

## 血圧変動を指標とした循環器疾患の臨床薬学研究

大久保孝義

**Clinical, Epidemiological and Pharmacological Research on Cardiovascular Disease Based on Blood Pressure Variability**

Takayoshi OHKUBO

*Department of Planning for Drug Development and Clinical Evaluation, Tohoku University  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, 6-3 Aramaki-Aoba,  
Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan*

(Received March 10, 2009)

Ambulatory and home blood pressure (BP) measurements more accurately and reliably reflect the true BP levels of individuals than conventional BP measurement. Moreover, they can be measured over an extended period, thus generating information about BP variability. We conducted a population-based prospective study in Japan (the Ohasama study), demonstrating their superior predictive power for cardiovascular mortality/morbidity over conventional BP measurements as well as unique prognostic significance of variability in their values. Masked hypertension defined as normal conventional BP and high ambulatory or home BP was associated with worse prognosis. A disturbed nocturnal decline in BP was associated with cerebral infarction and heart diseases, whereas a large morning surge in BP was associated with cerebral hemorrhage. Morning hypertension at home, a reflection of a disturbed nocturnal decline or a large morning surge in BP, was a good predictor of stroke, particularly among individuals using anti-hypertensive medication. The J-HOME (Japan Home versus Office Measurement Evaluation) study among hypertensive patients receiving antihypertensive treatment revealed that morning home BP levels were not adequately controlled among approximately 60% of the patients. Interim analysis of the HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) study, a randomized controlled trial to determine optimal target of morning home BP, demonstrated effectiveness of systematic antihypertensive drug regimen to lower morning home BP levels. The diagnosis and treatment of hypertension can be managed effectively by considering information from home and ambulatory BP monitoring.

**Key words**—home blood pressure; ambulatory blood pressure; antihypertensive treatment; cohort study; clinical trial

## 1. はじめに

高齢化に伴い、わが国の脳心血管疾患発症数は増加の一途を辿っている。わが国の脳心血管疾患の最大の危険因子は高血圧である。30歳以上の日本国民のランダムサンプル1万人を対象に実施された循環器疾患基礎調査参加者の追跡データ（NIPPON DATA）によれば、わが国の脳心血管疾患死亡の実に40%は高血圧に起因しているという<sup>1)</sup>したがって、高血圧の正確な診断と効果的な治療が脳心血管疾患のために重要である。しかしながらこれまで

高血圧の診断・治療は、外来あるいは検診（循環器検診・高血圧検診など）・健診（一般健康診断・人間ドックなど）の際に測定されるいわゆる「随時血圧測定」と総称される方法により行われてきた。随時血圧は、測定回数が少なく、またその時々 の身体・精神状況の影響を受け易く不安定であり、再現性が悪い。このような随時血圧の欠点を克服するための測定方法として開発されたのが「24時間自由行動下血圧測定」及び「家庭における自己測定血圧（家庭血圧）測定」である。家庭血圧・24時間自由行動下血圧はその値が随時血圧値に比べ安定しているのみならず、そこから血圧変動に関する様々の情報が得られる点においてユニークな測定方法である。

われわれは、「大迫研究（The Ohasama Study）」のデータを分析し、これらの新規血圧測定法より得

東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座  
(〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

e-mail: tohkubo@mail.tains.tohoku.ac.jp

本総説は、平成20年度日本薬学会東北支部奨励賞受賞（医療薬学部門）の受賞を記念して記述したものである。

られる血圧値・血圧変動の特徴、及びそれらと合併症・予後との関連を検討し、より効果的・効率的な降圧治療のターゲットとなる病態を同定した。

## 2. 大迫研究

大迫研究は、1986年に開始された岩手県大迫町（現・花巻市大迫町）の一般住民を対象とした高血圧・循環器疾患に関する長期前向きコホート研究である。その特色は、世界初の「24時間自由行動下血圧、家庭血圧を用いた住民ベースの疫学研究」という点にあり、これまでの最長20年以上にも及ぶ追跡により、「わが国発、世界初」のエビデンスを発信し続けてきた。以下に24時間自由行動下血圧、家庭血圧を用いた追跡研究から得られたそれぞれの成果を示す。

**2-1. 24時間自由行動下血圧を用いた追跡研究の成果** 24時間自由行動下血圧測定とは、携帯型の自動血圧計を24時間対象者が装着し30分毎に血圧測定を行う方法である。測定値は血圧計内部のメモリーに記憶され、その値を取り出して解析することにより、ある1日における血圧値及び様々な血圧変動に関する情報が得られる。これらの血圧情報に基づいて、以下に示すような追跡結果を得た。

1) 自由行動下血圧値の脳心血管疾患死亡・脳卒中発症予測能は、随時血圧より優れている。<sup>2-5)</sup>

24時間・昼間覚醒時・夜間睡眠時の自由行動下血圧値は、いずれも脳心血管疾患死亡リスク、及び脳卒中発症と、直線的 (lower the better) に関連しており、その予後予測能は随時血圧より優れていた。<sup>2,3)</sup> 追跡期間を延長し、初期2年の死亡を除外すると、その関連はより明瞭となった。<sup>4)</sup> 自由行動下血圧の優れた予後予測能は、自由行動下血圧で高血圧・随時血圧で正常血圧であるいわゆる「仮面高血圧 (Masked Hypertension)」の予後が不良であることによっても裏付けられた。<sup>5)</sup>

