

AMCoR

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

血圧 (1998.06) 5巻6号:666～673.

【降圧薬治療と臓器保護】

治療薬の薬理作用と臓器保護

—治療薬の薬理作用,副次作用は臓器保護に影響するか—

羽根田俊、菊池健次郎

特集

降圧薬治療と 臓器保護

治療薬の薬理作用と臓器保護

-治療薬の薬理作用、副次作用は
臓器保護に影響するか-

羽根田俊* 菊池健次郎*

* HANEDA Takashi, KIKUCHI Kenjiro/旭川医科大学第1内科

高血圧治療においては、脳血管障害、左室肥大、心不全、冠動脈疾患、腎障害などの標的臓器障害の発症の阻止を、さらに、すでに臓器合併症を有する高血圧患者の降圧薬治療においては臓器合併症の悪化を招くことなく、むしろ改善させるよう配慮すべきである。そのために、日常臨床の現場では、個々の患者の病態を正確に把握したうえで各種降圧薬の作用機序および降圧に伴う代償反応、臓器保護作用（主作用のほか、心・血管リモデリング改善効果、抗動脈硬化作用、抗酸化作用、糸球体内圧低下作用、インスリン抵抗性改善作用などの副次作用を含む）などを勘案し、至適降圧薬を選択することが重要となる。

キーワード

高血圧, 降圧薬, 薬理作用, 臓器保護

●はじめに

高血圧治療においては、脳血管障害、左室肥大、心不全、冠動脈疾患、腎障害、大動脈および末梢動脈疾患などの標的臓器障害の発症や進展の阻止およびその軽減を図るべく至適降圧薬治療を進める必要がある。とくに、すでに臓器合併症を有する高血圧患者の降圧薬治療においては臓器合併症の悪化を招くことなく、むしろ改善させるよう配慮することが肝要となる。昨年発表された米国合同委員会第6次報告(JNC-VI)¹⁾では合併症を伴う場合には特定の降圧薬の投与を勧告している。

本稿では、降圧薬の薬理作用、副次作用と臓器保護について概説する。

①降圧薬の作用機序および代償反応

1) 利尿降圧薬

利尿降圧薬は水・Na利尿効果を介する循環血漿量、細胞外液量、体内Na量の減少による心拍出量の低下により降圧効果を発揮する。加えて、体液量・体内Na量減少は内因性ジギタリス様物質の低減をもたらす(表1)²⁾。その結果、血管平滑筋細胞内遊離Ca²⁺の低下が生じ、これはノルアドレナリン(NA)やアンジオテンシン(A)IIなどの昇圧物質に対する血管反応性(昇圧反応性)の亢進を軽減し、末梢血管抵抗を下げ、降圧に寄与すると考えられる。一方、体液量・体内Na量減少の代償反応として、レニン・アンジオテンシン(RA)系および交感神経系の活性亢進が惹起される(表1)²⁾。

