

## 降圧剤 Indapamide の臨床薬理学的検討 —連続投与による Trichlormethiazide との比較—

中 島 光 好\*<sup>1</sup>    橋 本 久 邦\*<sup>1</sup>    大 口 貞 雄\*<sup>1</sup>  
小 黒 捷 義\*<sup>1</sup>    野 末 佳 春\*<sup>2</sup>

(受付：1982年3月16日)

### Clinico-pharmacological Evaluation of a Hypotensor, Indapamide —Comparison with Trichlormethiazide in Successive Administration—

Mitsuyoshi NAKASHIMA    Hisakuni HASHIMOTO  
Sadao OGUCHI    Katsuyoshi OGURO  
and    Yoshiharu NOZUE

The effects of a hypotensor, indapamide, on diuresis, urinary excretion of electrolytes and cardiohemodynamics were compared clinico-pharmacologically with those of trichlormethiazide by a cross-over method in 7 male adult volunteers indicating borderline hypertension. Indapamide and trichlormethiazide were administered orally for 2 consecutive weeks each in doses of 2 and 4 mg once a day respectively. The day before the initiation of each medication was designed as control observation day. The effect on cardiohemodynamics was evaluated by measuring the blood pressure, pulse rate, cardiac index, stroke index and systemic vascular resistance before and after isometric exercise. The differences for 24-hr urine volume and 24-hr urinary electrolytes excretion were not statistically significant between both drugs. However, the onset of action was slower in indapamide than in trichlormethiazide, and the peak diuretic and electrolyte excretory activities of the former were also weaker than those of the latter. On the other hand, both actions of the former persisted longer than those of the latter. The blood pressure tended to lower 2 weeks after starting each medication. The cardiac and stroke indexes decreased significantly 2 weeks later, and the decrease lasted longer in indapamide group than in trichlormethiazide one.

**Key words :** indapamide, trichlormethiazide, diuretic action, cardiohemodynamics

---

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学医学部薬理学教室  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学医学部附属実験実習機器センター

## はじめに

Indapamide(4-chloro-N-(2-methyl-1-indolyl)-3-sulfamoylbenzamide hemihydrate)は、フランスの Servier 研究所において開発された降圧剤で、すでにフランス、西ドイツ、イギリスなど世界各国で広く発売されており、その作用持続時間ならびに血管平滑筋に対する作用が特徴とされている。すなわち、本化合物は、親水性の sulfamoylbenzamide に親油性の indoline を結合させ、脂溶性を増加することによる作用時間の延長を期待し開発されたものである。

また基礎実験成績から、thiazide 系の薬剤に比べ血管収縮反応の抑制作用が強いとされている。戸田<sup>1)</sup>は、nicotine, tyramine, および serotonin による上腸管動脈の血管収縮は、indapamide により trichlormethiazide よりも強く抑制されることを認め、また、Finch<sup>2)</sup>は、脊髄破壊した DOCA 食塩-高血圧ラットの実験で、noradrenaline, tyramine の静脈内投与、および交感神経電気刺激による昇圧反応が hydrochlorothiazide よりも indapamide で強く抑制されると報告している。さらに末梢血管の感受性亢進が指摘されている SHR による実験において、indapamide は利尿作用では trichlormethiazide より弱い、降圧作用では trichlormethiazide より強いとの成績を得ている<sup>3)</sup>。

今回我々は、これらの点をヒトで検討すべく、trichlormethiazide を対照として indapamide の利尿作用と、負荷前、および等尺性運動負荷後の血行動態に及ぼす影響を検討したので報告する。

## 試験方法

### 1. 被験者の選択

対象は、WHO の血圧分類にて境界域高血圧(収縮期血圧 140~159 mmHg, 拡張期血圧 90~94 mmHg, いずれか一方、または両者を満たす者)に属する男性志願者から選んだ。被験者の選択にあたっては、本剤の薬理作用はじめ、現在までの研究経過、外国における臨床試験成績、および今回の試験目的・内容を説明し、書面での同意を得ること

した。次いで、試験開始2週間前に健康診断、および臨床検査を行い、その結果7名を最終的に被験者として選定した。被験者は、年齢43~57歳(平均48歳)、体重54.0~74.0 kg(平均64.8 kg)で血圧値は平均収縮期血圧148.9 mmHg, 拡張期血圧90.2 mmHgであった。

### 2. 被験薬剤

Indapamide 1 mg 含有白色糖衣錠(以下 IDP)

Trichlormethiazide 2 mg 含有ピンク色桜花型錠(以下 TCM)

