

本態性高血圧患者におけるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の内皮依存性血管拡張反応に対する効果

渡邊 秀樹¹ 垣花 昌明²

要 旨 : 3種類のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬が高血圧患者の内皮依存性血管拡張反応に及ぼす効果を比較検討した。未治療の高血圧患者を対象とし, amlodipine, benidipineおよび nisoldipine治療の3群に無作為に割付け, 24週まで服薬した。内皮依存性血管拡張反応は24週に amlodipineおよびbenidipine治療群でnisoldipine治療群に比べ有意に高値を示した。血漿TBARS値は amlodipineおよびbenidipine治療群で有意に低下し, nisoldipine治療群では変化はなかった。以上の結果から, benidipineとamlodipineは本態性高血圧患者における血管内皮機能を改善することが示され, その効果には抗酸化作用が一部関与することが示唆された。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 225-233)

Key words: dihydropyridine Ca channel blocker, oxidative stress, endothelium-dependent vasodilation

序 言

血管内皮機能は血圧の調節に重要な役割を果たしている¹⁻⁹。高血圧患者においては血管内皮機能の低下¹⁻⁶、血管内皮依存性血管拡張反応の低下⁷、および、nitric oxide (NO) bioavailabilityの低下²⁻⁵が報告されており、この血管内皮機能の低下が高血圧の病態をさらに悪化させる要因と考えられている。また、アテローム性動脈硬化の早期にヒトの全身動脈の血管内皮機能障害が認められており¹⁰、血管内皮機能の低下が動脈硬化の進展に関与することも示唆されている。近年、高血圧患者で内皮依存性血管拡張反応の低下が心血管疾患の発現リスクを高めることも報告されている¹¹。以上より、血管内皮機能障害が循環器系の疾患の発症および進展に深く関与していることが示唆されている。上記の点を考慮すると、高血圧治療においても、血圧を低下させるだけでなく、血管内皮機能障害を改善させることが必須と考えられる。

現在、降圧治療を行う場合、カルシウム拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やβ遮断薬と同様

に、心血管疾患の発症イベントを予防するため¹²、高血圧治療における有益性が高く、広く用いられている薬剤である¹³。なかでも長時間作用型カルシウム拮抗薬は、心血管疾患の発症を抑制することが明らかとなり¹⁴、降圧作用の持続性などを考慮した場合、高血圧治療で選択される割合が高い。近年、ACE阻害薬の種類の違いが、虚血性心疾患患者における内皮依存性血管拡張反応に対して異なることが示された¹⁵。同じことがジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬についても指摘されてきており、いくつかのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬はACE阻害薬同様の内皮依存性血管拡張作用を改善することが報告されている⁷。例えば、Zhangらはamlodipineがイヌの冠微小血管および macrovesselsからのNO産生を亢進し、NOS(nitric oxide synthase)阻害剤とブラジキニン受容体拮抗薬によりその効果が抑制されることを発見し¹⁶、本態性高血圧患者における血管内皮機能を改善することを報告している⁶。benidipineもamlodipineと同様に、高血圧モデルラットに冠動脈内皮細胞における内皮依存一酸化窒素合成酵素(eNOS)mRNA levelの亢進を介したNO産生増強作用を有することが報告されている^{17,18}。

¹きぬ医師会病院循環器内科

²茨城県立医療大学医科学センター

2005年11月1日受付 2006年5月3日受理

Table 1 Untreated 30 patients with essential hypertension

	Amlodipine n = 10	Benidipine n = 10	Nisoldipine n = 10
Age, yrs	59 ± 5	62 ± 10	63 ± 10
Sex M/F	7 / 3	8 / 2	7 / 3
Heart rate, bpm	67 ± 6	67 ± 6	71 ± 7
Blood pressure, mmHg			
Systolic	169 ± 7	170 ± 9	169 ± 7
Diastolic	89 ± 7	92 ± 5	93 ± 6
Mean	116 ± 5	118 ± 6	118 ± 6
Cholesterol, mg/dl			
Total	172 ± 12	177 ± 10	174 ± 15
LDL	114 ± 15	120 ± 14	117 ± 15
Smoker	2 (20)	1 (10)	2 (20)

Values are means ± SD or number of patients (%).

