

腎障害を合併した高血圧患者における ARB/利尿薬合剤の有用性—基底血圧および自律神経活動と Health-Related QOL の変化について—

岡野 泰子 戸谷 義幸 東 公一 矢花 眞知子
田村 功一 梅村 敏

Effects of combination therapy with losartan/hydrochlorothiazide on the relationships between base blood pressure, autonomic function, and health-related QOL

Yasuko OKANO, Yoshiyuki TOYA, Kouichi AZUMA, Machiko YABANA, Kouichi TAMURA,
and Satoshi UMEMURA

Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University
School of Medicine, Kanagawa, Japan

要 旨

腎障害を合併する高血圧患者では、より厳格な降圧が必要とされる一方、夜間血圧の重要性が報告されている。慢性腎臓病では、腎機能低下により、血圧日内リズムが non-dipper 型に変化することが知られている。今回、高血圧患者に ARB/利尿薬合剤(ロサルタン 50 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg)を投与し、基底血圧、自律神経活動、Health-Related QOL (HRQOL) の変化およびその関連について検討した。当科受診中の高血圧患者 10 例(男 3 例、女 7 例; 平均年齢 67.6 歳)を対象とし、ARB/利尿薬合剤の治療を行った。約 3 カ月間の投与前後で非観血的携帯型血圧計 TM2425 (A & D 社)による血圧日内変動(睡眠時基底血圧)と 24 時間心拍変動により自律神経機能と脈波伝播速度(PWV)を測定した。また HRQOL の評価のために SF-36 と血液・尿生化学検査を行った。ARB/利尿薬合剤内服後、基底収縮期血圧、24 時間交感神経活動はそれぞれ有意に低下を示した(114 ± 5 vs. 100 ± 3 mmHg, $p < 0.03$), (1.48 ± 0.8 vs. 0.94 ± 0.2 , $p < 0.02$)。総コレステロールはそれぞれ有意に増加を示した($p < 0.01$)。HRQOL のスコアは、有意に改善を認めた($p < 0.05$)。今回の症例では、ARB/利尿薬合剤投与により昼間血圧よりも基底血圧と交感神経活動を有意に低下させた。

We reported on the relationship between base blood pressure (BP), autonomic function and health-related quality of life (HRQOL) in healthy adults. The aim of the present study was to examine the relationship between the antihypertensive effects, autonomic function, and HRQOL following the treatment of hypertensive subjects with losartan/hydrochlorothiazide in hypertensives. In the 10 hypertensive patients treated with angiotensin receptor blockers for more than 1 month, combination therapy with losartan/hydrochlorothiazide was conducted for 3 months after the cessation of treatment with angiotensin receptor blockers. Either immediately before the onset of combination therapy or 3 months after the treatment, 24-h ambulatory BP and pulse wave velocity (PWV) were measured. Sympathetic nervous activity (ratio of low frequency to high frequency component : LF/HF) and parasympathetic nervous activity (high frequency component : HF) were calculated by heart rate variability. Quality of life (HRQOL) was assessed by the Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36). All of the participants completed the study. Losartan/hydrochlorothiazide combination therapy reduced base BP (from 114 ± 5 to 100 ± 3 mmHg ; $p < 0.03$) and 24-h LF/HF (from 1.48 ± 0.18 to 0.94 ± 0.20 ; $p < 0.02$). However, heart rates and PWV were not influenced by losartan/hydrochlorothiazide treatment. The

HRQOL scores improved during the study ($p < 0.05$). These findings indicated that losartan/hydrochlorothiazide was associated with an improvement in base BP relative to daytime BP, autonomic function and HRQOL.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 939-944.

