

6. 高血圧の治療とCa拮抗薬

上田 慶二* 桑島 巖*

はじめに

Ca²⁺拮抗薬の出現は狭心症や不整脈の治療のみならず、高血圧の分野においても多大な貢献をなした。とくに難治性高血圧症や高血圧緊急症に対し、欧米で用いられている minoxidil や diazoxide のごとき強力かつ速効性の降圧薬をもたなかったわが国において、nifedipine の著しい降圧作用の臨床的応用は画期的なものであった。

1972年村上らは BAY-a 1040 (nifedipine) が著しい降圧作用を有することを見出し発表したのが、降圧薬としての臨床経験の端緒といえよう¹⁾。以後、著者ら²⁾、青木ら³⁾、欧米では Guazzi ら⁴⁾により nifedipine の強力な降圧作用が逐次報告され、また他の Ca²⁺拮抗薬である verapamil⁵⁾、diltiazem^{6,7)}、nicardipine⁸⁾などの降圧作用の臨床的研究も急速に進み、今日では Ca²⁺拮抗薬の臨床応用に遅れをとっていた米国でも臨床治験が行われるようになった⁹⁾。

このような経過からも明らかのごとく、降圧薬としての研究は臨床経験が先んじられており、基礎的研究が十分とはいいがたく、その降圧機序も含めて未解決の分野が残されている。

本論文では、Ca²⁺と血圧調節といった問題をふまえながら、臨床経験に関する論文を整理し、Ca²⁺拮抗薬の降圧薬としての位置づけを試みると同時に、いくつかの問題点について若干の考察を加えたいと思う。

1. Ca²⁺と高血圧

Na⁺が高血圧の発症、維持に重要なイオンであることが明らかにされつつあるが、Ca²⁺もまた、末梢血管平滑筋の興奮、収縮関連を介して、より直接的に血圧上昇と維持に関与している重要なイオンと考えられている。

筋肉の収縮にさいしてのCa²⁺の細胞内での利用ととり込みには主として2つの経路が関与しているとされている^{10,11)}。ひとつは筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum) と筋網様体 (surface vesicles) に一時貯蔵された Ca²⁺をとり込む経路と、もうひとつは細胞膜を介して直接的に細胞外から遅い内向きチャンネル (slow inward channel) を通して Ca²⁺をとり込む経路である。骨格筋ではおもに前者の経路を介して利用されるのに対して、心筋や平滑筋では両方が重要であるとされている。

細胞内 Ca²⁺濃度が上昇すると、筋線維の Ca²⁺依存性 ATPase を活性化し、ATP の分解が起こり、これに貯えられた高リン酸エネルギーによりアクチンとミオシンのあいだに cross bridge が形成され、筋収縮が起こる。このために Ca²⁺に対する細胞膜の透過性を変化させるような薬剤は、血管平滑筋および心筋の収縮機構に強い薬理作用を発揮する。

細胞内に流入する Ca²⁺は種々の因子により影響される。たとえばノルアドレナリンやアンギオテンシンは細胞膜に作用して Ca²⁺の細胞内流入を促進させ、細胞内遊離 Ca²⁺を増加する¹²⁾。

また、細胞膜および筋小胞体膜の Ca²⁺親和性

* 東京都養育院付属病院 診療第一部循環器科

自体も細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度に影響する¹³⁾。

Devynck ら¹³⁾は、自然発症高血圧ラット (SHR) では赤血球内部膜の Ca^{2+} 親和性が低下していると述べ、このことが細胞内遊離 Ca^{2+} 増加をもたらし、末梢血管抵抗の増加に関与している可能性を示している。青木ら¹⁴⁾も、SHR では動脈平滑筋細胞の筋小胞体膜の Ca^{2+} 結合能低下および Ca^{2+} 貯蔵量の低下のため、筋小胞体 Ca^{2+} が細胞内 Ca^{2+} に移動していると考え、そのため血管抵抗が増加していると述べている。

臨床的に認められている Ca^{2+} 拮抗薬と呼ばれている一連の薬剤は、 Ca^{2+} の細胞内へのとり込みを抑制することにより細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度を減少させるものであるが、Hulthén ら¹⁵⁾は、本態性高血圧例と正常血圧者に Ca^{2+} 拮抗薬 verapamil と非特異的血管拡張薬である nitroprusside を動脈内に注入し、前腕の血流反応をプレチスモグラフィを用いて調べ、nitroprusside では両群で同様な血管拡張を示したが、verapamil では高血圧群においてより大きな血流増加を示したことから、本態性高血圧患者では Ca^{2+} 流入機構が亢進していることを示唆している(図1)。

高血圧症の多くで末梢血管抵抗が増大していることが示されているが¹⁶⁾、 Ca^{2+} 拮抗薬によって細胞内遊離 Ca^{2+} を減らすことにより血管平滑筋の緊張を緩和し、その結果として血管抵抗を減らすことは、きわめて合理的な高血圧治療法であるといえる。

