

1 高血圧の発症機序について教えてください。

回答者 茂木正樹・堀内正嗣

血圧は様々な要素で決定されるが、血行動態的にはシンプルに心拍出量と末梢血管抵抗の積で規定される。故に本態性高血圧の発症には、心拍出量の増加と末梢血管抵抗の可逆的な収縮が関与する。しかし、高血圧が確立した後は心拍出量はほぼ正常に保たれるので、主に末梢血管抵抗が増強した病態を呈している。また、高齢者でよくみられる収縮期高血圧は、加齢とともに弾力性が減弱した血管の硬化が影響する。脈波の解析から、高齢者では大型動脈の壁が硬くなり、反射波が速く伝わり収縮初期に前方波に重なるため、収縮期血圧と脈圧が上昇するためと考えられる。

高血圧の発症の段階において、心拍出量の増大は体液量の増大と心収縮力の増加などが関与する。体液量の増大は、過度の食塩摂取や肥満、腎臓からのナトリウム排泄能の低下などが影響し、心収縮力の増加は、主に交感神経機能の増大やレニン・アンジオテンシン系（RAS）の亢進が影響する。一方、交感神経・RASの亢進は同時に血管緊張も高めるために末梢血管抵抗も増加させる。末梢血管抵抗を増加させる他の因子としては、RAS以外の血管収縮性物質（エンドセリンやトロンボキサン_{A2}など）の亢進や血管拡張性物質（一酸化窒素やプロスタサイクリンなど）の減弱などがある。また、血管平滑筋の細胞膜における、ナトリウムイオンを細胞内外に輸送するトランスポーターに異常があるために、血管が収縮し血圧を上昇させているとの考えもある。本態性高血圧では、このような複合的因子の異常に伴って発症すると考えられる。

こうした本態性高血圧の病態には遺伝要因や環境要因が複雑に影響している。遺伝的な因子は血圧を規定する要因の20~40%と考えられるため家族歴の聴取は有用である。特にアンジオテンシノーゲン遺伝子のM235T多型などRAS関連遺伝子の関与が注目されているが、高血圧は多因子病であり、原因遺伝子の同定は困難である。環境因子としては、摂取食塩量や肥満、喫煙、飲酒、運動不足、日常生活におけるストレスなどが示唆されている。こうした因子は体液量の増大やRASを亢進し血圧上昇を誘導すると考えられている。

腎臓は高血圧に大きな影響を与える臓器で、レニンの分泌とナトリウムの排泄作用により血圧の調節に関与している。血圧が上昇すると尿細管でのナトリウム再吸収が抑制され、腎臓からのナトリウムと水の排泄量が増加することによって体液量を減らし血圧を調節するが、本態性高血圧ではこの圧利尿曲線のリセットが起こっており、一定のナトリウムを排泄するために健常者よりも高い腎灌流を必要とする病態と考えられる。さらに血圧上昇により糸球体ネフロンに障害が起こると糸球体数が減少し、ナトリウム排泄量がさらに低下するため、血圧がより上昇しやすくなる。

血管は末梢血管抵抗の増大に影響する臓器であるが、高血圧の持続により、血管内皮細胞機能に障害が起こり、血管の収縮能の亢進と弛緩能が障害されるために血管抵抗が増大し、血圧のさらなる上昇が誘導される。さらに高血圧状態が長時間持続すれば血管に構造的な変化が起き、高血圧が維持される方向に進行してしまう。

心臓も血圧調節に重要な役割を果たしているが、通常の高血圧症患者では心拍出量が正常であることから、高血圧の発症初期には体液量の増大による心拍出量の増大が起こるが、高血圧が確立した後

