

# シルニジピンの慢性腎疾患患者に対する 尿蛋白減少効果および腎保護効果

大澤 豊<sup>1)</sup> 小柳 明久<sup>1)</sup> 霜鳥 孝<sup>1)</sup>  
岡田 雅美<sup>2)</sup> 成田 一衛<sup>3)</sup>

## はじめに

慢性腎疾患 (CKD) は末期腎不全の危険因子である<sup>1)</sup>と同時に、心血管疾患の重要な危険因子であることが明らかにされた<sup>2)</sup>。また、尿蛋白の減少が腎機能低下の遅延のみならず、心血管病の発症低下の指標となることが明らかになり、CKDにおいて尿蛋白の減少を治療のターゲットにすることが考えられてきている<sup>3)</sup>。

CKD 患者において、高血圧は腎機能障害を悪化させ、腎機能障害が起こると高血圧がさらに増悪するという悪循環が形成される。したがって、原疾患の治療とともに厳格な血圧コントロールが重要となる。

現在、CKD 患者の降圧療法において、RA 系抑制薬 (RAS) が第一選択であることはほぼ確立している。しかし、降圧目標値達成のためには RAS のみでは困難であることがあるため、Ca 拮抗薬を含めた多剤併用療法が必要となる場合がある<sup>4,5)</sup>。ところが、ACE 阻害薬に Ca 拮抗薬を上乗せしてさらなる降圧を行っても、末期腎不全の発症を抑制できなかったとの報告がある<sup>6)</sup>。また、RAS に併用したときの尿蛋白減少効果に、Ca 拮抗薬間に違いがみられたとの報告もある<sup>7)</sup>。したがって、上乗せする Ca 拮抗薬の選択には注意が必要であり、特に腎機能障害の進行抑制のためには、尿蛋白減少効果のある Ca

拮抗薬が推奨されている。

N 型カルシウムチャネル阻害作用を有するシルニジピン (CIL) には、RAS と同等の尿中アルブミン減少効果を有するとの報告がある<sup>8)</sup>。そこで、今回当院外来で CKD を伴う高血圧患者に対して CIL を新規、追加あるいは前薬から切り替えて使用したときの、尿蛋白減少効果、腎保護効果についてレトロスペクティブに検討した。

## I 対象および方法

当院外来で 2 年間以上続けて CIL を使用していた 40 例の外来患者のうち、日本腎臓学会の診療ガイド (平成 19 年発表<sup>9)</sup>) の CKD の定義に準じて eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満か、尿蛋白陽性のいずれかを満たす症例を対象とした。CIL 開始時と 24 ヶ月後の外来での eGFR 値を算出 (日本人の eGFR 推算式:  $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$  (女性は  $\times 0.739$ ) を使用)、また、検尿所見で、(-)~(3+) を 0 点から 4 点にスコア化して評価した。以上の結果を Fisher の PLSD 検定を使って有意差検定を行った。

## II 結果

CKD 症例は 26 例 (男性 13 例・女性 13 例)。処方開始時の平均年齢 70.2 歳、平均血圧 152/

**Key words:** 慢性腎疾患, 尿蛋白, シルニジピン, eGFR

<sup>1)</sup> 新潟臨港病院内科 <sup>2)</sup> 岡田内科医院 <sup>3)</sup> 新潟大学医歯学総合研究科腎膠原病内科

表 1 対象患者 (n=26) の経過

	治療開始時	治療開始後経過	24 ヶ月後
SBP	152±3		134±2
DPB	87±2		76±2
耐糖能障害 性	9 例 男性 13 例/女性 13 例		
降圧薬状況	降圧薬未使用 9 例 既存薬に追加 8 例 既存薬切り替え 9 例*	前後して RAS 追加 10 例	経過中 RAS なし 5 例 以前から RAS 併用 11 例
年齢	70.2±2.4 (65 歳以上 18 例)		72.2±2.4
BMI	35.5±1.6		
eGFR	49.5±3.6		49.6±3.8
S-Cre	1.2±0.1		1.2±0.1
蛋白尿	(±) 以上 14 例		減少 10 例・増加 2 例・不変 13 例

