本態性高血圧症に対する長期降圧剤療法の効果,
特に腎血流量, 眼底所見並びに心電図所見に及ぼ
す影響に関する研究

東京大学医学部上田内科 (主任 上田英雄教授)

武 田 忠 直

STUDIES ON THE EFFECTS OF LONG-TERM TREATMENT WITH
HYPOTENSIVE DRUGS IN PATIENTS OF ESSENTIAL
HYPERTENSION, WITH SPECIAL REFERENCE TO
THE EFFECTS ON RENAL BLOOD FLOW,
RETINAL FINDINGS AND
ELECTROCARDIOGRAMS

BY

Tadanao Takeda

The Second Department of Internal Medicine,
University of Tokyo, Faculty of Medicine
(Prof.: H. Ueda)

Since the introduction of various hypotensive drugs into the clinical use for treatment of essential hypertension, many advantages have been expected for the prognosis in hypertensive patients. At present, however, very few reports are found about long-term observation on the effects of continuous therapy. No systematic investigation has been reported on changes in RBF, retinal findings and ECG in numbers of patients, which were resulted from the prolonged blood pressure reduction.

In this study, 165 patients with moderate or severe essential hypertension were treated with various hypotensive drugs over the periods of 6 to 46 months continuously, and the hypotensive responses, changes in maintenance dosage of drugs, and effects on RBF, retinal findings and ECG were observed and following results were obtained.

The percentages of effective cases, in which the continued blood pressure reduction exceeding 20/10 mmHg below pretreatment control levels was achieved by the single therapy, were 30% with Rauwolfia alkaloids, 29% with Veratrum alkaloids, 50% with hydralazine, 38% with hexamethonium and 50% with pentolinium. In the combined therapy, the above described hypotensive effects of Rauwolfia plus Veratrum alkaloids, Rauwolfia plus hydralazine, Rauwolfia plus hexamethonium, Rauwolfia plus pentolinium, and Rauwolfia plus hexamethonium or pentolinium plus hydralazine were observed in 40%,

55%, 76%, 81% and 91% of patients respectively. The combined therapy seems in general more effective than the single therapy so far as the hypotensive effects are concerned.

Maintenance dosages of hypotensive agents were observed to have a tendency to decrease with duration of treatment when sufficient reduction of blood pressure was maintained. Daily requirements of drugs in summer were about 50 to 80% of those in winter.

Of 79 treated patients, 31 cases (39%) showed significant increase in RBF measured by PAH clearance method, and 10 cases (13%) showed decrease in RBF after treatment. It was observed that the longer the duration of treatment the larger the percentage of cases whose RBF increased by the therapy. This percentage was also found to be larger in cases which maintained sufficient blood pressure reduction.

In 22 cases (18%) of 124 treated patients, retinal findings showed improvement in grade of Keith-Wagener classification, while their aggravation was seen in 4 cases (3%). The rate of improvement increased with duration of treatment, and was larger in cases with good hypotensive response.

ECG findings were improved in 28 cases (44%) of 63 treated patients and worsened in 5 cases (8%). The rate of improvement was larger in cases which maintained sufficient hypotensive response and it increased with duration of therapy. Improvement of ECG findings appeared relatively earlier comparing with that of RBF or retinal findings.

It is concluded that adequate and prolonged treatment with hypotensive agents results in significant improvements of objective manifestations of various organs including the kidney, fundi and the heart in patients with essential hypertension.

緒 言

本態性高血圧症に対し、近年種々の有効降圧剤が広く用いられるようになって以来、本症の血圧をコントロールすることが可能になった。本症の原因は今日もなお明らかでない部分が多く、降圧剤療法は真の原因療法とはいえない。しかし降圧剤を本症患者に長期間投与して、血圧を一定の高さに維持することによって、本症の進行を阻止し、本症に伴う脳・心・腎等重要臓器の障害を防ぎ、患者の生産的な社会生活を延長し得るならば、また更にこれら臓器の機能を改善し、ひいては本症の致命率を減じ得るならば、本療法の価値はもはや単なる対症療法と評価し終ることはできないであろう。

各種降圧剤による治療効果に関しては、既に内外諸学者による多数の報告があり、今日本療法の

価値は漸次一般に承認されつゝある段階にある。しかしながら長期間にわたる降圧剤継続投与の効果については、まだ十分な報告に乏しく、脳・心・腎等の重要臓器の機能に及ぼす影響に関し、多数例についての長期間にわたる系統的な研究は、まだ殆ど見られていない。特に腎機能については、近年腎クリアランス法の発達によつて腎血流量の臨床的計測が可能となり、本症の腎機能を表現する最も優れた指標となつてゐるが、長期間の降圧剤療法が本症患者の腎血流量に如何なる影響を及ぼすかに関しては、まだ知見を見ない現状である。長期間の降圧剤療法によつて、腎血流量が如何に変化するかを知ることが、極めて重要な意義を有すると思われる。

著者は、6～46月間にわたつて各種降圧剤により継続治療を受けた 165例の中等症ないし重症本

態性高血圧症患者につき、各種薬剤の降圧効果並びに維持量の変化を観察するとともに、腎血流量、眼底所見、心電図所見に及ぼす影響について検討を加えた。使用した降圧剤の種類は、*Rauwolfia* アルカロイド、*Veratrum* アルカロイド、*hydralazine* 及び自律神経節遮断剤(*hexamethonium* 及び *pentolinium*) である。

対象並びに研究方法

対象は、昭和28年4月より昭和32年3月までの間に、東大美甘内科において引続き6カ月以上各種降圧剤により治療した、男97例、女68例、計165例の中等症ないし重症本態性高血圧症患者である。そのうち132例は、全経過を通じて外来的に治療し、33例は入院の上治療を開始、薬剤投与形式が大約一定してから退院、外来治療に換えたものである。

血圧は、15～30分の安静の後、原則として坐位で測定した値をとった。患者の大部分においては、坐位における血圧をコントロールすることが実際に即しているからである。

初診後約2週間、安静及び精神療法、低食塩食餌、鎮静剤(*phenobarbital* 等)投与等の一般療法を行い、血圧の反応を観察、またその間、後述する検査を行なった。

この研究において対象とした本態性高血圧症患者は、進行性の血圧亢進を認め、これらの一般療法によつても血圧下降の傾向を示さず、一般療法によつて達せられた最も低い血圧が、縮期圧170、弛期圧100mmHg以上の値を示し、降圧剤療法の適応があると判断したものである。この一般療法の期間において観察された最も低い血圧を基準血圧として、以後降圧剤による降圧効果を判定する基準値とした。ただし2例の若年性高血圧患者は、基準血圧が170/100mmHg以下でも例外として含めた。

投与した降圧剤の種類は、*Rauwolfia serpentina* の粗アルカロイド(*alseroxylon*) 及び単一アルカロイド(*reserpine*, *deserpidine*)、*Veratrum* アルカロイド(*Veratrum viride* からの混合アル

カロイド、*alkavervir*)、*hydralazine* 及び自律神経節遮断剤(*hexamethonium bromide*, *pentolinium bitartrate* 並びに *mecamylamine*) である。降圧剤は常法に従つて、経口的に少量より慎重に投与し、週1回以上血圧の反応を観察しつつ、適当と思われる降圧効果が得られるまで漸次増量、この間、出現する副作用は対症的に治療した。また降圧剤の単独治療で十分な降圧反応が認められない場合は、常法により後述する如き併用療法を行なった。十分な降圧効果を認め、血圧が安定するに至れば、その投与量を維持量として継続投与し、以後は2週間に1回以上来院せしめて、血圧並びに降圧に伴う一般症状の影響を観察し、更に投与量を加減した。

本研究に協力を得た患者165例の年齢は、16～73才にわたり、平均51.9才で、3名の若年性高血圧者を含む。治療期間は6～46月、平均16.6月で、12月以上継続治療したものは103例、36月以上治療したものの14例である。165例の初診時血圧は170/84～268/165、平均218/123、基準血圧は162/72～252/144、平均198/113であつた。

降圧剤による降圧効果判定の基準は、治療後の血圧が基準血圧より縮期圧20、弛期圧10mmHg以上の下降を示したものを有意の血圧下降とみなし、かつ弛期圧110mmHg以下となつたものを充分降圧したものとし、有意の血圧下降を見たが、なお弛期圧110mmHg以上120mmHg以下にあつたものは効果の不十分なもの、また有意の降圧をきたさなかつたか、または弛期圧120mmHg以上にとどまつたものは無効と判定した。なお治療後の血圧は数回の値の平均値をとった。

165例のうち154例において、治療前眼底検査を行なった。即ち被検者をホマトロビンまたはネオシネジン液点眼により散瞳せしめ、直接検眼鏡により眼底を観察し、Keith-Wagener の分類に従つて、次の4群に分けた。

第Ⅰ度。軽度の動脈硬化を認めるか、または殆ど変化の認められないもの。

第Ⅱ度。中等度の動脈硬化を認めるが、出血、

Table 1. Effects of Treatment with Various Hypotensive Drugs in 165 Patients with Essential Hypertention

