patel V, Rosa J, Cole R, Zelinka T, Holaj R, Kinnell A, Smith PR, Thompson JR, Squire I, Widimský J Jr, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 69: 1113-1120, 2017.
 23. 東京大学 次世代高信頼・省エネ型 IT 基盤技術開発・実証（レセプト情報等利活用に関する調査・検証）平成 23 年度事業報告書 http://www.meti.go.jp/medi_lib/report/2012fy/E002580.pdf (Access: Dec 22, 2017)
 24. Ibaraki A, Goto W, Iura R, Tominaga M, Tsuchihashi T. Current prescription status of antihypertensive drugs with special reference to the use of diuretics in Japan. *Hypertens Res*. 40: 203-206, 2017.
 25. Asmar R, Gosse P, Queré S, Achouba A. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit*. 16: 80-86, 2011.
 26. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res*. 32: 115-121, 2009.
 27. Ito S. Cardiorenal syndrome: an evolutionary point of view. *Hypertension*. 60: 589-

- 595, 2012.
28. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 58: 839-846, 2011.
 29. Temmar M, Jankowski P, Peltier M, Mouquet V, Debicka-Dabrowska D, Hamida F, Kawecka-Jaszcz K, Safar ME. Intraaortic pulse pressure amplification in subjects at high coronary risk. *Hypertension*. 55: 327-332, 2010.
 30. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Düsing R. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension*. 61: 1168-1176, 2013.
 31. Schwartz BF, Dykes TE, Rubenstein JN, Stackhouse GB, Stoller ML. Effect of body position on renal parenchyma perfusion as measured by nuclear scintigraphy. *Urology*. 70: 227-229, 2007.
 32. Barrett CJ, Navakatikyan MA, Malpas SC. Long-term control of renal blood flow: what is the role of the renal nerves? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 280: R1534-1545, 2001.
 33. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 46: 960-968, 2005.
 34. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, Hametner B, Mayer CC, Eber B, Magometchnigg D. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 24: 498-504, 2010.
 35. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, Kropf J, Eber B. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 58: 825-832, 2011.
 36. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, Paraioannou TG, Tountas C, Konstantonis GD, Achimastos A, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP, Protogerou AD. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure; the SAFAR study. *J Hum Hypertens*. 29: 442-448, 2015.
 37. Boggia J, Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, Robaina S, Thijs L, Olascoaga A, Noboa O, Struijker-Boudier HA, Safar ME, Staessen JA. The Diurnal Profile of Central Hemodynamics in a General Uruguayan Population. *Am J Hypertens*. 29: 737-746, 2016.
 38. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzani G, Piperidou A, Koutroumpas G, Raptis

- V, Syrgkanis C, Liakopoulos V, Efstratiadis G, London G, Zoccali C. *Hypertension*. 70: 148-157, 2017.
39. Chi C, Yu SK, Auckle R, Argyris AA, Nasothimiou E, Tountas C, Aissopou E, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP, Zhang Y, Protogerou AD. Association of left ventricular structural and functional abnormalities with aortic and brachial blood pressure variability in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hum Hypertens*. 31: 633-639, 2017.
40. Karpetas A, Loutradis C, Bikos A, Tzani G, Koutroumpas G, Lazaridis AA, Mavromatidis K, Liakopoulos V, Papagianni A, Zebekakis P, Ruilope LM, Parati G, Sarafidis PA. Blood pressure variability is increasing from the first to the second day of the interdialytic interval in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 35: 2517-2526, 2017.
41. Japanese Society of Nephrology. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2013. *Clin Exp Nephrol*. 18: 346-423, 2014.
42. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 150: 604-612, 2009.
43. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS, Chronic Kidney Disease Prognosis C. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 307: 1941-1951, 2012.
44. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, Rodríguez M, Chayán L, López JE, Fontao MJ, Soler R, Fernández JR. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 22: 755-776, 2005.
45. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelo M, Mojón A, López JE. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 23: 1913-1922, 2005.
46. Mengden T, Binswanger B, Spühler T, Weisser B, Vetter W. The use of self-measured blood pressure determinations in assessing dynamics of drug compliance in a study with amlodipine once a day, morning versus evening. *J Hypertens*. 11: 1403-1411, 1993.
47. Nold G, Strobel G, Lemmer B. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press*

