

## 〔臨床実験〕

## Trichlormethiazide (Fluitran) の使用経験例

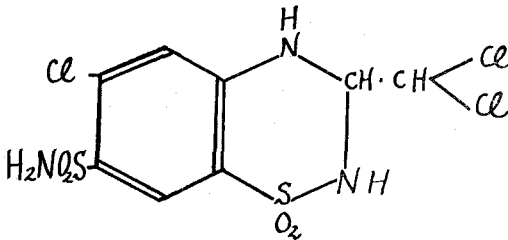
東京女子医科大学三神内科教室 (主任 三神美和教授)

阿久津初枝・藤本弘子  
ア ク ツ ハツ エ フジ モト ヒロ コ

(受付昭和36年3月18日)

## 緒言

1957年に Novello and Sprague<sup>1)</sup> が利尿および降圧作用を有する benzothiadiazine 系薬物の最初の物質として Chlorothiazide を合成して以来、つぎつぎと新しい誘導体が合成されてきた。すなわち、Hydrochlorothiazide の出現、さらに進んで Trichlormethiazide (以下薬品名の Fluitran とする) が合成された。その構造式は第1図に示す通りである<sup>2)</sup> (第1図)。



第1図 Trichlormethiazide (Fluitran) の構造式

3-dichloromethyl-6-chloro-7-sulfamyl-3, 4-dihydro-1, 2, 4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide

Fluitran は強力な利尿および降圧作用を有し、他の benzothiadiazine 系の薬物より少量で十分な臨床効果を現わす特長を有するので注目されるようになった<sup>3) 4) 5)</sup>。

われわれは最近少数例ではあるが高血圧症および浮腫のある患者に本剤を使用し、若干の治験を得たのでここに報告する。

## 成績

症例は当科外来および入院患者14例、至誠会第

二病院入院患者1例、計15例である。疾患別にみると本態性高血圧症10例、糖尿病性高血圧症1例、脳軟化を有する高血圧症1例で計12例、肝硬変症2例、心疾患1例である。

使用方法としては Fluitran 4~8 mg を1日2~3回に分服、連日投与で単独または他の降圧剤との併用療法を行ない、血圧の変動、利尿効果、血清および尿中電解質の変動、自覚症状の消長、その他副作用等を観察した。

## 1) 降圧効果について

降圧効果の判定は投与後最も安定持続的な降圧を認めた時期で、平均血圧10 mmHg 以内の降圧を無効(-)、11~20 mmHgの降圧をやや有効(+)、21~30 mmHg降圧を比較的有効(++)、31 mmHg以上の降圧をしめたものを著効(+++)として判定した。第1表に示すごとく、著効のものは12例中5例で、これは全例単独使用である。このうち3例は他の降圧剤で効果なく、本剤を使用し効果のあつた症例である。比較的有効のものは2例で、これは2例とも単独使用例であり、かつ他の降圧剤で効果のなかつたものである。やや有効のものは4例で、このうち1例は他の降圧剤 (Reserpin 1mg) で効果のないため本剤を併用したものである。無効のものは1例のみで、これは他の種々の降圧剤に対しても降圧効果をしめさなかつた。すなわち12例中6例は他の降圧剤では効果がなかつたが、本剤使用で明らかな降圧効果を認めた。使用方法としては、1例のみが他の降圧剤単独では効果がないため Fluitran を併用、他の11例は本剤の単

第1表 高血圧症における Fluitran 使用成績 (その1)

症 例	性 別	年 令	一 日 量 mg	使 用 日 数	使 用 方 法		初 回 治 療	血 圧 mm Hg		降 圧 効 果	自 覚 症 改 善	副 作 用
					単 独	併 用		使 用 前	使 用 後 (最大降下)			
1	♀	44	4~6 2回	23	0		0	235~123	130~80	卅	+	-
2	♀	49	6 3回	42	0			202~98	150~88	卅	+	-
3	♀	59	4~6 2回	43		0		184~86	150~80	+	+	-
4	♂	71	4~6 2回	63	0		0	188~80	156~74	+	+	-
5	♀	53	4~6 2回	49	0			200~110	150~80	卅	+	-
6	♂	51	6~8 3回	130	0			200~114	150~80	卅	+	-
7	♀	73	6 3回	49	0		0	220~130	148~62	卅	+	-
8	♂	67	6 3回	27	0			240~86	178~86	卅	自 覚 症 し	-
9	♂	57	6 3回	14	0		0	174~102	145~90	+	+	-
10	♂	71	6 2回	21	0		0	172~110	158~90	+	+	-
11	♂	56	6 3回	18	0			216~218	158~98	卅	+	-
12	♀	57	6~8 3回	28	0			200~120	250~106	-	-	-