No.	Name	Sex	Age	Duration of Treatment, Mo.	Blood Pressure mm.Hg				Hypotensive Response	Drugs Used and Daily Dosage				Retinal Findings [®]				E C G [†]				R B F			
					Initial	Control	After Treatment			1	2	3	4	BT. 1	2	3	4	BT. 1	2	3	4	BT. 1	2	3	4
							1	2	3																
1		♀	53	36	222/122	204/108	148/98	152/96	+++	C ₆ 2.2	C ₆ 2.2	C ₆ 2.2		III II II II					① ①	619	645	773			
2		♂	51	27	234/122	218/116	198/102	158/98	+++	Al 12	Rs 0.8	Rs 1.0	Rs 0.5	II II II					② ②†	802	762	1420			
3		♀	49	36	252/132	229/120	198/111	179/105	- + +	Al 10	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II					④ ④ ④ ④	577		760			
4		♀	60	12	206/118	190/110	158/98		+	Rs 1.0	P 220			II II					① ①						
5		♀	45	30	202/112	182/108	152/98	166/100	+ - +	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 0.8	I I I					① ① ① ①	706		849			
6		♀	28	36	254/136	226/122	156/94	172/100	+++	Rs 2.0	P 240	Al 1.0	Rs 1.0	II II II II					④ ④ ④†	453	492	384 563			
7		♂	25	37	198/116	162/100	156/90	130/80	- + -	Rs 1.0	Rs 0.5	Rs 0.5	Rs 0.5	I I I I					⑤	1060		934			
8*		♂	34	35	230/145	194/116	182/118	170/104	- + +	P 500	Rs 380	Rs 380	Rs 380	II II II I					④ ④ ④ ④	972	733	858			
9*		♂	44	14	254/142	238/138	186/117		(+)	Rs 1.0	P 300	P 300		IV III					⑤ ⑤†	155		262			
10*		♂	55	35	232/130	212/128	182/108	196/114	+ - (+)	Rs 2.5 or P 420	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II I					④ ④ ④ ④	713	609	416 470			
11*		♂	58	40	222/129	196/108	198/108	155/98	- + + +	Al 8	Hy 300	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II					⑤ ⑤ ⑤† ⑤†	610	687	598 890			
12		♂	49	27	192/128	183/126	160/104	164/106	+	P 320	Rs 0.8	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II					② ①†	636	902	1000			
13		♀	41	28	226/130	192/120	169/100	156/104	+++	P 420 or P 360	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II					① ① ①	534		586 613			
14		♀	53	13	206/118	182/110	148/100		+	Al 5	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II					② ①†	1060		1525			
15		♀	48	45	208/128	192/110	192/108	168/98	- + + +	V 10 or C ₆ 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II II					② ② ② ②†	798	678	590			
16		♀	51	30	246/120	224/110	186/100	180/98	+++	Rs 1.0	P 540	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II II					④ ④ ④ ④	341	284	395 586			
17		♂	68	24	228/124	214/106	156/84	178/90	+	Rs 1.0	Rs 0.6	Rs 0.6	Rs 0.6	I III					⑤ ⑤	462		584			
18*		♂	42	46	260/160	220/148	210/138	172/102	- + + +	C ₆ 3.0	Al 10	Al 10	Al 10	IV III II II II					⑤ ⑤† ⑤ ⑤†	502	523	532 736 737			
19		♂	42	26	205/120	190/110	148/95	172/108	+	Al 12	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	I II III					③ ③†	1260	1460	1690			
20		♂	31	27	195/118	182/108	162/96	148/94	- + -	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II II					⑤ ④†	986	889	1060 1350			
21		♀	45	44	212/115	200/110	163/98	166/96	+++ +	V 10 or C ₆ 1.8	Al 10	Al 10	Al 10	I I I I I					④ ④ ④† ④ ④	930	875	914			
22		♀	37	36	232/140	216/130	162/102	164/102	+++	Al 10	Al 8	Al 8	Al 8	III II II II					④ ④ ④	416		444 449			
23		♂	53	24	222/122	196/118	166/100	164/102	+	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II					⑤ ⑤	621		512			
24		♀	52	34	215/128	195/112	200/110	152/96	- + +	Al 10	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II II					① ① ① ①	563	493	541 602			
25		♀	48	36	236/124	222/114	182/100	182/96	- + -	Al 8	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II I					⑦ ① ①	832	656	746			
26*		♂	32	23	242/130	192/115	156/100	164/100	+	Rs 1.0	Rs 0.8	Rs 0.8	Rs 0.8	I I I I					③ ①† ①†	980	728	775			
27*		♂	32	31	210/148	180/128	144/96	144/96	+++	Al 8	Al 5	Al 5	Al 5	II I I I I					③ ③†	963	932	1520			
28		♀	58	15	210/110	182/102	148/96	170/96	- -	Rs 0.6	Rs 0.6	Rs 0.6	Rs 0.6	II II II					⑤ ⑤	553		476			
29		♂	64	14	186/115	180/106	148/94	154/90	+	Al 6	Al 10			I I I I						815		733			
30*		♀	48	38	245/125	225/108	190/100	172/96	- + +	Hy 400	Al 10	Al 10	Al 10	III III II II					① ② ①	591		630 941			
31		♀	38	12	205/118	172/108	142/98		+	Rs 0.8	C ₆ 1.2			II II					①	820		775			
32		♂	39	21	194/118	174/108	172/102	146/98	- +	Al 10	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II					② ②	599	559	752			
33		♂	54	29	192/114	178/105	166/100	156/92	- + +	V 10 or C ₆ 1.0	C ₆ 1.6	Rs 1.0	Rs 1.0	I I I					② ② ②	952		767			
34*		♀	52	12	214/110	194/108	160/98		+	C ₆ 2.5				II II					② ①†	943		870			
35		♀	45	20	230/130	216/120	206/118	189/110	- +	V 15	Al 10	Al 10	Al 10	III						581		713			
36		♀	61	18	242/116	216/110	170/98	170/90	+	Al 8	Al 8	Al 8	Al 8	II II II						486		689			
37		♂	57	12	244/116	218/118	175/100		+	Al 8	C ₆ 0.7			III III						318		198			
38		♀	45	35	230/130	212/120	160/108	155/98	+++	Hy 200 or P 300	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	I I I I I					① ① ① ①	1080	828	932 1140			
39		♂	64	24	254/156	228/140	200/115	176/104	(H) +	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II					⑤	228	394	558			
40		♂	42	38	210/115	204/110	140/86	154/94	+++	Al 8 or V 14	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	III II II III					① ① ① ①	552	592	570 630			
41		♂	51	17	220/110	200/100	140/80	140/80	+	Rs 0.6	Rs 0.6	Rs 0.6	Rs 0.6	II II II					①	830		1060			
42		♀	50	19	214/120	206/110	154/90	164/92	+	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	II II II					②	864		746			
43*		♂	46	14	260/160	240/144	190/128	200/130	- -	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	Rs 1.0	IV IV IV					⑤ ⑤ ⑤	372	434	204			
44		♀	54	16	230/130	225/110	206/108	180/98	- +	Al 10	Al 10	Al 10	Al 10	II II II					① ①	616		741			

No.	Name	Sex	Age	Duration of Treatment, Mo	Blood Pressure mmHg				Hypertensive Response	Drugs Used and Daily Dosage				Retinal Findings				E C G				R B F			
					Initial	1st	2nd	After Treatment		1	2	3	4	BT 1	2	3	4	BT 1	2	3	4	BT 1	2	3	4
45		♂	44	23	220/120	210/114	204/120	180/100	- +	Al 10 C ₆ 3.0	Rs 1.0 C ₆ 3.0 Hy 200			II II II								648		703	
46		♂	66	17	200/110	190/100	164/96	140/86	- +	Rs 1.0	Rs 1.0			II II II				①				598		760	
47		♂	47	24	200/102	190/100	169/90	160/80	++	C ₆ 0.5	Rs 1.0 C ₆ 0.5			I I I				② ③ ④				814	900	845	
48		♂	53	34	240/122	226/108	196/100	158/78	- + +	Al 10	Al 8 C ₆ 1.0	Al 6 C ₆ 0.5	Al 6 C ₆ 0.7	I I II II				① ① ① ①				1010		825	567
49		♀	60	30	200/120	180/118	160/98	156/84	+++	Al 6 P 150	Al 6 C ₆ 0.5	Rs 1.0 C ₆ 0.3		III II II II				② ① ② ④				708		560	
50		♀	45	16	235/125	182/118	152/98	152/80	++	Rs 1.0 P 150	Rs 1.0			II II II				⑤				764		586	
51		♂	59	24	268/165	228/140	213/130	210/120	- -	Al 10 or V 10	Al 14 V 16			III III				④ ④				401		352	
52		♂	45	42	212/134	196/134	168/110	162/110	++++	Al 6 C ₆ 1.0	Al 6 C ₆ 1.0	Rs 0.7 C ₆ 1.8	Rs 0.6 C ₆ 1.8	II II II I				③ ③ ④ ④				1070		792	844
53		♂	45	27	190/120	172/100	150/90	180/90	+ - -	C ₆ 0.6	C ₆ 2.6	C ₆ 3.0		III II II II				⑤ ⑤ ⑤				781		729	976
54		♂	47	27	180/110	170/100	150/85	170/86	+ - +	Al 4	Al 8	Al 8 C ₆ 1.5		I I I I				④ ④ ④ ④				896	679	615	
55		♂	50	23	240/120	210/110	150/96		++	Rs 0.8	Rs 0.8 C ₆ 2.4			II II II				④ ② ①				925	745	1020	
56		♂	62	18	210/120	190/110	150/98		++	C ₆ 0.8	C ₆ 1.8			III III III								398		326	
57		♀	52	32	230/140	210/138	160/100	152/100	+++	Al 10	Al 10	Al 6 C ₆ 3.0		III III III III				② ① ① ①				554	636	859	375
58		♂	60	15	190/110	180/110	170/100	160/100	- +	Rs 0.5	Rs 1.0			I I I				②				578		685	
59		♂	63	15	210/120	190/110	130/90	130/90	++	Rs 0.5	Rs 0.5			III III				①				480		657	
60		♂	55	14	208/128	188/112	154/94		+	Al 8 or C ₆ 1.4				II II								818		764	
61		♂	61	8	210/140	170/115	144/100		+	C ₆ 2.4				III III								727		634	
62		♀	45	9	250/150	230/140	215/128		-	C ₆ 3.0				III III								590		615	
63		♂	42	6	248/145	220/110	196/110		+	C ₆ 1.4				II II				② ②				311		303	
64		♀	52	15	204/120	190/114	164/110		-	C ₆ 2.2				III III								405		532	
65		♂	56	16	266/152	238/130	194/100	214/128	+ -	Hy 600	C ₆ 4.0			II II				④ ④				519	545	569	
66		♂	59	6	234/132	230/130	196/110		+	P 280				III III				①				555		472	
67		♂	68	16	230/120	210/110	184/112	138/100	- +	V 13	Rs 0.8 or C ₆ 1.5 Hy 60	Rs 1.0 C ₆ 1.5 Hy 60		II II				② ① ① ①				671		692	
68		♀	48	20	224/146	202/130	191/124	163/110	- +	V 15	Al V	Al 6 V 1.4		III III II				④				392		368	
69		♀	66	10	254/122	230/100	204/90		+	V 10				III III								100		113	
70		♂	60	6	192/104	182/100	156/76		+	Hy 550				III III								328		524	
71		♂	65	7	200/112	190/106	140/85		+	Rs 0.7				II II				①				450		510	
72		♀	59	12	230/120	198/100	148/82		+	Al 10 or C ₆ 1.4	Al 4 C ₆ 1.4			II II				④ ④				636		704	
73		♂	51	7	216/128	182/120	144/84		+	Al 10				III III								681		656	
74		♀	55	12	212/128	195/105	152/85		+	Al 10				II II				④ ② ①				315		276	
75		♂	55	9	224/106	210/100	180/90		+	Rs 1.0 C ₆ 1.3				II II				①				701		1120	
76		♂	46	27	220/130	204/120	158/108	142/90	++	Rs 0.4 P 200	Rs 0.4			III III II				③ ③ ③				745		971	
77		♀	40	15	242/128	222/122	210/118	130/80	- +	Al 10 V 10	Al 8 C ₆ 1.2			III III								617		578	
78		♂	62	12	220/120	180/102	156/90		+	Rs 0.6				II II				④				442			
79		♀	57	22	184/110	172/104	150/88	152/92	++	Rs 0.6	Rs 0.6			II II II											
80		♂	56	30	200/120	174/104	156/96	146/94	- + +	Al 4	Al 4	Al 4		II II II II				①							
81		♀	58	25	200/120	184/110	160/94	156/98	++	Al 8	Al 8			III III III				②							
82		♂	51	19	210/110	190/100	140/80	146/86	++	Rs 0.7	Rs 0.6			II II II				①				1040			
83		♀	54	12	212/120	194/108	162/95		+	Rs 1.0				II II				④ ④							
84		♀	37	11	212/118	176/108	166/96		-	Al 10				II II								734			
85		♀	52	6	228/110	180/100	162/98		-	Al 8				II II								652			
86		♂	63	13	192/110	184/100	168/95		-	Al 8				I I											
87		♀	73	6	220/118	218/114	170/80		+	Al 8				II II								522			
88		♀	16	6	170/104	166/92	136/62		+	Al 4				I I				①				537			