Key words : base blood pressure, combination therapy, health-related QOL

緒言

本邦の慢性腎臓病 (CKD) 患者数は増加し、2008 年末の時点での透析患者数は 28 万 2 千人に達している (日本透析医学会統計調査委員会)。透析患者の抑制には CKD の早期予防が必要であり、CKD の発症・進展・増悪因子である高血圧の血圧管理が必須である^{1,2)}。CKD ではより厳格な降圧が必要とされているが、臨床治療においては血圧がコントロールされている割合は十分であるとは言えない³⁾。

近年、夜間血圧の重要性が報告されており、腎機能低下により血圧日内リズムが non-dipper 型に変化することが知られている^{4,5)}。今回用いた 24 時間血圧計 (TM2425) は、血圧日内変動や心電図も同時記録が可能で、心拍数より推定できる再現性の高い睡眠時の血圧最小値 (基底血圧) も推定できるため、血圧の指標として有用であると考えられている⁶⁾。基底血圧は、若年者において尿中 Na 排泄量は昼間血圧とは相関を示さないが、基底血圧と相関を示すことが報告されている⁷⁾。また基底血圧は、高血圧患者において昼間血圧よりも細動脈病変や心肥大とより相関が高いことが認められている⁸⁾。

われわれは、基底血圧および自律神経活動と健康関連 QOL の関係について検討してきた。その結果、健常者において、基底血圧および自律神経活動は健康関連 QOL と相関関係を示すことを報告してきた⁹⁾。

今回われわれは、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 と低用量利尿薬合剤の有用性について、基底血圧および自律神経活動と健康関連 QOL の関係について検討した。

対象および方法

1. 対象

対象は横浜市立大学医学部附属病院内科外来に通院中の高血圧患者のうち、ARB 単剤の標準用量 (ロサルタン 50 mg, カンデサルタン 8 mg, バルサルタン 80 mg, テルミサルタン 40 mg, オルメサルタン 20 mg) を 1 カ月以上投与中の患者で、ARB 単独治療で効果不十分な高血圧患者 10 例

(男性 3 例, 女性 7 例, 平均年齢 67.6 歳) を対象とした。

原疾患の内訳は、糖尿病性腎症 8 例, 腎硬化症 1 例であった。CKD ステージは 2~3 であった。上記疾患の確定診断は、臨床経過, 血液・尿検査所見などを総合的に勘案した。ただし、痛風既往歴のある患者もしくは高尿酸血症がある患者 (8.0 mg/dL 以上), 重篤な腎障害 ($sCr > 2.0$ mg/dL) を有する患者, 重篤な肝障害 (γ -GTP または ALT が正常上限の 3 倍以上) を有する患者, 両側性腎動脈狭窄, 内分泌性二次性高血圧患者, 悪性高血圧患者, 心房細動などのコントロール不良な不整脈をもつ患者, 妊婦および妊娠の可能性のある患者などはあらかじめ登録症例から除外した。

本研究は横浜市立大学倫理委員会で承認され、対象患者には本研究の目的, 内容, 方法などを説明し、文書による同意を得た。

2. 方法

1 カ月以上の ARB 単独治療期の後、ARB/利尿薬合剤 (ロサルタン 50 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg) の治療を開始した。合剤は毎朝食後 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。合剤治療切り替え直前と切り替え 3 カ月後に、portable multibiomedical recorder (TM2425, A & D 社: 東京) を用い、24 時間以上、コロトコフ法とオシロメトリック法により 30 分おきに血圧を測定した。なお、日常活動および睡眠時間は、行動記録表に記入してもらった。その睡眠時間の血圧最小値を基底血圧とした。基底血圧は、HR frequency histogram の最低限界値 (1% 下限値) によって最小心拍数 (HRo) を決定し、推計学的に HRo 値に対応させ決定した。実際には、コンピュータで自動的に HRo に対応する基底血圧を求めた⁶⁾。また夜間降下度は、 $[(\text{昼間平均 SBP} - \text{夜間平均 SBP}) / \text{昼間平均 SBP}] \times 100$ (%) とした。血圧測定精度は AAMI (Association of the Advancement of Medical Instruction) の勧告の基準を満たしている。心電図は、3 電極法にて心拍数の 1 分ごとの記録と 1 時間ごとの心電図波形の記録を行った。また、心電図記録よりマキシマムエントロピー法にて 24 時間で 48 区