There were no differences between the three treatment groups.

yrs: years, M: male, F: female, LDL: low density lipoprotein

しかしながら、カルシウム拮抗薬の種類による血管内皮機能に及ぼす影響について直接比較した検討はほとんどない。そこで、本態性高血圧患者における血管内皮依存性血管拡張反応に対する効果を長時間作用型カルシウム拮抗薬であるbenidipine, amlodipineおよび短時間作用型カルシウム拮抗薬であるnisoldipineの3剤で比較検討することを目的にして、前向き無作為割付け比較試験を行った。なお、nisoldipineは本邦では1日1回投与の用法となっているが、降圧効果の持続性の指標であるtrough/peak (T/P) 比は21.9~50%と報告されており¹⁹⁾、米国高血圧合同委員会は50%以上を推奨していることから²⁰⁾、本論文では短時間作用型と定義した。

方 法

(1) 試験患者

本試験には、文書で参加の同意を取得した、未治療の本態性高血圧患者30例が登録された (Table 1)。試験実施にあたっては、きぬ医師会病院の倫理審査委員会による承認を得た。本態性高血圧は、収縮期血圧で140mmHg以上、または拡張期血圧で90mmHg以上、いずれか一方を満した症例と定義し、座位で少なくとも3回機会を変えて測定した¹³⁾。以下に示す患者は本試験の対象から除外した；高脂血症 (総コレステロール > 220mg/ml)、糖尿病 (血糖 126mg/ml and/or HbA1c

6.5%)、虚血性心疾患の既往 (狭心症、心筋梗塞)、左室機能不全 [左室駆出率 < 0.5, NYHA (New York Heart Association) 分類 Class II]、腎疾患 (血清クレアチニン > 1.2mg/dl)、肝疾患、重症高血圧 (200/120mmHg)。また、登録前3カ月間に高血圧、高脂血症および抗酸化作用を持つ薬物の治療を行った患者は除外した。

(2) 試験方法

登録されたすべての患者を3群に割付けた。amlodipine治療群 (n = 10)、benidipine治療群 (n = 10)、nisoldipine治療群 (n = 10)。割付けには乱数表を用いて無作為に3つの数字を発生させ、このコードカードを用いて無作為化を行った。本試験は24週まで薬物投与を行い、経時的に測定を行った。本試験はopen-labelで、投与量は、amlodipine 5mg/日、benidipine 4mg/日およびnisoldipine 10mg/日をそれぞれ1日1回朝食後の午前9時に内服した。投与量は試験期間を通して一定とした。降圧目標を収縮期血圧で130mmHg未満かつ拡張期血圧で80mmHg未満とした。血圧は4週ごとに測定し、試験薬の用量は降圧目標を達成するよう調整した。また、本試験期間中はほかの薬剤の併用は行わないこととした。

(3) 血管内皮機能の測定法

血管内皮機能の評価は、FMD (flow-mediated dilation)

Table 2 Hemodynamic changes (n = 30)

		Baseline	4W	12W	24W
Heart rate, bpm	Amlodipine	67.2 ± 6.5	66.2 ± 5.8	67.2 ± 3.4	67.0 ± 2.7
	Benidipine	67.2 ± 6.3	68.2 ± 3.9	67.4 ± 3.8	67.4 ± 4.3
	Nisoldipine	70.6 ± 7.4	69.6 ± 7.0	67.4 ± 3.7	66.2 ± 3.5
Systolic BP, mmHg	Amlodipine	169.4 ± 7.1	142.4 ± 9.3*	132.2 ± 7.0*	131.0 ± 4.6*
	Benidipine	170.4 ± 8.7	147.2 ± 8.2*	132.2 ± 6.1*	129.6 ± 3.9*
	Nisoldipine	168.8 ± 7.4	147.8 ± 8.1*	130.6 ± 5.9*	129.4 ± 3.3*
Diastolic BP, mmHg	Amlodipine	89.2 ± 6.9	79.6 ± 5.0*	71.8 ± 7.1*	71.0 ± 8.0*
	Benidipine	92.4 ± 5.1	77.8 ± 7.5*	67.2 ± 3.0*	65.4 ± 3.0*
	Nisoldipine	93.0 ± 5.8	81.8 ± 5.4*	70.6 ± 7.5*	67.6 ± 5.1*

Values are means ± SD.

