本態性高血圧における年齢とCa拮抗薬の有 用性—Diltiazem 二重盲検試験の検討—

蔵 本 築^{*1} 渡 辺 務^{*2} 池 田 正 男^{*3}

(受付: 1985年6月11日)

Antihypertensive Effect of a Calcium Entry Blocker as Related to Age — Double-blind Trial Using Diltiazem —

Kizuku KURAMOTO^{*1} Tsutomu WATANABE^{*2}
and Masao IKEDA^{*3}

^{*1} Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

^{*2} The Third Department of Internal Medicine, Aichi Medical
College

^{*3} National Cardiovascular Center

The antihypertensive effect of a calcium entry blocker, diltiazem (Herbesser[®]), was evaluated in different age groups by using a double-blind group comparison method. In a monotherapy study, 57 patients were divided into a group of 25 younger patients aged less than 59 years (50.4 years on the average) and a group of 32 older patients aged more than 60 years (66.3 years on the average). In a study of combined therapy with diuretics, 119 patients were divided into three groups; 40 younger patients in their thirties and forties (average age 41.7 years), 45 middle-aged patients in their fifties (average age 54.3 years) and 34 older patients aged more than 60 years (average age 64.1 years). Diltiazem 90 to 180 mg per day was used for 12 weeks in both studies.

Antihypertensive effects (blood pressure falling 20/10 mmHg or more) were observed in 83.3% of the younger patients and 66.7% of the older patients in monotherapy, showing significant difference ($P < 0.05$). In combined therapy, antihy-

^{*1} 東京都養育院付属病院内科

〒173 東京都板橋区栄町 35-2

^{*2} 愛知医科大学第三内科

^{*3} 国立循環器病センター内科

pertensive effects were observed in 81.1% of the younger patients, in 76.3% of the middle-aged patients, and in 71.9% of the older patients, showing no significant difference in each age group. Blood pressure decreased from 176.3/102.7 mmHg to 149.1/85.0 mmHg in the younger patients, and from 174.8/97.7 mmHg to 157.7/86.2 mmHg in the older patients on monotherapy. In the combined therapy, blood pressure decreased from 169.8/108.5 mmHg to 145.2/93.4 mmHg in the younger patients, from 173.3/102.5 mmHg to 147.4/89.1 mmHg in the middle-aged patients, and from 175.4/101.5 mmHg to 149.7/88.9 mmHg in the older patients. The decrease in blood pressure was not significantly different in each age group. Heart rate was lowered slightly in the younger patients, but did not change in the older patients in either monotherapy or combined therapy.

The incidence of side effects was 12.0% in the younger patients and 15.6% in the older patients on monotherapy, while the incidence for combined therapy was 14.0% in the younger patients, 10.9% in the middle-aged patients and 11.0% in the older patients. Laboratory data revealed no significant changes in either monotherapy or combined therapy in each age group.

The results indicated that the Ca entry blocker, diltiazem, has usefulness (useful or above) at 80.0% in the younger patients and 76.3% in the older patients on monotherapy, while the rates for combined therapy were 81.1% in the younger patients, 76.3% in the middle-aged patients, and 71.9% in the older patients. There was also no significant difference between age groups in either therapy. The Ca entry blocker, diltiazem, seemed to be equally useful for the treatment of both older and younger patients with essential hypertension.

Key words : age and antihypertensive effect, Ca entry blocker, diltiazem

老年者高血圧には中壮年の高血圧と異なる特徴が見られるが、老年者に多い収縮期高血圧も拡張期高血圧と同様、動脈硬化を促進し、脳・心合併症を増加させることが示されている¹⁾²⁾。また、老年者の高血圧を適切に治療することによりこれらの合併症発生が防止されることも明らかとなった³⁾⁴⁾⁵⁾。

Bühler ら⁶⁾は降圧剤の選択に renine profiling の有用なことを示し、高レニンまたは若年者では β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が著明な降圧を示すが、低レニンまたは老年者では Ca 拮抗薬、利尿薬が有効であるとしている。そ

こで我が国で開発され、現在高血圧、虚血性心疾患に広く用いられている diltiazem の降圧薬としての有用性が老年者と若・壮年者間で異なるか否かを検討した。対象としては diltiazem (Herbesser[®]) の本態性高血圧に対する単独および併用二重盲検試験⁷⁾⁸⁾の成績のうち、diltiazem が用いられたものを用い、老年者と若・壮年者に分けて再検討を行った。

