

## CAPD 患者の 24 時間血圧日内変動と降圧療法

栗山 哲\* 友成 治夫 阿部 文 川村 仁美  
細谷 龍男\*\*

Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive CAPD patients

Satoru KURIYAMA\*, Haruo TOMONARI, Aya ABE, Yoshimi KAWAMURA, and Tatsuo HOSOYA\*\*

\* Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital, \*\* Division of Nephrology & Hypertension, The Jikei Medical University, Tokyo, Japan

The periodic structure of 24-hour blood pressure variation (circadian rhythm of blood pressure by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)) in hypertensive CAPD patients was investigated by a new method of analysis based upon the maximum entropy method (MEM). In addition, this method allows the adequacy of antihypertensive therapies to be evaluated in such patients. The results were as follows ;

1) The frequency of non-dipper type hypertension was 88% (36/41 cases), and the remaining 12% (5/41) were dipper type hypertension patients. The rise in morning blood pressure (morning surge : MS) was noted in 64% of the former.

2) Night time systolic blood pressure ( $182 \pm 22$  mmHg,  $n=36$ ) was higher in patients with non-dipper type hypertension than in those with the dipper type ( $151 \pm 17$  mmHg,  $n=5$ ,  $p<0.01$ ).

3) The standardized level of systolic blood pressure (SLSBP) calculated by MEM analysis in patients with non-dipper type hypertension ( $177 \pm 7$  mmHg) was comparable with that in those with dipper type hypertension ( $168 \pm 13$  mmHg, ns).

4) Treatment with long-acting Ca antagonist alone significantly reduced both SLSBP and the area over the SLSBP from  $188 \pm 18$  mmHg to  $160 \pm 7$  mmHg ( $p<0.01$ ,  $n=8$ ), and area over the SLSBP from  $2,735 \pm 340$  mmHg · hr to  $1,945 \pm 298$  mmHg · hr ( $p<0.01$ ,  $n=8$ ).

5) In addition to long-acting Ca antagonist, administration of  $\alpha_1$ -blocker given at bed time was significantly efficacious in reducing the rise in morning blood pressure, MS.

The present study using MEM analysis of ABPM suggests that the blood pressure profile of hypertensive CAPD patients is characterized by a non-dipper type dominance and a frequent morning surge. Furthermore, the combined therapy with long-acting Ca antagonist and  $\alpha_1$ -blocker was substantially effective both in reducing the overall blood pressure level, and in inhibiting the MS. This combined antihypertensive therapy may be potentially useful to prevent CAPD patients from the future development of cardiovascular complications.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 625-631.

**Key words** : CAPD, ABPM, non-dipper hypertension, morning surge, long-acting Ca-antagonist,  $\alpha_1$ -blocker

### 背景

CAPD 患者において、高血圧は虚血性心疾患や脳血管障害の大きなリスクファクターであり重要な予後決定因子

である<sup>1,2)</sup>。CAPD は持続的血液浄化療法であるため体液変動が少なく、血液透析に比べて循環器系の負担が少ないと考えられている。しかし、実際には CAPD 患者の高血圧の頻度は 40~60% に及ぶことが報告されている<sup>3~7)</sup>。

最近、外来随時血圧に加え、携帯型自動血圧計による24時間自由行動下の血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)が一般診療においても普及している。ABPMは1日30~50点の連続測定で得られる血圧値で、随時血圧に比べ高血圧臓器障害の予後をよく反映すると考えられており、高血圧治療の新しい情報源として注目されている<sup>8-12)</sup>。血圧値の変動パターンは、長くは季節的変動から24時間の概日リズム、短くは呼吸変動まで様々であり、したがって、その解析方法も種々報告されている。このなかで最大エントロピー法(maximum entropy method: MEM)を導入したMEM least square method(MEM-LSM)は、その変動分析能は極めて高いという利点を有するため、ABPMの周期解析を行うには適した方法である<sup>13)</sup>。

われわれは、以前、MEM-LSMを用いてHD患者のABPMの解析を試み、non-dipper型高血圧が有意に早朝の血圧上昇(morning surge: MS)の頻度が高いことを報告した<sup>14)</sup>。本研究では、慢性透析患者における高血圧研究の一環としてCAPD患者に注目し、24時間血圧日内変動をABPMにより測定し、その特徴と、これら患者に対する降圧療法の有用性を検討した。

