

特集 失神—診断の進歩—

起立性低血圧

産業医科大学病院循環器内科

河野 律子 荻ノ沢泰司 渡部 太一

産業医科大学医学部不整脈先端治療学

安部 治彦

はじめに

起立性低血圧は、循環器内科の外来のみならず、一般内科においてもたびたび認められる症候である。症状の訴えもさまざまであり、患者の年齢も幅広い。更に、原因疾患も多岐にわたり、その原因によって対処法や重症度や予後も変わってくる。起立性低血圧による失神症状も稀ではなく、失神を主訴に来院した患者では、原因の一つに起立性低血圧の存在を念頭においた病歴聴取と検査が必要である。そのため循環器専門医に限らず、起立性低血圧に対する基本的な知識は一般内科医として、最低限身に付けておく必要がある。本稿では、起立性低血圧に対する診療に役立つように、ガイドラインを中心にして一般的な判断・対処法をまとめた。

起立性低血圧の定義と症状

起立性低血圧は、仰臥位または座位から立位への体位変換にともない、起立3分以内に収縮期血圧が20 mmHg以上低下するか、または収縮期血圧の絶対値が90 mmHg未満に低下、あるいは拡張期血圧の10 mmHg以上の低下が認められた際に診断する¹⁾。

一般的には、血圧低下のみでは典型的な症状は出現しがたく、一見すると不定愁訴とも思えるような倦怠感・易疲労感もある。典型的には立位への体位変換後からのふらつき、めまい、眼前暗黒感などが多いが、外来受診の契機となるのは失神まで来した場合が多いように思われる。これらの症状は、その時の一過性の脳血管への血流低下によってひきおこされ、その程度によって異なるため、必ずしも毎回の体位変換によって再現性よく観察されるものではない。

起立性低血圧の疫学

起立性低血圧は、疫学的な報告は国内外でも多いものの、患者背景の統一が困難であり、罹患率も一定しない。起立性低血圧は加齢により増加することが知られており、高齢者医療機関受診者の5～30%にみられるとされている²⁻⁵⁾。特に、高齢者では、さまざまな疾患において服薬治療者も多く、降圧薬服用者においては50～65%に起立性低血圧がみられたとの報告があり、外来での注意深い観察が必要であるといえる⁶⁾。薬物服用のない健康な高齢者では、1分間の起立試験において、10.7%の起立性低血圧を認めたとの報告がある⁷⁾。

起立性低血圧による失神は神経反射性失神について多く、欧州心臓病学会(ESC)の失神の診断と治療ガイドラインでは、失神全体の15%に及ぶと報告されている⁸⁾。

起立性低血圧の発生機序と原因

1) 発生機序

人が仰臥位から立位になると、この体位変換による重力の影響によって約500～800 mlの血液が胸腔内から下肢や腹部内臓系へ移動し、心臓への還流血流量が約30%減少する。このため、心拍出量は減少し体血圧は低下する。この循環動態の変化に対し、生体は圧受容器反射系の賦活により対処する。圧受容器反射系として、頸動脈・大動脈弓部・心肺・大静脈に存在する圧受容器(伸展受容器)反射が存在する。立位による静脈還流減少に対応して最初に反応する圧受容器反射は、低圧系の心肺受容器反射と考えられており、次いで高圧系の大動脈圧受容器反射が反応する。これらの圧受容器反射が反応

することにより、心拍数増加、心収縮力増加、末梢血管抵抗増加、末梢静脈の収縮を生じる。健常者では、この圧受容器反射系が適切に機能して血圧の過剰な低下を抑制しているが、圧受容器反射系のいずれかの部分に異常をきたすか循環血流量が異常に低下した状態では、起立時に高度の血圧低下をきたす^{1,9)}。

