特 集

高血圧の成立病理について

The Pathogenesis of Hypertension

増 山 善 明*

YOSHIAKI MASUYAMA, M.D.

高血圧の成立病理については今日なお不明な点が多いが、以下現在の時点での考え方、ないしは研究の方向を中心にその概略をのべてみたい。

血圧に関係する諸因子

血圧を規定する因子とその調節機構と相互の関連より、高血圧の成り立ちを考えると図1の如くなる。

どうして血圧が高いところにあるかということについては、体内で血圧を上げる化学的物質ないし血管収縮をおこさせるような血管作働性物質が新しく作られるか、生理的にあるものが増加するのではないかという考えがあり、一方、生物学的な立場から何か血管の反応が変わっていて、同じような刺激に対して普通より敏感に反応して血管が収縮するために血圧が上がるのではないかという面からの考えとがある。これを軸として、血圧ないし組織灌流 tissue perfusion に影響するものとして、血管の収縮や拡張をおこさせる化学的物質、血管の反応性、循環血液量、血管内径、血液粘稠度、心拍出量、血管弾性、血管の収縮に関係する神経系の要素があげられる。これらは単独に影響するのみでなく、相互に関連しながら1つの平衡状態 equilibrium を作っていると考えられ、これは Page のモザイク説¹⁾として知られている。

この基本的な考えは今日においても、ほぼ受け入れられているが、個々の要素の内容・軽重が多少変動している。

高血圧の成因における各因子

つぎに、高血圧の成因を考えてゆくに当たっては、個々の因子からのアプローチが行われているが、その各々についてのべてみたい。

1. 腎性因子

腎性因子については、腎性昇圧系と腎性降圧系が考えられてきた。

(1) 腎性昇圧系

腎性昇圧系のうちでは、Renin-Angiotensin 系(R-A系)が最もよく研究されてきた。しかし、この系の研究が進むとともに、高血圧自体よりもさらにひろい代謝機構に関係することが明かになっている。Renin は腎の旁系球体細胞にて産生される酵素で、血漿 globulin 中の基質に働いて Angiotensin I を作り、この decapeptide は主として肺循環にて転換酵素 converting enzyme によ

図1 血圧を規定する諸因子

* 東京大学医学部第1内科
First Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Tokyo,
[Dec. 6, 1972 受付]

て、octapeptide である Angiotensin II (AT II) に転換される。このものは血管収縮作用をもっとともに、Aldosterone 分泌を刺激し、Na 貯留をもたらし。

Renin 分泌を調節する多くの因子はなお十分に解っていないが、腎の灌流の減少はその1つである。腎灌流圧ないし腎内動脈圧が下がると、旁系球体装置と関連した圧受容体が Renin 産生を刺激する。交感神経系はこれに関与し、 β 受容体遮断剤はその分泌を抑える。また、Renin 分泌は Macula densa を介して、近位尿細管を流れる Na により影響され、一方、Aldosterone を介し、水、Na 代謝に影響し、細胞外液量をかえる。下垂体副腎系も間接的に Renin 分泌に影響する。

Renin 産生性腫瘍のごとき特殊な場合を除けば、ヒトの腎性高血圧の成因における R-A 系の一義的な役割は明かでないが、腎血管性高血圧や悪性高血圧については大きく関与すると考えられ、これらの疾患では血漿 Renin 活性が高い値を示すものが多い。実験的腎性高血圧においては、R-A 系は少なくとも高血圧を起こさせる産生機構 (production mechanism) に、その維持機構 (maintenance mechanism) におけるよりも、より重要性をもつと考えられてきた。その高血圧維持機構における役割は、その間接作用ないしは他因子との相互作用によると考えられる。

最近、Radioimmunoassay 法の応用により、Renin, AT I, AT II, さらに Aldosterone の同時測定が可能となり、Renin 基質、Converting enzyme を含め、R-A-Aldosterone 系の動態を知ることが容易となった。

さらに、腎外性 Renin, Renin-Isozyme の問題も興味をもたれており、脳・動脈壁等にもみられ²⁾³⁾、とくに脳内 Renin の問題は AT II の中枢作用と関連して高血圧の成因上からも興味のある問題である⁴⁾⁵⁾。

(2) 腎性降圧系

腎性降圧系については、腎が抗高血圧性ないし降圧性の内分泌機能をもつことも考えられてきた。腎髄質中の降圧物質の研究が進められ、Pro-

stoglandin E_2 と A_2 が髄質から分離され、血管拡張作用をもっており血圧を下げる。これらは腎内血流分布をかえ、尿細管の水、Na 排泄にも影響しうる。このものの産生部位は腎髄質の間質細胞の lipid granules であるとされている⁶⁾。この腎髄質降圧系の腎性高血圧における役割やその放出を調節するもの、昇圧系との関係などはなお明かでない。