BP: blood pressure,

*: $p < 0.01$ (vs baseline by Dunnett's test)

ガイドラインに従い²¹⁾、観察期、ならびに、薬物投与4、12および24週後に、以下の方法に従って、血管拡張反応を測定した。測定は、食後および服薬後3時間以上経過した午前中に室温25°Cに設定された室内で実施された。上腕動脈血管径は、7.5MHzの高解像度のトランスデューサーを装着した超音波検査装置を用いて測定した。ドブラ脈波は上腕動脈血管径および血流速度を測定した。上腕動脈の反応性充血を惹起するために、肘静脈窩または上腕にカフを巻き、カフ圧を収縮期血圧の50mmHg以上に上昇させ5分間駆血を行い、急速に解除した。反応性充血時には血管径を安静時より経時的にモニタリングし、反応性充血処置の値(=内皮依存性血管拡張反応の指標、reactive hyperemia)は、反応性充血処置後45秒から90秒の間に示した血管径の最大値とした。また、反応性充血処置後15分以上安静にし、再度上腕動脈血管径を測定した後、ニトログリセリン0.3mg舌下投与後4分間で血管径の最大値をNID(NTG induced dilation = 内皮非依存性血管拡張反応の指標)とした。

(4) 血漿TBARS値の測定

酸化ストレスの指標として血漿TBARS(thiobarbituric acid reactive substance)値を測定した。上腕動脈血管内皮機能検査と同様に、観察期、ならびに、薬物投与4、12および24週後に、10分間安静にした対象患者から静脈血を採取した。血漿過酸化脂質、TBARSは既法に従い測定し²²⁾、血漿TBARS値はmalondialdehyde levels per plasma (nmol MDA/ml plasma)で示した。

(5) 統計解析

すべてのデータは平均 ± 標準偏差(SD)で示した。主要評価項目は、観察期を基準としたFMDの変化で、3群間でANOVA(analysis of variance)を用いて評価した(Dunnett検定)。薬剤投与によるFMD、NTG、血圧および血漿TBARS値の変化は、Dunnett検定による反復測定の二元配置分散分析(two-way ANOVA)を用いて評価した。各地点における3群間の比較には、Bonferroni検定で比較した。統計解析には、コンピュータソフトSPSS for Windows 11.0(SPSS社製)を用いた。有意水準を両側5%として検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

(1) 血圧と脈拍数

収縮期および拡張期血圧は、いずれの治療群においても試験薬投与後に有意に低下し($p < 0.01$)、その低下に3群間で有意差は認められなかった(Table 2)。脈拍数は試験期間を通じていずれの治療群においても有意な変化が認められず、3群間でも有意差は認められなかった(Table 2)。

(2) 血管内皮機能に対する効果

FMDおよびNIDの実測値をTable 3、変化率をFig. 1に示した。観察期のFMDに関して3群間に有意差は認められず、安静時および反応性充血時の上腕動脈血管径は3群ともにそれぞれ同等であった。

FMDはamlodipineおよびbenidipine治療群で薬物投与

Table 3 Diameters of brachial artery at rest and during reactive hyperemia (FMD) or after sublingual nitroglycerin (NID) (n = 30)

		Baseline		4W		12W		24W	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
FMD, mm	Amlodipine	3.04 ± 0.17	3.16 ± 0.17	3.07 ± 0.12	3.35 ± 0.17*	3.08 ± 0.11	3.38 ± 0.15*	3.09 ± 0.10	3.44 ± 0.16*
	Benidipine	3.14 ± 0.22	3.27 ± 0.22	3.12 ± 0.21	3.42 ± 0.21*	3.14 ± 0.19	3.47 ± 0.19*	3.13 ± 0.22	3.49 ± 0.22*
	Nisoldipine	3.21 ± 0.19	3.36 ± 0.20	3.20 ± 0.17	3.34 ± 0.14	3.20 ± 0.16	3.34 ± 0.14	3.21 ± 0.15	3.38 ± 0.12
NID, mm	Amlodipine	3.06 ± 0.07	3.65 ± 0.15	3.09 ± 0.09	3.68 ± 0.13	3.10 ± 0.09	3.71 ± 0.13	3.09 ± 0.09	3.70 ± 0.14
	Benidipine	3.08 ± 0.16	3.64 ± 0.28	3.11 ± 0.15	3.69 ± 0.20	3.11 ± 0.14	3.71 ± 0.19	3.10 ± 0.15	3.71 ± 0.19
	Nisoldipine	3.17 ± 0.14	3.73 ± 0.12	3.22 ± 0.15	3.76 ± 0.11	3.25 ± 0.12	3.80 ± 0.10	3.22 ± 0.14	3.78 ± 0.09

Values are means ± SD.