Table I. continued

No.	Name	Sex	Age	Duration of Treatment, Mo	Blood Pressure mm.Hg				Hypotensive Response*	Drugs Used and Daily Dosage [§]				Retinal Findings ^①				E C G [†]				R B F								
					Initial	Control	After Treatment				1	2	3	4	BT	1	2	3	4	BT	1	2	3	4	BT	1	2	3	4	
							1	2		3																				4
89		♀	52	14	220 110	209 100	144 80	136 80	++	Rs 1.0	Rs 0.6				II II II				⑥											
90		♀	18	6	209 130	186 114	158 104		+	Rs 0.6					I I				①						903					
91		♂	64	19	180 120	172 110	148 92	150 96	++	Rs 0.8	Rs 0.5				II II II				②	② [†]										
92		♂	46	18	184 120	172 114	152 104	160 100	+ -	Rs 0.4	Rs 0.5				I I I				②						1180					
93		♂	58	42	194 112	172 104	152 100	150 90	+++	Al 4 C6 1.5	Al 8 C6 1.0	Al 5	Al 7		I I I I I															
94		♂	51	8	232 112	202 104	188 94		-	Al 1.0 C6 1.0					III III				③	⑤					184					
95		♀	53	8	240 114	210 100	180 82		+	Al 1.0 C6 1.2					II II				④						565					
96		♂	55	24	244 144	222 128	220 130	186 116	-(+)	Q300 C6 1.0	Al 8 C6 1.0	Al 8 C6 1.5	Al 8 C6 1.0		III III III				④	④	④				342					
97		♀	50	19	202 110	190 100	164 94	142 90	-	Rs 0.5 C6 1.0	Rs 0.3 C6 1.5				II II II				⑤	⑤ [†]					574					
98		♀	57	16	222 115	206 108	156 90	174 92	++	Rs 1.0 P 140	Rs 1.0 P 120				II II II				②						321					
99		♂	58	6	209 100	196 90	156 90		+	Rs 1.0 Hy 100					II II				②						440					
100		♀	67	18	218 118	196 108	164 94	170 98	++	Rs 1.0 Hy 150	Rs 0.8 C6 1.3				III II				①	①					629					
101		♀	57	17	204 120	192 100	152 90	135 80	++	Rs 1.0 Hy 30	Rs 1.0 Hy 60				I I I				⑤	④ [†]					978					
102		♂	42	6	242 130	216 120	148 98		+	Rs 1.0 Hy 150					II II				⑥						618					
103		♀	57	6	216 130	198 114	174 100		+	Rs 1.0 Hy 100					II II					①					473					
104		♀	39	12	230 124	192 106	172 96		+	Al 10 V 10					II II															
105		♂	58	9	216 120	190 110	188 100		-	Al 10 V 10					II II				⑥						537					
106		♀	53	6	206 110	186 100	178 86		-	Al 8 V 12					II II				①											
107		♂	42	6	242 136	220 120	192 108		+	Al 10 V 10					II II															
108		♂	55	7	266 140	252 136	232 122		-	Rs 1.0 V 1.2					III III				④						531					
109		♀	42	7	196 126	190 120	160 104		+	Rs 1.2 V 8					II II				④						604					
110		♀	61	12	208 120	196 110	154 84		+	Rs 1.0 C6 0.8 Hy 100					II II				⑤						618					
111		♂	66	8	262 132	240 122	185 112		(+)	P 240					III III				①						288					
112		♂	52	10	240 115	196 105	166 95		+	P 320					II II										893					
113		♀	63	10	200 120	182 110	152 88		+	V 10					II II															
114		♂	53	12	210 125	200 115	175 105		+	V 12					III II										730					
115		♂	42	12	201 136	186 124	164 98		+	Hy 400 Hy 400					II II										522					
116		♂	55	9	220 110	186 100	158 84		+	Hy 250					II II										345					
117		♂	65	13	184 104	174 100	154 90		+	Rs 0.5					I				①	①					371	503				
118		♂	46	19	200 110	184 108	160 92	150 88	++	Rs 0.6 C6 0.6	Rs 0.6 C6 2.4				II				④	④ [†]	④ [†]				1730					
119		♂	42	12	200 114	196 110	168 100		+	Rs 1.0 C6 2.0 Hy 200					III				⑤	⑤ [†]					343					
120		♀	58	16	210 126	196 110	150 96	170 112	+ -	C6 2.0 Hy 100					II II II				①	①					712	1250				
121		♂	44	7	258 148	236 138	186 118		(+)	Rs 1.0 P 140 Hy 100					IV				⑤						369					
122		♂	56	6	216 120	198 118	145 100		+	Rs 1.0 V 10					III				②						696					
123		♂	47	6	190 115	180 110	150 100		+	Rs 1.0					I				①						1090					
124		♂	47	9	210 120	204 110	180 90		+	Rs 1.0 C6 1.0					II				⑤						782					
125		♀	66	12	234 114	214 106	184 98		-	Rs 1.0 C6 1.0 Hy 100					III					④					328					
126		♂	46	6	212 120	192 110	198 108		-	Rs 1.0 V 10					II				②						688					
127		♀	51	8	240 130	208 124	182 105		+	Rs 1.0 C6 0.8	Ds 10 Mc 25				II										477					

* Treatment started during hospitalization.

• Numbers indicate the 1st, 2nd, 3rd and 4th year of treatment. B.T. = before treatment

* +: effective, sufficiently. (+): effective, insufficiently. -: not effective.

§ Al: alseroxylon, mg., Rs: reserpine, mg., Ds: deserpidine, mg.,

V: Veratrum alkaloids, mg., Hy: hydralazine, mg., C6: hexamethonium, g.,

P: pentolinium, mg., Mc: mecamylamine, mg.

No.	Name	Sex	Age	Duration of Treatment, Mo.	Blood Pressure mmHg				Hypertensive Response	Drugs Used and Daily Dosage				Retinal Findings				E C G				R B F			
					Initial	Control	After Treatment				1	2	3	4	BT	1	2	3	4	BT	1	2	3	4	
							1	2		3															4
128		♀	62	7	200/184/164 160 107 80				+	Rs 1.0				III				⑥					408		
129		♀	45	8	210/185/158 110 105 95				+	Rs 1.0 C ₆ 1.0 Hy 100				II				⑤					876		
130		♂	53	6	198/178/154 120 110 100				+	Rs 0.5				II				⑥					707		
131		♂	43	7	242/222/196 140 124 106				+	Rs 1.0 P 100 Hy 250				III				⑥					1160		
132		♂	46	7	196/186/166 124 118 106				+	Rs 1.0 Rel Mc 7.5% Hy 100				II									641		
133		♂	47	9	202/200/138 120 105 80				+	Rs 0.3				II									949		
134		♀	48	17	188/176/154/172 106 100 88 100				+ -	Rs 1.0 C ₆ 1.0	Rs 1.0 C ₆ 1.5			I									835		
135		♀	53	7	220/195/150 120 100 90				+	Rs 1.0 C ₆ 1.0				I				⑤							
136		♀	54	9	212/192/150 110 100 90				+	Rs 1.0 Hy 60				III				①					563		
137		♀	67	15	210/200/160/160 114 110 100 100				++	Rs 1.0 C ₆ 0.4 Hy 50	Rs 1.0 C ₆ 0.4 Hy 50			III				③ ①↑					641 568		
138		♂	64	6	204/190/140 110 108 90				+	Rs 0.3				III				①					780		
139		♂	59	6	200/190/170 110 100 80				+	Rs 0.3				III				④					589		
140		♀	57	6	220/220/180 118 110 106				-	Rs 1.0 C ₆ 0.8				II				⑤					375		
141		♀	46	9	196/190/170 120 120 106				+	Rs 1.0 C ₆ 0.8				II				④					1010		
142		♂	64	6	213/193/176 130 105 106				-	Rs 1.0 C ₆ 0.5				II				④					817		
143		♂	65	27	195/182/155/160 120 110 99 96				++	Rs 1.0 or C ₆ 0.8	Rs 1.0 or Del 0			II II									363		
144		♂	65	19	184/174/154/140 104 100 90 80				++	Al 5	Al 5														
145		♂	50	9	220/190/185 110 100 85				-	Al 8				III									502		
146		♂	54	6	205/175/152 120 100 88				+	Al 8															
147		♂	52	8	220/210/190 142 130 118				+	V 16															
148		♂	56	8	210/190/170 115 110 90				+	V 12															
149		♂	56	8	210/192/176 115 102 92				-	V 12															
150		♀	39	7	205/185/164 126 120 110				+	C ₆ 1.7															
151		♂	66	8	214/194/190 112 106 110				-	C ₆ 3.0															
152		♂	47	6	220/190/156 130 125 100				+	C ₆ 2.0				II I											
153		♂	52	7	260/236/206 160 136 130				-	C ₆ 3.0				IV IV				②					260		
154		♂	68	6	234/214/190 106 100 80				+	P 180				III									78		
155		♂	42	6	230/202/188 150 140 130				-	Rs 1.0 Hy 400				III III											
156		♂	44	6	212/192/186 136 124 112				-	Rs 1.0 Hy 400				II II											
157		♂	60	12	220/212/170 126 110 96				+	Al 6 C ₆ 2.0				III III				④ ④					602		
158		♂	42	13	220/206/172 140 122 110				+	Al 8 C ₆ 0.8				II II				①							
159		♀	68	9	200/190/164 110 105 95				+	Rs 0.6 C ₆ 1.5				II									305		
160		♂	64	7	182/176/154 120 106 92				+	Rs 0.8 P 120				II II											
161		♀	37	7	226/216/182 130 122 102				+	Rs 1.0 P 140				II				⑤					502		
162		♂	67	12	250/230/188 120 115 98				+	Rs 1.0 C ₆ 1.5 Hy 80								①							
163		♀	61	16	222/212/180 114 110 104				-	Rs 0.8 C ₆ 0.5				II				⑥					162		
164		♂	62	13	182/170/140 112 104 88				+	Al 6															
165		♀	45	12	196/184/152 120 116 102				+	Al 8 C ₆ 0.9															

◎ According to Keith-Wagener classification.