## 対象と方法

**対象患者:** 対象としたのは、1998年1月から2000年3月までの間に東京都済生会中央病院にてCAPD治療を受けていた患者41名(M/F=26/15, 平均年齢63±9歳, 原因疾患: 非糖尿病/糖尿病=30/11)である。対象患者の採用条件として、1) 降圧薬内服の有無は問わない、2) 随時血圧の二点以上の平均は140±90 mmHg以上、3) 心胸比(CTR)は50%以下、4) 浮腫は軽度ならあっても可、ただし、心不全、肺水腫は認めない、5) 自覚症状が少ない、などの条件に合致するものとした。これらの患者に24時間血圧日内変動をABPMにより観察し、1日平均血圧が140/90 mmHg以上の高血圧を呈する患者を最終的に対象とした。体液量の適正さの参考として、ドライウエイト(DW)に達したと思われる時点での心房性Na利尿ペプチド(ANP)を測定した。ANPの採血はCAPD定時診察時に施行し、測定はRIA法によった。通常、健常人のANPの正常値は40 pg/dl以下であるが、本研究では既報の成績を考慮し、ANP値50 pg/dl以下を適正体重と考え<sup>16)</sup>、この基準から著しくはずれぬ60 pg/dl以上のANP値を呈する患者は体液過剰と判断し、解析から除外した。なお、解析対象となった高血圧患者は、すべての患者におい

てABPMの測定時に何らかの降圧療法を受けていた(ACE阻害薬、非長時間作用型Ca拮抗薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ メチルドーパなどを含む)。また、これら先行して行われた降圧療法によってMSは影響を受けなかった。

**血圧測定:** 携帯式血圧測定装置(TERUMO社製 ABPM: ES-H531)を患者上腕に装着し、24時間にわたりABPMを測定した。昼間(AM7~PM9)は30分ごと、夜間(PM10~AM6)は1時間ごとに血圧を記録した。

**血圧日内変動解析法:** ABPMで得られた血圧値は、最大エントロピー法(MEM)の理論に基づき時系列データ解析システム(GMS社製 MemCalc Ver. 2.5)に入力し、血圧の基底変動(日内変動)を求めた。算出したパラメータは血圧レベルの基本変動水準値(血圧全体の平均レベル)と基本変動水準超面積(血圧水準値以上の面積)の2つである。個々の症例の血圧変動パターンからdipper型とnon-dipper型に分けて臨床的各パラメータと相関づけた。dipper型高血圧の定義は、「昼間の収縮期血圧(SBP)が夜間10%以上低下するもの」とし、non-dipper型高血圧は「夜間血圧の低下が認められないもの」とした。また、MSの定義は、「起床前(AM3~7)のSBPの平均値が昼間のSBP平均値よりも10 mmHg以上高いもの」とした。

**降圧療法:** 対照期の血圧測定後、non-dipper型高血圧で早朝の血圧上昇、MSを呈する症例8例に、先行する降圧療法(対照期)を変更することなく、朝1回投与の徐放型で長時間作用型Ca拮抗薬(アムロジピン(ノルバスク®)5~10 mgを2週間にわたり単独投与した。同様の症例で、その後追加投与として就寝前に $\alpha_1$ 遮断薬(ドキサゾシン(カルデナリン®)2~4 mg)を投与し、さらに2週間後にABPMを再度施行し、 $\alpha_1$ 遮断薬のMS抑制効果の有無を観察した。

**統計解析:** Student-t testとFisherのPLSD法により解析し、得られたデータはすべて平均値±標準偏差で表した。

## 結 果

Table 1にはABPMを施行したnon-dipper型とdipper型高血圧を合併したCAPD患者の臨床的特徴を示した。それぞれの出現頻度は、non-dipper型が全体の88%(36/41例)、dipper型が12%(5/41例)であった。また、前者の64%(23/36)にMSを認めた。non-dipper型の夜間収縮期血圧(SBP)は(182±22 mmHg)、dipper型の夜間SBP(151±17 mmHg)に比べ有意に高値であった(p<0.01)。両群間でCAPD歴、年齢、性差、DMの頻度、血清ANP

