

# 高血圧治療におけるロサルタンと低用量利尿薬併用療法の有用性

南 順一 石光俊彦 松岡博昭

Beneficial effects of combination therapy with losartan and low-dose hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension

Junichi MINAMI, Toshihiko ISHIMITSU, and Hiroaki MATSUOKA

Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

## 要 旨

国内外の高血圧治療ガイドラインでは、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による降圧を補う方法として少量の利尿薬の併用を推奨している。本研究の目的は、カンデサルタン単独で治療されているが有効な降圧が得られない高血圧患者を対象に、ロサルタンと少量の利尿薬の併用療法の効果を検討することである。少なくとも2カ月以上カンデサルタン8 mg/日単剤で治療されているが、外来血圧が140/90 mmHg未満に達しない高血圧患者10例を対象に、ロサルタン50 mg/日とヒドロクロロチアジド(HCTZ)12.5 mg/日の併用療法に切り替え3カ月以上継続した。併用療法切り替え直前と切り替え3カ月後に、携帯型自動血圧計を用いて24時間血圧を30分間隔で測定し、空腹下で採血を施行した。カンデサルタン単独治療期の24時間血圧は134.4±8.7/88.1±6.1 mmHg、日中血圧は139.7±8.4/91.3±7.1 mmHg、夜間血圧は123.8±11.6/81.6±5.9 mmHg、早朝血圧(6:00~8:00)は139.3±10.3/92.3±7.3 mmHgであった。切り替え3カ月後の24時間血圧は126.8±9.3/81.6±7.0 mmHg ( $p<0.05/p<0.05$ )、日中血圧は130.6±12.0/84.2±8.5 mmHg ( $p<0.05/p<0.05$ )、夜間血圧は119.3±8.7/76.6±6.5 mmHg (NS/NS)、早朝血圧は129.7±11.7/84.0±9.2 mmHg ( $p<0.05/p<0.05$ )と、夜間を除く各時間帯で有意な低下が認められた。脈拍数、各種糖・脂質代謝指標などは両期で差はなかった。

以上より、カンデサルタン8 mg/日単独で有効な降圧が得られていない高血圧患者において、ロサルタン50 mg/日とHCTZ12.5 mg/日の併用療法に切り替えることにより、24時間にわたり十分な降圧が認められ、特に日中や早朝の血圧低下が顕著であった。ARBのなかでもロサルタンは尿酸値を低下させることが示されている薬剤であり、このカテゴリーの薬剤のなかでは利尿薬と併用しやすい薬剤であると思われる。

Although strict blood pressure control is essential for the prevention of cardiovascular disease, there are many hypertensive patients whose current hypertension treatments are inadequate. Therefore, we designed a clinical study to evaluate the efficacy achieving a blood pressure reduction by combination therapy with losartan and a low-dose diuretic. In the 10 hypertensive patients treated with candesartan at 8 mg/day for more than 2 months, combination therapy with losartan at 50 mg/day and hydrochlorothiazide(HCTZ) at 12.5 mg/day was conducted for 3 months after the cessation of treatment with candesartan. Either immediately before the onset of combination therapy or 3 months after the treatment, the 24 hour ambulatory blood pressure(ABP) and pulse rate were measured every 30 minutes. Pulse wave velocity(PWV) and homeostasis model assessment insulin resistance index(HOMA-R) with fasting blood

