

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1990.10) 10巻10号:2651～2662.

本態性高血圧症に対する塩酸ジルチアゼムの有用性および安全性の再評価

長谷部直幸、加藤淳一、赤石直之、森本英雄、小原敦史、  
金谷健一、竹中孝、中野均、幸村近、小川裕二、井門明、  
福沢純、小野寺壮吉

研究報告

# 本態性高血圧症に対する 塩酸ジルチアゼムの有用性および 安全性の再評価

長谷部直幸<sup>1)</sup> 加藤 淳一<sup>2)</sup> 赤石 直之<sup>3)</sup> 森本 英雄<sup>4)</sup>  
 小原 敦史<sup>5)</sup> 金谷 健一<sup>6)</sup> 竹中 孝<sup>7)</sup> 中野 均<sup>8)</sup>  
 幸村 近<sup>2)</sup> 小川 裕二<sup>7)</sup> 井門 明<sup>9)</sup> 福沢 純<sup>9)</sup>  
 小野寺壮吉<sup>1)</sup>

## はじめに

近年、Ca拮抗薬の高血圧治療に占める役割は確立された感がある。高血圧治療の終局目標が、脳・心・腎などの合併症の予防にあることを考えれば、本剤が段階的降圧療法の第1選択薬として位置づけられる<sup>1)</sup>のは当然ともいえる。

しかし、Ca拮抗薬の中でも、血管選択性の高いdihydropyridine系の薬剤は降圧剤として汎用されるのに対して、diltiazemについては、降圧効果の有用性に関する臨床的報告も少なくないが<sup>2-6)</sup>、日常臨床では虚血性心疾患治療薬としての認識が強い<sup>7)</sup>ためか、降圧目的のみで用いることは比較的少ない傾向にある。しかし、本剤の持つ冠血管拡張作用、心筋保護作用、末梢血管拡張作用、腎血流増加作用など<sup>7)</sup>は合理的な降圧剤としての性質を示すものと考えられる。

われわれは、diltiazem hydrochloride (Herbesser®)の降圧剤としての有用性を再評価する目的で今回の研究を行った。すなわち、軽症ないし中等症の本態性高血圧症患者を対象とし

て、塩酸ジルチアゼム1日180mg投与による降圧療法の有用性および安全性を検討した。

## 対象および方法

対象は、当科および関連施設で治療を受けた軽症および中等症の高血圧患者60例である。収縮期血圧160mmHgおよび拡張期血圧90mmHg以上を満たす患者で、年齢、性別は問わないが、妊娠、うっ血性心不全、伝導障害、その他本試験の実施が不適当と考えられる症例は除外した。男29例、女31例、平均年齢は60.7±11.9歳(60歳未満28例、60歳以上32例)で、その内訳は、塩酸ジルチアゼム180mg/日で新たに降圧治療を開始した新鮮例35例、塩酸ジルチアゼム90mg/日から180mg/日へ増量した症例9例、他剤無効のため本剤に変更あるいは追加した症例13例、その他3例であった。患者背景を表1に示したが、軽症ないし中等症の高血圧症例で、3年以上の罹病例が中心であった。36例は、何らかの合併症があり、動脈硬化、虚血性心疾患、高脂血症、糖尿病などが、その主なものであっ

1) N. Hasebe, S. Onodera : 旭川医科大学第一内科 2) J. Kato, C. Kohmura : 旭川厚生病院循環器内科  
 3) T. Akaishi : 名寄市立病院内科 4) H. Morimoto : 深川市立病院内科 5) A. Obara : 藤井病院内科 6) K. Kanaya : 沼田厚生病院内科 7) T. Takenaka, Y. Ogawa : 旭川通信病院内科 8) H. Nakano : 士別市立病院内科 9) A. Ido, J. Fukuzawa : 国立療養所道北病院内科

表1 患者背景

		新鮮例	増量例	他剤無効例	その他	計
総症例数		35	9	13	3	60
性	男	15	6	6	2	29
	女	20	3	7	1	31
年 齢	49歳未満	8	1	2	0	11
	50～59	11	3	1	2	17
	60～69	5	3	4	0	12
	70歳以上	11	2	6	1	20
	平均	58.7±12.9	61.0±8.4	65.5±11.1	63.0±9.5	60.7±11.9
投与 量 変 更	なし	35	9	0	3	47
	あ り					
	追 加 変 更	0	0	10	0	10
	変 更	0	0	3	0	3
罹 病 期 間	3年未満	14	3	1	0	18
	5年未満	5	3	2	0	10
	10年未満	9	1	5	0	15
	10年以上	4	1	5	3	13
	不 明	3	1	0	0	4
重 症 度	軽 症	19	5	3	1	28
	中 等 症	12	4	7	1	24
	重 症	1	0	2	1	4
	不 明	3	0	1	0	4
合 併 症	なし	13	2	6	0	21
	あ り	19	7	7	3	36
	不 明	3	0	0	0	3

