

アンジオテンシン II 受容体遮断薬および Ca 拮抗薬の慢性経口投与は、高血圧ラットの循環調節の高い線形性を低下させ、低い非線形性を亢進させる

大波 敏子*, 熊谷 裕生*, 佐方 克史*
大坂 元久**, 滝本 千恵*, 飯ヶ谷 嘉門*
猿田 享男*

要 旨

これまで私どもは高血圧自然発症ラット (SHR) では、正常血圧ラット (WKY) に比べて神経性循環調節の線形性が高く、非線形性が低いことを報告してきた。そこで、本研究ではカンデサルタンとアムロジピンの 14 日間の経口投与により、SHR の腎交感神経活動 (RSNA) と血圧 (BP) および RSNA と腎血流量 (RBF) の相関の線形性および非線形性がどのように変化するかを検討した。カンデサルタン、アムロジピン両群で有意な血圧低下および腎血流量の増加を認めた。一方、腎交感神経活動はカンデサルタン群で有意に抑制されたが、アムロジピン群では有意には抑制されなかった。RSNA から BP および RSNA から RBF への伝達関数のコヒーレンスは、カンデサルタン群、アムロジピン群で vehicle 群と比較して有意に低下し、相互情報量 (線形性と非線形性) は有意に増加した。このことより、SHR の高い線形性が低下し、低い非線形性が増加したことが示された。これらの結果からカンデサルタン、アムロジピンは高血圧患者の不良な予後を改善することが期待される。

緒 言

一般的に生体にとっての正常状態では、生体を制御するさまざまなシステムがカオス的で、非線形性が高く、「複雑」である¹⁾²⁾。これまで、恒常性、ホメオスターシスが保たれているのはシステムが単純であるからと考えられていたが、一定に保つためにはむしろ多数のシステムが複雑に作用しあうことが必要であることがわかってきた。逆に、心拍変動や脳波などの非線形性が低下し、複雑さが失われると、重症不整脈やけいれんが生じることが臨床研究で報告されている³⁾⁴⁾。また、Huikuri らは⁵⁾は心筋梗塞後に心拍変動の非線形性が低下していた患者は生命予後が悪いことを報告した。つまり、非線形性の低下は循環領域において予後不良の因子と考えられている^{2)~5)}。

線形と非線形の定義について簡単に触れておく。線形とは、加算や比例の関係が保たれている関係をさし、もし、ある制御系が線形であるならば入力 1 に対する出力を出力 1 とすれば、入力 1 + 入力 2 に対する出力は出力 1 + 出力 2 となるはずであり、また、入力 1 の倍数は出力 1 の倍数となるはずである。このような関係を満たさない制御系を非線形という。生体の絶え間ない変化を解析するためには従来の線形の解析法のみでは不十分と考え、非線形の解析法として相互情報量を用いた。これについての概念は「方法」で述べる。

*慶應義塾大学医学部内科学

**日本医科大学老人病研究所

私どもはこれまで、ヒト本態性高血圧モデルに相当する高血圧自然発症ラット(SHR)では、正常血圧ラット(WKY)に比べて腎交感神経活動(RSNA)と血圧(BP)、RSNAと腎血流量(RBF)の相関の線形性が増加し、非線形性が低下していることを報告してきた⁶⁾。さらに、非線形性の低下と不良な予後を結びつける因子の一つは交感神経活動の亢進であることを報告した。

そこで、本研究ではアンジオテンシンII受容体遮断薬カンデサルタンとCa拮抗薬アムロジピンを2週間経口投与し、SHRの神経性循環調節の線形性および非線形性がどのように変化するかを、線形解析である伝達関数⁶⁾⁷⁾と線形と非線形を合わせた解析法である相互情報量を用いて比較検討した⁶⁾⁸⁾⁹⁾。

もし、カンデサルタンがSHRの線形性を低下させ、非線形性を亢進させるならば、その機序としてレニン-アンジオテンシン系および交感神経系の抑制が予想される。しかし、アムロジピンにより上記の改善が認められても、二つの系の抑制は見られないためその機序は不明である。私どものこれまでの研究⁶⁾により、SHRに一酸化窒素(nitric oxide, NO)の前駆物質であるL-アルギニンを経脈

内投与すると、RSNAとBP、RSNAとRBFの相関の線形性が低下したことから、NOがSHRの線形性低下に関与していることが推察された。それゆえ、アムロジピンがもしSHRの高い線形性を低下させるとするならば、その機序としてアムロジピンによるNO増加が予想された¹⁰⁾¹¹⁾。そこで、アムロジピンとNO合成酵素阻害薬であるN^ω-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)を2週間、同時に経口投与した時の線形性および非線形性の変化も検討した。

方法

A. 記録とデータのサンプリング

動物は15週齢の雄のSHRを用いた。ペントバルビタール麻酔下に大腿動静脈にカテーテルを挿入し、心拍数を正確に心電図から得るために腹部皮下にテレメトリー送信器を埋め込んだ。左後腹膜を切開し左腎交感神経束を剥離し、ステンレスワイヤー電極を装着した¹²⁾。また、同じ左側の腎動脈にパルスドップラープローブを装着し、シリコンゲルで固定した。手術翌日、ラットケージ内で無麻酔状態であることを確認後、実験開始とした(図1)。