### 3. 比較方法及と投与量

上記被験薬の比較は、クロス・オーバー法にて行った。一剤の投薬期間は2週間とし、先行薬と後行薬との間に約1カ月余の休薬期間を設けた。また両被験薬の投与順位はランダム割り付け法を用い、時期効果はじめ背景因子に偏りができないよう配慮した。投与量は、IDP 群では1日1回朝食後2錠(2 mg), TCM 群では1日1回朝食後2錠(4 mg)とした。

### 4. 試験スケジュール

Fig. 1のごとく、先行薬、および後行薬投与時ともに投与に先立ち、1日間のコントロール日を設け、コントロール日前日の午後5時より被験薬投与第2日の午前10時まで65 hr、被験者を施設内での医師の管理下においた。つづく12日間は平常生活にて継続投与し、第13日の午後5時より再度来院させ、最終第15日の朝10時まで41 hr、再び施設内にて管理下においた。なお、施設内は常に、温度等環境条件を一定に保った。

### 5. 試験項目

施設内での管理下中、Fig. 2のごとき、各種試験を実施した。

一般臨床検査の検査項目は、血液(赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画、平均赤血球血色素量)、血清生化学検査(総タンパク、クンケル、チモール、総ビリルビン、糖、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、無機燐、Na, Cl, K, GOT, GPT, AL-P)、尿(沈渣、比重、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、pH)であった。

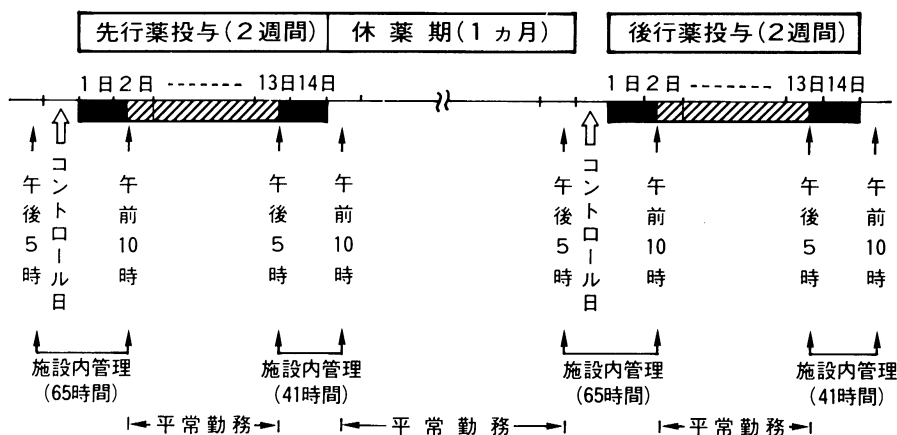


Fig. 1 比較方法と投与期間.

この間、平常勤務による投薬

期 間	前日	コントロール日	第 1 日	第 2 日	第13日	第 14 日	第15日
時 間	19	8 9 10 12 14 16 18 20	8 9 10 12 14 16 18 20	8 9	19	8 9 10 12 14 16 18 20	8 9
薬 剤 内 服							
○ 水 (180mg/回)		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	
○ 食事 (制限食)	○	絶食 ○ ○ ○	絶食 ○ ○ ○	○	○	絶食 ○ ○ ○	○
採 血		○		○			○
○ 一般臨床検査		○		○			○
採 尿 (尿量)		0 1 2 4 6 8 12	24 1 2 4 6 8 12	24		0 1 2 4 6 8 12	24
○ 一般臨床検査		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○
○ 電解質		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○
問 診		○	○	○		○	○
○ 等尺性負荷試験 (ハントクリップテスト)		○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○		○ ○ ○ ○	○
○ 心電図 心音図 脈拍 (インピーダンス・カルジオグラフ)		○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○		○ ○ ○ ○	○
体重・体温測定		○		○		○	

Fig. 2 試験スケジュール.

等尺性運動負荷試験は各試験日に、定滑車重量負荷法<sup>4)</sup>による等尺性運動負荷を被験薬の投与前、および投与後 1.5, 3, 6, 24 hr に施行した。すなわち、被験者の握力の 25% にあたる重量を臥位にて 3 min 間右手にて支え、負荷前後の血圧、心電図、頸動脈波、脈拍、インピーダンス・カルジオグラフ、心音図をそれぞれ臥位にて測定した。

Kubicek の方法に従ってインピーダンス・カルジオグラフィー (IMP) より心拍出量を求め、これより一回拍出係数 (SI)、および心係数 (CI) を算出した。

