原 著

順天堂医学. 2011, 57
P. 610~616

慢性腎臓病を伴う高血圧患者に対する カルシウム拮抗薬ベニジピンの尿蛋白改善作用ならびに抗酸化作用 —未治療高血圧患者における層別解析研究—

高 良 勝 彦*
KATSUHIKO TAKARA鈴 木 仁*
HITOSHI SUZUKI鈴 木 佑 介*
YUSUKE SUZUKI堀 越 哲*
SATOSHI HORIKOSHI富 野 康日己*
YASUHIKO TOMINO

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease ; CKD) が、世界的に注目されている理由の一つは、CKD が末期腎不全への進展と心血管イベントの危険因子であることが明らかにされたからである。それらを阻止するためには、厳格な降圧と蛋白尿の改善が重要視されている。今回、われわれは、未治療の高血圧CKD患者を対象に、カルシウム拮抗薬ベニジピン投与による降圧効果ならびに蛋白尿減少効果、抗酸化効果を検討したので報告する。CKD合併未治療高血圧患者34例にカルシウム拮抗薬であるベニジピンを投与し、1年間追跡した。血圧、尿蛋白クレアチニン比 (UP/cre) および過酸化脂質 (Lipid peroxide ; LPO) を投与前後で測定した。収縮期および拡張期血圧は、投与前に $155.4 \pm 17.8/91.5 \pm 12.2$ mmHgであったものが、投与1年後には $133.1 \pm 17.6/77.3 \pm 10.3$ mmHgに低下した (それぞれ $p < 0.001$)。UP/cre は、投与前には 1.50 ± 1.50 g/g creatinine (g/g cre) であったが、1年後には 0.79 ± 1.06 g/g cre となり、有意に低下した ($p = 0.012$)。UP/cre の変化率は、65歳以上のCKD合併高血圧患者では、65歳未満のその患者に比べ有意に大きかった (83.3% vs. 40.6%, $p = 0.042$)。また、LPO は、投与前に 1.39 ± 0.67 nmol/ml であったものが、1年後には 0.89 ± 0.23 nmol/ml となり、有意に低下した ($p = 0.023$)。本研究では、CKD合併高血圧患者のなかで未治療を対象を限定しても、ベニジピンは尿蛋白を高年齢でより強く減少させた。これらの結果から、ベニジピンが尿蛋白改善効果を有することが示唆された。また、ベニジピンの投与によりCKD合併未治療高血圧患者のLPOレベルは低下したため、ベニジピンは抗酸化作用を有することが示唆された。

キーワード：慢性腎臓病 (CKD)、カルシウム拮抗薬、ベニジピン、尿蛋白クレアチニン比、過酸化脂質

緒 言

尿蛋白は慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease ; CKD) の進展リスクであるとともに¹⁾、心血管疾患の発症リスクでもある²⁾。尿蛋白が全身の血管病態を反映するだけでなく、糸球体障害や尿細管間質障害を進展させることも明らかになっている³⁾。そのため、CKDの降圧治療において、厳しい目標血圧値に到達させるに加えて、尿蛋白を減少させることが重要である⁴⁾⁵⁾。また、尿蛋白は推定糸球体濾過量 (estimate Glomerular Filtration Rate ; eGFR) と同様に心血管疾患の危険因子であるが^{2)~5)}、最近、血清クレアチニ

ンを外来で1回以上測定していた患者を対象に、死亡、心筋梗塞および腎不全への進展のリスクを評価した検討⁶⁾では、eGFRに関係することなく、尿蛋白の程度で個々にそれらのリスクが高まることが示された。そのため、eGFRだけでなく、尿蛋白を測定することは臨床的な意義が大きいと考えられる。

一方、カルシウム拮抗薬は降圧薬のなかで血圧低下作用が強い薬剤であり⁷⁾、血圧低下作用に依存した腎機能保護効果がすでに数多く報告されている⁸⁾⁹⁾。カルシウム拮抗薬による腎機能保護作用の検討では、その多くがアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) と併用治療していることや尿蛋白への影響を長期的に評価しているものがないことから^{10)~17)}、カルシウム拮抗薬投与による長期的な尿蛋白減少効果を検討する意義は高いと考えられる。われわれは、CKDを合併するARB内服中もしくは未治療の高血圧患者を対象に、

* 順天堂大学医学部腎臓内科学講座

* Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan
[Jan. 11, 2011 原稿受領] [Mar. 25, 2011 掲載決定]