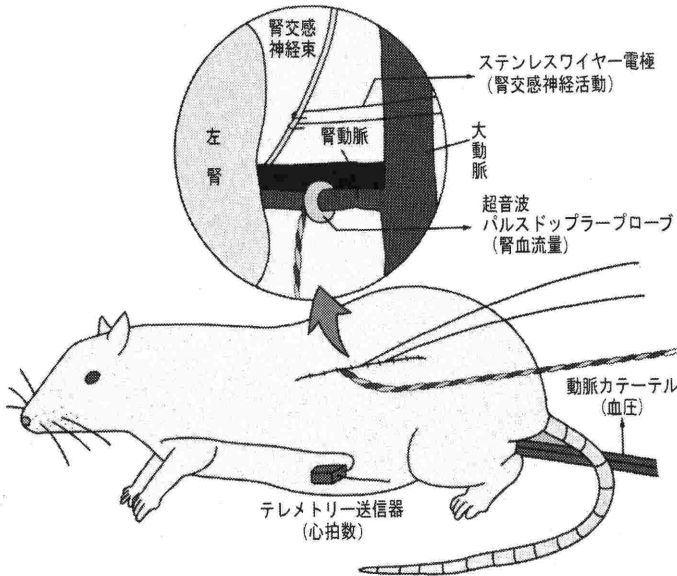


図1 実験方法の模式図

15週齢の高血圧自然発症ラット(SHR)を用い、ペントバルビタール麻酔下に大腿動脈に血圧測定用のカテーテルを挿入し、皮下にテレメトリー送信器を埋め込み心電図から瞬時心拍数を得る。次に左後腹膜アプローチにより左側の腎交感神経束にステンレスワイヤー電極を装着し、同側の腎動脈にドップラー血流計のプローブを装着する。

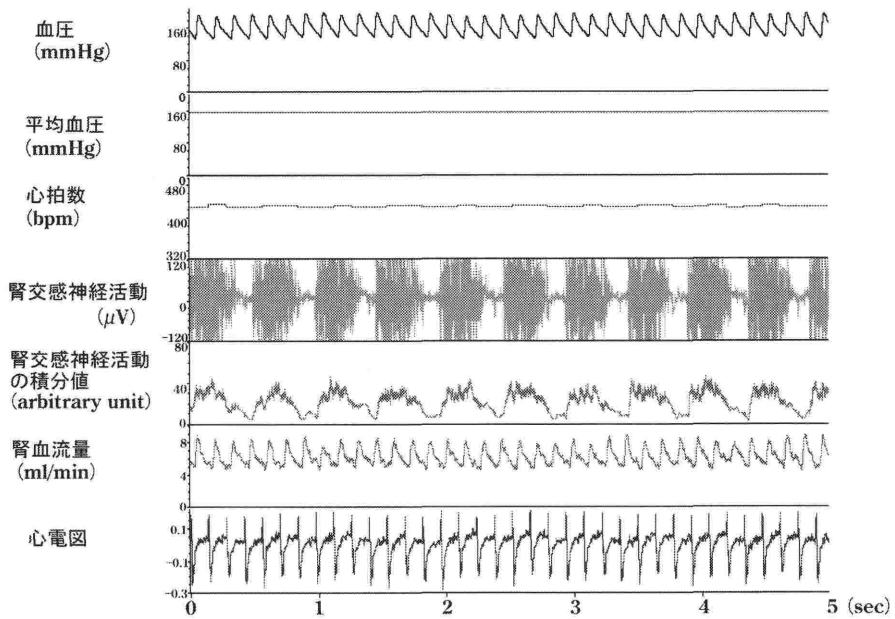


図2 無麻酔状態のSHRの各パラメーターの実際の記録
 上から順に血圧, 平均血圧(BP), 心拍数, 腎交感神経活動(RSNA)の原波形,
 RSNAの積分値, 腎血流量(RBF), 心電図.

大腿動脈内のカテーテルを圧トランスデューサーに接続し, 血圧を測定した. また, テレメトリー送信器により心電図を記録し, この R-R 間隔から瞬時心拍数(HR)を記録した. 腎交感神経束の電極より得られた交感神経活動を差動アンプにより増幅した. それぞれ A/D 変換器により 2000Hz で取り込み, 6分30秒以上同時記録した⁶⁾(図2). R-R 間隔の時系列が等間隔にサンプリングしたデータではないため, Berger らの方法に従って 64Hz でリサンプリングされた瞬時心拍数のデータを作成した⁷⁾. 2000Hz でサンプリングされた RSNA, BPと RBF は直線でスプラインし, これを 64Hz でリサンプリングした.

B. 線形解析

スペクトル解析(高速フーリエ変換)に続いて 2 変量間の伝達関数を求め, 主にコヒーレンスを線形性の指標として用いた. コヒーレンスとは関連度関数のことで, 2 変量間の線形性, 相関性をあらわす. 0.5 以上で有意に相関あり, と判断され, 線形性が高いほど 1 に近づく. 一次回帰でいえば r^2 にあたり, 以下の式で表される.

