食塩高血圧における中枢・腎交感神経系の役割

Role of Centro-Renal Noradrenergic Systems in the Development of Salt-induced Hypertension

東京大学 第四内科
藤田 敏郎

Fourth Department of Internal Medicine University of Tokyo School of Medicine. Toshiro Fujita

血圧調節には多くの因子が関わっているが、その中でも腎性体液調節系は高血圧の発症と維持の過程に唯一無二の役割をしていると Guyton は指摘した。純粹に血管収縮のみを起こさせる原因があったとしても、直ちに圧利尿を生じることにより血圧は正常に復するという。また、圧受容器を破壊した動物では、血圧の動揺はみられるが、慢性的な高血圧をつくることはできないことから、Guyton は交感神経系の関与を否定した。しかし、神経性調節と腎性体液調節は相互依存的に重要な役割をしている。腎におけるナトリウム (Na) 排泄は神経性調節の影響下にあり、腎交感神経の亢進時には Na 排泄が低下することが知られている。一方、Dahl 食塩感受性ラットや DOCA- 食塩高血圧ラットなどの食塩感受性ラットでは、第 3 脳室前腹側部の破壊や腎除神経によって、食塩負荷による血圧上昇が抑制されることが報告されている。その結果、食塩高血圧では中枢・腎交感神経系の異常が Na 貯留を介して高血

圧をもたらしている可能性がある。我々は、食塩高血圧の発症機序における中枢・腎交感神経系の役割を明らかにする目的で以下の実験を行った。

1. 食塩高血圧における Na 排泄と中枢・腎交感神経系機能

正常ラットに食塩を負荷すると、腎血管抵抗は低下し腎血流量が増加することにより Na 利尿を生じ、体内の Na 平衡を保つ。しかし、食塩高血圧の DOCA- 食塩高血圧ラットや幼若 SHR では、食塩高血圧負荷にて腎血管抵抗は上昇し (図 1)、その結果 Na 排泄が低下し、Na 貯留を生じる¹⁾。一方、カリウムの同時投与は食塩による腎血行動態の異常を改善させ (図 1)、Na 排泄を促し、Na 貯留を抑制し、その結果血圧上昇がみられなかった。食塩高血圧の Na 排泄低下における中枢・腎交感神経系の役割について検討するため、幼若 SHR に食塩負荷を行い、視床下部と腎のノルエピネフリン (NE) turn-over を測定した。NE 合成阻害剤の α -methyl-tyrosine を静脈内に投与し、組織 NE 含量の減衰率より NE turn-over rate を計算した (図 2)²⁾。食塩負荷により WKY では腎の NE turnover は低下したが、

Effects of POTASSIUM Supplements on Renal Hemodynamics in SHR and WKY

Sato Y, Fujita T, et al. Am J Physiol (in press)

図 1 SHR と WKY における食塩負荷またはカリウムの同時投与時の腎血管抵抗の変化。WKY では食塩負荷にて腎血管抵抗は低下するが、SHR では上昇した。しかし、カリウムの同時投与により改善がみられた。(Sato Y, et al Am J Physiol 260:R21, 1991)

Steady State Kinetics to the Estimation of Tissue Norepinephrine Turnover with α -methyltyrosine (α -MT) Method

図 2 α -メチルタイロシン法による NE turnover の測定。 α -メチルタイロシンの静脈内投与により組織内カテコラミン合成が抑制され、組織内ノルエピネフリン含量の減少率より計算される。(Fujita T et al. J Clin Invest 82:993, 1988)

SHR では著明に増加した(図3)³⁾. 更に, 寒冷刺激時の NE turnover は, WKY では食塩負荷にて変化しなかったが, SHR では視床下部, 腎臓とも NE turnover は著しく亢進した(図4)³⁾. 一方, カリウムの投与は SHR にみられた食塩負荷による NE turnover の亢進を改善させた(図4). 以上より, 幼若 SHR では食塩負荷により視床下部の Noradrenergic nerve の活性を亢進させ, 更に腎交感神経の亢進を生じ, その結果 Na 貯留が起こり血圧が上昇すると考えられた. 一方, カリウムの投与はナトリウムによる中枢・腎交感神経の興奮を正常化させることにより, 血圧上昇を抑制した. 更に, 私共は

図3 食塩負荷またはカリウムの同時投与時の腎臓における NE turnover. SHR では食塩負荷にて腎 NE turnover は亢進するが, カリウムの投与により改善した. WKY では食塩やカリウムの影響はみられなかった. (Fujita T et al Hypertension 20:466, 1992)

Effects of Cold Exposure on Renal and Hypothalamic Norepinephrine Turnover of SHR

図4 SHR の寒冷刺激時における腎および視床下部の NE turnover. 腎(左)および視床下部(右)とも NE turnover は食塩負荷にて亢進するが, カリウム投与で改善した. (Fujita T et al Hypertension 20:466, 1992)

最近, 直接腎神経の活動電位を測定し, 上記の研究に一致する結果を得ている.