II. Ca^{2+} 拮抗薬の降圧作用

現在 Ca^{2+} 拮抗薬として認められ市販されている代表的薬剤としては、verapamil, nifedipine, nicardipine および diltiazem であるが、同じ

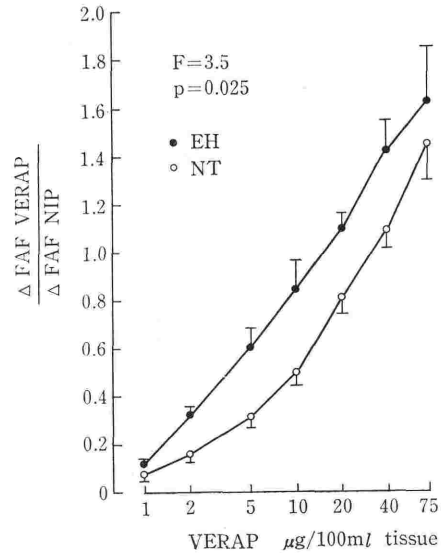


図1. verapamil の前腕血流量に及ぼす効果

正常血圧例 (NT) に比し、本態性高血圧例において前腕血流量増加が大であることを示す。

(Hulthén ら¹⁵⁾, 1982)

Ca^{2+} 拮抗薬でも刺激伝導系、心筋、冠状動脈および末梢血管平滑筋のそれぞれに対する親和性が異なり、また slow channel inhibitor としての強さも異なるため、臨床効果としての降圧程度、持続、反射性頻脈の程度、心筋陰性変力作用の発現の程度などが異なってくる^{10, 11, 17)}(表1)。

このうち、末梢血管平滑筋に対する作用は nifedipine でもっとも強く、したがって降圧効果ももっとも強い¹⁷⁾。心筋収縮力抑制作用は、各薬剤で大差がないが、降圧効果が大きい場合には反射性交感神経亢進により陰性変力作用の影響は減少する。以下、降圧薬としての Ca^{2+} 拮抗薬の効果、用法などについて述べる。

表1. 主な Ca^{2+} 拮抗薬の薬理作用の比較

薬理効果	薬 剤 名 (商 品 名)			
	Verapamil (ワソラン)	Nifedipine (アダラート)	Diltiazem (ヘルベッサー)	Nicardipine
非特異的交感神経拮抗	+	-	+	-
心拍数への影響 (無麻酔状態)	↑↓	↑	↓	↑
房室伝導抑制	≡	±	≡	±
心筋の Slow-channel 抑制	≡	≡	≡	≡
血管平滑筋における興奮-収縮連関の抑制 (冠血管と末梢血管拡張)	≡	≡	≡	≡

1. 血行力学的臓器血流の変化と腎機能への影響

血行力学的変化として降圧にさいして末梢血管抵抗の減少を認めることは共通の特徴であるが、その程度は nifedipine においてもっとも著しい¹⁷⁾。

Nifedipine による降圧に伴い、心拍数、心拍出量が増加することが報告されているが、これは反射性交感神経系の亢進と静脈還流量増加によるものと思われるが、静脈容量血管拡張作用は弱いため前負荷軽減作用は乏しい¹⁸⁾。

青木ら^{19,20)}は、本剤による心拍数上昇と PRA 上昇を抑える目的で β -blocker の併用を勧めている。これには異論もあり、著者らの成績では著しい降圧効果の発現にも拘わらず心拍数の有意の増加を認めておらず、 β -blocker の併用は必ずしも必要ではないと考えられる²¹⁾。

Nifedipine は verapamil や diltiazem に比し弱いとはいえ洞結節に対する親和性がないわけではないので、頻脈をみないのは本剤の薬理作用である可能性も否定しえない。

Diltiazem 投与後の心拍出量の変化については種々の成績が報告されている。楠川ら²¹⁾の RI 希釈法を用いた成績では、心拍出量は減少、河合ら²²⁾の impedance cardiography を用いた成績では増加したと報告されている。このような相違は、測定法の他の投与量、対象例の高血圧重症度、年齢などの違いも関与していると思われる。

降圧に伴い、脳、腎などの重要臓器への血流分布がどのような変化を示すかを知ることは臨床上重要なことである。Ca²⁺拮抗薬の血管拡張作用には動脈床により差があるという。橋本ら²³⁾はこの点を明らかにするために薬剤を直接各動脈内に注入し、その血管拡張作用を調べた。冠動脈、大腿動脈床では、nifedipine は verapamil の10倍強い拡張作用を示すが、腎動脈に対してはいずれの薬剤も拡張作用は乏しかったという。

