<原 著>

老年者高血圧症の血圧, 血漿乾燥重量, 血漿カリウムにおよぼす Spironolactone と Trichlormethiazide の影響について

中田 勲 関本 博 中野 利美
島田 修央 堀部 尚久 布施 順寛

<要 約> 60歳から89歳までの老年者高血圧症例41名(平均年齢73歳)を2群に分け Spironolactone (以下 SP と略) 75mg/日又は Trichlormethiazide (以下 TCM と略) 4 mg/日を crossover 方式を用い 4 週間投与(投薬期前半)したのち2週 washout 後他剤に変更し4週間投与(投薬期後半)し, 血圧, 血漿レニン活性(PRA), 血漿アルドステロン値(PAC), ヘマトクリット(Ht), 血漿乾燥重量(plasma dry weight, 以下 PDW と略す), 血漿 Na, K 値への影響を検索した。

SP と TCM 両剤の降圧効果はほぼ同等であった。投薬前の安静時 PRA(普通食, 食塩10g)により1.0 ng/ml/h 以下と1.1ng/ml/h 以上の群に分けると前群(n=22)で降圧有効例(平均血圧で10mmHg 以上下降)59%, 後群(n=19)では19%で有効率に有意差があった。

PRA, PAC は投薬により前値の2~3倍に上昇した。PRA は降圧無効群で有効群に比し投薬前と投薬期後半で有意に高く, PAC は両群間で各時期とも殆んど差がなかった。投薬後の PRA と平均血圧の下がりとの間には両剤でともに負の相関がみとめられた($p<0.05$)。

TCM による PDW の増加量は降圧無効群で0.37%, 有効群で0.05%で有意差があった。TCM による PDW の変化量と平均血圧の下がりとの間には負の相関がみとめられ($p<0.05$), 血漿量の減少量と血圧降下度との間の負の相関が示唆された。SP による PDW の変化量と平均血圧の下がりとの間には相関がみられなかった。

Ht の変化量と PRA との間の相関は TCM 投与後 $r=0.23$, SP 後 $r=0.40$ で後者で相関($p<0.05$)をみとめた。PDW の変化量と PRA との間には TCM, SP 投与後それぞれ $r=0.31$, $r=0.20$ で前者で弱い相関をみとめた。

以上の成績から降圧利尿剤に対する抵抗性は PDW の上昇で示される循環血漿量の減少に伴うレニン・アンギオテンシン系の亢進が原因と考えられた。

Key words: 老年者高血圧症, スピロノラクトン, トリクロルメサイアザイド, 血漿乾燥重量, 血漿レニン活性

緒 言

降圧利尿剤はその緩和な作用などから一般に老年者高血圧症の第一選択薬とされているが, 老年者高血圧症を対象にこの薬剤のヘマトクリット(Ht), 血漿乾燥重量(plasma dry weight, 以下 PDW と略す), 血漿レニン活性(PRA), 血漿アルドステロン値(PAC)への影響についての報告は少ない。Ht や PDW は血液粘度を左右する重要因子であり, 又これらの変化は循環血液量や血漿量の変化に相関すると考えられている。

I. Nakada, H. Sekimoto, T. Nakano, O. Shmada, N.

Horibe, N. Fuse: 金沢医科大学老年病科

受付日, 1983. 6. 16.

著者らは老年者高血圧症を対象に Trichlormethiazide (以下 TCM と略す) とカリウム保持性のある Spironolactone (以下 SP と略す) を投与し血圧, Ht, PDW, PRA, PAC への影響について検索した成績について報告する。

対象と方法

対象は60歳から89歳までの老人ホームの高血圧症例41例で, 男女それぞれの数, 年齢, 体重は男14名, 66 ± 5 歳, 51 ± 9 kg, 女27名, 77 ± 7 歳, 40 ± 7 kg(平均 $\pm$ S.D.) である。

臥位の血圧が日を変えた3回の測定でいずれも収縮期血圧(SBP)が160mmHg 以上で拡張期血圧(DBP)

が95mmHg以上、又はいずれか一方をみたす症例を対象にした。降圧剤投与中の症例は2週以上投薬を止めてから血圧を測定した。腎不全や重篤な症例は対象から除外した。脳血管発作の既応例は13例、慢性臥床例は6例である。対象を2群に分け、I、II群とした。I群は22例でSP 75mg/日を朝、昼50mg、25mgずつ投与し、II群は19例でTCMを4 mg/日を朝、昼2 mgずつ投与した。両剤による降圧効果を比較するためcrossover方式を用い、上記薬剤を4週間投与(投薬期前半)後2週間休薬(washout)したのちそれぞれ他剤に変更し4週間投与した(投薬期後半)。

