

## 心不全患者にロサルタンとスピロノラクトンを 併用し高カリウム血症を来した1例

齋藤 誠<sup>†1</sup>, 足立和正<sup>‡2</sup>, 内海順子<sup>‡3</sup>, 小森勝也<sup>†1</sup>, 赤野威彦<sup>†1</sup>  
国立大阪病院薬剤科<sup>†1</sup>, 明石医療センター循環器内科<sup>‡2</sup>, 同薬剤科<sup>‡3</sup>

### A Case of Heart Failure Suffered from Hyperkalemia after Combined Therapy of Spironolactone with Losartan Potassium

Makoto Saito<sup>†1</sup>, Kazumasa Adachi<sup>‡2</sup>, Yoriko Utsumi<sup>‡3</sup>, Katsuya Komori<sup>†1</sup> and Takehiko Akano<sup>†1</sup>

Department of Pharmacy, Osaka National Hospital<sup>†1</sup>

Department of Cardiology, Akashi Medical Center<sup>‡2</sup>

Department of Pharmacy, Akashi Medical Center<sup>‡3</sup>

[ Received March 16, 2001 ]  
[ Accepted June 21, 2001 ]

A 74-year-old woman had been treated for chronic heart failure, atrial fibrillation, mitral regurgitation and tricuspid regurgitation at a local clinic since 1992. Her heart function was well controlled by adjusting the circulatory plasma volume using 25 mg/day of spironolactone and 2 mg/day of trichlormethiazide. In December 2000, however, the patient was admitted to our hospital because of aggravated heart failure. On admission, her serum potassium (K) level was 3.8 mEq/L. A combined therapy of 50 mg/day of spironolactone with 50 mg/day of losartan potassium was started and the heart failure symptoms improved markedly, while her serum K level reached 7.0 mEq/L. Calcium polystyrene sulfonate (CPS) was thus administered in place of spironolactone. After 5 days, her serum K level decreased to 5.0 mEq/L and stabilized at around 4.6 mEq/L even after discontinuation of CPS. The patient had a normal renal function in the past and received 25 mg/day of spironolactone for 9 years without any appearance of hyperkalemia. When spironolactone at an increased dose of 50 mg/day was administered in combination with 50 mg/day of losartan potassium, her serum K level increased to 7.0 mEq/L which was subsequently normalized after the discontinuation of spironolactone. In the present case, the hyperkalemia observed in this patient seemed to have been caused by the combination therapy of spironolactone with losartan potassium.

When the administration of losartan potassium is initiated in a patient receiving spironolactone for diuresis, it is considered necessary to carefully observe for any possible changes not only in BUN and Scr but also in the serum K levels. Furthermore, it is very important for clinical pharmacists in the future to investigate this disease from the viewpoint of their field so as to determine any drug causing adverse reactions, to select the administration drug according to the drug kinetics, and to estimate and prevent the appearance of any adverse reactions and transactions.

**Keywords** — Hyperkalemia, losartan potassium, spironolactone, chronic heart failure

<sup>†1</sup> 大阪府大阪市中央区法円坂2-1-14; 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-shi, 540-0006 Japan

<sup>‡2,3</sup> 兵庫県明石市大久保町八木743-33; 743-33, Yagi, Okubo-cho, Akashi-shi, Hyogo, 674-0063 Japan

## 緒 言

1987年に開発されたアンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬 (AII receptor antagonist: ARA) ロサルタンは, ACE 阻害薬 (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor: ACEI) と同様に降圧薬として広く用いられ, 長期大規模臨床試験 ELITE (The Evaluation of Losartan in the Elderly)<sup>1)</sup>において, うっ血性心不全による入院および心機能の改善は ACEI と差はなかったが, 死亡率低下に効果があったと報告され, ELITE II<sup>2)</sup>では心不全に対する効果は ACEI と同等であり, ACEI が禁忌であるか忍容性が低い症例での使用を考慮すべきであるという結果が示された.