対象および方法

対 象

単独投与群は軽症・中等症の本態性高血圧を対

象とした diltiazem と reserpine との二重盲検試験⁷⁾, 併用投与群は thiazide 剤を基礎薬とした diltiazem と propranolol との二重盲検試験⁸⁾のうち, diltiazem が投与された 176 例を解析対象とした。

単独投与試験は昭和 54 年 10 月より昭和 55 年 9 月まで 14 施設で, また併用投与試験は昭和 54 年 10 月より昭和 55 年 8 月まで全国 57 施設で実施された。

単独投与群 (以下単独群) は 57 例で, 59 歳以下の壮年者 25 例 (34 歳~59 歳, 平均 50.4 歳), 60 歳以上の老年者 32 例 (60~76 歳, 平均 66.3 歳)

である。一方, 併用投与群 (以下併用群) は 119 例で, 49 歳以下の若年者 40 例 (29 歳~49 歳, 平均 41.7 歳), 50 歳代の壮年者 45 例 (50 歳~59 歳, 平均 54.3 歳), 60 歳以上の老年者 34 例 (60 歳~78 歳, 平均 64.1 歳) であった。

両群の性別, 高血圧の重症度, 観察期血圧, 脈拍数について患者背景の例数分布を Tab. 1 に示したが, 併用群の性別と拡張期血圧の分布に偏りがみられたほかは両群の各年齢間に差はみられなかった。

方 法

単独投与試験および併用投与試験ともに dil-

Tab. 1 患者背景の分布

(mean±S.D.)

		単 独 投 与 群			併 用 投 与 群				
年 齢		≤ 59 34~59 (50.4±6.6)	60≤ 60~76 (66.3±4.9)	検定	≤ 49 29~49 (41.7±6.9)	50~59 50~59 (54.3±3.1)	60≤ 60~78 (64.1±3.3)	検定	
層別項目	男	10	10	N.S.	24	14	17	p<0.05	
	女	15	22		16	31	17		
性 別	W H O	1 期	12	N.S.	—————				
	2 期	9	17						
	3 期	1	3						
	東大・三内	軽 症	—————			34	34	24	N.S.
	中等症				6	10	10		
高血圧重症度		重 症					1		N.S.
	~159mmHg				7		1		
	160~169	11	13	15	21	15			
	170~179	5	10	12	11	8			
	180~189	2	4	3	4	5			
	190~199	4	2	2	4	2			
	200~	3	3	1	5	3			
平均 値	176.6±15.9	175.9±13.9	169.0±11.4	175.8±16.6	175.1±15.4				
収 縮 期 血 圧	~89 mmHg		1	N.S.	1		1	p<0.01	
	90~99	10	21		7	15	13		
	100~109	13	9		11	18	16		
	110~119	2	1		15	11	3		
	120~				6	1	1		
	平 均 値	101.0±5.9	98.6±6.9		108.0±9.4	104.2±7.1	101.5±8.9		
拡 張 期 血 圧	~129mmHg	16	25	N.S.	20	30	24	N.S.	
	130~139	7	5		16	8	8		
	140~	2	2		4	7	2		
	平 均 値	126.2±8.2	124.3±7.7		128.0±9.0	128.1±9.0	126.0±9.9		
平 均 血 圧	~69 拍/分	4	7	N.S.	5	12	9	N.S.	
	70~79	8	16		21	16	14		
	80~	11	9		14	17	11		
	不 明	2							
	平 均 値	81.5±14.3	76.7±12.7		78.8±10.1	73.8±9.5	76.5±11.3		

tiazem 30 mg 錠を用いて、多施設二重盲検群間比較試験を行った。観察期は単独試験4週間、併用投与試験4～6週間とし、治療期は両試験とも12週間とした。

Diltiazemの投与方法は観察期において単独群では他の降圧薬を全て中止し、併用群では基礎降圧薬であるサイアザイド系利尿薬のみを投与し、この間に血圧の経過を観察した。治療期は、単独群では4週間ずつの3期（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ期）に分けて、Ⅰ期は3錠/日のfixed dose、Ⅱ～Ⅲ期は3錠～6錠/日のflexible doseとし、効果不十分の場合に3錠から6錠へと増量を可能にした。一方、併用群では6週間ずつの2期（Ⅰ，Ⅱ期）に分けて、Ⅰ期は3錠/日のfixed dose、Ⅱ期は3錠～6錠/日のflexible doseとして単独群と同様に効果不十分の場合に増量を可能とした。