2) 原因と分類

起立性低血圧は大きくわけて、神経原性起立性低血圧と非神経原性起立性低血圧に分けられる。更に、神経原性起立性低血圧は、特発性自律神経障害と二次性自律神経障害に分類されており¹⁾、非神経原性起立性低血圧としては薬剤性起立性低血圧があげられるが、低心拍出量を来すその他の要因の影響（脱水、出血、大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症などの器質的心疾患、発熱、高温環境など）も直接的、間接的影響を及ぼすものと考えられる¹⁰⁾。

起立性低血圧の分類と原因疾患を表1に示す¹⁰⁻¹³⁾。この中でも、体液量減少や血管拡張作用を有する薬剤に起因するものが最も多い¹⁴⁻¹⁶⁾。特に高齢者では圧受容器反射機能低下などのために、薬剤による血圧低下作用が生じやすい¹⁷⁾。

起立性低血圧の診断

起立性低血圧での問題は、めまいふらつきなどの症状がたびたび出現し、日常生活に支障をもたらし、増悪すると失神発作をきたす場合がある。これらの症状を訴えて来院した場合は、症状が出現した時の状況を丁寧に病歴聴取し、臥位から立位への体位変換後しばらくしての症状出現などの状況があれば、起立性低血圧を念頭においた検査を行うべきである。

診断は起立時に血圧測定を行うことが必要である。診断に際しては、食事摂取や降圧薬内服も影響を与えてくるため、経過時間を確認しておくことも重要である。起立後3分以内で収縮期血圧20 mmHg、拡張期血圧10 mmHg以上の低下を認めた場合、または、収縮期血圧の絶対値が90 mmHg未満に低下した場合を陽性とする。起立性低血圧の診断には立位5分間が推奨されているが¹⁸⁾、約3分間の起立で起立性低血圧の約90%が診断可能であると報告されている^{19,20)}。この起立試験はhead-up tiltを利用して行うこともある。Gehrking JAらがMayo Clinic

表1 起立性低血圧の原因（文献1より引用）

(1) 特発性自律神経障害
① 純粋自律神経失調 (Bradbury-Eggleston 症候群)
② 多系統萎縮 (Shy-Drager 症候群)
③ 自律神経障害を伴う Parkinson 病
(2) 二次性自律神経障害
① 加齢
② 自己免疫疾患
Guillain-Barre 症候群, 混合性結合組織病, 関節リウマチ, Eaton-Lambert 症候群, SLE
③ 腫瘍性自律神経ニューロパチー
④ Central brain lesions
多発性硬化症, ウェルニッケ脳症
視床下部や中脳の血管病変, 腫瘍
⑤ Dopamine beta-hydroxylase 欠乏症
⑥ Familial hyperbradykinesia
⑦ 全身性疾患
糖尿病, アミロイドーシス, アルコール中毒, 腎不全
⑧ 遺伝性感覚性ニューロパチー
⑨ 神経系感染症
HIV 感染症, シャガース病, ボツリヌス中毒, 梅毒
⑩ 代謝性疾患
ビタミン B ₁₂ 欠乏症, ボルフィリン症, ファブリー病, タンジール病
⑪ 脊髄病変
(3) 薬剤性及び脱水症性
① 利尿薬
② α 遮断薬
③ 中枢性 α_2 受容体刺激薬
④ ACE 阻害薬
⑤ 抗うつ薬
三環系抗うつ薬, セロトニン阻害薬
⑥ アルコール
⑦ 節遮断薬
⑧ 精神神経作用薬剤
Haloperidol, levomepromazine, chlorpromazine 等
⑨ 硝酸薬
⑩ β 遮断薬
⑪ Ca 拮抗薬
⑫ その他 (Papaverine 等)

で試行した検討では、70度の傾斜での tilt 台を利用した受動的立位による起立性低血圧の検査では、88%が立位1分以内での血圧判定において診断が可能であり、3分間観察することで全例の起立性低血圧の検出が可能であったと報告している¹⁹⁾。一方で、立位後3分以上の経過で血圧低下を認める症例は、血管迷走神経性失神も考慮する必要がある¹⁾。

