

高血圧



医療と技術

楽木 宏実*

Hypertension

Key Words : genetics, salt, vascular remodeling, angiotensin, adipocytokine

はじめに

高血圧は、脳卒中の最大要因であり、日本人の人口調整死亡数の経年変化は、国民の血圧レベルの変化とよく一致する。本邦における高血圧罹患患者数は4000万人近くとされ、3人に一人が高血圧である。これはあくまでも若年者も含めた値であり、高齢者では、2人に一人異常の割合で高血圧ということになる。これだけ多くの人で血圧が上昇することについて、疾患ではなく加齢に伴う生理的現象を多く含んでいるという指摘もある。表1に示すように、高血圧の基準は、年齢階層によらず収縮期血圧140mmHg以上、かつ・または、拡張期血圧90mmHg以上である。しかしながら、大規模な疫学研究を多数集めて解析した結果では、収縮期血圧115mmHg以上であれば、集団における脳卒中や心筋梗塞とい

った心血管疾患発症率が、年齢階層に関わらず血圧と正相関することが明らかにされている。ただし、どの血圧レベルから治療を開始することが心血管発症リスクを軽減するのに有効か、どのレベルまで血圧を下げるのがリスクとベネフィットの関係から最適かといった疑問に対しては、大規模臨床介入試験が必要であり、年齢階層や個々の病態により異なることが示されている。これらをエビデンスという形で集約したものが高血圧治療ガイドラインであり、本邦においては2000年に最初の版が発行され、2004年、2009年と改定を重ねている¹。すべての病態に対する最適な治療の解答が得られているわけではないが、現状において最も推奨される標準的治療法が集約されている。本稿では、血圧とはどのようなものか基本的事項を概説し、高血圧の成因について仮説を含めて紹介する。治療は、それぞれの成因と関連しているものであり、現在の治療の概要と開発中あるいは開発が求められる治療法について、成因との関連で紹介する。

表1. 成人における血圧の重症度分類

収縮期血圧 (mmHg)	かつ	拡張期血圧 (mmHg)	日本高血圧学会治療ガイドライン 2009
<120	かつ	<80	正常血圧
120~129	かつ	80~84	正常血圧
130~139	または	85~89	正常高値血圧
140~139	または	90~99	I度高血圧
160~179	または	100~109	II度高血圧
≥180	または	≥110	III度高血圧

家庭血圧による高血圧の基準 135/85mmHg
自由行動下24時間血圧による高血圧の基準 130/80mmHg



* Hiromi RAKUGI

1958年5月生
現在、大阪大学大学院 医学系研究科
老年・腎臓内科学 教授 医学博士 高血圧、老年医学
TEL : 06-6879-3852
FAX : 06-6879-3859
E-mail : rakugi@geriat.med.osaka-u.ac.jp

血圧とは

図1に、血圧を電圧に例えた考え方を示す。日常臨床で測定している上腕での血圧を同部位での電圧とした場合、それより中枢側（心臓側）からの血液供給による血流量が電流に相当し、それより末梢での血管抵抗が電気抵抗に相当する。もちろん、測定部位より末梢だけでなく、全身の血管抵抗が起電力に相当する心臓での圧力を規定する。上腕での血圧は、収縮期に関しては、ほぼこの心臓での圧力に相当する。図2に示すように、拡張期の場合、起電力に相当する心臓の役割を果たすのが、大動脈となる。収縮期に心臓から拍出された血液量の約60%が、一旦大動脈に蓄えられる。心臓弁に異常がなければ、拡張期には大動脈弁は閉じており、収縮期に伸展さ