間において RR 周波数解析を行いパワースペクトルを求め、そのうち 0.04~0.15 HZ を低周波成分 (low frequency component : LF) とし、0.15~0.4 HZ を高周波成分 (high frequency component : HF) とした。HF は副交感神経活動を表わし、LF/HF は交感・副交感神経活動のバランスまたは交感神経活動を表わす¹⁰⁾。TM2425 によりこれらを求め、自律神経活動の指標とした。さらに、血圧脈波測定装置 (日本コーリン社) 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。

合剤治療切り替え直前と切り替え 3 カ月後に採血を行い、白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総コレステロール、トリグリセライド、HDL コレステロール、ALT、AST、 γ -GTP、血清クレアチニン、Na、K、Cl、尿酸、BUN などを測定した。1 日尿ノルエピネフリン (NE)、Na 排泄量・総蛋白は、24 時間蓄尿し測定した。24 時間尿を用いて測定された尿中 Na 排泄量から昼間と夜間に分けてそれぞれ塩分摂取量を算出した。なお、各被検者に睡眠時間を行動記録表に記入してもらい、就寝から起床時までの排尿を夜間、それ以外を昼間に分類した。

HRQOL の評価は SF-36 のアンケート調査表に自己記入させた。SF-36 は PF (身体機能)、MH (心の健康)、RP (日常役割機能 : 身体)、RE (日常役割機能 : 精神)、BP (体の痛み)、GH (全体的健康感)、VT (活力)、SF (社会生活機能) の 8 項目により、身体機能から精神状態にわたる計 36 問から成り立っている。対象者の SF-36 の回答は、8 つのサブ・スケールに分類して 100 点満点に転化して集計した。なお多次元スケールであるため、全体の合計点としての算出はしていない。今回の研究では、日本語版 SF-36 (version 1.2) を用いた^{11,12)}。

統計解析は、解析ソフト StatView-J5 を用い、数値は平均値±標準誤差で示し、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。いずれも危険率が 5%未満を統計学的有意差とした。

結 果

試験期間中、特に副作用の出現はなく、脱落症例はなかった。

ARB 単独治療期の外来血圧 (切り替え前 1 カ月の平均値) は $151.8 \pm 1.9 / 84.6 \pm 1.9$ mmHg であった。ARB/利尿薬合剤 (ロサルタン 50 mg/ヒドロクロロチアジド 12.5 mg) の治療に切り替え、3 カ月後には $138.2 \pm 6.3 / 78.7 \pm 4.0$ mmHg に低下した。

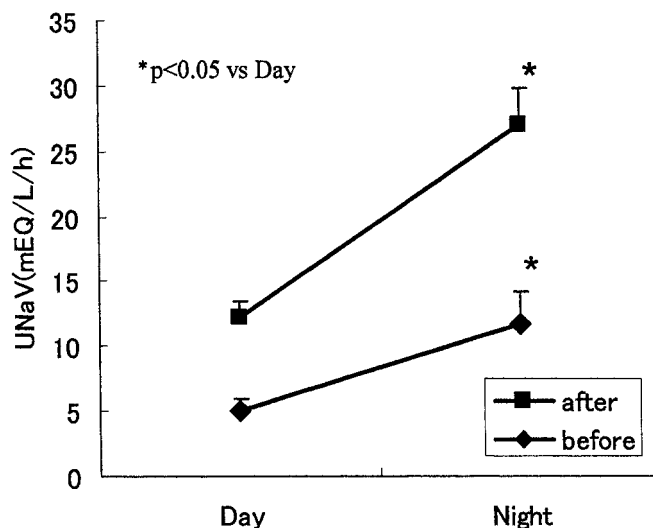


Fig. 1. Effects of losartan/hydrochlorothiazide on day-to-night changes in urinary excretion rate of sodium (UNaV) in hypertensive patients