竹中ら²⁴⁾は麻酔犬を用いて nicardipine 投与後の臓器血流量を測定しており、用量依存的に動脈血流が増加し、その増加率は、椎骨動脈>冠状動脈>総頸動脈>腸間膜動脈>腎動脈の順であり、腎動脈での増加率は 10 μ g/kg 投与で +10.1%であったという。Sesoko ら²⁵⁾は nifedipine と同じ

dihydropyridine 系の Ca²⁺拮抗薬 nitrendipine (BAY e 5009) による臓器血流変化を SHR において microsphere 法を用いて測定した。本剤 10 μ g/kg 経口投与1時間後、平均血圧が 25.4%減少したが、脳、心、腎などの重要臓器での血流減少は認められず、皮膚、腸間膜動脈などで有意の血流減少が認められた。

これらの成績は、Ca²⁺拮抗薬では臨床上降圧に伴う立ちくらみ、めまい、失神などの副作用を伴うことが節遮断薬などに比してまれであることを裏づける所見と思われる。

Ca²⁺拮抗薬の腎機能に及ぼす影響についても報告がみられる。横山ら²⁶⁾はヒトに nifedipine の点滴静注を行い、前後の腎機能の変化を調べ、本態性高血圧例では GFR, RBF の有意の増加と尿量および尿中 Na 排泄量の増加を認めており、本剤の降圧作用には血管拡張作用以外に Na 排泄効果が関与している可能性を示唆している。Kinoshita ら²⁷⁾も diltiazem 投与2時間で RPF の増加とともに尿中 Na 排泄量が有意に増加を示すことを認め、Ca²⁺拮抗薬が遠位尿細管に作用し、水再吸収抑制的に働く可能性のあることを示している。

2. 降圧薬としての Ca²⁺拮抗薬の適応

1) 高血圧緊急症への適応 Nifedipine 服用後、経口投与にも拘わらず速やかに著明な降圧効果を発揮することから、著者らはこれを高血圧脳症などの高血圧緊急症に用い、良好な成績をえた。

経口服用ではほぼ30分後に最大降圧効果がえられるが、意識障害を有する例では本剤のカプセル内容液を約10mlの水に溶かして、1) 胃チューブより注入する²⁾、2) 舌下に含ませる、3) 注腸する方法²⁹⁾が用いられ、効果も5分以内に発現する(図2)。

われわれは、高血圧緊急症に対し nifedipine 10mg 経口投与と diazoxide 5 mg/kg 静注との比較検討を行い、後者では降圧効果がやや強いものの降圧後心電図 ST 部の下降を示す例が約半数に認められた。Nifedipine 投与後ではこのような変化は認められなかった³⁰⁾。

高血圧緊急症に対しては、単に急速に血圧低下させることには、冠血流量を減少させるなどの危険を伴う場合があり、nifedipine のごとく冠動脈

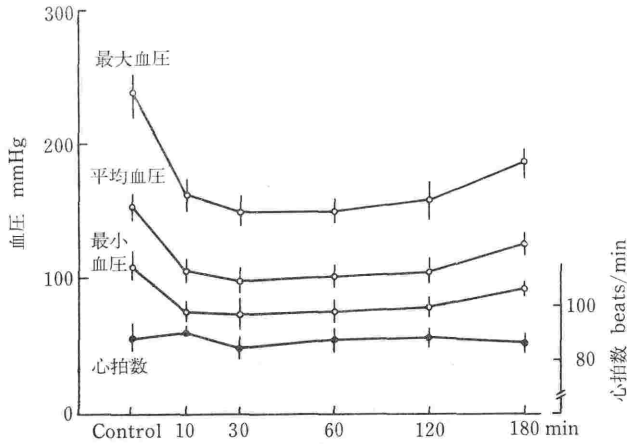


図 2. 高血圧緊急症における nifedipine 10mg 舌下、または経口投与の降圧作用

(桑島ら²⁾, 1978)

拡張に伴い心筋灌流量を維持する作用を有する薬剤の方がより望ましいと思われる。

Nifedipine は外科、麻酔科領域における高血圧にも有効であることが報告されている^{29, 31, 32}。とくに麻酔中には高血圧を合併する頻度が高く、脳内出血の危険や出血量の増加をきたす恐れがあり十分な血圧管理が必要とされる。そのさいに用いられる降圧薬の条件として、速効性、心筋抑制をきたさない、中枢神経系を抑制しないなどが必要であるが、寒川ら³¹⁾は全身麻酔下外科手術中の高血圧例に対し、nifedipine 10mg を舌下投与し、良好な血圧コントロールができたと報告している。この場合、麻酔中血圧上昇が大きい例ほど降圧効

果が強いが、過度な降圧をきたした例はなかったと報告している。

また降圧効果は麻酔方法にも影響されず、halothane のような陰性変力作用を有する麻酔薬使用中においても心機能低下は認められなかったという。副作用としては顔面紅潮などがみられているが重篤なものはみられていない。

2) 重症高血圧および難治性高血圧への応用

現在わが国にて使用しうる降圧剤をいかように組み合わせても十分な血圧コントロールがえられなかつたり、薬剤のもつ副作用のために使用できず、つぎなる降圧薬の選択に困惑する難治性かつ重症の高血圧例に出会うことがまれではない。こ