なお、併用群の基礎降圧薬であるサイアザイド薬は観察期、治療期を通じてその種類、用法・用量を変更することなく投与することとした。

検査項目：“降圧薬の臨床評価方法のガイドライン”⁹⁾に従って全試験期間中、原則として2週間ごとに血圧と脈拍数を測定し、同時に自覚症状、副作用、服用状況の問診を実施した。

また、心電図、胸部X線、尿検査、血液検査、血液生化学検査などを観察期と治療期終了時に行い、試験薬の影響を調査した。

効果判定：降圧効果は観察期の最終2時点の血圧平均値を基準とし、これと治療各期（単独群Ⅰ～Ⅲ期、併用群Ⅰ～Ⅱ期）における最終2時点の血圧の平均値を比較し、その差を“降圧薬の臨床評価方法のガイドライン”⁹⁾の基準により7段階に分類して行った。判定は収縮期血圧、拡張期血圧について行い、両者の判定が一致しない場合は平均血圧を用いて判定した。

安全度：副作用の内容と程度を考慮し、単独群では、①全く安全である、②少し異常はあるが服用継続可能、③処置して服用継続可能、④服用中止により副作用消失、⑤服用中止したが副作用は残る、の5段階に、また、併用群ではその副作用が臨床上①全く問題がない、②やや問題がある、

③問題がある、④きわめて問題がある、の4段階にそれぞれ分類して判定した。

有用度は両群ともに①きわめて有用、②有用、③やや有用、④無用（どちらともいえない）、⑤やや好ましくない、⑥好ましくない、⑦使用禁止、⑧判定不能、の8段階に分類して判定した。

データの解析方法：患者の背景分布の比較は χ^2 検定を用い、血圧値および脈拍数の変動は対応のあるt検定を、また、降圧効果、安全度および有用度の判定比較にはWilcoxon順位和検定、Kruskal-Wallis検定を行った。有意水準は両側5%とした。

なお、降圧効果、有用度の検定に当たっては判定不能は除いて行った。

成 績

1. 降圧効果

単独群と併用群の主治医判定による降圧効果をFig. 1, 2に示した。

単独群の下降以上の有効率は治療Ⅰ期で壮年者36.0%（9/25）と老年者29.0%（9/31）、治療Ⅱ期で壮年者62.5%（15/24）と老年者50.0%（14/28）、治療Ⅲ期で壮年者83.3%（15/18）と老年者66.7%（16/24）であり、治療Ⅲ期において壮年者の降圧が老年者より有意に優れていた（ $P<0.05$ ）。

一方、併用群の各年齢間における降圧効果は治療Ⅰ期で若年者40.0%（16/40）、壮年者61.0%（25/41）、老年者48.5%（16/33）、また治療Ⅱ期で若年者81.1%（30/37）、壮年者76.3%（29/38）、老年者71.9%（23/32）であり、各治療期における各年齢間の降圧効果には有意差は認められなかった。

なお、diltiazemの最終平均投与量はTab. 2に示す如く、単独群では壮年者151.2 mg/日、老年者143.4 mg/日と年齢間に差を認めなかった。併用群では若年者157.5 mg/日、壮年者126.0 mg/日、老年者137.7 mg/日であり、若年者と壮年者の最終平均投与量に有意差（ $P<0.01$ ）を認めた。

Fig. 1 単独投与群の降圧効果.

2. 血圧値, 脈拍数の変動

単独群, 併用群における血圧完全測定例について各期の血圧値, 脈拍数の変動を Fig. 3 に示した.

1) 血圧値

単独群の完全測定例は 32 例で, 壮年者 14 例, 老年者 18 例であった. 収縮期血圧は壮年者で観察期 0 週 176.3 mmHg から 4 週 163.0 mmHg (血圧下降度 13.3 mmHg), 8 週 152.0 mmHg (24.3 mmHg), 12 週 149.1 mmHg (27.1 mmHg) に, 老年者では 0 週 174.8 mmHg から 4 週 159.7 mmHg (15.1 mmHg), 8 週 154.7 mmHg (20.1 mmHg), 12 週 157.7 mmHg (17.1 mmHg) にと, いずれも有意な下降を示した ($P < 0.01$).

また, 拡張期血圧は, 壮年者で 0 週 102.7 mmHg から 4 週 98.0 mmHg (4.7 mmHg), 8 週

88.1 mmHg (14.6 mmHg), 12 週 85.0 mmHg (17.7 mmHg) に, 老年者では 0 週 97.7 mmHg から 4 週 90.9 mmHg (6.8 mmHg), 8 週 85.4 mmHg (12.2 mmHg), 12 週 86.2 mmHg (11.4 mmHg) にと, いずれも有意に下降した ($P < 0.01$).