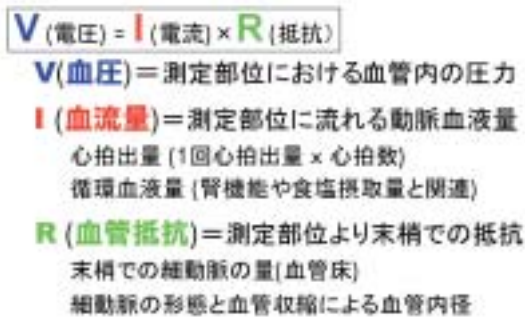


図1. 血圧を電圧に例えた考え方

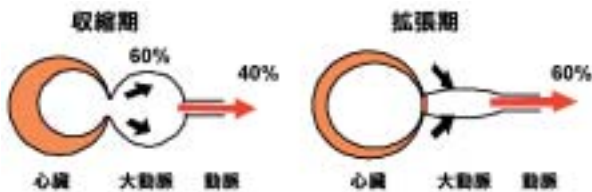


図2. 収縮期血圧と拡張期血圧

収縮期血圧は心臓収縮時の血液が末梢に流れる時の圧力。拡張期血圧は、収縮期に大動脈伸展により蓄えられた血液が、大動脈が元に戻る際に末梢に流れる時の圧力。大動脈が収縮期に血液を溜め込み、拡張期に末梢に送り出す働きを、Windkessel機能と呼ぶ。血圧の形成には、その他、末梢の血管分岐部からの脈派の反射波が関与している。動脈が硬くなり、脈派速度が速くなると収縮期に一致して反射が重なるため、更に収縮期血圧が高くなり、拡張期血圧は相対的に低くなる。

れた大動脈が元の状態に復することで末梢側に血液を送る。収縮期は急峻な心臓の収縮であり、拡張期は緩やかな大動脈の収縮のために、末梢に送り出す血液量は拡張期に多いものの、血圧は収縮期に高くなる。

高血圧は生理的現象ではなく疾患である

高血圧は、循環血液量と末梢血管抵抗のいずれか、あるいは両方が持続して高い状態である。生理的な反射などで一時的に血圧が高くなる場合は、ほとんどが心拍出量と末梢血管抵抗の変化によるものであり、このような一過性の血圧上昇は高血圧という疾患とは異なる。血圧が高い状態が続くことで、動脈硬化を引き起こし、主要臓器への血流調節の恒常性が保てなくなり、血管や組織のさらなる異常によって脳卒中、心筋梗塞、腎臓病などの臓器障害をもたらすのが高血圧である。自覚症がないために、血圧が高くても臓器障害を引き起こさなければ、疾患として治療の対象にはならないが、高血圧の人に臓器合併が多いだけでなく、高血圧の人の血圧を下げた

場合、その手段によらず集団における臓器合併症の発症頻度を低下させることができることから、治療の対象となる疾患であることが明瞭にされている。

高血圧の成因

高血圧は、その成因により、大きく本態性高血圧と二次性高血圧の2つに分類される。その他、非常に頻度は少ないが単一遺伝子の異常によって発症し、家族内集積する遺伝性高血圧も存在する(図3)。本態性高血圧は多数の複雑な成因が絡み合っている。表2に、主要な成因を示す。その第1に示すように、高血圧が遺伝的要因を含んでいることは明らかであるが、一般にその関与は30~50%程度とされる。遺伝以外の表2の項目についても、遺伝的背景が重なっている部分もある。それ以外の部分で重要な因子が生活習慣などの環境因子である。環境因子としての主要な成因は、食塩過剰摂取、体重過多、過度の飲酒などである。以下、それぞれの成因について概説する。

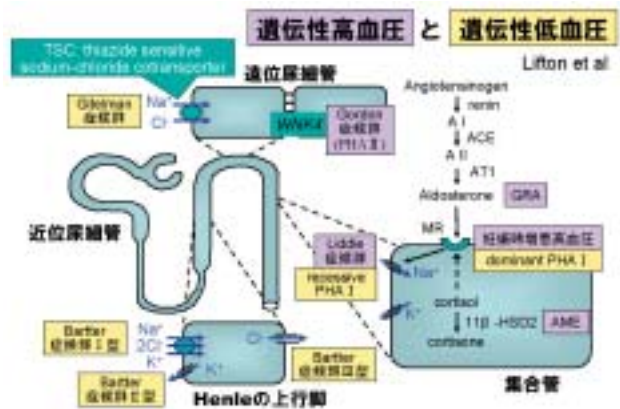


図3. 遺伝性高血圧と遺伝性低血圧の原因

遺伝性高血圧や遺伝性低血圧の原因遺伝子は、腎臓におけるNa再吸収と関連する。文献³から改変して引用。

表2. 本態性高血圧の成因としてのモザイク説

高血圧関連因子	関連する臓器など
遺伝因子	遺伝
食塩感受性とNa-ナトリウム利尿	腎
交感神経系のリセット	神経
細胞膜イオン輸送機能異常	血管
血管リモデリング	血管
昇圧系の液性因子	内分泌
肥満・インスリン抵抗性 (メタボリックシンドローム)	代謝