測定項目として血圧は毎週午前9～11時に臥位血圧を測定し、Ht、PDWは2週毎、血清総蛋白量、PRA、PACは投薬開始前とそれぞれの投薬終了時に採血し測定した。採血は午前10～11時に安静臥位を保たせておこなった。対象症例の食事は同一の普通食で食塩摂取量は10gである。

PRA、PACの測定はCISのRadioimmunoassay法でおこなった。PDWは一定量の血漿をデッキグラスに載せ秤量し、60℃、12時間乾熱器で乾燥後秤量し、乾燥重量を乾燥前の重量に対する百分率で算出した。得られた測定値の有意差検定はt-testをもちいた。

結 果

(1) 血圧 (Table 1)

投薬後の血圧は各週の平均である。I群ではSBP

はSP、TCMでともに有意に低下したがDBPの下がりには僅かであった。II群ではSBP、DBPともに有意の低下はみられなかった。投薬前の安静時PRAにより対象を1.0ng/ml/h以下と1.1ng/ml/h以上のSubgroupに分けそれぞれをA群、B群とし降圧の程度を比較するとA群ではI、II群でともにSBPが有意に低下したがDBPの下がりには僅かであった。B群ではI、II群でSBP、DBPともに有意の低下がみられなかった。

SP、TCM両剤による降圧は同程度であり対象全体での両者の相関はSBPでは $r=0.68$ 、DBPでは $r=0.53$ で相関があった ($p<0.01$)。

(2) PRA、PAC (Table 2,3)

Table 2に全症例の投薬前後のPRA、PACを示した。PRAは投薬後1.5～2倍に上昇した (Table 3)。I、II群でともにPRAはTCM投与後有意に上昇した。I、II群でA群は投薬期前半で有意に上昇したが投薬期後半では上昇は有意でなかった。B群では投薬後上昇傾向を示したが前値が高いためI群の後半でのみ上昇が有意であった。

PACは投薬後2～3倍に上昇した。I、II群ともに投薬期後半で有意に高値であった。PACをA群とB群間で比較するとI、II群で各時期とも有意の差がみられなかった。

(3) PRA、PACと血圧の下がりとの関係

平均血圧(MBP)で10mmHg以上低下した症例を降

Table 1 Blood pressure during the treatment with spironolactone or trichlormethiazide(mmHg, mean±S.D.). Subgroup A; patients with pretreatment plasma renin activity (PRA)below 1.0 ng/ml/h. Subgroup B; patients with pretreatment PRA above 1.1 ng/ml/h. SBP,systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. ** $p<0.01$, * $p<0.05$ as compared to pretreatment values.

Group I		Before	Spironolactone (1-4w)	Washout (1-2w)	Trichlormethiazide (1-4w)
Total(n=22)	SBP	181±16	166±17**	170±18*	163±20**
	DBP	93±11	89±12	91±11	89±10
Subgroup A(n=10)	SBP	182±14	162±15**	167±21	163±19*
	DBP	89±12	87±11	89±11	85±8
Subgroup B(n=12)	SBP	178±14	170±18	172±14	164±20
	DBP	95±11	91±13	93±10	92±11
Group II		Before	Trichlormethiazide (1-4w)	Washout (1-2w)	Spironolactone (1-4w)
Total(n=19)	SBP	182±10	177±19	175±21	173±20
	DBP	94±8	91±10	90±10	92±10
Subgroup A(n=12)	SBP	186±9	172±11**	166±16**	166±13**
	DBP	96±8	90±7	89±8	92±11
Subgroup B(n=7)	SBP	178±12	191±9	193±11	187±9
	DBP	91±5	94±4	92±9	93±9

Table 2 Plasma renin activity(PRA) and plasma aldosterone concentration(PAC) of patients before and after spironolactone or trichlormethiazide therapy.(PRA, ng/ml/h ; PAC, pg/ml).