2) 24時間自由行動下血圧値 135/80 mmHg 以上は高血圧である。<sup>6)</sup>

24時間自由行動下血圧値と総死亡との間には、J型の関係があった。このJ型関係を二次式に適合させ、parametrical に相対危険度が有意に増加する点から基準値を求めた。その結果、135/80 mmHg 以上が、脳心血管疾患死亡リスク予測の観点から、高血圧の基準値として最適であると考えられた。<sup>6)</sup>

3) 夜間睡眠時に血圧が低下しないと脳心血管疾

患死亡のリスクが高く、それは24時間血圧レベルとは独立している。<sup>7,8)</sup>

24時間自由行動下血圧測定により捉えられる代表的な変動性として、睡眠・覚醒に伴う「血圧日内変動」がある。睡眠時は覚醒時に比べ血圧が低下するのが通常であり、低下の程度が平均的 (覚醒時の10%以上20%未満) であるものを dipper (夜間降圧通常型) と呼ぶ。これに対し低下が覚醒時の0%以上10%未満であるものを Non-dipper (夜間降圧減弱型)、0%未満であるものを inverted-dipper (夜間昇圧型)、一方20%以上であるものを extreme-dipper (夜間過降圧型) と呼ぶ。Dipper に比べ、脳心血管系死亡リスクは inverted-dipper が最も高く、次いで non-dipper のリスクも高かったが、extreme-dipper と dipper に差はなく同様にリスクが低いことが示された。<sup>7)</sup> また、24時間血圧レベルに係わらず、夜間降圧の減弱は脳心血管系死亡リスクの有意な危険因子であった。<sup>8)</sup>

4) 夜間睡眠時に血圧が低下しないと脳梗塞発症のリスクが高く、起床後の急激な血圧上昇 (モーニングサージ) は脳出血発症のリスクである。<sup>9)</sup>

Non-dipper では脳梗塞リスクが高いが、起床後の血圧上昇が大きい (モーニングサージ: 起床前後2時間の収縮期血圧差が25 mmHg 以上) の群及びそのミラーイメージである extreme-dipper では脳出血のリスクが高いことが示された。<sup>9)</sup>

5) 夜間血圧が脳梗塞・心疾患死亡リスクと、昼間血圧が脳出血死亡リスクと関連している。<sup>10)</sup>

2時間毎の血圧移動平均を用い、各時間帯の血圧値と死亡リスクとの関連を検討したところ、夜間睡眠時の血圧高値が脳梗塞・心疾患死亡リスクと、逆に昼間覚醒時の血圧高値が脳出血死亡リスクと関連していた。<sup>10)</sup>

6) 昼間血圧変動大・昼間脈拍変動小は脳心血管系死亡の高リスクである。<sup>11)</sup>

自由行動下血圧で観察可能な血圧変動として、昼間、夜間における30分毎の血圧値のSDで表される、より短期の血圧変動がある。昼間血圧SDが大きいほど脳心血管系死亡リスクは大であった。<sup>11)</sup> また同時に脈拍数も30分毎に測定されるが、昼間、夜間における30分毎の脈拍値のSDで表される短期脈拍変動が小さいほど、脳心血管疾患死亡リスクは大であった。血圧と脈拍の変動は独立した予測因

子であった。<sup>11)</sup>

7) 自由行動下血圧収縮期血圧は脈圧よりも優れた脳卒中予測能を持つ。<sup>12,13)</sup>

自由行動下血圧測定における収縮期血圧は脈圧に比べ高い脳卒中発症予測能を持つことが示された。<sup>12)</sup> また孤立性収縮期高血圧者 (isolated systolic hypertension) の脳卒中発症リスクは収縮期拡張期高血圧者と同等に正常血圧者の約2倍と高かった。<sup>13)</sup> これより、自由行動下収縮期血圧を目標とした降圧治療が脳卒中予防に有効であることが示唆された。

8) 夜間脈圧数高値は死亡リスクと関連している。<sup>14)</sup>

夜間脈圧数高値は総死亡及び非脳心血管疾患死亡リスクと関連していたが、脳心血管疾患死亡リスクとの間に有意な関連はなかった。<sup>14)</sup> 昼間脈圧数高値はいずれの死亡とも一定の関連を示さなかった。

9) 自由行動下動脈硬化指数は脳心血管死亡リスク予測因子である。<sup>15)</sup>

24時間の収縮期血圧・拡張期血圧から算出されるパラメーターである自由行動下動脈硬化指数 (ambulatory arterial stiffness index; AASI) は、脈圧と独立した脳心血管疾患死亡予測因子であった。<sup>15)</sup>

**2-2. 家庭血圧を用いた追跡研究の成果** 大迫研究の参加者は、連日朝 (起床後1時間以内) 及び晩 (就寝前) に、それぞれ1回ずつ、平均3週間、家庭血圧を測定している。以下の分析に用いられた家庭血圧値は、朝晩それぞれの全測定値の平均、すなわち1人当たり朝晩それぞれ約20回の測定値の平均である (以下において、朝晩のいずれを用いたかに関する記載がない場合は、朝の測定値を用いた結果を示す)。

1) 家庭血圧の脳心血管疾患死亡・脳卒中発症予測能は、測定回数によらず、随時血圧より優れている。<sup>16-18)</sup>

家庭血圧と脳心血管疾患死亡リスク、及び全脳卒中・脳梗塞・脳出血の発症リスクとの間には、直線的 (lower the better) の関連があり、その予後予測能は随時血圧より優れていた。<sup>16-18)</sup> この家庭血圧の高い予測能は多数の測定回数にも由来しているが、<sup>17)</sup> それのみではなく、最初の2回の平均値の予測能でさえ随時血圧に比べて優れていた。<sup>16,17)</sup>