本態性高血圧と遺伝性高血圧

図3に遺伝性高血圧と遺伝性低血圧の主なものを示す。重要な点は、いずれの疾患も原因遺伝子の機能が、腎臓におけるNa再吸収と関係することである。これらの異常と類似したものが本態性高血圧の成因となっている可能性については多くの研究がなされてきた。

図4はそのひとつである。遺伝性低血圧を示すギテルマン症候群は、降圧利尿薬のひとつであるサイアザイド利尿薬に反応する共輸送体のTSC(thiazide sensitive Na-Cl co-transporter) 遺伝子の機能喪失による疾患である。機能喪失性変異のホモ型でギテルマン症候群が発症し、ヘテロ型でも変異がない場合と比較して優位に血圧が低いことが示されている。逆に、この遺伝子機能を亢進させる変異が存在すれば、本態性高血圧の原因となりうるという仮説に基づいた研究結果である。904番目のアミノ酸がArgからGlnに変異する遺伝子多型を持った人で高血圧の頻度が高いこと、特に女性において50歳以下で高血圧を発症している頻度が高いことが示された。この研究では、直接的な機能異常と遺伝子多型の関連を示すことはできなかったが、遺伝性高血圧や遺伝性低血圧の原因遺伝子の変異によって本態性高血圧の一部が説明できる可能性を示す結果であった。

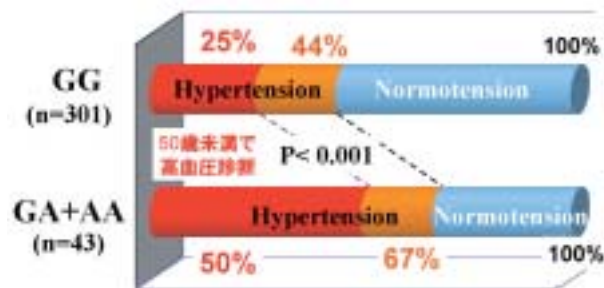


図4 . ギテルマン症候群の原因遺伝子多型と高血圧
サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体(TSC)遺伝子のArg904Gln多型は、女性において50歳未満での高血圧発症頻度と関連した。文献4から引用。

その後、ギテルマン症候群の原因遺伝子を同定したグループから、同じく低血圧を示すバーター症候群の原因遺伝子を合わせて、同様な多型を網羅的に再検索し、その変異と血圧の関係が報告された。バーター症候群では2つの型が調べられた。それぞれの遺伝子で、血圧低下と関係する多型を持っている群と持っていない群に分けて、高血圧の発症率や血

圧レベルとの関係を調べた結果が図5である。単一遺伝子疾患での遺伝子の変異が本態性高血圧とされている患者群においても血圧調節に影響していることを示す重要な研究である。現在は、これらの変異を機能亢進あるいは機能低下させる薬剤やその遺伝子発現を変えうる薬剤が新しい創薬の標的として研究されている。

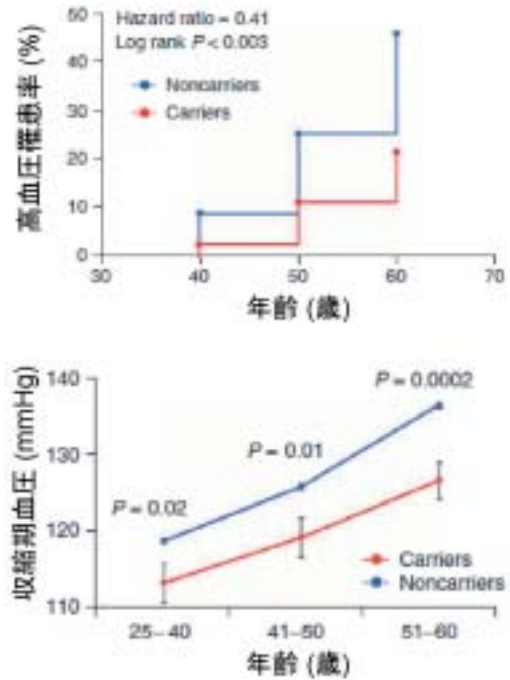


図5 . 遺伝性血圧異常症の原因遺伝子の多型と高血圧発症

単一遺伝子による遺伝性低血圧を示すギテルマン症候群の原因遺伝子であるSLC12A3、ならびに、バーター症候群の原因遺伝子であるKCNJ1とSLC12A1について、血圧低下に関連する遺伝子多型を再検索し、それらのキャリアーとノンキャリアーにわけて、経時的な高血圧発症頻度との関連(上)ならびに3つの年齢層に分けて血圧レベルとの関連(下)を比較した。いわゆるギテルマンやバーターの診断にあてはまらなくても、キャリアーの人は常にノンキャリアーの人と比較して、高血圧になりにくい。文献5から引用。