カルシウム拮抗薬ベニジピンの長期的な尿蛋白減少効果を評価し、その効果が65歳以上の高齢者で得られやすいことを明らかにした¹⁸⁾。今回の層別解析研究では、未治療の高血圧患者におけるベニジピン投与による尿蛋白減少効果および抗酸化作用について評価した。

対象および方法

本試験では、2006年4月1日から2009年3月31日までに順天堂大学医学部附属順天堂医院腎・高血圧内科外来を受診したCKDを合併する高血圧患者65例のうち、6ヵ月以上の有効性評価が可能であり、降圧薬の前治療を行っていない未治療高血圧患者34例を層別解析の対象とした。

高血圧は、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインの診断基準に従い⁴⁾、診療時の収縮期血圧が140mmHg以上もしくは拡張期血圧が90mmHg以上である患者とした。CKDは、日本腎臓学会が推奨している診断基準に従い⁵⁾、尿蛋白定性試験で陽性以上もしくはeGFRが60ml/min/1.73m²未満のいずれかが3ヵ月以上持続する場合と定義した。二次性高血圧、心血管疾患（脳卒中および虚血性心疾患）の既往、末期腎不全透析療法、血清クレアチニン値6mg/dl以上の腎不全、心不全（NYHA分類クラスⅢ or Ⅳ）およびカルシウム拮抗薬で治療している患者は除外した。

この試験は、ヘルシンキ宣言の倫理指針に従って行った。試験実施計画書は順天堂大学医学部附属順天堂医院の治験委員会により承認され、インフォームド Consentは、すべての患者から取得した。カルシウム拮抗薬はベニジピンを用いた。対象患者には、ベニジピン（4mg/日）を投与し、目標血圧値未達の際には投与2週後ではベニジピン8mg/日に増量し、4週後ではARB、8週後では利尿薬を追加投与し、1年間追跡した。目標血圧値は、試験期間を通じて収縮期および拡張期血圧で130/80mmHg未満とした^{4) 5)}。なお、尿蛋白クレアチニン比（UP/cre）が1g/g creatinine（g/g cre）以上の場合には、125/75mmHg未満を目標血圧値とした^{4) 5)}。診療時の血圧は、投与前、3、6および12ヵ月後に測定した。血圧は、5分間以上の安静の後、坐位で測定した。その際には、必ず1～2分の間隔をあけ2回以上測定し、安定した（2回の測定値の差が5mmHg未満）2回の値の平均値を用いた⁴⁾。診療時の収縮期および拡張期血圧は、投与前を基準に3、6および12ヵ月後の変化を評価した。血液検査は、投与前および12ヵ月後に血清クレアチニン・総コレステロール・HDL-コレステロール・LDL-コレステロール・トリグリセライドおよびLipid peroxide（LPO）を測定し、それぞれの値の変化を評価した。

表-1 本研究の患者背景（n=34）

	n (%)
年齢, 歳	58.9±13.6
65歳以上	11 (32.4%)
性別, 男/女	21 (61.8%) / 13 (38.2%)
糖尿病	8 (23.5%)
脂質異常症	19 (55.9%)

LPOは、そのヒドロペルオキシド基；Lipid hydroperoxides (LOOHs) 体 (nmol/ml) をメチレンブルーヘモグロビン (MB-Hb) 法で測定した¹⁹⁾。eGFRは、血清クレアチニン値と年齢からMDRD式を用いて計算した^{4) 5)}。尿検査は、投与前、6および12ヵ月後に部分尿を採尿し、尿中の蛋白濃度 (mg/dl) およびクレアチン濃度を測定し、UP/cre (g/g cre) を計算した。UP/creは、投与前を基準に6および12ヵ月後の値で比較した。本試験の主要評価項目は、12ヵ月後のUP/cre変化率およびLPOの変化であり、副次評価項目は病態別のUP/cre変化率である。UP/cre変化率については、以下の公式に基づいて算出した。%Change UP/cre[12ヵ月後] = (UP/cre[投与前] - UP/cre[12ヵ月後]) / UP/cre[投与前] × 100。統計解析は、SPSS for Windows ver. 11.0.1 (SPSS Japan Inc., Tokyo) を用いて行った。すべてのデータは、平均±標準偏差で表した。収縮期血圧および拡張期血圧の投与前に対する投与後の変化は、one-way analysis of variance (ANOVA) およびDunnett's testを用い、その他の脂質代謝および腎機能パラメーターの投与前に対する投与後の変化は、Wilcoxon signed-rank testを用いて統計学的検定を行った。また、病態別のUP/cre変化率の違いについては、Mann-Whitney testを用いて統計学的検定を行った。統計学的検定は、両側で行い、有意水準は5%とした。