\*nifedipine から 5 例, amlodipine から 1 例, manidipine から 2 例, losartan から 1 例。

87 mmHg, 血清 Cre 値は 1.2 mg/dL (eGFR 49.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 尿蛋白の平均スコアは 1.4 点であった。CKD の原因疾患は 15 例が高血圧性腎障害で, 2 例が慢性糸球体腎炎で, 残りの 9 例に耐糖能異常を合併していたが, 6 例が糖尿病でそのうち 3 例のみが明らかな糖尿病性腎症であった。処方状況は, 新規処方が 9 例 (7 例は RAS をさらに追加/2 例は RAS 使用せず), 追加処方が 8 例 (全例 RAS に追加処方), 他の Ca 拮抗薬からの切り替えが 9 例 (3 例は RAS が既処方/3 例は RAS をさらに追加/3 例は RAS 使用せず) であった (表 1)。

RAS の影響については, 観察期間中に RAS を追加した 10 例は降圧効果, 尿蛋白減少効果, 腎保護効果に RAS 追加の “影響を否定できない群” とし, その他の観察前から RAS が併用となっていた 11 例と観察期間を通して RAS を使用しなかった 5 例を併せた 16 例は “影響が否定的な群” とした。CIL 開始時に RAS の併用が 11 例 (42.3%) であったが, 開始後中止あるいは追加もあり, 最終的に 2 年間で 26 例中 21 例 (80.8%) に RAS の併用を認めた。

血圧は開始時の平均が 152/88 mmHg で, 2 年後 134/75 mmHg と有意に低下していた ( $p < 0.0001$ ) (図 1)。この傾向は CIL の新規投与群,

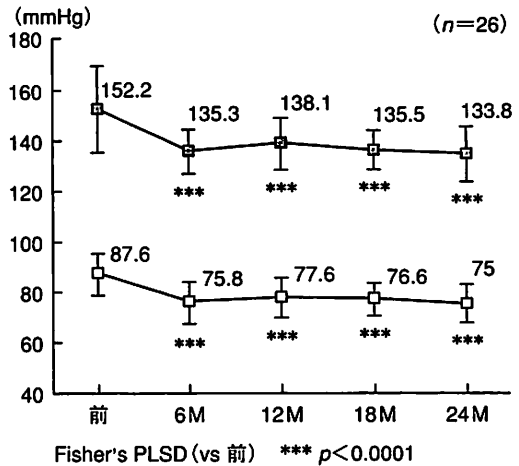


図 1 外来血圧

追加投与群, 切り替え処方群の 3 群に分けても変わりなかった (図 2)。RAS の影響の有無で分けても降圧は有意であった (図 3)。降圧目標 (収縮期 140 mmHg, 拡張期 90 mmHg 未満) を達成したのは, 開始時 26 例中 5 例 (19.2%) から 24 ヶ月後には 22 例 (84.6%) となっていた。また, CKD の降圧目標 (収縮期 130 mmHg, 拡張期 80 mmHg 未満) を達成したのは, 開始時 26 例中 3 例 (11.5%) が 24 ヶ月後 8 例 (30.8%) のみであった。

