

学位申請論文

慢性血液透析患者におけるLおよびT型カルシウム拮抗薬 エホニジピンのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン 系に及ぼす影響

獨協医科大学 内科学 (循環器)

中野 信行

要 旨 心血管系の組織障害の進展には、アンジオテンシンIIおよびアルドステロンなどのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の因子が寄与すると考えられている。我々は維持血液透析施行中の末期腎不全患者に対し、カルシウム拮抗薬 (CCB) であるエホニジピン治療およびアムロジピン治療のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系に及ぼす影響を比較した。維持血液透析施行中の高血圧患者20例を対象としてエホニジピン20-60 mg 1日2回投与あるいはアムロジピン2.5-7.5 mg 1日1回投与をそれぞれ12週ずつ行う無作為交差試験を行った。エホニジピン投与時とアムロジピン投与群時の血圧の平均値は $151 \pm 15/77 \pm 8$ mmHgおよび $153 \pm 15/76 \pm 8$ mmHgと同等であった。各治療期間を通して脈拍数には有意な変化がなかった。血漿レニン活性および血漿アンジオテンシンII濃度には両治療期で有意差は認められなかったが、血漿アルドステロン濃度はアムロジピン投与時と比較してエホニジピン投与時で有意に低値を示した (123 ± 118 vs 146 ± 150 pg/mL, $p = 0.027$)。維持血液透析患者の降圧薬治療において、エホニジピンはアムロジピンに比べ血漿アルドステロン濃度を低くすることにより心血管系の保護に有益である可能性が示唆される。

Key Words : カルシウム拮抗薬, アルドステロン, 血液透析, 高血圧

緒 言

維持血液透析施行中の末期腎不全患者は、一般人口と比較して有病率及び死亡率が高い。特に心血管疾患および感染症の発症は、透析患者の生命予後に大きな影響を及ぼす^{1,2)}。末期腎不全患者における心血管疾患を効果的に予防するためには、高血圧、糖尿病および脂質異常症のような古典的な心血管系の危険因子だけでなく、その他の新しい危険因子も考慮されるべきである³⁾。そのような因子としては交感神経系活動の亢進やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の活性化など神経体液性因子が関与すると考えられており、特に最近の研究では、心血管系の組織障害の進展にアンジオテンシンIIおよびアルドステロンが関係することが想定さ

れている^{4~6)}。そして、我々は慢性維持透析患者では循環血液中のRAASが必ずしも抑制されていないことを報告している⁷⁾。

よく知られているように、腎不全患者では高血圧の頻度が高く^{8~10)}、心血管疾患のリスクも高いことから、有力な降圧作用をもつカルシウム拮抗薬 (CCB) が広く使用されている。CCBの降圧作用は主に血管平滑筋のL型Caチャンネルを抑制することによりもたらされ、直接的にRAASに影響することはない。透析患者にL型Caチャンネルであるニトレンジピンを投与した場合にも血漿アルドステロンは変化しなかったことが報告されている¹¹⁾。しかしながら、他のジヒドロピリジン系CCBと異なり、エホニジピンはL型だけでなくT型Caチャンネルも抑制することが知られており、最近の培養細胞系を用いた実験や臨床研究でもエホニジピンが副腎からのアルドステロン分泌を抑制することが示されている^{12~14)}。このようなことから、RAASが亢進した透析患者において、エホニジピンが臨床的にアルドステロンの上昇を抑制する効果を示すならば、降圧効果に加え心血管系リス

平成21年11月2日受付, 平成21年11月20日受理
別刷請求先: 中野信行

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (循環器)

クの軽減に有用であると考えられる。本研究は、L型とともにT型Caチャンネルを抑制するエホニジピンとL型CCBであるアムロジピンの維持血液透析患者におけるRAASに対する影響について比較検討した。

方 法

外来通院にて3ヶ月以上維持血液透析を続けており、収縮期血圧140 mmHg以上あるいは拡張期血圧90 mmHg以上の高血圧を呈する透析患者および血圧が140/90 mmHg未満であっても降圧薬としてCCBを服用している透析患者計20例を対象症例とした。1週間の観察期間の後に、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物 (efonidipine hydrochloride ethanolate) あるいはアムロジピンベシル酸塩 (amlodipine besilate) をランダムに順番で割り付け、それぞれ12週間ずつ投与する無作為交差試験を行った。試験開始前にCCBが投与されていた場合は中止とし、観察期間中に他の降圧薬の変更は行わなかった。エホニジピンは20-60 mgを朝、夕食後に2回投与、アムロジピンは2.5-7.5 mgは朝食後に1回投与とした。収縮期血圧140 mmHg未満、拡張期血圧90 mmHg未満を目標血圧としてエホニジピンおよびアムロジピンの投与量を調節した。