一方, スピロノラクトンはカリウム (K) 保持性利尿薬であり, うっ血性心不全の症状改善に古くから使用されている. 両者を併用することはカリウムの排泄が抑制され, 高 K 血症 (血清 K 値が少なくとも 6.0mEq/L と定義) を誘発あるいは増悪する可能性が考えられるため使用にあたっては血清 K 値の経過観察が不可欠である. 臨床上うっ血性心不全の治療に両者が併用される機会は稀ではないが, ARA とスピロノラクトンを併用し, 実際に血清 K 値が 7.0mEq/L 以上となった高 K 血症の症例報告は少ない. 今回われわれは連合弁膜症患者の心不全の増悪に対し, ロサルタンとスピロノラクトンの併用後, 高 K 血症 (K7.0mEq/L) を来した 1 例を経験したので報告する.

## 症 例

74歳 女性, 無職  
主訴 労作時呼吸困難  
既往歴 特記事項なし

家族歴 特記事項なし

現病歴 1992年4月より近医において慢性うっ血性心不全 (CHF), 心房細動 (Af), 僧帽弁閉鎖不全症 (MR), 三尖弁閉鎖不全症 (TR) の診断にてスピロノラクトン (25mg) 1錠/1×朝, トリクロルメチアジド (2mg) 1錠/1×朝, ビンボセチン (5mg) 3錠/3×毎食後, イブジラスト (10mg) 3錠/3×毎食後, アルジオキサ (100mg) 3錠/3×毎食後を内服加療中であった. 2000年12月16日より呼吸困難, 食欲不振を訴え点滴加療を受けていたが症状改善しなかったため, 同年12月20日当院循環器科紹介入院となった. 胸部レントゲン写真 (X-p) 上著明な心拡大と肺うっ血を認め, 心不全で入院となった.

入院時現症 身長146cm, 体重41kg, 体温36.3℃, 脈拍80/分, 不整, BP162/62mmHg. 眼瞼結膜に貧血を認めず. 収縮期雑音を聴取. 全肺野に湿性ラ音聴取, 腹部は平坦軟, 肝脾触知せず. 顔面, 四肢に浮腫を認めた.

入院時検査成績 血液生化学検査: LDH の軽度上昇を認めた (Table 1).

胸部 X-p: CTR80% (Fig. 1), 肺うっ血を認めた.

心電図: Af, 心拍数76/min で V1 から V6 で深い S 波を認めた (Fig. 2).

心エコー: asynergy(-), MR(III), TR(III) (pressure gradient:  $\Delta$ PG=48mmHg), 左室拡張末期径 (LVDd) 56mm, 左室収縮期径 (LVDs) 40mm, 左室駆出短縮率 (%FS) 28, 左室中隔径 (IVST (ed)) 12mm, 左室後壁径 (LVPWT(ed)) 11mm, 左房径 (LAD) 70mm, 大動脈径 (AOD) 30mm であった.

入院後経過 胸部 X-p, 心エコーより連合弁膜症, Af による慢性心不全の増悪と診断した. 内服薬のスピロノラクトン25mg は続行, 尿量確保にトリクロルメチアジド2mg からフロセミド20mg に変更し, さらにフロセ