2) 家庭血圧 135/85 mmHg 以上は高血圧であ

る。<sup>19)</sup>

家庭血圧と総死亡との間のJ型関係を二次式に適合させ、parametricalに相対危険度が有意に増加する点から基準値を求め、135/85 mmHg以上を高血圧、それ以下を正常血圧とした。<sup>19)</sup>

3) 家庭収縮期血圧は拡張期血圧よりも優れた脳心血管疾患死亡予測能を持つ。<sup>20)</sup>

上記の基準値を用いて、家庭血圧により孤立性収縮期高血圧 (isolated systolic hypertension) を定義した。孤立性収縮期高血圧者の脳心血管疾患死亡リスクは収縮期拡張期高血圧者と同等に正常血圧者の約2倍と高いが、孤立性拡張期高血圧者のリスクは正常血圧者と差がなかった。<sup>20)</sup> これより、家庭血圧を用いて血圧コントロールを行う際は、収縮期血圧をより重視すべきであることが示唆された。

4) 家庭脈拍数高値は脳心血管疾患死亡リスクである。<sup>21)</sup>

家庭血圧測定時に脈拍数も記録されるが、この脈拍数にも家庭血圧値と同様に安定した条件下で長期間測定されるという利点がある。実際にこの家庭脈拍数は家庭血圧と独立した脳心血管疾患死亡の予測因子であった。<sup>21)</sup>

5) 家庭血圧値とガイドラインの高血圧重症度分類との組み合わせにより、脳卒中発症予測の精度は増す。<sup>22-24)</sup>

米国合同委員会 (JNC) 第7次勧告及び2003年欧州高血圧/心臓病学会 (ESH/ESC) 高血圧ガイドラインにおいて提唱されている高血圧重症度分類を家庭血圧値と組み合わせることにより、脳卒中発症リスク予測の精度が向上した。<sup>22,23)</sup> より詳細な分類であるESH/ESC分類を用いた場合、その精度はさらに向上した。<sup>23)</sup> 2004年日本高血圧学会 (JSH) ガイドラインを用いた場合の結果も、これを裏付けるものであった。<sup>24)</sup> これらの結果は、2009年に改定されたJSHガイドラインにおけるリスク層別化策定の根拠として用いられている。

6) 白衣高血圧者は8年後に真の高血圧となるリスクが真の正常血圧者よりも高い。<sup>25)</sup>

家庭血圧正常・随時血圧高値である白衣高血圧者を追跡すると、平均8年の観察期間中に半数近く (47%) が真の高血圧者に移行していた。これは調査開始時の真の正常血圧者における移行率 (22%) に比べ有意に高率であった。<sup>25)</sup>

7) 朝の家庭血圧と晩の家庭血圧はともに随時血圧よりも高い脳卒中発症予測能を有するが、降圧薬服用者においては朝家庭血圧の予測能が優れている。<sup>26)</sup>

朝の家庭血圧と同様、晩の家庭血圧、朝晩平均家庭血圧のいずれの指標も、随時血圧に比べ高い脳卒中発症予測能を有していた。<sup>26)</sup>しかし降圧薬服用者を対象とした解析では、朝の高血圧群の脳卒中リスクが極めて高く、朝の不十分な降圧が脳卒中の危険因子であることが示唆された。

8) 血圧日間変動大・脈拍日間変動大は脳心血管疾患死亡の高リスクである。<sup>27)</sup>

毎朝1回ずつ平均20日間、計20回測定された家庭血圧・脈拍の標準偏差(SD)を日間変動の指標としたところ、血圧日間変動・脈拍日間変動の増大はいずれも血圧レベル・脈拍レベルと独立して、脳心血管疾患死亡のリスクと関連していた。<sup>27)</sup>

**2-3. 大迫研究におけるその他の成果** 本受賞者らは、その他にも血圧変動関連要因として、季節変動,<sup>28)</sup>自由行動下血圧短期変動性,<sup>29)</sup>夜間降圧度,<sup>30)</sup>白衣効果,<sup>31,32)</sup>夜間家庭血圧,<sup>33)</sup>家庭脈拍数<sup>34)</sup>について、また高血圧遺伝要因に関する検討,<sup>35-39)</sup>及び性格・食事・運動習慣・環境要因等に関する検討を行っている。<sup>32,34,40-42)</sup>また、高血圧管理状況に関する分析,<sup>43,44)</sup>降圧薬の医療経済に関する分析<sup>45)</sup>や、種々の臓器障害・合併症についての分析も行っている。<sup>46-49)</sup>なお、上記はいくつかの総説において概説されている。<sup>50-53)</sup>

### 3. J-HOME 研究

大迫研究の結果に基づき、われわれは治療ターゲットとなる新規病態として、夜間高血圧・早朝家庭高血圧等の血圧変動異常を同定した。夜間高血圧は、早朝家庭高血圧者に多いことが大迫研究より明らかとなっている。<sup>54)</sup>

そこで、早朝家庭高血圧コントロール状況及びその関連要因を明らかにするため、家庭血圧を用いたJ-HOME研究を実施した。

J-HOME (Japan Home versus Office Measurement Evaluation) 研究は、全国の降圧薬服用者を対象に家庭血圧の臨床的意義を検討することを目的とした臨床疫学研究である。その結果、早朝家庭高血圧のコントロール状況は不良であり、降圧薬服用者の1/3しか良好なコントロールが達成されていない現