$$\text{コヒーレンス} = (\text{クロススペクトル})^2 / (\text{入力のパワー} \times \text{出力のパワー})$$

C. 非線形性解析

Fraser らによって発案された離散データに対する計算法に従って相互情報量を求めた⁸⁾. 64Hz でリサンプリングした BP, RSNA, RBF に 0.1Hz 未満の low-pass filter をかけた. 相互情報量は確率論で定義される情報エントロピー(ある事象の結果の意外性を数値化したもの)の一種で 1 組の時系列 $\{x(t)\}$ と $\{y(t)\}$ につき, $y(t)$ の値が $x(t)$ にどの程度依存しているのかを計測するものである. これらのデータ長は 2 のべき数である. 一般的な一対の系 (S, Q) ; $S = [s(t)]$, $Q = [q(t)]$ に対する相互情報量 $I(S, Q)$ は, 「S が s という値をとる時, Q の値 q を, 平均してどれくらいの情報量で予測できるのか」ということを定量化している.

$$I(S, Q) = \int P_{sq}(s, q) \log [P_{sq}(s, q) / (P_s(s)P_q(q))] dsdq$$

この式で S と Q は 2 つの系を, $P_s(s)$ と $P_q(q)$ はおのおの s と q の値における確率密度関数を, $P_{sq}(s, q)$ は s と q の値をとる時の結合確率密度関数を表す. (S, Q) に対して相互情報量が大きければ大きいほど, S と Q の相互依存は大である.

本実験について述べると, RSNA, 血圧(BP), 腎血流量(RBF)の時系列を $RSNA(t)$, $BP(t)$, $RBF(t)$ で表す. データ長は 2 の 14 乗点とした.

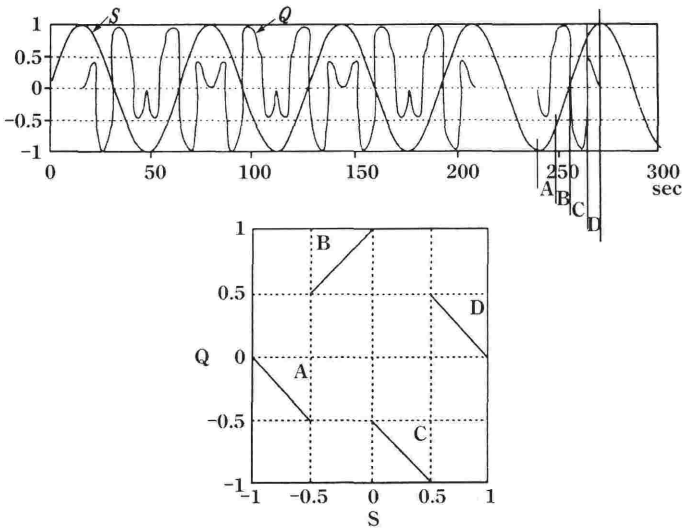


図3 相互情報量の概念

SとQというある2つの変量が図のような関係にあるとき、従来の線形の解析法では有意な1本の回帰直線を引くことができずに相関がない、ということになる。しかし、相互情報量では順次小さなマス、たとえばA, B, C, Dとわけていき、おのおの区画のなかで相関があるかどうかを決定していく。区画の大きさに応じて重みをもたせ、最終的に合算して評価する。正規化した相互情報量は0~1の値をとり、0.047以上で有意に相関ありと判断する⁹⁾。

リサンプリングレートが64Hzのため、これは256(=2⁴/64)秒に相当した。SとQが全く同一ならば、それらの相関は完全であるはずである。その時データ長が2ⁿならば、相互情報量I(S,Q) = nである。それはこのアルゴリズムが離散データに対して計算する制約による。すなわち2つの同一な時系列の相互情報量はnである。したがって相互情報量はnにより正規化、つまりnによって除し、データ長によらず完全相関が1になるようにした。また、Osakaらの研究⁹⁾により、相互情報量は0.047以上で有意に相関ありと判断した(図3)。例えば、S=[RSNA(t)], Q=[BP(t+T)]とし、Tは-5秒から5秒の間の値を0.25秒刻みでとる。I(T)=I(S, Q)の値で、-5 ≤ T ≤ 5の範囲で最大の値をとるものをImax(S,Q)とあらわし、これをS,QすなわちRSNAとBPの相互情報量とした。

D. プロトコール 1

カンデサルタン 1mg/kg/日 (n=13), アムロジピン 5mg/kg/日 (n=7) または vehicle (n=7) をそれぞれ2週間経口投与し、RSNAとBP, RSNAとRBFの相関の線形性、非線形性を比較した。

E. プロトコール 2

アムロジピンがSHRの高い線形性を低下すると

仮定すると、その機序としてNOの増加が考えられるため、アムロジピン 5mg/kg/日とL-NAME 1.5mg/kg/日 (n=9) を2週間同時経口投与し、RSNAとBP, RSNAとRBFの相関の線形性、非線形性をアムロジピン単独投与群 (n=7) と比較した。

結 果

A. プロトコール 1

カンデサルタン群ではBPはvehicle群と比較し有意に低く、RBFは有意に大きかった(図4)。さらに、有意な血圧低下にもかかわらず、RSNAは有意に低かった。アムロジピン群ではvehicleと比較しBPは有意に低く、RBFは有意に大きかったが、RSNAは有意差がなかった。

RSNAからBPへのコヒーレンスはカンデサルタン、アムロジピンともにvehicleと比較して有意に低かった。両降圧薬の間で差は認められなかった(図5)。RSNAからRBFへのコヒーレンスもvehicleと比較して同等に有意に低かった(図6)。血圧から腎血流量への伝達関数のコヒーレンスは0.5~1.0Hzにおいてカンデサルタンよりもアムロジピンでより低かった(図7)。