ARB 単独治療期の 24 時間血圧は $146.1 \pm 3.1 / 75.1 \pm 3.1$ mmHg、日中血圧は $151.1 \pm 2.8 / 78.1 \pm 3.3$ mmHg、夜間血圧は $139.5 \pm 4.9 / 69.9 \pm 3.2$ mmHg であった。ARB/利尿薬合剤切り替え 3 カ月後には、24 時間血圧は $134.1 \pm 5.0 / 90.7 \pm 3.7$ mmHg、日中血圧 139.2 ± 6.6 mmHg、夜間血圧 $123.1 \pm 6.6 / 63.6 \pm 3.4$ mmHg であった。24 時間平均脈拍数は、ARB 単独治療が 68.3 ± 1.8 拍/分、ARB/利尿薬合剤治療が 67.0 ± 1.8 拍/分であり、有意差はなかった。24 時間・夜間の LF/HF は、ARB/利尿薬合剤療法期に有意な減少を認め、夜間 HF は有意な増加を認めた。昼間 LF/HF・24 時間・昼間 HF は有意差を認めなかった。

尿中 Na 排泄量は、ARB/利尿薬合剤療法期に有意な増加を認めた (Fig.)。PWV は、単独治療期が $1,930.2 \pm 132.1$ cm/秒、ARB/利尿薬合剤療法期が $1,815.3 \pm 132.9$ cm/秒であり有意差はなかった。ABI は、単独治療期が 1.17 ± 0.03 、ARB/利尿薬合剤療法期が 1.15 ± 0.02 であり有意差はなかった (Table 1)。

両期における血液検査値は Table 2 に示している。総コレステロールは、ARB/利尿薬合剤療法期で有意差が認められた。脂質代謝指標 (HDL コレステロール、TG)、糖代謝指標 (血糖、HbA_{1c})、肝機能指標 (AST、ALT)、腎機能 (クレアチニン、尿酸、BUN)、電解質 (Na、K)、白血球、赤血球は両期において有意差は認められなかった。

HRQOL の指標は ARB 単独治療期と ARB/利尿薬合剤療法期で RP (日常役割機能 : 身体) に有意差が認められた。PF (身体機能)、MH (心の健康)、RE (日常役割機能 : 精

Table 1. Comparison between changes in measures of various parameters during the study

	Baseline	3 months	%change	p value
Systolic BP (mmHg)				
24-h	146±3	134±5	8.2	<0.05
Daytime	151±3	139±7	7.9	<0.05
Night-time	140±5	123±7	12.1	<0.03
Diastolic BP (mmHg)				
24-h	75±3	90±4	-20	NS
Daytime	78±3	74±4	5.1	NS
Night-time	70±3	64±3	8.6	NS
Heart rate (beats/min)				
24-h	68±2	67±2	1.5	NS
Daytime	63±2	69±2	-9.5	NS
Night-time	63±2	62±3	1.6	NS
Office SBP (mmHg)	158±4	141±7	10.8	NS
Office DBP (mmHg)	79±5	75±4	5.1	NS
Base SBP (mmHg)	114±5	100±3	12.3	<0.03
Base DBP (mmHg)	54±2	51±2	5.6	NS
LF/HF (ratio)				
24-h	1.48±0.18	0.94±0.20	36.5	<0.02
Daytime	3.20±1.54	0.10±0.21	96.9	NS
Night-time	1.24±0.17	0.78±0.21	37.1	<0.04
HF (sec/sqμHz)				
24-h	15.3±1.5	11.2±2.0	26.8	NS
Daytime	12.3±0.9	10.6±1.7	13.8	NS
Night-time	21.1±2.7	12.1±3.0	42.7	<0.05
Pulse wave velocity (cm/s)				
Right	1,919±123	1,802±118	6.1	NS
Left	1,942±141	1,828±148	5.9	NS
Mean	1,930±132	1,815±133	6.0	NS

Values are expressed as mean±SE. SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, LF : low frequency, HF : high frequency

