本態性高血圧症に対する持効性 Furosemide (Hoe 058 R) の臨床効果

—— 二重盲検法による Trichlormethiazide

との比較試験成績 ——

前 田 貞 亮*¹ 増 山 善 明*² 越 川 昭 三*³
三 条 貞 三*⁴ 海 老 原 昭 夫*⁵ 永 井 恒 司*⁶
伊 東 貞 三*⁷ 池 田 隆 夫*⁸ 石 田 尚 志*⁹ 糸 川 正*¹⁰
小 出 桂 三*¹¹ 坂 田 徹 吾*¹² 笹 岡 拓 雄*¹³ 柴 恒 昌 功*¹⁴
柴 田 俊 郎*¹⁵ 瀬 田 克 孝*¹⁶ 田 中 政*¹⁷ 高 橋 政 夫*¹⁸
原 田 敏 雄*¹⁹ 日 高 三 郎*²⁰ 藤 森 一 平*²¹ 山 形 陽*²²
山 根 至 二*²³ 横 田 修*²⁴

(受付：1979 年 8 月 7 日) (特別掲載)

Clinical Efficacy of Furosemide-Retard (Hoe 058 R) in Essential Hypertension

——A Double-Blind Controlled Study with Trichlormethiazide——

Teiryō MAEDA*¹ (coordinator) Yoshiaki MASUYAMA*²
Shozo KOSHIKAWA*³ Teizo SANJYO*⁴ Akio EBIHARA*⁵
Tsuneji NAGAI*⁶ (controller) Teizo ITO*⁷ Takao IKEDA*⁸
Masashi ISHIDA*⁹ Tadashi ITOKAWA*¹⁰ Keizo KOIDE*¹¹
Tetsugo SAKATA*¹² Takuo SASAOKA*¹³ Masayoshi SHIBAGAKI*¹⁴
Toshiro SHIBATA*¹⁵ Katsutaka SETA*¹⁶ Sho TANAKA*¹⁷
Masao TAKAHASHI*¹⁸ Toshio HARADA*¹⁹ Saburo HIDAKA*²⁰
Ippei FUJIMORI*²¹ Yo YAMAGATA*²² Yoshiji YAMANE*²³
and Osamu YOKOTA*²⁴

*¹ Dept. of Internal Medicine, Kanto Rosai Hospital, Kawasaki

*¹ 関東労災病院内科

☎ 211 川崎市中原区木月住吉町 2305

- *² Dept. of Circulation, Wakayama Medical College, Wakayama
- *³ Dept. of Internal Medicine, Fujigaoka Hospital of Showa University, Yokohama
- *⁴ Dept. of Internal Medicine, Tokyo Teishin Hospital, Tokyo
- *⁵ Dept. of Clinical Pharmacology, School of Medicine, Jichi Medical School, Tochigi
- *⁶ Dept. of Pharmacy, Hoshi Pharmaceutical College, Tokyo
- *⁷ Dept. of Circulation, Self-Defense Forces Central Hospital, Tokyo
- *⁸ Dept. of Internal Medicine, Kanto Teishin Hospital, Tokyo
- *⁹ 1st. Dept. of Internal Medicine, St. Marianna Ika Daigaku, Kawasaki
- *¹⁰ 2nd. Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Showa University, Tokyo
- *¹¹ Dept. of Circulation, National Oji Hospital, Tokyo
- *¹² Dept. of Internal Medicine, Tokyo Rosai Hospital, Tokyo
- *¹³ Dept. of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, Tokyo
- *¹⁴ Dept. of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Ida Hospital, Kawasaki
- *¹⁵ Dept. of Internal Medicine, Hitachi Seisakusho Totsuka Hospital, Yokohama
- *¹⁶ Dept. of Internal Medicine, Central Hospital of Health Insurance, Tokyo
- *¹⁷ 2nd. Dept. of Circulation, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo
- *¹⁸ Dept. of Internal Medicine, Omori Red Cross Hospital, Tokyo
- *¹⁹ Dept. of Internal Medicine, Kodaira Memorial Hitachi Hospital, Tokyo
- *²⁰ Dept. of Internal Medicine, Kawakita Hospital, Tokyo
- *²¹ Dept. of Internal Medicine, Kawasaki Municipal City Kawasaki Hospital, Kawasaki
- *²² Dept. of Nephrology, Hitachi General Hospital, Hitachi
- *²³ Dept. of Internal Medicine, Tokyo Kosei Nenkin Hospital, Tokyo
- *²⁴ Dept. of Internal Medicine, Omiya Red Cross Hospital, Tokyo

The antihypertensive effect and usefulness of Hos 058 R (H) were compared with those of trichlormethiazide (T) as a control drug under double-blind conditions.

The following results were obtained.

1. Antihypertensive effect

There was no significant difference between Hoe 058 R and trichlormethiazide in the global evaluation of antihypertensive effect. The effects on both systolic and mean blood pressure were significantly greater with T than with H.

However, there was no significant difference in the effect on diastolic pressure.

2. Laboratory data

The decrease in the serum Cl^- level in 8th week was significantly greater in

the T-group than in the H-group. The BUN elevation in the T-group was significantly higher than in the H-group.

3. Side effects

The incidence of pollakiuria and polyuria was 7.1% (6/85) in the H-group and 3.7% (3/82) in the T-group. This difference was not significant. No other noteworthy side effects occurred.

4. Usefulness

There was no significant difference between the two groups.

Key Words : Hoe 058 R, Trichlormethiazide, Double-blind study, Essential hypertension

はじめに

ループ利尿剤 furosemide は強力かつ速効性の利尿作用を示すことより各種浮腫性疾患に繁用されてきた。一方、降圧作用を有することも認められ、本態性高血圧症の治療にも用いられてきた^{1)~3)}。しかし furosemide を降圧剤として外来高血圧症患者に用いる場合、その強力な利尿作用なканずく頻尿が患者の日常生活に支障を来すことがあり⁴⁾、浮腫を伴う高血圧、腎機能障害を伴う高血圧など特殊な場合を除き、furosemide を降圧剤として用いることは少なかった。Hoe 058R は従来の furosemide 錠のそのような欠点を改善すべく、furosemide の急激な血中濃度上昇を抑えることにより、利尿効果を緩徐かつ持続性にさせた furosemide の持効製剤である。その利尿作用の特性は furosemide 錠と比較した pharmacodynamics および pharmacokinetics の試験⁵⁾において確かめられている。また臨床効果については、既に著者らが10医療機関の共同研究にて本態高血圧症 51 例を対象とし、その降圧剤としての有用性を報告した⁶⁾。

今回、Table 1 に示す 23 医療機関において、本態性高血圧症患者に対する本剤の降圧効果とその有用性を trichlormethiazide を対照薬として二重盲検法により比較検討したので、その成績を報告する。

方 法

1. 対象患者

昭和 53 年 1 月より同年 11 月までの間に、Table 1 に示す 23 施設の外来に通院した 69 歳以下の軽症ないし中等症の本態性高血圧症患者で、本試験開始前の観察期に placebo を少なくとも 4 週間投与し、終わりの 2 回の血圧値（座位）の平均が収縮期血圧 160 mmHg 以上、かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上を示すものを対象とした。ただし、未治療の患者においては、2 週間以上の観察期間で、少なくとも 3 回以上の血圧測定値がえられ、上記の条件をみたす場合は 4 週間に達しなくとも試験薬を投与しうるものとした。

なお、糖尿病、痛風のあるもの、肝、腎または血液疾患を有するもの、その他、二重盲検法で両試験薬の単独治療を行うことが適切でないと考えられるものは対象より除外した。

2. 使用薬剤および投与方法

(1)使用薬剤

Hoe 058 R（以下 H）は 1 カプセル中 furosemide 40 mg 含有のもの、標準対照薬 trichlormethiazide 錠（以下 T）は 1 錠中 trichlormethiazide 2 mg 含有のものを使用した。

なお H と T は外観・剤型が異なるため、それぞれの提供会社で識別不能な placebo を作成し、H の実薬（以下 HA）と T の placebo（以下 TP）または T の実薬（以下 TA）と H の placebo（以下 HP）の二剤組み合わせにより、医師、患者の双方

Table 1 研究施設一覧表

No.	参加施設	科名	担当医
1	大宮赤十字病院	内科	横田 修
2	大森赤十字病院	内科	高橋 政夫
3	河北病院	内科	日高三郎、国府田静生、小笠原道夫
4	川崎市立井田病院	内科	柴垣昌功、野村正征
5	川崎市立川崎病院	内科	藤森一平、東 冬彦
6	関東逋信病院	腎臓内科	池田隆夫、五味朋子
7	関東労災病院	内科	前田 貞亮* (班長)
8	国立王子病院	循環器科	小出 桂三
9	小平記念東京日立病院	内科	原田 敏雄
10	自衛隊中央病院	循環器科	伊東 貞三、中川 克也
11	自治医科大学	臨床薬理	海老原昭夫*
12	社会保険中央総合病院	内科	瀬田 克孝
13	昭和大学	第2内科	糸川 正
14	昭和大学藤ヶ丘病院	腎臓内科	越川 昭三*、北岡 健樹
15	聖マリアンナ医科大学	第1内科	石田 尚志、中嶋 弘道
16	東京厚生年金病院	内科	山根至二
17	東京逋信病院	循環器科	三条 貞三*、小野駿一郎
18	東京労災病院	内科	坂田 徹悟、遠藤 高由
19	日本赤十字社医療センター	第2循環器科	田中 政
20	日立製作所戸塚病院	内科	柴田 俊郎、大野由紀子
21	日立総合病院	腎臓内科	山形 陽、池内 廣邦
22	横須賀共済病院	内科	笹岡 拓雄、仲山 勲、三戸 康義、東海林隆男
23	和歌山県立医科大学	循環器科	増山 善明*
24	星薬科大学	薬剤学教室	永井 恒司* (コントローラー)