状が明らかとなった。<sup>55-57)</sup>また、不良なコントロール上の関連要因として、患者側の特性(飲酒習慣、肥満、年齢、降圧薬多剤投与)<sup>57)</sup>や主治医の血圧値に対する評価(降圧目標に達していなくとも「まずまず良好」としがちであること)<sup>55)</sup>等を明らかにした。

この他にもJ-HOME研究では、家庭血圧心拍数のコントロール状況,<sup>58)</sup>仮面高血圧の状況及びその関連要因,<sup>57,59)</sup>糖尿病患者における血圧コントロール状況,<sup>60)</sup>治療抵抗性高血圧患者における家庭血圧コントロール状況,<sup>61)</sup>利尿薬の使用状況,<sup>62)</sup>家庭心拍の関連要因,<sup>63)</sup>家庭血圧測定経験の有無と家庭血圧コントロール状況との関連,<sup>64)</sup>白衣効果の関連要因<sup>65)</sup>などについて検討している。今後さらに長期的に追跡を実施することにより、多くの新知見が得られることが期待される。

### 4. HOMED-BP 研究

J-HOME研究より、早朝家庭高血圧の不良なコントロールの現状が明らかとなった。それでは、どのような降圧治療が早朝家庭高血圧コントロール改善に有効なのであろうか?

HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) 研究は、家庭血圧を用いた現在進行中の大規模臨床試験であり、その目的は家庭血圧による至適降圧レベルを明らかにすることである。その大きな特徴は、インターネットを通じた各受診時毎の家庭血圧データ送信、及びそれに対して即時的に行われるホストコンピューターからの降圧目標達成のため処方指示である。すなわち、本HOMED-BP研究システムは効率的に降圧を達成するための診療支援システムとしての意義も有している。<sup>66)</sup>処方アルゴリズムは、高血圧ガイドライン、及び現在のわが国の降圧薬使用状況を考慮して作成され、第一選択薬[カルシウム拮抗薬、ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬、ARB (Angiotensin Receptor Blockers) のいずれか]で開始し、降圧不十分な場合増量又は低用量利尿薬・交感神経抑制薬の追加が指示される。なおも降圧不十分な場合は、他の第一選択薬投与が許可される。本HOMED-BP処方アルゴリズムは、早朝家庭高血圧コントロール改善に有効であることが報告されている。<sup>67)</sup>HOMED-BP研究では遺伝的要因に関するサブ解析なども進

行中であり治療反応性予測要因を遺伝・環境要因両面から解明し得ることが期待される。

### 5. その他の臨床・疫学研究

本受賞者は、大規模臨床試験として、脳卒中慢性期の患者を対象における ACE 阻害薬を基本とした降圧療法の効果を検証した PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) における主要論文<sup>68)</sup>の執筆に係わり、サブ解析において、ACE 阻害薬の肺炎予防効果を明らかにした<sup>69)</sup>ほか、ACE I/D 遺伝子多型との関連についても検討した。<sup>70)</sup>

また、大規模コホート研究における生活習慣に関する検討として、宮城県の住民 5 万人を対象とした大崎国保コホート研究・宮城県コホート研究において、身体活動レベルと医療費<sup>71)</sup>・生存期間、<sup>72)</sup> 学歴の関連要因、<sup>73)</sup> タバコと医療費<sup>74)</sup> 及び予後、<sup>75)</sup> 肥満と医療費、<sup>76)</sup> 歩行習慣と医療費<sup>77)</sup>・予後、<sup>78)</sup> パーソナリティーとがん、<sup>79)</sup> 飲酒習慣と医療費<sup>80)</sup>・予後、<sup>81)</sup> 前高血圧の寄与危険度<sup>82)</sup>等に関する分析を行っている。

大迫研究データを含む 24 時間自由行動下血圧を用いたコホート研究のメタ分析である IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes) において、24 時間自由行動下血圧の基準値、<sup>83)</sup> 夜間血圧が降圧治療者において重要であること、<sup>84)</sup> 自由行動下心拍数の予後予測能、<sup>85)</sup> AASI の規定要因<sup>86)</sup>を明らかにしている。

降圧薬の大規模臨床試験のメタ分析である Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) においても ARB と ACE 阻害薬の比較検討、<sup>87)</sup> 及び降圧薬の年齢階級別効果<sup>88)</sup>についての分析に参加している。

また、アジアオセアニア地域の循環器コホート研究のメタ分析である APCSC (Asian Pacific Cohort Studies Collaboration) においては、脂質、<sup>89)</sup> メタボリック因子、<sup>90)</sup> 膵臓と生活習慣の関連、<sup>91)</sup> 高血圧の人口寄与割合、<sup>92)</sup> 糖尿病、<sup>93)</sup> タバコと血圧<sup>94)</sup>等の論文作成に参加している。また、日本の循環器コホート研究のメタ分析である JALS (Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study) においても、血圧値に関する分析に参加している。<sup>95)</sup>

妊娠期間中の家庭血圧値及び他の要因と妊婦・児

の合併症・生育状況との関連を縦断的に追跡する目的で開始された観察研究である BOSHI (Babies and their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period) 研究では、冬に出産する妊婦は妊娠期間中の血圧上昇が大きいことを報告している。<sup>96)</sup>

