

| | |
|------------------|---|
| Title | 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による,高血圧ラットの循環調節の線形性の低下と,非線形性の亢進 |
| Sub Title | |
| Author | 大波, 敏子(Onami, Toshiko) 猿田, 享男(Saruta, Takao) |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2005 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.T197- T205 |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 学位論文 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050601-0197 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

アンジオテンシン II 受容体遮断薬および Ca 拮抗薬の
慢性経口投与による, 高血圧ラットの循環調節の
線形性の低下と, 非線形性の亢進

慶應義塾大学医学部内科学教室

(指導: 猿田享男教授)

おお なみ とし こ
大 波 敏 子

(平成 16 年 12 月 14 日受付)

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

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」であることが知られている^{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, 非線形性の低下は予後不良の因子と考えられる²⁻⁵⁾.

線形とは, 加算や比例の関係が保たれている関係を指し, 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.

著者の研究室ではこれまで, 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, ウイスター京都ラット (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)}.

さらに, 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. 一方, アムロジピンはレニン-アンジオテンシン系および交感神経系を抑制しないので, 線形性を低下させ, 非線形性を亢進させるとしてもその機序は不明である.

筆者の研究室のこれまでの研究⁶⁾により, SHR に一酸化窒素 (nitric oxide, NO) の前駆物質である L-アルギニンを経内投与すると, 腎交感神経活動 (RSNA) と血圧 (BP), RSNA と腎血流量 (RBF) の相関の線形性が低下したことから, NO の作用が SHR の線形性を低下させることが推察された. それゆえ, アムロジピンをもし 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 増加の関与が考えられた^{10), 11)}. そこで, アムロジピンと NO 合成酵素阻害薬である N^o-nitro-L-arginine methyl ester (L-

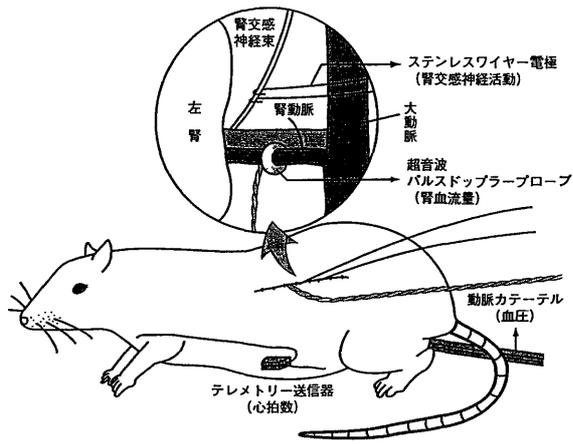


図1 実験方法の模式図. 15週齢の高血圧自然発症ラット (SHR) を用い, ペントバルビタール麻酔下到大腿動脈に血圧測定用のカテーテルを挿入し, 皮下にテレメトリー送信器を埋め込み心電図から瞬時心拍数を得る. 次に左後腹膜切開し, 左側の腎交感神経束にステンレスワイヤー電極を装着し, 同側の腎動脈にドップラー血流計のプローブを装着する. (大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第1図を許可を得て転載)

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についても検討した.

方法

本研究は慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインに準拠し, これを遵守した. 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到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. (図1) 手術翌日, ラットの体位をホルダーに固定し, 無麻酔, 軽度の拘束状態であることを確認後, 実験開始とした. 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