平均血圧 = 拡張期血圧 +

$$\frac{\text{収縮期血圧} - \text{拡張期血圧}}{3}$$

の式より平均血圧を求め、全末梢血管抵抗 (SVR) を

$$\text{SVR (dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}) =$$

$$\frac{1.33 \times 60 \times \text{平均血圧 (mmHg)}}{\text{心拍出量 (l/min)}}$$

として算出した。

Tab.1 尿量および尿中電解質 (24 hr 量)

項目	薬剤	コントロール日	二群比較	第 1 日	コントロール日との比較	二群比較	第 14 日	コントロール日との比較	二群比較
尿量 (ml)	IDP	1679±423	N.S.	2126±240	p<0.05	N.S.	1985±245	N.S.	N.S.
	TCM	1665±508		2274±267	p<0.05		1909±398	N.S.	
Na (mEq)	IDP	236.4±112.1	N.S.	322.5±46.1	p<0.05	N.S.	265.0±65.6	N.S.	N.S.
	TCM	241.6±95.4		323.4±45.2	p<0.05		250.7±78.5	N.S.	
Cl (mEq)	IDP	223.6±123.7	N.S.	329.3±47.7	p<0.05	N.S.	260.0±57.5	N.S.	N.S.
	TCM	221.2±95.3		337.6±51.8	p<0.05		237.6±9.5	N.S.	
K (mEq)	IDP	54.8±22.7	N.S.	56.2±11.9	N.S.	N.S.	56.7±9.5	N.S.	N.S.
	TCM	50.0±18.1		55.3±7.0	N.S.		57.7±21.3	N.S.	

## 6. 検定方法

患者内の投与前後の比較は、対応のある t 検定、薬剤間の比較は、Student の t 検定にて行った。また、有意水準は5%とした。

## 成 績

薬剤間の比較に先立ち、尿量、血圧値（負荷前後）について、1 回目試験と 2 回目試験の順序効果、時期効果を検討したが、いずれもこれらは認められなかった。

### 1. 体重・体温

コントロール日、投与第 1 日、14 日の体重は、IDP 群が 65.4 kg, 64.4 kg, 64.4 kg, TCM 群が 64.9 kg, 64.2 kg, 64.4 kg であった。

体温は両薬剤により影響を受けなかった。

### 2. 尿量

コントロール日の尿量については、両薬剤群間に有意差はみられなかった。投与第 1 日の 24 hr 尿量は、コントロール日に比べ両薬剤群ともに有意に増加した。第 14 日は、同じく両薬剤群とも、コントロール日に比べ増加したが有意ではなかった (Tab.1)。

各採尿時間別にみると、IDP 群においては投与第 1 日の 4～6 hr, 8～12 hr の尿量がそれぞれコントロール日より有意に多かった。これに対し、TCM 群では 1～2, 2～4, および 8～12 hr の尿量がコントロール日より多かった。さらに、IDP

群では第 14 日の 4～6 hr, 12～24 hr の値も有意に多かった (Fig. 3)。

投与第 1 日の尿量ピーク時間は、両薬剤群ともに 4～6 hr であり、その時の尿量は TCM 群の方が多い傾向があった。投与第 1 日の 24 hr 総尿量では両薬剤群間に差はみられなかったが、TCM 群の方が投与後速やかに利尿作用がみられ、1～12 hr 目までの各採尿時点毎における累積尿量は常に、IDP 群より有意に多かった。また、この傾向は投与第 14 日にもうかがえた。

### 3. 尿中電解質 (Na, Cl, K)

コントロール日に、尿中排泄量はいずれも両群間に有意差はみられなかった (Tab.1)。

#### i) 尿中 Na 排泄

両薬剤群ともに投与第 1 日の総排泄量は有意に増加したが、第 14 日は有意な変化はみられなかった (Tab.1)。

コントロール日との比較を各採尿時間別でみると、IDP 群においては投与第 1 日の 8～12 hr で有意な増加を示した。これに対し、TCM 群では 0～8 hr で有意な増加を示した。また、第 14 日については IDP 群では 4～6 hr で有意な増加を示し、TCM 群においては 2～4, および 4～6 hr で有意な増加を示し、12～24 hr で逆に有意な減少を示した (Fig. 4)。