### 6. おわりに

大迫研究の結果を 1 つの根拠として、24 時間自由行動下血圧測定が平成 20 年 4 月に保険収載されるに至ったことは大変喜ばしいことであった。本受賞を契機に、今後とも人を対象とした臨床・疫学研究を行い、高血圧を中心とした新たな診断・治療・予防法の開発及びその社会的な意義を検討していきたい。

また、本受賞者は、古典的な地域住民を対象とした疫学研究から、臨床施設における患者を対象とした臨床研究、さらには薬物を用いた治療介入研究まで、メタ分析・医療経済分析等のデータ二次利用研究も含む、幅広い領域の、人を対象とした研究に係わってきた。自然経過を観察する疫学研究も、薬物の効果を検証する臨床試験・治験も、それぞれは人を対象としているという点では領域がオーバーラップしており、手法の上でもその基盤は共通であるが、各領域で一種の「文化」が異なっており相互理解が十分に図られていないのが現状のように思える。「物を対象とした研究」と「人を対象とした研究」のトランスレーションを図る以前に、「人を対象とした研究」内部におけるトランスレーションにも、なんらかの形でまずは貢献できればと考えている。

**謝辞** 平成 20 年度日本薬学会東北支部奨励賞(医療薬学部門)を賜り光栄に存じます。日本薬学会東北支部並びに選考委員の先生方に深く感謝いたします。また終始ご指導頂きました東北大学・今井潤教授を始め、ご指導・ご支援を賜りました多くの先生方、諸機関、協力者の方々に心より感謝申し上げます。

### REFERENCES

- 1) Ueshima H. Cardiovascular Evidence from NIPPON DATA. Japan Medical Journal, Tokyo, 2008

- 2) Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Watanabe N., Minami N., Itoh O., Bando T., Sakuma M., Fukao A., Satoh H., Hisamichi S., Abe K., *J. Hypertens.*, **15**, 357–364 (1997).
- 3) Ohkubo T., Hozawa A., Nagai K., Kikuya M., Tsuji I., Ito S., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., *J. Hypertens.*, **18**, 847–854 (2000).
- 4) Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K., Metoki H., Obara T., Saito S., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *Hypertension*, **45**, 240–245 (2005).
- 5) Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**, 508–515 (2005).
- 6) Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Ito S., Satoh H., Hisamichi S., *Hypertension*, **32**, 255–259 (1998).
- 7) Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Watanabe N., Minami N., Kato J., Kikuchi N., Nishiyama A., Aihara A., Sekino M., Satoh H., Hisamichi S., *Am. J. Hypertens.*, **10**, 1201–1207 (1997).
- 8) Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., Kikuya M., Ohmori K., Michimata M., Matsubara M., Hashimoto J., Hoshi H., Araki T., Tsuji I., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., *J. Hypertens.*, **20**, 2183–2189 (2002).
- 9) Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *Hypertension*, **47**, 149–154 (2006).
- 10) Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Obara T., Hara A., Hirose T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **24**, 1841–1848 (2006).
- 11) Kikuya M., Hozawa A., Ohkubo T., Tsuji I., Michimata M., Matsubara M., Ota M., Nagai K., Araki T., Satoh H., Ito S., Hisamichi S., Imai Y., *Hypertension*, **36**, 901–906 (2000).
- 12) Inoue R., Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Obara T., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Kondo Y., Imai Y., *Hypertension*, **48**, 877–882 (2006).
- 13) Inoue R., Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Obara T., Hirose T., Hara A., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Kondo Y., Imai Y., *Am. J. Hypertens.*, **20**, 1125–1131 (2007).
- 14) Hozawa A., Inoue R., Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Asayama K., Hara A., Hirose T., Kanno A., Obara T., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **26**, 1571–1576 (2008).
- 15) Kikuya M., Staessen J. A., Ohkubo T., Thijs L., Metoki H., Asayama K., Obara T., Inoue R., Li Y., Dolan E., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Wang J. G., O'Brien E., Imai Y., *Stroke*, **38**, 1161–1166 (2007).
- 16) Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Kato J., Kikuchi N., Nishiyama A., Aihara A., Sekino M., Kikuya M., Ito S., Satoh H., Hisamichi S., *J. Hypertens.*, **16**, 971–975 (1998).
- 17) Ohkubo T., Asayama K., Kikuya M., Metoki H., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **22**, 1099–1104 (2004).
- 18) Ohkubo T., Asayama K., Kikuya M., Metoki H., Obara T., Saito S., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *Blood Press Monit.*, **9**, 315–320 (2004).
- 19) Tsuji I., Imai Y., Nagai K., Ohkubo T., Watanabe N., Minami N., Itoh O., Bando T., Sakuma M., Fukao A., Satoh H., Hisamichi S., Abe K., *Am. J. Hypertens.*, **10**, 409–418 (1997).
- 20) Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K., Kikuya M., Matsubara M., Tsuji I., Ito S., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., *Arch. Intern. Med.*, **160**, 3301–3306 (2000).
- 21) Hozawa A., Ohkubo T., Kikuya M., Ugajin T., Yamaguchi J., Asayama K., Metoki H., Ohmori K., Hoshi H., Hashimoto J., Satoh H., Tsuji I., Imai Y., *Am. J. Hypertens.*, **17**, 1005–1010 (2004).
- 22) Asayama K., Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *Stroke*, **35**, 2356–2361 (2004).
- 23) Asayama K., Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Obara T., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *Eur. Heart J.*, **26**, 2026–2031 (2005).
- 24) Asayama K., Ohkubo T., Sato A., Hara A., Obara T., Yasui D., Metoki H., Inoue R., Kikuya M., Hashimoto J., Hoshi H., Satoh