た。他剤無効例を中心に、15例は用法用量を変更しないことを原則として他の降圧剤を併用しており、ACE阻害薬5例、利尿薬3例、その他の組み合わせが各1例ずつであった。

塩酸ジルチアゼム 1日 180mg (Herbesser® 60mg 錠1回1錠、または 30mg 錠1回2錠を1日3回)を8週間以上投与し、2～4週ごとに血圧、心拍数、自覚症状、副作用の有無を観察し、原則として試験前後で胸部 X-P、心電図、

臨床検査を施行した。

降圧効果は、表2の降圧判定基準に従って著明下降から上昇の5段階で評価した。自覚症状は、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で評価した。自覚症状の改善効果と降圧効果、さらに副作用などの安全性を加味し、総合的な有用度を、極めて有用、有用、やや有用、無用、禁使用の5段階で判定した。

表2 降圧判定基準

著明下降	収縮期圧 20mmHg 以上, 拡張期圧 10mmHg 以上, ともに下降した場合
下 降	収縮期圧 20mmHg 以上, または拡張期圧 10mmHg 以上, 下降した場合
やや下降	収縮期圧 19~10mmHg, 拡張期圧 9~5mmHg, ともに下降した場合
不 変	収縮期圧 0~9mmHg, または拡張期圧 0~4mmHg, 下降した場合
上 昇	収縮期圧, または拡張期圧が上昇した場合

表3 降圧効果

		降 圧 効 果					計	下 降 率(%)		
		著明下降	下 降	やや下降	不 変	上 昇		判定不能	著明下降	下降以上
総 症 例 数		31	18	8	1	1	1	60	51.7	81.7
対 象	新 鮮 例	22	8	4	0	0	1	35	62.9	85.7
	増 量 例	2	3	3	0	1	0	9	22.2	55.6
	他剤無効例	6	5	1	1	0	0	13	46.2	84.6
	そ の 他	1	2	0	0	0	0	3	33.3	100.0
性	男	12	10	5	1	1	0	29	41.4	75.9
	女	19	8	3	0	0	1	31	61.3	87.1
年 齢	60 歳 未 満	16	7	4	0	0	1	28	57.1	82.1
	60 歳 以 上	15	11	4	1	1	0	32	46.9	81.3
罹 病 期 間	3 年 未 満	13	4	1	0	0	0	18	72.2	94.4
	5 年 未 満	4	2	4	0	0	0	10	40.0	60.0
	10 年 未 満	6	6	3	0	0	0	15	40.0	80.0
	10 年 以 上	6	5	0	1	0	1	13	46.2	84.6
重 症 度	軽 症	11	8	8	0	0	1	28	39.3	67.9
	中 等 症	16	7	0	0	1	0	24	66.7	95.8
	重 症	3	0	0	1	0	0	4	75.0	75.0
合 併 症	な し	11	5	3	0	1	1	21	52.4	76.2
	あ り	19	11	5	1	0	0	36	52.8	83.3

## 成 績

### 1. 降圧効果

降圧効果を表3にまとめた。新鮮例35例で下降以上の有効な降圧を得たものは、30例85.7%であった。90mg から 180mg への増量例9例では、下降以上5例55.6%であり、他剤無効例13例では下降以上は11例84.6%であった。全体60例では、著明下降31例および下降18例の計49例81.7%で有効な降圧を認めた。性別では、男性75.9%、女性87.1%と、ともに高い有効降圧率を示した。全体を60歳未満28例と、60歳以上32例の2群に分けて年齢による降圧効果の相違を検討したが、前者で82.1%、後方で81.3%と両群間に有意差なく、年齢に依存しない降圧が確認された。罹病期間、重症度、合併症の有無などでは、降圧効果に有意な差はなかった。