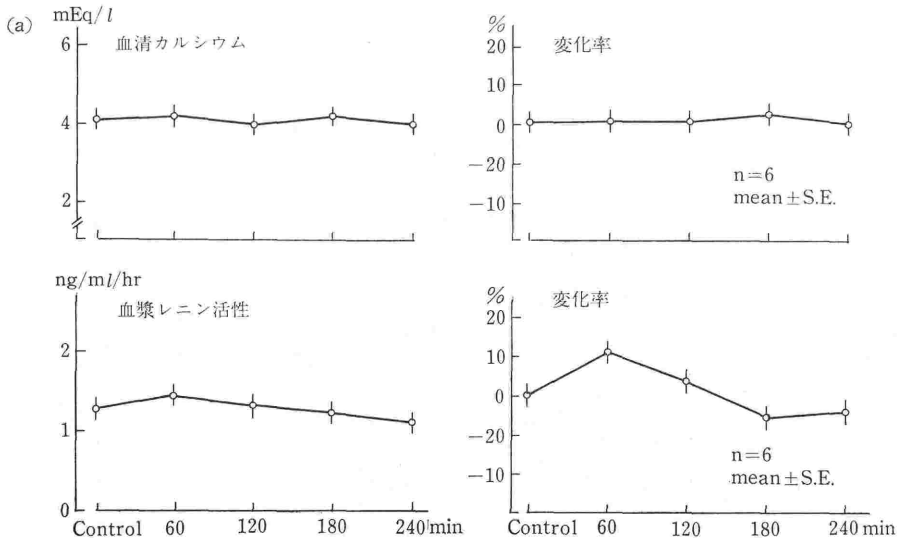


図 3 (a)

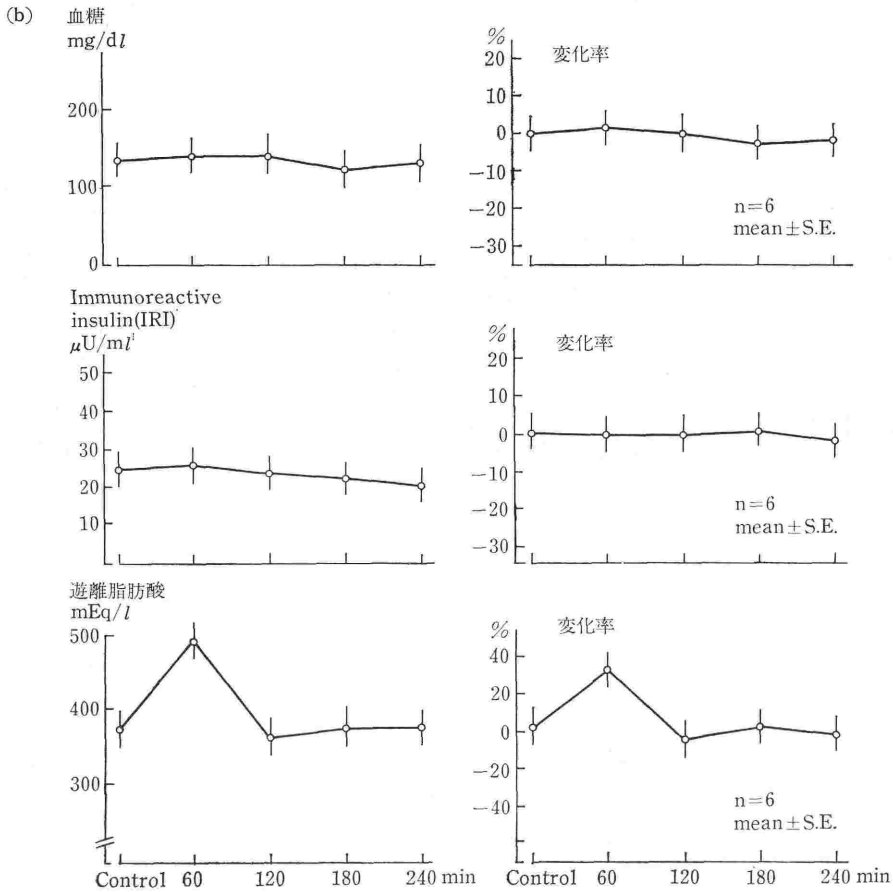


図 3. (b) 難治性高血圧を伴った糖尿病性腎症において他種降圧薬と併用した nifedipine の血清カルシウム濃度, PRA (a), 血糖, IRI, FFA (b) に及ぼす影響

(井藤ら³³, 1982)

のような例はとくに腎不全や糖尿病に合併した高血圧患者に多い。

井藤ら³³は、糖尿病腎症に伴った難治性重症高血圧 6 例に対して nifedipine 40mg/日 を他の降圧薬と併用して投与することにより 1 カ月間の観察を行い、良好な血圧コントロールがえられたことを報告している。このさい、血糖値、血清インシュリン値、Ca 値、PRA は有意な変化を示さず、腎機能の悪化も認められなかった(図 3)。