**Table 1. Demographics of hypertensive patients on CAPD**

	Non-dippers	Dippers	p
n(%)	36(88)	5(12)	—
Age(yrs)	61±10	59±8	ns
Sex(M/F)	24/12	3/2	ns
CAPD duration(yrs)	2.3±2.4	2.6±3.0	ns
DM(%)	17/19	2/3	ns
Day SBP(mmHg)	175±18	172±20	ns
Night SBP(mmHg)	182±22	151±17	p<0.01
Day DBP(mmHg)	86±13	80±5	ns
Night DBP(mmHg)	83±10	77±3	p<0.05
Day HR(/min)	80±12	76±10	ns
Night HR(/min)	78±11	71±9	ns
Morning surge(%)	23/36(64)	0/5(0)	ns
h-ANP(pg/ml)	48±13	42±12	ns
D/P Cr	0.68±0.15	0.60±0.11	ns

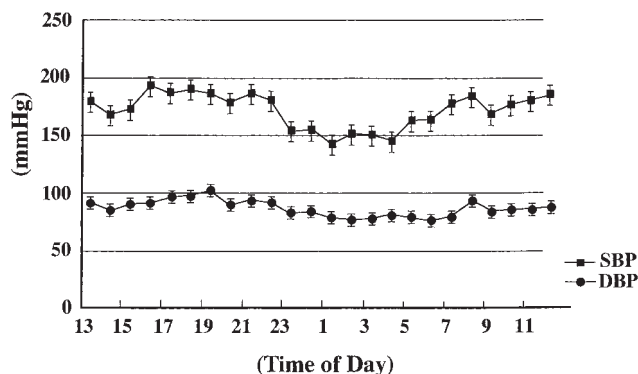
値、腹膜透過性(D/P Cr)にいずれも差異を認めなかった。

Fig. 1 に dipper 型, Fig. 2 には non-dipper 型の血圧日内変動を示した。dipper 型では昼間血圧が高く、夜間低下する二相性のパターンを呈した。一方, non-dipper 型では昼間と夜間の血圧日内変動が消失し、持続性の高血圧がみられた。

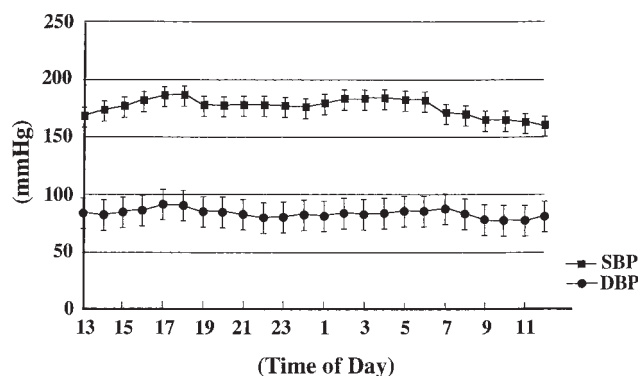
Fig. 3 には患者の血圧日内変動の ABPM を MEM 解析した dipper 型の, また Fig. 4 には non-dipper 型患者の解析結果を示した。さらに Table 2 上段にはこれらの解析結果を統計処理した数値を示した。MEM 解析の結果 non-dipper 型の水準値(177±7 mmHg)は, dipper 型のそれ(168±13 mmHg)と差異は認めなかった。CAPD 患者では, non-dipper 型高血圧が多いことから, それ以後の解析は non-dipper 型の CAPD 患者に限り行った。

Fig. 5 には non-dipper 型で MS を認める 8 例に対して, 長時間作用型 Ca 拮抗薬を 2 週間にわたり単独投与した前後での血圧変動を示した。また Fig. 6(投与前)と Fig. 7(投与後)には長時間作用型 Ca 拮抗薬投与前後において ABPM の MEM 解析の結果を示した。さらに Table 2 下段には, これらの MEM 解析の結果を統計処理して呈示した。Ca 拮抗薬の投与により血圧基底変動の水準値は 187±10 mmHg から 160±6 mmHg と有意に低下した(p<0.01, n=8)。一方, 基底変動の水準超面積は 2,735±340 mmHg・hr から 1,945±298 mmHg・hr へと有意に低下した(6<0.01, n=8)。