降圧薬治療と臓器保護

表 1. 各種降圧薬の作用機序および代償反応
文献2より引用

降圧薬	降圧機序	期待される臨床効果	代償反応および副作用
利尿降圧薬	<ul style="list-style-type: none"> ・循環血液量の低下 ・血管反応性の低下 ・内因性 Na, K-ATPase Inhibitor の低下 (?) 	<ul style="list-style-type: none"> ・心の前負荷の軽減 ・浮腫の軽減 	<ul style="list-style-type: none"> ・レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進 ・交感神経系の亢進 ・K・Mg の喪失 (スピロノラクトン・トリアムテレンは除く) ・耐糖能・インスリン感受性の低下 ・血清尿酸値, コレステロール・中性脂肪上昇 ・血液粘稠度上昇
β 遮断薬	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍出量の低下 ・レニン分泌の抑制 ・交感神経活性の抑制 ・血管壁プロスタグランジンの増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍数の減少・抗不整脈効果 ・大動脈血流速度の低下 ・心・血管肥大の退縮 ・心筋梗塞の一次および二次予防 	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢血管抵抗 (心の後負荷) の増大 (血管拡張性のものでは弱い) ・気道抵抗の増大 ・腎血流量の減少 ・血清コレステロール・中性脂肪の上昇 (ISA, α 遮断作用をもつものではない) ・インスリン感受性の低下
Ca 拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢血管の拡張 ・温和な水・Na 利尿作用 ・血管反応性の低下 ・アルドステロン分泌抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳・冠・腎・末梢血流の増加 ・心・血管肥大の退縮 ・抗動脈硬化・抗血小板凝集 ・血清尿酸値低下 ・K・Mg 保持 	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍出量, 大動脈血流速度の増加 ・交感神経活性・心拍数の一過性増加 ・レニン・アンジオテンシン系の亢進
ACE 阻害薬	<ul style="list-style-type: none"> ・アンジオテンシンIIの減少 ・アルドステロンの減少 ・キニン・プロスタグランジン・NOの増加 ・交感神経活性の抑制 ・温和な水・Na 利尿作用 	<ul style="list-style-type: none"> ・心の前負荷・後負荷の軽減 ・心不全の長期予後改善 ・心・血管肥大の退縮 ・糸球体高血圧・蛋白尿の軽減 ・インスリン感受性の改善 ・K・Mg 保持 	<ul style="list-style-type: none"> ・レニン分泌の亢進 ・糸球体濾過値の低下
α_1 遮断薬	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢血管の拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・心の前負荷・後負荷の軽減 ・心・血管肥大の退縮 ・血清コレステロール・中性脂肪の低下 ・インスリン感受性の改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・心拍数, 心拍出量の増加 ・起立性低血圧 ・初回投与効果

2) β 遮断薬

β 遮断薬の主な降圧機序は、レニン分泌の抑制、交感神経活性の抑制、心拍出量の減少などがあげられる (表 1)²⁾。心選択性 (β_1 選択性) の高いものは β_2 遮断作用に伴う末梢血管抵抗の上昇や脂質・糖代謝の悪化などの副作用が少ない。また、ISA をもつものは ISA をもたないものより心機

能抑制、心拍数減少、末梢血管抵抗の上昇や糖・脂質代謝への悪影響が少ないなどの特徴がある。一方、プロプラノロール、ボーピンドロール、カルベジロールなど β 遮断薬には抗酸化作用、フリーラジカル・スカベンジャー作用があり、抗動脈硬化、虚血性心筋障害の軽減、蛋白尿減少効果などに寄与し得ると考えられる。

3) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬の降圧機序の主体は、細動脈拡張に由来する末梢血管抵抗の低下によるもので、心拍出量は通常増加する(表1)²⁾。そしてこの降圧効果には、直接的な血管拡張作用に加え、カテコールアミンやAIIによる α 受容体やAII受容体刺激を介する血管収縮反応の減弱作用も関与している。また、本薬は腎血流増加作用やアルドステロン分泌抑制作用により温和な水・Na、Ca利尿作用を発揮する。短時間作用型Ca拮抗薬、ことにニフェジピン・カプセル製剤の多量(1日80mg以上)服用者では、ほかの降圧薬服用者に比し死亡率が高く、とくに心筋梗塞による死亡のリスクが高いという報告³⁾もあり、この種のCa拮抗薬の多量投与には慎重であるべきと考えられる。他方、最近開発された持効性Ca拮抗薬、ことにアムロジピンは効果発現がきわめて緩徐で、かつ、その効果持続時間が長い。そのため、降圧に伴う反射性交感神経活性の増加もきわめて軽微で、顔面紅潮、頭痛、動悸、頻脈などの副作用も少なく、インスリン感受性の低下(悪化)も認められないとされる。