Table 2. Comparison between changes in clinical parameters during the study

	Baseline	16 week	%change	p value
Fasting blood glucose (mg/dL)	109±6	91±9	-16.5	NS
Blood urea nitrogen (mg/dL)	14±1	15±2	-7.1	NS
Serum creatinine (mg/dL)	0.72±0.06	0.78±0.1	-8.3	NS
Serum uric acid (mg/dL)	5±1	6±1	-20	NS
Hematocrit (%)	47±8	38±1	19.1	NS
Serum AST (U/L)	29±6	31±6	-6.9	NS
Serum ALT (U/L)	30±8	32±9	-6.7	NS
Serum total cholesterol (mg/dL)	202±13	214±13	-5.9	<0.01
Serum triglycerides (mg/dL)	179±13	198±29	-10.6	NS
Physical functioning (PF)	76.0±7	81.7±6	-7.5	NS
Role physical (RP)	65.0±13	80.2±9	-23.4	<0.03
Bodily pain (BP)	59.1±10	62.6±9	-5.9	NS
General health (GH)	56.2±7	56.0±7	-0.36	NS
Vitality (VT)	57.7±10	58.9±9	-2.1	NS
Social functioning (SF)	73.8±11	75.0±11	-7.7	NS
Role emotional (RE)	86.7±10	70.4±15	18.8	NS
Mental health (MH)	67.2±8	72.4±9	-7.7	NS

Values are expressed as mean±SE.

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase

神), BP(体の痛み), GH(全体的健康感), VT(活力), SF(社会生活機能)に有意差は認められなかった。

考 察

今回の検討より, ARB 単独では降圧効果が不十分な高血圧患者において, ARB/利尿薬合剤投与により夜間収縮期血圧および再現性の高い睡眠時の血圧最小値である基底血圧・交感神経活動は有意に低下した。また, HRQOL の指標である日常役割機能: 身体は有意に改善を示した。

近年, 多くの研究で夜間血圧の重要性が指摘されている。夜間血圧下降のない日内変動異常 non-dipper 型は, 脳, 心臓, 腎臓の全標的臓器障害が進行しており, 心血管リスクが高いことが明らかにされている^{13,14)}。また, 本態性高血圧患者において non-dipper 型のほうが dipper 型より腎機能障害が速く進行することも報告されている¹⁵⁾。CKD では腎機能障害が進行するほど血圧の夜間降圧が障害され non-dipper 型となるといわれている^{16,17)}。今回使用した TM2425 から得られる再現性の高い夜間睡眠時基底血圧は, 心拍数が低く安定している深い睡眠中に計測されるので, 日中の身体的・精神的活動に影響を与えない個人の血圧の代表値として報告されている⁶⁾。基底血圧は, 昼間血圧よりも心肥大とより相関が高いことが報告されており, non-dipper 型の夜間血圧と臓器障害の関係を反映している^{6~8)}。今回の研究の結果, 高血圧患者において, ARB/利尿薬合剤投与後に基底血圧は 24 時間・昼間収縮期血圧よりも有意な低下を示した。また, 夜間収縮期血圧は昼間収縮期血圧よりも有意な低下を示した。

24 時間・夜間の交感神経活動は, ARB/利尿薬合剤投与後により有意な減少を認めた。尿中 Na 排泄量は, ARB/利尿薬合剤投与により有意な増加を認めた。一般に, 腎臓への交感神経活動が亢進すると, α_1 受容体を介して尿管での Na 再吸収が増加し, 尿中 Na 排泄は減少する¹⁸⁾。腎交感神経は β_1 受容体を介してレニンを分泌し, アルドステロンも遠位尿管での Na

再吸収を増加させる。レニンにより産生されるアンジオテンシン II (A II) は細動脈を収縮させるほか、延髄腹外側の吻側領域 (RVLM) ニューロンなどの中枢神経や末梢交感神経末端に作用して交感神経活動を亢進させることが報告されている¹⁹⁾。交感神経活動の低下しているヒトほど尿中 Na 排泄量は多く、交感神経活動が高いヒトは尿中 Na 排泄量が少ないことが示されている²⁰⁾。佐方らは、Dahl 食塩感受性高血圧ラット (DSS ラット) を用いて、腎交感神経活動と血圧の関係を検討した。その結果、DSS ラットの高 Na 群は低 Na 群と比較して、血圧・腎交感神経活動は有意に高値を示していた²¹⁾。今回の結果から、ARB/利尿薬合剤投与後に交感神経活動は低下し、夜間尿中 Na 排泄量は昼間尿中 Na 排泄量よりも増加していることが明らかとなった。