一方、線形性と非線形性の相関を表す相互情報

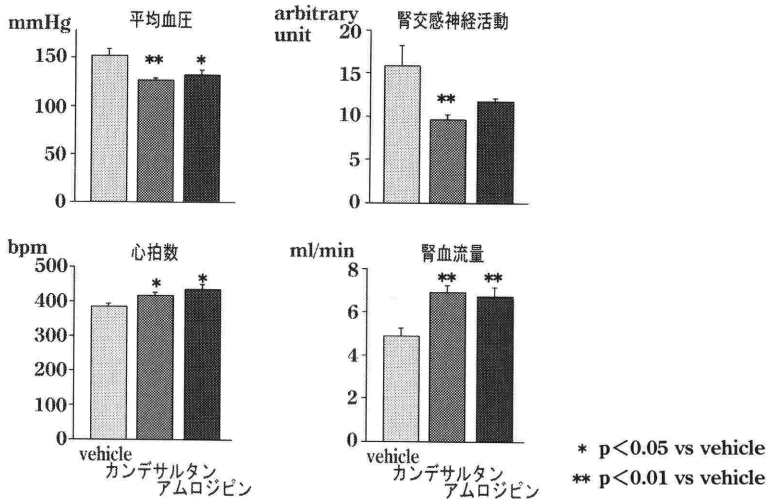


図4 各循環指標の平均値(±標準誤差)

カンデサルタン群とアムロジピン群では vehicle 群に比べて血圧が有意に低かった。有意な降圧および腎血流量の増加にもかかわらず腎交感神経活動はカンデサルタン群で vehicle 群により有意に小であったが、アムロジピンでは有意差はなかった。

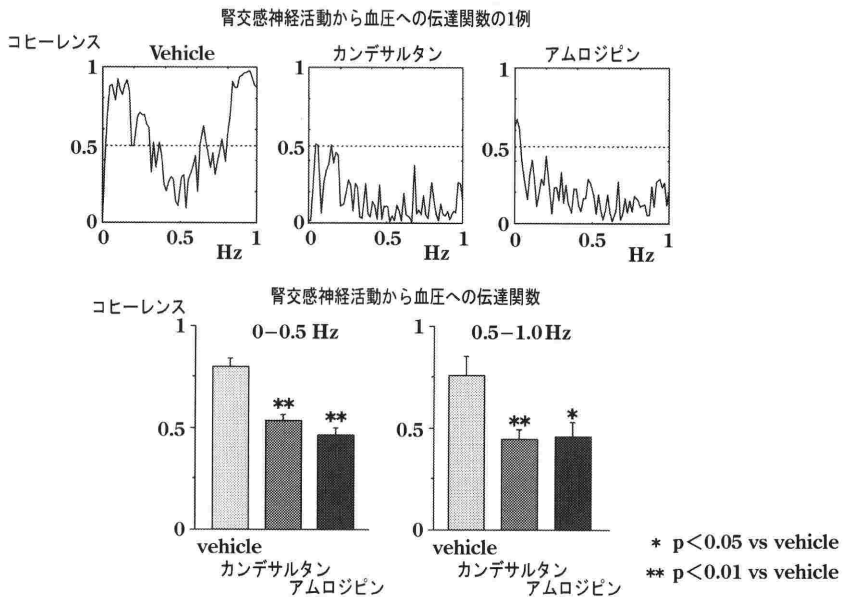


図5

(上段) SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを 2 週間経口投与した時の腎交感神経活動 (RSNA, 入力と仮定) から血圧 (BP, 出力と仮定) への伝達関数のコヒーレンスの一例。コヒーレンスは 0.5 以上で有意な相関ありと判定するが、カンデサルタン群, アムロジピン群ではコヒーレンスは vehicle 群より低かった。(下段) vehicle 群 (n=9), カンデサルタン群 (n=13), アムロジピン群 (n=7) の RSNA から BP への伝達関数をまとめたもの。Vehicle 群と比較して、カンデサルタン群とアムロジピン群でコヒーレンスは有意に低かった。

量は、RSNA と BP との相関においてカンデサルタン, アムロジピンともに vehicle と比べ有意に高かった(図8)。また、RSNA と RBF の相関の相互情報量もカンデサルタン, アムロジピンともに