4) ACE阻害薬

ACE阻害薬は、AIIの産生とブラジキニンの分解の両者を抑制し、腎プロスタグランジンや内皮依存性血管拡張物質であるNOの産生を高めることにより血管拡張と温和な水・Na利尿効果を発揮し、これらが降圧機序の主たるものとされている(表1)²⁾。また、本薬には交感神経活性の抑制効果もあり、降圧に伴う反射性頻脈がみられないのが特徴である。加えて、本薬は高血圧性心・血管リモデリング(左室肥大⁵⁾・冠血管周囲間質の線維化、血管壁内膜・中膜の肥厚など)やインスリン抵抗性、糖・脂質代謝異常を改善、K・Mg保持効果をも発揮する。さらに、I型⁶⁾およびII型⁷⁾糖尿病性腎症に対する腎機能保護効果も指摘されている。一方、妊婦に対する本薬の投与により新

生児に生下時の不可逆性の腎不全を発現することが報告されており、妊婦はもちろん、妊娠を予定している女性に対する本薬の使用は禁忌となる。

5) α_1 遮断薬

α_1 遮断薬は、動・静脈系に存在するシナプス後 α_1 受容体を競合的に遮断し、カテコールアミンの血管収縮作用を抑制、末梢血管抵抗を低下させ、降圧効果を発揮する(表1)²⁾。また、本薬は、シナプス前 α_2 受容体を遮断しないため、NAの α_2 受容体刺激を介する交感神経終末からのNA遊離抑制効果を増幅させる。そのため、降圧に伴う心拍数の増加は軽微で、心拍出量は不変ないしは増加し、レニンやアルドステロン分泌は直接的な影響を受けない。代謝面では、本薬はインスリン感受性を積極的に高め、糖・脂質代謝を悪化させず、むしろ改善させる作用が知られている。

6) その他の新しい降圧薬

AIIの1型受容体拮抗薬はACE阻害薬と同様に心・血管肥大の退縮作用⁵⁾などを有する。また、本薬はACE阻害薬と異なり、ブラジキニン増加作用がないため、乾咳や血管神経性浮腫といった副作用がなく、かなり安全に使用できる。本薬は、高血圧はもちろん、心不全にも有用であり、糖尿病性腎症に対する腎保護作用もみられるが、ACE阻害薬より優れているかどうかについては今後の検討が必要である。

