本態性高血圧症の血圧日内変動および血行動態に 及ぼす β 遮断薬 Celiprolol の影響

出口 不二夫* 斉藤 俊弘* 岸 雅子*
中塚 俊明* 山本 和利* 岩田 次郎*
稲垣 義明*

(受付: 1990年2月6日) (特別掲載)

Effect of a New β -Blocker, Celiprolol, on 24-hr Ambulatory Blood Pressure and Hemodynamics in Essential Hypertensives

Fujio DEGUCHI* Toshihiro SAITO* Masako KISHI*
Toshiaki NAKATUKA* Kazutoshi YAMAMOTO*
Jiro IWATA* and Yoshiaki INAGAKI*

* The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chiba 280, Japan

Celiprolol is a selective β_1 -antagonist with intrinsic sympathomimetic activity. The effects of celiprolol on 24-hr ambulatory blood pressure during daily activity and its hemodynamic effects at rest were investigated in 11 patients with mild to moderate essential hypertension. Patients were treated with celiprolol 200 mg once a day for 4 to 6 wks, followed by an increased dose of 400 mg for 12 to 14 wks. The 24-hr ambulatory blood pressure was monitored using a portable automatic noninvasive device during the control and treatment periods. For the hemodynamic effect, cardiac output was measured by the dye dilution method during the two periods to calculate total peripheral resistance. ①As a result, both blood pressure at visit to the hospital and 24-hr ambulatory blood pressure were reduced significantly during the treatment period. Regarding 24-hr ambulatory blood pressure, blood pressure significantly decreased when patients were awake but not when they were asleep. There was no apparent difference between the control and treatment periods in the variability of 24-hr ambulatory blood pressure as expressed by the standard deviation of average values. Heart rate decreased when patients were awake but increased during sleep. ②Concerning hemodynamic effects, there was significant change in total peripheral resistance but none in cardiac output.

Celiprolol reduced blood pressure in the waking state rather than during sleep, and did not obviously affect the variability of 24-hr ambulatory blood pressure. Celiprolol

---

* 千葉大学医学部第三内科 〒280 千葉市亥鼻 1-8-1

showed hypotensive effects by reducing total peripheral resistance without decreasing cardiac output. Therefore, it can be concluded that celiprolol is a useful antihypertensive drug.

Key words: celiprolol, essential hypertension, 24-hr ambulatory blood pressure, hemodynamics, vasodilating activity

はじめに

近年、高血圧症および狭心症の治療薬として開発された celiprolol hydrochloride (以下 celiprolol) は Fig. 1 に示す化学構造式を有する β 遮断薬であって、 β_1 選択性 β 遮断作用¹⁾、内因性交感神経刺激作用 (ISA)²⁾ および末梢血管拡張作用³⁾ に加え気管支拡張作用⁴⁾ をも併せもつと報告されている。本態性高血圧症を対象としたオープン試験 (用量試験) の成績⁵⁾ から、celiprolol は 1 日 1 回、100~400 mg 経口使用にて従来の降圧薬と同等の降圧効果と安全性が確認されている。

高血圧症に伴う標的臓器障害と血圧の関係は、外来血圧よりも 24 時間血圧の平均値のほうがより相関が強いとの報告⁶⁾、ならびに予後を判断する上でも、24 時間血圧がより適切であるとの報告⁷⁾ が見られる。また従来の β 遮断薬、とくに ISA のないものは、心拍出量を低下し、全末梢血管抵抗を上昇するとの報告^{8,9)} が多い。これは、降圧療法を必要とする多くの本態性高血圧症の血行動態的特徴が全末梢血管抵抗の上昇した状態であること、および高血圧症に伴う心機能の低下が

しばしばみられることからみて、 β 遮断薬の不利な点と考えられている。したがって降圧薬を評価するには、外来血圧に対する降圧効果のみならず、日常行動中の血圧を全体的にとらえること、および血行動態に及ぼす影響を検討することが重要である。