慢性腎不全に重症な高血圧を伴うことはよく知られているが、とくに透析中の患者において透析終了時の血液回収にさいして著明な血圧上昇がみられることがある。久保ら³⁴はかかる症例に対して nifedipine を経口投与し 15 分以内に有意な血圧下降を認め、そのさい肺動脈拡張期圧には一定

の変化がみられなかったという。

急性腎不全と合併した悪性高血圧にも有用であることが報告されている。坂口ら³⁵は重症高血圧に対し nifedipine と captopril の効果を比較しており、captopril は PRA が高い例において降圧効果がより大であったのに対し、nifedipine では PRA 値に関わりなく降圧効果を示したという。

Nifedipine のみを単独で重症高血圧症に用いる場合、問題点として、① 降圧の持続が 4~5 時間であり、頻回に服用させない限り持続的な降圧がえられない場合があり、血圧の変動を生じるおそれがある。② 継続して使用した場合、耐性が生じ、降圧効果が減じる可能性がある³⁶などの点が挙げられている。

しかしわれわれは nifedipine 20mg を 1 日 4 回 6 時間ごとの服用により、過度な降圧をきたさずに持続的な血圧コントロールがえられることを認めている。金子ら³⁷⁾は、利尿薬および交感神経抑制薬で十分な降圧効果がえられなかった症例に nifedipine 10mg 1 日 3～4 回投与を追加したところ、1 日 8 回投与の血圧平均値 (±標準偏差) により評価すると、血圧値の日内変動には nifedipine 追加前後で差がないことを認めている。われわれは、持続型 Ca²⁺ 拮抗薬 niludipine を重症高血圧患者に試み、降圧効果が 8～10 時間持続することを確認し、1 日 2～3 回の本剤の服用で血圧を一定にコントロールしうることを示唆した³⁸⁾。

Nifedipine の反復投与により耐性が生じ、降圧効果が減少するという点について、Imai ら³⁶⁾は、propranolol または clonidine の併用により降圧効果の持続を認めたとしている。しかし、著者ら³³⁾、永原ら²⁸⁾、Olivari ら³⁹⁾、Redersen ら⁴⁰⁾、前田ら⁴¹⁾の成績では 1 カ月以上の長期投与でも降圧効果の減弱を認めていない。

降圧薬の使用法として WHO や JNC (米国合同委員会) は、脳卒中などの高血圧合併症による死亡率を減らし、かつ薬剤の副作用を減らす点において stepped care program (段階的治療計画) を勧奨している。両者の方法に若干の違いがあるが、基本は第 1 段階に降圧利尿薬、第 2 段階に reserpine, α -methyldopa, clonidine, β -blocker などの交感神経系抑制薬、第 3 段階として hydralazine など血管拡張薬、以上でも降圧がえられないときには guanethidine, bethanidine などの神経節遮断薬を用いるというものである。

しかしながら、このプログラムは降圧薬としての Ca²⁺ 拮抗薬が登場する以前に作られたものであるから、この方針における Ca²⁺ 拮抗薬の位置づけはなされていない。

近年 nifedipine は hydralazine と同じく直接血管拡張薬でありながら、それよりもより強い降圧効果を発揮することから、本剤を第 3 段階に入れるべきであるという意見がある⁴²⁾。

わが国において重症高血圧症に対して多施設二重盲検試験を行った成績では、第 3 段階の降圧薬として nifedipine が hydralazine より優れてい

ることを示している⁴³⁾。

3) 軽症および中等症高血圧 同じ Ca²⁺ 拮抗薬でも nifedipine は上記のごとく速効性かつ強力な降圧効果を発揮するのに比し、verapamil, diltiazem, nicardipine などは緩徐な降圧効果を有している。

Verapamil が降圧作用を有することは以前から知られており、すでに placebo との二重盲検による検討においても本剤の 6 週間投与での有意な降圧効果が認められている⁵⁾。

Diltiazem も降圧作用を有することは、自然発症高血圧ラットや腎性高血圧ラットを用いた動物実験においても確認されており、臨床的には、単独投与での placebo との比較⁶⁾、reserpine との比較検討⁴⁴⁾において有用な降圧薬であることが認められている。WHO の重症度分類による第 I 期、第 II 期の軽症ないし中等症本態性高血圧症における 12 週間の長期投与の成績では、diltiazem 1 日 90～180mg の降圧効果が reserpine 1 日 0.1～0.3 mg のそれと同程度であるという。また thiazide 剤併用療法においても本剤の降圧効果が propranolol より優れることが示されている。

以上のことは、これらの緩徐な降圧作用をもつ Ca²⁺ 拮抗薬が、軽症または中等症高血圧においては stepped care program の第 1 段階、第 2 段階において使用しうる薬剤であることを示している。

副作用の点においても thiazide や β -blocker でみられるような臨床上問題となる副作用はないが、verapamil, diltiazem には刺激伝導系の slow channel にも親和性を示すため、長期使用により徐脈傾向を示す可能性があり、徐脈性不整脈の患者では注意を必要とする。またその意味から β -遮断薬との併用は控えるべきであろう。

