

FOREWORD

It has now almost been 30 years since nifedipine was first applied in a clinical setting. Its long-term safety can be recognized through 30 years of use. And during this time, various actions have been reviewed and its evidences have been established.

The first part of this Special Issue will discuss how nifedipine, synthesized by Bayer Germany, came to be clinically applied. Nifedipine was developed mainly by Japanese investigators. Dr. Hashimoto was asked by Bayer Germany in 1968 to study BAY a 1040 (nifedipine) and his interest was in the smallness of its minimal content. He confirmed its exceptionally potent coronary vasodilating effect and recommended Bayer Germany to conduct a clinical trial. A clinical trial was also conducted by Japanese investigators. Dr. Kimura reported that the efficacy of nifedipine in patients with angina pectoris, including variant angina, was similar to beta-adrenoceptor antagonists and nitrates. Dr. Murakami focused his attention on the antihypertensive effect of nifedipine, which had been developed as a therapeutic agent for angina pectoris, and his work paved the way for treatment of refractory hypertension. In this way, Japanese investigators made huge contributions to the development of nifedipine. The first international symposium on nifedipine was held in Japan.

Following this, the Special Issue introduces the large-scale clinical trials conducted overseas to evaluate long-acting nifedipine. These are very significant as they provide an answer, by prospective study, to the Ca^{2+} channel antagonist controversy that occurred in the 1990s. The ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) study was the first to prove the improvement in the prognosis of patients with angina pectoris after treatment with a Ca^{2+} channel antagonist. The STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) study, intended for Chinese patients who were close to Japanese, proved that antihypertensive treatment with nifedipine was useful in preventing cerebrovascular/cardiovascular events, particularly stroke. The INSIGHT (International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) study proved the effect of improving prognosis in high-risk hypertensive patients and suggested that it was possible to prevent the new-onset cardiovascular risk factors. It also showed that treatment of patients with coronary artery disease with nifedipine improved coronary endothelial function and could possibly prevent the development of arteriosclerosis.

Focus then moves to the large-scale prospective trials for long-acting nifedipine preparation conducted in Japan. In the NICE-Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) study, satisfactory antihypertensive effect was seen by add-on treatment with nifedipine in patients with whom blood pressure was inadequately controlled with an angiotensin II receptor antagonist. In the J-MIND (Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetics) study, which was intended to treat hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus, nifedipine was similar to ACE inhibitors in preventing progression of nephropathy. Furthermore, in the JMIB (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B) study, intended to treat hypertensive patients with coronary artery disease, it was proved that the cardiac event rate with nifedipine was similar to that seen with ACE inhibitors,

and strict antihypertensive action was necessary to improve prognosis.

The final discussion introduces additional direct pleiotropic effects of nifedipine, other than the antihypertensive and antianginal effects. *In vitro* and *in vivo* studies have shown that nifedipine has an anti-inflammatory effect mediated by inhibition of nuclear factor (NF)- κ B activation and this is thought to prevent progression of arteriosclerosis. The inhibitory effect of nifedipine on NF- κ B may possibly prevent expansion of aortic aneurysms. It has also been shown that nifedipine may delay the aging of blood vessels by controlling the cell cycle of the vascular cells. These pleiotropic effects could be considered to be favourable in patients requiring antihypertensive or antianginal therapy.

Thus nifedipine has become broadly applied in a clinical setting as an antianginal and antihypertensive agent. In these 30 years, many studies have reported brain, heart, renal, and vascular protection with nifedipine and those data will be discussed in this Special Issue.

Chuichi Kawai, M.D.
Professor Emeritus, Kyoto University
Kyoto
Japan

ニフェジピンが本邦で臨床応用されてから30年の月日が経過しようとしている。30年間、使い続けることができたということは長期にわたる安全性の確立を意味しているが、さらにすばらしいのは、この30年間にさまざまな作用の検討とそのエビデンスの構築がなされ続けてきた点である。

本特集号ではまず最初に、ドイツ・バイエル社で合成されたニフェジピンが、どのような過程を経て臨床に用いられるようになったのかを紹介する。ニフェジピンの開発は日本の研究者を中心に行われた。1968年にドイツ・バイエル社よりBAY a 1040 (ニフェジピン)の研究を依頼された橋本虎六先生は、最小有効量の小ささに興味をもたれ、きわめて強力な冠拡張作用を確認、ドイツ・バイエル社に臨床試験の実施を勧められたのである。その結果、臨床試験も日本人の研究者によって行われた。木村栄一先生は異型狭心症を含む狭心症に対して、 β 遮断薬や硝酸薬に匹敵する有効性を報告された。村上元孝先生は、狭心症治療薬として開発が進むニフェジピンの降圧効果に着目され、難治性高血圧治療への道を開かれた。このように、ニフェジピン開発における日本人研究者の貢献は計り知れず、実際に最初の国際シンポジウムは日本で開催された。

次に、海外で行われた長時間作用型ニフェジピン製剤の大規模臨床試験を紹介する。1990年代に起こったCa拮抗薬論争に対する前向き試験による回答として、その意義は大きい。ACTION studyは狭心症の予後改善をCa拮抗薬で初めて証明した。STONE studyは、日本人に近い中国人を対象として、ニフェジピンによる降圧治療が脳・心血管イベントの抑制、特に脳卒中の発症抑制に有用であることを証明した。そしてINSIGHT studyでは、高リスク高血圧患者に対する予後改善作用が証明され、さらに新たな循環器リスクファクターの抑制が可能であることが示された。他にも、冠動脈疾患患者をニフェジピンで治療することで、冠動脈の血管内皮機能が改善することや、動脈硬化の進展を抑制しうることも示された。

次に、本邦にて行われた長時間作用型ニフェジピン製剤の前向き大規模試験を紹介する。NICE-Combi studyでは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬で降圧効果不十分な高血圧患者に対し、ニフェジピンを追加することで良好な降圧効果が得られることが示された。2型糖尿病合併高血圧患者を対象としたJ-MIND studyでは、ニフェジピンの腎症進展抑制効果がACE阻害薬と同等であることが示された。さらに冠動脈疾患合併高血圧患者を対象としたJMIC-B studyでは、ニフェジピンの心イベント発生率はACE阻害薬と同等であり、厳格な降圧が予後改善に必要であることが改めて示された。

最後に、降圧薬や抗狭心症薬としての効果以外に、直接的なpleiotropic効果について紹介する。*In vitro*、*in vivo*の検討で、ニフェジピンにはNF- κ Bの活性化抑制を介する抗炎症作用が認められており、これは動脈硬化の発症抑制に好ましい効果であると考えられる。さらにニフェジピンのNF- κ B活性化抑制作用は、大動脈瘤の拡大抑制作用につながる可能性がある。そして、血管細胞の細胞周期を調節することで、血管の老化を抑制できることも示されている。これらの直接的なpleiotropic効果は、高血圧治療や狭心症治療において好ましいものと言える。

このように、ニフェジピンは抗狭心症薬・降圧薬として臨床で広く用いられるようになり、これまでの30年間に、脳・心・腎や血管などに対する保護作用をはじめ、新しい知見が次々と報告されている。本特集号では、その一端をうかがえるものと期待している。

河合 忠一
京都大学名誉教授