診断のための起立試験時に必ずしも、失神や失神前駆症状などの症状が伴うものではない。起立性低血圧によって生じる、めまい、ふらつき、失神などの症状は、患者の脳虚血の程度に依存して生じる。

そのため、病歴から起立性低血圧が疑われた場合には、起立試験を行い、起立時の血圧変化を確認しておく必要がある。

起立性低血圧の原因疾患を確定するために、心エコー検査やホルター心電図の施行は必須であると考えられる。特に、ホルター心電図では、24時間の脈拍変動を確認することで、心臓の自律神経機能への影響を確認することも可能である。全身の自律神経機能が低下している場合は、発汗消失、便秘などの症状も認められることがある。神経内科医の協力を得て、全身の自律神経障害の程度と原因精査を行う必要がある。

起立性低血圧の治療

起立性低血圧の治療目的は、めまい、ふらつき、失神などの症状を認めるが、それらをもたらし血圧低下を軽減させ、quality of life (QOL) 低下を予防することにある。自律神経障害による起立性低血圧では、その病状の進行にもよるが、臥位高血圧、貧血、便秘などの消化器症状などの症状に対処していくこととなる。そのため、起立性低血圧によってどのような症状が起こり得るのかを前もって理解しておく必要がある。表2に日本循環器学会「失神の診断・治療ガイドライン」に記載された起立性低血圧の治療クラス分類を示した。

1) 原因の除去

起立性低血圧の原因が明確であれば、それを除去することである。具体的には、体液量減少や血管拡張作用を有する薬剤の影響による薬剤性起立性低血圧が該当する。特に、高齢者では、圧受容器感受性の低下、脳血流の低下などもあり、薬剤性起立性低血圧が生じやすい。表3に薬剤性起立性低血圧を惹起しやすい薬剤を表示した²¹⁾。原因薬剤は、循環器疾患領域では、降圧薬、抗不整脈薬、亜硝酸薬があげられ、中枢神経作動薬なども頻度が高い。特に降圧薬では、 α 遮断薬、 β 遮断薬、利尿薬による影響が高いと報告されている。

2) 生活指導

原因除去と同時に、十分な生活指導を行うことが重要である。起立性低血圧患者では、生命予後についてはその原因疾患に依存するが、急性に増悪するものばかりではない。そのため、失神患者の全般に共通することであるが、失神や失神前駆症状を来す

表2 起立性低血圧の治療（日本循環器学会「失神の診断・治療ガイドライン」）（文献1より引用）

クラスⅠ
1) 急激な起立の回避
2) 誘因の回避：脱水、過食、飲酒など
3) 誘因となる薬剤の中止・減量：降圧薬、前立腺疾患、治療薬としての α 遮断薬、硝酸薬、利尿薬など
クラスⅡa
1) 循環血漿量の増加 食塩補給 鉍質コルチコイド（フルドロコルチゾン 0.02～0.1 mg/日 分2～3） エリスロポエチン
2) 弾性ストッキング
3) 上半身を高くした睡眠
4) α 刺激薬 塩酸ミドドリン 4 mg/日 分2 メチル硫酸アメジニウム 20 mg/日 分2 塩酸エチレフリン 15～30 mg/日 分3
クラスⅡb
1) エルゴタミン 3 mg/日 分3

疾患では、QOLの低下が大きな問題となる。血管迷走神経性失神などと同様に、失神発作による転倒や外傷、自動車運転や就労等に関する社会活動の低下をきたすことが問題となり、治療の主体はQOL改善を目的として行われる。自律神経を介する疾患であり、不眠や疲労などの日常生活や社会生活等の種々の精神的・肉体的ストレスが発症に深く関与しているため、治療はこれらの発症要因やストレスを避けるように促す生活指導がまず基本となる。