註： 降圧効果 (-)10mmHg以下の降下 (平均血圧)  
 (+)11~20mmHg迄の降下  
 (++)21~30  
 (卅)31mmHg以上の降下

独使用で充分の効果が得られた。自覚症状も10例に改善が見られ、副作用は1例も認められなかった(第1表)。

次に降圧作用と諸検査成績との関係を見ると第2表に示す通りで、眼底は Keith-Wagner(以下K-Wと略称する)Ⅱ度で、心電図では、降圧効果の著効な5例中、心筋障害その他の異常所見のあるもの3例、比較的有効の2例中、左室肥大1例、やや有効の4例中2例に心筋障害および刺激伝導障害があつた。レ線像では11例に大動脈硬化を認めた。本剤使用前後の血清および尿所見を比較すると、著効の1例に使用前血清 Cholesterol 321mg/dlを示したものが、使用後は251mg/dlに改善された。K低下は2例で、1例は著効のもの、

他の1例は比較的有効のものに認められた。Clの低下したものは3例で、著効のもの1例、比較的有効のもの1例、やや有効のもの1例である。Naには変化を認めなかつた。尿蛋白は著効の1例に使用後の陰性化がみられた(第2表)。

## 2) 利尿作用について

効果判定は尿量増加1000cc以上を著効(++), 500~1000cc増加を有効(+), 500cc以下の増加を無効(-)とした。入院患者で観察された高血圧症の3例中著効1例、無効2例であつた。心疾患1例は Fluitran 8mg(連日使用)に Digitoxin, Monophyllin を併用したもので、投与前尿量400ccであつたが、投与当日より2300ccとなり、2日目には3000cc、その後も1100cc以上の尿量を維持して居

第2表 高血圧症における Fluitran 使用成績 (その2)

症 例	降 圧 効 果	底 眼 (K・W)	心 電 図	レ (大 動 脈 硬 化 像)	血 清 理 学 的 所 見 mg/dl										尿 所 見			
					使 用 前					使 用 後					使 用 前		使 用 後	
					コ ロ レ ス テ ル	N P N	Na	Cl	K	コ ロ レ ス テ ル	N P N	Na	Cl	K	蛋 白	沈 渣	蛋 白	沈 渣
1	卅	ⅡB	正 常	+	321	31	330	376	17.9	256	32	327	340	18.9	-	正 常	-	正 常
2	卅	ⅡB	"	-	150	24	334	364	16.8	201	28	326	333	14.2	-	"	-	"
3	+	ⅡC	心 筋 障 害	+	582	28	330	382	15.8	162	28	334	375	21.5	±	"	±	"
4	+	ⅡB	心 室 内 刺 激 害 伝 導 障 害	+	193	28	330	382	15.8	157	34	334	340	17.5	-	"	-	"
5	卅		心 筋 障 害 心 房 性 期 外 収 縮	+	148	23	331	392	19.2	236	34	326	360	13.1	+	"	+	"
6	卅	ⅡC	心 筋 障 害 左 室 肥 大	+	165	23	330	375	15.0	164	23	337	337	16.4	+	"	-	"
7	卅	ⅡC	正 常	+	289	24	334	442	16.2						-	"		
8	卅	ⅡB	左 室 肥 大	+	225	31	327	335	16.4	167	28				-	"	-	"
9	+	ⅡA	正 常	+	128	28	303	387	13.5						-	"		
10	+		正 常	+	185	33	330	376	19.5	176	30	338	368	18.0	-	"	-	"
11	卅	ⅡB	心 筋 障 害	+	185	26	330	344	16.8	197	38	329	374	16.0	-	"	-	"
12	-	ⅡB	正 常	+	137	31	347	421	17.2	153	27				±	"	+	"