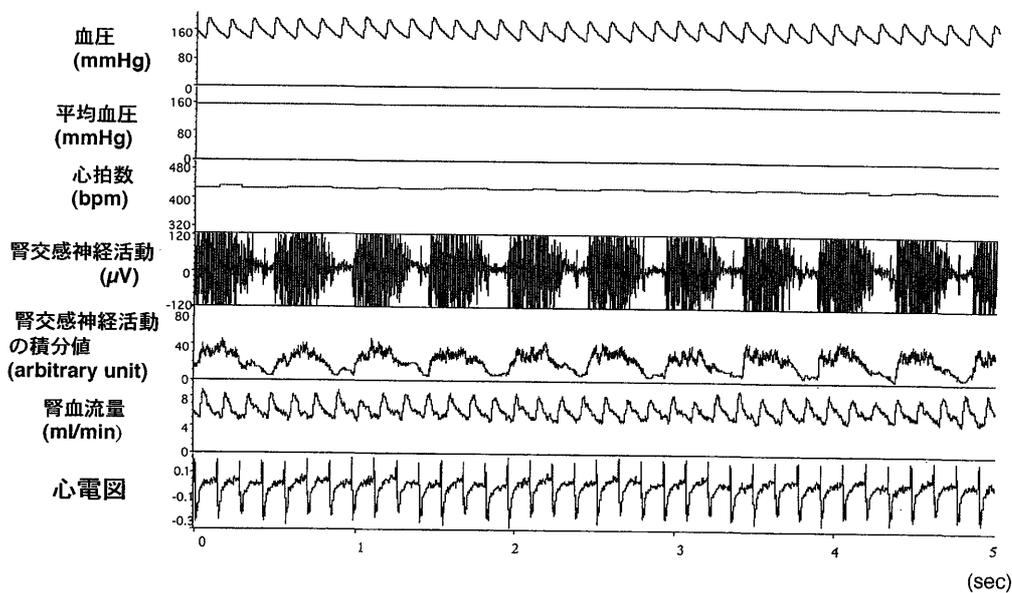


図2 無麻酔状態で記録したSHRの各パラメーターの実際の記録. 上から順に血圧, 平均血圧 (BP), 心拍数, 腎交感神経活動 (RSNA) の原波形, RSNAの積分値, 腎血流量 (RBF), 心電図. (大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第2図を許可を得て転載)

にサンプリングしたデータではないため、心電図はもとも 2000 Hz でサンプリングされていたが Berger ら⁷⁾の方法に従って 64 Hz 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。2000 Hz でサンプリングされた RSNA, BP と RBF の離散データを直線で結び、この連続した折れ線を 64 Hz でリサンプリングすることによって瞬時心拍数のデータのデータとサンプリング時刻を一致させた。

1) プロトコル 1 (降圧薬の効果)

カンデサルタン 1 mg/kg/日 (n=13), またはアムロジピン 5 mg/kg/日 (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 vehicle 群 (n=7) と比較した。

2) プロトコル 2 (NO の効果)

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 5 mg/kg/日 と L-NAME 1.5 mg/kg/日 (n=9) を 2 週間同時に経口投与し, RSNA と BP, RSNA と RBF の相関の線形性, 非線形性を vehicle 群およびアムロジピン単独投与群 (n=7) と比較した。

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 ρ^2 にあたり, 以下の式であらわされる。

$$\text{コヒーレンス} = (\text{クロススペクトル})^2 /$$

(入力のパワー × 出力のパワー)

筆者の研究室のこれまでのデータより, 腎交感神経活動の低周波成分, 特に 0.05 Hz と 0.80 Hz が血圧および腎血流量の変動に重要であること, また, 0.010 Hz 未満では循環調節には中枢神経由来の交感神経活動が関与していることが推測されている。このため, 1.0 Hz 以下の低周波成分について解析を行った⁸⁾。

非線形解析

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⁹⁾。64 Hz でリサンプリングした BP, RSNA, RBF に 0.1 Hz 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。

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

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。リサンプリングレートが 64 Hz のため, これは 256 ($=2^{14}/64$) 秒に相当し