本態性高血圧の遺伝子解析

表3に、本態性高血圧の原因遺伝子をゲノムワイド関連解析(GWAS)で検索した結果のひとつを示す。これまで、多数の候補遺伝子に関する遺伝子解析がなされてきたが、最近では多くの疾患で実施されていると同様、大規模なサンプルに対する網羅的な遺伝子多型解析であるGWASが進められている。遺伝子多型をいかに網羅的に検索できるかについては技術の進歩によるところが大きい。ミレニアムプロジェクトが進められた日本における大規模な高血圧原因遺伝子検索でもいくつかの候補遺伝子が同定

表3 . 高血圧関連遺伝子座位のGWAS(ゲノムワイド関連解析)

表現型	遺伝子座
収縮期血圧	<i>ATP2B1, CYP17A1, PLEKHA7, SH2B3</i>
拡張期血圧	<i>ATP2B1, CACNB2, CSK-ULK3, SH2B3, TBX3-TBX5, ULK1</i>
高血圧	<i>ATP2B1</i>

上位10個のCHARGE SNPを、34,433人のグローバルBPgenコンソーシアムを組み込んだメタ解析で $P < 5 \times 10^{-8}$ の有意な関連を示す遺伝子座。論文²から作製。

され、機能解析が進められている。海外で実施された研究について、2008年までの成績では、統計学的に有意な高血圧関連遺伝子は見つけれなかった。しかしながら2008年に続けて複数の報告がなされた。現在、これらの遺伝子多型を示す遺伝子の同定とその機能解析が積極的に進められている。主要な方法は、遺伝子欠損マウスの作製であるが、海外においてはGWASから欠損マウス作製まで連続したプロジェクトとして進められている。遺伝子多型は、多型の存在する遺伝子自体が表現系に関係しているとは限らず、原因遺伝子の特定に時日を要するが、本態性高血圧の新しい分類となる可能性がある。ただ、一つ一つの遺伝子多系で説明できる血圧は決して大きくない。複数遺伝子の相互作用が高血圧発症に重要であるとされているが、別の大きな課題であるといえる。

高血圧と食塩過剰摂取

高血圧の成因の中で最も重要な因子が食塩過剰摂取であることは、多くの疫学研究や動物実験、降圧利尿薬の有用性が示している。疫学研究の一例であるが、図6に世界各地における疫学の共同研究であ

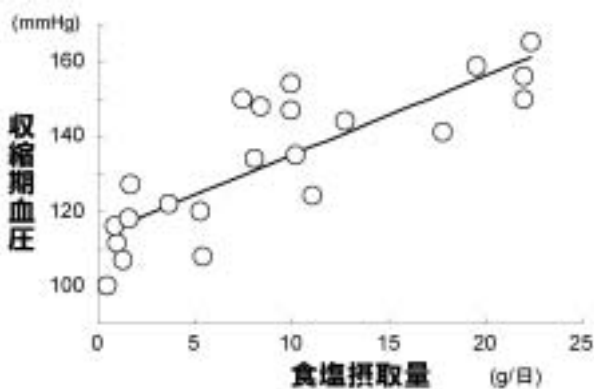


図6 . 世界各地での食塩摂取量と同地域での血圧との相関 (INTERSALT 研究) 文献⁶から改変引用。

るINTERSALT研究での尿中Na排泄量から換算した食塩摂取量と同地域での血圧との相関を示す。ある時代に一日20グラム以上の食塩を摂取していた日本のいくつかの地域でのデータも含まれている。日本における食塩の一日摂取量は、徐々に低下してきているが、それでも11~12グラムである。諸外国と比べても非常に高い値である。高血圧患者での一日塩分摂取量を6グラム未満にすることがガイドラインで勧められているが、達成がいかに困難かをうかがわせる。