血圧は透析開始前に10分間以上の臥位安静の後に測定し、一週間の平均値を評価に用いた^{15,16}。透析間の体重増加も1週間の平均値を評価した。また、各治療期間の開始時および終了時において採血を施行した。

採血は各透析前15分以上臥位安静の後に行った。一般の血液検査に加えて、循環血液中のレニン-アンジオテンシン系の動態を評価した。血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度はそれぞれ放射免疫測定法によって測定した。血漿アンジオテンシンII濃度はアンジオテンシンII RIAキット (SRL Inc., Tokyo, Japan) を使用して、直接的な放射免疫測定により測定した。

本研究のプロトコールは、ヘルシンキ宣言 (Edinburgh version, 2000) に準じて作成され、獨協医科大学病院の治験審査委員会によって承認された。また、研究は対象者全例よりインフォームド・コンセントを得て行われた。

データは平均±標準偏差で示し、2つの治療期のデータは対応のあるt検定によって比較した。各CCBの降圧効果はANOVAとTukey法によるpost-hoc比較により評価した。2つのパラメトリック変数間の相関は直線回帰分析により検定した。p<0.05である場合に有意差ありとした。

表1 対象症例の背景因子

年齢 (歳)	66.8 ± 10.1
性別 (男/女)	11/9
腎不全の原疾患	
糖尿病性腎症	10
慢性糸球体腎炎	6
腎硬化症	2
その他	2
透析継続期間 (年)	4.1 ± 4.5
Body mass index (kg/m ²)	21.0 ± 3.7
収縮期血圧 (mmHg)	161.1 ± 15.6
拡張期血圧 (mmHg)	80.1 ± 6.7
脈拍数 (bpm)	74.2 ± 4.4
降圧薬	
カルシウム拮抗薬	10
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	10
利尿薬	8
α遮断薬	1
β遮断薬	1
心血管疾患の合併	
冠動脈疾患	4
心臓弁膜症	2
脳梗塞	2
閉塞性動脈硬化症	2

平均±標準偏差

結 果

対象者20例は全員脱落せず試験期間を終了した。表1に対象者の背景因子を示す。末期腎不全の原因としては糖尿病性腎症が全体の50%、慢性糸球体腎炎が30%であった。観察期の収縮期血圧は高血圧を呈したが、拡張期血圧の平均値は正常域であった。16例(80%)は既に試験前より、CCB(50%)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(50%)、利尿薬(50%)等の降圧薬を服用していた。降圧薬の併用状況は、単剤が6例、2剤が7例、3剤以上が3例にて治療されていた。また、10例が表1に示すような心血管疾患に罹患していた。

エホニジピン治療期間中の投与量は36 ± 12 mg、アムロジピン治療期間中の投与量は4.8 ± 1.7 mgであった。図1に、エホニジピンおよびアムロジピン投与期間中の透析前血圧、脈拍数の推移を示す。アムロジピン投与4週後の時点を除き収縮期、拡張期血圧とも有意に低下し、投与期間中の血圧低下は両薬において同等であった。また、試験期間を通して脈拍数には有意な変動は認められなかった。表2に、体流量変化の指標の推移を示す。試験期間中、ドライウエイト、透析間の体重増加および胸部レントゲン写真上の心胸郭比に有意な変動はなかつ