結 果

本試験の対象であるCKD合併未治療高血圧患者34例の患者背景を表-1に示した。登録患者は、年齢58.9±13.6歳、男性21例（61.8%）であり、糖尿病合併症例は8例（23.5%）、脂質異常症例は19例（55.9%）であった。ベニジピンを8mgまで投与した症例は11例（32.4%）で、12ヵ月後のベニジピンの1日投与量は5.3±1.9mg/dayであった。追加投与された降圧薬は、ARBが12例、利尿薬が4例であった。

収縮期および拡張期血圧は、投与前に155.4±17.8/91.5±12.2mmHgであったが、12ヵ月後には133.1±17.6/77.3±10.3mmHgとなり有意に低下した（ともにp<0.001）（図-1）。UP/creは、投与前には1.50±

図-1 慢性腎臓病 (CKD) を伴う合併高血圧患者における試験期間中の血圧の変化 (n=34)

図-2 慢性腎臓病(CKD)を伴う高血圧患者における試験期間中の尿蛋白クレアチニン比の変化(n=34)

図-3 慢性腎臓病 (CKD) を伴う高血圧患者におけるベニジピン投与による尿蛋白の変化率への影響-病態別の評価

図-4 慢性腎臓病 (CKD) を伴う高血圧患者におけるベニジピン投与による過酸化脂質の変化(n=34)

1.50 g/g creであったが、6ヵ月後には 1.01 ± 1.37 g/g creに、12ヵ月後には 0.79 ± 1.06 g/g creであり、有意に低下した(ともに、 $p=0.012$) (図-2)。UP/creの変化率を、登録患者をグループに分けて、各グループで評価した(図-3)。65歳以上 (vs. 65歳未満)、糖尿病の合併 (vs. 非合併) および、高用量のカルシウム拮抗薬投与 (vs. 低用量) でグループ分けしたところ、65歳以上のCKD合併高血圧患者で65歳未満のその患者に比べて、投与12ヵ月後におけるUP/creの変化率は有意に大きかった (83.3% vs. 40.6% , $p=0.042$)。LPOは、投与前には 1.39 ± 0.67 nmol/dlであったが、12ヵ月後には 0.89 ± 0.23 nmol/dlであり、有意に低下した ($p=0.023$) (図-4)。その他のパラメーターの変化を表-2に示した。脂質代謝のマーカーは、試験期間を通じて有意な変化はみられなかった。eGFRおよび血清クレアチニンも、投与前および12ヵ月後の間で有意な変化は認められなかった。

考 察

われわれは、これまで65歳以上のCKD合併高血圧患者 (65例) では、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の投与により十分な降圧効果がみられなかった患者へのカルシウム拮抗薬ベニジピンの併用投与あるいは、カルシウム拮抗薬ベニジピンの単独投与により優れた蛋白尿減少効果や抗酸化作用が認められることを明らかにした¹⁸⁾。今回の研究では、未治療の高血圧患者を対象を絞って検討したが、カルシウム拮抗薬ベニジピンは尿蛋白減少作用およびLPO低下作用を示した。また、65歳以上の高齢者では、ベニジピンの尿蛋白減少効果が強く認められた。高齢者の慢性腎不全の進展に関するカルシウム拮抗薬の成績が報告されており、収縮期血圧を160mmHg未満に下げること、腎障害の進展が抑制されることが示されている⁹⁾。一般に、eGFRや尿蛋白は心血管疾患の危険因子であるが^{2) 4) 5)}、70歳以上の高齢者ではeGFRと尿蛋白の両方の測定により、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常および喫煙と同様に、心血管リスクを推察できるこ

表-2 慢性腎臓病 (CKD) を伴う高血圧患者における脂質代謝および腎機能マーカーの変化 (n=34)

	投与前	12ヵ月後	p値
総コレステロール値, mg/dl	207.2 ± 28.3	212.5 ± 29.0	0.400
HDLコレステロール値, mg/dl	59.0 ± 28.8	55.3 ± 11.5	0.604
LDLコレステロール値, mg/dl	121.5 ± 28.8	126.9 ± 30.5	0.514
トリグリセリド, mg/dl	153.1 ± 94.6	136.7 ± 63.5	0.285
eGFR, ml/min/1.73m ²	68.9 ± 23.4	70.0 ± 26.9	NS
血清クレアチニン値, mg/dl	1.00 ± 0.74	1.07 ± 0.97	NS