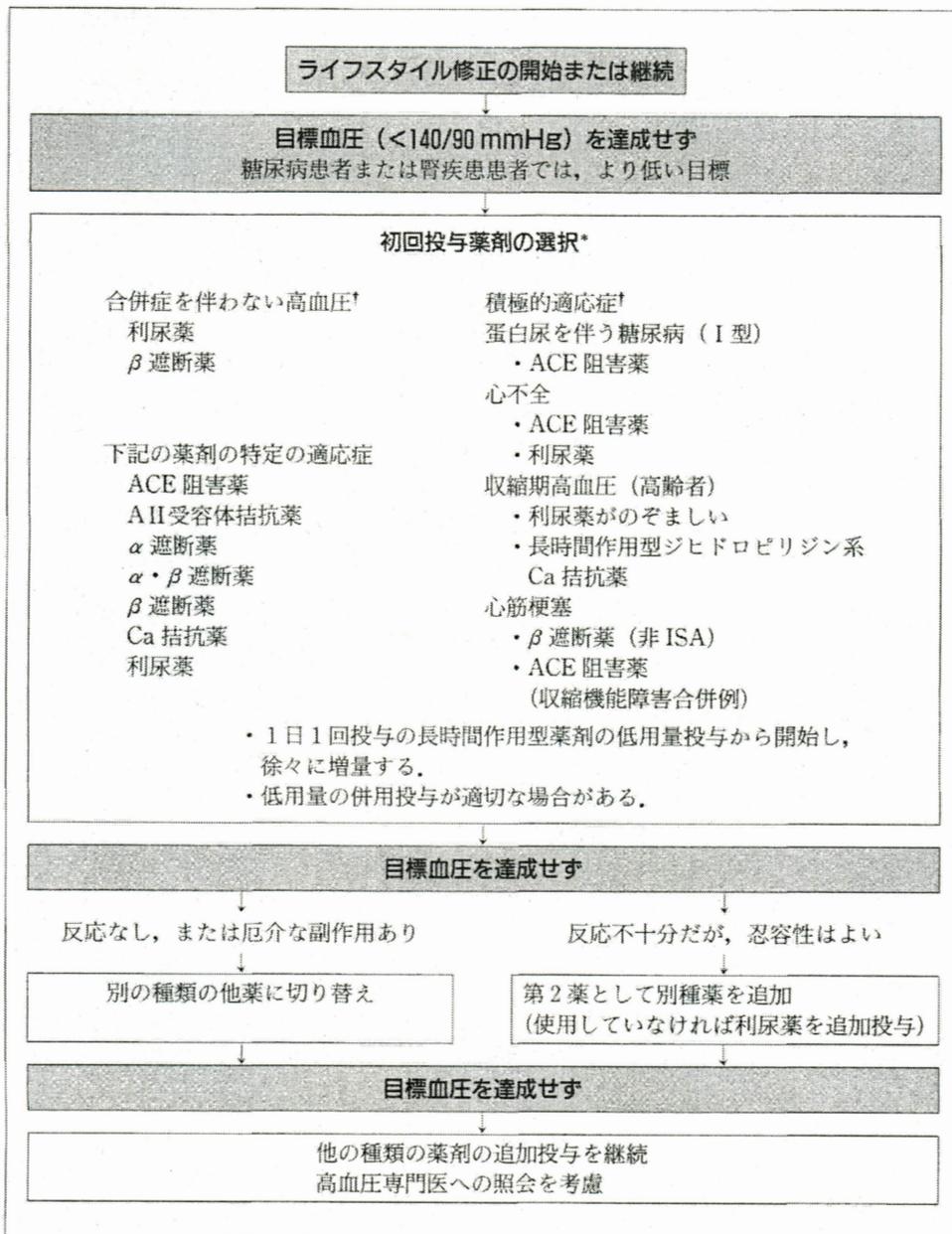
現在、中性エンドペプチダーズ阻害薬、バゾプレシン受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、Kチャンネル開口薬、プロスタグランジン合成促進薬、アデノシン受容体拮抗薬およびトロンボキサン合成酵素阻害薬あるいは受容体拮抗薬の開発が進められている。

2 臓器保護を考慮した降圧薬の選択

1) JNC-VIにおける第一選択薬の選択

JNC-VI¹⁾では、血圧値のみならず各種合併症の

降圧薬治療と臓器保護



* 禁忌でない場合, ACE: アンジオテンシン変換酵素, AII: アンジオテンシンII, ISA: 内因性交感神経刺激作用, † 無作為比較対照試験にもとづく。

図 1. JNG VII による高血圧治療手順

今回の手順では、血圧値のみならず各種合併症の有無を考慮した初回投与降圧薬の選択が示されている。文献 1 より引用。

有無を考慮した治療が示され、従来の利尿薬、β 遮断薬に加え、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬の適応が明らか

にされた(図 1)。すなわち、合併症のない場合には第一選択薬として利尿薬と β 遮断薬を推奨

し、合併症を伴う場合に特定の薬剤投与を勧告している。たとえば、蛋白尿を伴うインスリン依存性糖尿病では ACE 阻害薬、心不全では ACE 阻害薬と利尿薬の併用、高齢者収縮期高血圧では利尿薬と長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、さらに心筋梗塞では内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有さない β 遮断薬や ACE 阻害薬 (収縮不全を伴う場合) が推奨されている。

さらに、個々の症例に応じて使い分ける第一選択薬にわが国ではまだ認可されていない AII の 1 型受容体拮抗薬が加わった。本薬については、ACE 阻害薬で頻発する乾咳が出現しない点が大きく評価されている。しかし、臨床導入後の期間が短く、ACE 阻害薬と対比されるべき臓器保護効果を実証する大規模臨床試験による成績の蓄積がないため、現時点では ACE 阻害薬に対する忍容性が得られない患者に使用すべきとされている。