* 中央委員会メンバー

に識別できないようにした。この識別不能の検査は試験実施に先立ちコントローラーによって行われた。また、これら薬剤の確認試験、含有量、崩壊試験はコントローラーが試験サンプル中より無作為に抜き取ったものについて、昭和大学薬学部薬品分析化学教室（辻章夫教授）により規格に適合することが保証された。

(2)投与方法

試験薬投与開始前(観察期：2～4週間)は HP 1 カプセル+TP 1 錠を朝食後 1 日 1 回投与した。

治療 I 期(前半の 4 週間)は furosemide にして 40 mg, trichlormethiazide にして 4 mg を投与する fixed dosage phase とした。すなわち、H 群は

HA 1 カプセル+TP 1 錠を朝食後、HP 1 カプセル+TP 1 錠を昼食後の 1 日 2 回投与した。T 群は TA 1 錠+HP 1 カプセルを朝および昼食後の 1 日 2 回投与した。

治療 II 期(後半の 4 週間)は以下の 3 基準により furosemide にして、40, 80 mg, trichlormethiazide にして、4, 8 mg のいずれかを投与する flexible dosage phase とした。すなわち、① I 期において十分な降圧が得られた場合は、両群とも I 期の用量をそのまま維持した。②血圧が下降し過ぎた場合、またはその他の副作用があらわれた場合は、両群とも投与を中止した。③十分な降圧効果が得られないか、血圧が上昇した場合は、H 群では HA 1 カプセル+TP 2 錠を朝および昼食

後の1日2回投与し、T群ではTA2錠+HP1カプセルを朝および昼食後の1日2回投与した。

3. 併用薬剤

原則として血圧の変動に影響を及ぼす他の利尿剤、降圧剤、 β 遮断剤等は併用禁止とした。ただし治療上やむを得ず併用する場合は、観察期を含め全試験期間を通じ用法、用量を変更することなく投与することとした。

4. 薬剤の割り付け

コントローラーが12症例分を1ブロックとして全薬剤23ブロックに分け、各ブロック内でH群とT群が同数になるように無作為に割り付けた。

5. 観察項目および観察日

観察期に患者の性、年齢、高血圧重症度（東大3内科高血圧研究会の重症度判定基準⁷⁾による）、合併症、既往歴、現病歴、現症について調査した。血圧は観察期に少なくとも3回、治療期には2週間毎に1回の計4回、必要な安静を保った後、座位にて測定することとした。脈拍も血圧測定時に座位にて測定した。

服薬状況については診察時に毎回、問診により確認し、言われた通りきちんと飲んでいて、時々忘れる、 $\frac{1}{2}$ 以上残っている、殆んど飲んでいないの4段階で調査用紙に記載した。

血清化学検査（Na, K, Cl, Ca, P, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, 総蛋白, 総コレステロール）、臨床血

液検査（Hb, Ht, RBC, WBC）、尿検査（蛋白, 糖, 沈渣）は観察期および治療期4, 8週目の計3回実施することとした。

自覚症状は毎回診察時に、患者調査表を用い患者に直接記入させるか、同一項目を医師側が問診するかにより調査し、 $\equiv$:強い, $+$:弱い, $-$:なしの3段階で記載した。副作用については発現した場合、その年月日、内容、程度、試験薬との関連性について詳細な調査を行い、併せて副作用の処置およびその後の具体的経過も調査することとした。

6. 効果判定

(1)血圧下降度

投与前値（観察期に測定された血圧値の終わり2回の平均）と後値（治療期の6週目と8週目の血圧値の平均）の差により、Table 2-i)に示すごとく、著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、著明上昇の7段階の基準で判定した。なお収縮期血圧値と拡張期血圧値の段階が一致しないときは平均血圧によった。

(2)自覚症状の改善度

治療期の終わりに観察期に比較してTable 2-ii)に示すごとく、改善、不変、悪化、なしの4段階の基準で判定した。

(3)有用性

血圧下降度、自覚症状の改善度、副作用の内容、程度および臨床検査成績などを考慮して、極めて

Table 2 効果判定基準

i) 血圧下降度							
判定 血圧	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇
収縮期血圧	30以上	20~29	10~19	± 9	10~19	20~29	30以上
拡張期血圧	15以上	10~14	5~ 9	± 4	5~ 9	10~14	15以上
平均血圧	20以上	14~19	7~13	± 6	7~13	14~19	20以上

ii) 自覚症状の改善度

改 善：つよい→なし、つよい→よわい、よわい→なし
 不 変：つよい→つよい、よわい→よわい
 悪 化：なし→つよい、よわい→つよい、なし→よわい
 な し：なし→なし

有用, 有用, やや有用, 無用, 有害の5段階で判定した。

なお試験終了以前に中止した例については, 中止した時点で判定可能な項目は全て判定を行うこととした。

7. 脱落・除外規定

規定の試験終了以前に患者の都合ないしは医師の判断で中止した場合, その理由を調査用紙に記載し, 患者が来院しない場合は電話あるいは手紙などで理由を出来る限り調査することとした。

8. Key-code の開票

Key-code の開票に先だち, 中央委員会にて試験薬剤が投与された症例の調査表について記載事項を検討し, 脱落例や中止例の取り扱い, 解析対象として含むか否かについて検討した後, 全中央委員およびコントローラー立ち合いのもとで key-code を開票した。

9. データの解析

データは次の統計的手法を用いて解析した。患者背景因子は Fisher の直接確率計算法(両側)あるいは, Mann-Whitney の U 検定, 2 週毎の血圧値の推移について各群内での比較は対応のある t 検定, 薬剤間の比較は対応のない t 検定(ただし, 基準値において薬剤間に有意差がある場合には共分散分析)を用いた。臨床検査値について各群内での比較は対応のある t 検定, 薬剤間の比較は対応のない t 検定(ただし, 基準値において薬剤間に有意差がある場合は共分散分析)を用いた。自覚症状の改善度および副作用は Fisher の直接確率計算法(両側), 血圧下降度の判定および有用性の判定は Mann-Whitney の U 検定によった。なお, 有意水準は 5% とした。

成 績

1. 全症例の内訳および規定に適合しない症例の取り扱い

H 群は 2 週中止例 5 例, 4 週中止例 4 例, 6 週中止例 6 例, 投与完了例 76 例の計 91 例, T 群は 1 週中止例 1 例, 2 週中止例 4 例, 4 週中止例 3 例, 6 週中止例 9 例, 投与完了例 65 例の計 82 例

の内訳であった。

Key-code 開票前, 中央委員会において規定に適合しない症例および中止例の解析上の取り扱いについて検討した結果, 試験前に設けた対象の血圧値・年齢基準をわずかに満たさなかった少数例は解析対象として含めることとした。

解析より全く除外した例はほとんど実際に薬剤を服用しなかった 1 例(2 週例), 年齢が 76 歳以上の 5 例(4 週例 1, 6 週例 1, 完了例 3)の計 6 例で全て H 群であった。これら 6 例において副作用は認められなかった。よって一項目でも解析に用いられた症例は H 群 85 例, T 群 82 例であった。併用薬(精神安定剤)の用法用量が試験期間中に変更された H 群 2 例(完了例), T 群 2 例(完了例), 観察期血圧が初診時の 1 点しかない H 群 2 例(完了例), T 群 1 例(完了例), 観察期血圧値が収縮期血圧値 150 mmHg 以上かつ拡張期血圧値 90 mmHg 以上の基準を満たさなかった H 群 5 例(6 週例 1, 完了例 4), T 群 9 例(6 週例 2, 完了例 7), 1 週中止例 T 群 1 例の計 H 群 9 例, T 群 13 例は患者背景(観察期血圧値分布)も含め, 血圧値を用いる解析より除外した。ただし, 副作用および有用性の判定には加えた。

降圧効果の判定は, 試験前の基準では投与 6 週目と 8 週目の平均を用いて行ったが, 投与 6 週目あるいは 8 週目のどちらかが欠けている場合は測定されているものを用いて判定した。よって, 降圧効果の判定のなされた症例数は H 群 69 例, T 群 62 例であった。

2. 解析対象例の背景因子

解析に用いた対象例の背景因子としての性, 年齢, 治療開始時期, 観察期前の他降圧剤治療の有無, 合併症の有無, 既往疾患の有無, 観察期血圧値(観察期の終わりの 2 回の血圧の平均), 高血圧総合重症度についてはいずれも H 群と T 群の間に有意差はみられなかった (Table 3)。

3. 降圧効果

(1) 血圧推移

週毎の測定例数に差はあるが, Table 4 に両群の 2 週毎の血圧推移を示した。

Table 3 解析対象例の背景因子

項 目		H 群	T 群	検 定 *	項 目		H 群	T 群	検 定 *	
① 性	♂ ♀	49 36	44 38	N.S. ($P_0=0.6422$)	⑦ 血 圧 (観 察 期)	収縮期血圧 (mmHg)	150≤	3	8	N.S. ($Z_0=0.6286$)
② 年 齢 (歳)	≤39	10	6	N.S. ($Z_0=0.4814$)			160—	35	26	
	40～	26	26				170—	17	20	
	50～	22	24				180—	14	9	
	60～	23	21				190—	3	3	
	70≤	4	5				200—	4	1	
③ 治療開始時期	S.53	18 30 20 13 4	18 27 23 11 3	N.S. ($Z_0=0.0963$)			210—	0	0	
	1,2月						0	2	220≤	
	3,4					28 25 20 3 0	24 31 8 5 1	N.S. ($Z_0=0.3254$)		
	5,6									
	7,8									
9,10,11										
④ 療の有無 観察期前他	あ り な し	41 44	39 43	N.S. ($P_0=1.0000$)	平均血圧 (mmHg)	110 ≤	13	17	N.S. ($Z_0=1.4838$)	
⑤ の有無 合併症	あ り な し	21 64	23 59	N.S. ($P_0=0.7257$)		120—	33	33		
				130—		25	14			
⑥ 患の有無 既往疾	あ り な し	19 66	25 57	N.S. ($P_0=0.2921$)			140 ≤	5		5
					⑧ 総合重症度	1	2	3	N.S. ($Z_0=0.1848$)	
						2-4	45	43		
						5-9	30	28		
						10≤	0	2		
						不 明	8	6		