腎臓と血圧は密接な関係があり、腎保護の観点から、24 時間の血圧のみではなく夜間の血圧管理が重要であることが示されている⁴⁾。食塩感受性の患者に低塩食を実施したところ、夜間血圧が低下し、non-dipper 型から dipper 型へ回復が認められた²²⁾、腎における Na 排泄が血圧日内変動に大きく影響していると考えられる。本研究では、夜間・基底血圧は、ARB/利尿薬合剤投与後により有意な減少を認めた。さらに、ARB/利尿薬合剤投与により血圧日内変動が non-dipper 型から dipper 型に変化した症例においては、尿中 Na 排泄量も投与後に増加を示していた。腎機能が低下することにより Na 排泄障害が生じ、血圧の塩分感受性が亢進し、日中の塩分排泄障害による代償的夜間の圧利尿の亢進が生じ、夜間降圧障害が起こることが考えられている^{23,24)}。これらの結果から、Na 再吸収を抑制して降圧に働くチアジド系利尿薬を含む合剤は有用であると考えられる。

心理的ストレスが持続すれば、食塩摂取量や食物摂取行動の変動を介して慢性的にも血圧に影響する可能性がある。食塩摂取量の変動において、異種ラットを加えて心理的ストレスを加えることにより、遺伝的高血圧ラットでは食塩摂取量の増加が認められた²⁵⁾。食塩感受性ラットモデルでは、高食塩摂取により安静時のみならず刺激に対する反応として交感神経活動の活動性を亢進させることが報告されている²⁶⁾。また、健常者 32 例においてコンピュータプログラムを用い心理的ストレスを加えたところ、食塩感受性群において血圧上昇反応は食塩抵抗性群と比較して有意に大きかった²⁷⁾。中年公務員 384 例において、24 時間尿中 Na 排泄量と血圧上昇度の関係を検討したところ、高食塩状態においてストレス度が高くなるに伴い血圧上昇が増

加した²⁸⁾。今回のわれわれの結果は、高血圧患者において、ARB/利尿薬合剤投与により、尿中の Na 排泄量は低下し、HRQOL の指標である日常役割機能：身体は有意な改善を認めた。ARB と低用量利尿薬の合剤は海外ではすでに多くの臨床で使用されており、わが国でもいくつかの配合剤が開発されている。配合剤の利点は、利尿薬に認められる副作用がほとんどみられないことである。さらに、配合剤は剤形を単純化することにより、服薬のコンプライアンスを高めることができる。今回の研究においても、副作用の軽減、服薬コンプライアンスの効果により HRQOL の改善に影響を及ぼすことが考えられる。

今回の結果より、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 と低用量利尿薬合剤投与により基底血圧と HRQOL の指標は有意に改善を示した。これらの背景には、われわれは健常者において基底血圧および自律神経活動と HRQOL の関係について検討してきた。その結果、基底血圧および自律神経活動は HRQOL と相関関係を示すことを報告してきた。これらの指標を用いてわれわれは、高血圧患者において ARB が基底血圧および自律神経活動と HRQOL の関係に及ぼす影響を検討してきた。この結果において、基底血圧と HRQOL の指標は有意に改善を示した。今後、症例数を増やして Ca 拮抗薬/ARB と ARB/低用量利尿薬合剤の比較を検討する予定である。

おわりに

本研究において、ARB では降圧効果が不十分な高血圧患者において、ARB/利尿薬合剤投与により夜間血圧の重要な指標である基底血圧および交感神経活動は有意に低下を示し、夜間尿中 Na 排泄量は有意に増加を示した。HRQOL の指標である日常役割機能の身体は有意に改善を認めた。今後、ARB では降圧効果が不十分な高血圧患者において、基底血圧および自律神経活動と尿中 Na 排泄量、HRQOL の指標を測定することは、臨床治療において重要であると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご協力、ご指導いただきました横浜市立大学大学院医学研究科情報システム予防医学の朽久保修先生に深く感謝の意を表します。