were also measured after 3 months. In the treatment with candesartan, the ABP was  $134.4 \pm 8.7/88.1 \pm 6.1$  mmHg at 24 hours,  $139.7 \pm 8.4/91.3 \pm 7.1$  mmHg in the daytime,  $123.8 \pm 11.6/81.6 \pm 5.9$  mmHg in the nighttime, and  $139.3 \pm 10.3/92.3 \pm 7.3$  mmHg in the early morning (6:00~8:00). After the switch to the combination therapy with losartan and HCTZ, the blood pressure changed to  $126.8 \pm 9.3/81.6 \pm 7.0$  mmHg ( $p < 0.05/p < 0.05$ ) at 24 hours,  $130.6 \pm 12.0/84.2 \pm 8.5$  mmHg ( $p < 0.05/p < 0.05$ ) in the daytime,  $119.3 \pm 8.7/76.6 \pm 6.5$  mmHg (NS/NS) in the nighttime, and  $129.7 \pm 11.7/84.0 \pm 9.2$  mmHg ( $p < 0.05/p < 0.05$ ) in the early morning. However, both the changes in heart rate and PWV, and the differences in blood glucose, lipid and HOMA-R were not significant. Nonetheless, the blood pressure control for 24 hours was better using the combination therapy with losartan at 50 mg/day and HCTZ of 12.5 mg/day than in the treatment with candesartan at 8 mg/day alone. Since losartan decreases uric acid unlike other angiotensin receptor blockers, the combination therapy of losartan and a diuretic can be expected to provide one of the best therapies for essential hypertensive patients.

Jpn J Nephrol 2005; 47: 864-869.

**Key words** : hypertension, losartan, hydrochlorothiazide, combination therapy

## 緒 言

高血圧患者を対象とした大規模臨床試験の成績により、高血圧治療の最終目標である脳心血管疾患発症抑制のためには厳格な降圧が重要であることが明らかにされている。このことを踏まえ、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2004 年版 (JSH 2004)<sup>1)</sup>をはじめとする国内外のガイドライン<sup>2-4)</sup>では、高血圧患者の降圧目標として厳格な基準を設けている。しかし、実際の臨床の場合において、高血圧の管理は十分であるとは言えないのが実情である<sup>5)</sup>。

近年、降圧効果に優れた降圧薬が多く臨床に用いられるようになったが、単剤で降圧目標を達成することは困難なことが多い。国内外のガイドライン<sup>1-4)</sup>では、降圧目標を達成する手段の一つとして降圧薬の併用療法を推奨している。さらに最近報告された ALLHAT 試験 (The Anti-hypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)<sup>6)</sup> などにより低用量の利尿薬の降圧薬としての有用性が示されていることから、低用量の利尿薬を併用薬として用いることも推奨している。

そこで今回われわれは、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 単独では降圧効果が不十分な高血圧患者を対象として、ARB と低用量利尿薬の併用療法の有用性について検討した。

## 対象および方法

### 1. 対 象

獨協医科大学病院循環器内科外来に通院中の本態性高血圧患者のうち、少なくとも 2 カ月以上 ARB (カンデサルタン 8 mg/日、分 1、朝食後) 単独で高血圧を治療されてい

**Table 1. Clinical characteristics of the patients**

|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| Number (male : female)               | 10 (6 : 4)  |
| Age (years)                          | 57.1 ± 12.8 |
| Height (cm)                          | 161.1 ± 9.8 |
| Body weight (kg)                     | 64.4 ± 13.7 |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.5 ± 3.1  |
| Office systolic BP (mmHg)            | 140.7 ± 6.3 |
| Office diastolic BP (mmHg)           | 93.4 ± 6.8  |
| Heart rate (beats/min)               | 73.8 ± 7.4  |
| Combination drug (number)            |             |
| Lipid lowering drug                  | 1           |
| Ataractic drug                       | 3           |
| Antidepressant drug                  | 1           |
| Peptic ulcer drug                    | 1           |

BP : blood pressure

るが、外来血圧 140/90 mmHg 未満に達していない高血圧患者 10 例 (男性 6 例、女性 4 例、平均年齢 57 ± 13 (SD) 歳) を対象とした (Table 1)。本試験においては、2004 年 9 月から 2005 年 4 月までの期間に試験が終了した症例の解析を行った。

なお、対象患者には本試験の趣旨を十分に説明し、全例から同意を得た。

### 2. 方 法

カンデサルタン 8 mg/日投与による 2 カ月以上の ARB 単独治療期の後、ロサルタン 50 mg/日と低用量のヒドロクロロチアジド (HCTZ) 12.5 mg/日の併用療法に切り替えた。両薬剤は毎朝食後 1 日 1 回、同時に経口投与とし、少なくとも 3 カ月以上投与を継続した。降圧薬以外の薬剤を服用している場合は、試験期間中を通してその内容を変更しないものとした。