なお、両薬剤群間の差の比較では投与第 1 日および第 14 日ともに 24 hr の総排泄量では差がみ

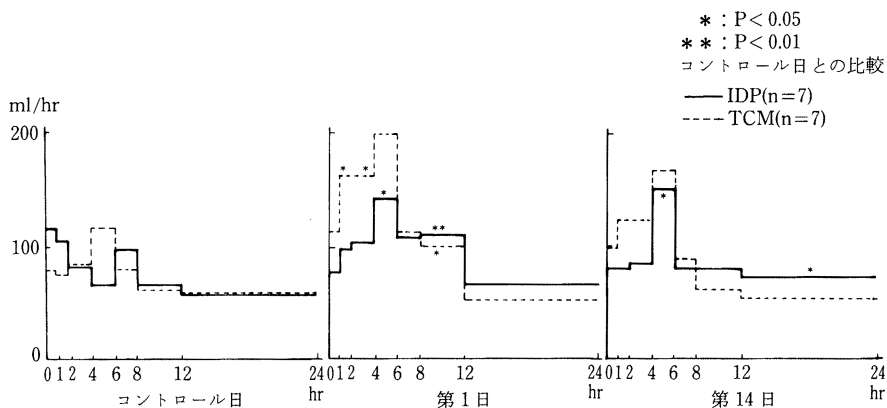


Fig. 3 各採尿時間における尿量.

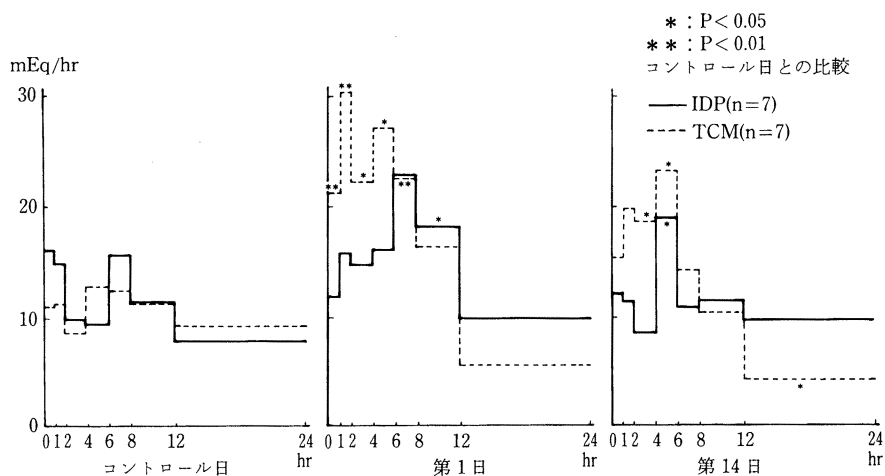


Fig. 4 各採尿時間における総 Na 排泄.

られなかったが、尿量の場合と同様に、投与第1日の12 hr 目までの各採尿時点における累積 Na 排泄量は常に、TCM 群の方が IDP 群よりも有意に多く、この傾向は第14日にもうかがわれた。

#### ii) 尿中 Cl 排泄

Na とほぼ同様の変動を示した。すなわち、投与第1日の総排泄量は、両薬剤群ともにコントロール日に比べ有意に増加したが、第14日には有意な変化はみられなかった (Tab. 1)。

各採尿時間別にみると、コントロール日に比べ IDP 群においては投与第1日の8~12 hr でのみ有意に増加したが、TCM 群においては0~12 hr

のすべてに有意な増加を示した。また、第14日には IDP 群においては4~6 hr、および12~24 hr で有意な増加を示し、TCM 群においても4~6 hr で有意な増加を示した。

両薬剤群間の比較では、有意な差はみられなかったが、尿量、および Na の場合と同様、投与第1日の12 hr 目までの各採尿時点における累積 Cl 排泄量は、常に TCM 群の方が IDP 群よりも有意に多く、この傾向は第14日にもうかがわれた。

#### iii) 尿中 K 排泄

両薬剤群ともに投与第1日、および第14日の

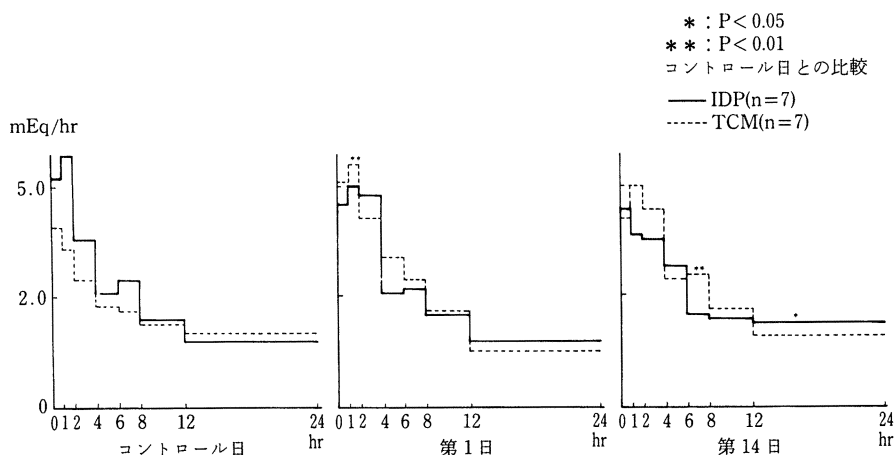


Fig. 5 各採尿時間における総K排泄.