また、種々のストレスを具体的にあげて（不規則な生活や睡眠不足、過労や精神的・肉体的ストレスなど）と本症発生とに関連性があることを伝え、患者自身の生活環境や社会環境、ストレスの有無等を認識させることが重要である。その上で、誘因となる日常生活での原因の除去（脱水・飲酒・塩分制限・睡眠不足など）を促し（ClassⅠ）、生活改善を薦め、循環血液量の増加（塩分摂取、水分摂取）（ClassⅡa、ESCガイドライン2009ではClassⅠ）に勤めるように指導する。更に、失神前駆症状を認めた場合は、その後の失神やそれによる外傷を回避するため、座り込むことや臥位をとるように指導する。失神回避法（Physical Counterpressure Maneuvers）の指導も、ESCガイドライン2009では、ClassⅡbに位置づけられている（表4）。

必ず行うべきことは、急激な立位や座位への体位

表 3 薬剤性失神を起こしやすい薬剤（文献 21 より引用）

1. 循環器用薬
1) 血圧降下作用を有する薬剤
(1) 亜硝酸薬
ニトログリセリン, 硝酸イソソルビド, ニトロプルシド
(2) β 遮断薬
Hydrophilic (アテノロール, セリプロロール, ソタロール, ビソプロロール), Lipophilic (プロプラノロール, アルプレロール, メトプロロール)
(3) Ca 拮抗薬
ニフェジピン, ジルチアゼム, ベラパミル, ニソルジピン, フェロジピン, アムロジピン
(4) ACE 阻害薬
カプトプリル, エナラプリル, シラザプリル, ベリンドプリル, キナプリル, リシノプリルなど
(5) α 遮断薬
ブラゾシンなど
(6) 中枢性 α_2 受容体刺激剤
メチルドパ, クロニジンなど
(7) 利尿薬
サイアザイド系利尿薬 (ヒドロクロロチアジドなど), ループ利尿薬 (フロセ ミドなど)
(8) その他
ババベリンなど
2) 抗不整脈作用を有する薬剤
ジギタリス製剤 (ジゴキシンなど), キニジン, プロカインアミド, ジソピラ ミド, フレカイニド, プロパフェノン, ソタロールなど
2. 中枢神経作動薬
1) 精神神経作用薬
ハロペリロール, レボメプロマジン, クロルプロマジンなど
2) 抗うつ薬
三環系抗うつ薬 (イミプラミン, クロミプラミン, アミトリプチリンなど) SSRI (セロトニン阻害薬, フルボキサミン, パロキセチンなど)
3) 抗パーキンソン病薬
レボドパ, プロモクリプテン, アマンタジン, MAO 阻害薬 (セレギリンなど)
3. 抗菌薬など
エリスロマイシン, クラリスロマイシン, キニーネなど
4. 他の薬剤
抗ヒスタミン薬 (エバスチンなど), 消化器用薬 (シサブリド, シメチジン, ドンペリドンなど), 高脂血症薬 (プロブコールなど)
5. その他
Chinese herbal remedies など, アルコール (Holiday heart syndrome), 麻薬 (モルヒネ, コカインなど)

表 4 欧州心臓病学会ガイドラインにおける起立性低血圧の治療（文献 8 より引用・改変）

勧告	クラス	エビデンスレベル
適切な水分と塩分の摂取量を維持していくこと	I	C
必要に応じて補助療法としてミドドリンを投与すること	IIa	B
必要に応じて補助療法としてフルドロコルチゾン投与すること	IIa	C
失神回避法 (Physical Counterpressure Maneuvers) の導入	IIb	C
静脈貯留を減少するために腹帯もしくは弾性ストッキングの使用	IIb	C
体液量を増加させるために上半身を高く保持した姿勢 (>10°) での睡眠	IIb	C