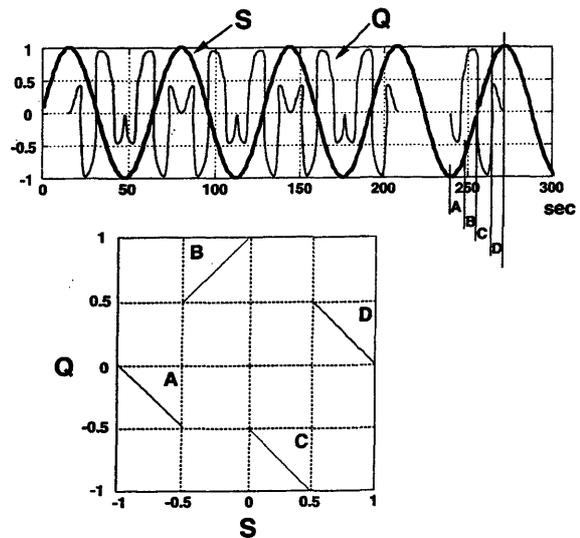


図3 相互情報量の概念。S と Q というある 2 つの変量が図のような関係にあるとき, 従来の線形の解析法では有意な 1 本の回帰直線を引くことができずに相関がない, ということになる。しかし, 相互情報量では順次小さな区画, たとえば図上の A, B, C, D という短い区画にわけていき, おのおの区画のなかで相関があるかどうかを決定していく。区画の大きさに応じて重みをもたせ, 最終的に合算して評価する。相互情報量は 0-1 の値をとり, 0.047 以上で有意に相関ありと判断する⁹⁾。(大坂, 他: Ther Res 1998; 19: 1845-1851 の第二図を許可を得て改変, 転載)

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 2^n 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, $-5 \leq T \leq 5$ の範囲で最大の値をとるものを $I_{max}(S, Q)$ 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.

結 果

1) 降圧薬の効果

カンデサルタン群では血圧 (BP) は vehicle 群と比較し有意に低下し, 腎血流量 (RBF) は有意に増加した (図4). さらに, 有意な血圧低下にもかかわらず, 腎交感神経活動 (RSNA) は有意に抑制された. アムロ

ジピン群では vehicle と比較し BP は有意に低下, RBF は有意に増加したが, RSNA は有意には抑制されなかった.

図5の上段に RSNA から BP への伝達関数のコヒーレンスを各群一例ずつ示した. 横軸に0-1 Hzの周波数を, たて軸に線形性を表すコヒーレンスをプロットした. 図5の下段はコヒーレンスの平均値を示す.

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下した. 両薬剤の間で差はみとめられなかった. 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下した (図6). また, 血圧から腎血流量への伝達関数のコヒーレンスは0.5-1.0 Hzにおいてカンデサルタンよりもアムロジピンでより低下した (図7).

腎交感神経活動から血圧への伝達関数のコヒーレンスはカンデサルタン, アムロジピン, いずれの投与群においてもビークル群とは有意差はなかった. 一方, 線形性の相関と非線形性の相関を表す相互情報量は, 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 と比べ有意に高値であった (図8). また, RSNA と RBF の相関においても相互情報量はカンデサルタン, アムロジピンともに vehicle に比べ有意に