Table 1. 入院時検査結果

|                             |                                |               |                |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------|----------------|
| 1. Urinalysis               |                                | $\gamma$ -GTP | 95IU/L         |
| Protein                     | (-)                            | Ch-E          | 295IU/L        |
| Glucose                     | (-)                            | CK            | 163IU/L        |
| 2. Hemogram and coagulation |                                | BUN           | 12.8mg/dL      |
| WBC                         | $3.92 \times 10^9/\mu\text{L}$ | UA            | 5.4mg/dL       |
| RBC                         | $3.58 \times 10^9/\mu\text{L}$ | Ser           | 0.73mg/dL      |
| HGB                         | 12.1g/dL                       | Na            | 133mEq/L       |
| HCT                         | 36.1%                          | CL            | 97mEq/L        |
| PLT                         | $111 \times 10^9/\mu\text{L}$  | K             | 3.8mEq/L       |
| 3. Blood chemistry          |                                | Ca            | 8.9mg/L        |
| TP                          | 7.2g/dL                        | P             | 3.0mg/L        |
| Alb                         | 4.4g/dL                        | Mg            | 1.8mg/dL       |
| T-BIL                       | 0.7mg/dL                       | Fe            | 92 $\mu$ g/dL  |
| AST                         | 36IU/L                         | UIBC          | 258 $\mu$ g/dL |
| ALT                         | 22IU/L                         | TIBC          | 350 $\mu$ g/dL |
| LDH                         | 490IU/L                        | CRP           | 0.4mg/dL       |

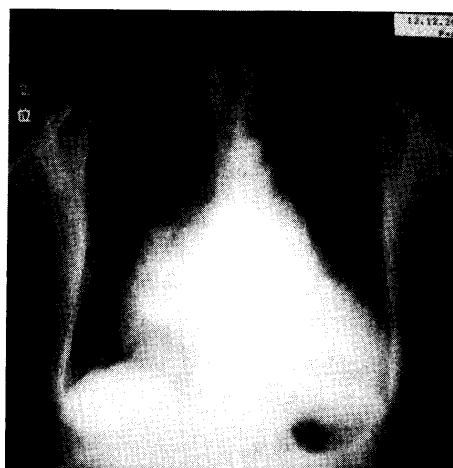


Fig. 1. 入院時 X-p

ミド20mgの静注を開始したところ、入院日の尿量は640mL/日であった。また同日、心筋保護目的にロサルタン50mgを投与した。同年12月22日症状改善傾向が認められないため、フロセミド40mg、スピロノラクトン50mgの内服と、フロセミド40mgの静注に増量したところ、尿量は1,000mL/日と増加した。その後心不全症状は著明に改善したが、2001年1月5日血清K7.0mEq/Lと異常高値を認めた。この時の心電図では入院時と比較してT波に著明な変化は認めなかった（Fig. 3）。高K血症に対してスピロノラクトンを中止し、ポリスチレンスルホン酸カルシウム（calcium polystyrene sulfonate: CPS）15g/日を投与した。同年1月7日血清K5.5mEq/L、同年1月9日血清K5.1mEq/Lと減少し、同年1月17日には血清K4.6mEq/Lと正常化した。この間心不全症状の悪化を認めず、本人の強い希望もあり同年1月21