† †: improved, ↓: worsened, (†): worse than previous one, but better than before treatment.

① normal, ② depressed ST segment, ③ flat or negative T, ④ depressed ST + flat or negative T.

⑤ abnormal QRS and ST-T, ⑥ other changes.

Table 2. Summary of Effects of Treatment with Various Hypotensive Drugs

Hypotensive Drugs Used	Total No. of Pts.	No. of Pts. Treated Longer Than 6 Mos.	No. of Effective Cases	Percentage of Effective Cases	Av. of Age	Av. of Periods Treated, Mos.	Av. of * Daily Dos.	Av. of Blood Pressure, mmHg			Retinal Findings		ECG		RBF	
								Initial	Control	After Treatment	Impr.	Wors.	Impr.	Wors.	Incr.	Decr.
Kanvaldia Alkaloids (Ra)	122	50	37	30	53.9	12.9	Al 7.5 mg Rs 0.72 mg Ds 1.0 mg	207/118	183/107	159/92	3/37	0/37	4/4	0/4	6/8	2/8
Veratrum Alkaloids (Vr)	21	15	6	29	52.9	7.9	12.2 mg	221/123	201/114	182/104	3/11	0/11	1/6	0/6	0/4	0/4
Hydralazine (Hy)	14	8	7	50	52.3	9.1	375 mg	226/126	206/114	171/96	1/7	0/7	1/5	1/5	1/4	1/4
Hexamethonium (Ce)	32	20	12	38	52.5	12.1	2.18	223/131	197/117	174/108	4/18	0/18	4/10	0/10	4/13	0/13
Pentolinium (P)	14	12	7	50	50.3	6.7	373 mg	235/128	211/117	182/104	0/7	0/7	0/5	0/5	0/3	1/3
Ra + Vr	15	12	6	40	49.0	9.8	Al 9.7 mg Rs 1.0 mg Vr 11.6 mg	226/129	205/119	183/106	2/10	0/10	1/2	0/2	0/4	1/4
Ra + Hy	22	15	12	55	53.0	8.2	Rs 0.96 mg Hy 204 mg	218/123	193/112	164/96	3/14	1/14	4/7	0/7	2/5	0/5
Ra + Ce	55	53	42	76	49.8	13.6	Al 8.2 mg Rs 0.87 mg Ce 1.5 g	221/122	201/113	165/97	9/41	2/41	9/28	2/28	11/32	5/32
Ra + P	21	20	17	81	46.3	10.0	Al 7.8 mg Rs 0.94 mg P 250 mg	223/128	201/118	179/101	4/19	1/19	4/10	1/10	3/12	3/12
Ra + Ce + Hy	33	33	30	91	50.3	11.6	Al 8.0 mg Rs 0.94 mg Ce 1.68 mg P 229 mg Hy 151 mg	229/129	202/118	171/101	7/25	0/25	9/20	2/20	11/21	2/21

* percentage of effective cases in total number of patients treated.

* Al: alsaroxylon, Rs: reserpine, Ds: deserpidine.

白斑などを伴わないもの。

第Ⅲ度。強度の動脈硬化を認め、これに出血、白斑などの加わつたもの。

第Ⅳ度。以上の所見のほかに乳頭浮腫を認めるもの。

154例の治療前の眼底所見による分布は、第Ⅰ度20例 13%、第Ⅱ度80例 52%、第Ⅲ度49例 32%、第Ⅳ度5例 3%であつた。154例のうち

124例においては、降圧剤療法開始後1回以上眼底検査を行い、治療前後の所見を比較した。治療効果は、上述の分類において明らかな度の変化をきたしたものを改善または増悪と判定した。

心電図は治療前 107例において検査し、治療前の所見を便宜上、次の6群に分けて分布を見ると、

第1群。正常 28例。

第2群。ST低下のみを有するもの 21例。

第3群。Tの平低または陰性化のみを有するもの 7例。

第4群。ST低下及びTの平低、または陰性化の併存するもの 24例。

第5群。QRSの変化(R増高、心室時間延長)

とST・Tの変化が併存するもの20例。

第6群。その他の変化 7例。

となつた。107例のうち63例は、治療開始後1回以上心電図を採取し、治療前後の所見を比較検討した。治療後、異常所見が消失または出現したか、あるいは明らかに異常の程度が減少または増加したかにより、改善または増悪と判定した。

治療前 133例において腎血流量の測定を行なつた。腎血流量はパラアミノ馬尿酸ソーダ・クリアランス法により計測したが、一部症例においては標準法により、排尿障害を認めない大多数例では、大島・金子の記載せる簡易法¹⁾(1回注射、任意排尿法)によつて計測した。外来患者において繰返し腎血流量を測定するには標準法は行い難く、簡易法によるのが適当と考えられたためである。133例において計測した治療前の腎血流量は78~1,180 cc/min にわたり、平均 633.7cc/min であつた。このうち79例においては、治療後1回以上腎血流量を計測し、治療前後の値を比較検討した。同一人における簡易法と標準法とによる

値の偏差は、5%の危険率において±10%を越えない²⁾。よつて腎血流量の値が治療前値より±20%以上の変動を示した場合に、有意の増加あるいは減少と判定した。

研究結果

各症例につき、治療期間、血圧、用いた降圧剤の種類及び量、眼底所見、心電図所見並びに腎血流量を表1に掲げた。治療期間により、各項目とも治療第1年目(6~12月)、第2年目(12~24月)、第3年目(24~36月)、第4年目(36~46月)における結果を分けて記載した。

I 各薬剤別治療効果

表2に各種降圧剤による治療効果を総括して示した。

A 単独治療群

a) *Rauwolfia* アルカロイド

6カ月以上継続投与したもの50例、このほかに本剤単独の治療が無効であつたために、6カ月未満で他の薬剤に変更または他剤を併用したものが72例あり、合計総投与例数122例、そのうち有意の血圧下降を示した有効例は37例であつた。従つて総投与例数に対する有効例の割合を有効率で表わすと30%となつた。6カ月以上投与例における平均観察期間は12.9月。初診時血圧、基準血圧、治療後血圧の平均は、それぞれ207/118, 188/107, 159/92であつた。維持量(1日量)は *alseroxylon* 4~10mg, 平均7.5mg, *reserpine* 0.3~1.0mg, 平均0.72mg, *deserpidine* 1.0mgであつた。眼底所見では37例中改善3例、心電図では14例中改善4例、腎血流量では18例中6例に有意の増加が見られた。

b) *Veratrum* アルカロイド

総投与例数21例、うち6カ月以上投与15例で、有効6例、有効率は29%であつた。6カ月以上投与例の平均観察期間7.9月。初診時血圧、基準血圧、治療後血圧の平均は、それぞれ221/123, 201/114, 182/104。維持量は *alkavervir* として1日10~16mg, 平均12.2mg。眼底所見では11例中3例、心電図では6例中1例に改善を見、腎血

流量は4例中増加例を見なかつた。

c) *Hydralazine*

総投与例数14例、うち6カ月以上投与8例で、有効7例、有効率50%。6カ月以上投与例の平均観察期間9.1月。初診時血圧、基準血圧、治療後血圧の平均は、それぞれ226/126, 206/114, 171/96。維持量は1日200~600mg, 平均375mg。眼底所見では7例中1例、心電図では5例中1例に改善を見、腎血流量では4例中1例が増加を示した。

d) *Hexamethonium*

総投与例数32例、うち6カ月以上投与20例で、有効12例、有効率38%。6カ月以上投与例の平均観察期間12.5月。初診時血圧、基準血圧、治療後血圧の平均は、それぞれ223/131, 199/117, 174/108。維持量は1日0.6~4.0g, 平均2.07g。眼底所見では18例中4例、心電図では10例中4例に改善を見、腎血流量では13例中4例が増加を示した。

e) *Pentolinium*

総投与例数14例、うち6カ月以上投与12例で、有効7例、有効率50%。6カ月以上投与例の平均観察期間6.7月。初診時血圧、基準血圧、治療後血圧の平均は、それぞれ235/128, 211/117, 182/104。維持量は1日180~540mg, 平均393mg。眼底所見、心電図、腎血流量はそれぞれ7例、3例、5例につき治療前後を比較したが、改善例、増加例を見なかつた。

B 併用治療群

a) *Rauwolfia* アルカロイド + *Veratrum* アルカロイド

総投与例数15例、うち6カ月以上投与12例で、有効6例、有効率40%。6カ月以上投与例の平均観察期間9.8月。初診時血圧、基準血圧、治療後血圧の平均は、それぞれ226/129, 205/119, 183/106。維持量は1日 *alseroxylon* 8~14mg, 平均9.7mg, *reserpine* 0.8~1.2mg, 平均1.0mg, *alkavervir* 8~16mg, 平均11.6mg。眼底所見は10例中2例、心電図は2例中1例に改善、腎

血流量は4例中増加例を見なかつた。

b) *Rauwolfia* アルカロイド+Hydralazine

総投与例数22例, うち6カ月以上投与15例で, 有効12例, 有効率55%. 6カ月以上投与例の平均観察期間8.2月. 初診時血圧, 基準血圧, 治療後血圧の平均は, それぞれ 218/123, 198/112, 164/96. 維持量は1日 *reserpine* 0.6~1.0mg, 平均0.96mg, *hydralazine* 60~400mg, 平均204mg. 眼底所見は14例中3例, 心電図では7例中4例が改善し, 腎血流量は5例中2例が増加を示した。

c) *Rauwolfia* アルカロイド+Hexamethonium

総投与例数55例, うち6カ月以上投与53例で, 有効42例, 有効率76%. 6カ月以上投与例の平均観察期間13.6月. 初診時血圧, 基準血圧, 治療後血圧の平均は, それぞれ 121/122, 201/113, 165/97. 維持量は1日 *alseroxylon* 4~12mg, 平均8.2mg, *reserpine* 0.3~1.2mg, 平均0.87mg, *hexamethonium* 0.3~3.2g, 平均1.45g. 眼底所見は41例中9例, 心電図は28例中9例が改善し, 腎血流量は32例中11例が増加を示した。

d) *Rauwolfia* アルカロイド+Pentolinium

総投与例数21例, うち6カ月以上投与20例で, 有効17例, 有効率81%. 6カ月以上投与例の平均観察期間10.0月. 初診時血圧, 基準血圧, 治療後血圧の平均は, それぞれ 223/128, 201/118, 170/101. 維持量は1日 *alseroxylon* 6~12mg, 平均7.8mg, *reserpine* 0.4~1.0mg, 平均0.94mg, *pentolinium* 80~540mg, 平均250mg. 眼底所見は19例中4例, 心電図は10例中4例に改善を見, 腎血流量は12例中3例が増加を示した。

e) *Rauwolfia* アルカロイド+Hexamethonium
または *Pentolinium*+Hydralazine

33例のすべてに6カ月以上投与, 有効30例で, 有効率91%. 平均観察期間11.6月. 初診時血圧, 基準血圧, 治療後血圧の平均は, それぞれ 229/129, 209/118, 171/101. 維持量は1日 *alseroxylon* 6~10mg, 平均8mg. *reserpine* 0.4~1.2mg, 平均0.95mg, *hexamethonium* 0.3~3.0

g, 平均1.58g, *pentolinium* 60~380mg, 平均229mg, *hydralazine* 50~400mg, 平均151mgであつた。眼底所見は25例中7例, 心電図は20例中9例が改善, 腎血流量は21例中11例が増加を示した。