今回、われわれは celiprolol の血圧日内変動および血行動態に及ぼす影響を軽・中等症本態性高血圧症について検討したので、その成績を報告する。

対象と方法

1. 対 象

対象は、昭和 61 年 11 月から平成元年 9 月までに千葉大学医学部附属病院第三内科を受診し、本試験の主旨に同意が得られた外来通院中の本態性高血圧症患者 11 名であった。

対象の外来血圧値は、観察期において終りの 2 時点の坐位収縮期血圧値の平均が 160 mmHg 以上かつ拡張期血圧値の平均が 95 mmHg 以上あり、年齢は 30 歳以上 69 歳未満の患者とした。未治療あるいは治療中のいずれの症例においても、本薬の使用前 4 週間はすべての薬物使用を中止し、プラセボ錠を使用した。対象を WHO 高血圧病期分類すると第 I 期が 2 例、第 II 期が 9 例であった。なお、CTR は 43~55% (平均 $50.3 \pm 1.1\%$)、心電図の $SV_1 + RV_5$ は $2.2 \sim 6.1$ mV (平均 3.3 ± 0.3 mV) で、ST-T の変化は認められなかった。また、当教室では原則として全末梢抵抗係数 (TPRI) $\geq 2,900$ dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}\cdot$ m ^{2} 、心係数 (CI) ≤ 3.30 l/min/m ^{2} を全末梢抵抗増大型 (W 型) に、CI ≥ 3.75 l/min/m ^{2} 、TPRI $\leq 2,500$ dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}\cdot$ m ^{2} を高心拍出量型 (M 型) に血行動態パターンから高血圧症を分類しているが^{9,10)}、それによると W 型が 9 例、M 型が 2 例であった。患者

Fig. 1 Celiprolol hydrochloride の化学構造式.

Chemical name: 3-[3-acetyl-4-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]-1, 1-diethylurea hydrochloride

Molecular formula: C₂₀H₃₃N₃O₄·HCl

Molecular weight: 415.96

背景を Tab. 1 に示した.

2. 方法

1) 服薬方法および試験期間

試験薬を1日1回朝服薬し, 漸増法による試験を行った. 試験期間は4週間の観察期と12週間以上の治療期とした. 観察期はプラセボ錠を使用し, それ以外の降圧薬および血圧に影響を与える薬剤の使用を中止し, この期間に所定の臨床検査を行い, 二次性高血圧症を除外した.

治療期には celiprolol を初回服薬量として1日200 mg から開始し, 原則的に血圧を2週間ごとに測定し, 降圧目標である坐位収縮期血圧 149 mmHg 以下かつ拡張期血圧 89 mmHg 以下に, または観察期の血圧に比べ坐位の平均血圧が 13 mmHg 以上下降を示した場合はその用量を継続し, 降圧目標に達せず忍容性が認められる場合に1日量を 400 mg に増量した.

2) 測定方法

i) 外来血圧

外来血圧は, 水銀血圧計を用い2週ごとに坐位で少なくとも5分間の安静の後, 1回の受診につき少なくとも3回血圧を測定し, 安定した2点の平均値を採用した.

ii) 血圧日内変動

血圧日内変動の測定は, 観察期および治療期終了前の1週間に実施した. 測定には, 非観血的携帯型自動血圧計 (日本コーリン社製 ABPM-630) を使用した. なお本法は臨床応用において十分に信頼しうると報告¹¹⁾されている. 測定間隔は午前6時から午後9時までの血圧値を30分ごとに, 午後9時から午前6時までの血圧を1時間ごととし, 全測定値の平均値を24時間血圧値と定義した. 測定の際に患者が記入した行動記録から24時間の血圧値を覚醒時および夜間睡眠時に区別して検討した. なお日内変動測定日には, とくに生活の制限はしないように指示した.

iii) 安静時血行動態

血行動態の測定は, 午前10時から12時の間で少なくとも20分間の安静の後, 観察期および治療期終了後の2度行った. すなわち治療期においては celiprolol を服用2~4時間後に行った.