Group I							Group II						
Case no.	Before		Spiro lactone		Trichlor methiazide		Case no.	Before		Trichlor methiazide		Spiro lactone	
	PRA	PAC	PRA	PAC	PRA	PAC		PRA	PAC	PRA	PAC	PRA	PAC
1	0.9	64	1.5	138	1.2	108	23	2.5	163	3.3	168	5.3	325
2	1.2	212	4.9	172	5.0	602	24	0.8	89	3.2	79	0.4	247
3	5.5	128	5.5	178	5.0	143	25	1.4	79	4.1	543	2.5	
4	1.0	133	0.9	187	0.7	177	26	0.9	89	5.3	118	5.3	197
5	0.9	187	2.6	172	0.8	198	27	1.0	69	5.8	143	1.2	345
6	0.4	296	3.3	74	1.0	414	28	0.9	59	5.3	123	3.0	94
7	4.7	138	2.6	64	5.3	207	29	0.8	178	2.6	153	0.8	493
8	3.7	168	2.7	49	5.3	232	30	1.0	188	1.0	79	1.2	257
9	1.3	207	1.6	69	5.3	493	31	3.1	158.	2.5	103	5.3	395
10	1.0	59	0.8	162	1.2	365	32	0.6	133	0.5	59	0.7	
11	1.0	64	0.7	69	1.9	414	33	0.6	69	3.7	25	1.9	256
12	0.8	44	2.4	99	5.3	454	34	5.3	107	4.7	173	5.3	247
13	0.9	59	2.0	49	1.0	222	35	5.3	64	4.7	74	5.3	582
14	1.8	59	3.8	350	2.5	138	36	0.7	44	2.5	54	0.8	350
15	2.3	197	2.1	444	2.0	212	37	3.2	49	5.9	44	5.3	444
16	2.2	188	1.9	198	5.3	444	38	0.5	50	5.3	108	0.7	212
17	2.7	94	1.9	316	5.3	296	39	1.0	49	2.6	64	1.9	256
18	1.4	49	2.2	317	2.0	237	40	0.8	217	0.5	59	2.0	345
19	1.7	54	1.5	395	2.5	444	41	4.4	148	5.3	79	5.3	89
20	1.5	44	4.2	196	5.3	493							
21	1.0	34	5.3	301	5.3	306							
22	0.9	40	1.2	227	1.0	276							

Table 3 Changes in PRA and PAC during the treatment with spironolactone or trichlormethiazide(PRA, ng/ml/h ; PAC, pg/ml ; mean $\pm$ S.D.) The subgroups A and B are same as described in the legend to Table 1. **p<0.01, *p<0.05 as compared to pretreatment values.

Group I		Before	Spiro lactone	Trichlor methiazide
Total(n=22)	PRA	1.76 $\pm$ 1.29	2.53 $\pm$ 1.39	3.19 $\pm$ 1.93*
	PAC	115 $\pm$ 73	192 $\pm$ 115*	313 $\pm$ 135**
Subgroup A(n=10)	PRA	0.88 $\pm$ 0.17	2.07 $\pm$ 1.39*	1.94 $\pm$ 1.71
	PAC	98 $\pm$ 80	148 $\pm$ 75	293 $\pm$ 111**
Subgroup B(n=12)	PRA	2.50 $\pm$ 1.35	2.91 $\pm$ 1.30	4.23 $\pm$ 1.41*
	PAC	128 $\pm$ 63	229 $\pm$ 128*	328 $\pm$ 151**
Group II		Before	Trichlor methiazide	Spiro lactone
Total(n=19)	PRA	1.83 $\pm$ 1.59	3.62 $\pm$ 1.70**	2.85 $\pm$ 1.97
	PAC	105 $\pm$ 55	118 $\pm$ 108	302 $\pm$ 126**
Subgroup A(n=12)	PRA	0.80 $\pm$ 0.16	3.19 $\pm$ 1.85**	1.66 $\pm$ 1.31*
	PAC	103 $\pm$ 58	89 $\pm$ 38	278 $\pm$ 99**
Subgroup B(n=7)	PRA	3.60 $\pm$ 1.36	4.36 $\pm$ 1.08	4.90 $\pm$ 0.98
	PAC	110 $\pm$ 47	169 $\pm$ 159	347 $\pm$ 155*

圧有効例(Responder)とすると全例41例中17例(41%)が有効例で残り24例(59%)が無効例(Nonresponder)であった (Table 4, Fig. 1).