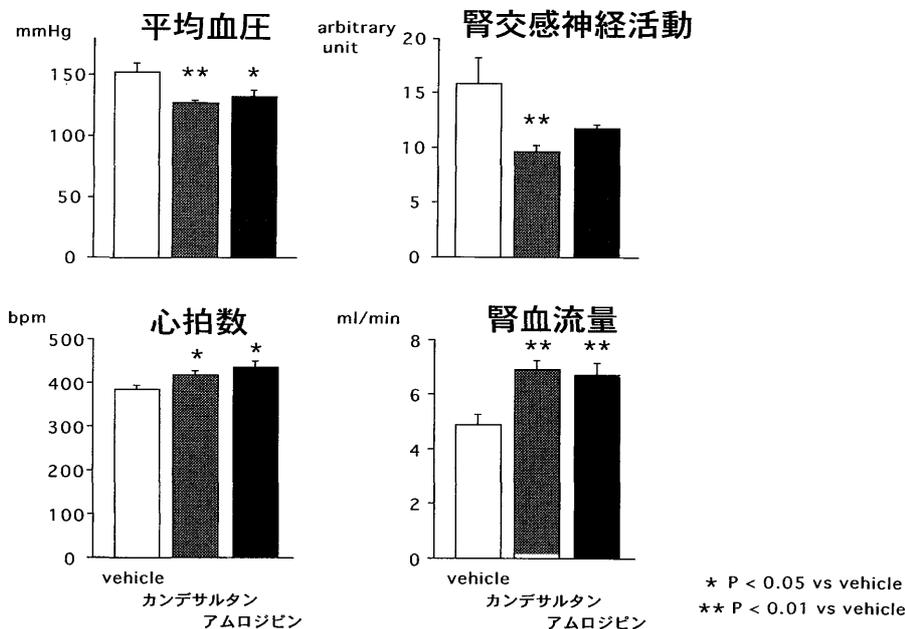


図4 各循環指標の平均値 (±標準誤差). カンデサルタン群とアムロジピン群では vehicle 群に比べて有意な血圧の低下を認めた. 有意な降圧および腎血流量の増加にもかかわらず腎交感神経活動はカンデサルタンで有意に抑制されたが, アムロジピンでは有意には抑制されなかった. (大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第4図を許可を得て転載)

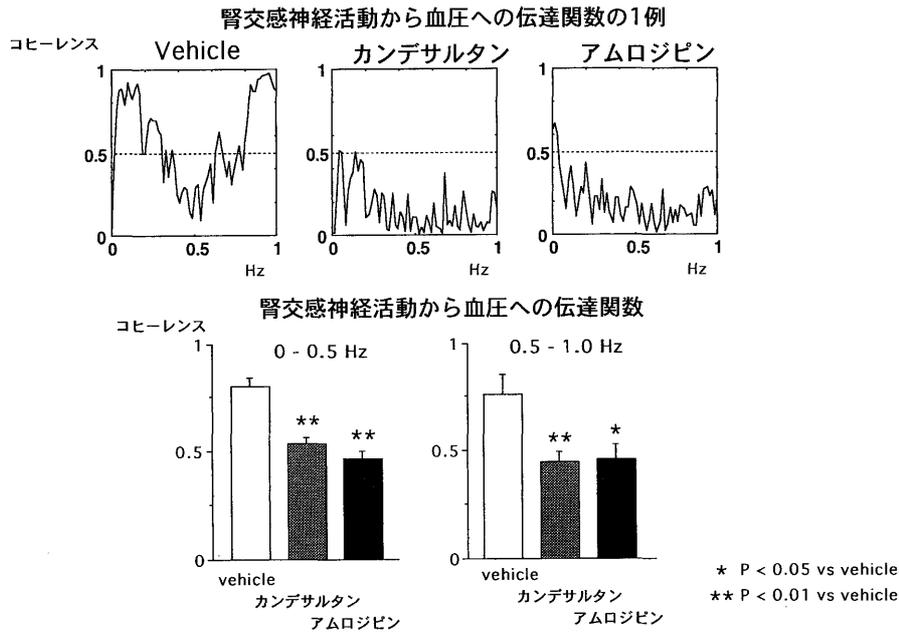


図5 (上段) SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを2週間経口投与した時の腎交感神経活動 (RSNA, 入力と仮定する) から血圧 (BP, 出力と仮定する) への伝達関数のコヒーレンスの一例。横軸は周波数, 縦軸はコヒーレンスを示す。コヒーレンスは0.5以上で有意な相関ありと判定するが, カンデサルタン, アムロジピンによりコヒーレンスは低下した。(下段) vehicle 群 (n=9), カンデサルタン群 (n=13), アムロジピン群 (n=7) のRSNAからBPへの伝達関数をまとめたもの, Vehicle群と比較してカンデサルタン群とアムロジピン群でコヒーレンスは有意に低下した。(大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221の第4図を許可を得て転載)

増加した。図5, 6, 8の結果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。

2) NOの効果

次に, アムロジピンによる線形性の低下の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。アムロジピン投与により有意な血圧低下と腎血流量の増加を認めた。アムロジピンとL-NAME同時投与群では有意な腎交感神経活動の抑制を認めた。