血圧下降度についてみると収縮期血圧, 拡張期血圧とも壮年者, 老年者間に有意差はみられなかった.

併用群の血圧完全測定例は 92 例であり, その内訳は若年者 30 例, 壮年者 32 例, 老年者 30 例であった. 収縮期血圧は若年者で 0 週 169.8 mmHg から 6 週 155.4 mmHg (14.5 mmHg), 12 週 145.2 mmHg (24.6 mmHg) に, 壮年者で 0 週 173.3 mmHg から 6 週 152.3 mmHg (21.0 mmHg), 12 週 147.4 mmHg (25.8 mmHg) に, 老年者で 0 週 175.4 mmHg から 6 週 152.5

Fig. 2 併用投与群の降圧効果.

Tab. 2 Diltiazem 投与量

増量の有無 年 齢	単 独 投 与 群		併 用 投 与 群		
	≤ 59	60 ≤	≤ 49	50 ~ 59	60 ≤
有 り	17 (68%)	19 (59%)	30 (75%)	18 (40%)	18 (53%)
無 し	8 (32%)	13 (41%)	10 (25%)	27 (60%)	16 (47%)
最終平均投与量 (mg/日)	151.2 ± 42.9	143.4 ± 45.0	157.5 ± 39.6	126.0 ± 44.7	137.7 ± 45.6

N.S.

p < 0.01

N.S.

N.S.

Scheffeの方法による多重比較
(一元配置分散分析 p < 0.01)

Fig. 3 血圧，脈拍の変動.

Tab. 3 安全度

① 単独投与群

判定 年齢	全く安全である	少し異常はあるが服用継続可能	処置して服用継続可能	服用中止により副作用消失	服用中止し副作用は残る	計	安全率 (%)	Wilcoxonの順位和検定
≤59	22	3				25	88.0	$Z_0 = 0.453$ N.S.
60≤	27	3	1	1		32	84.4	

② 併用投与群

判定 年齢	なし	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	極めて問題がある	計	安全率 (%)	Kruskal-Wallisの検定
≤49	37	4	1	1		43	86.0	$\chi^2_0 = 0.20$ N.S.
50~59	41	3	2			46	89.1	
60≤	32		3	1		36	88.9	

Tab. 4 単独投与群の臨床検査値

		59 歳 以 下				60 歳 以 上			
		例数	0 週	12 週	検定	例数	0 週	12 週	検定
白 血 球 (/mm ³)	19	6763±1523	6416±1171	NS	25	6392±1684	6712±1809	NS	
赤 血 球 (×10 ⁴ /mm ³)	19	462±30	460±37	NS	25	433±52	445±45	NS	
血 小 板 (×10 ⁴ /mm ³)	9	18.8±7.8	18.8±7.4	NS	13	14.0±11.7	14.9±11.6	NS	
ヘモグロビン (mg/dl)	18	12.9±3.1	13.1±3.3	NS	24	10.9±5.2	11.1±5.3	NS	
ヘマトクリット (%)	19	39.2±9.3	39.3±9.5	NS	25	32.9±15.4	33.8±15.6	NS	
G O T (U)	20	21.7±8.4	22.2±10.7	NS	26	21.9±8.4	21.5±8.8	NS	
G P T (U)	20	14.7±6.0	16.4±9.1	NS	26	14.8±10.7	14.7±9.5	NS	
A L P (KA-U)	19	7.1±3.3	7.5±3.9	NS	18	7.3±3.0	7.6±3.1	NS	
B U N (mg/dl)	20	12.9±4.0	13.8±4.2	NS	26	13.6±7.4	13.5±6.9	NS	
クレアチニン (mg/dl)	19	0.87±0.28	0.86±0.26	NS	25	0.85±0.46	0.85±0.44	NS	
尿 酸 (mg/dl)	18	4.4±1.4	4.3±1.4	NS	25	4.0±2.0	3.8±1.8	NS	
Na (mEq/L)	20	141.8±2.5	141.3±2.0	NS	26	142.4±2.0	141.0±3.1	p<0.05	
K (mEq/L)	20	3.8±0.9	3.8±0.9	NS	26	3.3±1.5	3.4±1.5	NS	
Cl (mEq/L)	20	103.2±2.8	104.1±3.2	NS	26	104.1±3.4	104.0±3.4	NS	
総コレステロール (mg/dl)	19	212.0±50.7	203.1±39.5	NS	24	225.3±52.3	222.4±42.9	NS	
血 糖 (mg/dl)	5	103.8±13.1	91.2±6.7	NS	12	111.1±29.3	118.8±29.7	NS	
C T R (%)	19	51.3±4.9	50.8±4.7	NS	24	54.2±6.1	53.5±5.7	p<0.01	

mmHg (22.9 mmHg), 12 週 149.7 mmHg (25.7 mmHg) にとそれぞれ有意に下降した ($P<0.01$).