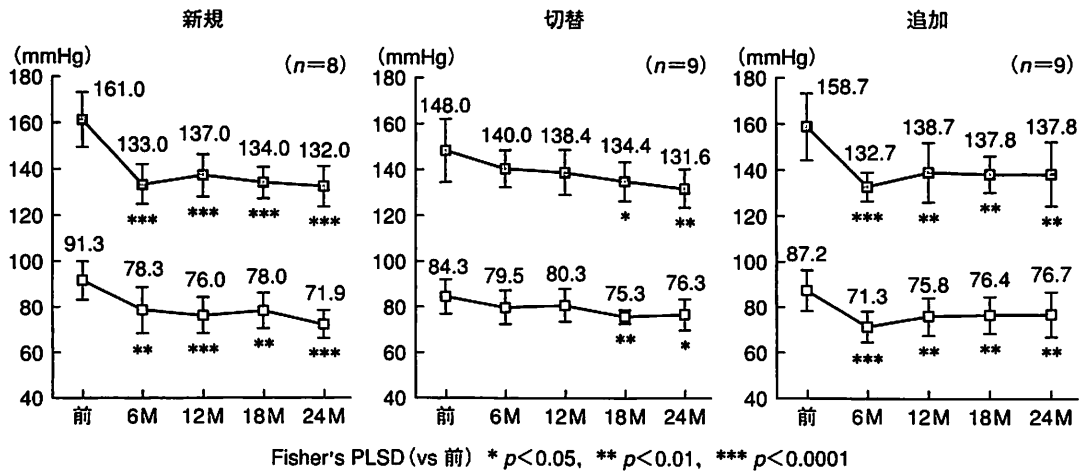


図 2 外来血圧 (新規, 切替, 追加)

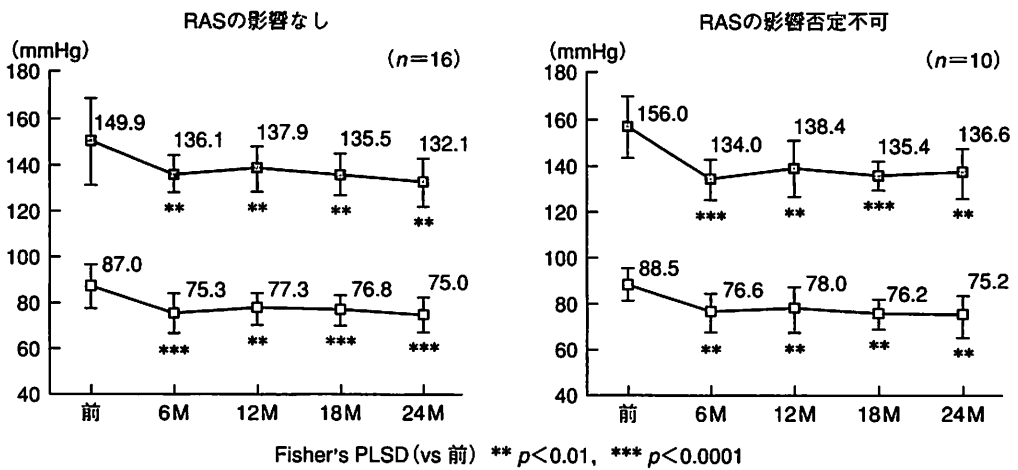


図 3 外来血圧 (RAS の影響の有無)

開始時の蛋白尿が (±) 以上であった 14 例については、RAS 併用の有無にかかわらず、有意な尿蛋白減少効果を認めた (図 4, 5)。

eGFR が算定可能であった 24 例では 2 年後まで有意な低下は認めなかった。これは RAS の影響のなかった群 ( $n=15$ )、RAS の影響を否定できない群 ( $n=9$ ) の、いずれの群でも同様であった (図 6, 7)。さらに、血清 K 値は、開始時  $4.3 \pm 0.1$  (RAS 影響ない群  $4.2 \pm 0.1$ , RAS 影響否定できない群  $4.3 \pm 0.2$ )、24 カ月後  $4.2 \pm 0.1$  (RAS 影響ない群  $4.1 \pm 0.1$ , RAS 影響否定でき

ない群  $4.4 \pm 0.1$ ) で、有意な変動を認めなかった。

### III 考 察

腎領域においては、RAS の降圧以外の作用、いわゆる pleiotropic effect が重視され、ガイドラインにもファーストラインの薬剤として取り上げられ、腎保護に効果を上げている。しかし、降圧薬はその基本効能である降圧効果に注意が払われるべきである。CKD 患者において、腎機能障害と高血圧はお互いに関連しており、良好