また, 0-0.5 Hzの周波数領域において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群と比較して, アムロジピンとL-NAME同時投与群で有意に高値であった(図10)。さらに図11のようにアムロジピンとL-NAME同時投与群において, RSNAとBP, RSNAとRBFいずれにつ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値であった。すなわち, vehicleと比較してア

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, アムロジピンと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。これらの結果, 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RSNAとBP, RSNAとRBFの相関の高い線形性(コヒーレンス)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, 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は同等の線

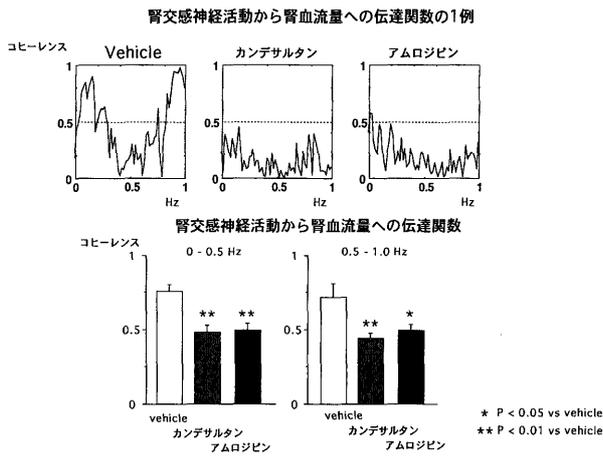


図6 (上段) SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを2週間投与したときの腎交感神経活動 (RSNA, 入力と仮定する) から腎血流量 (RBF, 出力と仮定する) への伝達関数のコヒーレンス (線形性) の一例。カンデサルタン, アムロジピンによりコヒーレンスは低下した。(下段) vehicle 群 (n=9), カンデサルタン群 (n=13), アムロジピン群 (n=7) の RSNA から RBF への伝達関数をまとめたもの。Vehicle 群にくらべ, カンデサルタン群とアムロジピン群でコヒーレンスは有意に低下した。(大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第6図を許可を得て転載)

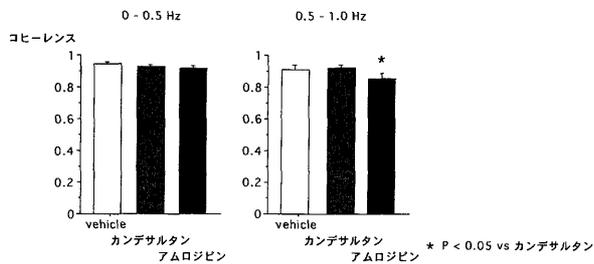


図7 SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを2週間投与したときの血圧 (BP, 入力と仮定する) から腎血流量 (RBF, 出力と仮定する) への伝達関数のコヒーレンスの変化。0.5-1.0 Hz において, コヒーレンスはカンデサルタンおよび vehicle に比べてアムロジピンでより低下した。(大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第7図を許可を得て転載)

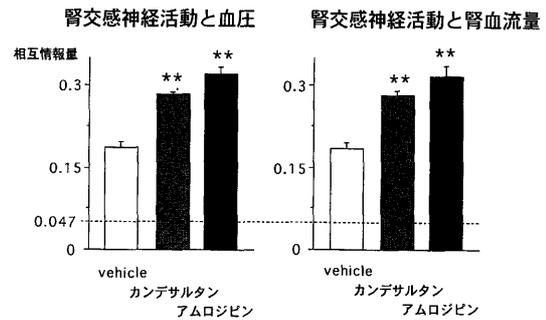


図8 SHR に vehicle, カンデサルタン, アムロジピンを2週間投与したときの腎交感神経活動と血圧, 腎交感神経活動と腎血流量の相互情報量 (線形と非線形を合わせた相関)。相互情報量は 0.047 以上で有意な相関ありと定義される。「線形性が低下した」という結果とあわせて考えると, カンデサルタンとアムロジピンにより非線形性が増加したことがわかる。(大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第8図を許可を得て転載)