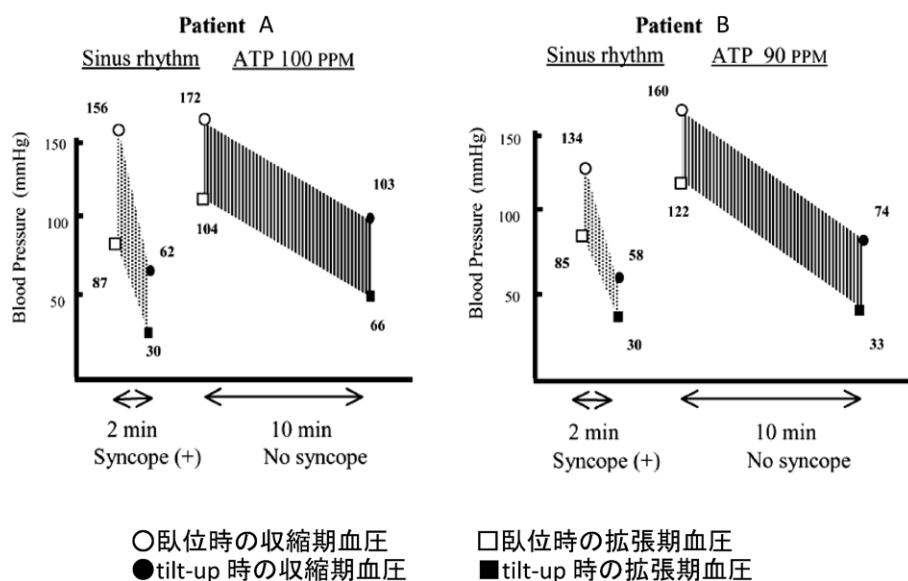


図 1 起立性低血圧に対するペースング治療（文献 24 より引用）

症例 A、B ともに、左は治療前の洞調律時、右は高頻度ペースング時の血圧と脈拍変動である。洞調律時は、症例 A、B ともに、80 度の tilt up を約 2 分間行くと血圧低下と失神を来し継続不能であった。高頻度心房ペースング（症例 A 100 ppm、症例 B 90 ppm）を行うことで、血圧低下までの時間は、約 10 分間まで延長することがわかる。

ATP (atrial thchypacing)：高頻度心房ペースング、PPM：pulse per minute

変換（起立）は避けるように指導する。特に、夜間の排尿・排便時、朝起床時（午前中）、食後、運動後にしばしば悪化するため注意するように伝える。また、高齢者では、日中でも臥床時間が長い場合がある。これは、起立性低血圧の増悪に繋がるため、日中は、立位、座位をとり歩行訓練等を促す。また、弾性ストッキングの着用や上半身を高く保持した姿勢での睡眠（Class II a, ESC ガイドライン 2009 では Class II b）も有効とされている¹⁾。

3) 薬物療法

上記した原因の除去と生活指導にて、症状の改善が認められない場合は、薬物治療も考慮されることとなる。この場合、まず、十分な体液量貯留を行ったうえで、昇圧薬を利用することで効果が期待できる。

循環血漿量を増加させる目的では、フルドロコルチゾン（フロリネフ®、0.01～0.02 mg/日分 2～3）が用いられる。フルドロコルチゾンは、鉱質コルチコイドであるため、低カリウム血症や低マグネシウム血症、高ナトリウム血症などの電解質異常の副作用を伴うことがあるため、経過観察が必要である。

また、内服を行うのみでなく、それと同時に十分な水分摂取の指導が必要である。それによって体液貯留ができた状態で、 α_1 刺激薬であるミドドリン（メトリジン® 4 mg/日分 2）の使用を行う（Class II a）。

起立性低血圧では、しばしばエリスロポエチンの産生低下による正球性・正色素性貧血を認める。これに対して、エリスロポエチン製剤の投与が貧血改善と起立性低血圧の症状軽減に有効とすることがある²²⁾。

自律神経障害が進行するにつれて、臥位時の降圧も困難となり、臥位高血圧が認められるようになる。この場合は、夜間の上半身を高く保持した姿勢での睡眠や就寝前の降圧薬の投与を検討する。

4) その他の対処法

特発性自律神経障害の場合、全身の自律神経障害と共に心臓の自律神経も障害されるに至る症例がある。これは、MIBG 心筋シンチグラムを行うことで評価することができる。また、血圧の低下があるにもかかわらず、心拍数の上昇がまったく認められない。ホルター心電図では 24 時間を通して、心拍数の変動がなく脈拍数 50～60/分で一定となり変時