vehicle に比べ有意に高かった。このことからカンデサルタンとアムロジピンは SHR の高い線形性を低下させ、低い非線形性を増加させることが示された。

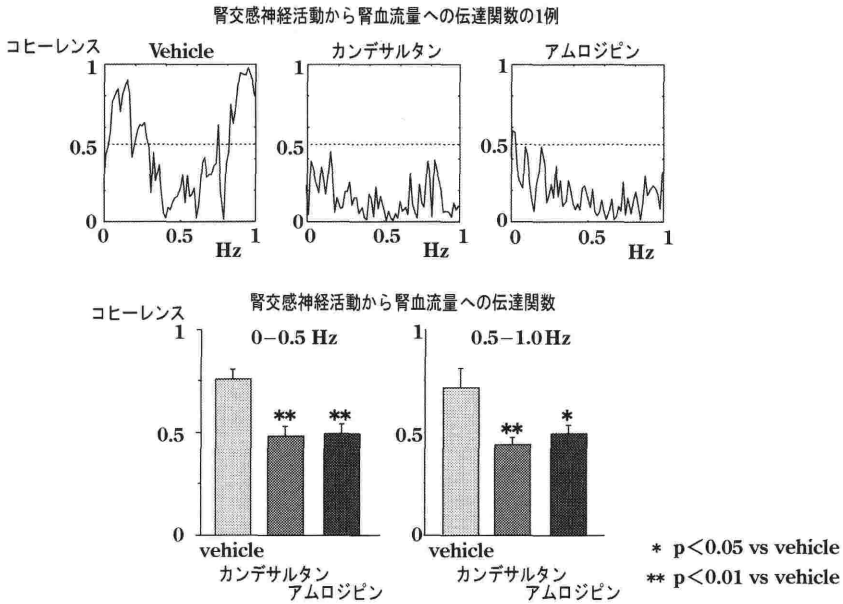


図6

(上段) SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを2週間投与したときの腎交感神経活動(RSNA, 入力と仮定)から腎血流量(RBF, 出力と仮定)への伝達関数のコヒーレンスの一例. カンデサルタン, アムロジピン群では vehicle群よりコヒーレンスは低かった. (下段) vehicle 群(n=9), カンデサルタン(n=13), アムロジピン群(n=7)のRSNAからRBFへの伝達関数をまとめたもの. Vehicle群にくらべ, カンデサルタン群とアムロジピン群でコヒーレンスは有意に低かった.

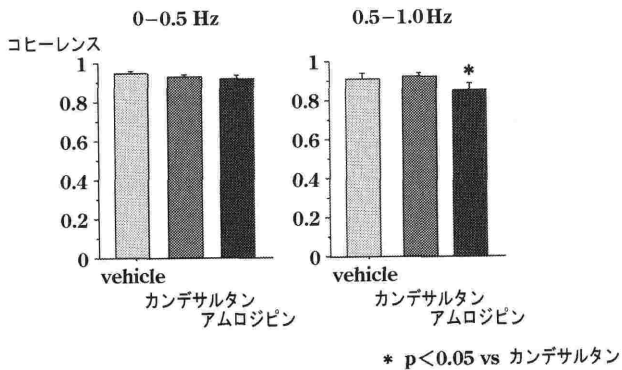


図7

SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを2週間投与したときの血圧(BP, 入力)から腎血流量(RBF, 出力)への伝達関数のコヒーレンスの変化. 0.5-1.0Hzにおいて, コヒーレンスはカンデサルタン群および vehicle群に比べて, アムロジピンでより低かった.

B. プロトコール2

次に, アムロジピンの線形性の低下機序を明らかにするために, SHR にアムロジピンと L-NAME を同時投与した. それらの循環指標の平均値を図9に示す. アムロジピンと L-NAME 同時投与群では vehicle 群と比較して, 血圧は有意に高く, 腎交感神経活動は有意に小であった.

0~0.5Hz において RSNA から BP, および RSNA から RBF の伝達関数のコヒーレンスはアムロジピン単独群と比較して, アムロジピンと L-NAME 同時投与群で高かった(図10). さらにアムロジピンと L-NAME 併用投与群において, RSNA と BP, RSNA と RBF いずれにおいても相互情報量はアムロジピン単独投与群と比較して有意に低

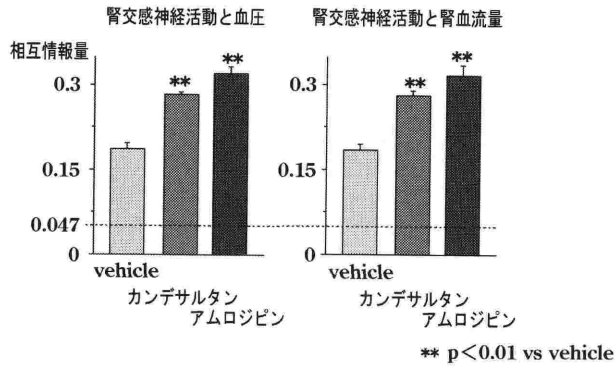


図8

SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを 2 週間投与したときの RSNA と BP, RSNA と RBF の線形と非線形を合わせた相関(相互情報量). 相互情報量は 0.047 以上で有意な相関ありと定義される. 相互情報量は vehicle 群と比較して, カンデサルタン群とアムロジピン群で有意に高かった. 「線形性が低下した」という結果とあわせて考えると, カンデサルタンとアムロジピンにより非線形性が増加したことが示唆される.

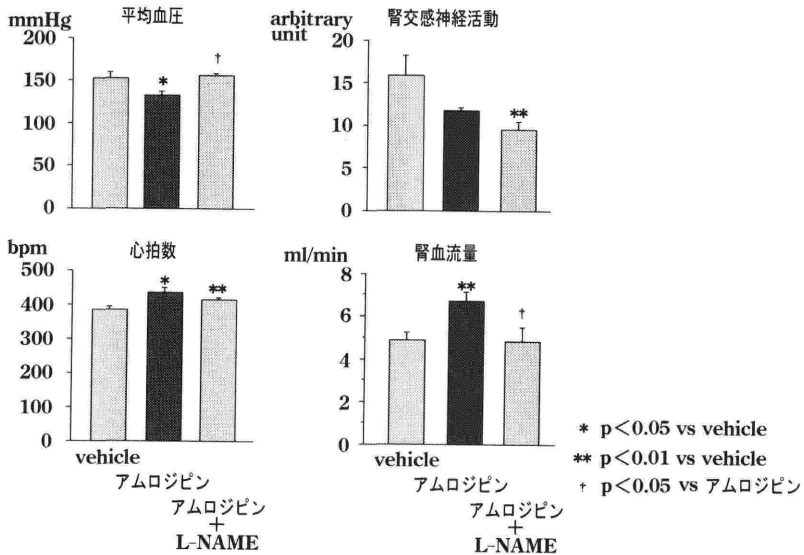


図9

SHR に vehicle (n=13), アムロジピン (n=9), アムロジピンと L-NAME (n=9) を 2 週間経口投与したときの各循環指標の平均値. アムロジピンと L-NAME の同時投与群では, アムロジピン単独群と比べて有意に血圧が高く, vehicle 群と比べて腎交感神経活動が有意に低かった.