MBP でみた SP と TCM による降圧の程度の相関

は I, II 群でそれぞれ $r=0.53$, $r=0.68$ で相関があった ($p<0.01$).

投薬前の安静時 PRA により降圧の有効率をみると A 群では I, II 群で 6/10, 7/12 計 13/22 (59%) B 群で

Table 4 Mean blood pressure(MBP), PRA and PAC during the treatment with spironolactone or trichlor-methiazide in blood pressure responder and nonresponder groups(mean±S.D.). The responder was defined as the patients whose MBP had been decreased by more than 10 mmHg from the pretreatment value. **p<0.01, *p<0.05 as compared to pretreatment values.

Group I (n=22)		Before	Spironolactone	Washout	Trichlormethiazide
MBP(mmHg)	Responder(n=10)	123±6	112±7**	112±7**	107±10**
	Nonresponder(n=12)	120±10	118±14	119±14	119±9
PRA(ng/ml/h)	Responder	1.61±1.39	2.36±1.50		2.14±1.60
	Nonresponder	1.96±1.21	2.58±1.27		4.07±1.73**
PAC(pg/ml)	Responder	122±79	193±125		308±123**
	Nonresponder	108±67	192±105*		316±145**
Group II (n=19)		Before	Trichlormethiazide	Washout	Spironolactone
MBP(mmHg)	Responder(n= 7)	127±7	115±4**	116±5**	113±11**
	Nonresponder(n=12)	121±6	123±6	124±7	124±8
PRA(ng/ml/h)	Responder	0.77±0.16	3.08±1.75**		1.76±1.55
	Nonresponder	2.45±1.71	3.93±1.59*		3.49±1.91
PAC(pg/ml)	Responder	126±62	89±39		287±95**
	Nonresponder	92±46	136±130		313±143**

Fig. 1 Changes in PRA induced by spironolactone and trichlormethiazide in blood pressure responder and nonresponder groups. ns, not significant.

は I, II 群で 4/12, 0/7 計 4/19 (21%) であり両剤による有効率は A 群で有意に高かった ($\chi^2=7.75$, $p<0.01$).

降圧有効例と無効例で各時期の PRA を比較する (Fig. 1) と投薬前は I, II 群を合わせると有効例で $1.3\pm 1.1\text{ng/ml/h}$, 無効例で $2.2\pm 1.5\text{ng/ml/h}$ で無効例で有意に高かった ($p<0.05$). 投薬期前半では I, II 群とも有効例と無効例で殆んど差がなかったが、後半では I 群の無効例で有意に高値を示した。

PRA と血圧の下がりとの相関をみると投薬前の安静時 PRA と投薬後の MBP の下がりとの相関は I, II 群を合わせると, TCM, SP 投与後 $r=-0.21$, $r=-$

0.21 で相関はなかった。投薬後の PRA と MBP の下がりとの間には I 群で SP, TCM 投薬後 $r=-0.11$, $r=-0.47$ で後半で負の相関 ($p<0.05$), II 群では TCM, SP 投与後それぞれ $r=-0.26$, $r=-0.48$ で後半で負の相関がみとめられた ($p<0.05$). I, II 群を合わせた成績では投薬後の PRA と MBP の下がりとの間の相関は SP 後 $r=-0.33$, TCM 後 $r=-0.38$ で共に負の相関がみられた ($p<0.05$), (Fig. 2).

PRA と PAC との関係は投薬前は I, II 群を合わせて $r=0.08$ で相関なく、投薬後は I 群では SP 投薬後 $r=0.10$, TCM 後 $r=0.38$ で相関はなかった。II 群では TCM, SP 投与後それぞれ $r=0.17$, $r=0.06$ で相関は

Fig. 2 Relation between PRA and fall in mean blood pressure (MBP) of 41 patients treated with spironolactone or trichlormethiazide.

Table 5 Hematocrit, serum total protein and plasma dry weight during the treatment with spironolactone or trichlormethiazide(mean±S.D.). **p<0.01 as compared to pretreatment values.