Table 3 には Fig. 5 で長時間作用型 Ca 拮抗薬を投与した non-dipper 型高血圧患者でみられる MS に対し, 就寝



**Fig. 1. Blood pressure profile of the dippers on CAPD**



**Fig. 2. Blood pressure profile of the non-dippers on CAPD**

前  $\alpha_1$ 遮断薬を 2 週間投与し, 両者の併用療法の効果を観察した。本併用療法により MS(AM3~7 の平均 SBP)は, 174±15 mmHg から 150±12 mmHg(p<0.01, n=8)に, DBP では 86±10 mmHg から 74±6 mmHg(p<0.01, n=8)と有意に抑制された。なお, 経過中, 併用療法に伴う副作用は認められなかった。

## 考 察

本研究で明らかになった点は 4 点ある。すなわち,

- 1) CAPD 患者の高血圧は non-dipper 型が多く, 朝方の持続性血圧上昇, MS を認める例が多い。
- 2) Non-dipper 型は夜間血圧が dipper 型より高い。
- 3) Non-dipper 型高血圧に朝 1 回の長時間作用型 Ca 拮抗薬は, 血圧基底変動の水準値と水準超面積を有意に低下させる。
- 4) 長時間作用型 Ca 拮抗薬と就寝前の  $\alpha_1$ 遮断薬の併用療法は, 血圧基底変動の水準値低下と MS 抑制に有効である。

