

高血圧患者における多素子携帯型血圧計測定下での体位性血圧変化に対するドキサゾシンの影響

長谷川香子

Effect of doxazosin on postural changes in blood pressure using a multibiomedical recorder

Kyoko HASEGAWA

Division of Nephrology, Yokohama City University Medical Center, Kanagawa, Japan

To investigate the effect of doxazosin on orthostatic blood pressure changes with daily activity, the relationship among blood pressure, physical position and physical activities using an ambulatory multibiomedical monitoring system(TM2425) were studied. The subjects were 22 patients with essential hypertension(EHT group), 23 patients with diabetic mellitus(DM group) and 17 healthy volunteers for the control. Patients were administered doxazosin at 2~8 mg/day for 0.5 month to 12 months. Twenty-four-hour blood pressure, posture and activity were monitored. Systolic blood pressure was higher in the standing position than that in the sitting position in the control group, but there were no differences between these values in the EHT group and DM groups. During the awake, sleep, and standing periods, doxazosin significantly decreased blood pressure in the EHT group ; however, it significantly decreased only the standing systolic blood pressure in the DM group. Absolute changes in blood pressure after the administration of doxazosin were not significantly different between the standing and sitting periods in each group.

These findings suggest that doxazosin decreases the blood pressure of both patients with essential hypertension and patients with diabetic mellitus without an excessive decrease in standing blood pressure.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 ; 600-607.

Key words : doxazosin, multibiomedical recorder, essential hypertension, diabetic mellitus, postural blood pressure change

はじめに

降圧治療において薬物療法は重要な役割をもっている。このうち α_1 遮断薬は近年第一選択薬として使用されるようになり¹⁾, 脂質代謝を改善する^{2,3)}, インスリン感受性を改善する⁴⁾などの利点があるため, 今後, より多くの症例に使用できることが期待される。しかし, 副作用である起立性低血圧は依然として問題視されており⁵⁾, 特に自律神経障害が強い糖尿病患者に対しての使用は控えられているのが現状である。それに対して α_1 遮断薬内服下での自由行動下血圧変動についての報告は少なく, 川野ら⁶⁾が起立

性血圧下降の可能性を示唆する発表を行っているが, 糖尿病患者に対するデータはなく, その程度はいまだ不明である。

近年, 非観血的 24 時間血圧測定 (ABPM) が可能となり, 特に A&D 社製 ABPM 装置 (TM2425) は血圧, 心電図, 体位, 運動量, 環境温度を同時記録できる携帯型装置である⁷⁾。本研究では TM2425 を用いて糖尿病合併高血圧患者と本態性高血圧患者に長時間作用型 α_1 遮断薬であるドキサゾシンを投与し, その前後の 24 時間血圧測定を行い, 体位, 運動量と血圧の関係を調べた。

対象と方法

1. 対象

当科において無投薬で30分安静後、坐位での随時血圧が収縮期血圧140 mmHg以上かつ拡張期血圧90 mmHg以上、もしくは α_1 遮断薬以外の降圧薬を内服していながら収縮期血圧が140 mmHg以上である患者を対象とした。入院、外来、性別は問わず、年齢は25歳から80歳までとした。 α_1 遮断薬以外の種類の降圧薬は内服していても可とし、ドキザゾシン投与中は変更しないこととした。また、内分泌性高血圧、拡張期血圧120 mmHg以上の重症高血圧、血清クレアチニン3.0 mg/dl以上の腎不全、進行中の心不全や心筋梗塞、心房細動のある患者、重篤な脳血管障害のある患者、重篤な肝障害のある患者は除外とした。

糖尿病患者については糖尿病性腎症III期までを対象とした。また、起立性低血圧様症状を示さない患者、四肢のしびれ感などの末梢神経障害を思わせる症状のない患者を対象とした。

対象患者には口頭で現在の血圧では降圧治療が不十分であるため、すでに長期にわたって使用されているドキザゾシンを投与すること、副作用として起立性低血圧が起こる可能性があることを説明し承諾を得た。