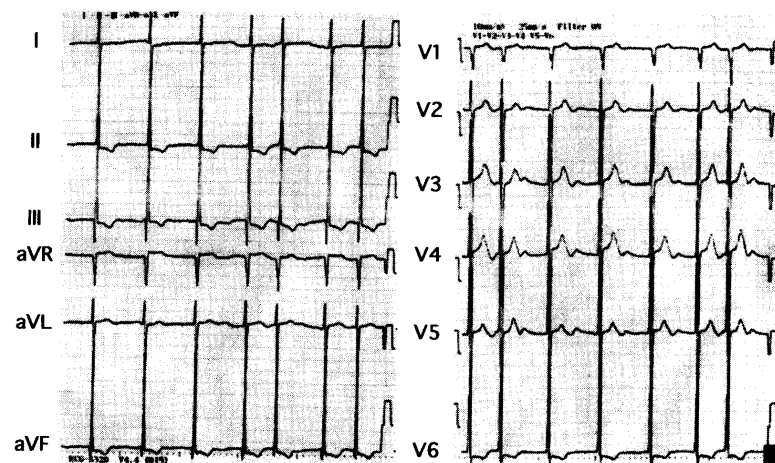


Fig. 2. 入院時心電図

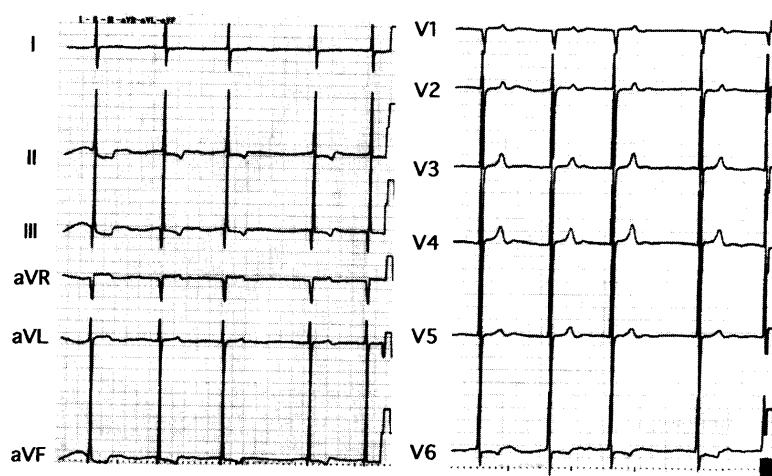


Fig. 3. 高カリウム血症時心電図

日軽快退院した。血清 K 値上昇から改善までの間に腎血漿流量、糸球体ろ過値の測定は行わなかった。

入院から退院までの間の血清ナトリウム (Na)、血清カルシウム (Ca)、血清クロル (CL)、血色素量 (HGB)、血清鉄 (Fe) の各値は正常域内であった。体重の著明な増減はなく、スピロノラクトン増量から中止までの間に尿量の減少、脱水は認められなかった。薬歴、入院後の血圧 (BP)、心拍数 (HR)、血清 K、血清 Na、尿素窒素 (BUN) および血清クレアチニン値 (Scr) の変動を Fig. 4 に示す。

## 考 察

ロサルタンは米国メルク社とデュポン・メルク社で開発された AII 受容体に特異的な拮抗薬であり<sup>3)</sup>、AII 受

容体拮抗作用による持続的な降圧作用を示し、AII 刺激による昇圧反応やアルドステロン分泌・産生亢進の抑制作用<sup>4)</sup>を有することが確認されている。ロサルタンは生体内でチトクローム P450 によって酸化を受け、未変化体と同等以上に AII 受容体拮抗作用が強い EXP-3174 となり、本薬の強力かつ持続的な降圧効果は未変化体とカルボン酸誘導体の双方が寄与していると考えられている<sup>5)</sup>。

国内における承認時副作用発現状況報告<sup>6)</sup>では対象症例数709例中、血清 K 値が上昇し、臨床検査値異常と認められたのは6例である。このうち4例は血清 K 値の正常範囲 (3.0-5.5mEq/dL) の上限を超えている。吉永ら<sup>7)</sup>は、軽・中等症の本態性高血圧に対するロサルタンの有効性と安全性の検討において、プレ・パイロット試