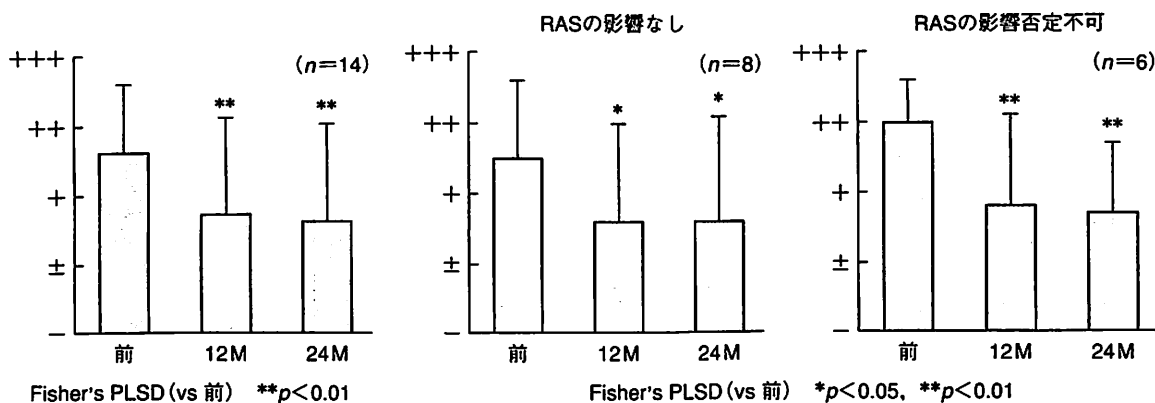


図 4 尿蛋白

図 5 尿蛋白 (RAS の影響の有無)

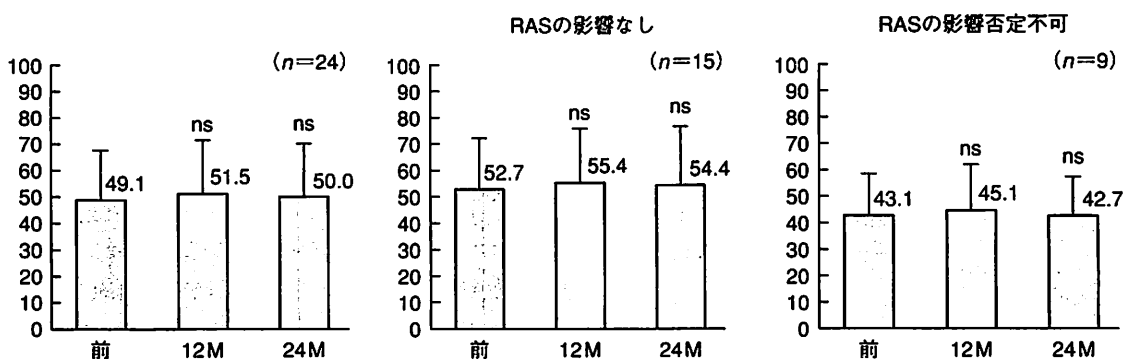


図 6 eGFR

図 7 eGFR (RAS の影響の有無)

な血圧コントロールは腎機能に好ましい結果をもたらす。また、CKD 患者では脳血管障害を合併するケースは多く、高血圧は脳血管障害患者の再発に關与する最も重要な危険因子であることから、良好な血圧コントロールは脳血管障害再発予防の観点からも重要である。

今回のわれわれの検討では、retrospective な検討ではあるものの、新規、RAS への追加のみならず、他の降圧薬からの切り替えにおいても前薬に比して十分な降圧効果が得られていた。

今回の対象症例のほとんどの処方開始時期がガイドライン発表以前でもあったためか、現在のガイドラインに照らし合わせるとまだ降圧としては不十分であった。にもかかわらず、蛋白尿減少効果および腎機能保護効果を示したことは特筆すべきことであろう。

また今回の検討では、RAS の pleiotropic effect を除外するために、RAS の影響の有無で 2 群に分けて検討している。CARTER 試験において、L 型 Ca 拮抗薬に比して CIL は有意に尿蛋白減少効果を示したことが報告されている<sup>7)</sup>。この機序として CIL の輸出細動脈拡張作用があげられる。腎の輸入・輸出細動脈の収縮・拡張は交感神経の支配を受けている。交感神経終末に存在する N 型 Ca チャネルをブロックする CIL は、輸出細動脈を拡張し糸球体内圧を是正することにより腎保護効果を発揮したと考えられる。高血圧合併 CKD 患者では交感神経活性が高く<sup>10)</sup>、尿中アルブミン排泄量が多い症例では尿中アドレナリンが高いことが報告されている<sup>11)</sup>。したがって、CKD 患者に対する降圧治療において、交感神経活性抑制作用を有する CIL は、他