文 献

1. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Newirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the multi-

- ple risk factor intervention trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *J Am Med Assoc* 1992 ; 268 : 3085-3091.
2. Grag AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality : results from the NHANES 1. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1486-1494.
 3. Hozawa A, Ohkubo T, Yamagata A, et al. HIPOP-OHP Research Group. Awareness and treatment of hypertension and hypercholesterolemia in Japanese workers : the-high risk and population strategy for occupational health promotion (HIPOP-OHP) study. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 921-928.
 4. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Guerrini E. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency : a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 382-387.
 5. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Bathe D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 797-805.
 6. Tochikubo O, Hishiki S, Miyajima E, Ishii M. Statistical base value of 24-h blood pressure distribution in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998 ; 32 : 430-436.
 7. Nishijima K, Tochikubo O. Relation between sodium intake and blood pressure during sleep in young men. *Hypertens Res* 2003 ; 26 : 135-140.
 8. Tochikubo O, Miyajima E, Shigemasa T, Ishii M. Relation between body fat-corrected ECG voltage and ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999 ; 33 : 1159-1163.
 9. Okano Y, Tochikubo O, Umemura S. Relationship between base blood pressure during sleep and health-related quality of life in healthy adults. *J Hum Hypertens* 2007 ; 21 : 135-140.
 10. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985 ; 248 : H151-H153.
 11. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hisao A, Kurokawa K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 health survey for use Japan. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 11 : 1045-1053.
 12. Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 health survey. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 11 : 1037-1044.
 13. Sokolow M, Werdegard D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1996 ; 34 : 279-298.
 14. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983 ; 249 : 2792-2798.
 15. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency : a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 382-387.
 16. Portaluppi F, Montanari L, Vergnani L, Tarroni G, Cavallini AR, Gilli P, Bagni B, degli Uberti EC. Loss of the nocturnal increase in plasma concentration of atrial natriuretic peptide in hypertensive chronic renal failure. *Cardiology* 1992 ; 80 : 312-323.
 17. Timio M, Lolli S, Verdura C, Monarca C, Merante F, Guerrini E. Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency : A prospective study. *Ren Fail* 1993 ; 15 : 231-237.
 18. Saruta T, Kumagai H. The sympathetic nervous system in hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 ; 5 : 72-79.
 19. Ferrario CM, Averill DB. Do primary dysfunctions in neural control of arterial pressure contribute to hypertension? *Hypertension* 1991 ; 18(Suppl 1) : I 38- I 51.
 20. Campese VM, Romoff MS, Massry SG, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 1982 ; 21 : 371-378.
 21. Sakata K, Kumagai H, Onami T, Osaka M, Matsuura T, Imai M, Saruta T. Potentiated sympathetic nervous and renin-angiotensin systems reduce nonlinear correlation between sympathetic activity and blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2002 ; 106 : 620-625.
 22. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999 ; 100 : 1635-1638.
 23. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in non-dipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 29-35.
 24. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 621-625.
 25. Ely DL. Overview of dietary sodium effects on and interactions with cardiovascular and neuroendocrine functions. *Am J Physiol* 1997 ; 65(Suppl) : S594-S605.
 26. Leenen FHH, Ruzicka M, Huang BS. The brain and salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002 ; 4 : 129-135.
 27. Deter HC, Buchholz K, Schorr U, Schächinger H, Turan S, Sharma AM. Psychophysiological reactivity of salt-sensitive normotensive subjects. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 839-844.
 28. Staessen JA, Poulter NR, Flitscher AE, Markowe HL, Marmot MG, Shipley MJ, Bulpitt CJ. Psycho-emotional stress and salt intake may interact to raise blood pressure. *J Cardiovasc Risk* 1994 ; 1 : 45-51.