併用療法切り替え直前と切り替え 3 カ月後に、携帯型自

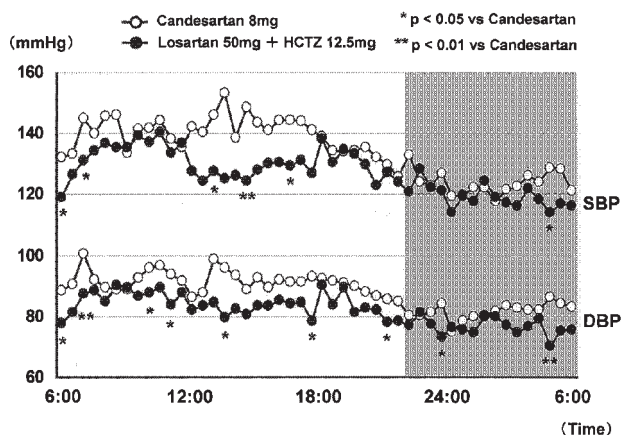


Fig. 1. 24 hour trendgram of ambulatory systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) immediately before the onset of the combination therapy with losartan 50 mg/day and hydrochlorothiazide (HCTZ) 12.5 mg/day and 3 months after the combination therapy

動血圧計(エー・アンド・デイ社, TM-2421, 東京)を用いて24時間血圧および脈拍数を30分間隔で測定した。さらに、血圧脈波測定装置(フクダ電子社, VaSera VS-1000, 東京)を用いて脈波伝播速度(PWV)を測定し、左右の計測値の平均値を解析に用いた。

併用療法切り替え直前と切り替え3カ月後に早朝空腹下で採血を行い、AST, ALT, ALP, ヘマトクリット, 尿素窒素, Na, K, 尿酸, クレアチニン, 血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, HDLコレステロール, HbA1c, インスリンなどを測定した。LDLコレステロールはFriedewald式を用いて算出し, HOMA-R(homeostasis model assessment insulin resistance index)はインスリン値( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) $\times$ 空腹時血糖値( $\text{mg}/\text{dl}$ )/405により算出した<sup>7)</sup>。

測定値は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し, 切り替え前および3カ月後の各種データをStudentのpaired t-testを用い検定した。外来血圧値の経時変化は分散分析(ANOVA)とFisherのPLSDによるpost-hoc解析を用いて検定した。いずれも,  $p < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありとした。

## 結 果

試験期間中, 自・他覚的に副作用の出現は認められず, 脱落する症例はなかった。

カンデサルタン単独治療期の外来血圧(切替前2カ月の平均値)は $140.7 \pm 6.3/93.4 \pm 6.8$  mmHgであった。ロサルタン+HCTZ併用療法に切り替え, 1カ月後には $130.3 \pm$

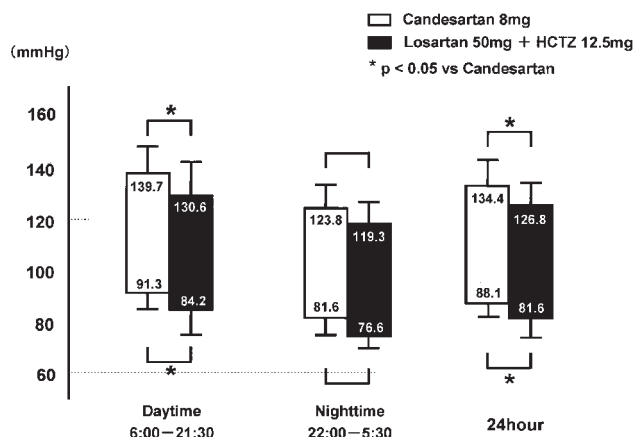


Fig. 2. Ambulatory blood pressure in daytime (6:00~21:30), in nighttime (22:00~5:30), and in 24 hours before the onset of the combination therapy with losartan 50 mg/day and hydrochlorothiazide (HCTZ) 12.5 mg/day and 3 months after the combination therapy