### 2. 血圧値・心拍数の変動

図1-1~1-4に、完全測定例39例(新鮮例20例、増量例6例、他剤無効例11例、その他2例)について、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数の各平均値を図2-1~2-3に降圧量および心拍数変動量の経時的変化を示した。全体では、収縮期血圧は $177.5 \pm 2.6$ mmHg から2週目で $155.4 \pm 2.6$ mmHg ( $-22.1 \pm 3.1$ mmHg)、4週目 $153.9 \pm 2.9$ mmHg ( $-23.6 \pm 3.4$ mmHg)、6週目 $151.0 \pm 3.2$ mmHg ( $-26.5 \pm 3.4$ mmHg)、8週目 $149.7 \pm 2.6$ mmHg ( $-27.8 \pm 2.5$ mmHg)へとそれぞれ有意に低下した( $p < 0.01$ )。拡張期血圧は $103.4 \pm 1.5$ mmHg から2週目で $88.6 \pm 1.5$ mmHg ( $-14.8 \pm 1.4$ mmHg)、4週目で $87.4 \pm 1.4$ mmHg ( $-16.0 \pm 1.5$ mmHg)、6週目で $86.2 \pm 1.8$ mmHg ( $-17.2 \pm 1.8$ mmHg)、8週目で $86.5 \pm 1.5$ mmHg ( $-16.9 \pm 1.7$ mmHg)とそれぞれ有意に低下した( $p < 0.01$ )。心拍数は、 $73.8 \pm 1.1$ から2週目で $71.1 \pm 1.0$  ( $-2.7 \pm 0.9$ mmHg)と、わずかではあるが有意な減少を示した( $p < 0.01$ )。以後は、4週目 $71.7 \pm 1.3$ mmHg ( $-2.1 \pm 1.4$ mmHg)、6週目 $71.5 \pm 1.2$ mmHg ( $-2.4 \pm 1.2$ mmHg)、8週目 $72.3 \pm 1.3$ mmHg ( $-1.5 \pm 1.2$ mmHg)と、減少傾向はあるものの有意な変化ではなかった。

### 3. 自覚症状の変化

60例中41例に、何らかの自覚症状を認めた(表4)。観察期に1+~2+の症状を訴えた症例の症状別の合計は、頭痛・頭重感25例、肩こり15例、眩暈7例、胸部不快感7例、疲労・倦怠感6例、動悸6例、息切れ5例、耳鳴1例であった。表4に示すように、自覚症状が改善ないし著明改善を示した症例は、全体で30例73.2%であった。悪化の2例のうち、1例は頭痛・頭重感が観察期土から投与後+になった症例であり、もう1例は、服用開始後頭痛と同時に顔面紅潮、体熱感などが出現して投与中止した症例で、いずれも副作用として評価した。

### 4. 心電図・胸部 X-P の変化

心電図所見(表5-1~5-2)では、PQ間隔の記載のあった55例中、投与前後不変が44例、投与後延長が11例で、平均では前値 $0.165 \pm 0.019$ sec から $0.169 \pm 0.019$ sec へと、わずかではあるが有意な延長を示した( $p < 0.05$ )。ST部分およびT波に関して記載のあった57例では、1例でST下降の正常化と陰性T波の陽転が認められたが、他の56例では不変であった。不整脈に関しては、52例は投与前後を通じて不整脈を認めず、5例で上室性および心室性期外収縮の散発が認められたが、投与後1例では消失し、他の4例は不変で、少なくとも投与後新たに不整脈の発生した症例はなかった。SV<sub>1</sub>+RV<sub>5</sub>の記載のあった13例では、前値 $32.5 \pm 10.1$ から $29.8 \pm 8.4$ へ有意の減少が認められた( $p < 0.01$ )。

胸部 X-P を前後で比較し得た45例の心胸郭比(表6)は、22例で減少、12例で不変、11例で増加を示し、全体では $50.5 \pm 4.6$ から $49.7 \pm 4.1$ %へ有意の減少が認められた( $p < 0.05$ )。

### 5. 臨床検査値の変化

図3-1~3-5に、GOT、GPT、総コレステロール、尿酸、中性脂肪の前後の変化を示した。平均値では、GOT(57例)は前値 $23.1 \pm 11.4$ から $21.6 \pm 6.9$ (IU/D)、GPT(57例)は $19.7 \pm 14.5$ から $17.9 \pm 10.0$ (IU/D)、総コレステロール値(57例)は、 $197.3 \pm 33.3$ から $195.7 \pm 31.4$ (mg/dl)、尿酸値(53例)は $5.24 \pm 1.74$ から $5.26 \pm 1.73$ (mg/dl)、中性脂肪(45例)は $125.6 \pm$