一方, 拡張期血圧は若年者は 0 週 108.5 mmHg から 6 週 100.0 mmHg (8.5 mmHg), 12 週 93.4 mmHg (15.1 mmHg) に, 壮年者は 0 週 102.5 mmHg から 6 週 91.4 mmHg (11.1 mmHg), 12 週 89.1 mmHg (13.4 mmHg) に, 老年者は 0 週 101.5 mmHg から 6 週 89.5 mmHg (11.9 mmHg), 12 週 88.9 mmHg (12.6 mmHg) にとそれぞれ有意に下降した ($P<0.01$).

血圧下降度は観察期血圧の高い程大であったが, 各年齢群間の降圧度には差を認めなかった.

2) 脈拍数

両群の完全脈拍測定例の変動を Fig. 3 に示した. 単独群では壮年者は観察期 85.8±4.2 から治療期終了時に 77.6±2.6 拍/分と有意の低下 ($P<0.05$) を示したが, 老年者では 75.3±2.6 から 72.4±2.1 拍/分と有意の変動を示さなかった. 併用群では若年者は観察期 79.6±1.9 から治療期終了時に 73.6±1.8 拍/分と有意の低下 ($P<0.01$) を示したが, 壮年者では 74.5±1.6 から 71.6±1.4 拍/分に, また, 老年者では 76.5±2.4 から 74.4±1.5 拍/分といずれも有意の変動を示さなかった.

Tab. 5 併用投与群の臨床検査値

	49 歳 以 下				50 ～ 59 歳				60 歳 以 上			
	例数	0 週	12 週	検定	例数	0 週	12 週	検定	例数	0 週	12 週	検定
白 血 球 (/mm ³)	36	6253±1102	6450±1864	NS	35	6123±1695	6194±1811	NS	32	6556±1427	6431±1539	NS
赤 血 球 (×10 ⁴ /mm ³)	36	481±45	480±52	NS	35	462±49	462±44	NS	32	449±38	435±53	NS
ヘモグロビン (mg/dl)	36	14.9±1.9	14.7±1.7	NS	34	14.0±1.7	14.2±1.5	NS	31	14.0±1.2	13.9±1.5	NS
ヘマトクリット(%)	35	43.8±4.4	43.6±5.1	NS	34	42.0±4.5	42.2±4.3	NS	31	42.2±3.8	41.5±3.7	NS
G O T (U)	35	23.8±12.1	23.3±12.8	NS	36	25.8±11.3	24.2±13.2	NS	32	21.6±8.4	21.3±6.0	NS
G P T (U)	33	19.0±11.3	17.3±12.1	NS	36	21.4±15.2	18.8±12.3	NS	32	16.0±8.5	15.5±6.6	NS
A L P (KA-U)	24	8.7±9.4	8.1±9.5	NS	19	7.3±1.9	6.7±1.9	NS	21	6.2±2.1	6.3±1.9	NS
B U N (mg/dl)	33	14.9±2.9	15.7±3.3	NS	36	15.5±3.2	16.3±2.5	NS	32	17.3±5.0	17.6±4.7	NS
クレアチニン (mg/dl)	33	1.05±0.18	1.06±0.22	NS	36	1.03±0.31	1.03±0.27	NS	32	1.10±0.35	1.11±0.27	NS
尿 酸 (mg/dl)	33	5.7±1.5	5.6±1.5	NS	35	5.7±1.6	5.7±1.6	NS	30	6.1±1.5	5.8±1.2	NS
Na (mEq/L)	35	140.5±3.8	141.2±2.1	NS	36	141.7±3.2	142.1±3.1	NS	32	142.7±3.8	142.6±3.5	NS
K (mEq/L)	35	4.0±0.3	4.1±0.8	NS	36	4.1±0.5	4.0±0.4	NS	32	4.1±0.4	4.1±0.5	NS
Cl (mEq/L)	33	102.7±4.4	101.4±2.9	NS	36	102.8±3.1	103.0±3.5	NS	30	102.4±4.2	103.0±3.8	NS
総コレステロール(mg/dl)	34	192.2±34.2	193.4±35.1	NS	35	221.6±45.5	225.2±39.4	NS	29	221.2±44.8	214.9±43.3	NS
血 糖 (mg/dl)	24	93.1±10.2	91.5±11.1	NS	22	93.7±10.9	92.7±14.3	NS	11	93.6±7.0	94.6±8.5	NS
C T R (%)	32	48.3±3.6	47.4±3.4	p<0.01	37	51.9±5.1	51.3±4.4	NS	30	52.3±5.8	51.5±5.2	NS