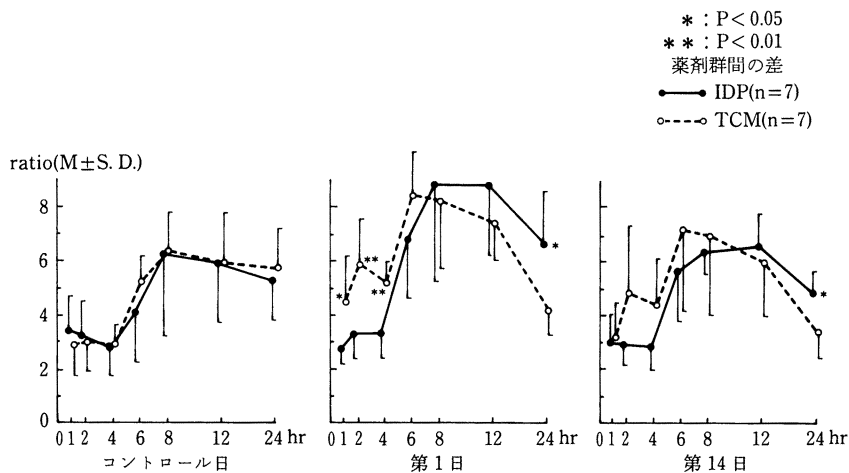


Fig. 6 Na/K 比.

総排泄量はコントロール日と比較して有意な差はみられなかった (Tab. 1).

各採尿時間別にみると、IDP 群においては投与第1日は、各採尿時点ともにコントロール日に比べ有意な変動がみられなかったのに対し、TCM 群においては1~2 hr の値が有意に増加した。また、第14日にはIDP 群では12~24 hr 尿中のK量が有意に増加したのに対し、TCM 群においては6~8 hr の値が有意に増加した (Fig. 5)。

両薬剤群間の比較では、投与第1日、および第

14日ともに総排泄量、および各採尿分画のK排泄量の有意な差はみられなかった。

尿中Na/K比は、コントロール日と試験日との比較では、第1日ではIDP 群で投与後、4~24 hr に有意に高かった。TCM 群においては0~6 hr の値は有意に高かったが、12~24 hr の値はむしろ有意に低かった。また、第14日にはIDP 群で、有意な差はなかったが、TCM 群では2~4 hr で有意に高く、12~24 hr で有意に低かった。

両薬剤群間の比較では、コントロール日には有意な差はなく、第1日には4 hr 目まではTCM

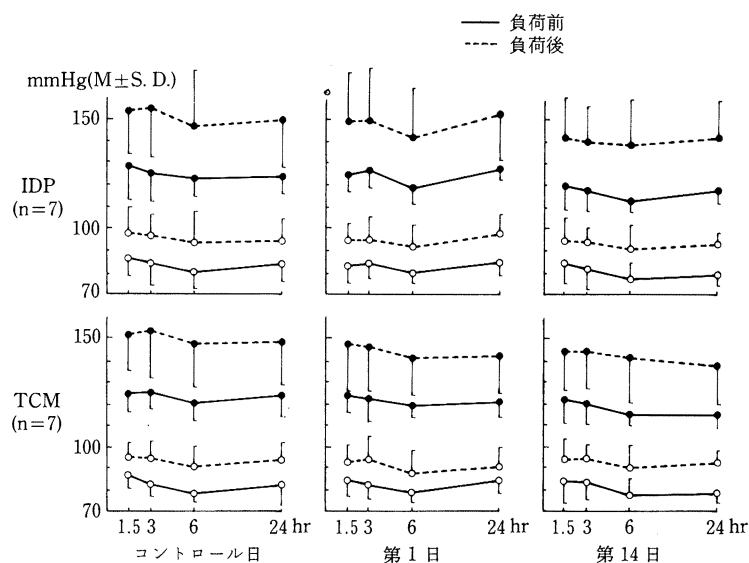


Fig. 7 血圧値に対する影響.