腎疾患を基礎にした高血圧は, 腎機能障害に伴って頻度

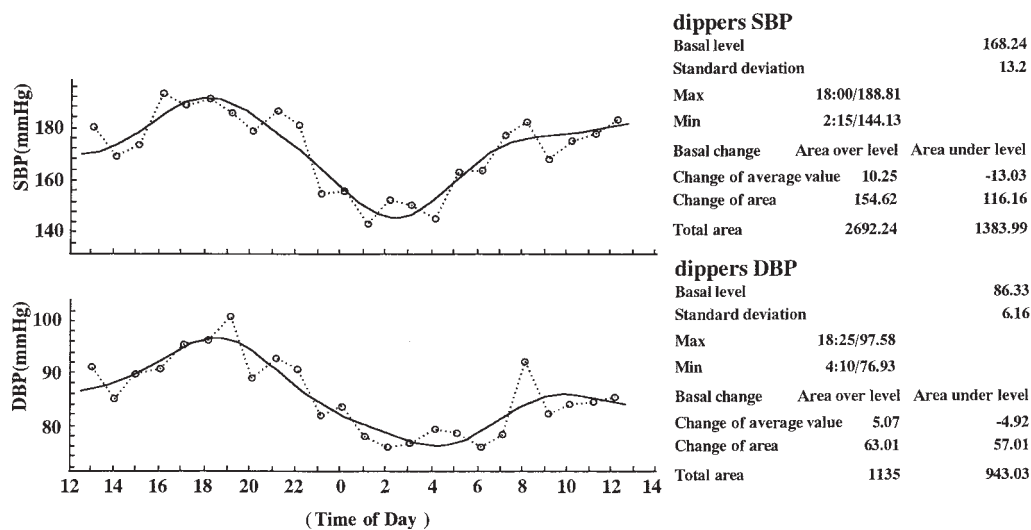


Fig. 3. MEM analyses in the dippers

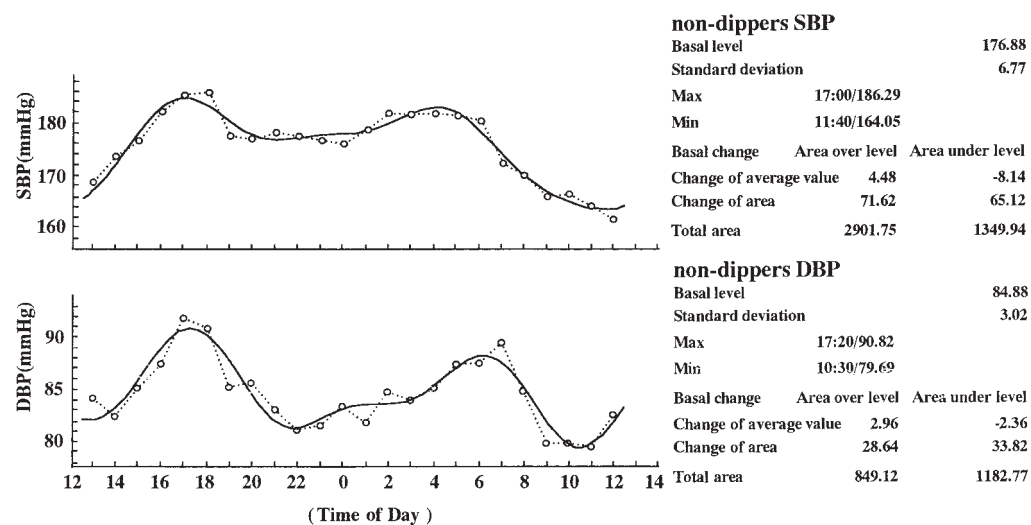


Fig. 4. MEM analyses in the non-dippers

## Fig. 4~7 の語句の説明

Basal level : 血圧基底変動水準値, SD : 標準偏差, Basal change : 基底変動, Area over basal level : 水準超面積, Area under basal level : 水準未満, Change of average value : 平均変位, Change of area : 変位面積, Total area : 全面積

Table 2. MEN analyses on 24h ABPM in hypertensive CAPD patients

	SBP		DBP	
	Basal level (mmHg)	Area over level (mmHg · hr)	Basal level (mmHg)	Area over level (mmHg · hr)
A				
Non-dippers (n=36)	177 ± 7	2,901 ± 356	85 ± 3	849 ± 117
Dippers (n=5)	168 ± 13	2,692 ± 325	86 ± 6	1,135 ± 208
B				
Pre Tx (n=8)	187 ± 10	2,735 ± 340	85 ± 4	1,170 ± 271
Post Tx with amlodipine (n=8)	160 ± 6	1,945 ± 298	81 ± 3	898 ± 202

\* : p &lt; 0.01

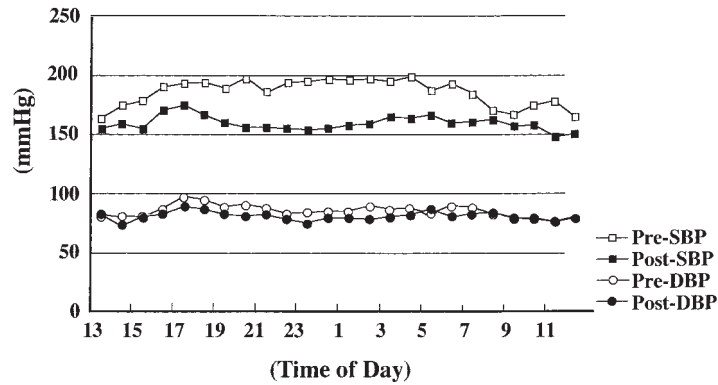


Fig. 5. Blood pressure profile of the non-dippers before and after the treatment with long-acting Ca antagonist

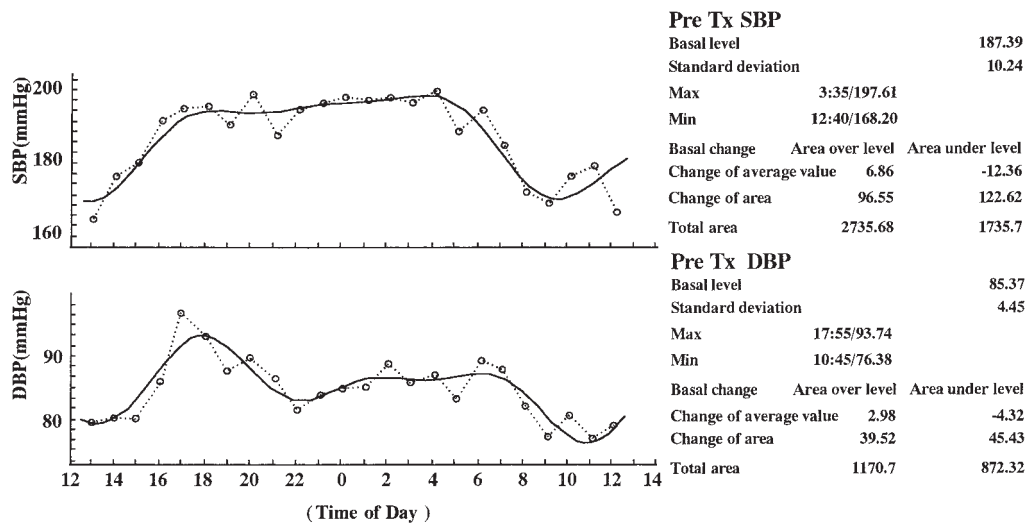


Fig. 6. MEM analyses of the non-dippers before the treatment with long-acting Ca-antagonist