*: p < 0.01 (vs baseline by Dunnett's test)

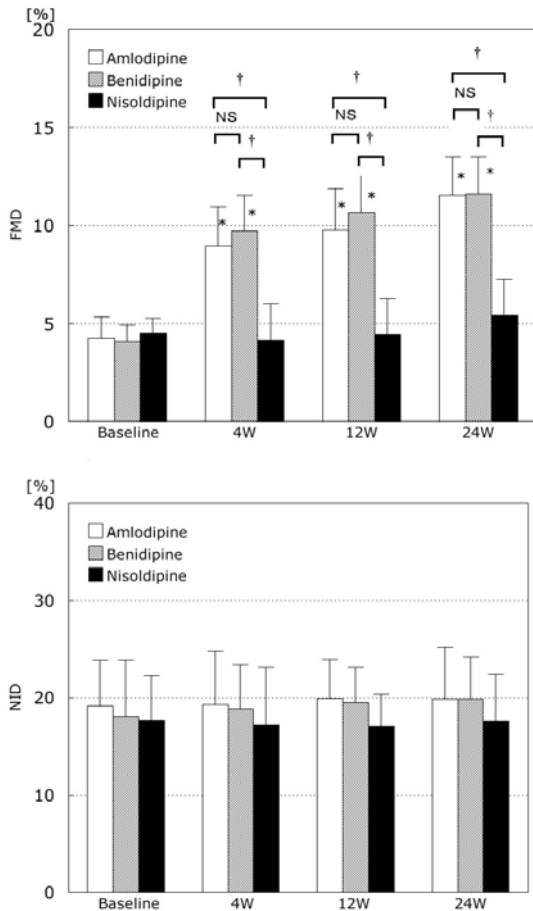


Figure 1 A: Percent change of diameters of brachial artery at rest and during reactive hyperemia (FMD). B: Percent change of diameters of brachial artery after sublingual nitroglycerin (NID).
 *: p < 0.01 (vs baseline, Dunnett's test)
 †: p < 0.01 (compared with other group, Bonferroni's test)

4 週後に有意に改善したが (amlodipine ; 4.2 ± 1.1 to $8.9 \pm 2.0\%$ / $p < 0.01$, benidipine ; 4.1 ± 0.9 to $9.7 \pm 1.8\%$ / $p < .001$), nisoldipine 治療群では有意な変化は認められなかった (4.5 ± 0.8 to $4.2 \pm 1.9\%$) (Fig. 1)。12, 24 週後における反応性充血時の血管径は amlodipine および benidipine 治療群で 4 週時のデータと同様に有意な改善が認められたが, nisoldipine 治療群では 24 週で上昇傾向を示したものの, 有意な増加は認められなかった。以上をまとめると, amlodipine および benidipine 治療群で FMD の有意な改善が認められ ($p < 0.01$), nisoldipine 治療群の FMD は 4, 12, 24 週ともに amlodipine および benidipine 治療群に比べ有意に低値を示した ($p < 0.01$)。

NID は試験期間を通じていずれの治療群においても有意な変化が認められず, 安静時およびニトログリセリン舌下後の径は 3 群ともにいずれの測定時期においてもそれぞれ同等であった (Fig. 1)。以上をまとめると, NID は試験期間を通じていずれの治療群においても有意な変化は認められなかった。

(3) 血漿 TBARS 値

amlodipine および benidipine 治療群で血漿 TBARS 値の有意な低下 (薬物投与 4, 12, および 24 週後) が認められた ($p < 0.01$)。治療前における血漿 TBARS 値は amlodipine 治療群が 16.2 ± 1.7 nmol/ml, benidipine 治療群が 16.0 ± 2.0 nmol/ml であった。薬物投与 4, 12, および 24 週後の値は amlodipine 治療群が 10.4 , 7.9 および 6.1 nmol/ml であり, benidipine 治療群が 10.0 , 10.3 および 7.4 nmol/ml であった。一方, nisoldipine 治療群では血漿 TBARS 値の有意な低下は認められず, amlodipine および benidipine 治療群に比べ有意に高値を示した ($p <$

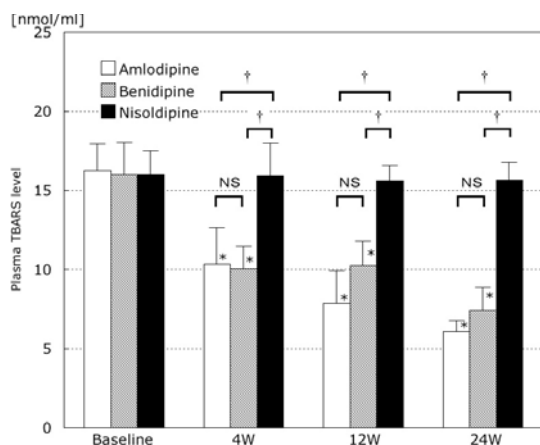


Figure 2 Changes in plasma TBARS level. TBARS: thiobarbituric acid reactive substances, *: $p < 0.01$ (vs baseline, Dunnett's test), †: $p < 0.01$ (compared with other group, Bonferroni's test)