図7 . 日本人の1日食塩摂取量の年次推移

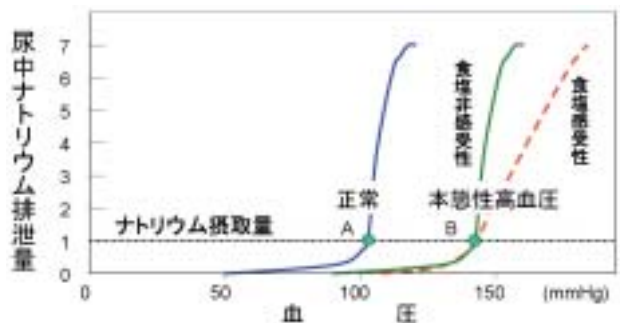


図8 . 腎臓の圧・ナトリウム利尿曲線と高血圧

同等のナトリウム利尿を得るのに高血圧患者ではより高い血圧(A-B)が必要とされる。高血圧患者の中でも食塩感受性型は、食塩負荷量が多いとその食塩を尿中に排泄するのに、食塩非感受性型と比べて更に高い血圧が必要となる。食塩感受性型では食塩摂取が増えると体液貯留につながりやすく血圧も上昇することを意味する。高血圧の成因として、出生時のネフロン数が少ない(出生時低体重など)などがあると、成長に伴い相対的なナトリウム排泄低下を引き起こし血圧上昇に作用するとされる。

何故、食塩過剰摂取が高血圧を発症させるのか、同じような食生活でも高血圧を発症する人とならない人がいるのは何故か、明確な結論が得られているわけではないが、腎臓における圧 - ナトリウム利尿曲線の右方変位が高血圧患者に認められるという事実から、高血圧患者では腎臓における Na の圧利尿に異常があるとする Guyton 博士の仮説は重要な位置を占めている。さらに、食塩過剰摂取が高血圧と関連しやすい食塩感受性という病態を説明するのにも、圧 - ナトリウム利尿曲線は有用である。出生時のネフロン数が少ないと、成長に伴い十分な Na 利尿のために圧が亢進せざるを得ないという説明は、母体内や出生直後の栄養状態が不良で十分な腎成育ができていなかった人が、成人後、通常の栄養環境下でも高血圧発症頻度が高くなるという成績と一致する。更には、この機序について、エピジェネティクスの観点からの研究も進められている。

臨床的には、現段階では降圧利尿薬が食塩過剰摂取に対する対処療法として用いられ、実際に降圧効果も優れたものを示している。新たな降圧薬開発の標的となりうることは、前述したように、遺伝性高血圧のほとんどが腎臓での Na 再吸収機構と関連していることから明らかであるが、圧 - Na 利尿曲線を左方に変異させようような観点での研究はあまり聞かれない。また、生活習慣修正が最も有効であることは言うまでもない。

圧受容器反射と高血圧

全身の血圧調節機構のなかで、瞬時に反応する圧受容器反射がある。大動脈弓や頸動脈洞に存在する圧受容器が、圧上昇に伴う血管壁伸展刺激などで活性化されると、求心性線維が中枢に信号を伝え、中枢で統合処理されて、遠心性線維である交感神経系を抑制し、副交感神経を活性化させることで血圧を低下させる方向に動く反射である(図9)。圧低下時には、逆の反応が起こる。起立直後に血圧低下とともに脳血流が低下してふらつくような病態を起立性低血圧と呼ぶが、圧受容器反射が低下していることが成因の一つである。本態性高血圧患者では、この圧受容器や中枢レベルで閾値が変化していて、持続性の血圧上昇となることが仮説として示されている。本態性高血圧の成因の証明とまではいえないが、最近の学会発表で、難治性高血圧患者の頸動脈洞に

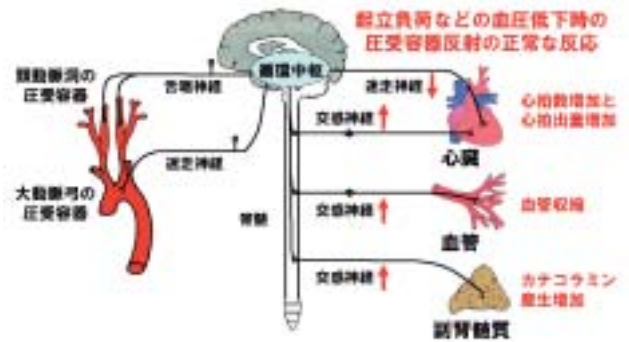


図9 . 圧受容器反射による血圧調節と高血圧

圧受容器反射が受容器や中枢レベルで閾値の変化をきたし、持続性の血圧上昇となることが高血圧の成因であるとする仮説がある。

における圧受容器を持続的に埋め込み型装置で刺激して長期の降圧効果を得ることができたと報告されている。ごく特殊なタイプの高血圧患者への適応ではあるが、新しい治療法として注目されている。