Nicardipine はわが国で合成された nifedipine と同様の 1,4-dihydropyridine 骨格を有する Ca²⁺ 拮抗薬であり、やはり降圧薬として有用であることが示されている⁴⁵⁾。本剤の 1 回 20mg、1 日 3 回 60mg 投与にて安定した降圧効果がえられ、かつ血圧日内変動においては投与前後で差がみられなかったという⁴⁶⁾。

Nifedipine の軽症ないし中等症高血圧症に対する応用も行われている。これは本剤の降圧効果

が、投与前血圧値が高いほど大きく、軽症～中等症高血圧には緩和な降圧作用を示すことを利用したものである。

多施設 open study による成績⁴⁷⁾では、nifedipine 30mg/日を取縮期血圧 160～209, 拡張期血圧 95～119mmHg の軽～中等度高血圧患者に対して単独で用いた場合、8週間にわたり緩徐な降圧作用を示し、また頭重、肩こりなどの自覚症状もその程度が強いほど、軽快したことが示されている。しかしこれら Ca²⁺拮抗薬を first choice の降圧薬と見なしうるか否かについては、今後なお長期投与の安全性などの点を中心とした検討が必要であろう。

おわりに

以上、降圧薬としての Ca²⁺拮抗薬についてその降圧機序、血行動態の変化について述べるとともに、ここ数年間に数多く発表された臨床的経験に関する論文を紹介し、各種の高血圧症に対する降圧薬としての位置づけを試みた。

Ca²⁺拮抗薬の著明な降圧効果が臨床的に次第に明らかになってきているが、これを機会に本態性高血圧患者における Ca²⁺イオンの動態や Ca²⁺に対する膜透過性の問題などがより研究され明らかにされることが期待される。

文 献

- Murakami, N., Murakami, E., Takekoshi, N., Tsuchiya, M., Kin, T., Onoe, T., Takeuchi, N., Funatsu, T., Hara, S., Ishise, S., Mifune, J. and Maeda, M.: Antihypertensive effect of 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethylester (nifedipine, Bay-a 1040), a new coronary dilator. *Jap. Heart J.* **13**: 128～135, 1972.
- Kuwajima, I., Ueda, K., Kamata, C., Matsushita, S., Kuramoto, K., Murakami, M. and Hada, Y.: A study on the effects of nifedipine in hypertensive crises and severe hypertension. *Jap. Heart J.* **19**: 455～467, 1978.
- Aoki, K., Yoshida, T., Kato, S., Tazumi, K., Sato, I., Takizawa, K. and Hotta, K.: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca²⁺ antagonist (nifedipine) in hypertensive patients. *Jap. Heart J.* **17**: 479～484, 1976.
- Guazzi, M., Olivari, M. T., Polese, A., Fiorentini, C., Magrini, F. and Möruzzi, P.: Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. *Clin. Pharmacol. Ther.* **22**: 528～532, 1977.
- 鈴木与志和, 渡辺 務, 小川宏一, 高沢昭典, 水谷恵次, 高橋昭夫, 富田一夫, 加藤忠之, 小林 正, 内藤嘉之, 佐々寛己, 水谷浩也, 大久保満, 吉田守宏, 今井康博, 山本 楯, 小林 明, 伊藤隆之, 伴昌明, 神川 正, 山崎 昇: Verapamil (Vasolan®)の本態性高血圧症に対する臨床効果——placeboとの二重盲検交叉比較による検討——。医学のあゆみ **121**: 454～462, 1982.
- 依藤 進, 河合喜孝, 荒見三郎, 生駒貞嗣, 川森一憲, 国重 宏, 吉良康男, 黒瀬均二, 松岡 彰, 酒井 章, 岩波寿二, 高宮隆俊, 中尾訓久, 廣内恒, 山田重信, 伊藤文雄: 本態性高血圧症患者に対する塩酸ジルチアゼム(ヘルベッサ錠)の降圧効果——二重盲検交叉法による placebo との比較対照試験——。臨床成人病 **9**: 181～195, 1979.
- 池田正男, 荒川規矩男, 稲垣義明, 萩野耕一, 尾前照雄, 梶原長雄, 金子好宏, 木川田隆一, 岸本道太, 国府達郎, 武田忠直, 吉永 馨, 佐久間昭, 夏目隆史: 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.
- 尾前照雄, 川崎晃一, 金子好宏, 安田寿一, 稲垣義明, 佐藤利平, 村尾 覚, 武田忠直, 渡辺 務, 竹田亮祐, 関本 博, 河合忠一: YC-93 (Nifedipine Hydrochloride)の高血圧症血圧日内変動に及ぼす影響。臨床と研究 **58**: 231～237, 1981.
- Burris, J. F., Notargiacomo, A. V., Papademetriou, V. and Freis, E. D.: Acute and short-term effects of a new calcium antagonist in hypertension. *Hypertension* **4**(Suppl. II): 32～35, 1982.
- 中山貴一: Ca拮抗薬の薬理学的特性。医学のあゆみ **104**: 501～512, 1978.
- 栗山 照: 血管平滑筋とカルシウムイオン: Ca²⁺拮抗薬。基礎と臨床。メディカルトリビューン, 東京, p. 15～34, 1981.
- Hiraoka, M., Yamagishi, S. and Sano, T.: Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **214**: 1084～1089, 1968.
- Devynck, M. A., Pennollet, M. G., Nunez, A. M. and Neyek, P.: Analysis of calcium handling in erythrocyte membranes of genetically hypertensive rats. *Hypertension* **3**: 397～403, 1982.
- Aoki, K., Yamashita, K. and Hotta, K.: Calcium uptake by sub-cellular membranes from vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats. *Jap. J. Pharmacol.* **26**: 624～630, 1976.
- Hulthén, U. L., Bolli, P., Amann, F. W., Kiowski, W. and Bühler, F. R.: Enhanced vasodilatation in essential hypertension by calcium channel blockade with verapamil. *Hypertension* **4** (Suppl. II): 26～31, 1982.
- Frohlich, E. D.: Hemodynamics of hypertension. Hypertension edited by Genest, J., McGraw-Hill Book Company, New York, p. 15～49, 1977.