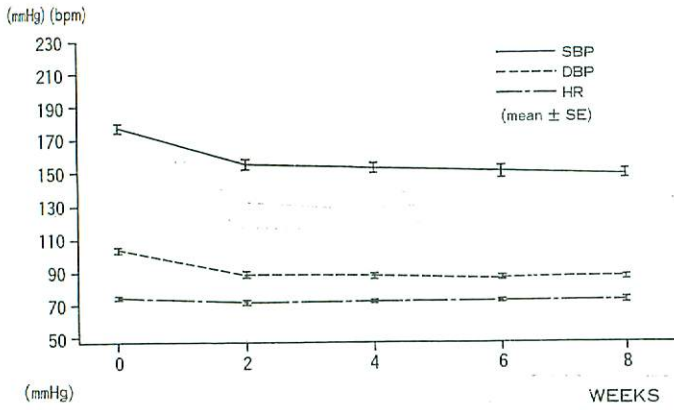


図1-1 血圧・心拍数の経時的変化

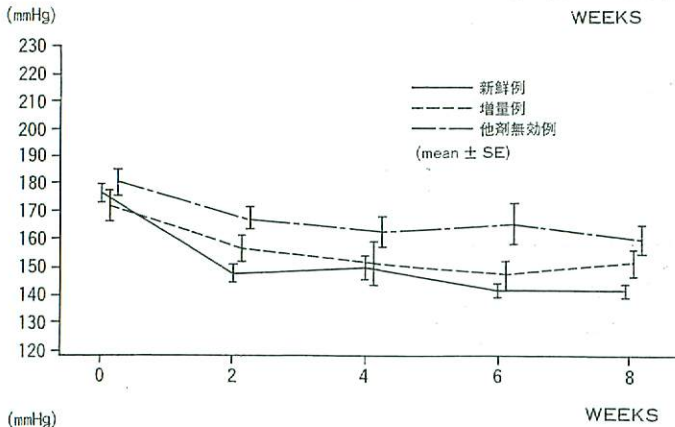


図1-2 収縮期血圧の経時的変化

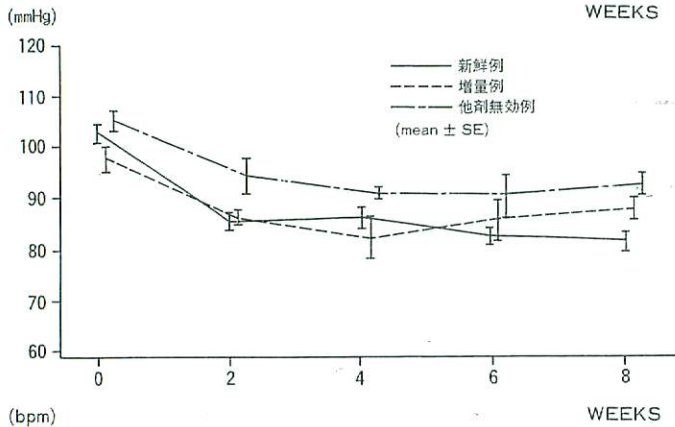


図1-3 拡張期血圧の経時的変化

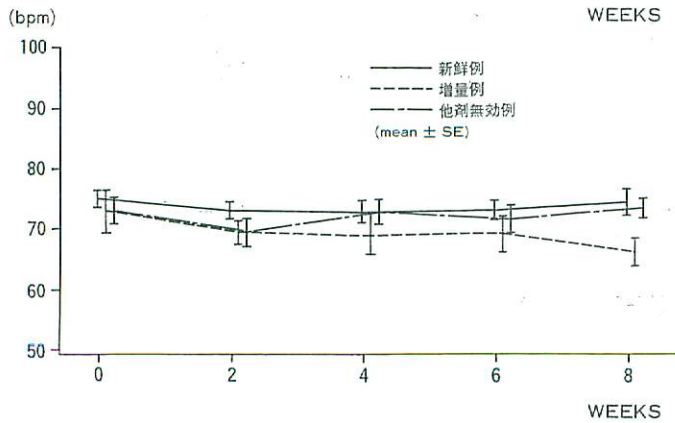


図1-4 心拍数の経時的変化

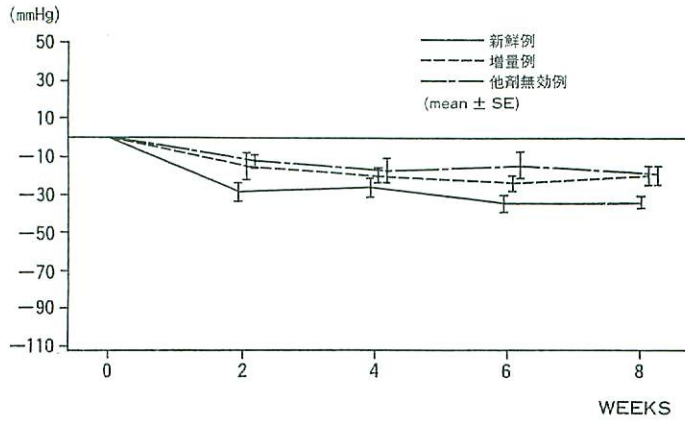


図2-1 収縮期血圧降圧量の経時的変化

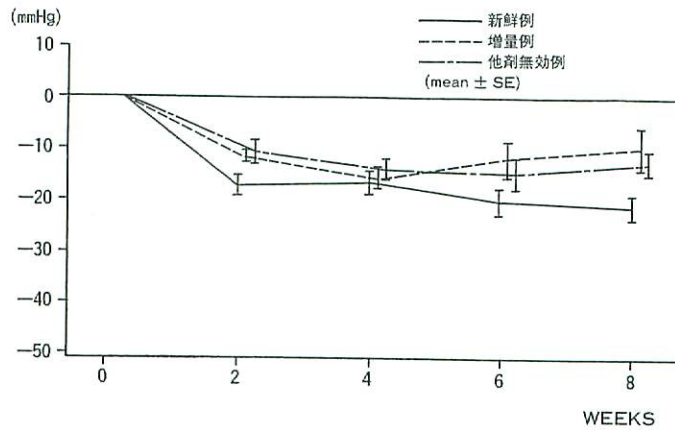


図2-2 拡張期血圧降圧量の経時的変化

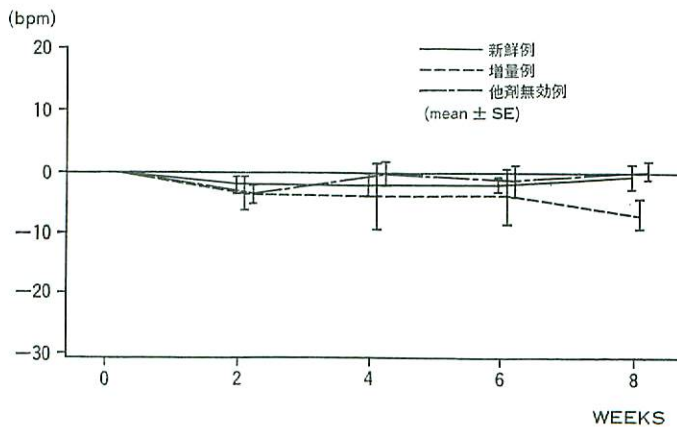


図2-3 心拍数変化量の経時的変化

表4 自覚症状改善度

		自覚症状改善度					計	改善率(%)	
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		著明改善	改善以上
総	症例数	12	18	4	5	2	41	29.3	73.2
対	新鮮例	9	10	2	3	2	26	34.6	73.1
	増量例	1	3	1	0	0	5	20.0	80.0
象	他剤無効例	1	5	1	2	0	9	11.1	66.7
	その他	1	0	0	0	0	1	100.0	100.0

表5-1 心電図の変化(その1)

		新鮮例	増量例	他剤無効例	その他	計
ST	正常→正常	22	8	10	1	41
	下降→正常	1	0	0	0	1
	下降→下降	9	1	3	2	15
T	正常→正常	25	7	8	2	42
	陰性→正常	1	0	0	0	1
	陰性→陰性	5	0	2	0	7
	平低→平低	1	2	2	1	6
	陰性・平低 →陰性・平低	0	0	1	0	1
不整脈	なし→なし	29	8	12	3	52
	あり→なし	0	1	0	0	1
	あり→あり	3	0	1	0	4

表5-2 心電図の変化(その2) <PQ間隔の変化>

		症例数	投与前	投与後	検定