Group I (n=22)	Before	Spironolactone		Washout	Trichlormethiazide	
		2w	4w	2w	2w	4w
Hematocrit(%)	36.4±4.6	36.1±3.6	36.8±3.7	36.1±4.4	36.5±4.9	36.4±4.6
serum Total Protein(g/dl)	6.74±0.62		6.77±0.56			6.86±0.66
plasma Dry Weight(g%)	8.56±0.53	8.64±0.58	8.60±0.49	8.35±0.57	8.62±0.54	8.80±0.58
Group II (n=19)	Before	Trichlormethiazide		Washout	Spironolactone	
		2w	4w	2w	2w	4w
Hematocrit(%)	38.5±5.1	38.2±5.8	39.0±5.2	37.6±5.5	37.0±4.7	38.2±4.3
serum Total Protein(g/dl)	6.89±0.60		6.85±0.59			7.19±0.63
plasma Dry Weight(g%)	8.65±0.54	9.03±0.70	8.98±0.53	8.58±0.57	8.68±0.57	9.23**±0.49

なかった。又降圧効果の有無でPACを比較するとI，II群で投薬前後各時期ともにほとんど差がなかった (Table 4)。

(4) ヘマトクリット，血清総蛋白量，血漿乾燥重量 (Table 5)

Ht は平均値では投薬による変化は殆んどなかった。血清総蛋白は投薬期後半でI群で0.11g/dl，II群で0.30g/dl 増加したがいずれも有意ではなかった。

PDW はI群の投薬期後半，即ち TCM 投与後，II群の TCM，SP 投与後ともに増加したがII群の SP 投与後のみが有意であった。

血清総蛋白量と PDW との相関はI，II群と合わせて投薬前，SP，TCM 投薬後それぞれ $r=0.87, 0.93, 0.87$ と高い相関を示した。

投薬後の PDW と Ht の各変化量間の相関はI，II群を合わせ SP 後 $r=0.55$ ，TCM 後 $r=0.57$ でともに相関があった ($p<0.01$)。

I，II群を合わせて降圧の有効例と無効例でHt，PDW の投薬による変化量を比較した (Fig. 3)。Ht は SP 投与後有効例で $-0.71\pm2.2\%$ (平均±S.D.)，無効例で $+0.18\pm2.10\%$ で有意差なく，TCM 投与後は有効例で $-0.34\pm2.1\%$ ，無効例で $+0.56\pm2.5\%$ で有意差はなかった。

PDW の変化量は SP 投与後有効例，無効例でそれぞれ $+0.09\pm0.39\%$ ， $+0.24\pm0.26\%$ で有意差なく，TCM 投与後は有効例，無効例でそれぞれ $+0.05\pm0.44\%$ ， $+0.37\pm0.29\%$ で後者で有意に高値であった ($p<0.01$)。

PDW の変化量と MBP の下がりとの相関をみると

Fig. 3 Changes in plasma dry weight (PDW) and hematocrit (Ht) induced by diuretics in blood pressure responder and nonresponder groups. ns, not significant.

I群ではSP，TCM 投与後 $r=-0.32, -0.45$ ，II群ではTCM，SP 後 $r=-0.32, r=-0.12$ でありI，II群をあわせると SP 後 $r=-0.19$ ，TCM 後 $r=-0.39$ で後者のみで負の相関があった ($p<0.05$) (Fig. 4)。

Ht の変化量と PRA との相関はI，II群をあわすと SP，TCM 投与後それぞれ $r=0.40, r=0.23$ で前者で相関がみとめられた ($p<0.01$)。両剤を合わせた全体では $r=0.26$ で相関があった ($p<0.05$)。PDW の変化量と PRA との相関はI，II群を合わせると SP，TCM 投与後それぞれ $r=0.20, r=0.31$ で後者で弱い相関がみとめられた ($p<0.05$)。両剤を合わせた全体では $r=0.24$ で相関があった ($p<0.05$)。

Fig. 4 Relation of changes in plasma dry weight (PDW) to fall in mean blood pressure (MBP) of 41 patients treated with spironolactone or trichlormethiazide. Values obtained during the treatment were compared to the pretreatment values for each patient.

Table 6 Changes in plasma sodium and potassium levels (during the treatment with spironolactone or trichlormethiazide(mean±S.D.). **p<0.01, *p<0.05 as compared to pretreatment values.