* ①、④—⑥：Fisher の直接確率計算法（両側）

* ①, ④-⑥: Fisher の直接確率計算法 (両側)

②, ③, ⑦, ⑧: Mann-Whitney の U 検定

収縮期, 拡張期, 平均血圧ともすべての時点において, 両群とも投与前に比し有意の降圧を示した。また, 降圧の程度は収縮期血圧のすべての時点および平均血圧の投与 6 週後を除く他の時点で, H群に比しT群の方が有意に大であった。拡張期血圧ではいずれの時点においても両群間に有意差はなかった。

(2)投与量別血圧推移

治療II期における投与量別の血圧推移を Table 5 に示す。II 期において, I 期の用量をそのまま続けた維持量例はH群 29 例, T群 41 例であり, 2 倍に増量した増量例はH群 40 例, T群 21 例で,

T群に比しH群の方が増量例は有意に多かった。これは4 週後の血圧下降がT群でH群より有意に大であったことと対応する。I 期は H 40 mg 投与群と T 4 mg 投与群の 2 処置群だけであるが, II 期はHの維持・増量群およびTの維持・増量群の 4 処置群があるため, 6, 8 週目における比較は 4 週目の血圧値を基準値として行った。各群内の 4 週目と 6 あるいは 8 週目との比較は対応のある t 検定, 4 群間の比較は 4 週目で有意差 (両群の増量例は維持量例に比し有意に高値である) がみられているため共分散分析を用いた。

4 週目と比較し, 6, 8 週目両群の維持量例は

Table 4 血圧値の変動（全例）

項 目	薬 剤	前↔2週					前↔4週				
		例 数	週	$\bar{X} \pm S.D.$	前値との比較	薬 剤 の 比 較	例 数	週	$\bar{X} \pm S.D.$	前値との比較	薬 剤 の 比 較
収縮期血圧	H	74	前	172.8±12.0	-5.6206**	2.3695*	70	前	172.0±11.6	-4.5041**	4.4965*
			2W	163.4±19.2				4W	163.5±19.6		
	T	66	前	171.7±14.4	-10.3196**		64	前	171.4±14.5	-11.3003**	
			2W	156.2±16.3				4W	150.0±14.9		
拡張期血圧	H	74	前	103.6± 8.8	-4.0298**	1.5944N.S.	70	前	103.4± 8.9	-4.0448**	1.6828N.S.
			2W	100.0±12.0				4W	99.1±11.5		
	T	66	前	103.4± 9.6	-5.3450**		64	前	103.4± 9.5	-5.9162**	
			2W	96.7±12.2				4W	95.7±11.7		
平均血圧	H	74	前	126.6± 8.0	-5.1210**	2.1171*	70	前	126.3± 7.9	-4.7871**	3.1689**
			2W	121.3±12.5				4W	120.4±12.8		
	T	66	前	126.1± 9.8	-7.8855**		64	前	126.0± 9.7	-9.2127**	
			2W	116.8±12.6				4W	113.7±11.5		

項 目	薬 剤	前↔6週					前↔8週				
		例 数	週	$\bar{X} \pm S.D.$	前値との比較	薬 剤 の 比 較	例 数	週	$\bar{X} \pm S.D.$	前値との比較	薬 剤 の 比 較
収縮期血圧	H	65	前	172.3±11.9	-9.8566**	2.5343*	65	前	172.3±11.9	-9.6048**	2.3115*
			6W	156.4±17.7				8W	155.3±18.1		
	T	58	前	172.1±14.6	-11.0044**		54	前	172.1±14.9	-11.4270**	
			6W	148.6±16.4				8W	147.8±17.0		
拡張期血圧	H	65	前	103.5± 8.8	-7.6542**	0.9746N.S.	65	前	103.5± 8.9	-7.2594**	1.8852N.S.
			6W	95.3±10.4				8W	95.2±10.9		
	T	58	前	103.8± 9.8	-7.8487**		54	前	103.3± 9.7	-9.4393**	
			6W	93.4±10.8				8W	91.6± 9.2		
平均血圧	H	65	前	126.0± 9.0	-9.0171**	1.7732N.S.	65	前	126.5± 8.0	-9.4651**	2.3429*
			6W	115.4±11.6				8W	115.2±11.7		
	T	58	前	126.6± 9.9	-10.3211**		54	前	126.2± 9.9	-11.6612**	
			6W	111.8±11.3				8W	110.4±10.6		

前値との比較：対応のあるt検定

* P<0.05, ** P<0.01

二群の比較：対応のないt検定（投与前における二群の比較において有意差はなかった。）

Table 5 増量による血圧値への影響

経過	薬剤	例数	収縮期血圧		拡張期血圧		平均値±S.D.		群内比較		群間比較		平均値±S.D.		群内比較		群間比較	
			平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較	平均値±S.D.	群内比較
6週	4週	H	27	150.5±11.4	—	—	91.5±7.7	—	—	—	—	—	111.1±7.6	—	—	—	—	—
		増	36	171.3±17.5	—	—	103.4±9.7	—	—	—	—	—	126.0±9.8	—	—	—	—	—
	6週	T	36	144.5±15.1	—	—	90.7±10.7	—	—	—	—	—	108.7±11.1	—	—	—	—	—
		増	21	159.6±10.1	—	—	103.1±10.8	—	—	—	—	—	121.8±8.6	—	—	—	—	—
	8週	H	27	152.2±14.0	N.S. 0.7240	—	88.8±6.5	N.S. -2.0396	—	—	—	—	109.9±8.1	N.S. -0.7955	—	—	—	—
		増	36	158.4±19.6	** -5.6818	—	99.4±10.3	* -2.1479	—	—	—	—	119.1±11.7	** -3.8782	—	—	—	—
8週	4週	T	36	143.6±15.1	N.S. -0.4763	—	89.6±10.0	N.S. -0.8997	—	—	—	—	107.6±10.6	N.S. -0.7718	—	—	—	—
		増	21	156.0±15.5	N.S. -1.2863	—	100.1±9.2	N.S. -1.2715	—	—	—	—	118.7±9.5	N.S. -1.4287	—	—	—	—
	6週	H	26	150.7±11.6	—	—	90.3±7.5	—	—	—	—	—	110.4±7.5	—	—	—	—	—
		増	37	169.6±17.5	—	—	103.9±9.7	—	—	—	—	—	125.9±9.8	—	—	—	—	—
	8週	T	36	145.1±15.0	—	—	90.7±10.0	—	—	—	—	—	108.8±10.5	—	—	—	—	—
		増	18	159.9±10.8	—	—	102.4±10.8	—	—	—	—	—	121.5±8.8	—	—	—	—	—
8週	4週	H	26	149.5±15.0	N.S. -0.3621	—	88.8±8.6	N.S. -0.8877	—	—	—	—	109.1±9.8	N.S. -0.6723	—	—	—	—
		増	37	158.9±19.5	** -4.4873	—	99.2±10.5	** -2.6248	—	—	—	—	119.0±11.7	** -3.8585	—	—	—	—
	6週	T	36	144.1±16.0	N.S. -0.5087	—	88.9±8.1	N.S. -1.2523	—	—	—	—	107.4±9.8	N.S. -0.9664	—	—	—	—
		増	18	155.3±17.1	N.S. -1.5834	—	97.1±9.1	** -2.6325	—	—	—	—	116.3±10.0	* -2.6417	—	—	—	—
	8週	H	26	149.5±15.0	N.S. -0.3621	—	88.8±8.6	N.S. -0.8877	—	—	—	—	109.1±9.8	N.S. -0.6723	—	—	—	—
		増	37	158.9±19.5	** -4.4873	—	99.2±10.5	** -2.6248	—	—	—	—	119.0±11.7	** -3.8585	—	—	—	—
8週	4週	T	36	144.1±16.0	N.S. -0.5087	—	88.9±8.1	N.S. -1.2523	—	—	—	—	107.4±9.8	N.S. -0.9664	—	—	—	—
		増	18	155.3±17.1	N.S. -1.5834	—	97.1±9.1	** -2.6325	—	—	—	—	116.3±10.0	* -2.6417	—	—	—	—
	6週	H	26	149.5±15.0	N.S. -0.3621	—	88.8±8.6	N.S. -0.8877	—	—	—	—	109.1±9.8	N.S. -0.6723	—	—	—	—
		増	37	158.9±19.5	** -4.4873	—	99.2±10.5	** -2.6248	—	—	—	—	119.0±11.7	** -3.8585	—	—	—	—
	8週	T	36	144.1±16.0	N.S. -0.5087	—	88.9±8.1	N.S. -1.2523	—	—	—	—	107.4±9.8	N.S. -0.9664	—	—	—	—
		増	18	155.3±17.1	N.S. -1.5834	—	97.1±9.1	** -2.6325	—	—	—	—	116.3±10.0	* -2.6417	—	—	—	—

* : P<0.05, ** : P<0.01

☆1) 投与6週後における4群間比較

群内比較：対応のあるt検定

群間比較：共分散分析

維：治療Ⅰ期，Ⅱ期とも同一用量を維持したもの

増：治療Ⅱ期に増量したもの

	T (増)		T (維)		H (増)	
	N.S.	q ₀ =1.3127	N.S.	q ₀ =1.7806	*	q ₀ =4.0222
H (維)						
H (増)	N.S.	q ₀ =2.6915	N.S.	q ₀ =2.3905		
T (維)	N.S.	q ₀ =0.2366	q _{0.05} (3; 115)=3.3580			

Table 6 降圧効果の判定

判定 薬剤	著明下降	下 降	やや下降	不 変	やや上昇	上 昇	著明上昇	計	Mann-Whitney のU検定
H群	9	21	19	16	4	0	0	69	N.S. ($Z_0=1.8599$)
T群	21	12	14	14	1	0	0	62

Fig. 1 血圧変動曲線 (平均値±SE).