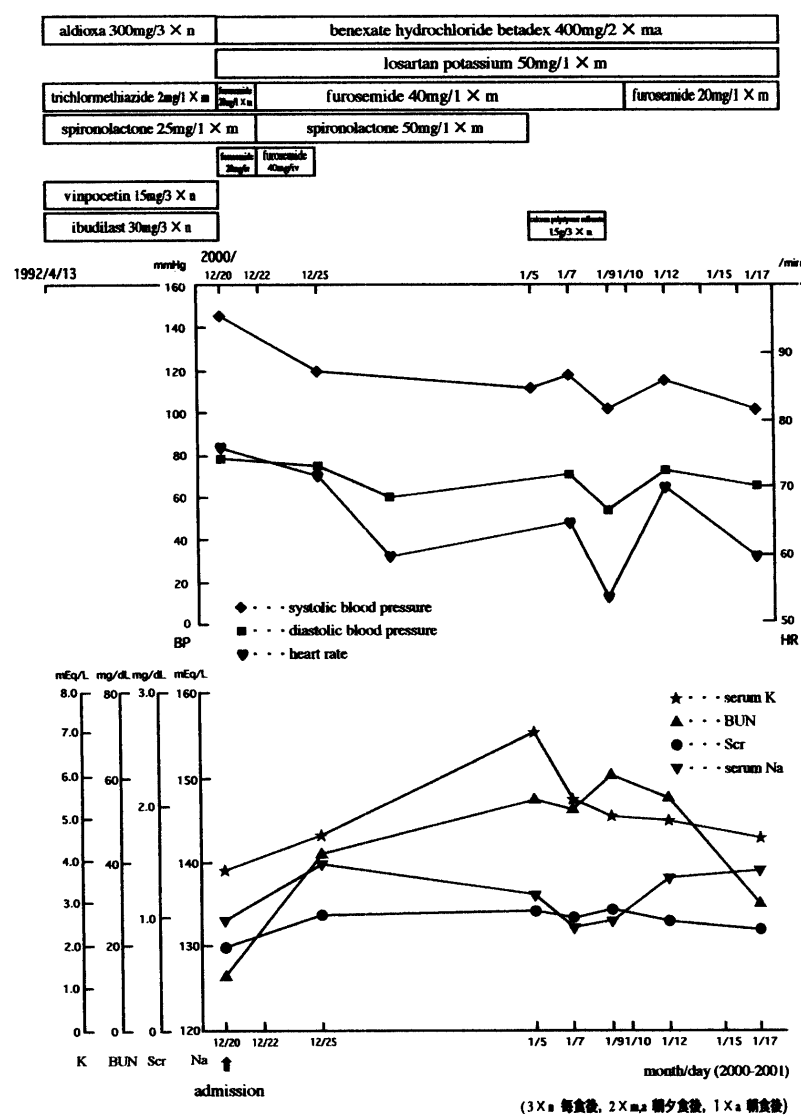


Fig. 4. 薬歴および入院後の BP, HR, 血清 K, 血清 Na, BUN, Scr の変動

験ではロサルタン12.5mg/日から開始し、100mg/日まで段階的に増量した結果、解析対象例31例のうち、副作用として血清K値が上昇したのは1例、臨床検査値異常変動例は1例で、測定可能であった30例の血清K値の変化は観察期 $4.3 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$  (Mean  $\pm$  S.D.), 治療期 $4.3 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$  (Mean  $\pm$  S.D.)と投与後有意な上昇は認められなかった。またパイロット・オープン試験ではロサルタン25mg/日から開始し、100mg/日まで増量した71例の血清K値の変化は観察期 $4.2 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$  (Mean  $\pm$  S.D.), 治療期 $4.2 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$  (Mean  $\pm$  S.D.)と有意な変化は認められず、副作用および臨床検査値異常変動例として血清K値が上昇した症例はなかったと報告している。Goldbergら<sup>8)</sup>は3,700人の本態性高血圧患者に対し、ロサルタンとエナラプリル、フェロジピン、アテノロールとの効果、副作用の内容、発生率を検討するために二重盲検試験を行った結果、血清K値上昇例はロサルタン単独投与群で1.5%発生したが、投与を中止するに至った症例はなかったと報告し、Hamroffら<sup>9)</sup>は、最大推奨用量または最大耐容量のACE阻害薬の治療をすでに受けている43例のうっ血性心不全患者において、ACE阻害へのロサルタンによるAT1受容体遮断の併用による血圧反応と安全性を評価した結果、収縮期血圧、拡張期血圧はともに有意に低下したが、血清K値、血清Na値、腎機能パラメータに変化はなかったと述べている。