血行動態の指標として, 心拍出量 (CO, l/min) を色素希釈法により求め, 同時に測定した血圧値から全末梢血管抵抗 (TPR, dyne·sec/cm⁵) を算出した. また, 心電図, 心音図, 頸動脈脈波および大腿動脈脈波を同時記録し, 駆血期 (ET, msec), 前駆血期 (PEP, msec) および ET/PEP の左室収縮期時相分析値と脈波速度 (C, cm/sec) および Wezler 法による脈管容積弾性率 (E', dyne/cm⁵) を算出した¹²⁾.

3) 臨床検査

臨床検査, 心電図および胸部X線写真は, 観察期および治療期終了時に行った.

4) 推計学的処理

推計学的処理には paired t-test を用い, celiprolol の服用前後で検定し, 有意水準は両側 5% とした. 成績は平均値±標準誤差で示した.

結 果

1. 患者背景および試験期間 (Tab. 1)

Celiprolol が使用された症例は, 男性4名と女性7名の11名であり, 年齢は33~63歳 (平均 47.5±2.3歳) であった. Celiprolol の服薬期間は, 12週間から22週間 (平均 18.8±1.0週間) であった. 最終使用量は全例が 400 mg/日であり, その期間は平均 13.2週間であった.

Tab. 1 対象患者の背景

背景		例数
性	男	4
	女	7
年齢	30歳代	2
	40歳代	5
	50歳代	3
	60歳代	1
WHO 病期分類	I	2
	II	9
合併症	あり	0
	なし	11
既往歴	あり	3
	なし	8
併用薬	あり	0
	なし	11
服薬期間	平均 18.8週	

Tab. 2 外来血圧および 24 時間平均血圧

	Celiprolol (-)	Celiprolol (+)	
外 来			
血圧 (mmHg)	170.5±3.8/103.5±2.1	148.3±3.6/96.9±2.0	P<0.005/P<0.01
心拍数 (/min)	76.0±2.6	69.5±1.9	P<0.05
24 時間 (平均値)			
血圧 (mmHg)	148.3±4.3/92.3±2.0	137.7±4.4/84.9±2.7	P<0.05/P<0.005
心拍数 (/min)	80.4±1.1	77.3±1.8	NS

外来 (n=11), 24 時間 (n=9), Mean±SE, NS: 有意差なし

2. 外来血圧 (Tab. 2)

外来の坐位収縮期血圧は, 観察期の 170.5±3.8 から治療期終了時の 148.3±3.6 mmHg に, 拡張期血圧は 103.5±2.1 から 96.9±2.0 mmHg へとそれぞれ有意に下降した. また, 平均血圧は 125.9±1.9 から 114.0±2.0 mmHg へと有意に下降した. 心拍数は 76.0±2.6 から 69.5±1.9/min と有意に減少した. 降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン¹³⁾(1989)の降圧度判定基準に従うと, 下降症例は 11 例中 6 例であった.

3. 血圧日内変動

24 時間血圧値は, 収縮期血圧が観察期の 148.3±4.3 から治療期の 137.7±4.4 mmHg へ, 拡張

期血圧は 92.3±2.0 から 84.9±2.7 mmHg へとそれぞれ有意に下降した. 心拍数は 80.4±1.1 から 77.3±1.8/min と減少したが有意な差はなかった. 24 時間血圧値は外来測定時の坐位血圧に比べて明らかに低かった (Tab. 2, Fig. 2).

覚醒時での収縮期血圧は観察期の 152.7±4.3 から治療期の 140.0±4.4 mmHg へ, 拡張期血圧は 95.7±2.1 から 87.1±2.7 mmHg へとそれぞれ有意に下降した. 心拍数は 84.5±1.5 から 78.9±1.9/min へ有意な減少が認められた. それに対し睡眠時の収縮期血圧は観察期の 132.2±4.8 から治療期の 130.0±4.3 mmHg とわずかに下降したが有意差はなかった. 拡張期血圧は 80.0±2.3 から 77.5±2.5 mmHg へと有意に下降した. 心拍数は 64.8±1.9 から 71.4±2.1/min へ

Fig. 2 Celiprolol の 24 時間, 覚醒時および睡眠時の血圧に及ぼす影響. □ Celiprolol (-), ▨ Celiprolol (+), n=9, Mean±SE, * P<0.05, ** P<0.01.

