

# 非 Thiazide 系利尿劑 Sulfamoyl Benzamide 의 降壓效果에 對한 臨床的觀察

漢陽大學校 醫科大學 內科學教室

金淳吉 · 林憲吉 · 李邦憲 · 李禎均

= Abstract =

## Clinical Studies on the Hypotensive Effect of Non-thiazide Diuretics, Sulfamoyl Benzamide

Soon Gill Kim, M.D., Heon Keel Lim, M.D., Bang Hun Lee, M.D. and Chung Kyun Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine College of Medicine Han Yang University*

Thiazide diuretics which are widely used nowadays, are considered to be drugs of first choice of antihypertensive agents, due to their slow and useful diuretic effects in hypertensive patients. But their adverse effects have been noted as hypokalemia and hyperuricemia.

A newly developed non-thiazide diuretic agent, Sulfamoyl benzamide has been known as slow effective and safe diuretics as thiazides through several previous studies. And all the studies showed no serious hypokalemia or hyperuricemia.

Authors administrated Sulfamoyl benzamide to 20 patients of essential hypertension for 4 weeks, who visited the Department of Internal Medicine of Han Yang University Hospital from Nov. 82' to May 83', and observed its hypotensive effect and its adverse effect as follows.

1) Before Sulfamoyl benzamide administration, mean arterial systolic pressure and mean arterial diastolic pressure of 20 patients of essential hypertension were  $165.5 \pm 7.23$  mmHg and  $99.8 \pm 4.93$  mmHg, respectively.

The Mean Arterial Pressure(MAP) was  $121.7 \pm 4.48$  mmHg. After 4 weeks of treatment, the mean arterial systolic pressure, mean arterial diastolic pressure, and MAP were decreased to  $148.3 \pm 10.64$  mmHg( $p < 0.01$ ),  $94.3 \pm 6.40$  mmHg( $p < 0.1$ ), and  $1121 \pm 6.66$  mmHg( $p < 0.01$ ), respectively.

2) After 4 weeks of treatment, the hypotensive effect on each of 20 hypertensive patients was evaluated using our arbitrary scoring system which is decided by the degree of reduction of arterial systolic pressure and diastolic pressure. In all patients, useful hypotensive effect was noted. Out of 20 patients, 11 patients(55%) were 'Mild effective,' 6 patients(30%) were 'Moderate effective,' and 3 patients (15%) were 'Mild effective'.

By MAP, the meaningful hypotensive effect was observed in 12 patients(60%), and there were a 'Mild effect' in 6 of 12 patients, a 'Moderate effect' in 4 of 12 patients, and a 'Marked effect' in 2 of 12 patients.

3) There was no adverse side effect except mild dizziness in only 1 patient, which was improved spontaneously after reduction of dosage of Sulfamoyl benzamide from 30 mg to 15 mg without any specific treatment.

## 緒 論

本態性高血壓에서 血壓의 調節에 一次的으로 選擇되는 藥劑는 利尿劑가 되겠으며 Thiazide 系 利尿劑가 單獨 및 다른 降壓劑와 併用하여 널리 使用되고 있다. 그러나 Thiazide 系 利尿劑는 全身衰弱感, 低加重血症 및 高尿酸血症 等の 副作用을 誘發시킬 수있으므로 臨床에 있어 이들 藥劑의 使用時 問題點으로 指摘되고 있다.

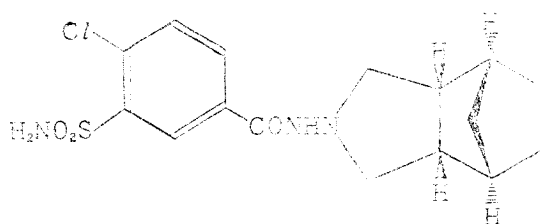
Sulfamyl Benzamide 는 1970년에 合成된 非 Thiazide 系 利尿劑로써 構造式은 Fig. 1과 같고 動物實驗 및 臨床實驗을 거쳐 다음과 같은 特徵을 지닌 것으로 알려져 있다. 첫째 緩速의인 降壓效果를 가지며, 둘째 利尿作用과 同伴된 나트륨의 尿排出量의 增加가 있고, 셋째 Thiazide 系 利尿劑에 비해 加里의 尿排出量이 적고 高尿酸血症 發生頻度가 낮으며, 넷째로는 腎機能이나 肝機能의 障礙를 招來하지 않는다는 點等이다.