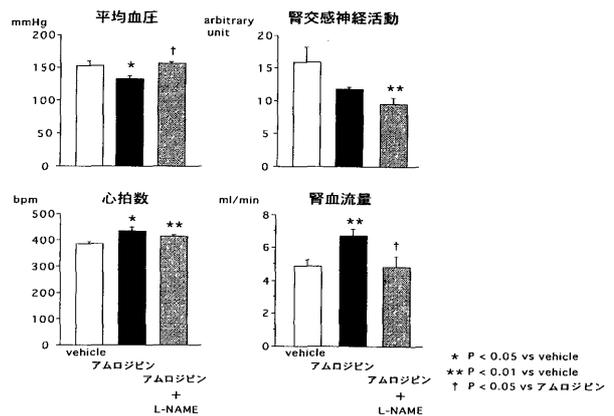


図9 SHR に vehicle (n=13), アムロジピン (n=9), アムロジピンと L-NAME (n=9) を14日間経口投与したときの各循環指標の平均値。アムロジピン投与群で有意な血圧低下と腎血流量の増加を認めた。アムロジピンと L-NAME の同時投与群では, アムロジピンと比べて有意な血圧上昇と, vehicle 群と比べて有意な腎交感神経活動の低下を認めた。(大波, 他; 循環制御 2004; 25: 105-221 の第9図を許可を得て転載)

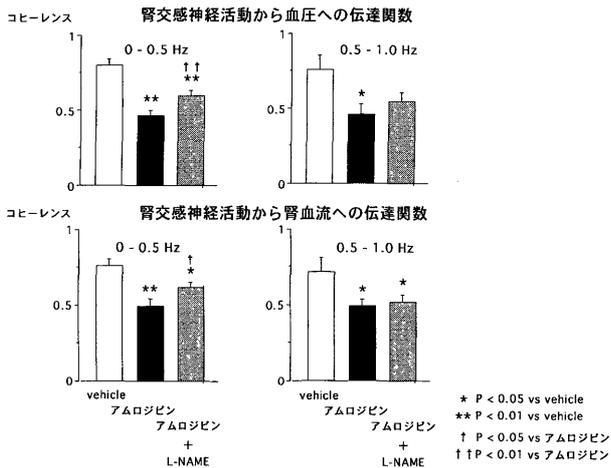


図10 SHR にアムロジピン，アムロジピンと L-NAME を同時に2週間経口投与したときの腎交感神経活動から血圧，腎交感神経活動から腎血流量への伝達関数のコヒーレンス（線形性），0-0.5 Hz において，vehicle と比較してアムロジピンで線形性は低く，アムロジピンと L-NAME の同時投与で線形性は有意に高い。（大波，他；循環制御 2004；25：105-221 の第10 図を許可を得て転載）

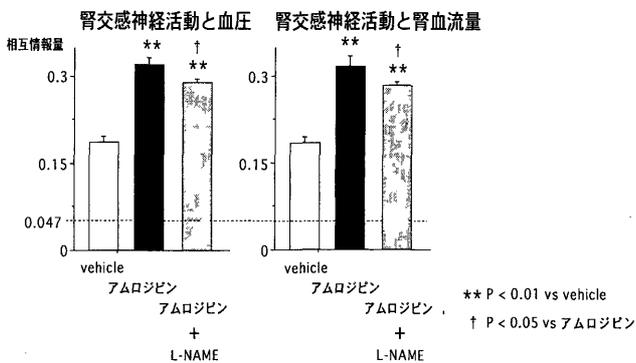


図11 腎交感神経活動と血圧，腎交感神経活動と腎血流量の間の線形と非線形を合わせた相関。アムロジピンと L-NAME 同時投与群は，アムロジピン単独投与群にくらべて相互情報量は低値であり，「線形性（伝達関数のコヒーレンス）が増加した」という結果とあわせて考えると，非線形性が低下したことがわかる。（大波，他；循環制御 2004；25：105-221 の第11 図を許可を得て転載）

| | 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 | ～ | ～ | ～ | ～ |
| 心拍数値 | ～ | … | … | … |
| 線形性 | ～ | ↑ | ↓ | ↓ |
| 非線形性 | ～ | ↓ | ↑ | ↑ |