一方、吉永らは腎障害を伴う高血圧症に対するロサルタンの臨床的有用性の検討<sup>10)</sup>において、 $1.5 \text{ mg/dL} \leq \text{Scr} \leq 4.0 \text{ mg/dL}$ を示す本態性高血圧症または、腎生検、尿検査などにより確定された腎実質性高血圧症で $\text{Scr} \leq 4.0 \text{ mg/dL}$ の患者26例にロサルタン25mg/日から開始し、100mg/日まで増量した結果、測定可能であった25例の血清K値の変化は観察期 $4.3 \pm 0.4 \text{ mEq/L}$  (Mean  $\pm$  S.D.), 治療期 $4.5 \pm 0.6 \text{ mEq/L}$  (Mean  $\pm$  S.D.)と投与後有意な上昇は認めず、血清K値上昇の副作用例は2例、臨床検査値異常変動例は3例であったが、副作用例の1例はBUN, Scr, 血清K値の異常高値を示し、ロサルタンの投与を中止したが、改善されなかったため中止1カ月後血液透析導入となり、透析後BUN, Scr, 血清K値は改善したと報告している。Totoら<sup>11)</sup>は軽症腎不全51人(クレアチニン・クリアランス (CCr)  $30 \sim 60 \text{ mL/min/1.73m}^3$ ), 中等症から重症腎不全33人 (CCr  $10 \sim 29 \text{ mL/min/1.73m}^3$ ), 血液透析28人の腎機能障害を有する高血圧患者112人を対象にロサルタンの効果と忍容性を検討した報告において、血清K値が $0.5 \text{ mEq/L}$ 以上上昇した症例の割合は全例の18%で、ほとんどの患者の血清K値の変動は正常域内であったが、重症腎不全の1例だ

けが高K血症 ( $6.0 \text{ mEq/L}$ 以上) のため、ロサルタンの投与を中断したと述べている。著者ら<sup>12)</sup>は慢性腎不全患者にARAであるカンデサルタンシレキセチル8mg/日を投与したところ、開始2カ月後 $7.6 \text{ mEq/L}$ と上昇し、心電図上V3からV6にてT波の尖鋭化を認めたが、中止とともに腎機能は回復し、血清K値も正常域に低下したと報告しており、ロサルタンをはじめとするARAの腎機能障害を有する患者への投与は、高K血症を発症する可能性があるため、血清K値の観察が必要である。

次に抗アルドステロン薬であるスピロノラクトン<sup>13, 15)</sup>は、1957年、米国サール社で開発され、利尿剤、降圧剤として広く使用されている。うっ血性心不全では有効循環血液量の減少のためレニン産生が亢進され、増加したAIIおよびアルドステロンの作用でNa・水貯留が促進され、浮腫の増悪、低Naおよび低K血症などの二次性アルドステロン症が惹起される可能性があるが、スピロノラクトンは腎遠位尿細管でアルドステロンと拮抗することにより、Naの再吸収とK分泌を抑制し、二次性アルドステロン症の発症を阻止することにより低K血症の予防に効果を発揮する。

1973年にGreenblattら<sup>16)</sup>が、BCDSP<sup>17, 20)</sup> (Boston Collaborative Drug Surveillance Program) において、9施設の病院で入院患者の使用薬剤の追跡調査を行ったところ、13,349名中788名 (5.9%) の患者がスピロノラクトンの投与を受けており、スピロノラクトンによる副作用発生件数は164例 (20.8%) で、このうち高K血症は68例 (8.6%) であったことを報告し、1999年にPittら<sup>21)</sup>はRandomized Aldactone Evaluation Study (RALES) において、重症心不全患者の心事故発生率および死亡率に対するスピロノラクトンの効果を検討した結果、スピロノラクトン12.5~25mg/日の用量がアルドステロン受容体を遮断し、心房性ナトリウム利尿ペプチドの濃度を減少させる上で薬理的に有効であるが、50mg/日以上での投与では重篤な高K血症が高頻度に発現することが証明された<sup>22)</sup>と述べている。