- H., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **31**, 1315–1322 (2008).
- 25) Ugajin T., Hozawa A., Ohkubo T., Asayama K., Kikuya M., Obara T., Metoki H., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Tsuji I., Imai Y., *Arch. Intern. Med.*, **165**, 1541–1546 (2005).
- 26) Asayama K., Ohkubo T., Kikuya M., Obara T., Metoki H., Inoue R., Hara A., Hirose T., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *Hypertension*, **48**, 737–743 (2006).
- 27) Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Hara A., Obara T., Inoue R., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *Hypertension*, **52**, 1045–1050 (2008).
- 28) Imai Y., Munakata M., Tsuji I., Ohkubo T., Satoh H., Yoshino H., Watanabe N., Nishiyama A., Onodera N., Kato J., Sekino M., Aihara A., Kasai Y., Abe K., *Clin. Sci.*, **90**, 55–60 (1996).
- 29) Imai Y., Aihara A., Ohkubo T., Nagai K., Tsuji I., Minami N., Satoh H., Hisamichi S., *Am. J. Hypertens.*, **10**, 1281–1289 (1997).
- 30) Imai Y., Nishiyama A., Ohkubo T., Tsuji I., Nagai K., Kikuchi N., Satoh H., Hisamichi S., *J. Hypertens.*, **15**, 827–838 (1997).
- 31) Hozawa A., Ohkubo T., Nagai K., Kikuya M., Matsubara M., Tsuji I., Ito S., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., *J. Hypertens.*, **19**, 13–19 (2001).
- 32) Hozawa A., Ohkubo T., Obara T., Metoki H., Kikuya M., Asayama K., Totsune K., Hashimoto J., Hoshi H., Arai Y., Satoh H., Hosokawa T., Imai Y., *J. Hypertens.*, **24**, 2183–2189 (2006).
- 33) Hosohata K., Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Inoue R., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **30**, 707–712 (2007).
- 34) Yamaguchi J., Hozawa A., Ohkubo T., Kikuya M., Ugajin T., Ohmori K., Hashimoto J., Hoshi H., Satoh H., Tsuji I., Imai Y., *Am. J. Hypertens.*, **18**, 1218–1225 (2005).
- 35) Matsubara M., Ohkubo T., Michimata M., Hozawa A., Ishikawa K., Katsuya T., Nagai K., Tsuji I., Higaki J., Araki T., Satoh H., Hisamichi S., Ito S., Ogihara T., Imai Y., *J. Hypertens.*, **18**, 861–866 (2000).
- 36) Matsubara M., Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Omori F., Fujiwara T., Suzuki M., Michimata M., Hozawa A., Katsuya T., Higaki J., Tsuji I., Araki T., Ogihara T., Satoh H., Hisamichi S., Nagai K., Kitaoka H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **19**, 2179–2184 (2001).
- 37) Asai T., Ohkubo T., Katsuya T., Higaki J., Fu Y., Fukuda M., Hozawa A., Matsubara M., Kitaoka H., Tsuji I., Araki T., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., Ogihara T., *Hypertension*, **38**, 1321–1324 (2001).
- 38) Fukuda M., Ohkubo T., Katsuya T., Hozawa A., Asai T., Matsubara M., Kitaoka H., Tsuji I., Araki T., Satoh H., Higaki J., Hisamichi S., Imai Y., Ogihara T., *Hypertens. Res.*, **25**, 179–184 (2002).
- 39) Sugimoto K., Katsuya T., Ohkubo T., Hozawa A., Yamamoto K., Matsuo A., Rakugi H., Tsuji I., Imai Y., Ogihara T., *Hypertens. Res.*, **27**, 551–556 (2004).
- 40) Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Imai Y., *Diabetes Care.*, **29**, 1986–1987 (2006).
- 41) Sato A., Asayama K., Ohkubo T., Kikuya M., Obara T., Metoki H., Inoue R., Hara A., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Oka Y., Imai Y., *Am. J. Hypertens.*, **21**, 514–520 (2008).
- 42) Utsugi M. T., Ohkubo T., Kikuya M., Kurimoto A., Sato R. I., Suzuki K., Metoki H., Hara A., Tsubono Y., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **31**, 1435–1443 (2008).
- 43) Imai Y., Ohkubo T., Tsuji I., Hozawa A., Nagai K., Kikuya M., Aihara A., Sekino M., Michimata M., Matsubara M., Ito S., Satoh H., Hisamichi S., *Hypertens. Res.*, **22**, 261–272 (1999).
- 44) Hozawa A., Ohkubo T., Kikuya M., Yamaguchi J., Ohmori K., Fujiwara T., Hashimoto J., Matsubara M., Kitaoka H., Nagai K., Tsuji I., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **25**, 57–63 (2002).
- 45) Fukunaga H., Ohkubo T., Kobayashi M., Tamaki Y., Kikuya M., Obara T., Nakagawa M., Hara A., Asayama K., Metoki H., Inoue R., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *J. Hypertens.*, **26**, 685–690 (2008).
- 46) Hara A., Ohkubo T., Kikuya M., Shintani Y.,