平均値 ± 標準偏差

とが報告されている²⁰⁾。また、血清クレアチニンを外来で1回以上測定していた患者を対象に、死亡、心筋梗塞および腎不全への進展のリスクを評価した検討⁶⁾では、eGFRに関係することなく、尿蛋白の程度で個々にそれらのリスクが高まることが示されている。したがって、カルシウム拮抗薬がeGFRに関係することなく、尿蛋白を減少したこと、また、その効果が高齢者で顕著であったことから、カルシウム拮抗薬そのものが、CKD合併高齢高血圧患者の治療薬として有効な薬剤であると思われる。

また、カルシウム拮抗薬の腎機能に及ぼす影響を評価した報告は多いが、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やARBを併用している場合が多い^{10)~17)}。ACE阻害薬やARBは糖尿病腎症だけでなく、IgA腎症を含む非糖尿病慢性腎疾患の進展に対する著明な腎保護効果を有することは、既存の事実である^{21)~23)}。しかしながら、未治療の高血圧患者でカルシウム拮抗薬の腎機能に及ぼす影響を評価した報告は少なく、またそれらの報告ではカルシウム拮抗薬ではUP/creを変化させないという評価がほとんどである^{24) 25)}。今回の研究では、ベニジピンは未治療のCKDを合併する高血圧患者に対し有意な蛋白尿減少効果を有することが確認できた。

カルシウム拮抗薬は、血管平滑筋細胞などに存在するCaチャネルに作用して血管を拡張し、血圧を低下させる^{26)~29)}。CaチャネルにはL型、T型、N型といったサブタイプが存在する。近年の研究で、N型CaチャネルやT型Caチャネル阻害作用は、腎障害に有用であることが明らかになっている^{28) 29)}。ベニジピンは、L型Caチャネルへの阻害作用だけでなく、T型²⁸⁾およびN型²⁹⁾Caチャネルにも阻害作用を有する。これまでの臨床報告では、CKD合併高血圧患者においてベニジピンはL型Caチャネルを阻害するとされるニフェジピンやアムロジピンに比べて腎保護効果が強いことが示されている^{11)~17)}。アムロジピンやニフェジピンのようなL型Caチャネルを選択的にブロックするカルシウム拮抗薬では、腎輸入細動脈を拡張するが腎輸出細動脈を十分には拡張しない^{26) 27)}。そのため、

腎血流量は増加するが、糸球体内圧を増加させて、腎機能障害を増悪させる可能性が考えられる。最近、N型およびT型Caチャネルを阻害する作用をもつカルシウム拮抗薬が腎輸出細動脈を拡張することが示されている^{26) 27)}。その要因としては、N型Caチャネルへの阻害作用を介した交感神経活性の抑制やT型Caチャネルへの阻害作用を介した腎血行動態の是正が考えられている²⁶⁾。ベニジピンに関しても、臨床研究や基礎研究において、腎輸入・輸出細動脈を拡張して糸球体内圧を減少させ、蛋白尿を減少させることが報告されている^{30) 31)}。今回の検討では、ベニジピンは未治療の高血圧患者に単独投与しても、有意な蛋白尿作用を示した。ベニジピンの複数のCaチャネルサブタイプを抑制するという特徴が、腎保護効果に作用した可能性が考えられる。ベニジピンのT型Caチャネルへの阻害作用が、副腎でのアルドステロンの産生を抑制し²⁸⁾、各種臓器障害の増悪を抑制することが明らかにされている³²⁾。アルドステロンは、心臓や腎臓で酸化ストレスを上昇させることが知られている^{33)~35)}。本研究では、未治療の高血圧患者においてベニジピン投与により酸化ストレスのマーカーである過酸化脂質は低下した。また、ベニジピンが腎臓の酸化ストレスを軽減することはすでに報告されているが^{16) 36)}、ベニジピンのT型Caチャネル阻害作用によるアルドステロン抑制作用や抗酸化作用が、今回認められたような腎機能保護作用につながった可能性が考えられる。しかしながら、本試験は探索的試験であり、対照群を設定していない。したがって、本試験で示されたCa拮抗薬ベニジピンによる尿蛋白低下作用および抗酸化作用をさらに明らかにするためには、今後、多数例のCKD合併高血圧を対象として対照群との比較試験を行い、検証する必要があると思われる。