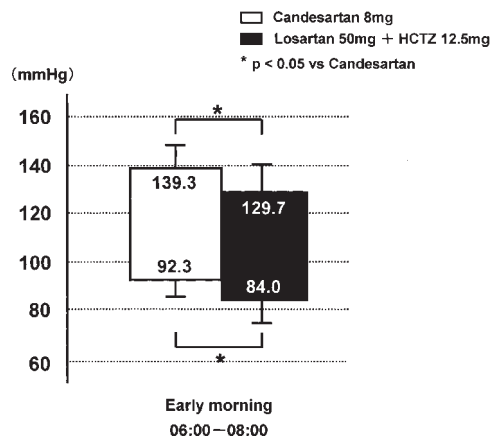


Fig. 3. Ambulatory blood pressure in early morning (6:00~8:00) before the onset of the combination therapy with losartan 50 mg/day and hydrochlorothiazide (HCTZ) 12.5 mg/day and 3 months after the combination therapy

$13.0/84.1 \pm 7.7$  mmHg(単独治療期に比べ $p < 0.01/p < 0.05$ ), 2カ月後には $126.9 \pm 7.7/82.4 \pm 7.3$  mmHg(同 $p < 0.001/p < 0.01$ ), 3カ月後には $132.0 \pm 11.6/86.3 \pm 11.4$  mmHg(同 $p < 0.05/p = 0.07$ )に低下した。

カンデサルタン単独治療期の24時間血圧は $134.4 \pm 8.7/88.1 \pm 6.1$  mmHg, 日中血圧(6:00~21:30)は $139.7 \pm 8.4/91.3 \pm 7.1$  mmHg, 夜間血圧(22:00~5:30)は $123.8 \pm 11.6/81.6 \pm 5.9$  mmHg, 早朝血圧(6:00~8:00)は $139.3 \pm 10.3/92.3 \pm 7.3$  mmHgであった。ロサルタン+HCTZ併用療法に切り替え3カ月後には, 24時間血圧は $126.8 \pm 9.3/81.6$

**Table 2. Laboratory data immediately before the onset of the combination therapy and 3 months after the combination therapy**

|                           | Candesartan | Losartan<br>+HCTZ |
|---------------------------|-------------|-------------------|
| AST (IU/l)                | 22.2±6.5    | 24.0±9.7          |
| ALT (IU/l)                | 22.0±9.8    | 23.2±9.8          |
| ALP (IU/l)                | 220.7±44.3  | 210.4±46.1        |
| Hematocrit (%)            | 44.8±5.1    | 45.1±5.7          |
| Urea nitrogen (mg/dl)     | 14.1±3.2    | 17.1±3.5*         |
| Na (mEq/l)                | 141.6±1.9   | 141.9±1.5         |
| K (mEq/l)                 | 4.3±0.3     | 4.1±0.4           |
| Uric acid (mg/dl)         | 4.8±1.1     | 5.2±1.1           |
| Creatinine (mg/dl)        | 0.7±0.2     | 0.7±0.2           |
| Glucose (mg/dl)           | 106.6±30.5  | 102.8±14.0        |
| Total cholesterol (mg/dl) | 195.2±23.7  | 199.4±21.0        |
| Triglycerides (mg/dl)     | 122.2±96.1  | 117.6±63.6        |
| LDL-cholesterol (mg/dl)   | 116.5±22.5  | 119.0±21.9        |
| HDL-cholesterol (mg/dl)   | 54.3±16.8   | 56.9±18.7         |
| HbA1c (mg/dl)             | 5.2±0.3     | 5.3±0.5           |
| Insulin ( $\mu$ U/ml)     | 7.0±2.0     | 8.7±3.0           |
| HOMA-R                    | 1.7±0.6     | 2.1±0.7           |