著者들은 漢陽大學病院 內科로 來院한 20例의 本態性高血壓 患者를 對象으로 Sulfamyl Benzamide(Normonal®)의 降壓效果에 對하여 觀察하였기에 報告하는 바이다.

## 觀察對象 및 方法

### 1. 對 象

1982년 11月에서 1983년 5日 사이에 漢陽大學病院 內科로 來院한 收縮期血壓 160 mmHg 以上, 擴張期血壓 95 mmHg 以上の 本態性高血壓 患者 20例를 對象으로 하였으며 男子 10例, 女子 10例였고 年齡은 30歲에서 60歲사이로 平均年齡은 51.0歲였다(Table 1). 20



N-(4-Aza-endo-tricyclo [5.2.1.0<sup>3,6</sup>]  
decan-4-yl)-4-chloro-3-sulfamoyl  
benzamide

Fig. 1. The chemical structure of Sulfamoyl benzamide.

例中 7例는 外來에서 觀察을 實施하였으며 13例는 觀察初期에 入院治療後 退院하여 계속 外來에서 投藥觀察하였다.

過敏性疾患의 病歷이 있거나 光過敏性이 있는 患者는 觀察에서 除外시켰다. 20例의 觀察對象群中 他疾患이 同伴된 例는 3例로써 胃潰瘍 1例, 糖尿病 1例, 및 히스테리성 神經症 1例였다. 對象群中 觀察以前에 高血壓治療를 받고 있었던 例는 4例로써 觀察始作前에 1週日間 血壓降下劑의 投藥을 中止한후 Tripamide (Normonal®)을 投藥했다.

### 2. 投藥方法

Tripamide 30 mg 을 朝夕으로 食後에 各各 2回分割하여 4週間 投藥했으며, 降壓效果가 적었던 2例에서는 各各 45 mg 및 60 mg 으로 增量하였으며 觀察期間中 他血壓降下劑의 併用은 하지않았다.

### 3. 効果判定

血壓測定은 坐位에서 測定하였고, 觀察前 및 投藥 2週와 4週에 各各 2회에 걸쳐서 血壓을 測定하여 그 平均値로 判定하였다. 判定基準은 2가지에 依하였다. 하나는 Table 2와 Table 3에서와 같이 收縮期血壓 및 擴張期血壓의 下降程度를 各各 3에서 -2까지 定하며 血壓降下의 平均値를 이점수에 依하여 判定하였고 또 하나는 Table 4에서와 같이 平均動脈壓(擴張期壓+1/3脈壓)을 구하여 判定에 利用하였다.

收縮期壓, 擴張期壓 및 平均動脈壓의 變化는 student t-分布에 依한 統計學的 處理로서 觀察하였다.

## 結 果

### 1. 觀察對象群의 特性

#### (1) 性別 및 年齡分布

觀察對象群의 性別 및 年齡分布는 Table 1과 같았다.

Table 1. Age and Sex Distribution

Age	Male	Femal
30~39	2	1
40~49	3	3
50~59	3	3
60~69	2	3
Sum	10	10

Table 2. Hypotensive Effect Scoring by Arterial Systolic Pressure and Arterial Diastolic Pressure

	Decrease in blood pr.			No change 0	Increase in blood pr.	
	3	2	1		-1	-2
Systolic pressure	>30	20~29	10~19	±9	(-)10~19	(-)20~29
Diastolic pressure(mmHg)	>15	10~14	5~ 9	±4	(-) 5~ 9	(-)10~14

## (2) 高血壓의 程度

WHO 分類에 의한 stage I 은 20例中 7例였고 stage II 는 13例였으며 他臟器의 合併症을 同伴한 stage III 以上の 重度의 高血壓患者는 없었다. 眼底變化는 3例에서 K-W stage I 이었고 17例에서 K-W stage II 였다.

高血壓의 病歷이 있었던 患者는 20例中 14例였으며 이중 4例는 規則의으로 降壓劑를 使用中인 患者였다.