0.01)。nisoldipine治療群の治療前および薬物投与4, 12, および24週後の値は16.0, 15.9, 15.6および15.7 nmol/mlであった(Fig. 2)。

考 察

本研究から、いくつかのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬が未治療の本態性高血圧患者における内皮依存性血管拡張反応を改善するとともに、血漿TBARS値を低下させることを明らかにした。

(1) 高血圧患者における内皮依存性血管拡張反応, および、降圧薬の血管内皮機能に及ぼす影響

高血圧患者において内皮依存性血管拡張反応低下は心血管疾患の発症リスクを高めることが報告されており¹¹⁾、血管内皮機能障害は高血圧をはじめとする循環器系の疾患の発症および進展に深く関与していることが示唆されている。また、本態性高血圧患者において降圧薬が血管内皮機能を改善させることはすでに多くの研究者が報告している¹⁻⁹⁾。いずれの報告においても血圧は有意に低下していることから、高血圧患者における血管内皮機能の改善の作用機作の主要因として降圧作用が考えられる。降圧薬¹⁻⁹⁾、抗高脂血症薬(スタチンなど)³⁾、およびビタミンC²⁴⁾が血管内皮機能を改善することが知られており、本研究では未治療の患者を対象とすることで、薬剤治療歴によるバイアスを排

除した。また、血管内皮機能障害が進展していると推察される糖尿病および高脂血症は除外した。そのため、観察期のFMDは本態性高血圧患者を対象に実施した報告^{7,9)}に比べて、ばらつきが少なく、変動を把握しやすい条件を設定することができた。

本研究では、同程度の十分な降圧作用を示す条件下において、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血管内皮機能に及ぼす影響には差異が認められること、すなわち、benidipineとamlodipineは本態性高血圧患者における血管内皮機能を改善させる一方で、nisoldipineでは影響が認められないことを明らかにした。Andersonらは、冠疾患患者においてquinaprilがenalaprilに比べて内皮依存性血管拡張反応を有意に改善し、その効果がIDおよびIIゲノタイプでDDゲノタイプに比べて有意に高いことをクロスオーバー法で示している¹⁵⁾。この報告は冠疾患患者を対象としているものの、降圧薬の種類の違いが内皮依存性血管拡張反応に対する効果に違いがあることを示した報告である。さらに、本態性高血圧患者における降圧薬の血管内皮機能に対する効果を比較した報告でも降圧薬の血圧に関係しない血管内皮機能に対する効果が推察されている^{1,3,6,8)}。また、実際にいくつかのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬が本態性高血圧患者のFMDを改善することが報告されている(nifedipine GITS; 3 months²⁾、lacidipine; 4 months³⁾、amlodipine; 2 months⁴⁾、Lercanidipine; 3 months⁵⁾)。本研究では、初期の段階でnisoldipine治療群で、FMDが観察期に比べて改善している症例が認められたため、計画していた24週まで試験を継続したが、24週時点においても若干の増加を認められたものの、観察期に比べ有意な変動は認められなかった。一方で、amlodipineおよびbenidipine治療群で投与初期よりFMDの有意な改善が認められた。amlodipineの内皮依存性血管拡張反応に対する効果を検討した報告では、Iwatsuboら⁹⁾が未治療の本態性高血圧患者で6ヵ月投与により有意な変化を認めず、Clarksonらは家族歴のある早期冠動脈疾患患者で24週投与により有意な改善を認めたがプラセボと差がなかったことを報告している²³⁾。一方、本態性高血圧患者でamlodipine 2ヵ月投与により反応性充血処置後の上腕血流増加反応を改善したことも報告⁴⁾されており、一定した見解が得られていない。本試験では、ほかの試験と同様に脳血管障害や冠動脈疾患といった動脈硬化性疾患や、糖尿病および高

脂血症を除外して検討を行った結果, amlodipineの内皮依存性血管拡張反応を確認することができたと考えられた。さらに, ほかの報告^{4,25)}と比較すると安静時の上腕動脈血管径の値など詳細は不明であるものの, 本試験では, ある程度血管内皮機能障害が進展していた症例に絞って検討できたために, 薬剤の効果が強くと考えられた。