2) 脳血管障害合併例における降圧薬治療

脳卒中 (CVA)、ことに脳梗塞の急性期には、脳浮腫を増強させる可能性の高い収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) で 200 mmHg、拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP) 110 mmHg、平均血圧値 140 mmHg をはるかに超え、かつ、これが 3 日間以上持続する場合を除き、積極的な降圧薬治療は厳に慎むべきとする見解が多い。一方、CVA の慢性期では起立性低血圧や過度の血圧低下による脳血流量の減少を招かぬように留意することが肝要である。

各種降圧薬の脳血流代謝に及ぼす作用 (主に急性効果) を表 2⁹⁾ に示す。選択性や内因性交感神経刺激作用のない β 遮断薬は急性投与で脳血流量の減少をきたすとされているが、最近脳血流にほとんど影響しない β_1 遮断薬や $\alpha\beta$ 遮断薬も普及してきている。Ca 拮抗薬は脳血流増加作用があり、ACE 阻害薬は脳自動調節下限域を下げる作用をもち、いずれも使用しやすい薬剤である。最近、Irie ら⁹⁾ は、CVA の既往のある高血圧患者のコン

表 2. 各種降圧薬の脳血流・代謝に及ぼす急性作用
文献 8 より引用

降圧薬	脳血流自動調節 下限域		脳代謝
	脳血流量		
交感神経抑制			
α 遮断薬	→↓	↓	
β 遮断薬	↓	↑	↓
中枢性 メチルドパ			
血管拡張薬	↑	↓	→
Ca 拮抗薬	↑	→	→
ACE 阻害薬	→↑	↓	→
神経節遮断薬	→↓	→↓?	
サイアザイド薬			

トロール血圧値と CVA 再発との関係を retrospective に検討し、拡張期血圧が 80~84 mmHg でもっとも再発率が低く、これ未満や以上では再発率が高く、脳血管障害の既往を有する高血圧症患者では J 型カーブ現象が存在する可能性を示唆する成績を報告している。

3) 心・末梢血管系合併例における降圧薬治療

a. 心肥大合併例における降圧薬治療

各種降圧薬による高血圧性心肥大の退縮効果については多くの研究がなされている。非薬物療法であるライフスタイル・モディフィケーションが十分施行できた軽症高血圧患者に対する各種降圧薬の心肥大退縮効果を検討した TOHMS¹⁰⁾ によると、利尿薬、 β 遮断薬、Ca 拮抗薬、 α_1 遮断薬、ACE 阻害薬にはいずれも心肥大退縮効果が認められ、その効果は利尿薬でもっとも大きいという (図 2)。一方、Dahlöf ら¹¹⁾、Schmieder ら¹²⁾ および Fagard ら¹³⁾ は、心エコー図を用いた左室肥大の退縮に関する論文をメタアナリシスし、退縮効果は ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬などのすべての降圧薬で認められたが、ACE 阻害薬でその効果が最大 (図 2)¹¹⁾¹²⁾ で、持効性ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の効果は ACE 阻害薬と同等¹³⁾ であったと述べている。