り、血清電解質の変化なく、尿中電解質の排泄増加がみられた。種々の利尿剤に効果のみられなかつた肝硬変症2例に本剤を使用したが無効であつた。

次に利尿および降圧作用に著効のみられた1症例の経過観察についてのべる。

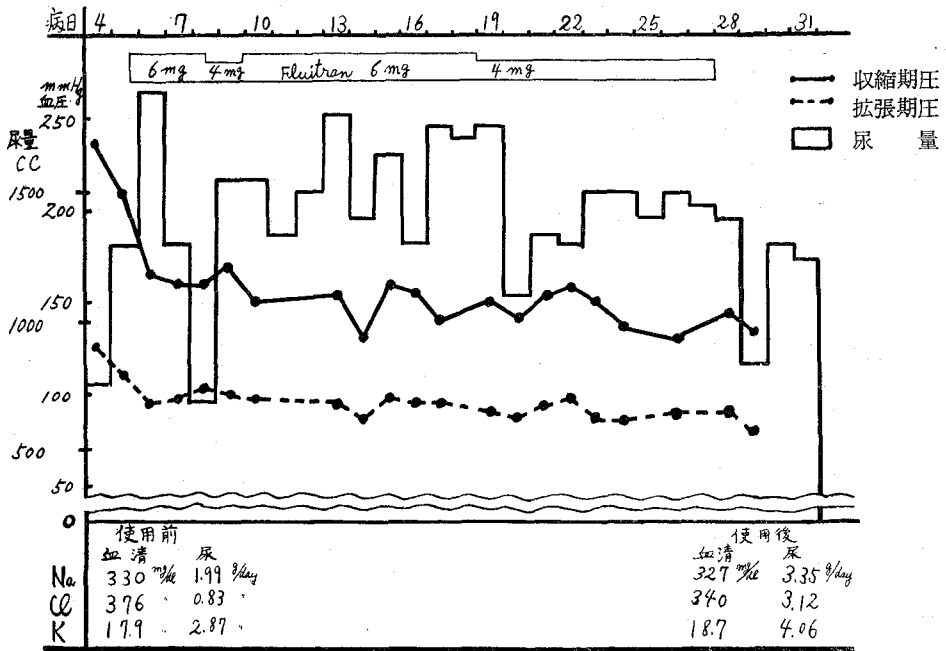
本態性高血圧症、44才、♀ (第2図)

約1年半前より高血圧を指摘されたが治療は受けていながつた。昭和35年12月27日頭痛、全身倦怠感強度のために当科に入院した。入院時、収縮期圧235mmHg、拡張期圧123mmHg、尿量650cc、眼底K-W ⅡB、心電図正常、尿蛋白陰性、血清 Cholesterol 321mg/dl、NPN 32mg/dl、血清電解質は正常、尿中電解質の低下あり、食塩制限をⅢ度とし、Fluitran 6mgを連日投与した。投与当日より尿量1300ccに増加し、2日目には1930cc、血圧も収縮期圧165mmHg、拡張期圧92mmHgとなり、自覚症状もなくなつたために Fluitran 4

mgに減量したが其後血圧170~100mmHg、尿量700ccとなつたため、再び本剤6mgを9日間連用して、尿量、血圧降下はともに著効をみた。その後は本剤を4mgに減量したが効果は同様であつた。投与後血清 Cholesterol は256mg/dlとなり、血清電解質はClの低下、尿中電解質は排泄増加がみられた。

#### 考 按

Fluitran の利尿作用機序は、従来の benzothiadiazine 系の薬物と同様に腎細尿管における Na および Cl の再吸収を抑制し、その結果 Na、Cl の排泄が増加し、これに伴つて水の排泄が増加する。K、重炭酸塩類の排泄が他の benzothiadiazine 系薬物より少なく、かつ一過性であるため尿の PH の変化も少なく、低K血漿症状の危険性も少ない。また Cl の排泄量は Na の排泄量とほぼ平行にみられ、かつ、Cl の排泄増加に伴う低 Cl 性 Alkalosis の発現もほとんどみられないと言われ