以上を考慮すると, 本態性高血圧患者においてカルシウム拮抗薬の血管内皮機能に対する効果には薬剤による差がある可能性があると考えられた。

(2) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬のNO産生作用, ならびに, 血管内皮保護作用

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬はさまざまな血管平滑筋細胞にあるジヒドロピリジンカルシウムチャンネルに作用する。ところが, 内皮細胞にはその受容体がないにもかかわらず, ある種のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は内皮細胞培養下で濃度依存的にNO産生 (oxy-hemoglobin assay) を亢進し, その効果はNOS阻害薬で抑制することが示されている²⁶⁾。動物モデルにおいても, benidipineとnifedipineは, 麻酔胸開 *in vivo* イヌ心筋虚血再灌流モデルでの冠血流量を増加させ, NOS阻害薬処置いずれの処置によっても抑制されること^{27,28)}, benidipineはイヌ心筋虚血再灌流モデルの心臓でのNO産生を亢進し心機能を改善²⁷⁾するとともに, ブラジキニンおよびNOを介した経路で心筋梗塞サイズを縮小すること²⁹⁾が報告されている。最近では, benidipineが *in vivo* ウサギ心筋虚血再灌流モデルでPKCを介してNO産生を助長し, その結果フリーラジカルの産生を抑制することで梗塞サイズを縮小することが明らかにされた³⁰⁾。また, benidipineとamlodipineはともに高血圧モデルラットの冠動脈内皮細胞におけるeNOS mRNA levelを亢進し, 内皮細胞からNOの産生に対する効果を亢進することが報告されている^{17,18)}。benidipineがこれらの作用を発揮し内皮依存性血管拡張反応を改善した可能性は高い。

本研究から, benidipineとamlodipineは, 本態性高血圧患者における血管内皮機能を改善する一方で, nisoldipineは血管内皮機能に影響しないことを明らかにした。また, benidipineとamlodipineの血管内皮機能改善作用には, 血流量増加に関係しないNO産生に対する亢進作用^{27,31)}が一部関係していると考えられた。

(3) 長時間作用型カルシウム拮抗薬の血管内皮保護作用
カルシウム拮抗薬は本態性高血圧患者の心血管疾患の発症を予防する^{12,14)}。なかでも長時間作用型カルシウム拮抗薬は短時間作用型のものに比べて心血管疾患の発症リスクを抑制することが知られている^{14,32)}。一般的に短時間作用型カルシウム拮抗薬では, その降圧作用が急激かつ非持続性であるため, 血管拡張作用に伴う交感神経活性の亢進をし, 心血管系疾患の発症を助長する可能性がある³²⁾。benidipine³³⁾およびamlodipine³⁴⁾は降圧効果の持続性の指標であるT/P比がそれぞれ82, 66%である。一方でnisoldipineのT/P比は21.9~50%と報告されており持続時間が短く¹⁹⁾, 診療時の降圧効果は同等に得よう用量調整しても, 効果の持続性などに違いが生じる可能性があり, そのため本試験でnisoldipine治療群では内皮依存性血管拡張反応が改善しなかった可能性も考えられた。

(4) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の抗酸化作用
3種類のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬について, TBARS, 収縮期血圧, FMDの投与前と後の値で相関を検討したところ, TBARSとFMDはいずれのカルシウム拮抗薬においても相関を認めなかった(amlodipine群; $r = 0.745 / p < 0.001$, benidipine群; $r = 0.721 / p < 0.001$, nisoldipine群; $r = 0.485 / p < 0.005$)。一方, TBARSあるいはFMDと収縮期血圧の相関については, amlodipine群 (TBARSと収縮期血圧; $r = 0.831 / p < 0.001$, FMDと収縮期血圧; $r = 0.762, p < 0.001$) およびbenidipine群 (TBARSと収縮期血圧; $r = 0.814 / p < 0.001$, FMDと収縮期血圧; $r = 0.804 / p < 0.001$) だけでも認められたものの, 同程度の降圧を示すnisoldipine群では相関を認めなかった (TBARSと収縮期血圧; $r = 0.178 / p = 0.271$, FMDと収縮期血圧; $r = 0.130 / p = 0.425$)。以上の事実より, ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬によるFMD改善作用には, TBARSの改善すなわち抗酸化作用が関与している可能性が示唆された。本研究において3種類のカルシウム拮抗薬が同等の降圧効果を示しながら, nisoldipine群のみTBARSあるいはFMDと収縮期血圧との相関を認めなかったことは, カルシウム拮抗薬の抗酸化作用は降圧効果による二次作用ではなく, FMD改善作用の薬剤差に関与している可能性があると考えられた。