- 17) 荒木春夫, 中村元臣. : Ca^{2+} 拮抗薬の臨床薬理. 治療学 6:187~191, 1981.
- 18) Kokubun, M., Taira, N. and Hashimoto, K. : Cardio-hemodynamic effects of nitroglycerin and several vasodilators. *Jap. Heart J.* 15:126~144, 1974.
- 19) Aoki, K., Kondo, S., Mochizuki, A., Yoshida, T., Kato, S. and Takikawa, K. : Antihypertensive effect of cardiovascular Ca^{2+} antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart J.* 96:218~226, 1978.
- 20) Corea, L., Alunni, G., Bentivoglio, M., Boschetti, E., Cosmi, F., Gaimo, M., Miele, N. and Motolese, M. : Acute and long-term effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma catecholamines in controls and hypertensive patients before and after metoprolol. *Acta Therapeutica* 6:177~189, 1980.
- 21) Kusakawa, R., Kinoshita, M., Shimano, Y., Tomonaga, G. and Hoshino, T. : Haemodynamic Effects of a New Anti-anginal Drug, Diltiazem Hydrochloride. *Arzneim Forsch.* 27:878~883, 1977.
- 22) 河合喜孝, 山本忠生, 大上知世, 山崎 要, 安富栄生, 岩崎忠昭, 依藤 進: 塩酸ジルチアゼムの高血圧に対する使用経験. 臨床成人病 5:1495~1502, 1975.
- 23) Hashimoto, K., Taira, N., Ono, H., Chiba, S., Endo, M., Kokubun, M., Kokubun, H., Iijima, T., Kimura, T., Kubota, K. and Oguro, K. : Nifedipine, Basis of its Pharmacological Effect, in 1st International Nifedipine "Adalat" Symposium. Ed. Hashimoto, K., Kimura, E., Kobayashi, T., p. 11~21, 1975, Tokyo University Press, Tokyo.
- 24) Takenaka, T., Usuda, S., Nomura, T., Maeno, H. and Sado, T. : Vasodilator Profile of a New 1, 4-Dihydropyridine Derivative, 2, 6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic Acid 3-[2-(N-Benzyl-N-methylamino) ethyl Ester 5-Methyl Ester Hydrochloride YC-93]. *Arzneim Forsch.* 26:2172~2178, 1976.
- 25) Sesoko, S., Kuwajima, I., Pegram, L. B. and Frohlich, D. E. : Systemic and regional effect of BAY e 5007 in spontaneous hypertensive rats and normotensive rats. (投稿中)
- 26) 横山正一, 鈴木恒男, 高山真一, 鷹津良樹: Ca^{2+} 拮抗剤 Nifedipine 血管内投与の腎機能に及ぼす効果についての臨床的検討. 脈管学 22:145~151, 1982.
- 27) Kinoshita, M., Kusakawa, R., Shimano, Y., Motomura, M., Tomonaga, O. and Hoshino, T. : Effects of Diltiazem Hydrochloride on Renal Hemodynamics and Urinary Electrolyte Excretion. *Jpn. Circul. J.* 42:553~560, 1978.
- 28) 永原鉦二, 豊口茂行, 鈴木 茂, 角鹿精二: 高血圧緊急時における Nifedipine (Adalat®) 舌下投与法の有用性および Renin-Angiotensin 系との関連性について. 薬理と治療 9:3283~3292, 1981.
- 29) 津田喬子, 小松 徹, 吉田玲子, 石井 徹, 岩田健: Nifedipine の速効的降圧作用, 注腸投与法の有効性. 臨床麻酔 5:785~790, 1981.
- 30) 桑島 巖, 蔵本 築, 上田慶二, 松下 哲, 三船順一郎, 村上元孝: 重症高血圧における diazoxide の検討, とくに血行動態の影響. 日本循環器学会第91回関東甲信越地方会にて発表 (昭和54年2月).
- 31) 寒川孝佳, 土井唯津子, 栗林 恒, 田村定子, 水本 洋, 上野 修, 上山美弘, 太田又夫, 上山英明: 麻酔時高血圧に対する Nifedipine の適応に関する臨床的検討. 臨床麻酔 6:145~151, 1982.
- 32) 山城広明: 全身麻酔中の高血圧に対する Nifedipine (Adalat®) の舌下投与の経験. 臨床と研究 58:301~304, 1981.
- 33) 井藤英喜, 桑島 巖, 蔵本 築, 折茂 肇: 難治性高血圧を合併した糖尿病例の臨床的検討と nifedipine の降圧効果に関する研究. 老人科診療 3:71~80, 1982.
- 34) 久保和雄, 武藤秀雅, 佐中 致, 鈴木利昭, 太田和夫: 透析患者の高血圧に対する Nifedipine の速効作用について. 透析会誌 13:571~575, 1980.
- 35) 坂口 明, 土屋雅之, 木村玄次郎, 宇多雅信, 岡本光師, 上原茂弘: 重症高血圧症における Ca^{2+} 拮抗剤 nifedipine と angiotensin I 変換酵素阻害剤 captopril の急性降圧効果の比較検討. 心臓 13:201~208, 1981.
- 36) Imai, Y., Abe, K., Otsu, Y., Irokawa, N., Yasujima, M., Saito, K., Sakurai, Y., Chiba, S., Ito, T., Sato, M., Haruyama, T., Miura, Y. and Yoshinaga, K. : Management of severe hypertension with nifedipine in combination with clonidine or propranolol. *Arzneim-Forsch.* 30:674~678, 1980.
- 37) 金子好宏, 池田正男, 稲垣義明, 上田慶二, 梶原長雄, 武田忠直: 高血圧患者における Nifedipine (Adalat®) の経口投与の血圧日内変動の及ぼす影響について. 薬理と治療 10:1453~1466, 1982.
- 38) Kuwajima, I., Ueda, K. and Murakami, M. : A Study on the Effects of Niludipine in Hypertensive Patients. *Arzneim-Forsch.* 32:398~402, 1982.
- 39) Olivari, M. T., Bartorelli, C., Polese, A., Fiorentini, C., Moruzzi, P. and Guazzi, M. D. : Treatment of Hypertension with Nifedipine, A Calcium Antagonist Agent. *Circulation* 59:1056~1062, 1979.
- 40) Pedersen, O. L., Mikkelsen, E., Christensen, N. J., Kornerup, H. J. and Pedersen, E. B. : Effect of Nifedipine on Plasma Renin, Aldosterone and Catecholamines in Arterial Hypertension. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 15:235~240, 1979.
- 41) Maeda, K., Tanaka, C., Tsukano, Y., Minamikawa, H., Kotsumi, K. and Inoue, E. : Antihypertensive effects of the Calcium Antagonistic Agent Nifedipine. *Arzneim-Forsch.* 32:267~271, 1982.
- 42) Brennan, F. N. and Blake, S. : The Use of Nifedipine as a Third-Step Agent in the Treatment of Refractory Hypertension. *Irish Med. J.* 75:29~30, 1982.