Group I (n=22)	Before	Spironolactone		Washout	Trichlormethiazide	
		2w	4w		2w	4w
plasma Sodium(mEq/l)	140.4±2.6	139.1±2.5	139.4±2.0	138.1**±2.1	138.7*±2.3	138.6±3.6
plasma Potassium(mEq/l)	3.84±0.46	4.21*±0.59	4.22*±0.65	3.47*±0.50	3.51±0.58	3.57±0.55
Group II (n=19)	Before	Trichlormethiazide		Washout	Spironolactone	
		2w	4w		2w	4w
plasma Sodium(mEq/l)	139.6±3.6	139.1±1.6	139.9±2.3	137.6±2.2	137.7±2.7	138.9±2.2
plasma Potassium(mEq/l)	4.03±0.30	3.71*±0.43	3.64*±0.55	3.44**±0.40	4.01±0.40	3.90±0.38

(5) 血漿 Na, K 値 (Table 6)

血漿 Na, K 値を投薬前後で比較した。血漿 Na は I 群で washout 時と TCM 投与 2 週後に有意に低下した。II 群では washout 時に低下傾向を示した。

血漿 K は I 群では SP 投与後 2, 4 週で有意に上昇し, washout 時有意に低下し, TCM 投与後は投薬前に比し低値の傾向を示し, 22 例中 4 例が 3.0mEq/l 以下の値をとった。II 群では TCM 換与後 2, 4 週で有意に低下し washout 時更に低値を示し, SP 投与後上昇したが投薬前の値とほぼ同等であった。I, II 群合わせて投薬血清 K 値が 3.0mEq/l 以下の症例は 7 例あり (17%), このうち 4 例は慢性臥床例であり, 臥床例での低 K 血症の発生頻度は 4/6 (67%) は非臥床例に比し有意に高かった ($\chi^2=16.6, p<0.01$)。

血漿 K 値と PRA との関係は投薬前 I + II 群で $r=-0.03$, TCM 投与後 I 群で $r=-0.23$, II 群で $r=-0.28$ で相関はなかった。

血漿 K と PAC は投薬前 I + II 群で $r=0.12$ と相関なく, I 群で TCM 投与後 2, 4 週で $r=0.34, 0.29$ で相関なく, II 群では TCM 後 2, 4 週で $r=0.40, 0.27$ で前者でのみ相関傾向を示した。

考 察

降圧利尿剤による降圧は体内の水, Na 排泄増加による細胞外液量, 循環血液量の減少, 体内 Na 量の減少に引き続いておこり, これらに密接な関係があるとされている。サイアザイド系降圧剤の降圧機序は hypovolemia にあるとする説¹⁾²⁾と hypovolemia は降圧剤投与中継続せず^{3)~6)}。循環血液量の減少では説明できず, Na 喪失による Angiotensin II, Noradrenalin に対する血管壁の感受性低下, 末梢抵抗の減少にある^{7)~10)}とする説などがある。

Laragh ら¹¹⁾は降圧利尿剤による降圧例は血管床の割に過剰の水と Na の喪失例であり, 降圧無効例は容

積減少が不十分か容量減少に対し比較的に血管収縮の強い例であるとしている。

以下、著者らの測定したPDWをもとに降圧利尿剤による血圧の下がりと体液変化量との関係を考察する。

著者らの測定したPDW (g%) は血漿蛋白が主成分でその増減を単純に血漿からの水の出入りのみによるとは考えられないがHtと同様に血液や血漿の濃縮、稀釈を反映すると考えられる。PDWがag%からbg%に変化したとすることの原因が水分量の変化のみによるとすれば水の変化量は $100(1 - \frac{a}{b})\%$ となる。例えばPDWが9 g%から10g%になれば水分減少量は $100(1 - \frac{9}{10}) = 10\%$ となる。

投薬後PDWの増量があったがこの計算式より推定される血漿減少量の平均はTCM投与後約3 g%, SP投与後も約3 g%となる。

従来の報告によるとサイアザイド投与後循環血液量、循環血漿量の減少量は1週以内に10%前後に達するとされている³⁾⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾が著者らの結果はこれらより大部少なく測定時期の違いによるのかもしれない。

降圧効果の有無でみると上記同様の計算により推定される血漿減少量はTCM投与後の降圧効果例では0.6g%, 無効例では4.2g%である。SP投与後では無効例の血漿量減少量はTCMの場合より少なかった。

又、著者らの成績ではPDWの増加量と血圧の降下度との間には負の相関がみとめられ、降圧効果のみられない無効例ではPDWの増加量が有効例に比し有意に大であった。これらの結果は投薬による血漿量の減少が強い程降圧効果が悪いことを示す。著者らの成績は利尿剤による降圧は循環血漿量の減少に相関するという説とは反対の結果であり、Laragh¹¹⁾の利尿剤に反応しない例は容量減少に対し血管収縮の強い例であるとする考えに近いものである。しかし著者の成績では降圧効果の良い例は容量減少が強い例であるとはいえない。