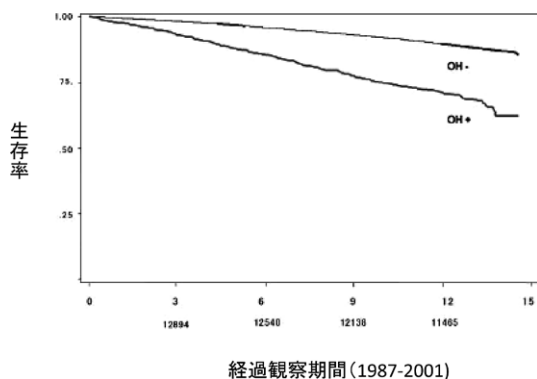


図2 起立性低血圧のKaplan-Meier生存曲線（文献25より引用）

不全を呈する。このような症例では、血圧低下にともなう代償性心拍数増加が期待できないため、ペースメーカによる高頻度心房ペーシングを行うことで、起立時に血圧低下し症状が出現するまでの時間を延長させ、立位保持の継続や失神を予防することが可能な場合もある（図1）。高頻度心房ペーシングでの改善効果を得るためには、事前にフルドロコルチゾンの投与とスポーツ飲料摂取を使用した十分な体液貯留と α_1 刺激薬を利用した全身コントロールを行わなければペーシング治療の効果は得られない。さらに、この治療を行うにあたっては、治療適応の評価を充分に行う必要があり、ペースメーカ植込み後も tilt 台を利用して、血圧低下時間の延長に最も適した設定レートの評価を行うこととなる。図1に高頻度心房ペーシング治療による血圧低下の変化を示した²³⁾。しかしながら本治療法は確立した治療法ではなく、今後有効性の評価するためのさらなる研究が必要であり、現時点では慎重に検討すべき治療法である。

起立性低血圧の予後

起立性低血圧の予後は、自律神経障害の原因疾患や心疾患等の有無に依存する。しかしながら、起立性低血圧の患者674人と起立性低血圧がない患者12478人を対象に13年間の経過観察と行ったARIC研究において、起立性低血圧の存在が有意な死亡リスクとなることを報告している²⁴⁾（図2）。また、加齢とともに低血圧に伴う虚血性臓器障害が出現しやすくなり、起立性低血圧症例では死亡率が増加す

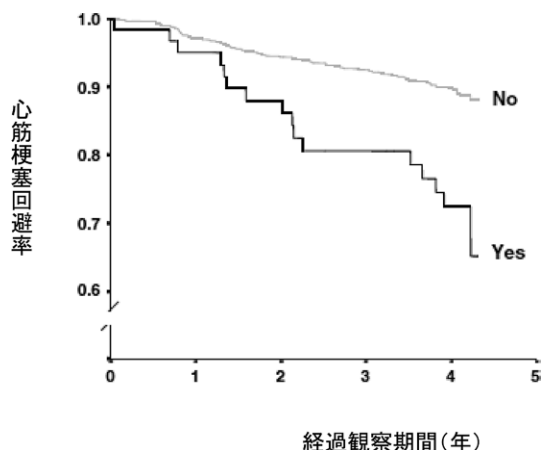


図3 起立性低血圧の有無による心筋梗塞イベント発生におけるKaplan-Meier曲線（文献29より引用）

起立1分後の血圧低下 ≥ 8 mmHg・・・YES

起立1分後の血圧低下 < 8 mmHg・・・NO

る^{2,25)}。脳卒中発症率の増加や虚血性心疾患発症率の増加も報告されている^{26,27)}（図3）。

おわりに

起立性低血圧は、本来日常診療で頻繁に遭遇する可能性のある症候である。高血圧は薬物治療を始めとして生活指導においても積極的に介入されるものの、起立性低血圧への着目度は低いように感じられる。既に高齢社会を迎えている本国においては、さらに患者は増加するものと予測される。また、気づかれていないだけで、潜在的に存在している症候とも考ええる。日常診療において、これらの状況を念頭におき、起立性低血圧が疑われる場合には、外来で簡単に行えるような起立試験などを積極的に取り入れていくことも必要であろう。