有意な降圧を示さなかった。これは維持量例が4週目において既に臨床上十分な降圧を示していたことによる。増量例についてはT群で8週目の拡張期および平均血圧で有意な降圧を示し、H群ではいずれの時点のどの血圧値においても有意な降圧を示した。

降圧度について4群間の比較では、4週目において4群間内に有意差がみられたにもかかわらず、6、8週目にかけて増量例が有意な減少傾向を示したことから、6週目の収縮期血圧を除き、4群間に有意差はなくなった。6週目の収縮期血圧ではH増量例がH維持量例に比し未だ有意に高値であった。

なお、Fig. 1に4週目までの2群の血圧推移および4週目以降の投与量別の血圧推移を示した。

(3)降圧効果の判定

降圧効果の判定をなし得たH群69例、T群62例の判定はTable 6に示す如くで、両群間に有意差はなかった。著明下降、下降を「下降」とみなし、Fisherの直接確率計算法で検定しても有意差はなかった($P_0=0.2963$)。

4. 自覚症状の改善度

投与前と投与7～8週目とを比較して判定した自覚症状の改善度をTable 7に示す。「改善」と「不変・悪化」例について、Fisherの直接確率計算法により検定したが、いずれの症状においても両群間に有意差はなかった。

5. 臨床検査成績

(1)各臨床検査値の推移

投与前、投与4および8週目の血清電解質(Na, K, Cl, Ca, P)、血清尿酸、血清尿素窒素、血清クレアチニン、肝機能検査(GOT, GPT, Al-P)、総蛋白、総コレステロールの変動をTable 8に示す。なお、未測定例数について両群間に有意差はなかった。

1)血清電解質(Na, K, Cl, Ca, P):投与前と比較し、T群は4、8週目とも血清Na, K, Clの有意な低下を示し、H群は8週目の血清Kにおいてのみ有意な低下を示した。T群では4週目血清Pの有意な上昇を示したが、8週目には有意ではなくなった。両群の比較では、8週目の血清Clで、H群に比しT群の下降度は有意に大であった。その他では両群間に有意差はなかった。

2)血清尿酸:投与前と比較し、4週目H群で0.6 mg/dl、T群で0.8 mg/dl、8週目ではH群で1.0 mg/dl、T群で0.9 mg/dlといずれも有意な上昇を示した。その上昇の程度については、いずれの時点においても両群間に有意差はなかった。

3)血清尿素窒素・血清クレアチニン:投与前と比較し、H群は両項目ともいずれの時点においても有意な変動を示さなかったが、T群では4、8週目とも有意な上昇を示した。血清尿素窒素では、H群に比しT群はいずれの時点においてもその上昇度は有意に大であった。血清クレアチニン

Table 7 自覚症状の推移

症 状	薬剤	改 善	不 変	悪 化	検 定*
頭が痛い 頭が重い	H	10	10	2	N.S. ($P_0=0.0529$)
	T	15	2	2	
めまいがする 立ちくらみがする	H	6	2	4	N.S. ($P_0=0.1588$)
	T	8	1	0	
肩や首がこる	H	10	6	3	N.S. ($P_0=1.0000$)
	T	11	5	3	
耳なりがする 耳がきこえにくい 感覚がおかしい	H	2	6	2	N.S. ($P_0=0.5205$)
	T	2	1	1	
よくねむれない	H	6	3	0	N.S. ($P_0=1.0000$)
	T	2	1	1	
いらいらする	H	5	0	1	N.S. ($P_0=0.4643$)
	T	1	0	1	
忘れやすい	H	4	2	0	N.S. ($P_0=0.1026$)
	T	1	5	1	
のぼせる	H	3	2	3	N.S. ($P_0=1.0000$)
	T	1	0	2	
手足がしびれる 手足の動きが不自由 手足がふるえる	H	8	4	0	N.S. ($P_0=0.2203$)
	T	4	6	1	
胃が痛む・胃が重苦しい 胸やけがする 吐きけがする・食欲がない	H	6	5	3	N.S. ($P_0=1.0000$)
	T	4	3	3	
どうきがする・胸ぐるしい いき切れがする 脈がみだれる	H	5	5	2	N.S. ($P_0=0.1212$)
	T	12	4	0	
手足がむくむ 顔がむくむ	H	1	2	2	N.S. ($P_0=1.0000$)
	T	2	0	4	
夜小便におきる 排尿回数がふえて困る	H	5	2	3	N.S. ($P_0=0.6221$)
	T	2	3	2	
なんとなくだるい なんとなく力がぬける	H	0	1	2	N.S. ($P_0=0.4909$)
	T	4	3	2	
筋肉が痛い 筋肉がケイレンする	H	3	0	1	N.S. ($P_0=1.0000$)
	T	3	1	1	
発疹、発赤があった	H	1	2	1	N.S. ($P_0=0.1429$)
	T	4	0	0	

*: Fisher の直接確率計算法 (両側) (改善: 不変, 悪化)

Table 8 臨床検査値の推移

項 目	薬 例 数	週	投与前 ↔ 投与4週後			例 数	週	投与前 ↔ 投与8週後		
			$\bar{X} \pm S.D.$	前値との 比較	二群の比較			$\bar{X} \pm S.D.$	前値との 比較	二群の比較
Na (mEq/l)	H 67	前	142.8 ± 2.7	0.1118	N.S. 1.8863	69	前	142.6 ± 2.6	0.9779	N.S. 1.7763
		4W	142.7 ± 3.4	(0.4360)			8W	142.3 ± 2.6	(0.3562)	
	T 68	前	142.6 ± 2.7	2.4413*		66	前	142.6 ± 2.8	2.8340**	
		4W	141.6 ± 3.4	(0.5067)			8W	141.4 ± 2.8	(0.3174)	
K (mEq/l)	H 67	前	4.1 ± 0.4	1.4121	N.S. 0.3768	64	前	4.1 ± 0.4	3.1005**	N.S. 0.7681
		4W	4.0 ± 0.4	(0.5777)			8W	4.0 ± 0.4	(0.5644)	
	T 68	前	4.1 ± 0.4	2.6616**		66	前	4.1 ± 0.4	3.8589**	
		4W	4.0 ± 0.4	(0.6008)			8W	3.9 ± 0.4	(0.4965)	
Cl (mEq/l)	H 63	前	104.5 ± 4.4	0.2484	N.S. 1.8379	61	前	104.3 ± 4.5	0.8739	N.S. 2.8639**
		4W	104.3 ± 3.2	(0.3181)			8W	104.8 ± 3.0	(0.3779)	
	T 65	前	104.6 ± 3.2	3.3364**		63	前	104.7 ± 3.1	4.0466**	
		4W	103.2 ± 3.9	(0.5038)			8W	103.1 ± 3.3	(0.5213)	
Ca (mg/dl)	H 49	前	9.4 ± 0.7	0.4952	N.S. 0.2860	44	前	9.4 ± 0.7	0.5888	N.S. 0.1917
		4W	9.3 ± 0.7	(0.6568)			8W	9.3 ± 0.7	(0.7235)	
	T 44	前	9.4 ± 0.6	0.2328		45	前	9.4 ± 0.6	0.2256	
		4W	9.4 ± 0.7	(0.6909)			8W	9.4 ± 0.7	(0.4488)	
P (mg/dl)	H 48	前	3.1 ± 0.6	0.8067	N.S. 1.8455	44	前	3.1 ± 0.5	0.4297	N.S. 1.4150
		4W	3.0 ± 0.7	(0.6793)			8W	3.1 ± 0.6	(0.6394)	
	T 46	前	3.1 ± 0.6	2.0965*		48	前	3.1 ± 0.5	1.3584	
		4W	3.3 ± 0.7	(0.5119)			8W	3.3 ± 0.7	(0.2352)	
Uric acid (mg/dl)	♂	H 37	前	6.6 ± 1.5	N.S. 1.5378	34	前	6.4 ± 1.3	6.5694**	N.S. 1.2751
			4W	7.3 ± 1.5			8W	7.7 ± 1.4	(0.6542)	
		T 33	前	6.0 ± 1.4		36	前	6.1 ± 1.4	5.9632**	
			4W	6.7 ± 1.8			8W	7.2 ± 1.7	(0.7851)	
	♀	H 28	前	4.9 ± 1.4	N.S. 2.1528*	26	前	5.0 ± 1.4	2.6839*	N.S. 1.5739
			4W	5.2 ± 1.6			8W	5.7 ± 1.4	(0.5908)	
		T 31	前	5.4 ± 1.6		29	前	5.5 ± 1.7	4.1383**	
			4W	6.2 ± 1.8			8W	6.4 ± 1.9	(0.7867)	
	♂ + ♀	H 65	前	5.8 ± 1.7	N.S. 0.1322	60	前	5.8 ± 1.5	6.4379**	N.S. 0.0743
			4W	6.4 ± 1.8			8W	6.8 ± 1.7	(0.7169)	
		T 64	前	5.7 ± 1.6		65	前	5.9 ± 1.5	7.1909**	
			4W	6.5 ± 1.8			8W	6.8 ± 1.8	(0.7950)	