2. 内分泌性因子

Renin-Angiotensin-Aldosterone 系に関する研究の進歩とともに、原発性アルドステロン症以外の Mineralocorticoid hypertension のあることが認識せられ、いわゆる低レニン高血圧 Hyporeninemic hypertension について興味をもたれている。Mineralocorticoid 作用をもつものとして、Aldosterone のほか、DOC (Deoxycorticosterone), Corticosterone があり、さらに 18OH-DOC も注目されている。さらに、17- α -hydroxylation deficiency Syndrome, 11- β -hydroxylation deficiency Syndrome などが解つてきたが、これらについては、内分泌性高血圧でふれられるので、省略する。本態性高血圧の15~20%が低レニン血症を示すことと関連して、これらが未知の Mineralocorticoid によるものであろうとする考えもある。

3. 神経性因子

神経性因子として、中枢、圧受容体、交感神経末梢が考えられるが、ここでは、最近注目されている脳内 catecholamine (CA) 代謝と交感神経末梢での Noradrenaline (NA) 代謝を中心にのべてみたい。圧受容体に関しては、慢性高血圧にて、圧受容体が高い血圧レベルにていわゆる Resetting の状態で働いていると考えられている。

(1) 中枢神経系の CA 代謝

最近、高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat, SHR.) を用いて、この方面の研究が行われている。SHR について、脳とくに視床下部とそれ以下の脳幹部の NA 量の低下が認められている⁷⁾⁸⁾。しかも、DOPA から Dopamine への過程に働く芳香族 アミノ酸脱炭酸酵素 (aro-

matic l-amino acid decarboxylase) 活性の低下がみられ、l-dopa の投与で脳内 CA の増量をはかると降圧ないし高血圧発症防止ができるとしている。

この中枢での NA 代謝は血圧調節に関与し、中枢での NA 欠乏が SHR の高血圧発生の原因的意義をもつと考えている。これに対してはなお異論もあるが、高血圧成因研究の1つの方向として評価されるものと思われる。

(2) 交感神経末梢での NA 代謝

交感神経末梢では図 2-a のとき径路で、NA の合成が行なわれ、貯蔵顆粒中に貯えられる。一方、ここから遊離された NA は図 2-b のごとく、①受容体 (Receptor) について収縮をおこすか、②COMT よりメチル化されて代謝をうけるか、

図 2-a 交感神経末梢での NA の合成

(Wurtman, R. J.: Catecholamines, Little, Brown & Co. Boston, 1966 より引用)

図 2-b 交感神経末梢での NA の運命

③血中に入るか、④交感神経末梢に再び取り込まれる。貯蔵 NA は MAO により酸化されて、DHMA (dihydroxy-mandelic acid) または DHPG (dihydroxy phenyl glycol) となり、さらに COMT により、VMA (vanillyl-mandelic acid) または MHPG (methoxy-hydroxy phenyl glycol) となる。

本態性高血圧患者については、 ^3H -NA や ^3H -DOPA などの静注後、 ^3H -NA とその代謝産物の血漿中の消失曲線や一定時間後の尿中排泄量を測定した成績より、上記の交感神経末梢における NA の貯蔵・取り込み・放出・再取り込み等の動態を推測した報告もあるが、血中および尿中の比放射能として測られた値から直ちに交感神経末梢での動態におきかえられないなどの問題がある。本態性高血圧では CA 排泄量に動揺があり、NA の貯蔵が小さくなっているためとする考えがある⁹⁾¹⁰⁾。 ^3H -NA でみると、貯蔵 CA の消失率が本態性高血圧やその子孫で高血圧発生前にも高く、NA の貯蔵機構の異常が考えられている。

DOCA 高血圧ラットで、NA の合成速度は正常であるが、その交替速度 (turnover rate) が増しており、したがって、交感神経末梢での貯蔵機構の障害があるため、受容体を利用される NA 量は増す結果になるとしている。このような成績は実験腎性高血圧ラットでも同様であるとするものもあるが、一方、DOCA 高血圧その他の実験高血圧で CA の交替速度の変化には否定的なものもある¹¹⁾。

SHR では心臓の NA 合成速度、交替速度は低下するが、腎臓では上昇している¹²⁾。ここでも血管壁における交感神経末梢での NA の動態をみるのに、どの組織を用いるのがよいかといった点が問題となることと、さらに細胞レベルでの代謝を考える上でもう一段方法上の進歩が必要となってくる。

4. 血管性因子

末梢抵抗の増加をきたす最終的機序は細動脈の収縮であり、高血圧の血管反応性の問題、収縮蛋白や収縮の Ca 依存性などを中心とした血管平滑

筋収縮機序の問題、血管レベルでの腎性因子と交感神経因子の相互作用、AT レセプターの問題などが注目されている。

(1) 本態性高血圧における血管反応性

本態性高血圧では、色々の刺激に対する血管反応性が一般に亢進しているとする成績が多い。寒冷昇圧試験や NA 注入に対しみられている¹³⁾。圧と血流とを同時に測定した成績でも、とくに交感神経遮断を行なっておくと、本態性高血圧では正常血圧者に比し、注入した NA に対する反応性が大きいことが示されてきた¹⁴⁾。これは指尖血流、筋血流、皮膚血行、体循環について行われてきた。また AT II に対する反応増大もみられている¹⁵⁾。Tyramine 投与による内因性 NA の分泌に対しても同様に反応亢進がみられている¹⁶⁾。これに対し、腎血管性高血圧や腎実質性高血圧ではこのような反応増加がみられないとするものも多い。