総	症例数	55	0.165±0.019	0.169±0.019	p<0.05
対	新鮮例	32	0.163±0.023	0.166±0.023	N.S.
	増量例	9	0.173±0.010	0.173±0.010	N.S.
象	他剤無効例	11	0.166±0.011	0.172±0.010	N.S.
	その他	3	0.160±0.020	0.180±0.000	—



表6 心胸郭比の変化

		症例数	投与前	投与後	検 定
総 症 例 数		45	50.49±4.60	49.71±4.10	p<0.05
対 象	新 鮮 例	26	50.90±4.13	50.28±3.18	N.S.
	増 量 例	8	48.32±5.20	46.99±6.22	N.S.
	他剤無効例	8	52.19±5.10	50.51±3.93	N.S.
	そ の 他	3	48.20±5.21	49.83±3.64	—

表7 副作用と安全度

		合計	副 作 用			副作用(%)		安 全 度			
			なし	あり	不明	なし	あり	安全	やや問題	判定不能	安全率
総 症 例 数		60	53	6	1	89.8	10.2	56	3	1	94.9%
対 象	新 鮮 例	35	31	3	1	91.2	8.8	32	2	1	94.1%
	増 量 例	9	9	0	0	100.0	0	8	1	0	88.9%
	他剤無効例	13	11	2	0	84.6	15.4	13	0	0	100.0%
	そ の 他	3	2	1	0	66.7	33.3	3	0	0	100.0%

表8 有 用 度

		有 用 度						合 計	有 用 率(%)	
		極めて有用	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能		極めて有用	有用以上
総 症 例 数		29	21	6	2	1	1	60	48.3	83.3
対 象	新 鮮 例	20	9	3	1	1	1	35	57.1	82.9
	増 量 例	1	6	2	0	0	0	9	11.1	77.8
	他剤無効例	7	4	1	1	0	0	13	53.8	84.6
	そ の 他	1	2	0	0	0	0	3	33.3	100.0