\* $p < 0.01$  versus candesartan, HCTZ : hydrochlorothiazide, HOMA-R : homeostasis model assessment insulin resistance index

±7.0 mmHg ( $p < 0.05/p < 0.05$ ), 日中血圧は  $130.6 \pm 12.0/84.2 \pm 8.5$  mmHg ( $p < 0.05/p < 0.05$ ), 夜間血圧は  $119.3 \pm 8.7/76.6 \pm 6.5$  mmHg (NS/NS), 早朝血圧は  $129.7 \pm 11.7/84.0 \pm 9.2$  mmHg ( $p < 0.05/p < 0.05$ ) と夜間を除く各時間帯で有意な低下が認められた (Fig. 1~3)。24 時間平均の脈拍数は単独治療期が  $73.8 \pm 7.4$  拍/分, ロサルタン+HCTZ 併用療法期が  $73.8 \pm 8.5$  拍/分であり, 有意差はなかった。

PWV は単独治療期が  $14.6 \pm 3.0$  m/秒, ロサルタン+HCTZ 併用療法期が  $15.4 \pm 3.7$  m/秒であり, 有意差はなかった。

両期における血液検査値は Table 2 に示す通りである。カンデサルタン単独治療期とロサルタン+HCTZ 併用療法期で, 肝機能指標 (AST, ALT, ALP), 腎機能指標 (クレアチニン), 電解質 (Na, K), 脂質代謝指標 (総コレステロール, LDL コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪), 糖代謝指標 (血糖, HbA1c, インスリン, HOMA-R) などに有意差は認められなかった。なお, 血清インスリンのみ 2 症例で測定できず, また他の 1 症例で単独治療期が  $177 \mu$ U/ml, ロサルタン+HCTZ 併用療法期が  $124 \mu$ U/ml と著明高値を示したため (空腹時正常値  $3.06 \sim 16.9 \mu$ U/ml), これら 3 症例はインスリンと HOMA-R

の解析から除外した。しかし, 高値を示したこの 1 症例を加えて解析しても, 両期でインスリンと HOMA-R に有意差はなかった。尿素窒素はカンデサルタン単独治療期  $14.4 \pm 3.2$  mg/dl からロサルタン+HCTZ 併用療法期  $17.1 \pm 3.5$  mg/dl へと有意に上昇した ( $p < 0.01$ )。

## 考 察

最近の高血圧治療における第一選択薬としては, 多くの基礎研究や最近の大規模臨床試験により降圧を超えた臓器保護効果が示されているレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬, なかでも空咳などの副作用が認められずコンプライアンスに優れている ARB が用いられることが多くなっている。しかし, 日本人の平均食塩摂取量は欧米諸国に比べまだ多いのが実情である。食塩摂取量が多いと循環血漿量の増加のために循環 RA 系が抑制され, RA 系抑制薬により十分な降圧が得られない可能性がある。

RA 系抑制薬の降圧効果を増強させる効果的な方法として少量の利尿薬の併用があげられる。RA 系抑制薬と少量の利尿薬の併用は, 国内外の高血圧治療ガイドライン<sup>1~4)</sup> で推奨されている。大規模臨床試験である LIFE 試験 (The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study)<sup>8)</sup> では, 左室肥大を伴う高リスク高血圧患者を対象に, ロサルタンと  $\beta$  遮断薬アテノロールの脳心血管疾患発症および死亡抑制効果を比較検討した。その結果, 血圧推移は同様であったにもかかわらず, ロサルタン群では脳卒中が 25% 有意に低下した。LIFE 試験では, 両群ともに利尿薬が多く併用されており (ロサルタン群で 72%, アテノロール群で 70% 併用)<sup>9)</sup>, これより, 十分な降圧を得るには利尿薬による併用療法が重要であり, ロサルタンと利尿薬の併用療法が  $\beta$  遮断薬とのそれよりも有効であったことが示された。