(Table 8 のつづき)

項 目	薬 劑	例 数	週	投与前↔投与4週後			例 数	週	投与前↔投与8週後			
				$\bar{X} \pm S.D.$	前値との 比 較	二群の比較			$\bar{X} \pm S.D.$	前値との 比 較	二群の比較	
BUN (mg/dl)	H	67	前	15.3± 3.7	2.8073**		64	前	15.1± 3.8	1.2157 (0.5686) N.S.	2.6179**	
			4W	15.3± 3.7				8W	15.6± 3.7			
	T	68	前	16.2± 4.2			2.7603** (0.7437)	67	前	16.1± 4.3		2.9437** (0.5866)
			4W	17.1± 4.1					8W	17.5± 4.5		
Creatinine (mg/dl)	H	67	前	1.0± 0.3	① N.S. 0.1286<3.9130 =F ₁₃₂ ¹ (05)		62	前	1.0± 0.3	0.4191 (0.5103) N.S.	① N.S. 0.7156<3.9170 =F ₁₂₅ ¹ (05)	
			4W	1.0± 0.3				8W	1.0± 0.3			
	T	68	前	0.9± 0.3			2.2926* (0.7686)	66	前	0.9± 0.2		3.7353** (0.7444)
			4W	1.0± 0.3					8W	1.0± 0.2		
GOT (U)	H	67	前	20.6± 8.3	N.S. 0.8972		63	前	20.4± 7.3	1.4644 (0.6450) N.S.	N.S. 0.7230	
			4W	20.9± 8.7				8W	22.3± 13.7			
	T	67	前	22.4± 14.8			0.6773 (0.9330) N.S.	67	前	22.7± 15.3		1.4410 (0.7173) N.S.
			4W	22.9± 16.0					8W	20.8± 10.2		
GPT (U)	H	63	前	15.9± 8.1	N.S. 0.0026		59	前	17.3± 10.2	1.3524 (0.5955) N.S.	N.S. 1.4742	
			4W	16.9± 9.9				8W	19.4± 14.9			
	T	68	前	17.0± 13.3			0.1457 (0.8465) N.S.	64	前	17.7± 13.3		1.1576 (0.5280) N.S.
			4W	16.9± 13.7					8W	16.0± 9.9		
AL-P (KAU)	H	49	前	6.5± 2.3	N.S. 0.0987		47	前	6.6± 2.2	0.2845 (0.8594) N.S.	N.S. 0.4607	
			4W	6.7± 2.3				8W	6.6± 2.2			
	T	47	前	6.6± 2.0			0.3066 (0.8457) N.S.	49	前	7.0± 2.0		1.2968 (0.7602) N.S.
			4W	6.7± 1.9					8W	6.8± 2.0		
Total protein (g/dl)	H	62	前	7.5± 0.6	N.S. 0.2200		57	前	7.5± 0.5	0.4207 (0.6178) N.S.	N.S. 0.3679	
			4W	7.6± 0.6				8W	7.5± 0.5			
	T	63	前	7.5± 0.6			1.4072 (0.4199) N.S.	61	前	7.5± 0.6		0.2303 (0.6582) N.S.
			4W	7.6± 0.7					8W	7.5± 0.5		
Total Cholesterol (mg/dl)	H	62	前	199.6± 43.3	N.S. 0.6813		60	前	201.5± 46.1	0.2021 (0.6704) N.S.	N.S. 0.3334	
			4W	202.1± 38.7				8W	200.7± 38.6			
	T	67	前	205.5± 46.9			0.5383 (0.8512) N.S.	66	前	205.9± 49.4		0.7393 (0.7464) N.S.
			4W	207.1± 45.2					8W	202.9± 39.0		

前値との比較：対応のあるt検定 () 内相関係数

* : P < 0.05 ** : P < 0.01

二群の比較：対応のないt検定 (血清クレアチニンを除く他の項目では、投与前の二群の比較において有意差はなかった。)

①：投与前に有意差がみられたため、2群の比較は共分散分析で行った。

Table 9 増量による臨床検査値への影響

項目	經 過		藥 劑	例数	平均値 ± S.D.	群内比較	群 間 比 較	
Uric acid (mg/dl)	8 週	4 週	H	維	25	6.8 ± 1.9	——	N.S.
				増	31	6.4 ± 1.7	——	
			T	維	40	6.4 ± 1.7	——	
				増	19	7.1 ± 1.9	——	
		8 週	H	維	25	6.7 ± 1.7	N.S. -0.1866	N.S. 2.3819<2.6867=F ₁₁₀ ¹ (.05)
				増	31	7.1 ± 1.6	** 3.8735	
			T	維	40	6.7 ± 1.7	N.S. 1.5335	
				増	19	7.2 ± 2.2	N.S. 0.2291	
Creatinine (mg/dl)	8 週	4 週	H	維	25	1.1 ± 0.3	——	N.S.
				増	33	1.0 ± 0.2	——	
			T	維	42	1.0 ± 0.3	——	
				増	19	0.9 ± 0.2	——	
		8 週	H	維	25	1.1 ± 0.3	N.S. 0.0000	N.S. 1.4958<2.6843=F ₁₁₄ ¹ (.05)
				増	33	1.0 ± 0.3	N.S. -0.6648	
			T	維	42	1.0 ± 0.2	N.S. 0.3920	
				増	19	1.0 ± 0.2	** 3.2493	

群内比較：対応のあるt検定

*：P < 0.05 **：P < 0.01

群間比較：共分散分析

維：治療Ⅰ期、Ⅱ期とも同一用量を維持したもの

増：治療Ⅱ期に増量したもの

については、両群間に有意差はなかった。

4) 肝機能検査：GOT, GPT, Al-P については
いずれの比較においても有意差はなかった。5) 総蛋白・総コレステロール：いずれの比較
においても有意差はなかった。

6) 血液・尿検査等：その他、血液・尿検査項

目にて、いずれの比較においても有意差はなかつた。

(2) 増量による臨床検査値への影響

投与4週目の検査値を基準として8週目の検査
値を投与量別に検討したが、いずれの臨床検査値
においても維持量例は有意な変動を示さなかつた。

Table 10 投与前正常で投与後異常値を示した症例

項 目		H 群						T 群						解析結果 ¹⁾								
		症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		4 週	8 週							
						4 週	8 週					4 週	8 週									
Ka (134mEq/l >)		—	—	—	—	0/67	0/69	—	—	—	—	0/68	0/66	NS	NS							
K (3.5mEq/l >)		G-11	3.8	3.2*	2.8*	4/65 (6.2%)	3/62 (4.8%)	B-07	4.2	3.3*	3.7	2/66 (3.0%)	7/65 (10.8%)	N.S. (P ₀ =0.4403)	N.S. (P ₀ =0.3251)							
		K-11	3.9	3.3*	3.1*			G-08	3.5	3.3*	3.8											
		U-18	3.7	3.2*	3.4*			H-03	4.0	3.9	3.4*											
		Y-17	3.6	3.0*	3.5			J-05	3.7	—	3.4*											
								L-04	3.5	3.6	3.1*											
								R-07	3.5	—	3.3*											
								S-07	4.2	3.9	3.4*											
								T-11	3.5	3.7	3.4*											
								T-12	4.6	3.8	3.1*											
Cl (96mEq/l >)		—	—	—	—	0/62	0/60	H-03	102	95*	98	3/65 (4.6%)	1/63 (1.6%)	N.S. (P ₀ =0.2445)	N.S. (P ₀ =1.0000)							
Uric acid	♀ (6mg/dl <)	D-07	5.0	5.4	6.3*	3/22 (13.6%)	5/20 (25.0%)	B-06	5.6	5.8	6.7*	4/20 (20.0%)	6/19 (31.6%)	N.S. (P ₀ =0.6909)	N.S. (P ₀ =0.7311)							
		G-02	5.0	8.6*	8.5*			D-02	4.9	5.3	7.8*											
		G-09	4.4	4.3	6.1*			F-09	5.8	—	6.7*											
		P-06	4.8	6.9*	7.1*			G-08	5.4	7.1*	6.5*											
		S-08	5.5	7.5*	7.7*			G-10	5.5	6.9*	7.3*											
								N-01	4.5	6.4*	5.1											
								P-03	4.6	5.4	6.4*											
	♂ (8mg/dl <)							S-07	5.0	6.4*	5.9											
		B-05	5.4	9.6*	6.9	9/32 (28.1%)	12/30 (40.0%)	C-01	7.3	10.3*	8.7*	6/28 (21.4%)	7/31 (22.6%)	N.S. (P ₀ =0.7659)	N.S. (P ₀ =0.1737)							
		B-09	6.3	8.3*	9.4*			C-07	7.3	8.2*	9.3*											
		F-02	4.3	8.0	9.7*			H-03	4.6	8.2*	7.9											
		G-11	6.9	8.5*	8.2*			H-07	7.2	8.4*	8.8*											
		G-12	7.1	7.2	8.9*			N-05	7.9	9.5*	9.8*											
		J-10	7.8	9.9*	9.2*			N-06	7.5	8.2*	10.7*											
		K-11	7.4	8.0	8.8*			R-03	6.0	7.5	8.7*											
		K-12	7.8	10.4*	8.7*			R-04	8.0	—	9.1*											
		L-03	5.9	9.0*	—																	
		R-02	4.9	5.5	8.9*																	
		R-05	7.5	8.9*	8.5*																	
		R-08	7.1	5.9	8.7*																	
		U-08	6.6	7.2	8.3*																	
		U-19	6.4	8.5*	8.3*																	
		U-10	6.7	8.9*	6.9																	
		BUN (20mg/dl <)		B-09	17			17	21*							F-06	16.7	17.9	21.3*			
	C-10			20	17			24*			G-05					16.5	19.0	25.0*				