72.0から120.7±61.4 (mg/dl) であり、それぞれ有意な変動は示さなかった。

6. 副作用と安全度

表7に、副作用と安全度を示した。副作用の発現頻度は、59例中6例(10.2%)であった。すべて自覚症状に関するものであったが、このうち、眠気、倦怠感、立ちくらみを訴えた各1例は、症状が一過性かつ軽度であり、本剤投与

の継続によっても何ら処置を要することなく軽快・消失した。他は、自覚症状のところにも記載した、頭痛の悪化、顔面紅潮、体熱感などにより投与を中止した1例と、頭痛に対して鎮痛薬の処置を行ったが治験終了まで持続した1例、頭痛に対して一時的に鎮痛薬を投与し、その後消失した1例であり、これら3例は安全性に関してやや問題ありと評価した。したがって、全

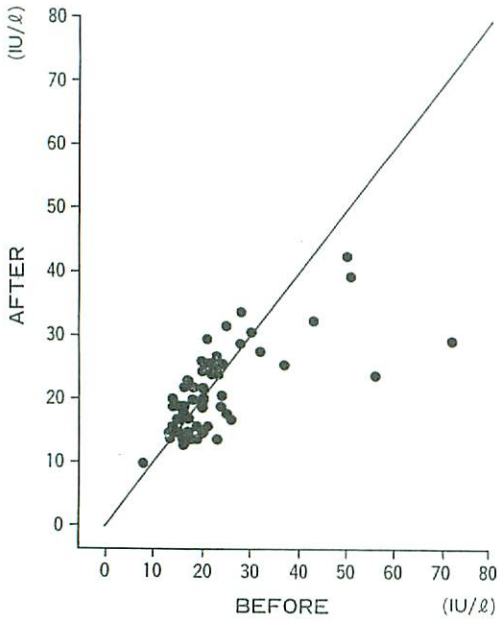


図3-1 GOT 値の変化

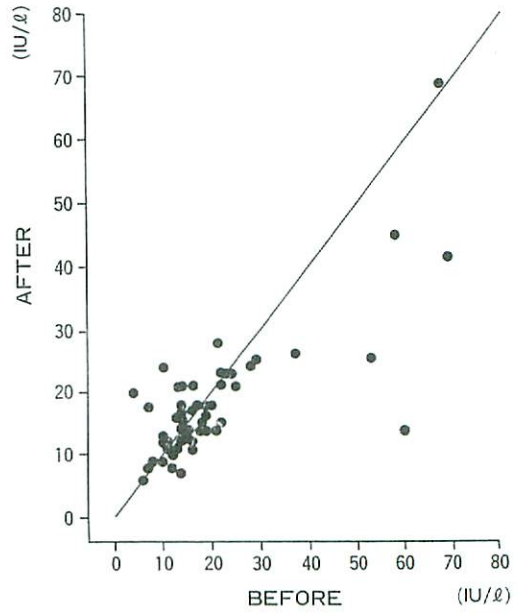


図3-2 GPT 値の変化

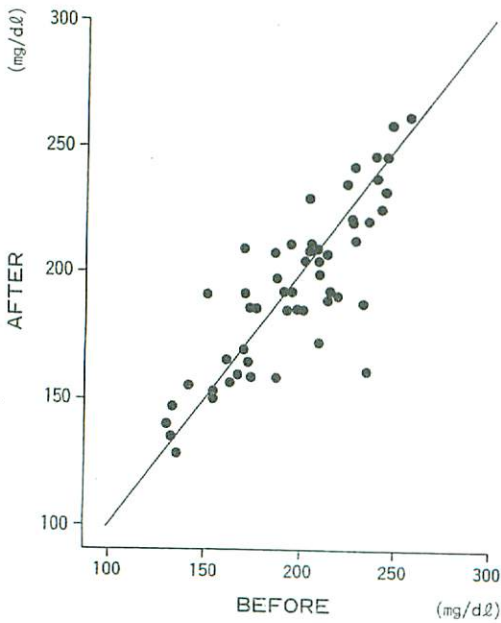


図3-3 総コレステロール値の変化

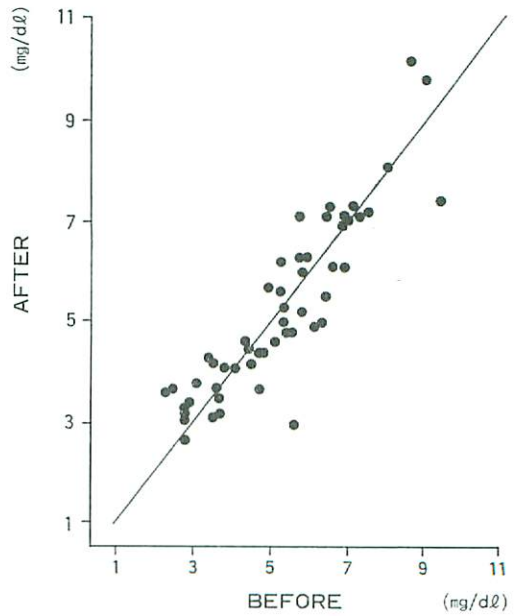


図3-4 尿酸値の変化

体の安全率は、94.9%であった。

## 7. 有用度

表8に有用度のまとめを示した。自覚症状のため投与を中止した1例は、禁使用と判定した。

全60例中有用度判定可能59例で、極めて有用29例、有用21例であり、有用以上で求めた有用率は83.3%であった。

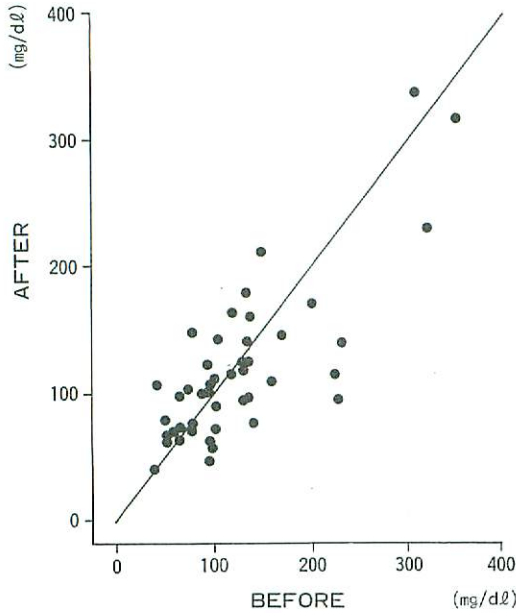


図3-5 中性脂肪値の変化

## 考 案

1972年以来、数度にわたって改訂発表されてきた米国合同委員会の「高血圧の発見、診断、および治療に関する報告」が、1988年の第4次報告で、第1選択の降圧薬として従来の利尿薬、 $\beta$ 遮断薬に加え、新たにACE阻害薬とCa拮抗薬を提唱したことに象徴されるように<sup>1)</sup>、降圧療法におけるCa拮抗薬の地位は確立されたといっても過言ではない。高血圧治療が、脳、心、腎、さらに血管系の合併症の予防をめざす以上、Ca拮抗薬を第1選択薬の一つとするのは妥当なことと思われる。