2. 方法

A. 治療方法

Endpointはドキザゾシン投与前に比べて随時の収縮期血圧が20 mmHg以上、拡張期血圧が10 mmHg以上低下するもの、あるいは随時の坐位血圧が140/95 mmHg未満に低下した場合とした。対象患者にドキザゾシン1日2 mgから投与を開始し、1週間以上投与してもendpointに達しない場合は1日2~3回に分割して2 mgずつ増量し、最大1日8 mgまで増量した。投与開始から効果判定までの期間は入院患者は2週間以上、外来患者は3カ月以上12カ月以内とした。

B. 血圧、心電図、体位、身体活動の測定

ドキザゾシン投与前日と随時血圧がendpointに達した時点の2回、TM2425を用いて24時間非観血的血圧、心電図、体位、加速度の同時測定を行った。また、随時血圧が収縮期血圧140 mmHg以下かつ拡張期血圧90 mmHg以下の正常血圧者17名(男性6名、女性11名、平均年齢 67 ± 13 (SD)歳)を対照群としてTM2425による24時間血圧測定を行った(Table 1)。

血圧はコトコフ音法、オシロメトリック法の二方法で、昼間(6~21時)は15分間隔、夜間(21~6時)は30分間隔で測定記録した。血圧測定精度はAAMI (Association of the Advancement of Medical Instruction)の勧告⁸⁾の基準を満たしていた。心電図は3電極法にて心拍数の1分毎の記録と、1時間毎の心電図波形の記録を行った。また、心

Table 1. Baseline characteristics of each group

| | Diabetic group (N=23) | Essential hypertension group (N=22) | Control group (N=17) |
|---|--------------------------|--|-------------------------|
| Male : Female | 11 : 12 | 13 : 9 | 6 : 11 |
| Age (yr) | 66 ± 10 | 63 ± 8 | 67 ± 13 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 159 ± 19 | 159 ± 16 | 136 ± 16 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 80 ± 5 | 86 ± 14 | 77 ± 5 |
| Serum creatinine (mg/dl) | 1.1 ± 0.7 | 1.4 ± 1.3 | 0.7 ± 0.2 |
| Glycosylated hemoglobin A _{1c} (%) | 6.8 | | |
| Antihypertensive drugs | | | |
| No medication | 6 | 16 | |
| Calcium channel blocker | 16 | 5 | |
| Angiotensin-converting-enzyme inhibitor | 5 | 3 | |
| β adrenergic blocker | 0 | 2 | |
| Diuretics | 6 | | |
| Treatment of diabetes mellitus | | | |
| No medication | 5 | | |
| Oral glucose-lowering agent | 14 | | |
| Insulin | 1 | | |

電図記録より最大エントロピー法を用いた RR 周波数解析を用いて交感神経活動に關与する低周波成分(LF)と副交感神経活動に關与する高周波成分(HF)を求め、自律神経活動の指標として LF/HF 比を求めた。体位は右大腿部に水銀スイッチで作動する体位センサーを装着し、坐位または臥位の状態を 0, 立位の状態を 1 として数値化し、1 分毎に記録した。また、身体活動の指標として血圧計本体にある加速度ピックアップセンサーにて加速度を測定、1 分毎に記録した。

対象患者に夜間の睡眠時間を申告してもらい、覚醒時の血圧から日中活動時の体位性血圧変化を調べた。体位センサーが 1 かつ加速度センサーが感度(0.001G)以上のときの血圧を立位時血圧、体位センサーが 0 かつ加速度センサーが感度以下のときの血圧を坐位時血圧とし、これらに該当する時間の血圧を 24 時間の血圧記録から抽出した。体位センサーの構造上患者が坐位か臥位かの区別は困難であるが、長時間臥床している睡眠時は上記の患者申告により厳密に区別されており、実際は覚醒時で体位センサーが 0 を示すときの血圧は坐位時のものであるとしてよいと考えた。