値であった (図11). すなわち, アムロジピンにより SHR の線形性は低下し, 非線形性が増加したが, L-NAME を同時投与することにより, 線形性が増加し, 非線形性が低下した. このことから, アムロジピンによる線形性の低下に NO が関与していることが示唆された.

考 案

カンデサルタンとアムロジピンにより, SHR の

腎交感神経活動 (RSNA) と血圧 (BP), 腎交感神経活動と腎血流量 (RBF) の相関の高い線形性が低下した. また, 相互情報量が RSNA と BP, RSNA と RBF いずれにおいても有意に増加したことから, コヒーレンスが低下したという結果とあわせて考えると, カンデサルタンとアムロジピンにより非線形性が増加したと考えられた. このことはカンデサルタンとアムロジピンが SHR の線形性を低下させ, 非線形性を増加させることにより循環調節

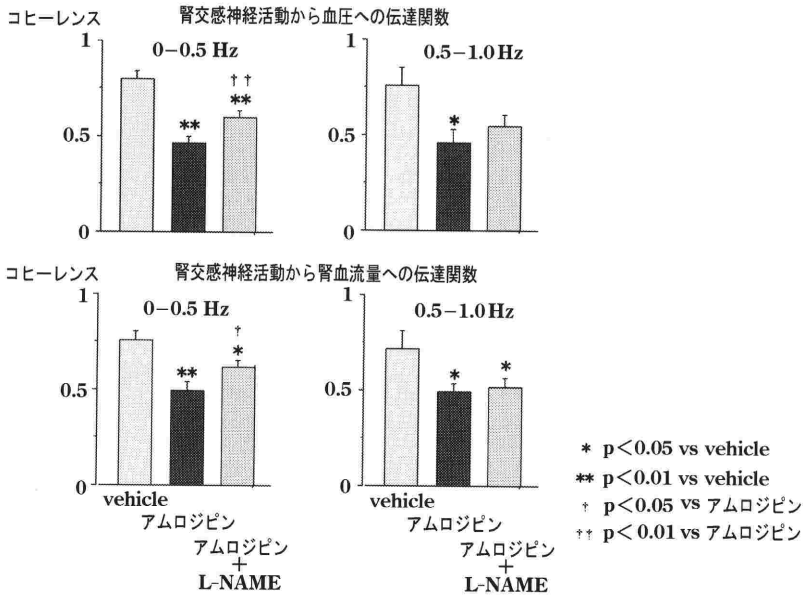


図10

SHR にアムロジピン、アムロジピンと L-NAME を同時に 2 週間経口投与したときの RSNA から BP へ、RSNA から RBF への伝達関数のコヒーレンス。0-0.5Hz において、アムロジピンと L-NAME の同時投与群のコヒーレンスはアムロジピン単独投与群と比較して有意に高かった。

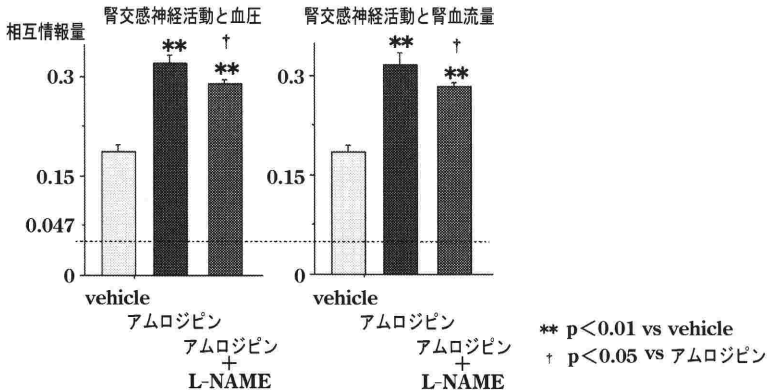


図11 相互情報量により解析した、RSNA と BP, RSNA と RBF の線形と非線形を合わせた相関

アムロジピンと L-NAME 同時投与群は、アムロジピン単独群にくらべて相互情報量は低値であった。「線形性(伝達関数のコヒーレンス)が増加した」という結果とあわせて考えると、非線形性が低下したことが示唆される。

を正常に近づけることを示す。また、カンデサルタンとアムロジピンの線形性低下および非線形性亢進の効果は同等であった。

カンデサルタンの線形性低下と非線形性亢進は、レニン-アンジオテンシン系の抑制や交感神経活動抑制によるものと考えられる(表1)。逆にいうと、SHR の高い線形性や低い非線形性は、循環調節が一つまたは二つだけの調節系(レニン-アンジオテンシン系や交感神経系)に強く依存していることに