しかし、両群の年齢間における脈拍数の変動にはいずれも有意な差は認められなかった。

3. 安全度

単独群、併用群の安全度を Tab. 3 に示した。

副作用の発現頻度は単独群では壮年者が 25 例中 3 例 (12.0%)、老年者が 32 例中 5 例 (15.6%) であり、両者間に有意な差は認められなかった。

一方、併用群の副作用発現頻度は若年者 43 例中 6 例 (14.0%)、壮年者 46 例中 5 例 (10.9%)、老年者 36 例中 4 例 (11.1%) で、3 者間の安全度には有意な差は認められなかった。

単独群では老年者でめまい、後頭部しめつけ感の 1 例は減量により消失し、皮疹の 1 例は中止で消失した。他はいずれも処置せずに軽快した。

併用群では若年者の胃部不快感、目の充血各 1 例はそれぞれ投与中止、点眼により、老年者の心窩部重苦感 1 例は減量により軽快した。他はいず

れも処置を要しなかった。

Diltiazem 投与前後の主な検査値の変動を Tab. 4, 5 に示した。単独群では老年者の Na, CTR が僅かに低下し、併用群で若年者の CTR の軽度減少した他は検査値に変動を認めなかった。

4. 有用度

単独群と併用群の有用度を Fig. 4 に示した。

単独群では有用以上が壮年者で 25 例中 20 例 (80.0%)、老年者で 31 例中 19 例 (61.3%) であり、両年齢間に差は認められなかった。

併用群の有用度は治療Ⅰ期で若年者 40 例中 16 例 (40.0%)、壮年者 41 例中 26 例 (63.4%)、老年者 33 例中 17 例 (51.5%) であり、治療Ⅱ期では若年者 37 例中 30 例 (81.1%)、壮年者 38 例中 29 例 (76.3%)、老年者 32 例中 23 例 (71.9%) となり、各年齢とも投与期間の延長、投与量の増加につれて高い有用度を示した。また、治療Ⅰ、

Fig. 4 有用度.

II期とも各年齢間の有用度には有意差を認めなかった。

考 察

Ca拮抗薬 diltiazem の本態性高血圧に対する二重盲検試験の成績を年齢別に検討し、降圧効果は単独投与では壮年者が老年者より優れていたが、併用投与では若年、壮年、老年者間に差を認めず、またその有用性は単独、併用投与共各年齢間に有意差を認めず、Ca拮抗薬 diltiazem は各年齢の高血圧に同様に有用であることが示された。また、副作用も各年齢間に差を認めず、臨床検査値にも著明な変動はみられなかった。

血清 Ca と血圧の相関について Kesteloot ら¹⁰⁾ は9321人のベルギー人男性の疫学的調査から両者の間に正相関を認め、Na制限をすることによりその勾配が急峻になることを示した。また、24時間尿中 Ca 排泄量と血圧との相関も認められている。また、Bianchetti ら¹¹⁾ は Ca と血圧調節について、Ca 注入による血清 Ca の1~3.1 mg/dl

の上昇に伴って収縮期血圧、ノルエピネフリン、エピネフリンの上昇を認め、境界域高血圧では正常血圧に比して低い Ca 濃度の上昇で血圧、カテコールアミン増加がみられることを示した。しかし Ca レベルを上昇させてもノルエピネフリン、アンジオテンシン II に対する昇圧反応は不変であった。Ca 負荷は交感神経の機能を高めるが心・血管系の反応は変化させないということである。一方、Ca 拮抗薬 nifedipine は交感神経機能は変化させないがノルエピネフリン昇圧反応を低下させることを認めた。

Bühler¹²⁾ は年齢が高血圧の進展、重症度に重要な役割を果たし、若年者では交感神経調節は β 受容体機能亢進による心拍量増大、血漿レニン活性増加から次第に α 受容体による血管収縮性に傾き、細胞内 Na, Ca の増加を来すようになると説明している。これが薬物療法の面でも応用され、若年では β 遮断薬か変換酵素阻害薬が有用であり、老年者では利尿薬、Ca 拮抗薬が用いられ、Ca 拮抗薬と β 遮断薬は新しい基礎降圧薬となり