C. 血圧変動の評価

測定した血圧値を 24 時間、日中、夜間睡眠時、日中立位時、日中坐位時に分類し、3 群間で比較検討した。また、ドキサゾシンを投与した本態性高血圧群、糖尿病群については 24 時間収縮期血圧平均が 10 mmHg 以上下がった群を降圧群として抽出し、降圧効果に対する体位の影響を検討した。

本研究では立位時血圧が坐位時からどのくらい時間が経っているかを考慮しておらず、すべてが立位直後の血圧ではない。しかし、正常血圧者および起立性低血圧患者のいずれも立位になってから 5~10 分後までは血圧変化を示さないという報告^{9,10}が散見された。よって、立位になってからの姿勢がそのまま続いていれば立位直後の血圧は反映されているだろうと考えた。

D. 統計解析

測定値は平均±SD で表示した。群間比較は Mann-Whitney の U 検定を用い、危険率 0.05 以下を有意差ありとした。

結 果

1. ドキサゾシンによる降圧効果

ドキサゾシン投与によって endpoint に達した対象者は

45 名おり、糖尿病合併高血圧患者 23 名(男性 11 名, 女性 12 名, 平均年齢 66 ± 10 (SD) 歳, 降圧薬内服者 16 名), 糖尿病を呈さない本態性高血圧患者 22 名(男性 13 名, 女性 9 名, 平均年齢 63 ± 8 (SD) 歳, 降圧薬内服者 6 名)であった (Table 1)。

2. 24 時間変動

ドキサゾシン投与前の本態性高血圧群、糖尿病群と正常対照群の 24 時間、覚醒時、睡眠時の血圧を示す (Table 2)。対照群は日中血圧が夜間血圧に比べて収縮期、拡張期ともに有意に高値であった。本態性高血圧群は日中収縮期血圧が夜間収縮期血圧に比べ有意に高値であったが、拡張期血圧は有意差がなかった。糖尿病群は日中、夜間ともに血圧に有意差はなかった。また、LF/HF 比の 24 時間平均をそれぞれの群で求めたところいずれも有意差はみられなかった。

3 群の日中の立位時、坐位時の血圧を示す (Table 3)。対照群では立位時収縮期血圧が坐位時収縮期血圧に比べて有意に高値であったが、拡張期血圧は有意差がなかった。本態性高血圧群、糖尿病群では収縮期、拡張期を問わず立位時、坐位時血圧に有意差はみられなかった。

3. ドキサゾシン投与による変化

ドキサゾシン平均投与期間と投与量は本態性高血圧群で 7.5 ± 3.5 カ月と 3.6 ± 1.1 mg/日、糖尿病群で 7.5 ± 4.6 カ月と 4.5 ± 1.7 mg/日であり、糖尿病群のほうがドキサゾシンの投与量が多かったが有意差はなかった。今回の検査中にドキサゾシン投与にてめまい、ふらつきなどの自覚症状の新たな出現や心血管系疾患の新たな発生はなかった。

ドキサゾシン投与前後の本態性高血圧群の 24 時間血圧トレンドグラムを示す (Fig. 1)。ドキサゾシン投与により 24 時間平均血圧は $145 \pm 15/86 \pm 9$ mmHg から $133 \pm 11/79 \pm 10$ mmHg に有意に低下していた。また、覚醒時血圧は $149 \pm 16/88 \pm 10$ mmHg から $136 \pm 11/81 \pm 10$ mmHg に、睡眠時血圧は $136 \pm 12/79 \pm 9$ mmHg から $127 \pm 15/72 \pm 11$ mmHg に、収縮期、拡張期血圧いずれも有意に低下していた。時間毎の比較では、収縮期血圧は 15, 17, 18 時で、拡張期血圧は 12, 0, 8 時でそれぞれ有意に低下していた。