高血圧と関連する血管の器質的な形態変化

末梢血管抵抗を規定するのは、血管総数とも言うべき総末梢血管床と、末梢の血流調節に最も強く関連する細動脈の内径である。細動脈は機能的に血管収縮物質や血管拡張物質によってその内径を変化させるが、長期の圧負荷に対しては末梢の組織への圧負荷が過剰にならないように、自らの形態を変化させる。図10の血管リモデリングが最初の変化である。具体的には、血管を形成する細胞の肥大や増殖を伴わずに、配列を変えることで血管壁を厚く、血管内

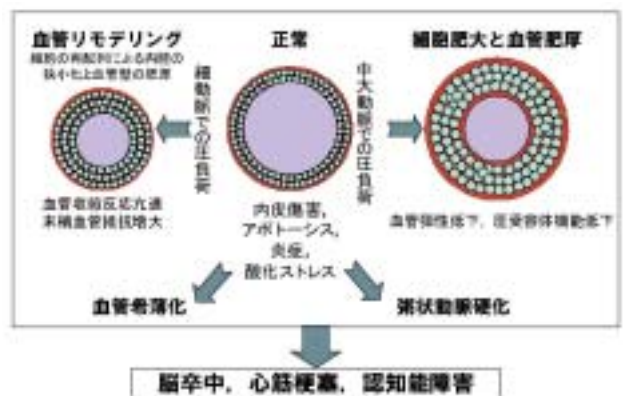


図10 . 高血圧に伴う血管の変化

正常と血管リモデリングの比較では、細胞数、細胞の大きさは同じであるが、配列の変化により血管壁肥厚と内腔狭小化が生じている。その結果、末梢の毛細血管にかかる圧負荷は軽減するが、中枢側への血管抵抗は上昇し、高血圧増悪に働く。

して明らかにされ、インスリン抵抗性が生じる機序のひとつとしてメタボリックシンドロームが重要であることが明らかとなった。メタボリックシンドロームの中でも内臓肥満が重要で、内臓肥満の構成因子である脂肪細胞の増殖と肥大化が、インスリン抵抗性だけでなく、高血圧を惹起する因子の産生亢進、高血圧に抵抗する因子の産生抑制に作用し、高血圧発症に関与する。最近では、単純な脂肪細胞の肥大化ではなく、炎症系細胞が浸潤して生じる現象であることも示されている。脂肪細胞の分化制御や機能制御、炎症機転の抑制などが肥満における高血圧の新しい創薬標的となる。特にこの分野は、高血圧だけでなく糖代謝や脂質代謝にも関係した因子を標的にしているため、薬剤の臨床応用の価値は高いといえる。

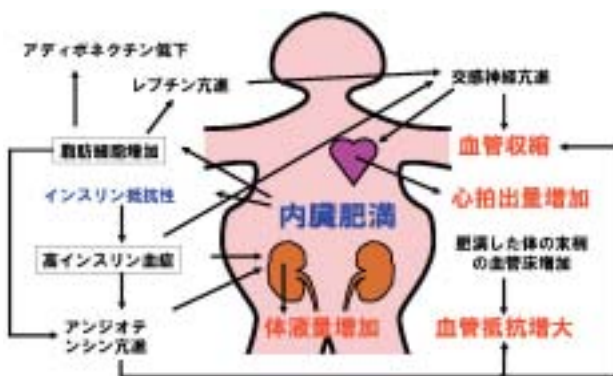


図 13 . 内臓肥満に伴う高血圧の発症・進展

おわりに

高血圧は、有効性の高い様々な薬剤の開発に成功し、治療が目覚しく進歩した疾患である。しかしながら、臨床的な面からは、まだまだ降圧目標達成率は低く、脳心血管疾患の発症抑制も目標以下である。高血圧の発症機序自体の解明が進むとともに、さらなる治療標的の発見で降圧効果が高く臓器保護効果が優れた薬剤が登場することが期待される。

参考文献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. *高血圧治療ガイドライン 2009*. ライフサイエンス出版: 東京, 2009.
2. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A *et al*. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009.
3. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; **104**(4): 545-556.
4. Matsuo A, Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Iwashima Y, Yamamoto K *et al*. G2736A polymorphism of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene predisposes to hypertension in young women. *J Hypertens* 2004; **22**(11): 2123-2127.
5. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB *et al*. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; **40**(5): 592-599.
6. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; **297**(6644): 319-328.