- Obara T., Metoki H., Inoue R., Asayama K., Hashimoto T., Harasawa T., Aono Y., Otani H., Tanaka K., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **25**, 321–327 (2007).
- 47) Aono Y., Ohkubo T., Kikuya M., Hara A., Kondo T., Obara T., Metoki H., Inoue R., Asayama K., Shintani Y., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Izumi S., Imai Y., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 963–968 (2007).
- 48) Shintani Y., Kikuya M., Hara A., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Inoue R., Obara T., Aono Y., Hashimoto T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **25**, 1704–1710 (2007).
- 49) Nakayama M., Metoki H., Terawaki H., Ohkubo T., Kikuya M., Sato T., Nakayama K., Asayama K., Inoue R., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Ito S., Imai Y., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **22**, 1910–1915 (2007).
- 50) Ohkubo T., Asayama K., Imai Y., *Expert Rev. Neurother.*, **6**, 163–173 (2006).
- 51) Ohkubo T., *J. Epidemiol.*, **17**, 109–113 (2007).
- 52) Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Metoki H., Hara A., Inoue R., Obara T., Hirose T., Hatanaka R., Hozawa A., Hoshi H., Hashimoto J., Totsune K., Satoh H., Imai Y., *Blood Press Monit.*, **12**, 407–409 (2007).
- 53) Ohkubo T., Metoki H., Imai Y., *Blood Press Monit.*, **12**, 161–162 (2008).
- 54) Chonan K., Hashimoto J., Ohkubo T., Tsuji I., Nagai K., Kikuya M., Hozawa A., Matsubara M., Suzuki M., Fujiwara T., Araki T., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y., *Clin. Exp. Hypertens.*, **24**, 261–275 (2002).
- 55) Ohkubo T., Obara T., Funahashi J., Kikuya M., Asayama K., Metoki H., Oikawa T., Takahashi H., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **27**, 755–763 (2004).
- 56) Obara T., Ohkubo T., Metoki H., Asayama K., Kikuya M., Imai Y., *Hypertension*, **49**, e40–e41 (2007).
- 57) Obara T., Ohkubo T., Funahashi J., Kikuya M., Asayama K., Metoki H., Oikawa T., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *J. Hypertens.*, **23**, 1653–1660 (2005).
- 58) Obara T., Ohkubo T., Komai R., Asayama K., Kikuya M., Metoki H., Inoue R., Murai K., Tanaka K., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *Blood Press Monit.*, **12**, 289–295 (2007).
- 59) Obara T., Ohkubo T., Asayama K., Metoki H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **25**, 1511–1512 (2007).
- 60) Obara T., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Metoki H., Inoue R., Oikawa T., Murai K., Komai R., Horikawa T., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **73**, 276–283 (2006).
- 61) Oikawa T., Obara T., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Metoki H., Komai R., Murai K., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *J. Hypertens.*, **24**, 1737–1743 (2006).
- 62) Murai K., Obara T., Ohkubo T., Metoki H., Oikawa T., Inoue R., Komai R., Horikawa T., Asayama K., Kikuya M., Totsune K., Hashimoto J., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **29**, 857–863 (2006).
- 63) Komai R., Obara T., Ohkubo T., Kato T., Kikuya M., Metoki H., Inoue R., Asayama K., Hara A., Tanaka K., Gonokami K., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **30**, 1051–1057 (2007).
- 64) Obara T., Ohkubo T., Asayama K., Metoki H., Inoue R., Kikuya M., Kato T., Tanaka K., Hara A., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *J. Hum. Hypertens.*, **22**, 197–204 (2008).
- 65) Horikawa T., Obara T., Ohkubo T., Asayama K., Metoki H., Inoue R., Kikuya M., Hashimoto J., Totsune K., Imai Y., *Hypertens. Res.*, **31**, 1115–1123 (2008).
- 66) Fujiwara T., Nishimura T., Ohkubo T., Imai Y., *Blood Press Monit.*, **7**, 77–82 (2002).
- 67) Saito S., Asayama K., Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Miura Y., Imai Y., *Blood Press Monit.*, **9**, 243–247 (2004).
- 68) PROGRESS Collaborative Group, *Lancet*, **358**, 1033–1041 (2001).
- 69) Ohkubo T., Chapman N., Neal B., Woodward M., Omae T., Chalmers J., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169**, 1041–1045 (2004).
- 70) Harrap S. B., Tzourio C., Cambien F., Poirier O., Raoux S., Chalmers J., Chapman N., Col-