糖尿病群の 24 時間血圧トレンドグラムを示す (Fig. 2)。ドキサゾシン投与にて 24 時間平均血圧は $161 \pm 22/86 \pm 13$ mmHg から $152 \pm 16/80 \pm 10$ mmHg と低下傾向にはあったが有意な低下はみられなかった。覚醒時血圧は $163 \pm 21/87 \pm 13$ mmHg から $153 \pm 16/82 \pm 10$ mmHg に、睡眠時血圧は $154 \pm 24/82 \pm 14$ mmHg から $146 \pm 21/75 \pm 12$ mmHg に変化していたが有意な低下ではなかった。時間

Table 2. Baseline Blood pressure monitoring for 24 hours in each group

| | 24 hours | Awake | Sleeping | p value [§] |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Control group (N=17) | | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 122 ± 10 | 112 ± 11 | 112 ± 11 | 0.012 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 70 ± 6 | 72 ± 6 | 63 ± 8 | 0.008 |
| LF/HF | 1.867 ± 0.41 | | | |
| Essential hypertension group (N=22) | | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 145 ± 15 ^a | 149 ± 16 ^a | 136 ± 12 ^a | 0.017 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 86 ± 9 ^b | 88 ± 10 ^b | 79 ± 9 ^b | 0.052 |
| LF/HF | 1.828 ± 0.57 | | | |
| Diabetic group (N=23) | | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 161 ± 22 ^{a*} | 163 ± 21 ^{a+} | 154 ± 24 ^a | 0.249 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 86 ± 13 ^b | 87 ± 13 ^b | 82 ± 14 ^b | 0.114 |
| LF/HF | 1.778 ± 0.39 | | | |

[§] p values indicate comparison of blood pressure between awake and sleeping time.

^ap < 0.05 compared to systolic blood pressure in same phase in control group.

^bp < 0.05 compared to diastolic blood pressure in same phase in control group.

*p < 0.05 compared to 24 hour systolic blood pressure in essential hypertension group.

+p < 0.05 compared to awake time systolic blood pressure in essential hypertension group.

Table 3. Standing and sitting blood pressures in each group before doxazosin administration

| | Standing | Sitting | p value |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|
| Control group (N=17) | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 130 ± 14 | 119 ± 11 | 0.029 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 74 ± 6 | 70 ± 7 | 0.089 |
| Essential hypertension group (N=22) | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 152 ± 17 ^a | 147 ± 19 ^a | 0.42 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 90 ± 12 ^b | 87 ± 13 ^b | 0.54 |
| Diabetic group (N=23) | | | |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 167 ± 19 ^{a++} | 153 ± 24 ^a | 0.15 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 90 ± 13 ^b | 83 ± 12 ^b | 0.50 |

p values indicate comparison of blood pressure between standing and sitting time.

^ap < 0.05 compared to systolic blood pressure in same phase in control group.

^bp < 0.05 compared to diastolic blood pressure in same phase in control group.

⁺⁺p < 0.05 compared to standing time systolic blood pressure in essential hypertension group.

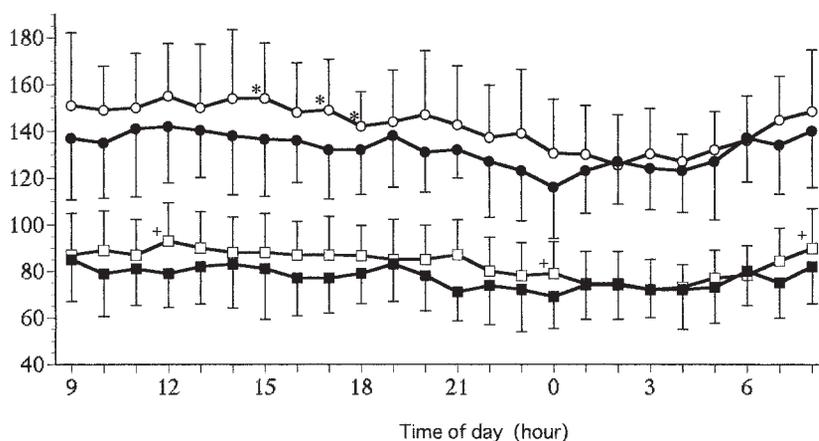
毎の比較では収縮期血圧は 11, 12, 13, 18 時で, 拡張期血圧は 11, 15 時でそれぞれ有意に低下していた。