うること、また、この両者は同時に虚血性心疾患に対する心保護薬にもなりうることを提唱した。確かに老年者では血漿レニン活性は低下し、ノルアドレナリンが増加することは確立されており¹³⁾、renin profiling からの説明は理論的である。事実 Bühler ら⁶⁾と共に Bolli ら¹⁴⁾も 104 人の高血圧を対象に verapamil と nifedipine を用い、両者が同等の降圧を示すと共に降圧の程度は投与前血圧と $P < 0.001$ 、年齢と $P < 0.01$ の正相関を、血漿レニン活性と $P < 0.01$ の逆相関を示し、老年者、低レニン例には Ca 拮抗薬は利尿薬に代って第一選択薬になり得ることを示した。Hornung ら¹⁵⁾も Ca 拮抗薬 verapamil が propranolol と同等な降圧を示すことから β 遮断薬の使えない症例の初期治療に用い得ることを示している。我々の成績は併用投与では若年、壮年、老年の 3 群の間で降圧効果、有用性とも差を認めず、単独投与では降圧効果は若年群に大であったが有用性は両年齢間に差を認めなかった。我々の対象は本態性高血圧に対する Ca 拮抗薬 diltiazem の有用性を検討した成績の分析であり、20 歳代の若年者は含まれていないが、30 歳以上の高血圧に対する diltiazem の有用性については年齢による差を認めなかった。

年齢による降圧剤の有用性の差異について、利尿薬については triamide の二重盲検試験の解析¹⁶⁾では降圧効果、有用性とも老年者が壮年者に比して有意に大であった。Niarchos, Laragh¹⁷⁾は利尿薬の降圧効果と治療前レニン活性の間に $r = -0.50$ の相関を認め、低および正レニン群で降圧効果が大きかった。一方、変換酵素阻害薬 captopril の二重盲検試験の解析¹⁸⁾では降圧効果、有用性とも単独投与では老年者で低値を示したが、利尿薬との併用投与では、若年、壮年、老年者間に差がみられなかった。従って、一般的に利尿薬は老年者に、変換酵素阻害薬は若年者に降圧効果が大きいといえよう。 β 遮断薬について Niarchos ら¹⁹⁾、Bühler ら²⁰⁾は降圧効果が高レニン、正レニン群で高く、低レニンでは低いことを示し、後者は renin profile と年齢との関連から

加齢と共に β 遮断薬の効果が減弱することを示している。しかし、我々の bunitrolol, propranolol 二重盲検試験の年齢による有用性の比較では老年者、壮年者間に差を認めなかった²¹⁾。従って、少なくとも日本人においては β 遮断薬、Ca 拮抗薬の有用性に年齢的差異は認められないといえよう。

臨床上、老年者高血圧の降圧治療には副作用のない穏やかな降圧薬を用い、ゆっくりとした降圧をすることが望ましい。また、老年者に多い脳・心合併症予防の見地からも Ca 拮抗薬は老年者に適した降圧薬といえる。

結 論

本態性高血圧に対する Ca 拮抗薬 diltiazem (Herbesser[®]) 1 日 90~180 mg 投与の有用性を老年者と若・壮年者間で二重盲検法により比較検討した。単独投与群は 59 歳以下の壮年者 25 例(平均 50.4 歳)と 60 歳以上の老年者 32 例(平均 66.3 歳)であり、利尿薬併用投与群は 49 歳以下の若年者 40 例(平均 41.7 歳)、50 歳代の壮年者 45 例(平均 54.3 歳)および老年者 34 例(平均 64.1 歳)である。

降圧効果(20/10 mmHg 以上下降)は単独群では壮年者 83.3%、老年者 66.7%であり壮年者の方が有意に優れていた。併用群では若年者 81.1%、壮年者 76.3%、老年者 71.9%で、各年齢間に差を認めなかった。

脈拍数は単独群の壮年者、併用群の若年者で低下を示したが、老年群では変化を認めなかった。

副作用は単独群の壮年者で 12.0%、老年者で 15.6%であり、併用群では若年者 14.0%、壮年者 10.9%、老年者 11.1%と各年齢者間には差を認めなかった。

臨床検査には単独、併用群とも著明な変動はみられなかった。

従って、有用性(有用以上)は単独群で壮年者 80%、老年者 61.3%であり、併用群では若年者 81.1%、壮年者 76.3%、老年者 71.9%であり、いずれも各年齢間には有意差を認めず、Ca 拮抗