高K血症をおこす原因・機序は①偽高K血症、②Kの過剰摂取、③腎からのK排泄の減少および④細胞内から細胞外へのKの移動の4つに大別できる<sup>23)</sup>。偽高K血症は不適切な採血法、白血球増加、血小板増加時にみられる。Kの過剰摂取は正常な腎機能であれば過剰にKを摂取しても、Kは細胞に入り、また腎から排泄されるので高K血症は起こりにくい。腎からのK排泄の減少として考えられるのは、急性腎不全、慢性腎不全、K保持性利尿薬の投与、Addison病、低アルドステロン症、原発性K分泌異常などである。細胞内から細胞外への

Kの移動はジギタリスの大量投与, アシドーシス,  $\beta$ -ブロッカーの投与などにより高K血症がおこる場合がある。

本症例の入院時の生化学検査では白血球 $3.92 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 血小板 $111 \times 10^3/\mu\text{L}$ と正常であり, 偽高K血症ではなかった。入院後の食事は病院食のみで, 昆布・わかめなどカリウムを含んだ食物の大量摂取はなかった。入院時のBUN $12.8\text{mg/dL}$ , Scr $0.73\text{mg/dL}$ は正常範囲内であり, Scrは血清K値上昇から正常化に至るまで大きな変動はなかった。HGB, Feは正常範囲内, 消化管出血, 鉄欠乏性貧血および脱水もみられなかったが, BUNは最大 $61.0\text{mg/dL}$ と上昇しており, 軽度の腎機能低下が認められる。スピロノラクトン $25\text{mg}$ , トリクロルメチアジド $2\text{mg}$ を9年間に服用していたが, 高K血症が1度も認められなかったことは, Pittらの報告と一致し, またスピロノラクトンのK保持作用とトリクロルメチアジドのK排泄作用のバランスが保たれていた可能性も考えられた。心不全改善目的にチアジド系利尿剤よりもさらに効果の強力なループ利尿剤に変更し, 心保護目的にARAを追加, さらにスピロノラクトンの増量により尿量は増加した。しかしフロセミドのK排泄作用, スピロノラクトンおよびロサルタンの抗アルドステロン作用で電解質バランスは, K保持優位の傾向にあったと考えられる。高K血症を引き起こした責任薬剤がスピロノラクトンあるいはロサルタンのいずれか不明であったため, 明らかにK保持作用を有するスピロノラクトンを中止したところ, 血清K値が低下したことからロサルタン単独による血清K値上昇ではないことが示唆された。スピロノラクトンを $50\text{mg/日}$ に増量したことが高K血症の直接の原因とも考えられるが, ロサルタンの抗アルドステロン作用が関与した可能性も否定できない。以上よりロサルタンとスピロノラクトンの相加・相乗作用によってKの排泄が阻害され, 軽度の腎機能低下も手伝って血清K値が上昇したのではないかと判断した。

高K血症は重篤なものでは不整脈から心停止にいたることもあるので, 十分な注意が必要である。本症例において心不全症状が軽減し, 本人の自覚症状の訴えもなかったことから, 事前に高K血症の発現を防ぐことができなかったことは筆者らの反省すべき点と考えている。副作用の原因薬剤の特定, 薬物の体内動態からの投与薬剤の選択および副作用・相互作用発現予測と未然防止に専門分野からアプローチしていくことは, 今後の臨床薬剤師にとって最も重要な課題である。慢性心不全のout over control目的にスピロノラクトンを使用している患者にARAを併用する場合, スピロノラクトンの投与

量, BUN, Scrの推移および血清K値に対しても慎重な経過観察が必要であるとともに, 薬剤師が医師に対しさらに一層の情報提供をこころがけなければならない。ロサルタンとスピロノラクトンの併用による高K血症発症例で血清K値が $7.0\text{mEq/L}$ まで上昇した症例は稀少と考え報告した。