本研究は ARB と利尿薬の併用療法の有用性を検討する目的で行われたが, ベースとなる ARB はカンデサルタンからロサルタンへ切り替えを行った。その理由は, ARB 薬剤間に基本的に臨床上的降圧効果に差がなく, カンデサルタン 8 mg/日とロサルタン 50 mg/日は同等の降圧効果も持つことが示されているが<sup>10)</sup>, 利尿薬併用で懸念される尿酸値上昇がロサルタン特有の尿酸低下効果により相殺されることが期待されたためである。実際, 本研究においても, 併用療法に切り替え後血清尿酸値の有意な上昇は認められなかった。今後, ロサルタン以外の ARB において, 利尿薬併用により代謝系異常や高尿酸血症などの副作用が

出現しないかどうか詳細に検討する必要があるものと考えられる。

本研究はロサルタン 50 mg の併用薬として低用量利尿薬 HCTZ 12.5 mg を用いた。これは、国内外の高血圧治療ガイドライン<sup>1-4)</sup>のいずれもが推奨している併用療法であり、優れた降圧効果が期待される組み合わせである。また、ARB と低用量利尿薬の併用は海外では配合剤という形ですでに多く臨床の場で使用されている<sup>2)</sup>。配合剤に用いられている利尿薬の用量は、HCTZ 1 日量 12.5~25 mg の低用量に集約されている。配合剤にすることの根拠の一つは、利尿薬で認められる副作用がほとんどみられないことである<sup>11)</sup>。Law らによると、降圧薬の標準用量の 1/2 を用いても降圧効果の減弱は収縮期血圧平均 22%、拡張期血圧平均 20%にとどまる<sup>12)</sup>。同時に、サイアザイド系利尿薬では用量の減少に伴い副作用は著しく低下する。したがって ARB と低用量利尿薬の併用は、より強い降圧効果が得られかつ安全に使用できる。さらに配合剤という剤形は処方をも単純化することが可能であり、服薬コンプライアンスを高めることができ<sup>13)</sup>、患者へのメリットは十分得られることになる。本邦での発売が待たれる。

24 時間安定した血圧のコントロールも重要である。早朝の急激な血圧上昇と心血管系疾患イベント発症の関係が問題となっている。イベントの発症時間帯が早朝から午前中に集中しているとの報告がある<sup>14-17)</sup>。高齢者高血圧患者において、早朝高血圧が脳卒中のリスクを高めることも報告されている<sup>18)</sup>。本試験では、早朝血圧を 6:00~8:00 と定義して検討した結果、ロサルタン+HCTZ 併用療法にて早朝血圧を有意に低下させる効果を示しており (Fig. 3)、また日中の時間帯を中心に良好な血圧のコントロールが得られた (Fig. 1)。早朝高血圧の抑制には  $\alpha_1$  遮断薬などの交感神経抑制薬の就寝前投与が効果的であるとの報告<sup>19)</sup>や、長時間作用型カルシウム拮抗薬の投与が有効であるとの報告<sup>20)</sup>がある。本試験成績から、ARB 投与下で早朝の血圧コントロールが十分でない場合、少量の利尿薬の併用も推奨されよう。なお本試験においては、夜間血圧 (22:00~5:30) は併用療法に切り替えることにより有意な変化を示さなかった。これは、カンデサルタン単独治療期の夜間血圧が  $123.8 \pm 11.6/81.6 \pm 5.9$  mmHg と低かったため、併用療法の効果が出にくかったものと推測される。ARB 単独治療中で夜間血圧のコントロールが不十分である症例において、今後、ARB と少量の利尿薬との併用療法の夜間血圧に及ぼす影響についても検討する必要があるものと考えられる。