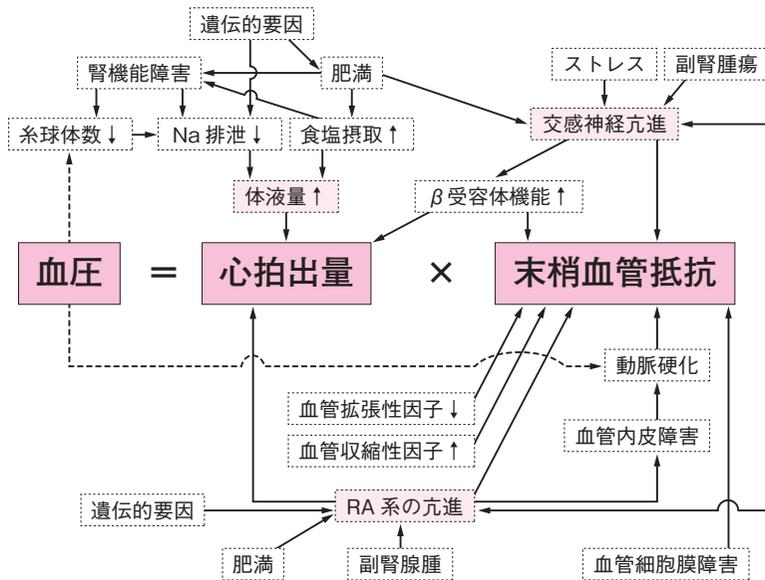


図1 高血圧の発症機序のまとめ

RA: レニン・アンジオテンシン, Na: ナトリウム

は心臓の関与は大きくないのではと考えられる。一方で、若年者の高血圧にみられる β 受容体機能亢進状態では、心拍数の増加を伴った心拍出量の増大による高血圧を呈する。

一方、二次性高血圧症は、腺腫などからのアルドステロンやコルチゾール、甲状腺ホルモンやカテコラミンなどのホルモンの自律的な分泌増加によって血圧上昇を呈するもので、高血圧患者全体の約10%程度の頻度と考えられ、特に原発性アルドステロン症の頻度は高く、本態性高血圧と考えられている症例の中にも見逃されている可能性があり注意が必要である。

高血圧が持続すると、多臓器において機能障害や代償的变化が進むことにより次第に不可逆的な状態となり、さらなる血圧上昇が誘導され、降圧治療も困難となると考えられる。

以上、血圧上昇のメカニズムを図1に示す。

文献

- 1) 日本高血圧学会，編．高血圧専門医ガイドブック．東京：診断と治療社；2011.

2 高血圧の心血管障害機序について教えてください。

回答者 泉 康雄・岩尾 洋

1 高血圧による心血管リモデリングとは？

高血圧という血行力学的な負荷によって、心臓および血管の構造上の変化が生じることを心血管リモデリングという。高血圧による心リモデリングは、心筋細胞肥大、心臓間質の線維化が代表的な変化である。高血圧が持続することによって左心室に圧負荷が加わると、左心室壁は負荷を軽減させるため、代償的に心筋細胞が肥大する。さらに負荷が加わると、代償機構は破綻し、左室内腔の拡大を引き起こして心機能は低下し、やがて心不全へ移行する。また、血管リモデリングでは、中膜平滑筋の増殖による中膜肥厚が代表的な変化である。高血圧の持続により血管壁への圧力が上昇し、血管壁の肥厚が生じる。

こうした心血管リモデリングの増悪・進展には、様々な神経体液因子が関与し、その後生じる二次性の神経体液因子の調節異常や炎症性サイトカインの放出などを引き起こす。その中でも、心・血管における局所のレニン・アンジオテンシン系 (RA 系) の活性化が心血管リモデリングの進展にきわめて重要であることが、多くの基礎研究・臨床試験の結果から明らかとなっている。