SP, TCM投与後ともにPRAと血圧の下がりとの間には負の相関がみとめられ、降圧に抵抗した例はRenin-angiotensin系の血管収縮機構の亢進のためと考えられる。これはAdlin⁶⁾らもSpironolactone, Thiazideでは共に投薬中のPRAとMBPの低下との間に負の相関をみとめており、著者らの成績と一致する。

PRAはHt, PDWの変化量と弱い相関がみとめられ利尿剤による循環血漿量減少がPRAを上昇させ、これが降圧剤に抵抗する機序と考えられる。

従来、本態性高血圧症はPRAの放出刺激試験により、低レニン群、正常・高レニン群に分けられ低レニン群では降圧利尿剤、Spironolactoneが有効で細胞外液量(容量)依存性高血圧とされている^{5)8)9)10)13)~16)}。著者らの対象のSubgroup A, Bは単に普通食(食塩10g)での安静時PRAにより分けたもので低レニン群、高レニン群のCriteriaとは異なる。しかしこの2つのSubgroup A, Bで降圧剤の有効率に有意差があり、投薬後のPRAの変化にも差がみられた。従って単に普通食でのPRAにより高血圧症例を分けるのも意味があるものと思われる。

又著者らの普通食安静時PRAによるSubgroup A, B群は血圧-レニンの制禦機構からするとB群は血圧が高いにかかわらずPRAが高値であるのでA群より重症の高血圧症であることを示すのかもしれない。投薬前後ともにPRAが低値でありながら降圧効果の悪い例も少数あり、又この逆の即ちPRAが高値でも降圧がみられる例もあり降圧機構を含めたレニン・アンギオテンシン系以外の面からの検討が必要と思われる。

PACは投薬後上昇したが降圧効果の有無でほとんど差がなく、PACと降圧の程度との関係は見い出せなかった。

カリウム投与は従来よりPRA抑制とPAC上昇作用がみとめられている。著者らの成績ではTCM投与による血漿K値の低下に関連し、血漿K値とPRAとは負の相関傾向はなく、PACとは弱い相関傾向がみとめられたにすぎなかったのは利尿剤による循環血液量、体内Na量への影響が関与しているためと推定された。

降圧利尿剤による低K血症の問題は外来患者ではジギタリス投与例を除くと3.0mEq/l以下にならなければ特別な配慮はいらないとされている¹⁷⁾。しかし著者らの対象は老年者で脳卒中後遺症や慢性臥床例を多く含み、外来患者にくらべ日常生活上活力の低下した症例が多い。血漿Kが3.0mEq/l以下に低下した例は臥床例に多く、これは体重当りの薬物量の過剰、身体総K量の減少などが関係していると思われ、老年者にK排泄性利尿剤を投与する際注意すべきであろう。

結 語

老年者高血圧症を対象にSpironolactoneとTrichlormethiazideをcrossover方式で投与し降圧効果をレニン、アルドステロン、体液変化の面から考察した。