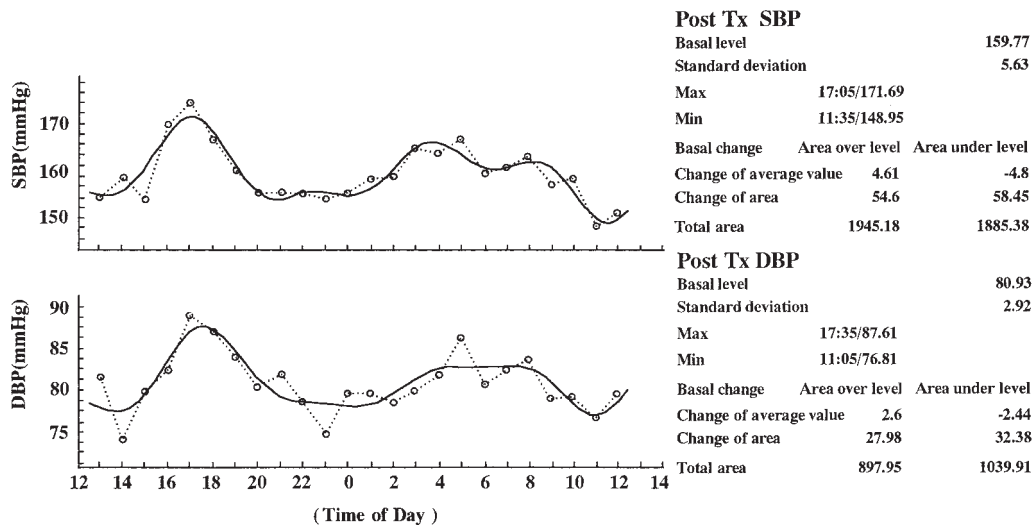


Fig. 7. MEM analyses of the non-dippers after the treatment with long-acting Ca-antagonist

が増加する。Middekeらは様々な腎疾患でABPMを施行し、正常腎機能者、白衣高血圧、軽・中等症の本態性高血圧では夜間降圧がみられるいわゆる dipper 型をとるが、

腎機能障害の出現した慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎移植患者では夜間降圧を認めない non-dipper 型に移行していくことを報告している<sup>17)</sup>。また、高齢者、糖尿病性腎

**Table 3. Effect of  $\alpha_1$ -blockers on the morning surge in CAPD patients with non-dipper hypertension**

	(A) Foregoing antihypertensive Tx (n=8)	(B) → add amlodipine (n=8)	(C) → add $\alpha_1$ -blocker (n=8)
SBP(mmHg: AM 3~7)	188±18	174±15 <sup>†</sup>	150±12*
DBP(mmHg: AM 3~7)	88±10	86±10	74±6*
HR(mmHg: AM 3~7)	81±5	80±8	76±9*

\* p<0.01, (C)vs(A)or(B), <sup>†</sup>p<0.01, (A)vs(B) (by Fisher's PLSD)

症, HD 患者において non-dipper の頻度が高いことも知られている。non-dipper 型高血圧患者は dipper 型に比べ脳梗塞や心肥大などの心血管合併症が高頻度になることから, 心血管系合併症のリスクファクターとして注目されており, その治療の重要性が認識され議論されている<sup>8~12)</sup>。