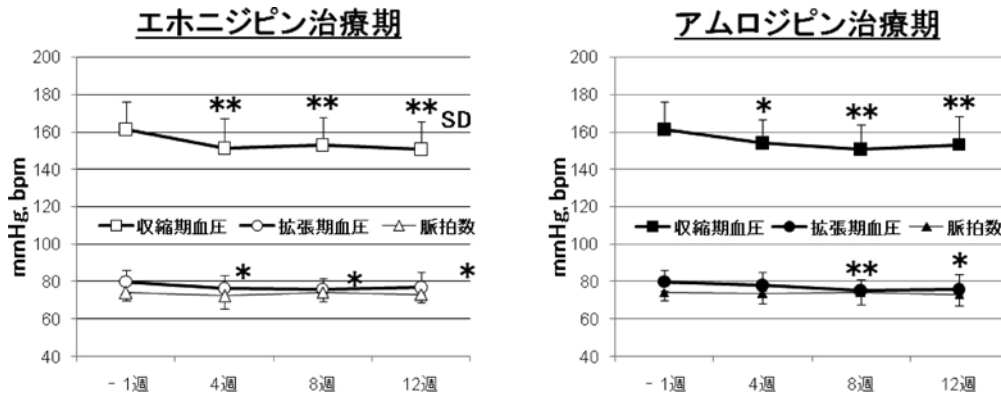


図1 エホニジピン治療期（左）およびアムロジピン治療期（右）における血圧と脈拍数の推移。* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs. -1週。

表2 試験期間中におけるドライウエイト、透析間体重増加、心胸郭比およびエリスロポエチン投与量の推移

	-1週	エホニジピン治療期			アムロジピン治療期		
		4週	8週	12週	4週	8週	12週
ドライウエイト (kg)	52.5 ± 13.4	52.4 ± 13.6	52.3 ± 13.5	52.3 ± 13.4	52.4 ± 13.5	52.2 ± 13.8	52.3 ± 13.5
透析間の体重増加 (%)	4.5 ± 1.5	4.7 ± 1.8	4.8 ± 1.9	4.9 ± 2.0	4.4 ± 1.7	4.6 ± 1.7	4.7 ± 1.7
心胸郭比 (%)	47.8 ± 4.0	48.6 ± 2.5	47.2 ± 2.2	47.7 ± 2.7	46.8 ± 2.8	47.5 ± 3.6	48.7 ± 3.5
エリスロポエチン投与量 (U/週)	3938 ± 2744	3750 ± 2725	3788 ± 2614	3713 ± 2635	3488 ± 2859	3413 ± 2459	3713 ± 2293

平均 ± 標準偏差

表3 各治療期間終了時における血液検査所見

	エホニジピン	アムロジピン
白血球数, $\times 10^3/\text{mm}^3$	5.71 ± 1.83	6.30 ± 2.19
赤血球数, $\times 10^6/\text{mm}^3$	3.14 ± 0.41	3.21 ± 0.37
血中ヘモグロビン濃度, g/dL	9.86 ± 1.34	9.99 ± 1.02
ヘマトクリット, %	30.1 ± 0.5	30.7 ± 0.9
血小板数, $\times 10^3/\text{mm}^3$	188 ± 59	196 ± 57
血液生化学		
総蛋白, g/dL	6.6 ± 0.5	6.4 ± 0.2
アルブミン, g/dL	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2
AST, U/L	16 ± 9	15 ± 8
ALT, U/L	13 ± 9	14 ± 8
尿素窒素, mg/dL	72 ± 15	71 ± 17
クレアチニン, mg/dL	10.3 ± 1.9	10.5 ± 2.0
尿酸, mg/dL	6.8 ± 1.4	7.3 ± 1.5
ナトリウム, mEq/L	138 ± 2	138 ± 3
カリウム, mEq/L	5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.7
カルシウム, mg/dL	9.2 ± 0.8	9.5 ± 0.9
リン, mg/dL	5.7 ± 0.9	5.9 ± 1.5

平均 ± 標準偏差。AST, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT, アラニンアミノトランスフェラーゼ。