II 各種降圧剤の維持量の変動

a) 治療期間による各種降圧剤の維持量の変化

各種降圧剤により12カ月以上治療した103例につき同季節における降圧剤維持量(有意の降圧効果を維持するに必要な薬剤の1日量)の変化を, 治療期間別に表3に示した。103例の平均観察期間は22.3月である。治療全経過を通じて, 減少したものの24例, 23%; 不変55例, 53%; 増加したものの24例, 23%であるが, これを治療期間別に検討すると, 治療期間が長くなるに従つて, 維持

Table 3. Duration of Treatment and Changes in Maintenance Dosage

Observations on 103 Patients Treated Continuously for more than 12 Months, Dosage Compared in the Same Season, Average of Periods Observed 22.3 Months.

Duration of Treatment, Mos.	Changes in Maintenance Dosage			Total
	Increased No. of Pts. (%)	Unchanged No. of Pts. (%)	Decreased No. of Pts. (%)	
12 to 24	31 (30)	63 (61)	9 (9)	103
24 to 36	10 (25)	13 (33)	17 (43)	40
Longer than 36	1 (7)	3 (21)	10 (72)	14
Whole Course Through	24 (23.3)	55 (53.4)	24 (23.3)	103

Table 4. Changes in Average of Maintenance Dosage of Various Hypotensive Drugs in 24 Patients Whose Requirements of Drugs Decreased during Therapy

Hypotensive Drugs	Average of Maintenance Dosage
<i>Reserpine</i>	0.96 mg → 0.72 mg (75%)
<i>Veratrum Alkaloids</i>	16 mg → 9 mg (56%)
<i>Hydralazine</i>	205 mg → 106 mg (52%)
<i>Hexamethonium</i>	1.62 g → 0.80 g (49%)
<i>Pentolinium</i>	250 mg → 107 mg (43%)

Dosages include those in combined therapy.

Table 5. Relationship between Changes in Maintenance Dosage and Hypotensive Responses

Observations on 103 Patients Shown in Table 3.

Duration of Treatment, Mos.	Blood Pressure Response Sufficiently Effective				Blood Pressure Response Insufficiently or Not Effective				Grand Total
	Maintenance Dosage			Total	Maintenance Dosage			Total	
	Increased No. of Pts.(%)	Unchanged No. of Pts.(%)	Decreased No. of Pts.(%)		Increased No. of Pts.(%)	Unchanged No. of Pts.(%)	Decreased No. of Pts.(%)		
12 to 24	11 (17)	46 (71)	8 (12)	65	20 (55)	17 (45)	1 (3)	38	103
24 to 36	7 (20)	12 (34)	16 (46)	35	3 (60)	1 (20)	1 (20)	5	40
Longer than 36	0 (0)	3 (23)	10 (77)	13	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	14

Sufficiently effective response: reduction of blood pressure more than 20 mmHg from control levels and diastolic pressure maintained below 110 mmHg.

Table 6. Seasonal Changes in Daily Requirements of Hypotensive Drugs
Observations on 77 Patients Treated for more than 4 Seasons.

Hypotensive Drugs	Average of Daily Dosage		Summer/Winter Ratio per cent
	in Winter	in Summer	
Reserpine	0.87 mg	0.68 mg	78
Veratrum Alkaloids	14.5 mg	7.5 mg	52
Hydralazine	135 mg	85 mg	63
Hexamethonium	1.72 g	1.10 g	64
Pentolinium	290 mg	165 mg	57

Table 7. Effects of Antihypertensive Therapy on RBF
Observations on 79 Patients, during 6 to 46 Months.

Duration of Treatment, Mos.	Increased No. of Pts. (%)	Unchanged No. of Pts. (%)	Decreased No. of Pts. (%)	Total
6 to 12	9 (18)	36 (71)	6 (12)	51
12 to 24	16 (34)	26 (55)	5 (11)	47
24 to 36	9 (38)	9 (38)	6 (25)	24
Longer than 36	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1
Whole Course Through	31 (39.2)	38 (48.1)	10 (12.7)	79

量増加例の比率が減じ、維持量減少例の比率が増すことが見られた。即ち、治療期間24月未満では、103例中増加31例、30%；減少9例、9%であるのに対し、36月以上治療群では、14例中増加を示したものは1例、7%に過ぎず、10例、72%

Fig. 1. Relationship between Duration of Treatment and Improvement of Retinal Findings, ECG and RBF

に維持量の減少が見られた。治療全経過を通じて維持量の減少した24例について、各薬剤の単独及び併用治療における維持量平均値の変化を表4に示した。Rauwolfia アルカロイドでは75%, Veratrum アルカロイド56%, hydralazine 52%, hexamethonium 49%, pentolinium 43%にそれぞれ減少している。

b) 降圧効果と降圧剤維持量の変化

Table 8. Effects of Antihypertensive Therapy on Retinal Findings

Observations on 124 Patients, during 6 to 46 Months.

Duration of Treatment, Mos.	Improved No. of Pts. (%)	Unchanged No. of Pts. (%)	Worsened No. of Pts. (%)	Total
6 to 12	16 (13)	105 (86)	1 (0.8)	122
12 to 24	16 (25)	45 (70)	3 (5)	64
24 to 36	13 (48)	12 (44)	2 (7)	27
Longer than 36	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2
Whole Course Through	22 (17.7)	98 (79.1)	4 (3.2)	124

Table 9. Effects of Antihypertensive Therapy on ECG Findings

Observations on 63 Patients, during 6 to 46 Months.

Duration of Treatment, Mos.	Improved No. of Pts. (%)	Unchanged No. of Pts. (%)	Worsened No. of Pts. (%)	Total
6 to 12	16 (33)	29 (60)	3 (6)	48
12 to 24	15 (41)	18 (49)	4 (11)	37
24 to 36	9 (43)	11 (52)	1 (5)	21
Longer than 36	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2
Whole Course Through	28 (44.8)	30 (47.7)	5 (7.9)	63

Table 10. Age of Patients and Effects of Therapy
No. of Patients (per cent)

Age of Patients	Blood Pressure Response		Retinal Findings			E C G			R B F		
	Effective	Not Effective	Impr.	Unchanged	Wors.	Impr.	Unchanged	Wors.	Incr.	Unchanged	Decr.
Older than 60	34 (87)	5 (13)	3 (11)	22 (85)	1 (4)	4 (44)	5 (56)	0 (0)	7 (44)	8 (50)	1 (6)
50 to 59	49 (78)	14 (22)	5 (10)	45 (88)	1 (2)	9 (36)	14 (56)	2 (8)	10 (36)	14 (50)	4 (14)
40 to 49	39 (81)	9 (19)	12 (35)	20 (59)	2 (6)	11 (50)	8 (36)	3 (14)	10 (39)	11 (43)	5 (19)
Younger than 39	13 (87)	2 (13)	2 (15)	11 (85)	0 (0)	4 (57)	3 (43)	0 (0)	4 (44)	5 (56)	0 (0)
Total	135	30	22	98	4	28	30	5	31	38	10

Table 11. Control Diastolic Pressure before Treatment and Effects of Therapy on Blood Pressure, Retinal Findings, ECG and RBF

No. of Patients (per cent)

Control Diastolic Pressure Before Treatment, mmHg	Blood Pressure Response		Retinal Findings			E C G			R B F		
	Effective	Not Effective	Impr.	Unchanged	Wors.	Impr.	Unchanged	Wors.	Incr.	Unchanged	Decr.
Higher than 120	35 (81)	8 (19)	10 (28)	24 (67)	1 (3)	7 (39)	8 (44)	3 (17)	9 (38)	11 (46)	4 (17)
110 to 119	47 (85)	8 (15)	7 (17)	34 (81)	1 (2)	11 (50)	10 (45)	1 (5)	9 (31)	16 (55)	4 (14)
100 to 109	53 (79)	14 (21)	5 (11)	40 (85)	2 (4)	10 (44)	12 (52)	1 (4)	13 (50)	11 (42)	2 (8)
Total	135	30	22	98	4	28	30	5	31	38	10

Table 12. Blood Pressure Response and Effects of Therapy on Retinal Findings, ECG and RBF

No. of Patients (per cent)

Blood Pressure Response	Duration of Treatment, Mos.	Retinal Findings			E C G			R B F		
		Impr.	Unchanged	Wors.	Impr.	Unchanged	Wors.	Incr.	Unchanged	Decr.
Effective	6 to 12	14 (16)	73 (83)	1 (1)	13 (41)	19 (59)	0 (0)	8 (21)	26 (67)	5 (13)
	12 to 24	13 (25)	38 (72)	2 (4)	14 (48)	13 (45)	2 (7)	13 (34)	22 (58)	3 (8)
	Longer than 24	12 (48)	11 (44)	2 (8)	8 (40)	11 (55)	1 (5)	8 (36)	8 (36)	6 (27)
Not Effective	6 to 12	2 (6)	32 (94)	0 (0)	3 (19)	10 (63)	3 (19)	1 (8)	10 (83)	1 (8)
	12 to 24	3 (27)	7 (64)	1 (9)	1 (13)	5 (63)	2 (25)	3 (33)	4 (44)	2 (22)
	Longer than 24	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)

Table 13. Retinal Findings before Treatment and Effects of Therapy on Blood Pressure, Retinal Findings, ECG and RBF

No. of Patients (per cent)

Retinal Findings Before Treatment	Blood Pressure Response		Retinal Findings			E C G			R B F		
	Effective	Not Effective	Impr.	Unchanged	Wors.	Impr.	Unchanged	Wors.	Incr.	Unchanged	Decr.
I	16 (80)	4 (20)	—	14 (88)	2 (13)	4 (44)	5 (56)	0 (0)	2 (18)	7 (64)	2 (18)
II	67 (84)	13 (16)	5 (7)	67 (91)	2 (3)	11 (38)	16 (55)	2 (7)	15 (43)	18 (51)	2 (6)
III	41 (84)	8 (16)	15 (41)	22 (59)	0 (0)	10 (48)	9 (43)	2 (10)	12 (40)	13 (43)	5 (17)
IV	3 (60)	2 (40)	2 (50)	2 (50)	—	2 (67)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	0 (0)	1 (33)
Total	126	24	22	97	4	27	29	5	31	37	10