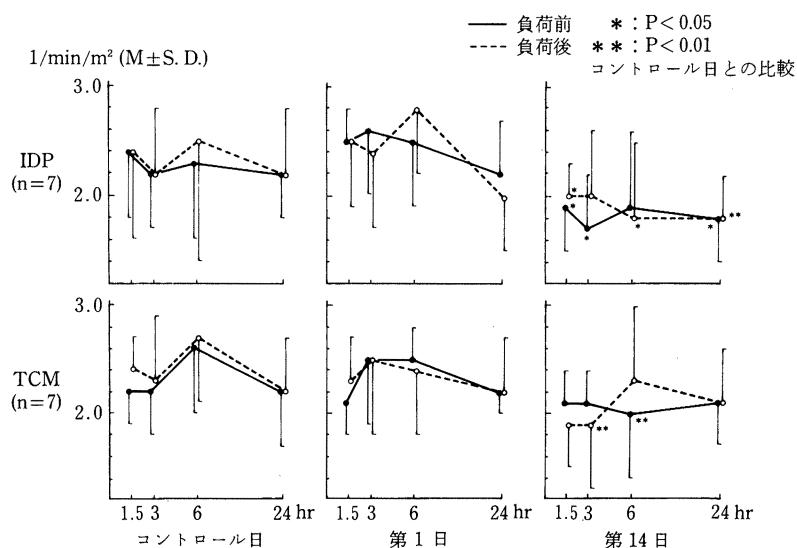


Fig. 8 心係数に対する影響.

群が、また、12~24 hr では IDP 群がそれぞれ有意に高かった。第 14 日の Na/K 比も第 1 日とは同様の傾向を示した (Fig. 6)。

#### 4. 心行動態に及ぼす影響 (負荷前および等尺性運動負荷後)

##### i) 血圧

Fig. 7 に示すごとく、IDP 群、TCM 群ともに投与第 1 日の負荷前、および負荷後の血圧値は、コントロール日に比して有意な変化はみられなかった。次いで、第 14 日の各測定時点における負荷前、および負荷後の血圧は両薬剤群ともに下

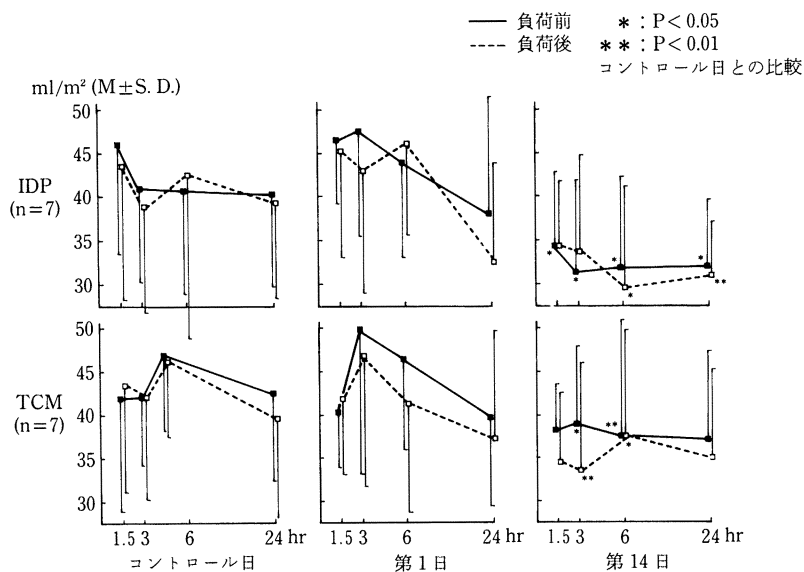


Fig. 9 一回拍出係数に対する影響.

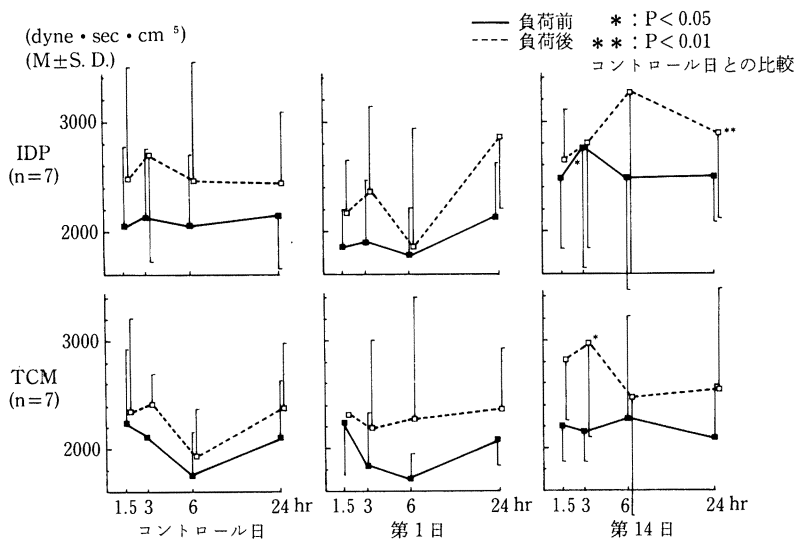


Fig. 10 全末梢血管抵抗に対する影響.