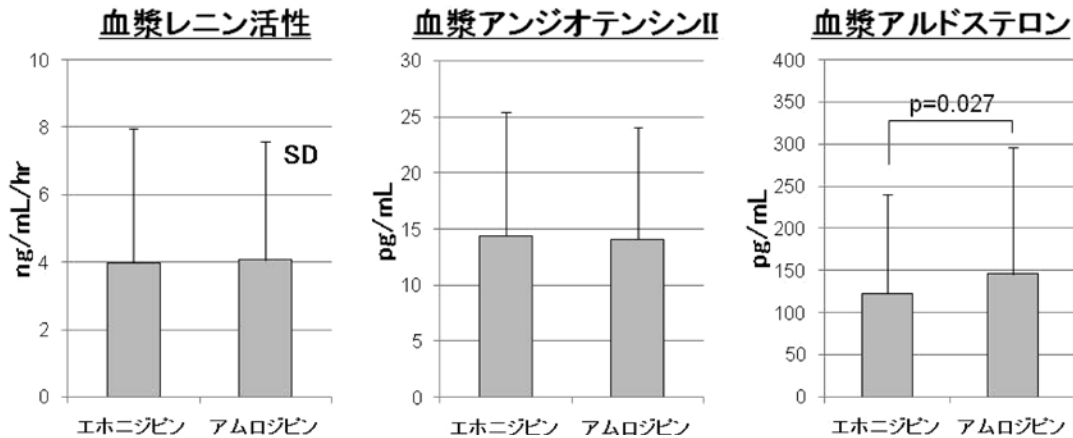


図2 エホニジピン治療期およびアムロジピン治療期終了時における血中のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の測定結果。

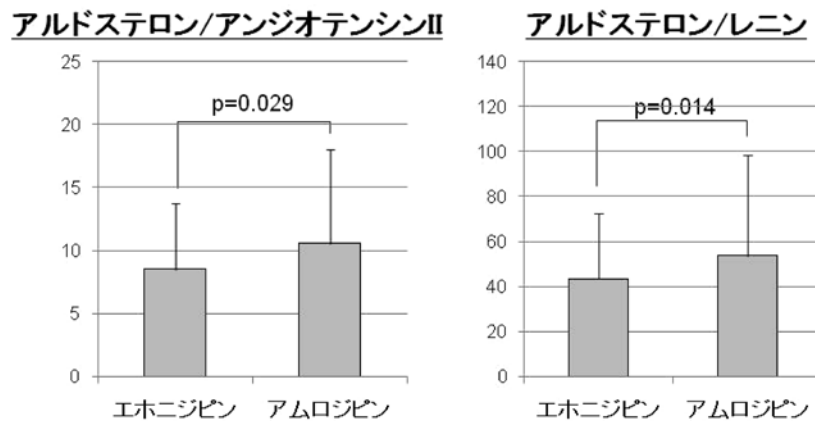


図3 エホニジピン治療期およびアムロジピン治療期終了時における血漿アルドステロン/アンジオテンシンII比と血漿アルドステロン/レニン活性比。

た。また、腎性貧血の治療薬であるエリスロポチンは血圧を上昇させる可能性があるが、試験期間中の投与量に有意な変化は認められなかった。

表3に、両薬による期間終了時における血液検査データを示す。血算所見は両治療期間で有意な違いはなく、血清の蛋白、肝酵素や電解質などの生化学検査データにも有意差は認められなかった。

図2に、各治療期間終了時における血漿中のRAAS因子を示す。血漿レニン活性および血漿アンジオテンシンII濃度には両薬の間に有意な差は認められなかったが、血漿アルドステロン濃度は、アムロジピン投与時に比べエホニジピン投与時において16%低値であった。図3に、各治療期における血漿中のアルドステロン/レニン比およびアルドステロン/アンジオテンシンII比の比較を示すが、アムロジピン投与時と比較しエホニジピン投与時においては、前者は19%、後者は20%低値であった。

図4はエホニジピンおよびアムロジピン投与時における血中のRAASの因子の関係を示したグラフであるが、

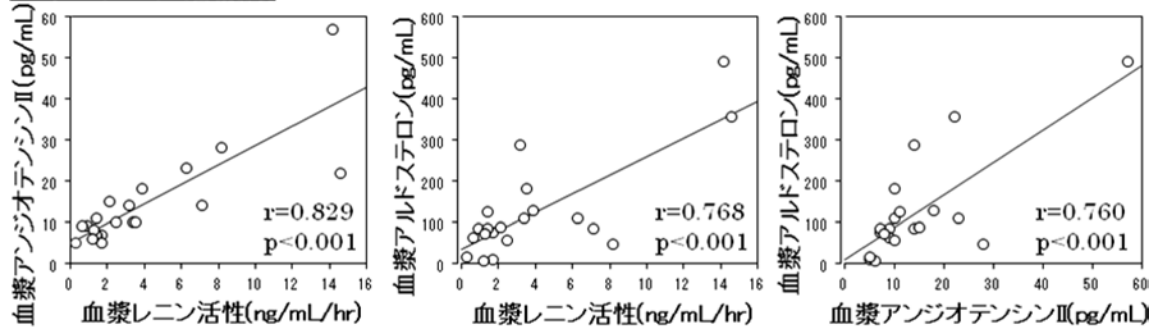
いずれの治療期間においても、血漿中のレニン、アンジオテンシンIIおよびアルドステロンの間には有意な正相関が認められた。