薬 diltiazem は各年齢の高血圧に同様に有用であると思われた。

文 献

- 1) Kuramoto, K., Matsushita, S. and Kuwajima, I. : The pathogenetic role and treatment of elderly hypertension. *Jpn. Circ. J.*, 45 : 833-843 (1981).
- 2) Kannel, W. B., Wolf, P. A., McGee, D. L. et al. : Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke : The Framingham study. *JAMA*, 245 : 1225-1229 (1981).
- 3) Kuramoto, K., Matsushita, S., Kuwajima, I. et al. : Prospective study on the treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn. Heart J.*, 22 : 75-85 (1981).
- 4) 蔵本 築, 松下 哲 : 老年者高血圧の治療——老年者軽症高血圧に対する prospective study の背景因子分析. *医学のあゆみ*, 130 : 744-748 (1984).
- 5) Applegate, W. B., Zwaag, R. V., Dismuke, S. E. et al. : Control of systolic blood pressure in elderly black patients. *J. Am. Geriat. Soc.*, 30 : 391-396 (1982).
- 6) Bühler, F. R., Bolli, P., Kiowski, W. et al. : Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs : Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients. *Am. J. Med.*, 77(2A) : 36-42(1984).
- 7) 渡辺 務, 山崎 昇, 小川宏一ほか : 本態性高血圧症に対する Diltiazem (Herbesser[®]) の臨床効果——単独治療における Reserpine との二重盲検群間比較試験——. *医学のあゆみ*, 120 : 854-871 (1982).
- 8) 池田正男, 荒川規矩男, 稲垣義明ほか : 本態性高血圧症に対する Diltiazem (Herbesser[®]) の有用性——thiazide 剤併用療法における propranolol に対する二重盲検群間比較試験——. *医学のあゆみ*, 121 : 222-246 (1982).
- 9) 村上元孝, 池田正男, 金子好宏ほか : 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*, 10 : 849-864 (1979).
- 10) Kesteloot, H., Geboers, J., Math, L. et al. : Epidemiological study of the relationship between calcium and blood pressure. *Hypertension* II, 5 : II-52-II-56 (1983).
- 11) Bianchetti, M. B., Beretta-Piccoli, C., Weidmann, P. et al. : Calcium and blood pressure regulation in normal and hypertensive subjects. *Hypertension* II, 5 : II-57-II-65(1983).
- 12) Bühler, F. R. : Age and cardiovascular response adaptation : Determinants of an anti-hypertensive treatment concept primarily based on beta-blockers and calcium entry blockers. *Hypertension* II, 5 : III-94-III-100 (1983).
- 13) Gavras, I., Gavras, H., Chobanian, A. V. et al. : Hypertension and age : Clinical and biochemical correlates. *Clin. Exper. Hypertension*, A 4 : 1097-1106 (1982).
- 14) Bolli, P., Erne, P. and Bühler, F. R. : Calcium-antagonisten : potentes vaso-dilatatorisches prinzip und alternative antihypertensive basistherapie. *Schweiz. Med. Wschr.*, 133 : 1733-1735 (1983).
- 15) Hornung, R. S., Jones, R. I., Gould, B. A. et al. : Propranolol versus verapamil for the treatment of essential hypertension. *Am. Heart J.*, 108 : 554-560 (1984).
- 16) 蔵本 築, 増山善明 : 老年者および壮年者本態性高血圧に対する利尿降圧剤の有用性の比較——tripamide 二重盲検試験の検討——. *日老医誌*, 22 : 346-353 (1985).
- 17) Niarchos, A. P. and Laragh, J. H. : Effects of diuretic therapy in low-, normal- and high-renin isolated systolic systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 53 : 797-801 (1984).
- 18) 蔵本 築 : 本態性高血圧における年齢とカプトプリルの有用性——カプトプリル二重盲検試験の検討——. *Prog. in Med.*, 4 (Suppl) : 134-142 (1984).
- 19) Niarchos, A. P. and Laragh, J. H. : Renin dependency of blood pressure in isolated systolic hypertension. *Am. J. Med.*, 77 : 407-414 (1984).
- 20) Bühler, F. R., Burkart, F., Lütold, B. E. et al. : Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age : A pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 36 : 653-669 (1975).
- 21) 蔵本 築, 池田正男, 荒川規矩男ほか : 老年者および壮年者本態性高血圧に対する β 遮断薬の有用性の比較——bunitrolol 二重盲検試験の検討——. *日老医誌*, 21 : 20-26 (1984).