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は, 種類によって抗酸化作用の強さが異なることが知られている。例えば,

*in vitro*ラット脳ホモジネートを用いた検討で, benidipine はnifedipineと同程度, amlodipineと比較してIC₅₀値で2倍程度強い抗酸化作用を有することが報告されている³⁵。さらに, benidipineは*in vivo*心筋虚血再灌流モデルでnifedipineと同程度の心筋障害抑制効果を示す用量でnifedipineに比べて約10倍低い濃度で心筋における過酸化脂質の産生を抑制することが示されている³⁶。このような高い抗酸化作用を示す要因としてbenidipineが高い脂溶性を示すことが推察されている³⁶。また, ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の内皮細胞におけるNO産生の機序については不明な点が多いが, ウサギ心筋虚血再灌流モデルにおいてbenidipineがeNOS mRNA levelを増加し, NO産生を介したフリーラジカルの産生抑制作用を有する³⁰という報告から, NO産生増加作用が酸化ストレスの軽減に関与している可能性がある。また, 逆に酸化ストレスの軽減がNO産生増加, ひいては血管内皮機能改善に結びつくことも想定される。本試験ではNO関連因子を測定していないが, benidipineのNO産生増加作用および抗酸化作用が本態性高血圧患者における血管内皮機能改善につながったと考えられた。

Study limitation

ここに本試験でのいくつかのstudy limitationを示す。最初に, 血管内皮機能の指標の1つであるFMDの測定を行ったが, ほかの指標としてFBR(forearm blood flow), フィブリノーゲン, PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1), NOなどがある。また第二に, 降圧薬の血管内皮機能に対する効果とすでに有意な関係が示されている血漿TBARS値を酸化ストレスの指標として測定した。TBARSは過酸化脂質由来に乏しいとされるが, 動脈硬化性疾患患者において上昇することが報告されている³⁷。症例数の追加やクロス・オーバー試験の検討とともに, FMD以外の指標による血管内皮機能の評価およびメカニズムの解明が必要であり, 今後の検討課題と考えている。

結 論

benidipineとamlodipineは本態性高血圧患者における血管内皮機能を改善し, その作用機作の一部に抗酸化作用が関与していると考えられた。また, 今後, 高血圧の薬物治療において, 降圧効果に加えてsurrogate endpointとしての血管内皮機能を念頭においた薬剤選択が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Virdis A, Neves MF, Amiri F et al: Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension*, 2002, **40**: 504–510.
- 2) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al: Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension*, 2001, **37**: 943–948.
- 3) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al: Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens*, 2001, **19**: 1379–1386.
- 4) On YK, Kim CH, Sohn DW et al: Improvement of endothelial function by amlodipine and vitamin C in essential hypertension. *Korean J Intern Med*, 2002, **17**: 131–137.
- 5) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al: Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension*, 2003, **41**: 950–955.
- 6) Schiffrin EL, Pu Q, Park JB: Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2002, **15** (2 Pt 1): 105–110.
- 7) Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A et al: Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 2001, **19** (3 Pt 2): 547–551.
- 8) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al: A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 284–291.
- 9) Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T et al: Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension*, 1997, **29** (1 Pt 2): 286–290.
- 10) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med*, 1986, **314**: 488–500.
- 11) Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM et al: Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*, 2002, **105**: 1567–1572.
- 12) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