降圧薬治療と臓器保護

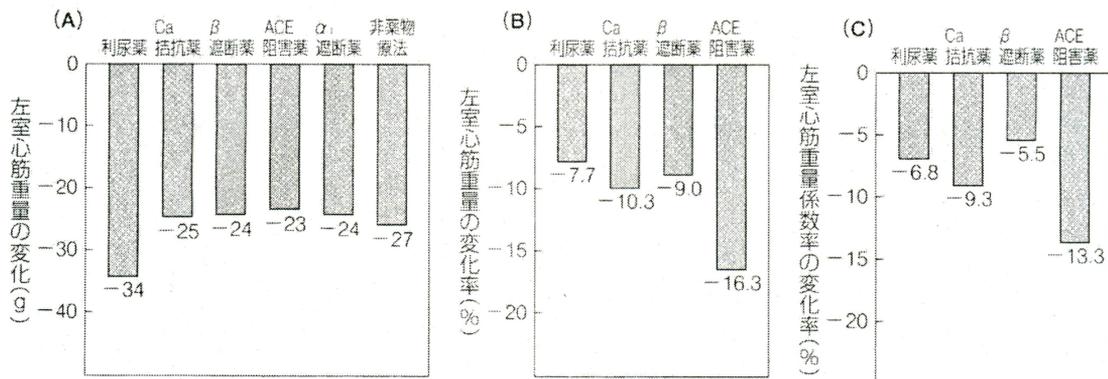


図 2. 各種降圧薬の心肥大退縮効果

(A) TOHMS では利尿薬の退縮効果が最も大であるのに対し、(B) Dahlöf ら、(C) Schmieder らの成績では ACE 阻害薬による心肥大退縮効果がもっとも大である。文献 10, 11, 12 より引用。

b. 冠動脈疾患合併例における降圧薬治療

労作性狭心症で心不全傾向のない高血圧患者の降圧薬治療には、double product (収縮期血圧×心拍数) 減少、すなわち心筋酸素需要量を節減する β 遮断薬がまず選択される。一方、冠攣縮性狭心症を合併する高血圧症では、持効性 Ca 拮抗薬が第一選択の降圧薬になることは論をまたない。ACE 阻害薬や α_1 遮断薬は、降圧時の心拍数増加、つまり、心筋酸素消費量増大を招きがたく、心臓の前および後負荷を軽減し、心機能低下例にも使用される。ことに、心筋リモデリングが生じている心筋梗塞後の高血圧例では、ACE 阻害薬、 β 遮断薬、 α_1 遮断薬などの単独、ないしは併用投与が推奨される。

Cruickshank ら¹⁴⁾は、降圧薬治療後の血圧値と虚血性心疾患による死亡率との関係を検討し、以下のような成績を報告した。心電図上、心筋虚血(陳旧性心筋梗塞を含む)の所見を示さない高血圧患者では DBP が低いほど死亡率は低率であった。一方、心筋虚血の所見を有する患者の死亡率は DBP が高い場合と低い場合の両者で高くなり、85~90 mmHg 前後で最低を示す J 型カーブ現象を呈するとした。この仮説には賛否両論があり、かつ欧米人と日本人では虚血性心疾患の発症

頻度や病態、重症度に大きな違いがあり、欧米人の成績をそのままわが国にあてはめることは適当ではない¹⁵⁾。今後、わが国独自の前向きの大規模試験による検討が必要と考えられる。

c. うっ血性心不全合併例における降圧薬治療

慢性うっ血性心不全合併高血圧患者には、①利尿降圧薬に K・Mg 保持性利尿薬の併用、② ACE 阻害薬、③ α_1 遮断薬、④長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬がよい適応となる。これらは降圧効果に加え、①は前負荷の、④は後負荷の、②、③は前負荷、後負荷両者の軽減にも有用である。なお、ACE 阻害薬は AII 産生抑制を介して、Ca 拮抗薬は直接副腎皮質に作用してアルドステロン産生ないしは分泌を抑制し、Na 利尿、K・Mg 保持効果をも発揮し得る。心不全例の長期予後改善効果については、ACE 阻害薬が優れていることが実証されている。最近、強い抗酸化作用を有する β 遮断薬であるカルベジロールが非虚血性心不全はもとより、高血圧を伴うことの少なくない虚血性心不全の予後を大きく改善させること¹⁶⁾が報告され、注目されている。