(Table 10 のつづき)

項 目	H 群						T 群						解析結果 ¹⁾	
	症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		4 週	8 週
					4 週	8 週					4 週	8 週		
BUN (20mg/dl<)	W-02 X-08 Y-02 Y-04	20 20 17 14	22* 25* 23* 18	23* 17 17 21*	3/62 (4.8%)	4/60 (6.7%)	G-10 H-03 H-05 L-01 L-05 N-05 P-01 T-05 T-09	17 19 20 15 19 18.7 17.9 20 16	19 26* 15 — 23* 23.3* 22.1* 22* 23*	24* 20 26* 22* 25* 22.9* 14.9 12 31*	6/57 (10.5%)	8/57 (14.0%)	N.S. ($P_0=0.3083$)	N.S. ($P_0=0.2317$)
Creatinine (1.5mg/dl<)	W-09 Y-09	1.2 0.7	1.6* 1.5*	— 1.9*	1/66 (1.5%)	1/60 (1.7%)	— —	— —	— —	— —	0/68 0/66	0/66	N.S. ($P_0=0.4295$)	N.S. ($P_0=0.4762$)
GOT (40U<)	F-02 G-11 G-12 K-12 Y-09	27 32 29 39 28	38 43* 28 37 43*	49* 35 97* 55* 42*	2/65 (3.1%)	4/62 (6.5%)	G-03 G-10 J-05	24 34 20	31 46* —	42* 30 41*	1/66 (1.5%)	2/64 (3.1%)	N.S. ($P_0=1.0000$)	N.S. ($P_0=0.4361$)
GPT (35U<)	B-09 E-06 G-12 K-12 L-02 Y-09	15 23 21 32 30 22	30 36* 25 33 40* 42*	39* — 96* 53* 34 36*	3/62 (4.8%)	4/57 (7.0%)	A-07 G-10 J-04	23 22 27	— 38* 35	39* 21 38*	1/62 (1.6%)	2/60 (3.3%)	N.S. ($P_0=1.0000$)	N.S. ($P_0=0.4310$)
Al-P (10.0U<)	B-05 R-02	8.7 9.7	13.8* 9.8	11.0* 10.8*	1/46 (2.2%)	2/44 (4.5%)	J-05 R-04	9.8 8.1	— —	10.2* 11.5*	0/48 (4.4%)	2/45 (4.4%)	N.S. ($P_0=1.0000$)	N.S. ($P_0=1.0000$)
空腹時血糖値 (120mg/dl<)	—	—	—	—	0/3	0/7	E-07 T-01 T-05	72 114 119	124* 146* 130*	— 108 108				
											3/11 (27.3%)	0/10	N.S. ($P_0=1.0000$)	N.S. ($P_0=1.0000$)

1) 各週におけるH群とT群の比較：Fisherの直接確率計算法（両側）

2) 母数は調べ得た症例で投与前値正常例数，分子（*印）は異常値を示した例数

た。増量例についてはH群で血清尿酸の有意な上昇がみられ，T群では血清クレアチニンの有意な上昇がみられた。これらの変動の程度については4群間に有意差はなかった (Table 9)。その他の検査値では両群とも増量による影響はみられなかった。

(3)投与前正常で投与後異常値を示した症例の検討

血清電解質 (Na, K, Cl), 血清尿酸, 血清尿素窒素, 血清クレアチニン, 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 空腹時血糖値につき投与前正常の値が投与後異常を示した症例をまとめ Table 10 に示

Table 11 投与前値異常例の推移

項 目	H 群						T 群						解析結果 ¹⁾	
	症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		4 週	8 週
					4 週	8 週					4 週	8 週		
Na (134mEq/l>)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
K (3.5mEq/l>)	Q-03	3.3	3.6	3.4	0/2	0/2	L-09	3.1	3.7	—	0/2	0/1	—	—
	W-02	3.3	4.0	3.8			T-06	3.1	3.1	3.3				
Cl (96mEq/l>)	B-10	79	103	102	0/1	0/1	—	—	—	—	—	—	—	—
Uric acid ♀ (6mg/dl<)	B-03	6.5	7.3*	5.6	3/6	2/6	B-07	6.1	8.7*	9.2*	7/11	7/11	N.S. ($P_0=0.6437$)	N.S. ($P_0=0.3348$)
	B-08	9.3	9.4*	7.8			C-03	6.9	8.2*	7.6*				
	C-05	6.4	4.8	7.7*			G-03	8.9	8.3	9.5*				
	C-10	6.1	6.6*	8.0*			H-06	6.4	7.6*	6.8*				
	C-11	6.6	5.4	5.5			Q-11	9.2	9.1	7.8				
	Q-03	7.0	5.4	6.0			T-01	7.5	7.7*	6.9				
							T-05	6.5	8.6*	5.5				
							T-09	7.7	10.1*	11.6*				
							T-11	6.6	6.4	6.8*				
							T-12	7.0	6.6	7.9*				
							X-09	6.4	7.2*	6.0				
	B-10	8.3	8.2	8.3	0/5	2/4	D-08	8.4	9.5*	8.9*	2/4	4/5	N.S. ($P_0=0.1667$)	N.S. ($P_0=0.5238$)
	C-04	8.1	8.0	8.2*			P-08	8.9	8.6	11.0*				
	P-11	9.1	8.9	9.1			G-02	8.2	8.0	6.7				
	Q-05	9.1	8.2	10.0*			R-04	8.0	—	9.1*				
	S-09	11.6	8.1	—			U-02	8.1	8.7*	9.5*				
BUN (20mg/dl<)	J-10	23	21	18	1/5	2/4	C-03	25	26*	20	6/11	2/10	N.S. ($P_0=0.3077$)	N.S. ($P_0=0.5205$)
	K-02	29	16	13			G-03	23	18	23				
	R-05	23	26*	25*			K-03	26.5	20	16				
	S-09	21	14	—			L-04	21	25*	17				
	W-03	23	22	26*			Q-02	21	22*	18				
							Q-04	21	18	21				
							Q-10	22	23*	19				
							T-01	23	24*	21				
							U-07	28	25	32*				
							W-12	22	20	—				
							X-09	20.5	21*	23*				
Creatinine (1.5mg/dl<)	W-02	1.7	1.6	1.7	0/1	0/1	—	—	—	—	—	—	—	—
GOT (40U<)	G-06	44	22	29	0/2	0/1	D-08	103	111*	77	2/2	0/3	—	—
	S-11	56	43	—			L-01	50	—	41				
							P-03	93	96*	31				

(Table 11 のつづき)

項 目	H 群						T 群						解析結果 ¹⁾	
	症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		症例 No.	投与 前	4 週	8 週	例 数 ²⁾		4 週	8 週
					4 週	8 週					4 週	8 週		
GPT (35U<)	F-02	48	40	32	0/1	0/2	D-08	47	56*	38	2/5	1/4	N.S. ($P_0=1.0000$)	N.S. ($P_0=1.0000$)
	S-11	64	—	43			J-09	39	39	59*				
							P-03	96	96	31				
							X-11	38	46*	—				
							Y-05	36	2	4				
Al-P (10.0U<)	F-01	10.3	11.0*	8.9	2/3	1/3	F-09	11.9	—	11.0	1/3	0/4	N.S. ($P_0=1.0000$)	N.S. ($P_0=0.4286$)
	G-02	10.2	11.2*	9.9			G-10	10.3	11.5*	8.0				
	R-08	11.7	10.7	12.9*			H-05	11.0	10.1	8.1				
							H-06	11.8	11.3	11.7				

1) 各週におけるH群とT群の比較：Fisherの直接確率計算法（両側）

2) 分母は調べ得た症例で投与前値異常例数、分子（*印）は血清電解質では投与前に比較してさらに低下した例数、その他の項目ではさらに上昇した例数を示す。

す。

H群では男で血清尿酸の上昇率がT群より高率にみられ、T群では血清Kの低下例および血清尿酸窒素の上昇例がH群より高率にみられたが、いずれの項目においてもH群の異常値を示した頻度とT群のそれとの間に有意差はみられなかった。

なお投与前より異常値を示していた症例の投与期間中の推移をTable 11に示す。血清電解質では投与前に比しさらに低下した症例の頻度、その他の項目についてはさらに上昇した症例の頻度について検討したが、両群間に有意差はなかった。

6. 副作用

主治医により、副作用として記載されたものにつき、症例別にTable 12にまとめた。何らかの副作用のあらわれた症例の頻度はH群で15.3%（13/85）、T群で19.5%（16/82）であったが、両群間に有意差はなかった。なお、副作用により投与を中止した症例はT群の2例で、1例は発疹、他の1例は血圧低下し過ぎたことと関連すると思われる左下肢運動障害により外来通院不能となったためであった。

副作用の種類別にまとめたものがTable 13である。いずれの副作用の頻度においても両群間に

有意差はなかった。頻尿、多尿例の出現頻度はH群7.1%（6/85）、T群3.7%（3/82）でH群に多い傾向であったが、両群間に有意差はなかった。なお増量により頻尿、多尿が生じたと思われる症例はH群の6例中2例であった。