第2図 本態性高血圧症 杉○愛○ 44才♀

ている<sup>2) 6) 7) 8) 9) 10) 11)</sup>。

降圧効果の作用機序については種々の考察が行なわれているが、未だ十分に解明されていない。他の benzothiadiazine 系薬物と同様、Naの排泄増加により動脈壁および細胞外液 Na 含有量の減少をきたし、交感神経刺激に対する感受性を低下せしめるか、あるいは循環動脈血液量を減少させ

ることにより降圧が行なわれるか、そのいずれかによるものと思われる。

使用量については、本剤の作用は Chlorothiazide の100倍、Hydrochlorothiazide の10~20倍に相当する効果があり、したがって少量で十分な利尿および降圧作用を発揮する。すなわち Fluitran の用量を他の benzothiadiazine 系薬物と比

第3表 Fluitran と他の benzothiadiazine 系薬物との用量比較

Trichlormethiazide (Fluitran)	Chlorothiazide	Hydrochlorothiazide	Flumethiazide	Hydroflumethiazide
4mg	500mg	50mg	500mg	50mg
2 "	250 "	20 "	350 "	25 "

較すると第3表のごとくである<sup>2) 5)</sup>。また投与後約2時間で効果があらわれ、約6時間で最高に達し、24時間持続するため投与回数も少なくすむ(第3表)。

われわれの症例では、Fluitran 投与当日より利尿作用出現し、血圧も2日目より著明に下降している。本剤単独にても12例中11例に効果があり、なお他の種々の降圧剤に無効な症例(12例中6例)

にも十分な降圧効果が認められた。血清電解質にはNaの低下はみられなかつたが、Clは3例に、Kは2例に低下がみられ、また尿中電解質の排泄増加がみられた。その他の検査成績と Fluitran と関係については、本剤使用後尿蛋白の陰性化1例、血清 Cholesterol の改善がみられたもの1例がある。なほ眼底、心電図、レ線像、腎機能については特に相関々係はみられなかつた。

頭痛，肩こり，頭重，心悸亢進等の自覚症状は Fluitran 投与後に改善された。なお副作用は 1 例もみられなかつた。

以上により，本剤は利尿および降圧剤として優れたものであるが，K および Cl の低下がみられた症例もあるので，使用中はたえず電解質の変動について注意せねばならない。

### 結 語

Fluitran の使用効果を 12 例の高血圧症と，2 例の肝硬変症および 1 例の心疾患，計 15 例において利尿および降圧作用につき観察した。

1) 高血圧症における降圧効果は 12 例中 11 例に認められた。すなわち著効(卅)のもの 5 例，比較的有効(卅)のもの 2 例，やや有効(+)のもの 4 例，無効(-)のもの 1 例である。

2) 利尿効果は高血圧症のうち入院治療を行なつた 3 例中 1 例は著効(卅)であり，他の 2 例は無効(-)であつた。肝硬変症は 2 例とも無効，心疾患 1 例は著効であつた。

3) 血清電解質では 2 例に K の低下，3 例に Cl の低下がみられた。また尿中電解質の排泄増加が

みられた。

稿を終るに臨み，終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師三神教授ならびに小山助教授に深謝致します。

なお本稿の要旨は東京女子医科大学学会第 105 回例会において発表した。

### 文 献

- 1) **Novello and Sprague** : J. Amer Chem Soc **79** 2029 (1958)
- 2) Reports to Division of Clinical Research, Schering Corporation
- 3) **阿部 裕**・他：最新医学 **15** 2725 (1960)
- 4) **皆川 徹**・他：最新医学 **15** 3281 (1960)
- 5) **上野周三**・他：最近医学 **16** 450 (1961)
- 6) **上田英雄**・他：内科 **3** 632 (1958)
- 7) **吉田常雄**・他： " **3** 1058 (1959)
- 8) **Ford, R. V., et al** : Med P. Ann., **51** 376 (1957)
- 9) " : Arch Int Med. **100** 582 (1957)
- 10) " : JAMA **166** 129 (1958)
- 11) **Ford, R. V.** : Amer J Cardiol **5** 407 (1960)