…は未検査を示す

図12 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。カンデサルタンは高血圧で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かったが，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。（大波，他；循環制御 2004；25：105-221 の第12 図を許可を得て転載）

形性低下および非線形性亢進をもたらした。

カンデサルタンによる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（図12）。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 Matsuura ら¹³⁾の，カンデサルタンにより交感神経の中核である RVLM（延髄腹側外側野）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と合わせて考えると，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作用によるものと考えられた（図12）。筆者の研究室の以前の研究⁶⁾で NO の基質である L-arginine を静脈内投与したところ，線形性低下が認められたことから，NO が線形性を低下させる効果をもつと考えた。アムロジピンには他のカルシウム拮抗薬と比較して一酸化窒素 (NO) の産生増加を促進すると

という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。アムロジピン単独と比較して、アムロジピンとL-NAME同時投与群によりSHRの線形性がさらに亢進した結果から、NOがアムロジピンによる線形性低下をもたらした因子の一つであることが示唆された。ただし、この結果はSHRのNO産生・遊離がWKYと比べて低下していることを示すものではない。一般的にはSHRのNO産生・遊離はWKYと比較して同等であるという報告¹⁶⁾と低下している報告¹⁷⁾がある。これらを確認する意味で、WKYにもアムロジピン、L-NAME単独、アムロジピンとL-NAME同時投与をすべきであるが、時間的な制約により行えなかった。

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拡張に大きく依存するものと考えられた。

なお、SHRに対してL-NAME(1.5 mg/kg/day)単独投与を14日間行ったが平均血圧が200 mmHgと高値となり、個体の衰弱が激しく手術・記録が困難であったため実験群間の評価から除外した。

カンデサルタン、アムロジピン投与によりvehicle投与群に比べ心拍数が有意に上昇したが、これは圧受容器反射によるものと考えられる。交感神経活動の抑制を反映してカンデサルタンによる心拍数増加は、アムロジピンよりも有意ではないものの少ない傾向が見られた。またアムロジピンによる心拍数増加に関しては、レニン-アンジオテンシン系の刺激による上昇も否定できない。

心筋梗塞後の患者において心拍変動の非線形性の低下は予後不良の因子である⁵⁾ことが報告されている。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。それゆえ、本研究の結果からカンデサルタンやアムロジピンのようにSHRの線形性を低下させ、非線形性を亢進する薬剤は高血圧患者の不良な予後を改善させることが期待される。

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。非線形性の低下は予後不良の因子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イベントのリスクファクターであることから¹⁸⁾、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。

本稿を終えるにあたり、御指導と御校閲をいただきました慶應義塾大学医学部内科学教室猿田享男教授に深謝いたします。また、直接御指導いただきました慶應義塾大学医学部内科学教室熊谷裕生講師、内科学教室佐方克史博士、ならびに日本医科大学老人病研究所生命情報科学解析科大坂元久助教授に深謝いたします。さらに、本研究にご協力、ご助言いただきました慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓研究室の諸先生方に感謝いたします。

本研究の一部は第25回、26回日本高血圧学会(2002年東京、2003年宮崎)、第45回、46回、47回日本腎臓学会学術総会(2002年大阪、2003年東京、2004年栃木)、19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2002(プラハ)、20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension 2004(サンパウロ)において発表した。

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 22: 177-187, 2001
- 2) Kobayashi M, Musha T: 1/f Fluctuation of heart-beat period. IEEE Trans Biomed Eng 29: 456-457, 1982
- 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 125: 731-743, 1993
- 4) Goldberger AL: Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 347: 1312-1314, 1996
- 5) Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL: Fractal correlation properties of R-R interval