2 心血管リモデリングにおける RA 系の役割とは？

RA 系の最終産物の1つであるアンジオテンシン II (Ang II) は強力な血管収縮物質であるが、同時に、心筋細胞や血管平滑筋に直接作用して細胞増殖や肥大を引き起こし、線維化・動脈硬化を促進することが知られている。Ang II の主な受容体としては G タンパク質共役受容体の AT_1 であり、 AT_1 受容体に結合することで、MAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路など様々な細胞内のシグナル経路が活性化する¹⁻³⁾。Ang II は昇圧作用を発揮し、これに伴う圧ストレスやずり応力が増大によって血管壁の肥厚を引き起こす。さらに、昇圧とは無関係に心筋の線維化・アポトーシスの促進、内皮傷害、血管平滑筋細胞の増殖、酸化ストレスの亢進、様々なサイトカインや接着因子の発現などを促進し、心血管リモデリングを進展させる。

一方、Ang II のもう1つの受容体である AT_2 は AT_1 受容体を介した心筋障害に対して、心保護作用を有すると考えられている。しかしながら、通常状態では AT_1 受容体が優位なため、Ang II の作用は、 AT_1 受容体を介した心血管リモデリング促進として現れる。心不全状態では AT_2 受容体の割合が高まるが、 AT_1 受容体を勝る心血管リモデリング抑制には至らない。

心筋細胞特異的に AT_1 受容体を過剰発現させたマウスは、幼若時から心筋細胞の肥大と間質の線維化が生じ、心不全で死亡する⁴⁾。 AT_1 受容体は房室伝導に関与することも示されている。マウスには AT_1 受容体のサブタイプとして AT_{1A} 受容体と AT_{1B} 受容体が存在するが、 AT_{1A} 受容体を欠失させたマウスでは、通常マウスに比べて血圧が低い。このマウスに心筋梗塞を作製すると、梗塞サイズは通常マウスと差がなかったが、左室リモデリングの進展は抑制された⁵⁾。また、 AT_{1A} 受容体欠失マウスは寿命が延びることも知られている⁶⁾。一方、 AT_2 受容体欠失マウスでは、血圧の上昇がみられ、Ang II

投与によっても過剰な血圧上昇を示す⁷⁾。すなわち、AT₂受容体の降圧作用が示唆される。

血管内皮では、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) により一酸化窒素 (NO) が産生されるが、eNOS は補酵素のテトラヒドロピオプテリン (BH₄) によって二量体を形成することで安定化している。しかし、高血圧によって RA 系が活性化されるとスーパーオキシドが大量に産生され、このスーパーオキシドは NO と反応してペルオキシナイトライトを生成するため、NO は消失する。さらに、スーパーオキシドやその代謝産物の過酸化水素水などの活性酸素種は強力な抗酸化作用を有し、BH₄を酸化させる。酸化された BH₄は eNOS の二量体を安定化できなくなり (eNOS のアンカップリング)⁸⁾、NO 産生は低下し、内皮機能低下・動脈硬化が促進される。

初期段階では NO による弛緩反応低下に対して、内皮由来過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF) による弛緩反応が代償的に亢進するが、高血圧が持続すると EDHF による弛緩反応も低下する⁹⁾。

むすび

高血圧による心血管リモデリングが問題なのは、脳、心、腎などの臓器障害をもたらすためであるが、これらの病態には RA 系がきわめて重要な役割を果たしている。心血管リモデリングの予防・進展抑制には、RA 系の抑制が最も重要であるといえる。

文献

- 1) Izumi Y, Kim S, Murakami T, et al. Cardiac mitogen-activated protein kinase activities are chronically increased in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension*. 1998; 31: 50-6.
- 2) Kim S, Murakami T, Izumi Y, et al. Extracellular signal-regulated kinase and c-Jun NH₂-terminal kinase activities are continuously and differentially increased in aorta of hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 236: 199-204.
- 3) Opie LH. Controversies in cardiology. *Lancet*. 2006; 367: 13-4.
- 4) Hein L, Stevens ME, Barsh GS, et al. Overexpression of angiotensin AT1 receptor transgene in the mouse myocardium produces a lethal phenotype associated with myocyte hyperplasia and heart block. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94: 6391-6.
- 5) Ito M, Oliverio MI, Mannon PJ, et al. Regulation of blood pressure by the type 1A angiotensin II receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 3521-5.
- 6) Benigni A, Corna D, Zoja C, et al. Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. *J Clin Invest*. 2009; 119: 524-30.
- 7) Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, et al. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature*. 1995; 377: 748-50.
- 8) Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113: 1708-14.
- 9) Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 1999; 31: 23-37.