本試験では、ARB と低用量利尿薬の併用による臨床検査値異常は、ロサルタンと HCTZ の併用療法切り替え後、尿素窒素は 14.4 mg/dl から 17.1 mg/dl ( $p < 0.01$ )へと有意に上昇した。しかしこれは正常範囲内 (当院基準値 7~21 mg/dl) での変動であり、ヘマトクリットなどには有意な変動がみられず、臨床的意義はあまりないものと推測される。自・他覚的に脱水症状を疑わせるような所見も認められなかった。また、利尿薬の投与により懸念される尿酸値、血糖、K、脂質代謝指標なども有意な変動を示さなかった。わが国の臨床医には利尿薬への抵抗感が強く、廉価でエビデンスが豊富にあるにもかかわらずその使用が敬遠されている実情がある。土橋らは、ARB 存在下での低用量利尿薬は効果・安全性ともに優れていることを報告している<sup>21)</sup>。さらに前述したように、ロサルタンには特有の作用として尿酸排泄作用が示されており<sup>22,23)</sup>、利尿薬による尿酸値の上昇を抑えることが期待でき、わが国において低用量利尿薬との併用療法を行うに際しては、ロサルタンとの組み合わせが有用であると考えられる。

## 結 論

国内外の高血圧治療ガイドラインで推奨されている併用療法の一つである ARB と利尿薬の併用療法の有用性について検討を行った。カンデサルタン 8 mg/日単独治療で効果不十分な高血圧患者において、ロサルタン 50 mg/日と HCTZ 12.5 mg/日の併用療法に切り替えることにより、単独治療に比べて 24 時間にわたり安定した降圧効果を示した。併用療法に切り替えることにより、利尿薬で問題とされている代謝系異常や高尿酸血症の副作用の出現は認められず、安全性にも問題がないことが示された。

本試験は比較的短期間で行われたものであり、今後さらに長期的な試験を施行し、詳細に検討することが必要であると思われる。

## 文 献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2004, 日本高血圧学会, 東京: ライフサイエンス出版, 2004.
2. Chobanian AV, Bakris GL, 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* 2003 ; 289 : 2560-2572.
3. Guidelines Committee : 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 1011-1053.
  4. 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* 2003 ; 21 : 1983-1992.
  5. 大久保孝義, 小原 拓, 舟橋 仁, 菊谷昌浩, 橋本潤一郎, 今井 潤, J-HOME 研究グループ. 家庭血圧コントロール状況に関する全国調査研究(J-HOME 研究)中間報告. *Ther Res* 2003 ; 24 : 1849-4855.
  6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT). *JAMA* 2003 ; 288 : 2891-2997.
  7. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes : estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979 ; 28 : 1086-1096.
  8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beever G, Faire UD, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study(LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003.
  9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE. Diuretics in the LIFE study. *Lancet* 2004 ; 364 : 413-414.
  10. Conlin PR, Spence DJ, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C, Bunt AMG. Angiotensin II antagonists for hypertension : Are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000 ; 13 : 418-426.
  11. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and Tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 793-795.
  12. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003 ; 326 : 1427-1431.
  13. Christopher M, Dezii RN. A Retrospective Study of Persistence with Single-Pill Combination Therapy Vs. Concurrent Two-Pill Therapy in Patients with Hypertension. *Manag Care* 2000 ; 9(Suppl) ; S2-S6.
  14. Muller JE, Stoone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, and et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1315-1322.
  15. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Klangos AI, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987 ; 75 : 131-138
  16. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978 ; 1 : 795-797.
  17. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study Population. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 801-806.
  18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1401-1406.
  19. 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* 1994 ; 7 : 844-847.
  20. Ishimitsu T, Minami J, Kawano Y, Numabe A, Takishita S, Matsuoka H. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999 ; 26 : 500-504.
  21. 土橋卓也, 尾中字蘭, 大田祐子, 江藤仁香, 富永光裕, 梶岡智子, 上野道雄. 本態性高血圧患者に対するレニン・アンジオテンシン系抑制薬使用下での利尿薬投与の有用性. *Ther Res* 2005 ; 26 : 723-729.
  22. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 1787-1790.
  23. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdu A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichikawa K, Hosoya T, Shimokawa K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 ; 417 : 447-452.