4) 腎機能障害合併例における降圧薬治療

腎不全例に対するサイアザイド薬の使用は無効

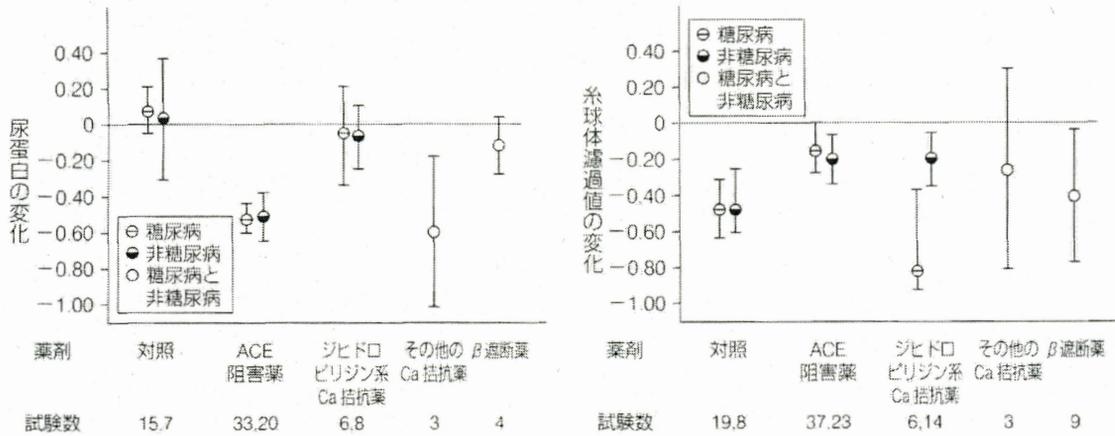


図 3. メタアナリシスによる ACE 阻害薬, Ca 拮抗薬の腎保護作用の比較

ACE 阻害薬は糖尿病患者ならびに非糖尿病患者の蛋白尿減少効果および腎機能保護効果に優れている。Ca 拮抗薬はジヒドロピリジン系, 非ジヒドロピリジン系でその腎機能保護作用に差がみられる。文献 17 より引用。

であるばかりでなく、腎機能を増悪させる可能性が強く禁忌となる。Ca 拮抗薬は的確な降圧効果と腎血流量、糸球体濾過値増加作用を持ち、腎機能保持上も有用である。また、最近、一部の Ca 拮抗薬には腎糸球体輸入細動脈のみならず輸出細動脈拡張作用があり、糸球体高血圧や糸球体過剰濾過を軽減することが指摘されている。一方、RA 系の抑制には β 遮断薬や ACE 阻害薬が用いられるが、血清クレアチニン 2.0~3.0 mg/dl 以上の腎不全例に対する ACE 阻害薬の使用は腎機能の増悪を招くことが少なくなく慎重を要する。一方、血清クレアチニン 1.5~2.0 mg/dl を示す例、あるいは I 型⁹⁾および II 型⁷⁾糖尿病性腎症例では ACE 阻害薬は輸出細動脈優位の血管拡張作用に由来する糸球体過剰濾過やメサンギウム細胞増殖の抑制などを介して蛋白尿軽減、腎糸球体硬化の進展抑制などの効果が強く期待され、推奨される。

Maki ら¹⁷⁾は 84 の報告を対象に、メタアナリシスにより ACE 阻害薬, Ca 拮抗薬の尿蛋白、腎機能に対する効果を解析した(図 3)。その結果、降圧効果には薬剤間で差がなく、ACE 阻害薬は糖尿

病患者、非糖尿病患者で同程度の蛋白尿減少効果を示したが、Ca 拮抗薬では非ジヒドロピリジン系薬剤でのみ蛋白尿減少効果が認められた。また、ACE 阻害薬で糖尿病患者、非糖尿病患者いずれにおいても腎機能保持効果が明らかであったのに対し、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は糖尿病患者の腎機能をむしろ悪化させたという。Ca 拮抗薬、とくに持効性 Ca 拮抗薬の糖尿病性腎症患者の心あるいは腎保護効果については今後さらなる検討を要する。