考 察

血液透析患者は、心血管疾患のハイリスク患者である。我々が慢性血液透析患者553名を5年間追跡した調査では、期間中に全体の37%が心血管疾患イベントを発症し、死因の47%は心不全や脳卒中などの心血管疾患によるものであった¹⁷⁾。近年の研究では、高血圧や糖尿病のような従来から指摘されている心血管系危険因子に加えて、心血管系の組織障害の進展やリモデリングにRAASが関与することが示されている。そして、アンジオテンシンIIおよびアルドステロンのようなRAASの活性因子は、心血管系組織の肥大や線維化などの病変を促進すると考えられている^{4~6)}。

末期腎不全においては体液量の増加のためRAASは抑制されることが予想されるが、実際に我々が血液透析

エホニジピン治療期



アムロジピン治療期

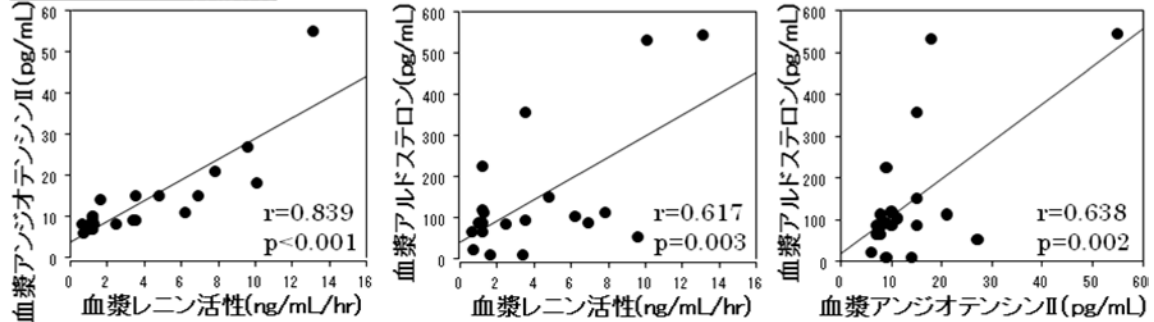


図4 エホニジピン治療期（上段）およびアムロジピン治療期（下段）終了時における血中レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系因子の間の相関。

患者で測定した成績では血中のRAASは必ずしも抑制されておらず、レニン、アンジオテンシンII、アルドステロンのいずれもむしろ亢進していることが観察された⁷⁾。従って、血液透析患者における心血管系組織障害の進展には、アンジオテンシンIIやアルドステロンの産生増加が関係することが推測される。これに関連して、我々は血液透析患者において血漿アンジオテンシンII濃度と左室心筋重量の間に正相関が認められたことを報告した¹⁸⁾。また、血漿アルドステロン濃度についても血液透析患者において左室心筋重量と正相関を認めた成績が示されている^{19,20)}。さらに、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)や抗アルドステロン薬のようなRAASの抑制薬は、その降圧作用とは独立した機序により左室肥大や動脈壁硬化を抑制する効果を示すことが報告されている^{21~24)}。

一方、慢性血液透析患者の心血管系組織障害の進展を抑制するためには血圧と体液量を厳格にコントロールすることが重要である^{25~28)}。しかしながら、血液透析患者の血圧にはRAASの活性より体液量の増加の方が大きく関係すると考えられる^{29,30)}。各種の降圧薬の中でCCBの降圧機序は直接血管平滑筋を拡張させることであるため、その降圧効果は高血圧の成因にそれほど左右されない。それ故、CCBは、治療抵抗性を示すことが