文 献

- 1) 井上 博, 相澤義房, 安部治彦, ほか: 失神の診断・治療ガイドライン. *Circ J* 71(Suppl IV): 1049-1101, 2007.
- 2) Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, *et al*: Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 98: 2290-2295, 1998.
- 3) Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, *et al*: Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 19: 508-519, 1992.

- 4) Tilvis RS, Hakala SM, Valvanne J, *et al*: Postural hypotension and dizziness in a general aged population: a four-year follow-up of the Helsinki Aging Study. *J Am Geriatr Soc* **44** : 809-814, 1996.
- 5) 藤田秀雄 : 低血圧の疫学. 治療 **92** : 2463-2468, 2010.
- 6) Poon IO and Braun U: High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* **30** : 173-178, 2005.
- 7) Mader SL, Josephson KR and Rubenstein LZ: Low prevalence of postural hypotension among community-dwelling elderly. *JAMA* **258** : 1511-1514, 1987.
- 8) Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), *et al*: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* **30** : 2631-2671, 2009.
- 9) Hopson JR, Rea RF and Kienzle MG: Alterations in reflex function contributing to syncope: orthostatic hypotension, carotid sinus hypersensitivity and drug-induced dysfunction. *Herz* **18** : 164-174, 1993.
- 10) Schoenberger JA: Drug-induced orthostatic hypotension. *Drug Saf* **6** : 402-407, 1991.
- 11) Davidson E, Fuchs J, Rotenberg Z, *et al*: Drug-related syncope. *Clin Cardiol* **12** : 577-580, 1989.
- 12) Hanlon JT, Linzer M, MacMillan JP, *et al*: Syncope and presyncope associated with probable adverse drug reactions. *Arch Intern Med* **150** : 2309-2312, 1990.
- 13) Meredith PA: Is postural hypotension a real problem with antihypertensive medication? *Cardiology* **96**(Suppl 1) : 19-24, 2001.
- 14) Mets TF: Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging* **6** : 219-228, 1995.
- 15) Verhaeverbeke I and Mets T: Drug-induced orthostatic hypotension in the elderly: avoiding its onset. *Drug Saf* **17** : 105-118, 1997.
- 16) Cherin P, Colvez A, ville de PG, *et al*: Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J Clin Epidemiol* **50** : 313-320, 1997.
- 17) Calkins H and Zipes DP: Hypotension and syncope. In *Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed, (Ed by Zipes DP, *et al*), pp. 909-919, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
- 18) Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, *et al*: An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* **23** : 892-900, 2002.
- 19) Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM, *et al*: What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res* **15** : 71-75, 2005.
- 20) Raj SR: What is the optimal orthostatic stress to diagnose orthostatic hypotension? *Clin Auton Res* **15** : 67-68, 2005.
- 21) 高瀬凡平 : 治療薬による薬剤性失神, 失神の診断と治療 (安部治彦編), pp. 221-236, メディカルレビュー社, 大阪, 2006.
- 22) Hoeldtke RD and Streeten DH: Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* **329** : 611-615, 1993.
- 23) Kohno R, Abe H, Oginosawa Y, *et al*: Effects of atrial tachypacing on symptoms and blood pressure in severe orthostatic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol* **30** : 203-206, 2007.
- 24) Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, *et al*: Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* **114** : 630-636, 2006.
- 25) Luukinen H, Koski K, Laippala P, *et al*: Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med* **159** : 273-280, 1999.
- 26) Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, *et al*: Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke* **31** : 2307-2313, 2000.
- 27) Luukinen H, Koski K, Laippala P, *et al*: Orthostatic hypotension and the risk of myocardial infarction in the home-dwelling elderly. *J Intern Med* **255** : 486-493, 2004.