次にドキサゾシン投与前後の本態性高血圧群, 糖尿病群の立位, 坐位の血圧を示す (Fig. 3)。本態性高血圧群では立位時の収縮期, 拡張期血圧と坐位時の収縮期血圧は有意な低下がみられた。坐位時の拡張期血圧は有意な低下はなかった。糖尿病群では立位時の収縮期血圧はドキサゾシン投与後で有意な低下がみられたが, 立位時の拡張期血圧, 坐位時の収縮期, 拡張期血圧は有意な低下ではなかった。

4. 降圧群におけるドキサゾシン投与による体位性血圧変化

本態性高血圧群ではドキサゾシン投与後の 24 時間収縮期血圧が 10 mmHg 以上低下した降圧群が 12 名, 非降圧群が 10 名いた。降圧群のうち α 遮断薬以外の降圧薬を併用していた患者は 4 名, 非降圧群では 2 名いた。糖尿病群では降圧群が 10 名, 非降圧群が 13 名みられた。降圧群のなかで α 遮断薬以外の降圧薬を併用していた患者は 7 名, 非降圧群では 10 名いた。

Blood pressure (mmHg)

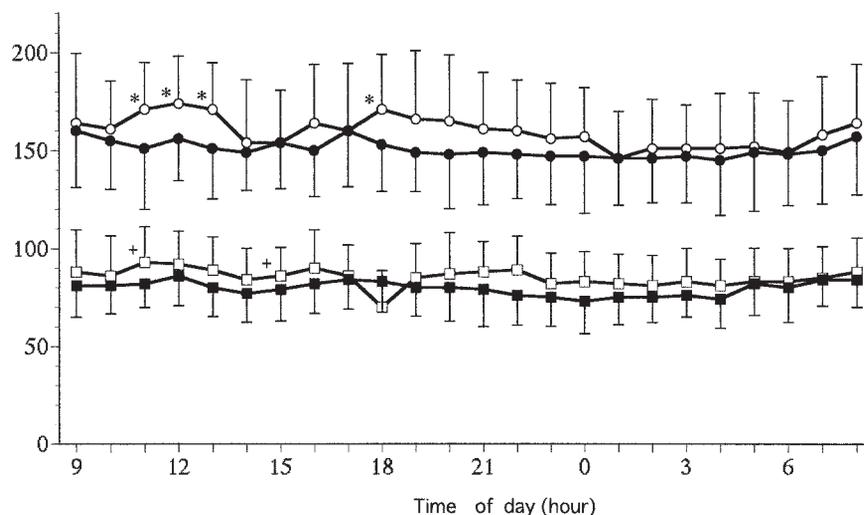
**Fig. 1. Blood pressure monitoring for 24 hours in essential hypertension group**

○ : systolic blood pressure before doxazosin administration, □ : diastolic blood pressure before doxazosin administration, ● : systolic blood pressure after doxazosin administration, ■ : diastolic blood pressure after doxazosin administration

* $p < 0.05$ vs. systolic blood pressure measured after doxazosin administration.

+ $p < 0.05$ vs. diastolic blood pressure measured after doxazosin administration.

Blood pressure (mmHg)

**Fig. 2. Blood pressure monitoring for 24 hours in diabetic group**

○ : systolic blood pressure before doxazosin administration, □ : diastolic blood pressure before doxazosin administration, ● : systolic blood pressure after doxazosin administration, ■ : diastolic blood pressure after doxazosin administration

* $p < 0.05$ vs. systolic blood pressure measured after doxazosin administration.

+ $p < 0.05$ vs. diastolic blood pressure measured after doxazosin administration.