Fig. 3 Celiprolol の 24 時間, 覚醒時および睡眠時の心拍数に及ぼす影響. □ Celiprolol (-), ▨ Celiprolol (+), n=9, Mean±SE, * P<0.05, ** P<0.01.

と有意に増加した (Fig. 2, 3). さらに覚醒時と睡眠時の血圧の差は celiprolol の使用により, 収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意に減少した (Fig. 4).

日内変動の大きさを 24 時間血圧の平均値の標準偏差を用いて検討したところ, 収縮期血圧および拡張期血圧ともに celiprolol の使用によりわずかに減少した. 一方, 心拍数の平均値の標準偏差は明らかに減少した (Fig. 5).

4. 安静時血行動態

安静時血行動態測定時の臥位収縮期血圧は観察期の 164.4 ± 1.2 から治療期の 150.5 ± 4.0 mmHg へ, 拡張期血圧は 103.5 ± 2.4 から 94.3

(覚醒時 - 睡眠時)

Fig. 4 Celiprolol の覚醒時と睡眠時の血圧差および心拍数の差に及ぼす影響. □ Celiprolol (-), ▨ Celiprolol (+), $n=9$, Mean $\pm$ SE, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 5 Celiprolol の 24 時間血圧および心拍数の平均値の標準偏差に及ぼす影響. □ Celiprolol (-), ▨ Celiprolol (+), $n=9$, Mean $\pm$ SE, ** $P < 0.01$.

± 2.3 mmHg へとそれぞれ有意に下降した. 心拍数は 72.3 ± 2.4 から $68.1 \pm 2.2/\text{min}$ へと有意に減少した. また, 心拍出量は観察期の 5.23 ± 0.37 から治療期の $5.39 \pm 0.42 \text{ l/min}$ に, 1 回拍出量は 72.3 ± 4.2 から $79.1 \pm 4.9 \text{ ml}$ と変化したがいずれも有意ではなかった. さらに全末梢血管抵抗は $1,989.9 \pm 140.5$ から $1,763.8 \pm 123.0 \text{ dyne} \cdot \text{sec/cm}^5$ と有意ではないが減少傾向が認められた.

左室収縮期時相分析値においては, ET は観察期の 290.3 ± 4.6 から治療期の $302.1 \pm 4.2 \text{ msec}$ へと有意に延長したが, 心拍数で補正した ET は両期の間に有意差はなかった. また, PEP は 112.5 ± 4.1 から $104.2 \pm 4.2 \text{ msec}$ と短縮傾向が認められた. その結果, ET/PEP は 2.62 ± 0.11 から 2.96 ± 0.14 へと有意な増加が認められた. また, 脈波速度は観察期の 964.7 ± 31.7 から治療期の $867.0 \pm 46.3 \text{ cm/sec}$ と有意ではないが減少し, 脈管容積弾性率は $2,674.0 \pm 117.0$ から $2,360.4 \pm 103.5 \text{ dyne/cm}^5$ と低下傾向を示した.