## 2. 降壓效果

治療前의 平均收縮期血壓은  $165.5 \pm 7.23$  mmHg 擴張期血壓은  $99.8 \pm 4.93$  mmHg 및 平均動脈壓은  $121.7 \pm 4.43$  mmHg 였으며 治療 2週 및 4週後 收縮期血壓은 各各  $151.8 \pm 11.97$  mmHg 및  $148.3 \pm 10.64$  mmHg 로 下降되었으며 ( $p < 0.02$ ,  $p < 0.01$ ) 平均動脈壓은  $113.8 \pm 7.21$  mmHg 및  $112.1 \pm 6.66$  mmHg 로 各各 下降되었다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). 그러나 治療 2週 및 4週에 擴張期血壓은  $95.0 \pm 6.52$  mmHg 및  $94.3 \pm 6.40$  mmHg 로 有意한 下降은 없었다.

Table 2 및 3의 基準에 의한 降壓效果判定時 投藥 2週後 降壓效果가 있었던 患者는 17例(65%)였으며, 이중 輕度の 降壓效果가 있었던 例는 11例(55%), 中等度の 降壓效果가 있었던 例는 4例(20%) 그리고 顯著的한 降壓效果가 있었던 例는 2例(10%)였다. 投藥 4週後 降壓效果는 20例 全部에서 나타났으며 이중 輕度の 降壓效果는 11例(55%), 中等度の 降壓效果는 6例(30%) 그리고 顯著的한 降壓效果는 3例(15%)에서 觀察되

Table 3. Evaluation of Hypotensive Effect Scoring According to Table 2

Scoring	Evaluation
+0.4>	No effect
+0.5~1.4	Mild effect
+1.5~2.4	Moderate effect
+2.5<	Marked effect

Table 4. Hypotensive Effect Scoring According to MAP

Decrease in MAP	Evaluation
6	No effect
7~12	Mild effect
13~19	Moderate effect
20 mmHg	Marked effect

었다(Table 6).

平均動脈壓에 의한 降壓效果 判定時는 投藥 2週後에 12例(60%)에서 降壓效果가 있었고 投藥 4週後에도 12例(60%)에서 降壓效果를 나타냈다(Table 7).

## 3. 副作用

觀察對象 20例의 患者中 1例에서 投藥 2週에 輕한 現기증을 呼訴하였으나 藥用量을 30 mg 에서 15 mg 으로 減量한 後 特別한 治療없이 正常化되었다.

Table 5. Changes in Mean Arterial Systolic Pressure, Mean Arterial Diastolic Pressure, and MAP after 2 weeks and 4 weeks of Treatment(mmHg)

	Before treatment	2 weeks	4 weeks
Systolic pr.	$165.5 \pm 7.23$	$151.8 \pm 11.97^{**}$	$148.3 \pm 10.63^*$
Diastolic pr.	$99.8 \pm 4.93$	$95.0 \pm 6.52^{*****}$	$94.3 \pm 6.40^{****}$
M.A.P.	$121.7 \pm 4.43$	$113.8 \pm 7.21^{***}$	$112.1 \pm 6.66^*$

(\*p 0.01, \*\*p 0.02, \*\*\*p 0.05, \*\*\*\*p 0.1, \*\*\*\*\*p 0.1)

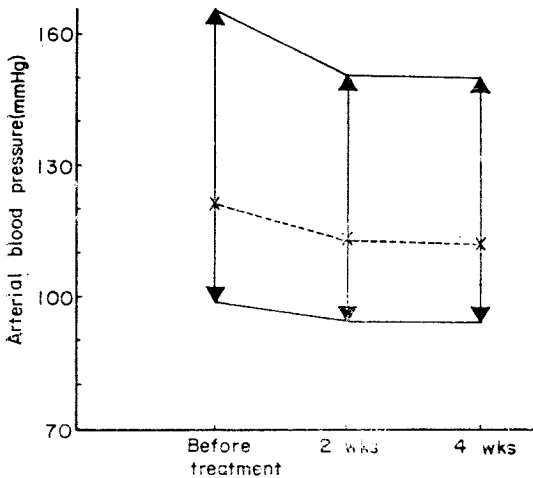


Fig. 2. Changes in mean arterial systolic pressure, mean arterial diastolic pressure, and MAP after 2 weeks and 4 weeks of treatment.