CAPD における高血圧の頻度に関する報告は, HD との比較から論じられることが多い<sup>1~7)</sup>。ESRD Core Indicators Project では, CAPD と HD の高血圧合併頻度を大規模に検討し, 前者に高血圧の合併が少ないことを報告している<sup>18,19)</sup>。透析開始後の高血圧改善期間の比較でも, CAPD が HD より短期間であることが報告されている<sup>7)</sup>。Rodby らは CAPD 患者で ABPM を測定し, CAPD では HD より高血圧の頻度が少ないことを報告している<sup>20)</sup>。これらの CAPD 肯定論に対して, CAPD に高血圧合併が多いとする否定的報告もある<sup>21)</sup>。われわれの成績では, HD 患者の高血圧に関する既報の成績と<sup>15)</sup>、本研究の成績の比較からは HD 患者と CAPD 患者の高血圧の程度(重症度)は同等であった。

さて, CAPD, HD にかかわらず, 透析患者では高血圧合併の頻度が極めて高く, しかも治療抵抗性であり, 患者の生命予後に大きく影響していることは明白である。したがって, これらの患者で高血圧は可能な限り改善されなければならない。しかし, 現状では慢性腎不全透析患者の高血圧は十分管理されているとはいえない。すなわち, NHANES 研究では, 透析患者で 140/90 mmHg 以下の降圧目標に達しているのは全体の 29%にすぎないことが報告されている<sup>22)</sup>。ABPM を用いた研究においても同様に, CAPD 患者の血圧は十分に降圧目標に達していないことが示されている<sup>23)</sup>。本研究からも, CAPD 患者では体液量がほぼ正常に近いと思われる状態であっても降圧療法が行われている患者が多く, しかも non-dipper 型と早朝の血圧上昇(MS)を認めることが明らかである。

CAPD の降圧療法に関する検討は極めて重要と思われ

る。CAPD において dipper 型であっても non-dipper 型であっても, 血圧の水準値を低下させる降圧薬を選択することは理にかなっている。その候補にあがる降圧薬は, 降圧作用がマイルドで確実, 血圧水準値を全体的に低下させる, 副作用が少ない, T/P 比が高い, 腎排泄の関与が少ない, 投薬回数が少なくコンプライアンスが良い, などの特徴を備えていることが条件となる。本研究では, これら条件を満たす降圧薬として長時間作用型 Ca 拮抗薬, アムロジピンを選択した。本薬剤は, CAPD 患者の non-dipper 型高血圧の血圧水準値を有意に低下させた。今回検討した CAPD 患者は, ANP 値がほぼ正常で体液量が適正であろうと思われる症例であるが, 先行する降圧療法はすべての患者で行われていた。CAPD 患者では程度の差こそあれ高血圧が存在し, しかも治療抵抗性であることが知られており<sup>23)</sup>、本研究からも確認された。これらの患者では, 先行する降圧療法に加え, 長時間作用 Ca 拮抗薬を投与し強力な降圧を図ることは, 心血管合併症予防の面で有用であると推察される。

さて, 本研究では Ca 拮抗薬に追加投与して  $\alpha_1$ 遮断薬の MS 抑制効果を検討した。MS は重症高血圧の大きな特徴の一つである。MS とは, 狭義には覚醒時の急激な反跳性の血圧上昇現象であるが(surge 型), 広義には, 朝方に起こる持続性血圧上昇(sustained 型)も含められる。われわれの成績では CAPD 患者の MS は後者の sustained 型と思われた。MS 出現の機序に関しては,  $\alpha_1$ 受容体遮断薬で消失することから  $\alpha_1$ 受容体を介した作用と考えられている<sup>24,25)</sup>。そのため, MS 抑制には ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬を選択するより  $\alpha$  遮断薬を選択することは理にかなっている。実際, 本態性高血圧で  $\alpha_1$ 遮断薬の就寝前の投与は, 重症高血圧に伴う MS を抑制し得る可能性が示されている<sup>15,26,27)</sup>。本研究でも, MS 抑制の目的で  $\alpha_1$ 遮断薬を就寝前に投与したが, 既報の成績同様に HD 患者の高血圧においても本剤は MS 抑制に有効であった。HD 患者のみな

らず CAPD 患者でも心・脳血管障害が患者生命予後を大きく左右する<sup>1~7,28)</sup>。これらの患者の降圧療法は、全体の血圧値を低下させ、そのうえでさらに早朝の MS 抑制を目指す処方が重要と考えられる。この目的で長時間作用型 Ca 拮抗薬と  $\alpha_1$  遮断薬の併用療法は理に適っており、今後 CAPD 患者の心血管合併症予防効果が期待される。