血行動態的パターンより症例を分類すると大部分が W 型であったが, 前述した降圧度判定基準¹³⁾で層別し, 下降傾向以上, すなわち安静時の臥位平均血圧が 7 mmHg 以上下降した 8 例を下降群としてこれらについて検討した. 下降群での収縮期血圧は観察期の 163.6 ± 1.4 から治療期の 145.1 ± 3.9 mmHg へ, および拡張期血圧は 104.1 ± 2.9 から 92.1 ± 2.2 mmHg へとともに有意に下降した. 心拍数は 71.5 ± 2.8 から $69.0 \pm 2.2/\text{min}$ とほとんど変化しなかった. 心拍出量は観察期の 5.22 ± 0.49 から治療期の $5.45 \pm 0.59 \text{ l/min}$ とわずかに増加したが有意でなかった. さらに全末梢血管抵抗は $2,018.9 \pm 186.1$ から $1,726.5 \pm 166.9 \text{ dyne} \cdot \text{sec/cm}^5$ へと有意に減少することが認められた. 左室収縮期時相分析値においては, ET は観察期の 292.0 ± 3.7 から治療期の $298.1 \pm 4.6 \text{ msec}$ とわずかに延長し, PEP は 114.1 ± 5.3 から $100.9 \pm 5.3 \text{ msec}$ へと有意に短縮することが認められ, その結果 ET/PEP は 2.61 ± 0.13 から 3.03 ± 0.19 へと有意に増加した. また, 脈波速度は観察期の 974.7 ± 29.6 から治療期の $824.4 \pm 41.4 \text{ cm/sec}$ へと有意に減少した. 脈管容積弾性率は $2,771.7$

Fig. 6 Celiprolol の安静時血行動態に及ぼす影響. (下降群) $n=8$, Mean $\pm$ SE

BP: 血圧, HR: 心拍数, CO: 心拍出量, SV: 1 回拍出量, TPR: 全末梢血管抵抗, ET: 駆血期, PEP: 前駆血期, C: 脈波速度, E': 脈管容積弾性率. $\square$ Celiprolol (-), ▨ Celiprolol (+), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

± 122.1 から $2,323.9 \pm 141.6 \text{ dyne/cm}^5$ へと有意に低下することが認められた (Fig. 6).

5. 臨床検査および副作用

臨床検査値, 心電図および胸部X線写真の異常ならびに副作用は認められなかった.

考 察

降圧薬として降圧利尿薬, β 遮断薬, Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬が現在広く用いられ, その臨床的有用性は高く評価されている. しかしながら, これらの薬剤の薬理作用はそれぞれ異なるため, 治療面では外来血圧のみならず血圧日内変動に及ぼす影響ならびに安静時の血行動態など, その特性を考慮し, より適切な薬剤を選択することが重要である.

われわれは celiprolol を 1 日 1 回, 200~400 mg の用量で 12~22 週間使用し, 血圧日内変動ならびに血行動態に及ぼす影響を検討した.

Celiprolol は外来血圧と 24 時間血圧値を有意に低下させたが, 24 時間血圧値の下降度は外来血圧に比べて少なかった. また, 患者行動記録をも

とに覚醒時および睡眠時の血圧に区別して検討した結果, 覚醒時の血圧の低下は有意であったが, 睡眠時の血圧低下はきわめてわずかであった. その結果として, 覚醒時と睡眠時の血圧の差が celiprolol の使用により有意に減少した. このことは脳梗塞や心筋梗塞の既往歴のある患者において, 夜間の過度の降圧により再発の危険性¹⁴⁾があることからみて, celiprolol の利点の一つであると考えられる. また, 血圧日内変動の大きさを 24 時間血圧値の標準偏差を用いて検討したところ, 収縮期血圧および拡張期血圧ともに celiprolol の使用によりわずかに減少するものの, 有意差は認められなかった. このことは NBP-582 研究会の成績¹⁵⁾および Parati らの報告¹⁶⁾と同様であり, celiprolol が 24 時間血圧値を有意に低下させ, 血圧日内変動に明らかな影響を及ぼさないことが認められた. 心拍数については覚醒時は有意に減少したが, 睡眠時はむしろ有意に増加した. Celiprolol のみならず ISA を有する β 遮断薬の pindolol では, 夜間の心拍数の増加傾向が報告^{16,17)}されている. この夜間の心拍数の増加傾向は, 交感神経機