- 43) アダラート研究会：重症高血圧に対する nifedipine の臨床効果——多施設における比較対照試験——。(投稿中)
- 44) 渡辺 務, 山崎 昇, 小川宏一, 小林 正, 鈴木与志和, 伊藤隆之, 伴 昌明, 加藤伸勝：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**:853~871, 1982.
- 45) 山田和生, 中島光好, 外山淳治, 水野 康, 渡辺 務：本態性高血圧症に対する Nicardipine hydrochloride (YC-93) の臨床効果——二重盲検法による Ecarazine hydrochloride との比較——. 医学のあゆみ **118**:306~324, 1981.
- 46) 尾前照雄, 川崎晃一, 金子好宏, 安田寿一, 稲垣義明, 佐藤利平, 村尾 覚, 武田忠直, 渡辺 務, 竹田亮祐, 関本 博, 河合忠一：YC-93 (Nicardipine Hydrochloride) の高血圧症血圧日内変動に及ぼす影響. 臨床と研究 **58**:2963~2969, 1981.
- 47) 村上元孝, 藤瀬幸保, 木村 武, 阿部圭志, 村上 暎二, 村田和彦, 細田瑳一, 海老原昭夫, 上田慶二, 猿田享男, 内田英一, 金子好宏, 福崎 恒：軽症ないし中等症高血圧に対する nifedipine (Adalat® カプセル) の臨床効果. 臨床と研究 **59**:(印刷中), 1982.