7. 有用性

有用性の判定をされたH群70例、T群62例の結果をTable 14に示す。有害と判定された症例はH群1例（L-03：血清尿酸値の上昇、尿糖（－）から（±）となったため）、T群2例（A-11：重症薬疹のため、L-04：血清K値の低下、血清尿酸値の上昇、尿糖（－）から（＋）となったため）であったが、両群間に有意差はなかった。極めて有用、有用を「有用」としてFisherの直接確率計算法で検定しても、両群間に有意差はなかった（ $P_0=0.2218$ ）。

考 按

降圧剤療法の意義は高血圧性合併症の発生を防ぎ、それによる死亡を減少させ、生命予後を改善することである。今日の降圧剤治療が高血圧性合併症を抑えることに有効なことは二重盲検法によるFreisらの成績⁸⁾⁹⁾によっても確認されている。

Table 12 治療期間中に出現した副作用*

H 群		T 群	
症例No.	症 状 お よ び 経 過	症例No.	症 状 お よ び 経 過
A-08	全身倦怠感（投与1～2週目）、頭痛（投与5～6週目）出現、投与は継続、以後消失	A-01	肩凝り（投与1～2週目）、胸痛（投与3～4週目）出現、投与継続したが、投与6週後には軽快、便秘（投与7週目）出現、投与継続、以後消失
C-11	目の周囲に湿疹（投与4週目）出現、投与は継続、プリンペラン投与1週間で軽快	A-11	蕁麻疹様発疹（投与1週目）出現、以後投与中止、ポララミン、プレドニゾロンで軽快
G-09	軽度の口渇、尿量上昇（投与5～6週目）投与は継続、以後消失	B-07	発汗（投与2週目）、軽度食思不振（投与4週目）出現、投与は継続、以後消失
H-04	胸のもやもや（投与1～2週目）、睡眠不足のためと思われる眼痛、頭痛、嘔吐（投与3～4週目）出現、投与は継続、以後消失	F-06	空腹時胃部不快感（投与7～8週目）出現、投与は継続、以後消失
J-01	軽度多尿傾向（投与1週目）、臨床的に問題になる程度ではなく投与は継続、以後消失	F-09	夜間、胃重（投与1～2週目）出現、投与は継続、以後消失
J-03	軽度頻尿傾向（投与1週目）投与は継続、以後消失	G-08	多尿傾向（投与1週目）、投与は継続、以後消失
J-10	軽度頻尿傾向（投与3週目）投与は継続、以後消失	H-06	注意力低下（投与1～2週目）投与は継続、その2週後には軽快
K-01	軽度口渇（投与初期）出現、投与は継続、以後消失	H-07	胸苦しさ（投与5～6週目）出現、投与は継続、以後消失
N-02	頻尿（投与5～6週目）投与は継続、以後消失	J-05	軽度頻尿（投与5週目）投与は継続、以後消失
W-02	嘔気（投与4週目）、腹部膨満・軟便・動悸（投与5～6週目）出現、投与は継続、以後消失	S-01	血圧低下に関連すると思われる左下肢運動障害（投与5週目）出現、通院不能となり投与中止
Y-02	軽度の顔のむくみ、肩凝り、のぼせ（投与7週目）出現、投与は継続、以後消失	S-10	肩凝り（投与5～6週目）出現、投与は継続、以後消失
Y-04	軽度口渇（投与4、投与7週目）、軽度頻尿（投与7週目）出現、投与は継続、以後消失	U-07	立ちくらみ（投与初期）出現、投与は継続、以後消失
Y-08	肩凝り（投与初期）出現、投与継続したが以後消失	W-12	立ちくらみ（投与初期～数日）出現、投与は継続、以後消失
		Y-03	軽度の動悸（投与4週目）出現、投与は継続、以後消失
		Y-05	耳鳴（投与1～2週目）出現、投与継続、以後軽快
		Y-10	多尿傾向（投与3～4週目）、投与は継続、以後消失

* 主治医により調査表の副作用欄に記載されたもの

〔発現率〕	副作用	あ	り	な	し	Fisherの直接確率計算法（両側）
	薬剤群					
	H 群	13		72		
	T 群	16		66		N.S. ($P_0=0.5423$)

Table 13 副作用（種類別）

項 目	H 群 (85)	例数	T 群 (82)	例数	Fisher の直接確率計算法 (両側)
全身倦怠感	A-08	1		0	N.S. ($P_0=1.0000$)
頭 痛	A-08, H-04	2		0	N.S. ($P_0=0.4972$)
注意力低下		0	H-06	1	N.S. ($P_0=0.4910$)
胸がもやもやする 胸が痛い、胸が苦しい	H-04	1	A-01, H-07	2	N.S. ($P_0=0.6160$)
腹部膨満感、胃部不快感 胃が重苦しい、食思不振	W-02	1	F-06, F-09, B-07	3	N.S. ($P_0=0.3616$)
嘔吐・嘔気	H-04, W-02	2		0	N.S. ($P_0=0.4972$)
軟 便	W-02	1		0	N.S. ($P_0=1.0000$)
便 秘		0	A-01	1	N.S. ($P_0=0.4910$)
たちくらみ		0	U-07, W-12	2	N.S. ($P_0=0.2396$)
のぼせ	Y-02	1		0	N.S. ($P_0=1.0000$)
動 悸	W-02	1	Y-03	1	N.S. ($P_0=1.0000$)
発汗が著しい		0	B-07	1	N.S. ($P_0=0.4910$)
頻 尿	J-03, J-10, N-02, Y-04	4	J-05	1	N.S. ($P_0=0.3678$)
多 尿	G-09, J-01	2	G-08, Y-10	2	N.S. ($P_0=1.0000$)
口 渴	G-09, K-01, Y-04	3		0	N.S. ($P_0=0.2457$)
耳 鳴 り		0	Y-05	1	N.S. ($P_0=0.4910$)
肩 こ り	Y-02, Y-08	2	A-01, S-10	2	N.S. ($P_0=1.0000$)
顔がむくむ	Y-02	1		0	N.S. ($P_0=1.0000$)
発 疹	C-11	1	A-11	1	N.S. ($P_0=1.0000$)
眼が痛い	H-04	1		0	N.S. ($P_0=1.0000$)
左下肢運動障害		0	S-01	1	N.S. ($P_0=0.4910$)

Table 14 有用性の判定

判定 薬剤群	きわめて 有 用	有 用	やや有用	無 用	有 害	判定不能	計	Mann-Whitney の U 検定
H 群	6	29	17	17	1	6	76	N.S. ($Z_0=1.8440$)
T 群	15	23	12	10	2	8	70	

近年 β 遮断剤をはじめ作用機序の異なる種々の降圧剤が開発されつつあるが、とくに食塩摂取量の比較的多いわが国では利尿剤が base としてひろく用いられている。それは利尿降圧剤の降圧作用が緩徐で、経口投与が可能であり、副作用が比較的少なく、長期使用ができ、煩わしい食塩制限を厳格に行わなくてすむこと、耐性を生じにくいこと、他の降圧剤の作用を増強せしめ、それらの量が少なくてすみ、副作用を軽減せしめうることなどによる。利尿剤の中でも thiazide 系薬剤が多く用いられ、今回の標準対照薬とした trichlormethiazide もその代表的なものの1つである。Furosemide などのループ利尿剤は、thiazide に比し腎機能への影響も少なく、腎機能障害を有する患者でも使用可能であり、また糖代謝への影響も少ない¹⁰⁾¹¹⁾とされている。Furosemide はこれまでその強力かつ速効性利尿のため、ともすれば日常生活に支障を来たすことがあり、軽症ないし中等症の本態性高血圧症の通院患者ではあまり用いられず、浮腫を伴ったあるいは thiazide の用いにくい患者に限って使用されるのみであった。

今回、furosemide の強力かつ速効性の利尿作用を緩徐で持続性にした新しい furosemide 持効性製剤 (Hoe 058 R) が開発された。そこで我々は本剤を軽症ないし中等症本態性高血圧症に用いた際の降圧効果、副作用および有用性について、現在国内で広く用いられ、降圧効果も十分検討されている¹²⁾trichlormethiazide を標準対照薬として二重盲検法により多施設共同研究を行った。

Furosemide の1日常用量は 40~80 mg, trichlormethiazide は 2~8 mg である。本試験では前半の4週間は Hoe 058 R 1 カプセル (furosemide にして 40 mg) と trichlormethiazide 2 錠 (4 mg) を対応させ投与し、後半の4週間は前半の4週間で降圧効果不十分な場合常用量の上限である Hoe 058 R 2 カプセル (furosemide にして 80 mg), trichlormethiazide 4 錠 (8 mg) を投与できるようにした。なお Hoe 058 R 1 カプセルを初期投与量とした理由は furosemide の常用量の下限であること、試験開始に先立ち行った open study⁶⁾

で Hoe 058 R 1 カプセルにより平均、収縮期血圧 22 mmHg, 拡張期血圧 9 mmHg の降圧がえられ、臨床降圧がえられる量と判断されたからである。Trichlormethiazide については、通常の初期使用量 4 mg をこれと対応して用いた。

降圧効果の総合判定については、投与前値 (観察期の終りの2回の血圧値の平均) と投与後値 (試験薬投与6週目と8週目の血圧値の平均) との差、すなわち血圧下降度を指標とし、さらに降圧パターンを参考として判断したが両群間に有意差はなかった。2週毎の血圧値でみると拡張期血圧ではいずれの週においても両群間に有意差はなかったが、収縮期血圧および6週目を除く平均血圧ではいずれの週においても H 群に比し T 群の方が有意に下降していた。しかし、両剤とも投与前に比し有意な降圧を示し、緩和な降圧効果がみられ、臨床上有効な降圧効果を示した。