●おわりに

これまでの臨床試験成績からみた各種降圧薬の臓器保護作用を表 3¹⁸⁾に示した。日常臨床の現場では、個々の患者の病態を正確に把握したうえで各種降圧薬の作用機序および降圧に伴う代償反応、臓器保護作用(主作用のほか、心・血管リモデリング改善効果、抗動脈硬化作用、抗酸化作用、糸球体内圧低下作用、インスリン抵抗性改善作用などの副次作用を含む)などを勘案し、至適降圧薬を選択することが重要となる。

降圧薬治療と臓器保護

表 3. 臨床試験成績からみた各種降圧薬の臓器保護作用
文献 18 より引用

保護の対象となる臓器		心				脳	腎	血管
対象疾患		高血圧	心筋梗塞	心不全	心肥大	高血圧	DM 性腎症	冠動脈疾患
評価した項目		冠動脈疾患の発症予防または死亡率の低下	再発予防または死亡率の低下	死亡率低下	心臓重量の低下	脳血管障害の発症または死亡率の低下	蛋白尿の減少	動脈硬化の抑制
ACE 阻害薬			△**	◎	◎	◎	◎	
β 遮断薬	ISA (-)	◎*	◎	?	△	◎	△	
	ISA (+)		△					
Ca 拮抗薬	非 DHP 系		◎***		△		△	
	DHP 系	◎	△		△****	◎		◎
利尿薬		◎			△	◎		

大規模臨床または多数文献のメタアナリシスの結果を主に採用した。

◎：臓器保護効果が数文献にて認められた。△：臓器保護効果がほかの降圧薬と比較した際に弱い～なし。

？：一般に β 遮断薬は心不全に禁忌だが DCM（拡張型心筋症）患者での死亡率抑制が報告され、今後の検討が待たれる。

*：ISA の有無による比較はないが、ISA (-) の薬剤の試験は有意差をもって発症、死亡率を抑制した。**：EF < 40% の場合、心不全患者の場合には◎。***：肺うっ血、心不全患者をのぞく。****：長期作用型のものでは ACE 阻害薬と同等の効果が得られるとする報告がある。



文献

- 1) The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* **157**: 2413, 1997
- 2) 菊池健次郎ほか：降圧薬投与のガイドライン 1. リスクを考慮して設定する。降圧薬—上手な使用法と健康管理—。島田和幸編，真興社，東京，p 87, 1997
- 3) Psaty BM *et al* : *JAMA* **274** : 620, 1995
- 4) Furberg CD *et al* : *Circulation* **92** : 1326, 1995
- 5) Miyata S *et al* : *Am J Physiol* **226** : H2443, 1994
- 6) Lewis EJ *et al* : *N Engl J Med* **329** : 1496, 1993
- 7) Maschio G *et al* : *N Engl J Med* **334** : 939, 1996
- 8) 杉森 宏ほか：脳血管障害と降圧治療。別冊・医学のあゆみ循環器疾患—state of arts. 矢崎義雄ほか編，医歯薬出版株式会社，東京，p 418, 1996
- 9) Irie K *et al* : *Stroke* **24** : 1844, 1993
- 10) Neaton JD *et al* : *JAMA* **270** : 713, 1993
- 11) Dahlof B *et al* : *Am J Hypertens* **5** : 95, 1992
- 12) Schmieder RE *et al* : *JAMA* **275** : 1507, 1996
- 13) Fagard R *et al* : *Blood Press* **3** (suppl 1) : 5, 1994
- 14) Cruickshank JM *et al* : *Lancet* **i** : 581, 1987
- 15) Hasebe N *et al* : *J Am Coll Cardiol* **29** : 208A, 1997
- 16) Packer M *et al* : *N Engl J Med* **334** : 1349, 1996
- 17) Maki DD *et al* : *Arch Intern Med* **155** : 1073, 1995
- 18) 羽根田俊ほか：臨床成人病 **28** : 69, 1998