降傾向を示した。しかし、負荷による血圧上昇はコントロール日と比べ有意な差を示さなかった。

## ii) 心拍数

両群とも負荷前、負荷後ともにコントロール日と比較して有意の変化を示さなかった。

## iii) 心係数 (CI)

Fig. 8のごとく、第1日の負荷前、および負荷後のCIは両群ともコントロール日に比して有意な変化を示さなかった。第14日には、IDP群では負荷前の1.5, 3, 24 hr, 負荷後の1.5, 6, 24 hrの時点でそれぞれ有意に減少していた。TCM群では負荷前、負荷後それぞれ6, 3 hrの時点で



有意に減少していた。

#### iv) 一回拍出係数 (SI)

Fig. 9 のごとく、第 1 日においては負荷前、および負荷後の SI は両群ともコントロール日に比して有意な変化を示さなかった。第 14 日においては、IDP 群では負荷前には 1.5~24 hr の各時点で、また、負荷後には 6 hr と 24 hr の時点で有意に減少した。TCM 群では負荷前、負荷後ともに 3 hr と 6 hr の時点で有意に減少した。両群とも、いずれの日にも SI は負荷前と負荷後とで有意な差を示さなかった。

#### v) 全末梢血管抵抗 (SVR)

Fig. 10 のごとく、第 1 日においては負荷前、および負荷後の SVR は両群ともコントロール日に比して有意な変化を示さなかった。第 14 日においては、IDP 群では負荷前には 3 hr、負荷後には 24 hr の時点で有意に増加した。TCM 群では負荷前には有意な変化はなく、負荷後の 3 hr で有意に増加した。

#### 5. 臨床検査所見

試験終了時に IDP 群 1 例と TCM 群 2 例の血値、および IDP 群 1 例の総コレステロール値に上昇がみられた。いずれも、試験終了 2 週後には正常値に戻った。尿所見については正常範囲であった。自覚症状は、とくに問題とすべきものではなく、副作用もみられなかった。

### 考 察

IDP と TCM の常用量における比較において、両薬剤群での利尿パターンの違いが認められた。すなわち、24 hr の尿量、Na、Cl、および K の総排泄量は両者ともほぼ同じであったが、IDP 群での尿量、および電解質排泄のピークがそれぞれ投与後 4~6 hr、および 6~8 hr でみられ、その作用が 12 hr まで持続したのに対し、TCM 群では尿量、電解質とも投与後速やかな有意の排泄増加がみられ、尿量排泄は 4~6 hr、電解質排泄はすでに 1~2 hr でピークを示し、12~24 hr には尿量と電解質排泄、および Na/K 比は、リバウンド様の減少傾向がみられた。これは IDP の血中

半減期が他の降圧利尿剤<sup>5)6)7)</sup>に比べ長いという試験成績<sup>8)9)</sup>とも一致するものであった。IDP の急激な血中電解質の変動をもたらすことがなく、持続的かつ緩和な利尿作用は利尿剤としてよりも、降圧剤としての適用を示すと考えられる。

今回は境界域高血圧に属する男性を対象とした。血圧は、両薬剤群とも投与第 14 日には負荷前、負荷後とも下降したが、有意な変化ではなかった。心係数、および一回拍出係数は両薬剤群ともに第 1 日には有意な変化がなく、第 14 日に有意に減少した。その持続時間は、IDP 群で TCM 群よりも長かった。これらの結果より、両薬剤による収縮期血圧の下降は主に循環血液量の減少によると考えられる。第 1 日に心係数および一回拍出係数の減少が認められなかったのは、循環血液量の減少が細胞間皮質液により補充されたためと考えられる。全末梢血管抵抗は両群とも第 1 日には有意な変化がなく、第 14 日に増加が認められた。循環血液量の減少により、反射性に全末梢血管抵抗の増加を来したためと考えられる。降圧利尿剤による全末梢血管抵抗の変化については多くの報告があり、投与初期には循環血液量の減少により、反射性に増加するが、投与継続に伴い減少するといわれている<sup>10)11)</sup>。等尺性運動負荷では、全末梢血管抵抗は不変とする報告<sup>12)13)</sup>と増加するという報告<sup>14)15)</sup>がある。後者では、等尺性運動負荷による血圧上昇に、カテコールアミンによる血管収縮の関与が考えられている。今回の成績では、全末梢血管抵抗は投与前負荷により、上昇する傾向が認められたが、両薬剤の投与後にもほぼ同様に認められた。血管収縮性は投薬により有意な変化を受けなかったと解釈されるが、これは投薬期間が 2 週間と比較的短期であったためかもしれない。