- (ALLHAT). *JAMA*, 2002, **288**: 2981–2997.
- 13) Japanese Society of Hypertension Guidelines Subcommittee for the Management of Hypertension: Guidelines for the management of hypertension for general practitioners. *Hypertens Res*, 2001, **24**: 613–634.
 - 14) Alderman MH, Cohen H, Roque R et al: Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet*, 1997, **349**: 594–598.
 - 15) Anderson TJ, Elstein E, Haber H et al: Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 60–66.
 - 16) Zhang X, Hintze TH: Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation*, 1998, **97**: 576–580.
 - 17) Kobayashi N, Yanaka H, Tojo A et al: Effects of amlodipine on nitric oxide synthase mRNA expression and coronary microcirculation in prolonged nitric oxide blockade-induced hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, **34**: 173–181.
 - 18) Kobayashi N, Kobayashi K, Hara K et al: Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 1999, **12**: 483–491.
 - 19) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002; **39**: 257–265.
 - 20) Schisterman EF, Faraggi D, Browne R et al: TBARS and cardiovascular disease in a population-based sample. *J Cardiovasc Risk*, 2001, **8**: 219–225.
 - 21) Jarvisalo MJ, Toikka JO, Vasankari T et al: HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1999, **147**: 237–242.
 - 22) Ellis GR, Anderson RA, Lang D et al: Neutrophil superoxide anion—generating capacity, endothelial function and oxidative stress in chronic heart failure: effects of short- and long-term vitamin C therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36**: 1474–1482.
 - 23) Clarkson P, Mullen MJ, Donald AE et al: The effect of amlodipine on endothelial function in young adults with a strong family history of premature coronary artery disease: a randomised double blind study. *Atherosclerosis*, 2001, **154**: 171–177.
 - 24) Salameh A, Schomecker G, Breitkopf K et al: The effect of the calcium-antagonist nitrendipine on intracellular calcium concentration in endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 1996, **118**: 1899–1904.
 - 25) Kitakaze M, Node K, Minamino T et al: A Ca channel blocker, benidipine, increases coronary blood flow and attenuates the severity of myocardial ischemia via NO-dependent mechanisms in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33**: 242–249.
 - 26) Kitakaze M, Asanuma H, Takashima S et al: Nifedipine-induced coronary vasodilation in ischemic hearts is attributable to bradykinin- and NO-dependent mechanisms in dogs. *Circulation*, 2000, **101**: 311–317.
 - 27) Asanuma H, Kitakaze M, Node K et al: Benidipine, a long-acting Ca channel blocker, limits infarct size via bradykinin- and NO-dependent mechanisms in canine hearts. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001, **15**: 225–231.
 - 28) Wang N, Minatoguchi S, Chen XH et al: Benidipine reduces myocardial infarct size involving reduction of hydroxyl radicals and production of protein kinase C-dependent nitric oxide in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, **43**: 747–757.
 - 29) Yamashita T, Kawashima S, Ozaki M et al: A calcium channel blocker, benidipine, inhibits intimal thickening in the carotid artery of mice by increasing nitric oxide production. *J Hypertens*, 2001, **19**: 451–458.
 - 30) Shinagawa M, Kubo Y, Otsuka K et al: Impact of circadian amplitude and chronotherapy: relevance to prevention and treatment of stroke. *Biomed Pharmacother*, 2001, **55** (Suppl 1): 125s–132s.
 - 31) Nakajima O, Akioka H, Miyazaki M: Effect of the calcium antagonist benidipine hydrochloride on 24-h ambulatory blood pressure in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind study against placebo. *Arzneimittelforschung*, 2000, **50**: 620–625.
 - 32) Meredith PA, Elliott HL: Amlodipine; clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, **22** (Suppl A): S6–S8.
 - 33) 稲葉宗通, 丸野世志子, 柏原秀行 他: カルシウム拮抗薬の血圧日内変動に及ぼす影響. *臨床薬理*, 1998, **29**: 305–306.
 - 34) National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on preven-

- tion, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 1997, **157**: 2413–2446.
- 35 Yao K, Ina Y, Nagashima K et al: Antioxidant effects of calcium antagonists in rat brain homogenates. *Biol Pharm Bull*, 2000, **23**: 766–769.
- 36 Yao K, Ina Y, Sonoda R et al: Protective effects of benidipine on hydrogen peroxide-induced injury in rat isolated hearts. *J Pharm Pharmacol*, 2003, **55**: 109–114.
- 37 MacRury SM, Gordon D, Wilson R et al: A comparison of different methods of assessing free radical activity in type 2 diabetes and peripheral vascular disease. *Diabet Med*, 1993, **10**: 331–335.

Effect of Dihydropyridine Calcium Antagonists on Endothelium-dependent Vasodilation in Essential Hypertensive Patients

Hideki Watanabe¹ and Masaaki Kakihana²

¹Department of Cardiology, Kinu Medical Association Hospital, Ibaraki, Japan

²Center for Medical Sciences, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences, Ibaraki, Japan

Key words: dihydropyridine Ca channel blocker, oxidative stress, endothelium-dependent vasodilation

We present a study investigating the effect of dihydropyridine calcium antagonists on endothelium-dependent vasodilation. We randomly divided previously untreated patients with hypertension into three groups, and treated with amlodipine, benidipine or nisoldipine for 24 weeks. Endothelium-dependent vasodilation was markedly more significant in the amlodipine- and benidipine-treated groups than in the nisoldipine-treated group at 24 weeks of treatment. Serum levels of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) significantly decreased in the amlodipine- and benidipine-treated groups while remaining unchanged in the nisoldipine-treated group. The result indicates that benidipine and amlodipine appear to improve endothelial functions in patients with essential hypertension and that the antioxidative activities partly affected the finding. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 225–233)