Table 6. Number of Cases which have the Hypotensive Effect According to the Arbitrary Scoring System which was Made by the Reduction of Systolic and Diastolic Blood Pressure as Table 3

Effectiveness	Scoring	2 wks	4 wks
No effect	0.4>	3	0
Mild effect	0.5~1.4	11	11
Moderate effect	1.5~2.4	4	6
Marked effect	2.5<	2	3

Table 7. Number of Cases which have the Hypotensive Effect According to the Degree of Reduction of MAP

Effectiveness	Decrease in MAP(mmHg)	2 wks	4 wks
No effect	6>	8	8
Mild effect	7~12	9	6
Moderate effect	13~19	1	4
Marked effect	20<	2	2

## 考 察

고혈압患者에 있어 長期間의 持續的인 血壓調節은 心血管系의 負荷를 減少시키고 腦, 心臟 및 腎臟等에

對한 合併症을 減少시켜 주므로 高血壓治療에 있어 長期間 持續的인 治療가 추천되고 있다<sup>1~3)</sup>.

高血壓患者의 治療에 널리 使用되고 있는 Thiazide 系 利尿劑는 明確한 降壓效果和 藥效의 連續性이 있으며 個個人사이의 藥效의 차이가 적으며 起立性低血壓의 頻度가 적고, 副作用이 적으며 他降壓劑와 相乘作用이 있고 長期投藥에 依한 藥效의 減少가 적은 點等의 利點이 있다. 그러나 이 Thiazide 系利尿劑는 低加里血症, 高尿酸血症 및 血糖의 增加等의 副作用이 問題時되고 있다<sup>4,5,6)</sup>. 한편 最近 開發된 非 Thiazide 系利尿劑인 Sulfamoyl Benzamide가 Thiazide 系利尿劑와 비슷한 血壓降下效果和 함께 低加里血症, 高尿酸血症의 頻度와 정도가 적으며, 空腹時 血糖値의 變化가 없다는 報告들이 있다<sup>7~10)</sup>.

高血壓治療에 있어서 抗擴張期血壓의 降下를 重要時하는 傾向이 있으나, Framingham study에 依하면 高血壓에 있어 合併症이나 死亡率의 減少에 있어 收縮期血壓 및 擴張期血壓의 降下が 같은 比率로 重要하다고 알려져 있다<sup>1,2~11)</sup>. 그러므로 血壓降下劑의 效果를 判定하는데 있어 擴張期血壓降下와 함께 收縮期血壓의 降下도 대단히 重要함을 알 수 있다.

Sulfamoyl Benzamide에 對한 臨床效果의 報告로는 1976年 Saito等<sup>7)</sup>은 本態性高血壓의 65~80%에서 降壓效果가 있음을 報告하였고, 1977年 Kubo<sup>8)</sup>等은 87%, Takashi等<sup>9)</sup>은 76%의 降壓效果를 報告하였으며 1981年 Yagoshima等<sup>12)</sup>은 78.5%에서 降壓效果가 있었다고 報告하였다. 또한 1979年 Kawasaki等<sup>10)</sup>은 本態性高血壓에서는 80% 그리고 二次性高血壓에서는 25%에서 降壓效果가 있음을 報告하였으며, 1980年 Masayama<sup>13)</sup>等도 降壓效果가 있음을 報告하였다.

著者들은 4週間の Tripamide(Normonal)投藥後 20例 全例에서 收縮期血壓 및 擴張期血壓의 降下를 觀察하였으며 이중 9例(45%)에서 中等度以上の 降壓效果를 觀察했다. 그리고 平均動脈壓의 減少는 20例중 12例(60%)에서 觀察했다.

또한 治療前 收縮期 및 擴張期血壓은 各各 165.5±7.23 mmHg 및 99.8±4.93 mmHg에서 投藥 4週後 各各 148.3±10.64 mmHg 및 94.3±6.40 mmHg로써 各各 減少를 보였다. 그리고 平均動脈壓은 治療前 121.7±4.43 mmHg에서 112.1±6.66 mmHg로 減少되었다.

4週間 投藥後 擴張期血壓의 降下が 적었던 것은 對象群이 擴張期血壓이 99.8±4.93 mmHg로써 主로 輕한 高血壓群임에 其因하는 것으로 思料된다.

藥劑의 副作用으로는 輕한 低加里血症과 高尿酸血症

이 報告된 바있고<sup>7~12)</sup> 腎機能이나 肝機能의 異常, 혹은 空腹時 血糖의 增加는 報告되지 않았다<sup>7~12)</sup>.

著者들은 投藥後 輕한 현기증을 1例에서 觀察했을 뿐이며 다른 報告者들에 依하면 안면홍조, 현기증 및 오심等도 나타날 수 있으나 그頻度나 정도는 輕하다.