結 語

本研究では、慢性腎臓病 (CKD) 合併高血圧患者のなかで未治療者に対象を限定したが、ベニジピンは高齢者で尿蛋白をより強く減少させた。これらの結果が

ら、ベニジピンは、尿蛋白改善効果を有することが示された。また、ベニジピンの投与によりCKD合併未治療高血圧患者のLPOレベルが低下したため、ベニジピンは抗酸化作用を有することが示唆された。

本研究にご協力いただいた順天堂大学医学部腎臓内科学講座の皆さんに感謝する。

文 献

- 1) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, *et al* : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 1468~1474.
- 2) Irie F, Iso H, Sairenchi T, *et al* : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*, 2006 ; **69** : 1264~1271.
- 3) Abbate M, Zoja C, Remuzzi G : How does proteinuria cause progressive renal damage ? *J Am Soc Nephrol*, 2006 ; **17** : 2974~2984.
- 4) Japanese Society of Hypertension Committee, Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, *et al* : The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res*, 2009 ; **32** : 3~107.
- 5) Japanese Society of Nephrology : Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp Nephrol*, 2009 ; **13** : 537~566.
- 6) Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, *et al* : Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*, 2010 ; **303** : 423~429.
- 7) 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.
- 8) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, *et al* : Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes : the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care*, 2007 ; **30** : 1581~1583.
- 9) Suzuki H, Saruta T : Calcium Antagonist in Progressive Renal Insufficient Study Group. Effects of calcium antagonist, benidipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly : a 1-year follow-up. *Clin Exp Hypertens*, 2001 ; **23** : 189~201.
- 10) Fujita T, Ando K, Nishimura H, *et al* : Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int*, 2007 ; **72** : 1543~1549.
- 11) Takenaka T, Takane H, Okada H, *et al* : Long-term effects of calcium antagonists on augmentation index in hypertensive patients with chronic kidney diseases. *NDT Plus*, 2009 ; **2** : 192~193.
- 12) Abe M, Okada K, Maruyama T, *et al* : Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Hypertens Res*, 2009 ; **32** : 270~275.
- 13) Yamada H, Suga N, Maeda K, *et al* : Effects of combination therapy with angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on renal function in hypertensive patients/a retrospective, "real-world" comparative study. *Arzneimittel-Forschung (Drug Res)*, 2010 ; **60** : 64~70.
- 14) Inoue S, Tomino Y : Effects of calcium antagonists in hypertensive patients with renal dysfunction : a prospective, randomized, parallel trial comparing benidipine and nifedipine. *Nephrology*, 2004 ; **9** : 265~271.
- 15) Miyagawa K, Dohi Y, Nakazawa A, *et al* : Renoprotective effect of calcium channel blockers in combination with an angiotensin receptor blocker in elderly patients with hypertension. A randomized crossover trial between benidipine and amlodipine. *Clin Exp Hypertens*, 2010 ; **32** : 1~7.
- 16) Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, *et al* : Comparative effects of benidipine and amlodipine on proteinuria, urinary 8-OHdG, urinary L-FABP, and inflammatory and atherosclerosis markers in early-stage chronic kidney disease. *Am J Med Sci*, 2010 ; **339** : 157~163.
- 17) Ohishi M, Takagi T, Ito N, *et al* : Renal-Protective Effect of T- and L-type Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients : An Amlodipine-to-Benidipine Change-over (ABC) Study. *Hypertens Res*, 2007 ; **30** : 797~806.
- 18) Tomino Y, Hamada C, Kurusu A, *et al* : One-year results of an open label study in anti-proteinuric effect of benidipine in elderly hypertensive patients with chronic kidney disease, *J Nephrol*. (in press)
- 19) Annuk M, Soveri I, Zilmer M, *et al* : Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J*