## 引用文献

- 1) B. Pitt, R. Segal, F.A. Martinezet, on behalf of ELITE Study Investigators, Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE), *Lancet*, **349**, 747-752 (1997).
- 2) B. Pitt, P. Poole-Wilson, R. Segal, Effects on losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure, Rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study-ELITEII, *J. Card. Fail.*, **5**, 146-154 (1999).
- 3) A.T. Chui, D.E. McCall, W.A. Price, Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists, VII, Cellular and biochemical pharmacology of DuP753, an orally active antihypertensive agent, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **255**, 211-217 (1990).
- 4) 吉永馨, アンジオテンシン受容体拮抗薬の相互作用と副作用, *日本臨牀*, **57**, 194-197 (1999).
- 5) P.C. Wong, W.A. Price, Jr, A.T. Chui, Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists, XI, Pharmacology of EXP3174, An active metabolite of DuP753, an orally active antihypertensive agent, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **252**, 719-725 (1990).
- 6) 医療用医薬品適正使用情報集, 改定第2版, 萬有製薬株式会社 (1999).
- 7) 吉永馨, 猿田享男, 飯村攻, 阿部圭志, 矢崎義雄, 石井當男, 水野康, 荻原俊男, 武田忠直, 荒川規矩男, 柊山幸志郎, MK-954 (losartan potassium) の本態性高血圧症に対する前期第II相臨床試験, *臨床医薬*, **12**, 3-30 (1994).
- 8) A. Goldberg, C. Sweet, Efficacy and safety of losartan, *Can. J. Cardiol.*, **11**, 27F-32F (1995).
- 9) G. Hamroff, I. Blaufarb, D. Mancini, S.D. Katz, R. Bijou, G. Jondeau, M.T. Olivari, S. Thomas, T.H. LeJemtel, Angiotensin II Receptor Blockade Further Afterload Safely in Patients Maximally Treated Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for Heart Failure, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **30**, 533-536 (1997).
- 10) 吉永馨, 猿田享男, 飯村攻, 阿部圭志, 矢崎義雄, 石井當男, 水野康, 荻原俊男, 武田忠直, 荒川規矩男, 柊山幸志郎, 腎障害を伴う高血圧症に対するMK-954 (losartan potassium) の臨床的有用性の検討, *臨床医薬*, **10**, 103-122 (1994).

- 11) R. Toto, P. Shultz, L. Raij, H. Mitchell, W. Shaw, D. Ramjit, J. Toh, S. Shahinifar, Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Collaborative Group, *Hypertens*, **31**, 684-691 (1998).
- 12) 齋藤誠, 石田義裕, 太田耕治, 橋本彰則, 森本茂文, 岩井章洋, 慢性腎不全患者にカンデサルタンシレキセチルを投与し高カリウム血症を来たした1例, 病院薬学, **27**, 193-199 (2001).
- 13) E.J. Ross, Aldosterone and its antagonists, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **6**, 65-106 (1965).
- 14) M.M. Singer, A.C. DeGraff, Diuretic therapy, Part VII, Spironolactone, *Am. Heart. J.*, **68**, 835-837 (1964).
- 15) G.W. Liddle, Aldosterone antagonists and triamterine, *Ann. NY. Acad. Sci.*, **139**, 466-470 (1966).
- 16) D.J. Greeblatt, J. Koch-Weser, Adverse Reactions to Spironolactone, *JAMA*, **225**, 40-43 (1973).
- 17) D. Slone, Drug surveillance utilizing nurse monitors, An epidemiological approach, *Lancet*, **2**, 901-903 (1966).
- 18) I.T. Borda, D. Slone, H. Jick, Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program, *JAMA*, **205**, 645-647 (1968).
- 19) D. Slone, Computer analysis of epidemiologic data on effect of drugs on hospital patients, *Public health Rep*, **84**, 39-52 (1969).
- 20) H. Jick, Comprehensive drug surveillance, *JAMA*, **213**, 1455-1460 (1970).
- 21) B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, R. Cody, A. Castaigne, A. Perez, J. Palensky, J. Wittes, The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, *N. Engl. J. Med.*, **341**, 709-717 (1999).
- 22) The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), *Am. J. Cardio*, **78**, 902-907 (1996).
- 23) 本田西男, 高K血症・低K血症, 内科MOOK, **27**, 83-91 (1985).