- man S., Leguennec S., MacMahon S., Neal B., Ohkubo T., Woodward M., *Hypertension*, **42**, 297–303 (2003).
- 71) Tsuji I., Kuwahara A., Nishino Y., Ohkubo T., Sasaki A., Hisamichi S., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **47**, 470–476 (1999).
- 72) Ohmori K., Kuriyama S., Hozawa A., Ohkubo T., Tsubono Y., Tsuji I., *Gerontology*, **51**, 186–191 (2005).
- 73) Anzai Y., Ohkubo T., Nishino Y., Tsuji I., Hisamichi S., *J. Epidemiol.*, **10**, 149–156 (2000).
- 74) Izumi Y., Tsuji I., Ohkubo T., Kuwahara A., Nishino Y., Hisamichi S., *Int. J. Epidemiol.*, **30**, 616–621 (2001).
- 75) Hozawa A., Ohkubo T., Yamaguchi J., Uga-jin T., Koizumi Y., Nishino Y., Tsubono Y., Shibuya D., Tsuji I., Fukao A., Hisamichi S., *J. Epidemiol.*, **14**, S12–S17 (2004).
- 76) Kuriyama S., Tsuji I., Ohkubo T., Anzai Y., Takahashi K., Watanabe Y., Nishino Y., Hisamichi S., *Int. J. Obes.*, **26**, 1069–1074 (2002).
- 77) Tsuji I., Takahashi K., Nishino Y., Ohkubo T., Kuriyama S., Watanabe Y., Anzai Y., Tsubono Y., Hisamichi S., *Int. J. Epidemiol.*, **32**, 809–814 (2003).
- 78) Fujita K., Takahashi H., Miura C., Ohkubo T., Sato Y., Ugajin T., Kurashima K., Tsubono Y., Tsuji I., Fukao A., Hisamichi S., *J. Epidemiol.*, **14**, S26–S32 (2004).
- 79) Nakaya N., Tsubono Y., Hosokawa T., Nishino Y., Ohkubo T., Hozawa A., Shibuya D., Fukudo S., Fukao A., Tsuji I., Hisamichi S., *J. Natl. Cancer Inst.*, **95**, 799–805 (2003).
- 80) Anzai Y., Kuriyama S., Nishino Y., Takahashi K., Ohkubo T., Ohmori K., Tsubono Y., Tsuji I., *Addiction*, **100**, 19–27 (2005).
- 81) Nakaya N., Kurashima K., Yamaguchi J., Ohkubo T., Nishino Y., Tsubono Y., Shibuya D., Fukudo S., Fukao A., Tsuji I., Hisamichi S., *J. Epidemiol.*, **14**, S18–S25 (2004).
- 82) Hozawa A., Kuriyama S., Kakizaki M., Ohmori-Matsuda K., Ohkubo T., Tsuji I., *Am. J. Hypertens.*, **22**, 267–272 (2009).
- 83) Kikuya M., Hansen T. W., Thijs L., Björklund-Bodegård K., Kuznetsova T., Ohkubo T., Richart T., Torp-Pedersen C., Lind L., Ibsen H., Imai Y., Staessen J. A., *Circulation*, **115**, 2145–2152 (2007).
- 84) Boggia J., Li Y., Thijs L., Hansen T. W., 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 J. A., *Lancet*, **370**, 1219–1229 (2007).
- 85) Hansen T. W., Thijs L., Boggia J., Li Y., Kikuya M., Björklund-Bodegård K., Richart T., Ohkubo T., Jeppesen J., Torp-Pedersen C., Lind L., Sandoya E., Imai Y., Wang J., Ibsen H., O'Brien E., Staessen J. A., *Hypertension*, **52**, 229–235 (2008).
- 86) Adiyaman A., Dechering D. G., Boggia J., Li Y., Hansen T. W., Kikuya M., Björklund-Bodegård K., Richart T., Thijs L., Torp-Pedersen C., Ohkubo T., Dolan E., Imai Y., Sandoya E., Ibsen H., Wang J., Lind L., O'Brien E., Thien T., Staessen J. A., *Hypertension*, **52**, 1038–1044 (2008).
- 87) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F., Neal B., Pfeffer M., Kostis J., Alpert C., Woodward M., Chalmers J., Zanchetti A., MacMahon S., *J. Hypertens.*, **25**, 951–958 (2007).
- 88) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., Alpert C., Arima H., Barzi F., Bulpitt C., Chalmers J., Fagard R., Gleason A., Heritier S., Li N., Perkovic V., Woodward M., MacMahon S., *BMJ*, **336**, 1121–1123 (2008).
- 89) Barzi F., Patel A., Woodward M., Lawes C. M., Ohkubo T., Gu D., Lam T. H., Ueshima H., *Ann. Epidemiol.*, **15**, 405–413 (2005).
- 90) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, Patel A., Barzi F., Woodward M., Ni Mhurchu C., Ohkubo T., Lam T. H., Welborn T., *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **74**, 274–281 (2006).
- 91) Ansary-Moghaddam A., Huxley R., Barzi F., Lawes C., Ohkubo T., Fang X., Jee S. H., Woodward M., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **15**, 2435–2440 (2006).
- 92) Martiniuk A. L., Lee C. M., Lawes C. M., Ueshima H., Suh I., Lam T. H., Gu D., Feigin V., Jamrozik K., Ohkubo T., Woodward M., *J. Hypertens.*, **25**, 73–79 (2007).
- 93) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, *Diabetologia*, **50**, 2289–2297 (2007).

- 
- 94) Nakamura K., Barzi F., Lam T. H., Huxley R., Feigin V. L., Ueshima H., Woo J., Gu D., Ohkubo T., Lawes C. M., *Stroke*, **39**, 1694–1702 (2008).
- 95) Asayama K., Ohkubo T., Yoshida S., Suzuki K., Metoki H., Harada A., Murakami Y., Ohashi Y., Ueshima H., Imai Y., *J. Hypertens.*, **27**, 357–364 (2009).
- 96) Metoki H., Ohkubo T., Watanabe Y., Nishimura M., Sato Y., Kawaguchi M., Hara A., Hirose T., Obara T., Asayama K., Kikuya M., Yagihashi K., Matsubara Y., Okamura K., Mori S., Suzuki M., Imai Y., *J. Hypertens.*, **26**, 2406–2413 (2008).