降圧群においてドキサゾシン投与前後の立位時、坐位時血圧の差を比較した (Table 4)。本態性高血圧群と糖尿病群では立位時血圧差が糖尿病群のほうが有意に大きかった。それぞれの群内での立位時血圧差と坐位時血圧差には有意差はなかった。また、本態性高血圧群、糖尿病群のいずれもドキサゾシン単独投与群と降圧薬併用群で立位時、

坐位時の血圧差に有意差はなかった。

考 察

従来、体位による血圧変動をみるための検査として、tilting test が使われてきた¹¹⁾。しかし、日常生活において

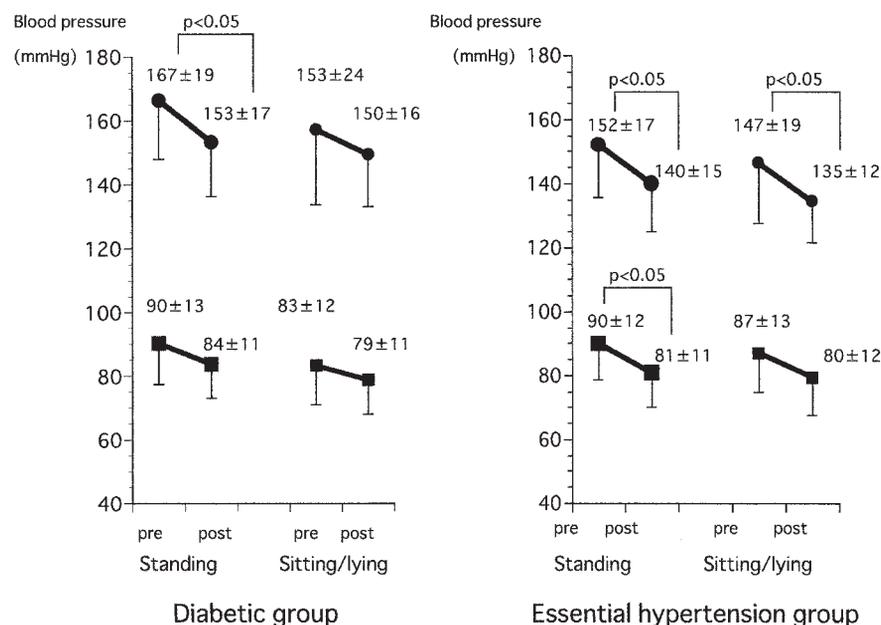


Fig. 3. Changes in blood pressure following doxazosin administration during standing and sitting periods

pre : before doxazosin administration, post : after doxazosin administration

tilting test で行われるような状況が起こる可能性はほとんどなく、実際の生活においてどの程度問題を起こすかを正確に反映しない可能性がある。今回使用した TM2425 は血圧計本体に加速度、体位モニタが内蔵され、日常生活上での患者の体位を確認することができるようになった。よって、より正確に体位変化による血圧変動を反映すると考えられる。

健常人に自動血圧計装着下で自動的に臥位から立位をとりながら血圧測定を行うと、立位後の血圧低下は 1 分以内に収まりその後は上昇して安定するという報告がある^{12,13)}。本方法による今回の結果では、収縮期血圧に関しては立位時のほうが坐位時に比べて有意に高いことがわかった。これは別の ABPM 機種で行われた Mallion らの報告⁹⁾と合致する結果であった。これが高血圧患者になると本態性高血圧群、糖尿病合併高血圧群ともに立位時のほうが高い傾向にはあるものの有意差はなくなった。事前に降圧薬を内服していた患者が含まれている影響はあると考えられるが、本態性高血圧群、糖尿病群ともに降圧薬内服をしていない患者に限定して検討しても同様に有意差はみられなかった。自律神経系に障害のある対象に tilting test を行うと立位時の血圧は臥位時に比べて低下しているという報告が多い^{14,15)}。また、本態性高血圧患者に対して本法で起立性血圧変化を調べた報告¹⁶⁾においても、活動時には立位血圧は上昇しているが非活動時には立位血圧の