利尿剤の降圧機序はまだ解明されていないが、第一に初期の降圧には水、Na 利尿による循環血漿量および心拍出量の減少が関連していると考えられている。しかし生理食塩水で体液量を増してもその降圧効果が持続することや長期療法を行っているとき血漿量や心拍出量は治療前値にもどるが、血圧下降はそのまま続くことよりこれだけでは説明できない。第二に Na および水の排泄による組織電解質、とくに細動脈壁の Na 含量の低下、細胞内外の Na 濃度差や Na/K 比の変化が血管平滑筋の昇圧物質に対する反応性を変え、末梢抵抗を低下させることも考えられる¹³⁾。Furosemide および thiazide の降圧機序については上述のごとき機序に関して共通していると考えられる。

臨床検査値への影響について、本試験で設定された用量下では Na, K, Cl は T 群では投与前値に比し、4, 8週とも有意に低下し、H 群では8週で K のみ有意に低下した。Na, K はその低下度について両群間に有意差はなかったが、Cl は8週目で H 群に比し T 群では有意に低下した。投与前正常で投与後異常値を示した症例の頻度では両群間に有意差はなかった。特に血清 K 値についてみると、trichlormethiazide 4 mg 投与した meti-

crane との二重盲検試験の報告¹⁴⁾では投与8週後 3.4 mEq/l 以下に低下した例数はT群で 11.1% (5/45) であり、本試験における 10.8% (7/65) と同程度の頻度であり、H群の 4.8% (3/62) に比べると有意差はなかったがやや多い傾向にあった。Furosemide 錠を長期投与した時の血清値への影響に関して、Finnerty ら³⁾は furosemide 80 mg と hydrochlorthiazide 100 mg の二重盲検比較試験において、低K血症の発現率は投与24ヵ月後で hydrochlorthiazide 投与群の 61.5% (16/26) に対し furosemide 投与群では 8.0% (2/26) であったことを報告している。Furosemide 持効性製剤である本剤にこの長期投与試験の結果をそのまま適応できないが、この結果と本試験でもI期の本剤 40 mg 投与4週後では前値に比し、血清K値の有意な低下はなく、80 mg の増量例を含めた8週後ではじめて有意な低下がみられ、一方、T群では 4 mg 投与のI期4週後には血清Kの有意な低下を示し、血清Kへの影響が少ないことは本剤の利点の1つと考えられる。これは主に遠位尿細管に作用する thiazide とヘンレ係蹄の上行脚に作用する furosemide との作用部位の相異が血清K値に対する影響の差をきたしていることも考えられる。Na, Cl についても同様の傾向がみられた。

血清尿酸については従来より両剤とも上昇させるという報告¹⁵⁾があり、本試験の結果も同様であった。しかし痛風症状を訴えたものは両群ともこの期間内には1例もなかった。男女別に尿酸の変動をみると、男では両群とも投与前に比し有意に上昇し、その上昇の程度は両群間に有意差はなかった。一方女では投与4週後、T群(年齢 54.3 ± 11.7 歳)はH群(年齢 56.0 ± 11.1 歳)に比しその上昇度は有意に大きかった。しかし投与前正常で投与後異常値を示した症例については両群間に有意差はなく、血清尿酸値に対する両剤の影響はほぼ同様と考えられている。

血清尿素窒素では平均値の推移でみるとH群ではいずれの時点でも投与前値に比し有意差はないが、T群では有意の上昇を示し、また両群間の比

較でもH群に比しT群は有意に大きかった。

また血清クレアチニンについても、H群では投与前値に比し有意な変動はないが、T群では有意な上昇が認められた。GFR が 20~30 ml/min 以下に低下しているような腎不全を有した高血圧症例に利尿剤を適用する場合、thiazide やK 保持性利尿剤は使用を差し控えるべきとされ¹⁶⁾、従来より furosemide 等のループ利尿剤が使用されてきた¹⁷⁾¹⁸⁾。本試験結果でもT群では正常域内ではあるが、血清尿素窒素、血清クレアチニンが上昇し、H群ではこれらへの影響はみられなかった。

増量による血圧値、臨床検査値への影響について、血圧値では本剤 40 mg は trichlormethiazide 4 mg より降圧効果は少ない傾向であるが、40 mg より 80 mg へ増量することにより、降圧効果は増加した。一方、増量時には血清尿酸値の上昇に注意を払わねばならない。T群では初期用量で既に十分な降圧効果がみられたが、一方、初期用量で血清電解質 (Na, K, Cl) の低下および血清尿酸値、血清尿素窒素値、血清クレアチニン値の上昇もみられている。増量することによりある程度さらに降圧するが、血清クレアチニン値の上昇をきたしたので、増量時には注意する必要がある。

自覚症状の改善度および副作用の発現頻度、種類とも両群間に有意差はなかった。なおH群における頻尿、多尿の出現率は 7.1% (6/85) で、日常生活にとくに支障を来たす程度のものはなかった。小西は従来の furosemide 錠の臨床治験⁴⁾にて、頻尿、多尿のため日常生活に支障を来たすと訴えた症例を 36% (9/25) に認め、またそれほどひどくなくても医師側から問いただすと殆んど全例に頻尿、多尿を認めたと述べている。坪田ら¹⁹⁾は、15.0% (3/20) に多尿を認め1例は投与中止したと述べており、これらと比較すると、本剤では頻尿、多尿は従来のものより著明に軽減されている。また本試験の結果でも trichlormethiazide と比較してもその頻度に有意差はなく、この意味では本剤は、緩徐な持続的に用いる降圧剤として thiazide と同様に使用可能なものと思われる。Furosemide および trichlormethiazide とも国内外に

て既に多年使用されており、その有効性、副作用ともよく知られ、本試験結果でも副作用に関して、その他の点は従来から報告されているものと変わりなかった。

総括ならびに結語

関東地区を中心とする 23 医療施設で外来本態性高血圧症患者を対象とし、furosemide 持効性製剤 Hoe 058 R の降圧効果、副作用および有用性を trichlormethiazide を標準対照薬とし、本剤 40 mg, trichlormethiazide 4 mg を fixed dose として 4 週間、ついで必要によりそれぞれ 80 mg, 8 mg の flexible dose にてさらに 4 週間投与する二重盲検群間比較法により評価し以下の結果を得た。

1) 降圧効果、副作用、自覚症状、臨床検査値などを加味した有用性の判定において、両薬剤間に有意差はなかった。

2) 降圧効果の総合判定において両薬剤間に有意差はなかった。しかし 2 週毎の血圧値の推移でみると、収縮期血圧および 6 週後を除く平均血圧で Hoe 058 R に比し、trichlormethiazide は有意に下降した。拡張期血圧では両薬剤間に有意差はなかった。投与 6, 8 週後では投与 4 週目と比較して、両剤の増量例において有意な降圧がみられ、増量効果が認められた。

3) 自覚症状および副作用について、その頻度は両薬剤間に有意差はなかった。Hoe 058 R による頻尿、多尿は 7 % のみで従来の furosemide 製剤に比し明らかに軽減された。

4) 臨床検査値について、trichlormethiazide では投与 4, 8 週目とも血清 Na, K, Cl の有意な低下および血清尿酸、血清尿素窒素、血清クレアチンの有意な上昇がみられ、Hoe 058 R では投与 8 週目血清 K の有意な低下および投与 4, 8 週目の両時点で血清尿酸の有意な上昇がみられた。血清尿素窒素および血清クレアチニンは trichlormethiazide ではいずれの時点においても有意な上昇がみられたが、Hoe 058 R では有意な上昇なく、血清尿素窒素は両群間の比較でもその上昇は前者

に大であった。増量により Hoe 058 R では血清尿酸の有意な上昇、trichlormethiazide では血清クレアチニンの有意な上昇がみられた。

以上より、Hoe 058 R は血清電解質および腎機能への影響の少ない薬剤で、緩徐な利尿降圧剤として有用な薬剤と考えられる。

なお本論文の記述は増山善明が担当した。

Hoe 058 R はヘキストジャパン株式会社、trichlormethiazide は塩野義製株式会社より提供された。

文 献

- 1) Wertheimer L., Finnerty F. A. Jr. et al.: Arch. Intern. Med., **127**: 934 (1971).
- 2) Anderson, J. and Nievel, J. G.: Clinical Trials Journal, **14**: 119 (1977).
- 3) Finnerty F. A. Jr., Maxwell M. H. et al.: Angiology, **28**: 125 (1977).
- 4) 小西泰: 基礎と臨床, **5**: 1504 (1971).
- 5) 海老原昭夫: 第 52 回日本薬理学会総会要旨集, 128 (1979).
- 6) 前田貞亮ほか: 現代の診療, **21**: 1235 (1979).
- 7) 東大 3 内科高血圧研究会: 最新医学, **22**: 2027 (1967).
- 8) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: JAMA, **202**: 1028 (1968).
- 9) Ibid: JAMA, **213**: 1143 (1970).
- 10) Schaefer H. F.: Med. Welt, (Berl.) **16**: 922 (1964).
- 11) Königstein R. P.: Wien. Klin. Wschr., **77**: 93 (1965).
- 12) 寺沢富士夫ほか: 日本老年医学会雑誌, **12**: 235 (1975).
- 13) Heimsoth, V. H.: Münch. med. Wschr., **117**: 1199 (1975).
- 14) 阿部裕ほか: 医学のあゆみ, **98**: 742 (1976).
- 15) 関頭: 治療, **59**: 47 (1977).
- 16) 猿田享男: 治療, **59**: 31 (1977).
- 17) 高橋壮一郎ほか: 現代の診療, **19**: 103 (1977).
- 18) 飯田喜俊ほか: 日本腎臓学会誌, **8**: 641 (1977).
- 19) 坪田元記ほか: 広島医学, **30**: 466 (1977).