本 藥劑의 藥効나 安定性에 對해서는 추후 長期間의 投藥에 依해 藥効, 用量 및 降壓效果와의 關係等 광범위한 觀察이 要하며 低加里血症 및 高尿酸血症等의 副作用關係도 더욱 많은 觀察이 必要할 것으로 思料된다.

## 結 論

最近 開發된 Sulfamoyl Benzamide는 持續적이고 安定된 降壓利尿劑로써 著者들은 Sulfamoyl Benzamide를 20例의 本態性高血壓患者에 投藥하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1) 20例 患者의 投藥前 收縮期血壓, 擴張期血壓 및 平均動脈壓은 各各  $165.5 \pm 7.23$  mmHg,  $99.8 \pm 4.93$  mmHg 및  $121.7 \pm 4.43$  mmHg 였으며, 投藥 4週後 收縮期血壓, 擴張期血壓 및 平均動脈壓은 各各  $148.3 \pm 10.64$ ,  $94.3 \pm 6.40$  및  $112.1 \pm 6.66$  mmHg 로 減少되었다( $p < 0.01$ ,  $p < 0.1$  및  $p < 0.01$ ).

2) 觀察對象 20例중 中等度以上の 降壓效果는 9例(45%)에서 觀察되었고 平均動脈壓은 12例(60%)에서 減少됨을 觀察했다.

3) 副作用으로는 1例에서 輕한 현기증을 보였으나 Tripamide(Normonal<sup>®</sup>)를 30 mg 으로 부터 15 mg 으로 減量後 特別한 治療없이 正常化되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents: *Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg.* J.A.M.A., 202:1028, 1967.
- 2) Veterans administration cooperative study group on antihypertensive agents: *Effects of treatment on morbidity in hypertension: II.*

*Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg.* J.A.M.A., 213:1143, 1970.

- 3) 武田忠直, 石井當男, 飯塚昌彦, 西山敬介, 大野京子, 池田壽雄, 中村雄二, 松岡博昭, 村尾覺: 高血壓의 長期降壓劑治療. 最新醫學, 31:516, 1976.
- 4) 海老原昭夫: 降壓劑의 臨床藥理. 臨床生理, 4: 393, 1974.
- 5) 藤井潤, 關顯: サイアザイド系利尿劑와 糖·尿酸代謝. 日本臨床, 32:2614, 1974.
- 6) 吉永馨: 本態性高血壓에 對する 降壓劑의 選擇. Medicine, 15:1797, 1978.
- 7) 齊藤善藏, 羽柴哲自, 宮本正治, 內田健三, 森本眞平, 竹田亮祐, 南正康, 泊康男, 瀬尾迪男: 新しい降壓劑 E-614의 臨床治驗. 診斷と治療, 64: 2158, 1976.
- 8) 久保博重, 赤神宏尚, 山上徹, 戶山靖一: Sulfamoyl chlorobenzoate의 降壓效果와 副作用. 日老醫誌, 11:205, 1977.
- 9) 高橋榮司, 小澤正人, 本田慶一郎, 內山茂夫, 奈良正人, 菅原啓子, 土井尻健一, 渡邊一央, 莊惠珠, 本間博, 小原進, 木村武, 布佐公良: 本態性高血壓症에 對する 非 사이아ザ이드系降壓利尿劑(E-614)의 使用經驗. 藥理と治療, 6:2849, 1978.
- 10) 川崎晃一, 柊山幸志郎, 上野道雄, 尾前照雄: 非 사이아ザ이드系阿壓利尿劑 sulfamoyl chlorobenzoate(E-614)의 使用經驗. 臨床と研究, 56:6, 1979.
- 11) Kannel, W.B., Tavia, G. and Melvin, J.S.: *Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study.* Am. J. Cardiol., 27:335, 1971.
- 12) 籠島忠, 千頭敏史, 橋本俊雄, 文塚文明, 大楠皓亮, 尾崎千尋, 中堀克己, 紀川衛, 石川兵衛: 非 Thiazide 系阿壓利尿藥 tripamide(E-614) 長期使用症例의 臨床成績. 月刊 臨床と研究 58:591, 1981.
- 13) 増山善明, 石川兵衛, 岸木道太, 武田忠道: 本態性高血壓症(에 對する 非 Thiazide 系降壓 利尿劑 Sulfamoyl benzamide(Tripamide, E-614)의 臨床效果. 醫學のあゆみ, 113:928, 1980.