## 文 献

1. United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health. USRDS 1998 Annual Data Report. Bethesda, MD : United States Renal Data System ; 1998.
2. Lamiere N, Bernaert P, Lambert MC, Vijt D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994 ; (Suppl 48) : s31-8.
3. Zazgornik J, Biesenbach G, Forstenlahner M, Stummvoll K. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy. *Clin Nephrol* 1997 ; 48 : 337-40.
4. Enia G. Impact of hypertension in CAPD patients. *Contrib Nephrol* 1996 ; 119 : 147-51.
5. Cheigh JS, Serur D, Paguirigan M, Stenzel KH, Rubin A. How well is hypertension controlled in CAPD patients? In : Khanna R(ed). *Advance in Peritoneal Dialysis*. Tronto : Peritoneal Dialysis Publication, 1994 ; 10 : 55-9.
6. Canziani ME, Neto MC, Saragoca MA, Cassiolato JL, Ramos OL, Ajzen H. Hemodialysis versus continuous peritoneal dialysis : Effect on the heart. *Artif Organs* 1995 ; 19 : 241-4.
7. Saldanha L, Weiler EWJ, Gonick HC. Effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on blood pressure control. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 21 : 184-8.
8. Zachariah P, Sheps S, Smith R. Clinical use of home and ambulatory blood pressure monitoring. *Mayo Clin Proc* 1989 ; 64 : 1436-46.
9. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987 ; 5 : 93-8.
10. Prisant M, Carr A. Ambulatory blood pressure monitoring and echographic left ventricular wall thickness and mass. *Am J Hypertens* 1990 ; 3 : 81-9.
11. William B, White W, Schulman P, McCabe E, Dey HM. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989 ; 261 : 873-7.
12. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palantini P, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999 ; 282 : 539-46.
13. Saito K, Koyama A, Yoneyama Y, Sawada Y, Ohtomo N (ed). *A recent advance in time series analysis by maximum entropy method, applications to medical and biological sciences*. Hokkaido Univ Press 1995.
14. 高橋延昭, 神山昭男, 大友 男(編). *生体リズムの構造—MemCalcによる生物時系列データの解析—*. 三宅宏次(監), 富士書院, 1992.
15. 栗山 哲, 友成治夫, 松本 博, 宇都宮保典, 松井香與子, 濱口明彦, 木下訓光, 酒井 紀. 糖尿病性腎不全血液透析患者での心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) の反応性異常. *透析会誌* 1993 ; 26 : 1671-5.
15. 栗山 哲, 宮川政昭, 友成治夫, 沼田美和子, 上竹大二郎, 林 宏文, 川口良人, 細谷龍男. 慢性透析患者の non-dipper 型高血圧に対する降圧療法. *透析会誌* 1999 ; 32 : 191-7.
17. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *Brit Med J* 1994 ; 308 : 630-2.
18. Department of Health and Human Services. 1997 Annual Report. ESRD Core Indicators Project. December 1997.
19. Department of Health and Human Services. 1996 Annual Report. ESRD Core Indicators Project. January 1997.
20. Rodby RA, Vonesh EF, Korbet SM. Blood pressure in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 401-11.
21. Enia G. Impact of hypertension in CAPD patients. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 1996 ; 119 : 147-51.
22. Burt VL, Whelton P, Rocella EJ. Prevalence of hypertension in the U. S. adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Study. *Hypertension* 1995 ; 25 : 305-13.
23. Cheigh J, Kim H. Hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients : What do we know and what can we do about it? *Perit Dial Int* 1999 ; 19 : s138-43.
24. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to  $\alpha$ -sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 986-90.
25. DeQuattro V, Lee DDP, Allen J, Sirgo M, Plachetka J. Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension* 1988 ; 11(s-1) : I-198-201.
26. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : 844-7.
27. 前田国見, 野見山 嵩, 堀越 哲, 富野康日己: 塩酸ブナゾシン(デタントール R) の就寝前追加投与により早朝の高血圧が改善し良好なコントロールが得られた一症例. *臨床と研究* 1998 ; 75(2) : 467-70.
28. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(1996年12月31日現在). *透析会誌* 1998 ; 31 : 1-24.