の Ca 拮抗薬にはない優位点を持っているといえる。さらに、N 型 Ca チャネルブロックによる輸出細動脈拡張作用は RAS の作用機序とは異なるため、RAS との併用で相加・相乗効果が期待できる。

また、今回の血清 K 値の検討では、CIL の使用前後で血清 K 値の有意な変動はみられず、RAS の影響を受けていない群では、血清 K 値がむしろ低下する傾向が示されていた。CKD のステージの進行に伴って腎保護を目指す上で高 K 血症は留意すべき合併症、副作用であるが、CIL は臨床の現場で安全に使用しうる薬剤と考えられる。

## 結 語

今回は 2009 年の高血圧治療ガイドライン発表前の治療患者が対象であったためか、CKD 患者としては降圧が不十分であったが、CIL を併用することで降圧効果に加えて尿蛋白減少効果や腎保護効果が得られたと考えられた。CIL は腎機能に影響されずに、RAS にみられる高 K 血症の副作用もなく、高血圧患者の血圧および腎保護に有用な降圧薬と考えられる。

## 文 献

- 1) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- 2) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- 3) 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;69:1264-71.

- 4) Agodoa LY, Appel L, Barkis GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effects of Ramipril vs Amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001;285:2719-28.
- 5) Herlitz H, Harris K, Rislis T, Boner G, Bernheim J, Chanard J, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2158-65.
- 6) Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-46.
- 7) Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al; Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CATER) Study Investigators. Anti-proteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007;72:1543-9.
- 8) Rose GW, Kanno Y, Ikebukuro H, Kaneko M, Kaneko K, Kanno T, et al. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res* 2001;24:377-83.
- 9) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京医学社.
- 10) Neumann J, Ligtenberg G, Klein IH, et al. Sympathetic hyperactivity in hypertensive chronic kidney disease patients is reduced during standard treatment. *Hypertension* 2007;49:506-10.
- 11) Mena-Martín FJ, Martín-Escudero JC, Simón-Blanco F, et al. Influence of sympathetic activity on blood pressure and vascular damage evaluated by means of urinary albumin excretion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:619-24.

## Renal Protection Effect of Cilnidipine for Long Term in Chronic Kidney Disease Patients

Yutaka Osawa<sup>1)</sup>, Akihisa Oyanagi<sup>1)</sup>, Masami Okada<sup>2)</sup>,  
Ichiei Narita<sup>3)</sup> and Takashi Shimotori<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Internal Medicine, Kidney Center of Niigata Rinko Hospital, Niigata, Japan*

<sup>2)</sup> *Internal Medicine, Okada Medical Clinic, Niigata, Japan*

<sup>3)</sup> *Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan*

To investigate the beneficial effects of cilnidipine (Cil), we compared the efficacy of cilnidipine for two years, evaluating hypertensive control, renal function, and excretion dose of urine protein in retrospect study.

Patients with proteinuria and/or decreased eGFR ( $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) were assessed to have chronic kidney disease (CKD) and who had been followed for at least 24 months at Niigata Rinko hospital while receiving with antihypertensive drugs including Cilnidipine were enrolled in this study. Degree of urinary protein excretion rate was determined using 5-point scale ; 0 for (–), 1 for (+/–), 2 for (+), 3 for (2+) and 4 for (3+). The data were analysed using the 'Statview' statistical analysis program and were analysed using Fisher's PLSD.

Twenty-six CKD (13 female and 13 male) patients were enrolled in this study. Mean age was 70.2 years old, eGFR was  $49.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  and protein excretion score was 1.4 at beginning. The "influenced" group ( $n=10$ ) is determined as patients to whom angiotensin II blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker) were added during observation, and "non-influenced" group ( $n=16$ ) as disused or already used from 3 months before observation to end of this study.

Blood pressure and urinary protein excretion was significantly decreased at the end of observation, even determined divided into two groups. Estimated GFR was not showed significant change at the end of study irrespectively with or without angiotensin II blockers using.

In conclusion cilnidipine effectively reduced blood pressure and proteinuria in CKD patients, and has potential of protective effect for glomerular filtration rate decreasing due to aging.

<2010年6月16日 受稿>