3 高血圧の腎障害機序について教えてください。

回答者 光山勝慶

慢性腎臓病（CKD）は腎不全や心血管病発症のリスクを増加させるが、CKDの主要な原疾患の1つが高血圧である。高血圧は動脈硬化の危険因子であるが、当然のことながら血管が豊富な腎臓内においても動脈硬化を促進する。高血圧が長期間持続すると腎臓の小葉間動脈から輸入細動脈にかけて動脈硬化が進行し、腎血流量の低下により腎臓組織の線維化や糸球体硬化が進行し、腎機能が徐々に低下し、腎硬化症となる。もともと腎臓には腎血流量や糸球体濾過量を一定に保持する自動調節能が存在する。したがって、全身血圧の上昇により腎灌流圧が上昇しても糸球体前輸入細動脈の血管が収縮することにより糸球体内圧は一定に保たれる（筋原性収縮反応）。したがって、高血圧の初期では糸球体前血管抵抗が上昇するため全身の高血圧の影響を直接受けず糸球体内圧は正常に保たれていることが一般的である。しかし、高血圧状態が長期間持続することにより糸球体輸入細動脈の自動調節能が破綻するため、全身の血圧の影響が糸球体にも伝わり、糸球体内圧が上昇し、いわゆる糸球体高血圧が生じる。糸球体高血圧は酸化ストレスの増加、炎症惹起、TGF- β などの増殖因子の増加、細胞外マトリックスの増加などを介して糸球体障害をさらに進行させ、アルブミン尿や蛋白尿が増加する。特徴的なことは、解剖学的理由により腎皮質表層よりも主に傍髄質糸球体細動脈に高い血圧の影響が及ぶので、高血圧の初期には傍髄質輸入細動脈が障害され、その下流にある傍髄質糸球体が主に障害される。また、アルブミン尿や蛋白尿を呈している高血圧患者では全身の動脈硬化も進行しているために、脳卒中や虚血性心疾患などの心血管病による死亡リスクが有意に増加し、心腎連関として臨床で問題になっている。

一方、腎臓そのものが高血圧の発症や増悪に関与して両者が悪循環を形成していることは古くから知られている（図1）。たとえば、動物実験のデータでは遺伝性高血圧ラットの腎臓を正常ラットに移植すると正常ラットも高血圧を発症することや、逆に正常ラットの腎臓を遺伝性高血圧ラットに移植すると血圧上昇が抑えられることが報告されており、腎臓が高血圧の原因臓器であると考えられている。さらに、腎血管障害が進展し虚血状態になると、レニン分泌が増加し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化が生じ血圧をさらに上昇させる。また、腎機能低下により尿中へのナトリウム排泄機能が低下するので食塩感受性となりナトリウム・体液貯留を呈し高血圧がさらに増悪する。

腎障害は交感神経系とも密接な関係がある^{1,2)}。腎実質障害は中枢神経に至る腎求心性神経を活性化し、その結果、交感神経中枢であるRVLMの活性増加を介して、全身の末梢交感神経活性が亢進し、高血圧の発症や増悪をきたす。最近になり、大腿動脈から腎動脈を介してカテーテルによって腎交感神経を焼灼除去する新しい治療法（腎交感神経アブレーション術）が開発された³⁾。この治療法により治療抵抗性高血圧患者の高血圧が有意に改善することが報告されており、腎交感神経アブレーション術が新しい高血圧治療法として注目されている。その機序に腎神経切除によるレニン・アンジオテンシン（RA）系の低下、尿中へのナトリウム排泄増加、あるいは全身交感神経活性の低下などが考えられているが、機序は十分にはわかっていない。いずれにしても、腎神経は腎臓と高血圧の悪循