- Nephrol, 2005 ; **18** : 721~726.
- 20) Hallan S, Astor B, Romundstad S, *et al* : Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals : The HUNT II Study. Arch Intern Med, 2007 ; **167** : 2490~2496.
- 21) Liao J, Kobayashi M, Kanamaru Y, *et al* : Effects of candesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on diabetic nephropathy in KK/Ta mice. J Nephrol, 2003 ; **16** : 841~849.
- 22) Zheng Y, Shirato I, Maeda A, *et al* : Temocapril, a long-acting non-SH group angiotensin converting enzyme inhibitor, modulates glomerular injury in chronic puromycin aminonucleoside nephrosis. J Nephrol, 2002 ; **15** : 36~41.
- 23) Tomino Y, Kawamura T, Kimura K, *et al* : Antiproteinuric effect of olmesartan in patients with IgA nephropathy. J Nephrol, 2009 ; **22** : 224~231.
- 24) Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, *et al* : Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension : a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. Clin Exp Nephrol, 2003 ; **7** : 221~230.
- 25) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, *et al* : Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. JAMA, 2001 ; **285** : 2719~2728.
- 26) Hayashi K, Wakino S, Sugano N, *et al* : Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. Circ Res, 2007 ; **100** : 342~353.
- 27) Hayashi K, Wakino S, Homma K, *et al* : Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels : role of T-type Ca²⁺ channels in renal microcirculation. J Pharmacol Sci, 2005 ; **99** : 221~227.
- 28) Akizuki O, Inayoshi A, Kitayama T, *et al* : Blockade of T-type voltage-dependent Ca²⁺ channels by benidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. Eur J Pharmacol, 2008 ; **584** : 424~434.
- 29) Furukawa T, Yamakawa T, Midera T, *et al* : Selectivities of dihydropyridine derivatives in blocking Ca²⁺ channel subtypes expressed in xopusocytes. J Pharmacol Exp Ther, 1999 ; **291** : 464~473.
- 30) Uzu T, Nishimura M, Fujii T, *et al* : Benidipine attenuates glomerular hypertension and reduces albuminuria in patients with metabolic syndrome. Hypertens Res, 2007 ; **30** : 161~165.
- 31) Morikawa T, Okumura M, Konishi Y, *et al* : Effects of benidipine on glomerular hemodynamics and proteinuria in patients with nondiabetic nephropathy. Hypertens Res, 2002 ; **25** : 571~576.
- 32) Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF, *et al* : Benidipine, a dihydropyridine L-type/T-type calcium channel blocker, affords additive benefits for prevention of cardiorenal injury in hypertensive rats. J Hypertens, 2010 ; **28** : 1321~1329.
- 33) Struthers AD, MacDonald TM : Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovasc Res, 2004 ; **61** : 663~670.
- 34) Sun Y, Zhang J, Lu L, *et al* : Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. Am J Pathol, 2002 ; **161** : 1773~1781.
- 35) Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R, *et al* : Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. Hypertens Res, 2005 ; **28** : 447~455.
- 36) Shou I, Wang LN, Takahashi Y, *et al* : Effects of benidipine hydrochloride on antioxidant enzyme activity in stroke-prone spontaneous hypertensive rats (SHR-SP). J Clin Lab Anal, 1997 ; **11** : 158~162.

Summary

Anti-proteinuric and anti-oxidative effects of a calcium channel blocker ; benidipine in elderly hypertensive patients with chronic kidney disease -Stratified-analysis study in untreated hypertensive patients-

KATSUHIKO TAKARA

HITOSHI SUZUKI

YUSUKE SUZUKI

SATOSHI HORIKOSHI

YASUHIKO TOMINO

We previously reported that benidipine may reduce the urinary protein/creatinine (UP/cre) ratio and have anti-oxidative effects in hypertensive patients with chronic kidney disease (CKD). In this stratified analysis study, we evaluated the long-term effects of administration of benidipine alone in untreated hypertensive patients. Thirty-four hypertensive patients with CKD untreated with calcium channel blocker (CCBs) were administered benidipine and followed up for one year. Blood pressure, UP/cre ratio and lipid peroxide (LPO) level were measured before and after administration. Systolic and diastolic blood pressure decreased from $155.4 \pm 17.8/91.5 \pm 12.2$ mmHg before administration to $133.1 \pm 17.6/77.3 \pm 10.3$ mmHg at 1 year after treatment (respectively, $p < 0.001$). The UP/cre ratio decreased significantly from 1.50 ± 1.50 g/g creatinine (g/g cre) before treatment to 0.79 ± 1.06 g/g cre after administration ($p = 0.012$). The percent change in the UP/cre ratio was significantly greater in patients aged 65 years or older than in those less than 65 years old (83.3% vs. 40.6%, $p = 0.042$). The LPO level decreased significantly from 1.39 ± 0.67 nmol/dl to 0.89 ± 0.23 nmol/dl after administration ($p = 0.023$).

In the present study, even when the tests were limited to untreated patients, benidipine reduced the UP/cre ratio more in elderly hypertensive patients with CKD. These results suggest that benidipine may have beneficial anti-proteinuric effects. Administration of benidipine also reduced the LPO level in untreated hypertensive patients with CKD, suggesting benidipine may have beneficial effects on anti-oxidative stress.

Key words : chronic kidney disease (CKD), calcium channel blocker, benidipine, urinary protein creatinine ratio, lipid peroxide