Table 4. Absolute changes in blood pressure caused by doxazosin administration

| | Essential hypertension group (N = 12) | Diabetic group (N = 10) |
|-------------|---------------------------------------|-------------------------|
| ΔSBP | | |
| Standing | 17 ± 15 | 36 ± 21* |
| Sitting | 23 ± 9 | 28 ± 20 |
| p value | 0.17 | 0.29 |
| ΔDBP | | |
| Standing | 11 ± 6 | 18 ± 10 |
| Sitting | 10 ± 8 | 10 ± 10 |
| p value | 0.77 | 0.15 |

ΔSBP = [systolic blood pressure without doxazosin] - [systolic blood pressure with doxazosin]
 ΔDBP = [diastolic blood pressure without doxazosin] - [diastolic blood pressure with doxazosin]

p values indicate comparison of Δblood pressure between standing and sitting time.

*p < 0.05 vs. essential hypertension group, for standing ΔSBP

低下が認められるとされている。よって、糖尿病患者だけでなく本態性高血圧患者についても立位、坐位血圧の変動が小さくなっており、自律神経系に障害をきたしている可能性を示唆していると考えられた。

ドキサゾシンによる降圧効果については、糖尿病群で投与後の血圧は低下傾向ではあったが有意に低下していな

かった。一方、本態性高血圧群では有意に低下した。2群で降圧効果に差がでた原因として、糖尿病群のほうがドキサゾシン投与前の血圧が有意に高かったこと、事前に α_1 遮断薬以外の降圧薬を内服していた患者が多かったことより、難治性の高血圧患者が多かったためと考えられる。また、ドキサゾシン投与前のLF/HFは本態性高血圧群と糖尿病群の間で有意差はみられなかったが、降圧効果に差が出たことについては、糖尿病群では体液貯留傾向などの交感神経活動以外の要因が関与していたことが考えられた。

しかし、糖尿病群においても日中立位時の血圧はドキサゾシン投与により有意な低下を示しており、交感神経が活発な日中についてはドキサゾシンが効果を示している。これは、難治性高血圧の糖尿病患者ではドキサゾシンが起立性低血圧を増強する可能性を示唆するものであるが、実際に降圧された群だけの検討では坐位血圧も同程度に下がっており、相対的な血圧変動による起立性低血圧は起こりにくいと推測された。

それに対して本態性高血圧群では日中立位時、坐位時、睡眠時といずれも降圧効果が確認され、降圧薬として良好な結果を残した。これは本態性高血圧患者を対象に本法で行われたドキサゾシンの効果の結果¹⁷⁾と合致したものとなった。また、立位時、坐位時血圧の降圧効果についても差がなく、起立性低血圧についても起こりにくいと考えられた。

糖尿病群、本態性高血圧群の両群において、併用降圧薬のあった患者数が降圧群、非降圧群でほぼ同数であったこと、併用薬の有無に関係なく立位時血圧差と坐位時血圧差に有意差がなかったことより、併用降圧薬のドキサゾシンの降圧効果に対する影響は少ないと考えられた。

健常者が臥位から立位になったとき、血圧は重力による体液分布の変化により心拍出量が低下し下降する傾向にあるが、圧受容体を介する自律神経の調節による心拍数の増加、細動脈の収縮により代償されている。しかし自律神経自体の障害をきたす糖尿病では、自律神経反応が異常であるため十分な代償機構が働かないと考えられ、本態性高血圧も同様の障害がある可能性がある。これに対して α_1 遮断薬であるドキサゾシンを投与すると細動脈収縮を抑制するため、降圧効果は認められるが立位での血圧維持には不利ではないかと思われた。しかし、立位時血圧の低下が大きい患者では、坐位時血圧も同等に低下しており、立位の血圧維持が特に抑制されてはいなかった。よって、ドキサゾシンの副作用とされる起立性低血圧は過度降圧を注意していれば問題は少ないと思われた。