よると考えられる。また、当教室の Matsuura¹³⁾ の、カンデサルタンにより交感神経の中核である RVLM のニューロンが過分極し、スパイク数を減少させるという結果を合わせて考えると、SHR に投与したカンデサルタンは血液脳関門を通過して¹⁴⁾交感神経中枢に作用し、線形性を低下させる可能性が示唆された。

一方、アムロジピン投与により有意な交感神経活動抑制は認められなかったがカンデサルタンと

表1 血圧を決定する様々な因子と循環調節の線形性, 非線形性の関係

	正常血圧	高血圧	+カンデサルタン	+アムロジピン
レニン-アンジオテンシン系	～	↑	↓	↑
交感神経活動	～	↑	↓	～
圧受容器反射	～	↓	↑	—
Nitric oxide	～	↓	—	↑
心拍数	～	～	～	～
心拍数量	～		—	—
線形性	～	↑	↓	↓
非線形性	～	↓	↑	↑

カンデサルタンは高血圧動物において亢進しているレニン-アンジオテンシン系あるいは交感神経系の亢進を抑制し, それにより線形性を低下, 非線形性を増加させた。一方, アムロジピンはレニン-アンジオテンシン系を抑制せず, 交感神経系も有意には抑制しないが, nitric oxideを増加させることで, カンデサルタンと同等の線形性の低下, 非線形性の増加をもたらしたと考えられる。「—」は未検査であることを示す。

同等に線形性が低下し非線形性が増加したことから, その改善機序はカンデサルタンと異なると考えられた(表1)。アムロジピンは他のカルシウム拮抗薬と比較して, 一酸化窒素(NO)の産生増加を増加させることが報告されているが¹⁵⁾, その機序はアムロジピンの2種類の光学異性体のS体とR体のうち, カルシウム拮抗作用が弱いR体によるものであるという¹¹⁾。また, アムロジピンは内皮型NO合成酵素(eNOS)の発現を促進すると推測されている。このことより, アムロジピンによる線形性の低下および非線形性亢進はNO産生増加によるものと推察した。そこで, この仮説を検証するためにアムロジピンとL-NAMEを同時に経口投与した。その結果, アムロジピンとL-NAMEとの同時投与群の線形性は, アムロジピン単独投与群より有意に高く, 非線形性は低かった。これらの結果からアムロジピンによる線形性の低下, 非線形性の亢進にはNO増加が寄与していることが示された。また, 血圧から腎血流量へのコヒーレンスがカンデサルタンよりアムロジピンでより有意に低下したことから, アムロジピンの血圧降下作用は末梢血管に大きく作用するものと考えられた。

ノイズが伝達関数のコヒーレンスや相互情報量に及ぼす影響について考察する。まず, 本実験では腎交感神経活動の記録にはノイズが入りやすいということを念頭に置き, 記録には細心の注意を払った。また, 血圧, 腎交感神経活動, 腎血流量, 心電図にノイズがほとんど混入していないということが図2から明らかである。そのため記録のノイズが伝達関数のコヒーレンスおよび相互情報量に

及ぼす影響は小さいと考えられる。実際に, 血圧が図2の後半部では前半部と比較してわずかに上昇しており, これに対応してintegrated RSNAは後半部で減弱している傾向が認められている。さらにRSNAの記録では呼吸に対応する変動もよく描出されている。しかしながらカンデサルタンまたはアムロジピンの投与により腎交感神経活動が低下し, それによってコヒーレンスが低下した可能性も否定しきれない。

次に, ノイズが周波数伝達関数に及ぼす影響について考察する。伝達関数はデータ長4096点(64秒)のデータを9から13個用いて, Welchの方法に従ってアンサンブル平均して推定した。このようにしてノイズの影響を減らすことが可能である。これらのデータは安定性の消失を避けるために50%重ね合わせている。この方法により, Bendatらの*Random Data. Analysis and Measurement Procedures* (2nd ed, 1986. P311)¹⁶⁾からコヒーレンス0.5の95%信頼限界は0.2~0.8である。それゆえ, 私どもは0.5より大を線形相関ありと判定した。

相互情報量に対するノイズの影響についても, 上記コヒーレンスと同様に文献9(Osaka et al)で詳しく検討されている。相互情報量が0.047より大であれば70%のノイズが混入していても判定可能である。私どものデータではノイズがあってもわずかであるため, 影響はないと考えて差し支えないと思われる。