- Monit.* 3: 17-25, 1998.
48. Wiens BL. Choosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. *Control Clin Trials.* 23: 2-14, 2002.
 49. Grizzle JE. The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics.* 21: 467-480, 1965.
 50. Castellana JV, Patel HI. Analysis of two-period crossover design in a multicenter clinical trial. *Biometrics.* 41: 969-977, 1985.
 51. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 295: 1152-1160, 2006.
 52. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA.* 308: 2594-2604, 2012.
 53. Juneja A, Aggarwal AR, Adhikari T, Pandey A. Testing of hypothesis in equivalence and non inferiority trials-A concept. *J Clin Diagn Res.* 10: LG01-3, 2016.
 54. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 50: 1-13, 2007.
 55. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 35: 1719-25, 2014.
 56. Chobanian AV, Bakris G, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 289: 2560-2572, 2003.
 57. Lee K, Sung J, Lee SC, Park SW, Kim YS, Lee JY, Song YM. Phenotypic and genetic relationships between kidney function and carotid intima-media thickness in Koreans: the Healthy Twin Study. *Kidney Blood Press Res.* 35: 259-264, 2012.
 58. Kario K, Hoshida S, Uchiyama K, Yoshida T, Okazaki O, Noshiro T, Aoki H, Mizuno H, Matsumoto Y. Dose timing of an angiotensin II receptor blocker/calcium channel blocker combination in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Clin Hypertens(Greenwich).* 18: 1036-1044, 2016.
 59. Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens.* 32: 416-422, 2010.

60. Weycker D, Keskinaslan A, Levy DG, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Effectiveness of add-on therapy with amlodipine in hypertensive patients receiving valsartan. *Blood Press Suppl.* 2: 5-12, 2008.
61. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 10: 185-194, 2008.
62. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* 27: 1287-1303, 2010.
63. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 54: 716-723, 2009.
64. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 113: 1213-1225, 2006.
65. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 55: 1314-1322, 2010.
66. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P; Nephrotest Study G. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 22: 967-974, 2011.
67. Hashimoto J, Aikawa T, Imai Y. Large artery stiffening as a link between cerebral lacunar infarction and renal albuminuria. *Am J Hypertens*. 21: 1304-1309, 2008.
68. Kakou A, Bezie Y, Mercier N, Louis H, Labat C, Challande P, Lacolley P, Safar ME. Selective reduction of central pulse pressure under angiotensin blockage in SHR: role of the fibronectin-alpha5beta1 integrin complex. *Am J Hypertens*. 22: 711-717, 2009.
69. Safar ME, Protogerou A, Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade. *Hypertension*. 54: 704-706, 2009.
70. Cheng Y, Huang R, Kim S, Zhao Y, Li Y, Fu P. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in

- hypertensive patients: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 95: e4167, 2016.
71. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 375: 1173-1181, 2010.
72. Maeda A, Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Haku S, Azushima K, Dejima T, Wakui H, Yanagi M, Okano Y, Fujikawa T, Toya Y, Mizushima S, Tochikubo O, Umemura S. Combination therapy of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker exerts pleiotropic therapeutic effects in addition to blood pressure lowering: amlodipine and candesartan trial in Yokohama (ACTY). *Clin Exp Hypertens*. 34: 249-257, 2012.
73. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Ishii H, Uchiyama K, Yamagiwa K, Shiraiwa T, Katsuya T, Yoshida T, Kanda K, Hasegawa S, Hoshide S. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring- The NOCTURNE Study. *Circ J*. 81: 948-957, 2017.
74. Hermida RC, Ayala D, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag*. 3: 119-131, 2007.