周知のごとく、同じCa拮抗薬の中でもnifedipineをはじめとするdihydropyridine誘導体は、血管選択性が高く、降圧効果が強いため、中等症～重症の高血圧症治療に適した薬剤とされている<sup>8)</sup>。しかし、過度の降圧は、交感神経反射による頻脈に注意しなければならず、しばしば $\beta$ 遮断薬との併用が必要となる。一方、軽症～中等症の高血圧に対する降圧効果では、nifedipine, verapamil, diltiazemの3者でほとんど差がないとされており<sup>9)</sup>、患者の合併症

などを考慮して、むしろ後2者のほうを選択する場合があつて当然であろう。

各種血管床に対するCa拮抗薬の効果の比較では、diltiazemは特に冠血管に強い拡張作用を示すとされ<sup>10)</sup>、nifedipine, verapamilでは降圧に対する反射性交感神経興奮の結果と考えられる皮膚血管の収縮が認められるのに対し、本剤にはこれが認められず、また他の2剤には認められない腎血流や腸間膜領域の血流の増加作用があることも、同様の機序によるものと考えられている<sup>10)</sup>。さらに、虚血心筋に対しても、糖代謝の変化と心筋pHの変化でみた場合、diltiazemは他の2剤とは異なる心筋保護効果が期待され<sup>11)</sup>、さらに心筋梗塞後患者の再梗塞発症を抑制する可能性が示されていることもあり<sup>12)</sup>、個々の高血圧患者の合併症や条件によって本剤の特徴を生かした選択を考慮する必要がある。

今回のわれわれの検討は、収縮期血圧160mmHg、拡張期血圧90mmHg以上の、軽症～中等症の高血圧患者を対象としたものである。降圧効果は、収縮期血圧20mmHg以上、拡張期血圧10mmHg以上を有効降圧とした場合、diltiazem 90mgが不十分で180mgに増量した群では、55.6%とやや低値を示したものの、新鮮例で85.7%、他剤無効例で84.6%であり、全体60例では81.7%と高い降圧効果が確認された。これは、過去に180mgの降圧効果を検討した前田らの成績<sup>2)</sup>とほぼ同等であった。また、蔵本ら<sup>6)</sup>は、年齢によるdiltiazemの効果の相違を検討し、各年齢間で同等の有用性があることを報告しているが、われわれの検討でも、60歳未満で82.1%、60歳以上で81.3%の降圧効果が得られ、本剤は年齢に依存しない降圧効果を期待しうる薬剤であることが示唆された。