降圧利尿剤に対する抵抗性は血漿乾燥重量の上昇で示される循環血漿量の減少に伴うレニン・アンギオテンシン系の亢進が原因と推定された。

References

- 1) Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED: Long-term thiazide therapy in essential hypertension. Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. *Circulation* 41 : 709—717, 1970.
- 2) Leth A: Changes in plasma and extracellular fluid volume in patients with essential hypertension during long-term treatment with hydrochlorothiazide. *Circulation* 42 : 479—485, 1970.
- 3) Gifford RW, Mattox VR, Orvis AL, Sones DA, Rosevear JW: Effect of thiazide diuretics on plasma volume, body electrolytes, and excretion of aldosterone in hypertension. *Circulation* 24 : 1197—1205, 1961.
- 4) Wilson IM, Freis ED: Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation* 20 : 1028—1036, 1959.
- 5) Adlin AV, Marks AD, Channick BJ: Spironolactone and hydrochlorothiazide in essential hypertension. Blood pressure response and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 130 : 855—858, 1972.
- 6) van Brummelen P, Schlekamp MADH: Body fluid volume and the response of renin and aldosterone to short and long-term thiazide therapy of essential hypertension. *Acta Med Scand* 207 : 259—264, 1980.
- 7) Weinberger WH, Ramsdell JW, Rosner DR, Geddes JLL: Effect of chlorothiazide and sodium on vascular responsiveness to angiotensin. II. *Amer J Physiol* 223 : 1049—1052, 1972.
- 8) Bevegård S, Castenfors J, Danielson M: The effects of four months' mefruside therapy in hypertensive patients. *Acta Med Scand* 201 : 2977—2981, 1976.
- 9) Bevegård S, Castenfors J, Danielson M: The effects of four months treatment with spironolactone and systemic blood pressure, cardiac output and plasma renin activity in hypertensive patients. *Acta Med Scand* 202 : 373—377, 1977.
- 10) Winer BM, Lubbe WF, Golton T: Antihypertensive action of diuretics. Comparative study of an aldosterone antagonist and a thiazide, alone and together. *JAMA* 204 : 775—779, 1968.
- 11) Helmer OM, Judson WE: Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism. *Circulation* 38 : 965—971, 1968.
- 12) Keim HJ, Drayer JIM, Thurston H, Laragh JH: Triamterene-induced changes in aldosterone and renin values in essential hypertension. Evidence of a role for aldosterone in preventing blood pressure reduction. *Arch Intern Med* 136 : 645—648, 1976.
- 13) Laragh JH: Symposium on hypertension: Mechanism and management. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *Amer J Med* 55 : 262—274, 1973.
- 14) Bourgoignie JJ, Catanzaro FJ, Perry HM Jr: Renin-angiotensin-aldosterone system during chronic thiazide therapy of benign hypertension. *Circulation* 37 : 27—35, 1968.
- 15) Vaughan ED, Laragh JH, Gavras I, Bühler FR, Gavras H, Brunner HR, Baer L: Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Amer J Cardiol* 32 : 523—532, 1973.
- 16) Carey RM, Douglas JG, Schweikert JR, Liddle GW: The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity. Normalization of blood pressure with spironolactone. *Arch Intern Med* 130 : 849—854, 1972.
- 17) Kosman ME: Management of potassium problems during long-term diuretic therapy. *JAMA* 230 : 743—748, 1974.

Abstract

The Effect of Spironolactone and Trichlormethiazide on Blood Pressure, Plasma Dry Weight and Plasma Potassium in the Elderly Hypertension

Isao Nakada, Hiroshi Sekimoto, Toshimi Nakano, Osafumi Shimada,
Naohisa Horibe and Nobuhiro Fuse

The blood pressure response to the treatment with either spironolactone (75 mg/day) or trichlormethiazide (4 mg/day) was studied in crossover fashion in 41 old hypertensive patients with mean age of 73 years. One drug was given for 4 weeks and after washout for 2 weeks, the other was given for 4 weeks. Plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC), hematocrit, plasma dry weight and plasma potassium levels were determined at the completion of each treatment period. Both drugs were equally effective in decreasing the blood pressure and they were more effective in patients whose PRA before treatment had been below 1.0 ng/ml/h (n=22) than in those with PRA above 1.1 ng/ml/h (n=19). The PRA and PAC increased after both diuretics two to three times compared with basal value. When patients whose mean blood pressure had been decreased by more than 10 mmHg during treatment were defined as responders, their PRA was significantly lower than that of nonres-

ponders, before and during treatment, while PAC was not significantly different between these two groups. There was a significant negative correlation between PRA and fall in mean blood pressure during both drugs. The increase in plasma dry weight was significantly higher during the treatment with trichlormethiazide in the blood pressure nonresponder group compared with the responder group, and there was a weak negative correlation ($r=-0.39$, $n=41$) between increase in plasma dry weight and fall in mean blood pressure during trichlormethiazide. These results suggest that plasma volume depletion might negatively correlate to fall in mean blood pressure, and that the failure to respond to diuretics might be due to sustained elevation of PRA induced by plasma volume depletion. Plasma potassium decreased significantly after trichlormethiazide treatment. Hypokalemia below 3.0 mEq/l occurred 7 out of 41 patients (17%). The incidence was more frequent significantly in the bedridden patients.

Key words: *Elderly hypertension, spironolactone, trichlormethiazide, plasma renin activity, plasma dry weight*

Department of Gerontology, Kanazawa Medical University