結 論

カンデサルタンとアムロジピンの2週間経口投

与により、血圧が有意に低下し、腎血流量は増加した。腎交感神経活動はカンデサルタンにより有意に抑制されたが、アムロジピン投与では有意には抑制されなかった。また、カンデサルタンとアムロジピンにより腎交感神経活動と血圧および腎血流量との相関の線形性は低下し、非線形性は増加した。高血圧の治療の目標は血圧を下げるだけでなく、患者の予後を改善することにある。非線形性の低下は予後不良の因子の一つであることが示されており^{2)~5)}、交感神経系の亢進は心血管系イベントのリスクファクターであることから¹⁷⁾、カンデサルタンやアムロジピンのように線形性を低下させ非線形性を亢進させる薬剤は、高血圧患者の不良な予後を改善させる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 熊谷裕生, 佐方克史, 松浦友一ほか: 循環調節を複雑系としてとらえる. 分子血管病 2001; 22: 177-87.
- 2) Kobayashi M, Musha T: 1/f Fluctuation of heartbeat period. IEEE Trans Biomed Eng 1982; 29: 456-7.
- 3) Skinner JE, Pratt CM, Vybiral T: A reduction in the correlation dimension of heartbeat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. Am Heart J 1993; 125: 731-43.
- 4) Goldberger AL: Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347: 1312-4.
- 5) Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, et al: Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 47-53.
- 6) Sakata K, Kumagai H, Osaka M, et al: Potentiated sympathetic nervous and renin-angiotensin systems reduce nonlinear correlation between sympathetic activity and blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. Circulation 2002; 106: 620-5.
- 7) Berger RD, Akselrod S, Gordon D, et al: An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. IEEE Trans Biomed Eng 1986; 33: 900-4.
- 8) Fraser AM, Swinney HL: Independent coordinates for strange attractors from mutual information. Phys Rev A 1986; 33: 1134-40.
- 9) Osaka M, Yambe T, Saitoh H, et al: Mutual information discloses relationship between hemodynamic variables in artificial heart-implanted dogs. Am J Physiol 1998; 275: H1419-33.
- 10) 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: 576-80.
- 11) Zhang XP, Loke KE, Mital S, et al: Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R⁺ enantiomer of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 208-14.
- 12) Kumagai H, Suzuki H, Saruta T, et al: Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity is potentiated at early phase of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension in conscious rabbits. Circ Res 1990; 67: 1309-22.
- 13) Matsuura T, Kumagai H, Kawai A, et al: Rostral ventrolateral medulla nervous of neonatal Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2002; 40: 560-5.
- 14) Tsuchihashi T, Kagiya S, Fujishima M, et al: Effects of chronic oral treatment with imidapril and TCV-116 on the responsiveness to angiotensin II in ventrolateral medulla of SHR. J Hypertens 1999; 17: 917-22.
- 15) Cooke JP, Dzau VJ: Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. Annu Rev Med 1997; 48: 489-509.
- 16) Bendat JS, Piersol AG: Ramdaom data: Analysis and measurement procedures 2nd ed, New York: John Wiley & Sons, 1986. pp311.
- 17) Julius S: Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. Hypertension 1993; 21: 886-93.

Two-week Oral Treatment with Candesartan or Amlodipine Reduced the Linear and Increased the Nonlinear Correlation of Sympathetic Nerve Activity with Blood Pressure in Conscious Hypertensive Rats

Toshiko Onami*, Hiroo Kumagai*, Katsufumi Sakata*, Motohisa Osaka**,
Chie Takimoto*, Kamon Iigaya* and Takao Saruta*

*Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Institute of Gerontology, Nippon Medical School, Kawasaki, Japan.

Objective: Patients with reduced nonlinear component of heart rate regulation show a poor prognosis. We previously reported that the linear correlation between renal sympathetic nerve activity (RSNA) and blood pressure (BP) or RSNA and renal blood flow (RBF) was significantly higher and the nonlinear correlation was lower in spontaneously hypertensive rats (SHR) than in Wistar-Kyoto rats. In the present study, we examined whether the linear and nonlinear correlation between RSNA and BP or RBF would change in SHR orally treated with angiotensin II receptor blocker (candesartan) or calcium channel blocker (amlodipine) for 2 weeks. Also, to elucidate mechanisms underlying the reduced linearity by amlodipine, we examined whether the linear and nonlinear correlation between RSNA and BP or RBF would change in SHR treated with amlodipine and L-NAME orally for 2 weeks.

Methods: By recording BP, RSNA, heart rate, and ipsilateral RBF simultaneously in conscious state, we compared the linear (coherence of transfer function) and nonlinear (mutual information method) correlations among RSNA, BP and RBF in SHR treated with drugs.

<Protocol 1> Candesartan (1mg/kg/day, n=13), amlodipine (5mg/kg/day, n=7) or vehicle (n=7) was given orally for 2 weeks to SHRs.

<Protocol 2> Combination of amlodipine (5mg/kg/day) and L-NAME (1.5mg/kg/day, n=9), amlodipine (5mg/kg/day, n=7), or vehicle was given orally for 2 weeks to

SHRs.

Results: <Protocol 1> Mean RSNA was significantly decreased in the candesartan group despite lower BP and larger RBF, whereas RSNA did not decrease in the amlodipine group. The coherence between RSNA and BP or between RSNA and RBF at 0-1.0 Hz was significantly reduced in both candesartan and amlodipine groups compared with vehicle group. In contrast, mutual information of the correlation between RSNA and BP or RSNA and RBF increased in both candesartan and amlodipine groups. <Protocol 2> The coherence between RSNA and BP or RBF was significantly higher and mutual information was lower in SHR treated with amlodipine plus L-NAME compared with SHR treated with only amlodipine.

Conclusions: The data regarding candesartan suggest that blockade of the renin-angiotensin system and sympathetic nervous system contributes to the reduced linearity and increased nonlinearity. However, since this is not the case with amlodipine, increased nitric oxide contributed to the improved neural regulation by the calcium channel blocker. Since potentiated sympathetic nerve activity and high linearity/low nonlinearity are risk factors for cardiovascular events, drugs that reduce sympathetic nerve activity and normalize the neural regulation are beneficial to prevent cardiovascular events in hypertensive patients.

Key word : Hypertension, Sympathetic nerve activity, angiotensin II receptor blocker, Ca channel blocker, nonlinearity, coherence

(Circ Cont 2004; 25:158-68.)