2. ストレスに対する尿や Na 排泄低下反応

ストレスは食事性因子とともに高血圧発症の重要な環境因子であり, 両因子は高血圧の発症に対して相加的, 相乗的に働くものと考えられる. 高血圧ラットの顔面に弱い air jet を与えると, ストレスを生じ, 腎交感神経の興奮を招く. airstress 実験を行い, 食塩高血圧ラットにおいてストレスに対する腎交感神経の反応を検討した結果, DOCA-食塩ラットでは, air stress 時に尿中 Na 排泄が著しく低下した(図5)⁴⁾. しかし, あらかじめ腎除神経を行うことにより正常化したことから, 食塩高血圧ラットではストレスに対して腎交感神経が過大反応するものと考えられた. 一方, カリウムを同時に投与させた

図5 空気ストレスに対する尿量および尿中ナトリウム排泄. DOCA-食塩ラットでは空気ストレス時に尿量および尿中ナトリウム排泄は低下するが, コントロールラットでは変化しなかった. (Sato Y, et al Am J Physiol 260: R941, 1991)

表1 食塩感受性高血圧患者における食塩負荷時の交感神経抑制反応の低下.

A Failure to Suppress Adrenergic Activity with Salt Loads in Salt-Sensitive Hypertension

1. Fujita T et al., Am J Med 69:334-344, 1980.
2. Campese VM et al., Kidney Int 21:371-378, 1982.
3. Skrabal F et al., Hypertension 6:152-158, 1984.
4. Koolen MI et al., Hypertension 6: 820-825, 1984.
5. Gill JR et al., Hypertension 11:312-319, 1988.
6. Trimarco B et al., Hypertension 18:483-493, 1991.

DOCA-食塩高血圧ラットでも過大反応は消失した。(図6)⁴⁾。これらの実験結果は、NE turnoverの結果に一致した。

3. ヒトの食塩感受性高血圧における交感神経系の役割

本態性高血圧患者を食塩感受性面より2群に分けることができる。我々はすでに、食塩感受性高血圧患者(SS)では腎Na排泄機能が低下しており、そ

図6 空気ストレス時の尿量および尿中ナトリウム排泄反応にみられる腎交感神経およびカリウム投与の影響。DOCA-食塩ラットでみられた空気ストレス時の尿中ナトリウム排泄下反応は腎交感神経又はカリウム投与にて消失した。(Sato Y. et al Am J Physiol 260: R971, 1991)

図7 食塩感受性および非感受性高血圧者における食塩負荷時の前腕(筋肉)、腹腔(肝)、腎臓の血管抵抗の変化。SSでは肝、腎の血管抵抗は食塩負荷で上昇したが、筋肉の血管抵抗は著減した。(Fujita T. et al Hypertension 16: 235, 1990)

のため食塩負荷時にNaの貯留が生じ血圧の上昇を来す。更に、そのNa排泄異常に交感神経系の不適当な亢進が関与していることを報告しており⁵⁾、これを支持する多くの研究がある(表1)。私共の報告と同様に、Campese, Skrabel, Koolen, GillらはSS患者で食塩負荷時に血漿ノルエピネフリンの抑制が十分に起こらないことを報告している。また、TrimarcoらはSS患者では心肺圧受容器反射が低下していると報告している。

心血行動態の変化をみると、SSでは著明な心拍出量の増大にもかかわらず全末梢血管抵抗は低下しなかったことから、SSでは不適当な血管抵抗の増大を生じたと考えられた。さらに、SSでは腎および肝の血管抵抗は増加したが、前腕(筋肉)血管抵抗は低下し、不均一な血管収縮反応がみられた(図7)。このような臓器循環の変化は精神的ストレス時にみられるfight and flight反応に類似していた。

以上、食塩高血圧症では体内volumeと中枢・腎交感神経系のフィードバック機構障害があるため、食塩負荷時に中枢を介する腎交感神経の抑制の欠如を生じ、その結果腎血行動態の異常を介してNa排泄が低下し、Naの貯留により高血圧をきたすと考えられる(図8)。

図8 食塩感受性高血圧症の病態生理(仮説)。

〔文 献〕

- 1) Sato Y, Ando K, Ogata E, Fujita T: High potassium diet attenuates salt-induced acceleration of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1991; **260**: R21-R26.
- 2) Fujita T, Sato Y: Hypotensive effects of taurine:

- Possible involvement of the sympathetic nervous system and endogenous opiates. *J Clin Invest* 1988; **82**:993-997.
- 3) Fujita T, Sato Y: Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension* 1992; **20**:466-472.
- 4) Sato Y, Ogata E, Fujita T: High potassium intake attenuates antinatriuretic response to air stress in DOCA-salt rats. *Am J Physiol* 1991; **260**: R941-R945.
- 5) Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 1980; **69**:334-344.
- 6) Fujita T, Ando K, Ogata E: Systemic and regional Hemodynamics in patients with salt-sensitive Hypertension. *Hypertension* 1990; **16**: 235-244.