本研究中、1例で心電図上ST-Tの正常化を認めた。Ca拮抗薬の治療によりST-Tの正常化する例はしばしば経験され<sup>13)</sup>、心筋再分極過程の変化、心内膜下虚血の改善、心筋肥大の軽減などが考えられるが、その機序は明らかではなく興味深い現象と思われる。記載症例の集計ではSV<sub>1</sub>+RV<sub>5</sub>の減少や、心胸郭比の減少も

認められたことから、本剤による心肥大の軽減効果が想定されるが、さらに詳細な検討が必要であろう。一方、本研究でも、従来指摘されているように、PQ 間隔の有意の延長が認められ、明らかなブロックに進行した症例はなかったものの、房室伝導の抑制作用は、本剤による治療の際に留意すべき点の一つと考えられた。また、著明な徐脈を呈した例はなかったが、心拍数は2週目で有意の減少を示しており、これも一応念頭に置かなければならない作用である。正常人では、洞結節の抑制作用が問題となることは少ないが、洞機能不全症候群の患者では、問題となる場合があり<sup>10)</sup>、注意すべきことが指摘されている。

副作用は、全例自覚症状に基づくものであり、投与を中止した1例をはじめとして、血管拡張作用による頭痛が主体であり、重篤なものはなく、94.9%の高い安全率が得られた。臨床検査値では、肝機能をはじめ、総コレステロール、中性脂肪などの脂質代謝にも影響を与えなかった。

本試験で得られた最終的な有用率は83.3%であり、本剤 180mg は虚血性心疾患の治療薬としてのみならず、降圧薬としても単独あるいは併用療法で極めて有用な薬剤であると考えられた。

## 結 語

軽症～中等症の高血圧症60例に対して、diltiazem hydrochloride (Herbesser®) 1日180mgを投与して、降圧効果および安全性を検討し、以下の成績を得た。

- 1) 投与2週目から安定した降圧効果が得られ、60歳未満と60歳以上でその効果発現に差はなく、全体で81.7%の高い降圧率が確認された。
- 2) 副作用は、血管拡張作用によると考えられる頭痛が主体であり、重篤なものはなく、臨床検査値にも異常を認めず、比較的安全に使用し得る薬剤であると考えられた。
- 3) PQ 間隔延長、心拍数の減少は問題となるものではなかったが、有意な変化であり、本剤の治療に際して一応念頭に置く必要があると

考えられた。

4) 心電図および胸部 X-P の所見から、本剤による心肥大軽減効果の存在が示唆されるが、その意義を含めてさらに詳細な検討が必要である。

5) 降圧効果、自覚症状の改善効果、副作用の発現などから総合的にみて、本剤は単独療法および併用療法ともに有用な降圧剤であることが確認された。

## 文 献

- 1) 1988 Joint National Committee: The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Intern. Med. 148:1023-1038, 1988
- 2) 前田如矢ほか: Diltiazem hydrochlorideの降圧効果に関する臨床的検討. 臨床と研究 54: 241-249, 1979
- 3) 尾山洋太郎ほか: Diltiazem hydrochlorideの高血圧症への応用. 臨床成人病 9:159-163, 1979
- 4) 池田正男ほか: Diltiazem (Herbesser)の本態性高血圧症に対する臨床効果—二重盲検法による placebo との比較対照試験—. 医学のあゆみ 110:302-320, 1979
- 5) 依藤 進ほか: 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
- 6) 蔵本 築ほか: 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—. 臨床薬理 16:577-583, 1985
- 7) 今井昭一: 一カルシウム拮抗剤の適応と限界—ジルチアゼム. 総合臨床 34:1453-1459, 1985
- 8) 阿部圭志ほか: 高血圧症の治療薬としての Ca拮抗薬, カルシウム拮抗薬—基礎と臨床—. 中村元臣, 平 則夫編, pp.256-271, 医薬ジャーナル社, 1986
- 9) 尾前照雄: Ca拮抗薬の動向—高血圧—. 日本臨床 47:118-122, 1989
- 10) Flaim, S.F. et al.: Comparative pharmacology of calcium blockers based on studies of cardiac output distribution. In: Calcium Blockers: Mechanism of action and clinical applications, ed. by Flaim, S.F. and Zelis, R., pp.179-192. Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1982
- 11) 市原和夫ほか: Ca拮抗薬の心筋代謝に及ぼす影響, カルシウム拮抗薬—基礎と臨床—. 中村元臣, 平 則夫編, pp.127-144, 医薬ジャーナル社, 1986

- 12) The multicenter diltiazem postinfarction trial research group.: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 319 : 385-392, 1988
- 13) Hasin, Y. et al.: Long-term effect of verapamil in hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 1 : 243-251, 1982
- 14) Sugimoto, T. et al.: Electrophysiologic effects of diltiazem, a calcium antagonist, in patients with impaired sinus or atrioventricular node function. *Angiology* 31 : 700-709, 1980