多い末期腎不全患者の高血圧治療に多く使用されている。血圧低下に伴い交感神経系の活動やRAASは刺激されるが、一般的にCCBはこれらの神経内分泌系に直接的な影響は及ぼさない。しかしながらエホニジピンは、他のジヒドロピリジン系CCBと異なり、血漿アルドステロンを減少させることが示されている^{14,31,32)}。この作用は、副腎細胞によるアルドステロン産生を直接抑制することによると考えられている¹³⁾。すなわち、エホニジピンは、ACE阻害薬、ARBやアルドステロン拮抗薬のようなRAAS抑制薬と異なるメカニズムによってアルドステロンの有害作用から心血管系組織障害の進展を抑制する効果を示すことが期待される。

本研究は無作為交差試験であるため、両治療期における血漿アルドステロンの違いがエホニジピンによる抑制ではなくアムロジピンによる刺激の結果である可能性がある。しかし、高血圧患者においてアムロジピン投与前後で血漿アルドステロン濃度に変化がなかったことや^{33,34)}、アムロジピンと同じくL型CCBであるニフェジピンに比べエホニジピンの方が培養副腎細胞のアルドステロン産生抑制効果が大きいことを考慮すると¹³⁾、透析患者を対象とした本研究においてもエホニジピンによるアルドステロン抑制効果により血漿アルドステロン濃度が低下したことが推測される。また、ジヒドロピリジン

ン系CCBの中でアゼルニジピンもエホニジピンと同程度に培養副腎細胞のアルドステロン産生を抑制することが報告されており、同時にT型CaチャネルのmRNA発現を抑制することが報告されている³⁵⁾。そして、培養副腎細胞においてT型チャネルを介するCa流入によりアルドステロン合成酵素の発現が促進され³⁶⁾、T型CCBであるミベフラジルもアルドステロン合成酵素遺伝子発現を抑制することから¹³⁾、エホニジピン投与による血漿アルドステロン濃度の低下は副腎のT型Caチャネル抑制を介した効果であることが推測される。

心血管系組織においてもレニン、ACEやアルドステロン合成酵素が発現することが示されており、心血管系組織局所におけるアンジオテンシンIIやアルドステロンの濃度は、血中濃度以上に達することが推測されている^{4,5,37,38)}。また、心血管疾患において組織障害が進展する過程において、心血管系組織中のRAASの亢進が起ることが報告されている^{4,5,39)}。したがって、心血管系組織障害を効果的に抑制するためには血中のアンジオテンシンII濃度やアルドステロン濃度を低下させるだけでなく、心血管組織中のRAASを抑制することが重要であることが推測される⁴⁰⁾。エホニジピンがRAAS抑制薬と異なる機序により副腎のアルドステロン分泌を抑制する効果を有することは、心血管系の保護に有益である可能性が示唆される。

本研究では、慢性血液透析患者におけるアムロジピン降圧治療に比しエホニジピン治療で血漿アルドステロン濃度が有意に低値を示した。心血管系組織障害の進行がRAASの活性化により促進されることを考慮すると、心血管疾患のリスク軽減や心血管系臓器障害の抑制という点において、エホニジピン降圧治療はアムロジピン降圧治療に比べ有利である可能性が推測された。

謝 辞 本研究の指導を頂いた獨協医科大学内科学(循環器)石光俊彦教授、および研究にご協力頂いた高橋利明先生、稲田英毅先生、大場秀一先生に謝意を表します。

文 献

- Collins AJ, Foley R, Herzog C, et al : Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* **51** (1 Suppl 1) : S1-S320, 2008.
- Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 2007). *J Jpn Soc Dial Ther* **42** : 1-45, 2009.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al : Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* **108** : 2154-2169, 2003.
- Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA : The renin-angiotensin-aldosterone system : cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* **326** : 15-24, 2003.
- Struthers AD, MacDonald TM : Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* **61** : 663-670, 2004.
- Diamond JA, Phillips RA : Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* **28** : 191-202, 2005.
- Ishimitsu T, Matsumoto N, Seta H, et al : Implication of angiotensin II as a cardiovascular risk factor in hemodialysis patients. *J Jpn Coll Angiol* **47** : 383-389, 2007.
- Salem MM : Hypertension in the hemodialysis population : a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* **26** : 461-468, 1995.
- Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J, et al : Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol* **51** : 77-82, 1999.
- Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D, et al : Hypertension in chronic hemodialysis patients : current view on pathophysiology and treatment. *Clin Nephrol* **53** : 164-168, 2000.
- Bambauer R, Jutzler GA, Weber U, et al : Nitrendipine in patients with end-stage renal disease and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* **12**(Suppl 4) : S133-S135, 1988.
- Tanaka H, Shigenobu K : Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels : T-type Ca²⁺ channels and drug development. *J Pharmacol Sci* **99** : 214-220, 2005.
- Imagawa K, Okayama S, Takaoka M, et al : Inhibitory effect of efonidipine on aldosterone synthesis and secretion in human adrenocarcinoma (H295R) cells. *J Cardiovasc Pharmacol* **47** : 133-138, 2006.
- Okayama S, Imagawa K, Naya N, et al : Blocking T-type Ca²⁺ channels with efonidipine decreased plasma aldosterone concentration in healthy volunteers. *Hypertens Res* **29** : 493-497, 2006.
- Conion PJ, Walshe JJ, Heinle SK, et al : Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular

- mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **7** : 2658-2663, 1996.
- 16) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al : Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients : CREED investigators. *J Hypertens* **17** : 1751-1758, 1999.
- 17) Ishimitsu T, Nakano N, Sudo Y, et al : Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res* **31** : 1703-1709, 2008.
- 18) Yanaka H, Ishimitsu T, Takahashi M, et al : Analysis of factors influencing the left ventricular mass in chronic hemodialysis patients. *J Jpn Soc Dial Ther* **35** : 1211-1217, 2002.
- 19) Sato A, Funder JW, Saruta T : Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* **12** : 867-873, 1999.
- 20) Steigerwalt S, Zafar A, Mesiha N, et al : Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Am J Nephrol* **27** : 159-163, 2007.
- 21) London GM, Pannier B, Guerin AP, et al : Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* **90** : 2786-2796, 1994.
- 22) Matsumoto N, Ishimitsu T, Okamura A, et al : Effects of imidapril on left ventricular mass in chronic hemodialysis patients. *Hypertens Res* **29** : 253-260, 2006.
- 23) Shibasaki Y, Masaki H, Nishiue T, et al : Angiotensin II type I receptor antagonist, losartan, causes regression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* **90** : 256-261, 2002.
- 24) Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al : Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **45** : 866-874, 2005.
- 25) Cannella G, Paoletti E, Delfino R, et al : Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* **44** : 881-886, 1993.
- 26) Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R : Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* **68** : S92-S98, 1998.
- 27) Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F, et al : Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* **15** : 655-660, 2002.
- 28) Gunal AI, Karaca I, Aygen B, et al : Strict fluid volume control and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients on chronic haemodialysis : a cross-sectional study. *J Int Med Res* **32** : 70-77, 2004.
- 29) Lins RL, Elseviers M, Rogiers P, et al : Importance of volume factors in dialysis related hypertension. *Clin Nephrol* **48** : 29-33, 1997.
- 30) Ventura JE, Sposito M : Volume sensitivity of blood pressure in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **12** : 485-491, 1997.
- 31) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al : Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res* **30** : 621-626, 2007.
- 32) Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, et al : Long-term effect of efonidipine therapy on plasma aldosterone and left ventricular mass index in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* **32** : 670-674, 2009.
- 33) Ueshiba H, Miyachi Y : Effects of the long-acting calcium channel blockers, amlodipine, manidipine and cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. *Intern Med* **43** : 561-565, 2004.
- 34) Letizia C, De Ciocchis A, Cerci S, et al : Amlodipine in ambulatory hypertensive patients : humoral and haemodynamic effects. *Int J Clin Pharmacol Res* **13** : 151-159, 1993.
- 35) Isaka T, Ikeda K, Takada Y, et al : Azelnidipine inhibits aldosterone synthesis and secretion in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* **605** : 49-52, 2009.
- 36) Somekawa S, Imagawa K, Naya N, et al : Regulation of aldosterone and cortisol production by the transcriptional repressor neuron restrictive silencer factor. *Endocrinology* **150** : 3110-3117, 2009.
- 37) Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, et al : Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of AT1 receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* **10**(Suppl 12) : S266-S272, 1999.
- 38) Delcayre C, Silvestre JS : Aldosterone and the heart : towards a physiological function? *Cardiovasc Res* **43** :

- 7-12, 1999.
- 39) Davies E, MacKenzie SM : Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **30** : 437-445, 2003.
- 40) Takai S, Jin D, Sakaguchi M, et al : Significant target organs for hypertension and cardiac hypertrophy by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertens Res* **27** : 213-219, 2004.