今回我々は、7 名のボランティアにより試験を行ったが、試験項目、試験設備、各試験に要する時間などの点より、群間比較方法は不可能であったので、クロス・オーバー法を採用した。すなわち、7 名の被験者を両薬剤 3 名と 4 名に群別し、12 月と翌年 2 月にクロス・オーバー法にて比較

検討した。血圧、尿量を指標とする試験のため、試験室の温度、試験担当者の変更等の外部条件の因子については1回目と2回目の試験に差がないようにし、環境因子の変動による影響を少なくするように留意した。その結果、両指標に時期効果、薬剤投与の順序効果はみられなかった。

### まとめ

1. WHOの血圧分類の境界域高血圧に属する7名の成人男子を対象に、クロス・オーバー法にて、indapamide 2 mg (IDP), および trichlormethiazide 4 mg (TCM) の循環動態への作用を、安静時ならびに等尺性運動負荷後で比較検討した。

2. 尿量、および電解質の24 hr 排泄量は両者に有意な差はなかったが、利尿パターンに差がみられた。すなわち、IDPでは利尿作用の発現がTCMに比して遅く、ピーク時の利尿作用も弱かった。しかも、その作用持続は長かった。

3. 血圧は両薬剤群ともに投与第14日に安静時、負荷後とも下降傾向を示した。心係数および一回拍出係数は投与第14日に有意に減少し、その作用はIDPでTCMよりも持続した。

4. 等尺性負荷による昇圧反応は両薬剤群ともに投薬による有意な変化を認めることができなかった。

Indapamide錠は京都薬品工業株式会社から提供を受け、trichlormethiazide錠は市販品を購入し使用した。

### 文 献

- 戸田 昇, 臼井八郎, 大隅清明ほか: 血管平滑筋におよぼす非thiazide系降圧利尿剤 Indapamideの影響. 日薬理誌, 74: 389-396 (1978).
- Finch, L., Hicks, P. E., Moore, R. A.: Changes in vascular reactivity in experimental hypertensive animals following treatment with indapamide. J. Pharm. Pharmacol., 29: 739-743 (1977).
- 森下重義, 西村憲一, 加藤榮一ほか: 日薬理誌, 投稿中.
- 藤原秀臣, 谷口興一, 飯泉智弘ほか: 等尺性負荷による循環諸指標の評価. 心臓, 10: 791-797 (1978).
- 大北敦彦, 丹羽慶和, 杉山 信ほか: メチクレンの生体内運命(その2)―吸収, 分布, 排泄および代謝について―基礎と臨床, 7: 3537-3546 (1973).
- 中島光好, 橋本久邦, 金丸光隆ほか: 7-chloro-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-4H-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide (Du-717)の臨床第1相試験 第1報; 1回投与試験. 薬理と治療, 6: 54-68 (1978).
- Yakatan, G. J., Smith, R. B., Frome, E. L. et al.: Pharmacokinetics of orally administered hydroflumethiazide in man. J. Clin. Pharmacol., 17: 37-47 (1977).
- 坂田太助, 北尾和彦, 藤谷満恵ほか: 投稿予定.
- 折田義正: 投稿予定.
- Lund-Johansen, P.: Hemodynamic change in long term diuretics therapy in essential hypertension. Acta Med. Scandinavia, 187: 509-518 (1970).
- 木川田隆一, 露崎輝夫: 高血圧症患者の薬物療法と日常生活指導. 日本医事新報, 2820: 12-18 (1978).
- Donald, K. W., Lind, A. R., Flue, D. et al.: Cardiovascular responses to sustained (static) contractions. Circ. Res., 21 (suppl. I): I-15-32 (1967).
- Stefadourous, M. A., Grossman, W., Shahawy, M. E. et al.: The effect of isometric exercise on the left ventricular volume in normal man. Circ. Res., 49: 1185-1189 (1974).
- Bergenwald, L., Eklund, B. and Freschuss, U.: Circulatory effects in healthy young men of atrial pacing at rest and during isometric handgrip. J. Physiol., 318: 445-453 (1981).
- 宮沢光瑞, 本名孝夫, 池田成昭ほか: Isometric handgripによる左室機能の評価. 心臓, 7: 657-662 (1975).