Table 14. RBF before Treatment and Effects of Therapy on Blood Pressure, Retinal Findings, ECG and RBF

No. of Patients (per cent)

R B F Before Treatment	Blood Pressure Response		Retinal Findings			E C G			R B F		
	Effective	Not Effective	Impr.	Unchanged	Wors.	Impr.	Unchanged	Wors.	Incr.	Unchanged	Decr.
Above 400 cc/min	89 (83)	18 (17)	16 (19)	66 (77)	4 (5)	22 (47)	23 (49)	2 (4)	26 (39)	30 (49)	8 (12)
Below 400 cc/min	20 (77)	6 (23)	4 (22)	14 (78)	0 (0)	3 (38)	2 (25)	3 (38)	5 (42)	5 (42)	2 (17)
Total	109	24	20	80	4	25	25	5	31	35	10

上述の 103例における維持量の変化と、降圧効果との関係を表 5 に示した。充分な降圧効果を維持した症例，即ち有意の血圧下降を維持し，かつ弛期圧 110mmHg 以下となつた症例では，維持量増

Table 15. Effects of Therapy on Retinal Findings and ECG in Patients Whose RBF Increased, Unchanged and Decreased during Treatment

No. of Patients (per cent)

Changes in RBF During Treatment	Retinal Findings			E C G		
	Impr.	Unchanged	Wors.	Impr.	Unchanged	Wors.
Increased	10 (34)	17 (59)	2 (7)	11 (60)	10 (45)	1 (5)
Unchanged	5 (14)	31 (86)	0 (0)	8 (8)	14 (64)	0 (0)
Decreased	4 (36)	5 (46)	2 (18)	4 (50)	2 (25)	2 (25)
Total	19	52	4	23	26	3

加が少なく，維持量減少が多いことが見られた。これに反し，降圧効果不十分または無効の症例では，維持量減少例少なく，増加例が多く見ら

Table 16. Changes in Maintenance Dosage of Hypotensive Drugs in Patients Whose RBF Increased, Unchanged and Decreased during Treatment

Observations on 70 Patients Treated Continuously Longer than 4 Seasons.

Changes in RBF During Treatment	Changes in Maintenance Dosage of Drugs During Treatment		
	Increased No. of Pts. (%)	Unchanged No. of Pts. (%)	Decreased No. of Pts. (%)
Increased	5 (26)	13 (43)	10 (48)
Unchanged	11 (58)	15 (50)	7 (33)
Decreased	3 (16)	2 (7)	4 (19)
Total	19	30	21

れた。かゝる傾向は治療期間が延長するに従い著明となることが見られた。即ち、充分な血圧下降を維持した場合には、維持量は治療期間延長により、漸次減少する傾向が認められた。ただし、降圧剤投与を中止してもなお血圧上昇をきたさなくなつた症例は見られなかつた。

c) 季節による各種降圧剤の維持量の変動

上述の 103例について、各種降圧剤の冬期及び夏期における維持量を検討すると、その77例において、各薬剤とも冬期維持量に比し夏期維持量が減少していることが見られた。各薬剤維持量平均値の季節的变化は、表6に示した通りである。即ち、冬期維持量に対する夏期維持量の比率は、Rauwolfia 剤78%, Veratrum 剤52%, hydralazine 63%, hexamethonium 64%, pentolinium 57%であつた。

Ⅲ 降圧剤療法の腎血流量に及ぼす影響

a) 治療期間と腎血流量の変動

2回以上腎血流量を測定し、降圧剤治療前後の値を比較した79例につき、前値より20%以上の変動を有意として、治療期間による腎血流量の変動を検討した。表7に示した如く増加例は、6~12月治療群では51例中9例、18%；12~24月治療群47例中16例、34%；24~36月治療群24例中9例、38%に見られ、治療期間延長とともに増加例が増す傾向が見られた(図1)。79例につき全経過を通算すれば、増加したもの31例、39%；減少したもの10例、13%であつた。

b) 年齢と腎血流量の変動

患者の年齢と腎血流量の増加率との関係を検討したが、表10に示した如く、両者の間に有意の相関関係は見られなかつた。

c) 治療前基準血圧と腎血流量の変動

治療前基準血圧を、弛期圧 110mmHg以下、110~120mmHg及び120mmHg以上に分類し、各群における腎血流量増加例の比率を検討したが、表11に示した如く、各群において有意の差異は見られなかつた。

d) 降圧効果と腎血流量の変動

充分な降圧効果を維持した症例と無効な症例に分けて、腎血流量の変動を検討すると、表12に示した如く、治療期間6~12月においては、有効群では39例中8例、21%に腎血流量の増加を見たのに対し、無効群では12例中1例、8%に増加を見たに過ぎない。12~24月の治療では、有効群38例中13例、34%；無効群9例中3例、33%に増加を見、24月以上の治療では、有効群22例中8例、36%；無効群2例中1例に増加を見た。即ち12月以上の治療群では、無効例が少数のため、有意の差異を示さなかつた。

e) 治療前眼底所見と腎血流量の変動

治療前眼底所見と腎血流量増加率との関係を見ると、表13に示した如く、第Ⅰ度11例中2例、18%；第Ⅱ度35例中15例、43%；第Ⅲ度30例中12例、40%；第Ⅳ度3例中2例、67%であつた。第Ⅰ度の群に腎血流量増加率が少ないのは、この群における治療前腎血流量の値が、2例を除きすべて700cc/min以上の正常範囲にあり、増加する余地が少なかつたためと思われる。

f) 治療前の腎血流量とその変動

治療前の腎血流量を400cc/min以上の群と以下の群とに分け、降圧による腎血流量の変動に関し、両群の間の差異を検討したが、表14に示した如く、有意の差異は見られなかつた。

g) 腎血流量の変化と眼底所見並びに心電図の変化との関係

腎血流量の増加したもの、不変のもの、減少し

たものの3群に分け、眼底所見並びに心電図所見に対する降圧の効果につき、各群の間の差異を検討したが、表15に示す如く、有意の差異は見られなかった。

h) 維持量の変化と腎血流量の変動

表16は1年以上継続治療例のうち、2回以上腎血流量を測定し、治療前後を比較し得た70例について、降圧剤維持量の増減と腎血流量の変化との関係を示したものである。治療経過中維持量の減少した症例は、増加した症例に比し、腎血流量増加例の比率が大である傾向が見られた。

IV 降圧剤療法の眼底所見に及ぼす影響

a) 治療期間と眼底所見の変化

2回以上眼底所見を観察し、降圧剤治療前と治療開始後の所見を比較し得た124例につき、治療期間別に改善・不変・増悪例数とその比率を表8に示した。改善は、6～12月治療群で122例中16例、13%；12～24月治療群64例中16例、25%；24～36月治療群27例中13例、48%で、治療期間の延長とともに改善例の比率が増加することが見られた（図1）。124例につき全経過を通算すれば、改善したもの22例、18%；増悪したもの4例、3%となる。

b) 年齢と眼底所見の変化

表10に示した如く、患者の年齢と眼底所見の変化との間には、有意の関係は見られなかった。

c) 治療前基準血圧と眼底所見の変化

表11に示した如く、治療前基準弛期圧110mmHg以下の群では、47例中5例、11%；110～120mmHgでは42例中7例、17%において改善が見られたのに対し、120mmHg以上では35例中10例、29%に改善を見、治療前基準弛期圧の高いものに眼底所見の改善例が多い傾向が見られた。ただし、この所見は、治療前弛期圧の高い症例では、治療前に眼底変化の程度が高度のものが多くことに由来するものと考えられる。

d) 降圧効果と眼底所見の変化

表12に示す如く、6～12月の治療では、血圧下降群において改善が88例中14例、16%に見られた

のに対し、無効群では34例中改善2例、6%であり、降圧効果のあつたものに眼底所見の改善例が多く見られた。しかし12～24月、及び24月以上の治療では、いずれも有効例数に比し無効例数が少なく、降圧効果の有無による有意の差異は見られなかった。

e) 治療前眼底所見とその変化

表13に示す如く、治療前の眼底所見が第Ⅱ度のもものでは、74例中5例、7%に第Ⅰ度への改善が見られたのに対し、第Ⅲ度のもものでは37例中15例、41%；第Ⅳ度のもものでは4例中2例、50%が改善を示した。即ち出血、白斑及び乳頭浮腫などの網膜変化は、血管硬化像に比し、降圧剤治療により消退する率が高い傾向が見られた。

f) 治療前腎血流量と眼底所見の変化

表14に示す如く、治療前の腎血流量が400cc/min以上の群と以下の群との間に、眼底所見の改善率に有意の差異は見られなかった。

V 降圧剤療法の心電図所見に及ぼす影響

a) 治療期間と心電図所見の変化

2回以上心電図を検査し、降圧剤治療前と治療開始後の所見を比較し得た63例につき、治療期間別に改善・不変・増悪例数とその比率を表9に示した。6～12月治療群では48例中16例、33%；12～24月治療群では37例中15例、41%；24～36月治療群では21例中9例、43%に改善が見られた。即ち、腎血流量、眼底所見に較べ、心電図所見では改善が早期に現われる傾向が見られる（図1）。63例につき全経過を通算すれば、改善28例、44%；増悪5例、8%であつた。改善例は、ST・Tの変化、または左室肥大を示すQRSの変化（R増高、心室時間延長）が軽減あるいは消失したものである。

b) 年齢と心電図所見の変化

表10に示す如く、患者の年齢と心電図所見の変化との間には、有意の関係は見られなかった。

c) 治療前基準血圧と心電図所見の変化

表11に示す如く、治療前基準弛期圧と心電図所見の改善率との間に、有意の関係は見られなかつ

た。

d) 降圧効果と心電図所見の変化

表12に示す如く、血圧下降群では、治療期間6～12月において32例中12例、41%；12～24月で29例中14例、48%に改善が見られたのに対し、無効群ではそれぞれ16例中3例、19%；及び8例中1例、13%に改善が見られたに過ぎない。即ち6～24月治療では、血圧下降群に心電図所見の改善例が多いといえる。24月以上治療では、有効群で20例中8例、40%が改善を示し、無効群では2例中1例が改善を示した。

e) 治療前眼底所見と心電図所見の変化

表13に示す如く、治療前の眼底所見と、治療による心電図所見改善率との間には、有意の関係は見られなかった。

f) 治療前腎血流量と心電図所見の変化

表14に示す如く、治療前の腎血流量 400cc/min以上の群と以下の群との間に、心電図所見の改善率に関し、有意の差異を認め得なかった。

考 察

各種降圧剤の単独または併用療法の降圧効果に關しては、既に内外諸学者による多数の報告がある。しかしてその成績は、対象となつた高血圧患者の重さの程度により、また降圧効果の判定基準の異なることにより區々ではあるが、本報告における結果と大差はない。Rauwolfia 剤・Veratrum 剤・hydralazine・節遮断剤は、それぞれ薬理学的に異なつた降圧機序を有し、また各薬剤に対する個々の患者の反応にも、個体差及び疾患の程度による差異があつて、ある患者に如何なる薬剤が最も適しているか、またどの程度の投与量によつて降圧効果を期待し得るかを予め知ることは、困難であることが報告されている。著者の症例についても、個々の患者における降圧剤の種類及び投与量は、その患者に試みた後にはじめて決定されるべきものであることが経験された。