能の緊張が低下する夜間においては、 β_1 遮断作用よりむしろ β_1 刺激作用¹⁸⁾が優位になるためと考えられる。前述したように celiprolol が、覚醒時の心拍数を減少させることは、心臓に対する仕事量の面からみて、労作性狭心症を有する高血圧症患者にとって有用な薬剤となりうることを示している。

安静時血行動態の面からみると、celiprolol は収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数を有意に下降または減少させ、心拍出量、1回拍出量をほとんど変化させなかった。さらに、明らかな降圧効果の認められた症例においては、全末梢血管抵抗は有意に減少した。このことから、celiprolol による血圧の低下は心拍出量の低下によるものではなくむしろ全末梢血管抵抗の減少によるものと考えられる。また、ET のわずかな延長、PEP の有意な短縮が認められ、結果として ET/PEP は有意に増加した。すなわち、celiprolol 使用により後負荷が軽減されたことによる変化と考えられる。さらに、脈波速度および脈管容積弾性率は、有意な減少もしくは低下を示したことは、これを裏付けるものと考えられる。

本態性高血圧症を血行動態のパターンでM型とW型に分類¹⁹⁾すると、今回の対象症例はほとんどがW型であった。Celiprolol は β 遮断薬であるにもかかわらずW型に対しても明らかな降圧効果を示し、その血行動態的機序は主として全末梢血管抵抗の減少によることが明らかとなった。この全末梢血管抵抗の減少は、おもに celiprolol の β_2 受容体刺激作用²⁰⁾によるものであり、加えて後シナプス性 α_2 受容体遮断作用も一部関与²¹⁾していると考えられる。このことは、全末梢血管抵抗の上昇が多くの本態性高血圧症の血行動態的特徴であることからみて celiprolol の利点と考えられる。

なお、運動時血行動態に及ぼす celiprolol の影響を検討すると、運動時には従来の β 遮断薬と同様に心拍数の増加および心拍出量の増加を抑制することによって降圧作用を示していると考えられる²²⁾。

結 論

Celiprolol の1日1回、200~400 mg で12~22週間服用により、24時間血圧、覚醒時血圧、睡眠時血圧および血行動態について検討した。Celiprolol は24時間血圧を有意に下降させ、また覚醒時血圧を有意に下降させたが、睡眠時血圧の下降はわずかであった。覚醒時の心拍数は減少したが、睡眠時には増加した。さらに、血圧日内変動に明らかな影響を及ぼさないことが認められた。

今回の症例を血行動態パターンから分類するとほとんどがW型であった。安静時の血行動態の面からみて心拍出量はほとんど変化せず、全末梢血管抵抗が有意に減少したことから、celiprolol は β 遮断薬であるにもかかわらず、その降圧効果は主として全末梢血管抵抗の減少によるものと考えられた。このことは、多くの本態性高血圧症の血行動態的特徴が全末梢血管抵抗の上昇した状態であることからみて本薬の利点であると考えられる。

以上より、celiprolol は血圧日内変動および血行動態の面からみて有用な降圧薬と考えられた。

文 献

- 1) Pittner, H.: Pharmakodynamische Wirkungen von Celiprolol, einem Kardioselektiven β -Rezeptoren-Blocker. *Arzneimittelforsch./Drug Res.*, **33**(1): 13-25 (1983).
- 2) Shelvin, H. H., Barrett, J. A., Thompson, G. F. et al.: Celiprolol HCl: propranolol-insensitive cardiostimulatory effects in anesthetized dogs. *Pharmacologist*, **25**(3): 836 (1983).
- 3) Thulesius, O., Gjörres, J. E. and Berlin, E.: Vasodilating properties of β -adrenoceptor blockers with intrinsic sympathomimetic activity. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13**: 229 S-230 S (1982).
- 4) Inwegen, R. G., Khandwala, A., Gorden, R. J. et al.: Mechanistic studies on the "bronchosparring" activity of celiprolol, a cardioselective beta-adrenoceptor antagonist. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **284**: 127-144 (1986).
- 5) 阿部 裕, 石井富男, 飯村 攻ほか: 本態性高血圧症に対する Celiprolol (NBP-582) の単独投与時および利尿降圧薬併用投与時の降圧効果および安全性の検討—Multiclinic Open Study の成績—. *臨床医薬*, **6** (suppl. 1): 35-71 (1990).
- 6) Sokolow, M., Werdergar, D., Kain, H. K. et al.:

- Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*, **34**: 279-298 (1966).
- 7) Perloff, D., Sokolow, M. and Cowan, R.: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*, **249**(20): 2792-2798 (1983).
  - 8) 齊藤俊弘, 稲垣義明: β 遮断薬の血行動態への影響. 池田正男(編): β 遮断薬と高血圧, メディカルレビュー社, 大阪, pp. 18-25 (1985).
  - 9) 杉山克彦: 新しい降圧薬の血行力学的薬効分析— β 遮断薬, Ca 拮抗薬, 降圧利尿薬について. 千葉医学雑誌, **58**: 213-223 (1982).
  - 10) 稲垣義明, 齊藤俊弘: 高血圧の血行動態—臨床的立場から. 最新医学, **31**(3): 468-476 (1976).
  - 11) 藤岡達雄, 丘マチ子, 山口いづみほか: 携帯型血圧連続測定装置の実用性について—100 例の臨床使用報告—. 呼吸と循環, **36**(4): 395-401 (1988).
  - 12) 稲垣義明: 高血圧症の血行動態と薬物治療による変化. 増山義明(編): 高血圧の成因と診療, 医学書院, 東京, pp. 49-76 (1980).
  - 13) 金子好弘, 石井當男, 上田慶二ほか: 降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 医薬品研究, **20**(4): 902-914 (1989).
  - 14) 横内正利: 老年者高血圧と脳卒中 老年者脳卒中は降圧治療によって予防できるか?. 浴風会調査研究紀要, **72**: 171-176 (1988).
  - 15) 阿部 裕, 米田正太郎, 飯村 攻ほか: 本態性高血圧症の血圧日内変動に及ぼす β_1 選択性 β 遮断薬 Celiprolol (NBP-582) の影響. 臨床医薬, **6**(sup-pl. 1): 3-17 (1990).
  - 16) Parati, G., Pomidossi, G., Casadei, R. et al.: Evaluation of the antihypertensive effect of celiprolol by ambulatory blood pressure monitoring. *Am. J. Cardiol.*, **61**: 27c-33c (1988).
  - 17) Floras, J. S., Jones, J. V. and Hassan, M. O.: Ambulatory blood pressure during once-daily randomised double-blind administration of atenolol, metoprolol, pindolol, and slow-release propranolol. *Br. Med. J.*, **285**: 1387-1392 (1982).
  - 18) 三浦 朗, 木村 豊, 井上吉郎ほか: Celiprolol の薬理学的研究 I, β -遮断作用, 内因性交感神経刺激作用, 血管拡張作用並びに降圧作用. 日薬理誌, **95**: 191-200 (1990).
  - 19) 齊藤俊弘, 稲垣義明: 薬物療法と血行動態: 循環器科, **17**(1): 56-63 (1985).
  - 20) Marmo, E., Filippelli, A., Matera, C. et al.: Celiprolol, a new beta-blocking agent that modulates adrenergic receptors: experimental in vitro research. *Cur. Ther. Res.*, **40**(3): 475-486 (1986).
  - 21) 三浦 朗, 木村喜代史, 榎本 宏ほか: Celiprolol の薬理学的研究 II, 心臓選択性 β 遮断薬セリプロロールの α_2 -アドレナリン受容体遮断作用. 日薬理誌, **95**: 201-208 (1990).
  - 22) 齊藤俊弘, 出口不二夫, 岸 雅子ほか: 本態性高血圧症の運動負荷時血行動態および交感神経作動薬に対する反応性に及ぼす β 遮断薬 Celiprolol の影響. 臨床薬理, (投稿中).