まとめ

α_1 遮断薬であるドキサゾシンは起立性低血圧が問題とされている。そこで多素子携帯型血圧計 TM2425 を使用して、自由行動下での立位、坐位血圧の変化を調べ、ドキサゾシンの影響を検討した。

本態性高血圧患者、糖尿病合併高血圧患者ともに正常血圧者に比べて1日における立位と坐位血圧の差が少なく、立位時の自律神経系の血圧維持に対する変化があると考えられた。それに対してドキサゾシンは両高血圧患者ともに立位、坐位同程度の降圧作用を示した。ドキサゾシンによる立位時のみの過度の降圧作用は認めなかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究のご指導、ご校閲を賜りました横浜市立大学医学部内科学第2講座梅村敏教授に深く感謝いたします。また直接ご指導、ご教示を賜りました公衆衛生学講座栃久保修教授、市民総合医療センター腎臓内科安田元助教授に深くお礼申し上げます。

文 献

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
2. Ishimitsu T, Yagi S, Sugishita Y, Fujimura A, Ebihara A, Sakamaki T, Murata K, Saito A. Long-term effects of doxazosin, an alpha 1-blocker, on serum lipids in hypertensive patients. Hypertens Res 1996; 19: 43-9.
3. Levy D, Walmsley P, Levenstein M. Principal results of the Hypertension and Lipid Trial (HALT): a multicenter study of doxazosin in patients with hypertension. Am Heart J 1996; 131: 966-73.
4. Huupponen R. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. Eur J Clin Pharmacol 1992; 43: 365-8.
5. 三浦幸雄. α_1 遮断薬のメリット、デメリット. Current Therapy 1999; 17: 891-7.
6. 川野芳幸, 栃久保 修, 宮島栄治. Ambulatory multi-biomedical recorder(TM2425)による降圧薬の評価. Therap Res 1996; 17: 42-5.
7. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi-biomedical recorder. Hypertension 1996; 27: 1318-24.
8. American National Standards. Electronic or automated

- sphygmomanometers. Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Va : Arlington, 1993.
9. Mallion JM, Mouret S, Baguet JP, Maitre A, Quesada JL, De Gaudemaris R. Ambulatory blood pressure variation in normotensive subjects in relation to sitting or standing position. *Blood Pressure Monitoring* 2000 ; 5 : 169-73.
 10. Khurana RK, Nicholas EM. Head-up tilt table test : how far and how long? *Clinical Autonomic Research* 1996 ; 6 : 335-41.
 11. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt : a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986 ; 1 : 1352-4.
 12. Youde JY, Brad M, Ward-Close S, Potter FJ. Measuring postural changes in blood pressure in the healthy elderly. *Blood Pressure Monitoring* 1999 ; 4 : 1-5.
 13. Hofstein A, Elmfeldt D, Svardsudo K. Age-related differences in blood pressure and heart rate responses to changes in body position : results from a study with serial measurements in the supine and standing positions in 30-, 50- and 60-year-old men. *Blood Pressure* 1999 ; 8 : 220-6.
 14. 小田嶋奈津, 沖山亮一, 石合純夫, 古川哲雄, 塚越 廣. 体位変換による血圧変動パターン—中枢性と末梢自律神経障害の違い—. *自律神経* 1988 ; 25 : 142-6.
 15. 細井富士夫. 非観血的連続自動血圧計ならびに薬理的検討による糖尿病患者における起立性血圧変動パターンの分析. *自律神経* 1999 ; 36 : 470-7.
 16. 川野芳幸, 渡辺康次郎, 栃久保 修, 宮島栄治, 石井當男. Multibiomedical recorder(TM2425)を用いた起立性血圧変化の評価. *Therap Res* 1997 ; 18 : 111-7.
 17. Kawano Y, Tochikubo O, Watanabe Y, Miyajima E, Ishii M. Doxazosin suppresses the morning increase in blood pressure and sympathetic nervous activity in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1997 ; 20 : 149-56.