異なる作用点を有する降圧剤を併用すれば、降圧作用に相加的あるいは相乗的效果を生じて、より強力な血圧下降を達成し得ること、またこの場

合各薬剤の投与量を減少し得るために、薬剤による副作用の程度を軽減し、より長期間の治療を可能とすることが、既に経験されている³⁾⁴⁾⁵⁾。これには、例えば Rauwolfia 剤の徐脈作用が hydralazine による頻脈と拮抗し、両者を併用すれば hydralazine による頻脈作用が殆ど見られなくなる如く、各薬剤の有する薬理作用のあるものが互に相殺されて、副作用も軽減される場合も含まれる。著者の成績においても、各薬剤の有効率は、単独治療群に比して併用治療群の方がいずれも高く、Rauwolfia 剤、節遮断剤並びに hydralazine の三剤併用群において最も高率であつた。また節遮断剤の維持量の平均は、単独治療では1日に hexamethonium 2.1 g, pentolinium 393mgであつたのに対し、Rauwolfia 剤との併用治療では、それぞれ 1.5 g 及び 250mgに減少している。hydralazine については、単独治療では1日平均 375 mgを要したのに対し、Rauwolfia 剤との併用治療では 204mg、更に Rauwolfia 剤並びに節遮断剤との併用では、151mgに減量している。hydralazine を大量長期間投与した場合、その副作用として見られることがある lupus erythematosus 様症候群を1例も経験し得なかつたことは、本剤の投与量を少量に抑え得たことが与つて力があつたと思われる。

本研究において、各降圧剤の副作用は、多少とも殆ど治療した全例に経験されたが、いずれも対症療法または他剤との併用あるいはきりかえによつて、これを減少し得、副作用のために降圧剤療法の中止を要したことは極めて少ない。また本研究の治療期間中、薬剤の直接の副作用によつて死亡、あるいは重篤な実質臓器の障害をきたした症例はなかつた。lupus erythematosus 様症状が見られなかつたのは前述した通りであり、また hexamethonium による肺 fibrosis の所見も経験されなかつた。更に、また別に報告された如く⁶⁾、この研究の期間中、1年以上降圧剤療法を受けた34例の高血圧患者について検査したところによれば、各降圧剤によりこの期間中に明らかな肝障害

をきたした例はない。降圧剤による副作用は、降圧剤療法が適切に行われる限り、この程度の期間においては重大な問題となることが少ないように思われる。

各種降圧剤投与型式のうち、*Rauwolfia* 剤単独治療は降圧作用が緩徐で副作用が少なく、軽症ないし中等症の高血圧治療に適しており、併用療法では、降圧効果及び副作用から見て、*Rauwolfia* 剤＋節遮断剤、*Rauwolfia* 剤＋*hydralazine*、*Rauwolfia* 剤＋節遮断剤＋*hydralazine* が優れた方法と思われる。

Perry & Schroeder⁷⁾は、*hexamethonium* と *hydralazine* との併用療法を長期間行なつた場合、弛期圧が 100mmHg以下に維持された症例では、治療期間とともに維持量が減少することを観察し、正常血圧まで下げた患者では、*hexamethonium* を完全に中止し、更に *hydralazine* を中止しても、高血圧の再発を見なかつた例があつたことを報告している。一方血圧の下降が充分でない場合には、薬剤の必要量は不変にとどまつたと述べている。Moser 等⁸⁾も、*Rauwolfia* 剤、*hydralazine*、*Pentolinium*、*Ecolid*及び *mecamylamine* による治療で、1年以上正常血圧を維持した場合、維持量の減少する症例のあることを報告した。著者の症例においても、2年以上の治療群において各薬剤とも維持量の減少した例を認め、かかる例の比率は治療期間とともに増加しているが、これを降圧効果の充分な症例と不十分な症例とに分けて観察すれば、維持量減少例は大部分において、充分な血圧下降を維持した場合に見られることが明らかである。このことは、充分な血圧下降が長期間維持された場合、その間に本症における昇圧機序が減弱することを示し、回復への歩みを意味している。ただし長期間の血圧下降を維持した後、徐々に降圧剤を減量してゆくことは、副作用等の理由で、充分な降圧効果を維持しない治療初期において、急速に降圧剤を減量または中止することとは、全く異なつた状態を結果する。後者の場合には、血圧は再び急速に上昇し、種々の合併症に対する危険を増す場合が多く、降

圧剤治療再開後も、通常以前より多量の薬剤を必要とする傾向を生ずる。

長期間降圧を維持することによつて昇圧傾向の減少を見る理由は明らかでない。大島⁹⁾及び加藤¹⁰⁾は、本態性高血圧症が進行し、腎血流量の減少をきたした場合、腎静脈血中に昇圧物質が証明され、腎性昇圧因子が本症の血圧亢進に関与し得ると述べているが、著者の研究において、有効な降圧維持により降圧剤の維持量減少をきたした例において、腎血流量の増加したものが多く見られたことは、この点に関し興味がある。即ち、有効な降圧の維持により、少なくとも腎性因子による本症の進行性の増進が防がれるという可能性が考えられる。

寒冷な気温が高血圧患者における一つの昇圧促進因子になり得ることは、温帯地方における夏の血圧の比較や、緯度の差などの地理的条件による血圧の比較などの統計によつて、古くから考えられている。寒冷は、自律神経系並びに内分泌系の変調によつて、血管トーンスを亢進させる傾向をもつものと思われる。著者の症例において、各種降圧剤の維持量が、夏期には冬期の50～80%に減量することが見られたことは、これによつて説明されよう。Freis¹¹⁾も、寒冷な時期には治療用降圧剤に対して抵抗を増すことを認め、節遮断剤の必要量が、冬期には夏期の約2倍に増すと述べている。

長期間の降圧剤療法が、本態性高血圧症患者の腎機能、特に腎血流量に如何なる影響を及ぼすかについては、いままで充分な研究がなされておらず、系統的に多数例について長期間観察した報告はなかつた。降圧剤療法によつて、尿蛋白が減少または消失することがしばしば報告され¹²⁾、これは降圧による糸球体濾過圧の低下や、心不全の改善による循環動態の改善などが原因と考えられる。しかし、尿濃縮力やPSP排泄能などによる腎機能検査では、著明な改善は認め難かつたという報告が¹³⁾あり、Waldron 等¹³⁾は、降圧剤療法で6カ月以上降圧効果のあつた例では、無効例に

比してPSP排泄能の改善例が多かつたことを報告している。

高血圧患者に降圧剤を投与して、比較的速やかに血圧を下降させた場合の、腎循環動態に及ぼす急性の影響については、既に多くの実験的並びに臨床的観察がある。即ち、節遮断剤では、本剤によつて血圧が低下すると、腎血流量はそれに伴つて減少するが、血圧が回復する前に対照値に戻る¹⁴⁾¹⁵⁾。hydralazine は腎血管拡張作用により腎血流量を増加させるが、Vanderkolk 等は¹⁶⁾、この作用も長期間では消失することを見ている。reserpine では、静脈内注射による急性実験でも、慢性経口投与でも、有意の変化は見られていない¹⁷⁾¹⁸⁾。Voskian 等は、Veratrum 剤と reserpine の静注により、初期腎血流量が減少するが、後回復することを報告している。

一方長期降圧剤療法における腎血流量の観察では、Hughes 等³⁾が、reserpine 単独並びにこれと hydralazine または hexamethonium の併用療法で、2～7月間の効果を11例について見ているが、有意の降圧効果の維持にも拘らず、腎血流量は増加しなかつたと述べている。Andreae等¹⁸⁾

15例に reserpine を2～5月投与して有意の減少を見ず、Vanderkolk 等¹⁶⁾は、hydralazine カ月投与し、7例中2例に軽度の増加を見た報告している。

本態性高血圧症患者の腎血流量は病初期においては、なお正常範囲に保たれていることは、Smith, Goldring & Chasis 等の報告する如くで、萩野¹⁹⁾も、120例の本症患者の約3/5において腎血流量が正常範囲にあることを見ている。しかし、より多くの本症患者においては、既に腎血流量が正常範囲以下に減少しており、病期の進行に伴つてその低下度を高めて行くことは、萩野の腎血流量と眼底所見の観察からも明らかである。鈴木²⁰⁾は、降圧剤治療を受けなかつた16例の本態性高血圧症患者について、平均観察期間24.8月における腎血流量と眼底所見の変化を追究しているが、これを対照のため表17に掲げた。これによれば、

Table 17. Changes in Retinal Findings and RBF in the Course of Disease in 16 Untreated Patients with Essential Hypertension. Average of Periods of Observation 24.8 Mos., Reported by Suzuki.

	Impr. or Incr. No. of Pts. (%)	Unchanged No. of Pts. (%)	Wors. or Decr. No. of Pts. (%)	Total
Retinal Findings	0 (0)	9 (56)	7 (44)	16
R B F	0 (0)	5 (31)	11 (69)	16

腎血流量が増加した症例は見られず、11例、69%が減少を示しており、疾患の進行とともに、腎血流量も進行的に減少していくことが明瞭である。

本研究において、治療前腎血流量を測定した133例の腎血流量平均値は634cc/minで、500cc/min以上のものが94例あり、比較的良好なものが多い。これは重篤な腎機能不全を有するものは、長期降圧剤療法の適応とならなかつたためである。かゝる症例について、降圧剤治療前後で腎血流量を比較し得た79例のうち、31例、39%に有意の増加が見られ、減少したものは10例、13%に過ぎなかつたことは、注目すべき所見と思われる。即ち、長期間の降圧剤療法によつて、本症における腎血流量の進行性の減少が阻止されるのみならず、減少した腎血流量が増加し得ることが明らかである。かつ腎血流量の改善率が、治療期間の延長とともに増加し、また有意の血圧下降を維持した症例に、腎血流量増加例が多く見られることは、長期間にわたる有効な降圧の維持が、腎血流量の改善をもたらしたことを示している。なお、降圧剤治療により、有意の血圧下降を示さず、進行性の血圧亢進を阻止しただけの症例においても、不治療群に比較すれば、腎血流量の減少例が有意に少なく、かつ腎血流量の増加をきたした症例が見られている。以上の所見並びに考察は、腎障害の進行阻止に対する降圧剤療法の価値を明確にするものと思われる。

本態性高血圧症における比較的初期の腎血流量低下は、心不全を伴っていない場合、濾過率が

上昇していることから、糸球体輸出血管の機能的攣縮によるものと解されている¹⁰⁾。降圧剤療法により、一旦減少した腎血流量の増加が見られることは、その症例における腎循環障害が可逆的であったことを示すものであるが、これは、本症の進行が降圧剤療法によつて阻止されるとき、かゝる腎血管の機能的攣縮も、次第に緩解されることによると考えられる。また一面、本研究において、血圧、眼底所見、腎血流量から見て、相当進行した高血圧患者においても、腎血流量の増加例が見られたことは、初期のみならず進行した高血圧症においても、腎血流量の減少が、少なくとも一部分は機能的可逆的な血管攣縮に原因していることを示すものといえよう。たゞしかゝる場合には、潜伏性の心不全が降圧維持によつて改善され、腎循環動態の改善をもたらす場合もあるであろう。表11において弛期圧の低い群に、また表13において眼底所見第Ⅰ及びⅡ度の群に、更に表14において腎血流量 400cc/min 以上の群に、腎血流量増加例がより重症の群に比して多く見られなかつたことは、かゝる群では治療前から腎血流量が正常範囲にあるものが多く、改善を期待し得る腎血流量減少例の割合が、より重症の群に比して少なかつたことにも由来するものと思われる。疾患が更に進行して、腎血流障害が不可逆的となり、重篤な腎機能不全をきたした場合には、患者はもはや充分な血圧下降に耐えられなくなり、降圧剤療法の適応が制限されてくるので、このような症例は、本報告には含まれていない。

本症における眼底の変化、殊に乳頭浮腫を含む高血圧性網膜症が、降圧剤療法により、しばしば改善することは、既に多くの報告がある。Schroeder等¹²⁾は、106例の悪性高血圧症患者のうち、死亡した10例を除く全例に、眼底所見の改善を見た報告した。氏によれば、眼底変化の回復の順序は、出血の吸収(1~2週)、綿花様白斑の融解(2~5週)、乳頭浮腫の消失(2~6週)、硬い白斑の縮小(1~3月)、硬い白斑の消失(12~30月)であるという。Freis等⁵⁾は、Keith-Wagener

の分類による第Ⅲ、Ⅳ度の80%以上、第Ⅱ度の半数弱に改善を見、Rast等⁴⁾は、第Ⅲ及びⅣ度の網膜症を有する例の1/5に改善を見た報告している。

著者の症例においては、治療前第Ⅳ度のものの半数、第Ⅲ度の約40%に、降圧剤療法により改善が見られた。第Ⅳ度から改善した2例は、治療第1年目で第Ⅲ度となり、そのうち1例は、更に治療第2年目に第Ⅱ度となつた。これに比して、治療前第Ⅱ度であつたものは、7%が第Ⅰ度になつたに過ぎない。即ち、出血、白斑、乳頭浮腫に比して、血管硬化による変化は改善し難いといえる。

前述の鈴木¹⁾の報告によれば(表16)、降圧剤治療を受けなかつた16例のうち、改善例は見られず、7例、44%に増悪が見られているのに対し、著者の症例では、124例中22例、18%が改善し、増悪したものは4例、3%に過ぎなかつた。この所見は、降圧剤療法が高血圧症の眼底所見にも、極めて有益な効果をもつものであることを示している。かつ眼底所見の改善率が、治療期間の延長とともに増大し、降圧効果を維持した症例に大であることは、長期間にわたる有効な血圧下降の維持が、網膜変化の改善をもたらすものといえる。治療前弛期圧の高いものに、眼底所見の改善率が大きであつたのは、この群に第Ⅲ度及びⅣ度のものが多かつたためと思われる。

高血圧症においては、左心室の負担増大から、左心室筋の肥大をきたし、また他方、冠状動脈の硬化が進行して、それに相応じた心電図所見の異常をきたすことが知られている。降圧剤による血圧の下降は、末梢血管低抗を低下させ、心室の仕事量を軽減することによつて心電図所見にも改善をもたらすものと考えられる。実験的にも急性の降圧剤投与が心臓の仕事量を軽減し、心の循環動態や心筋代謝に好影響を与えることが知られているが、Grob等¹⁵⁾は、この際、心電図、心弾図に改善をきたした例を報告している。また心不全を有する高血圧患者(高血圧性心不全)に、適切な降

降圧剤療法を行なった場合、全身循環動態が著しく改善され、末梢静脈圧も減じ、鬱血症状もよく改善し得ることは既に経験されており、この際、心の大きさの減少もしばしば観察されている⁵⁾¹³⁾。

長期降圧剤療法の心電図所見に及ぼす効果については、既に多数の報告がある⁴⁾⁵⁾。その改善率は、報告者や薬剤の種類により区々であるが、一般に節遮断剤において高く³⁾、降圧効果の著明な例に多い¹³⁾。本報告における症例においても、ほぼ同様の結果であり、治療前後を比較し得た63例のうち、28例、44%が明らかな改善を示している。改善例は、すべてST・TやQRSの変化の軽減または消失をきたしたものであり、血圧下降による左室負担の軽減の結果と見られる。改善率は、治療期間の延長とともに増加する傾向があるが、腎血流量や眼底所見の変化に比して、改善が比較的早期に現れることが注目される。

総括及び結論

6～46月間にわたり、引続き各種降圧剤により治療を受けた165例の中等症ないし重症本態性高血圧症患者について、各薬剤の降圧効果、維持量の変動、並びに腎血流量、眼底所見及び心電図所見に及ぼす影響を追究し、長期降圧剤療法の効果について検討を加えた。

1) 降圧剤の適応ある患者において、各降圧剤投与により、基準血圧より20/10mmHg以上の持続的血圧下降を期待し得る率、即ち有効率は、単独治療ではRauwolfia 剤30%、Veratrum 剤29%、hydralazine 50%、hexamethonium 38%、pentolinium 50%であり、併用治療ではRauwolfia 剤+Veratrum 剤40%、Rauwolfia 剤+hydralazine 55%、Rauwolfia 剤+hexamethonium 76%、Rauwolfia 剤+pentolinium 81%、Rauwolfia 剤+hexamethonium または pentolinium+hydralazine 91%であった。降圧効果及び副作用から見て、降圧剤の諸投与型式のうちで、Rauwolfia 剤単独治療、Rauwolfia 剤+自律神経節遮断剤(hexamethonium, pentolinium)、Rauwolfia 剤+hydralazine、Rauwolfia 剤+節遮断剤+hydralazine

併用治療の方法が優れていると思われる。

2) 十分な血圧下降を2年以上持続した場合には、血圧下降に必要な降圧剤維持量は、治療期間延長に伴なつて減少する傾向がある。

3) 1年以上降圧剤療法を継続している患者における降圧剤維持量は、夏期には冬期の50～80%に減少することを認めた。

4) この治療期間中、腎血流量は、79例のうち31例、39%において治療前より20%以上の増加をきたし、13%に減少が見られた。腎血流量増加例の比率は、治療期間の延長とともに増し、また十分な降圧効果を維持し得た症例に大であった。

5) 眼底所見は、124例のうち22例、18%においてKeith-Wagenerの分類による“度”の改善を認めた。増悪は3%に見られた。改善率は同様に治療期間の延長とともに増し、また降圧効果を維持した症例に大であった。改善率はまた、治療前第Ⅲ、Ⅳ度の患者に大であり、出血、白斑及び乳頭浮腫は、血管硬化像よりも、本療法によつて消退し易いことが観察された。

6) 心電図所見では、63例のうち28例、44%に改善を、8%に増悪を認めた。改善率は降圧効果を維持した症例に大であり、治療期間の延長とともに増すが、腎血流量及び眼底所見に較べて、改善は比較的早期から著明に見られた。

7) 適応ある高血圧症における適切な長期降圧剤療法は、腎血流量、眼底所見並びに心電図所見に明らかに有利な効果を及ぼす。しかしてこれらの改善は、長期間にわたる十分な血圧下降の維持によつてもたらされるものと考えられる。しかしてかゝる所見は、高血圧症に伴なう血管の病変が、少なくとも一部分は可逆性であり、持続的血圧下降によつて改善し得ることを示すものと思われる。

(本研究は厚生省科学研究費の援助による)

主要文献

- 1) 大島, 金子: 日本臨床, 9: 7, 昭26. — 2) 金子: 日新医学, 38: 5, 昭26. — 3) Hughes, W.M., Dennis, E., & Moyer, J.H.: Am. J. M. Sc. 229:

121, 1955. — 4) Rast, C.L., Orgain, E.S., et al.: *Circulation*. 12 : 361, 1955. — 5) Freis, E.D., & Wilson, I.M.: *Circulation*. 13 : 856, 1956. — 6) 美甘他 : 日循誌, 20 : 190, 昭31. — 7) Perry, H. M., Jr., & Schroeder, H.A.: *Circulation*. 13 : 528, 1956. — 8) Moser, M., Macauley, A. J., Granzen, R., & Trout, K.W.: *New York J. M.* 56: 2487, 1956. — 9) 大島 : 日循誌, 16:230, 昭27. — 10) 加藤 : 日内会誌, 44 : 841, 昭30. — 11) Freis, E.D.: *Arch. Int. Med.* 98 : 444, 1956. — 12) Schroeder, H.A., Marrow, J. D., & Perry, M., Jr.: *Circulation*. 10 : 321, 1954. — 13) Waldron, J.M., Reinhardt, D.J., III, Jenson, W.K., &

Goldstein, F.: *Am. J.M. Sc.* 230 : 551, 1955. — 14) Ford, R.V., Moyer, J.H., & Spurr, C.L.: *J. Clin. Invest.* 32 : 1133, 1953. — 15) Grob, D., Scasborough, W.R., Kattus, A.A., Jr., & Langford, H.G.: *Circulation*. 8 : 352, 1953. — 16) Vanderkolk, K., Dontas, A.S., & Hoobler, S.W.: *Am. Heart J.* 48 : 95, 1954. — 17) Moyer, J.H., Hughes, W., & Huggins, R.: *Am. J. M. Sc.* 227: 640, 1954. — 18) Andreae, E., & Smith, F.E., Jr.: *Am. J. M. Sc.* 230 : 45, 1955. — 19) 萩野 : 日内会誌, 44 : 520, 昭30. — 20) 鈴木 : 日内会誌, 46 : 1137, 昭32.