この NA の反応増加をきたす機序については、1 つには血管壁の構造上の変化、とくに壁-内腔比 (wall-lumen-ratio) による非特異的なものとする考えもあるが¹⁷⁾¹⁸⁾、本態性高血圧での血管反応増加は、血圧の高くなる以前からすでにみられていること¹⁹⁾、他の形の高血圧では著明でないことなどより、これのみでは説明しにくい。しかも、交感神経遮断によって反応亢進が著明となることなどを考え合えると、血管をとりまく生化学的变化が問題となってくる。交感神経末梢と血管平滑筋受容体を含めた CA の動態や、血管をとりまく電解質とくに Na の変化もこれに関与すると考えられる。これらが血管平滑筋収縮の一義的な役割をもつほかに、さらに他の因子を介して作用することも考えられる。

(2) 血管レベルでの AT と NA の相互作用

本態性高血圧における R-A 系の役割は直接的なものではなく、本態性高血圧では一般に血漿 Renin 活性の上昇はみられないが、R-A 系がさらに他の因子を介して関与する可能性は否定できない。とくに交感神経末梢での NA の動態や血管平滑筋の受容体の場で、AT と NA の相互作用が高

血圧の成因として関与することが考えられる。

われわれは当初各種実験高血圧の血管反応性の研究から、分離灌流標本にて、慢性腎性高血圧での NA 反応増加をみ、腎性昇圧系と交感神経系の相互作用がその 1 つの機序である可能性を考えた²⁰⁾。AT の交感神経系への作用としては、中枢神経系への作用、副腎髄質への作用、交感神経節での作用、さらに交感神経末梢での作用があり、これには、NA の放出を増強するか、NA の reuptake を抑えるか、NA の合成をますかによる増強作用が考えられてきたが、同時に血管平滑筋の受容体での相互作用を考えねばならない。ラットの後肢標本でこの点を検討してきたが²¹⁾²²⁾、ラットの後肢標本では、AT II を一定間隔で注入すると、図 3a の如く速かに tachyphylaxis が認められる。これに NA を 1 回注入すると、AT 反応が再び大きくなり、AT-tachyphylaxis の解除がみられる。しかもこれは phentolamine で α 受容体のブロックを行なつて、NA 反応を抑えたものでも、NA の AT-tachyphylaxis Reversal 作用は同様に認められる。また、図 3b に示す如く、この標本で NA 反応の一定した状態で、2ng/min 程度の subpressor dose の AT-infusion を行うと、約 30 分の time lag をへて、NA 反応は明かに増強される。これは NA 0.5 μ g、1.0 μ g のいずれも有意な増強を示す。即ち、AT の NA 反応への影響は、AT-infusion が NA 反応の増大をおこし、一方 NA の AT 反応への影響としては、NA は AT-tachyphylaxis の Reversal 作用を示す。この NA の AT-tachyphylaxis 解除作用は phentolamine にて抑えられないこと、propranolol によって影響ないこと、Adrenaline も NA と同様の作用をもつが弱いことをみた。さらに Tyramine-tachyphylaxis もこの標本でみられるが、これは NA を用いても解除されず、Tyramine-tachyphylaxis と AT-tachyphylaxis との間には cross-tachyphylaxis のないことをみている。このようなことから想定されることは、NA が AT-molecules をその Receptor-site からおいだすことで説明され、AT の α 受容体作用とは別と考えられる。

Effect of Noradrenalin on Angiotensin Tachyphylaxis (Hindlimb Preparation) Rat No. 952

図 3-a Angiotensin tachyphylaxis におよぼす Noradrenaline の影響

Effect of Angiotensin Infusion on Noradrenaline Responses (Hindlimb Preparation) Rat No. 730

図 3-b Noradrenaline 反応におよぼす Angiotensin 持続注入の影響

これら一連の実験は、実験高血圧ラットの後肢標本における血管反応性の問題から出発したものであるが、この機序が高血圧の血管反応増加にどこまで関与するかはなお明かでない。しかし、血管平滑筋の Receptor レベルでのこのような機構が高血圧の維持機構に関与する可能性がある。

(3) その他の血管性因子

さらに免疫学的方法等を用いての AT-receptor についての研究²³⁾²⁴⁾、血管平滑筋収縮について収縮蛋白やその Ca 依存性などからの研究²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾も高血圧の成因と関係して行なわれ、さらに形態学的面から組織計測的解析により高血圧の細動脈病変をみようとする試みもある²⁸⁾。

5. Na と高血圧

高血圧に関与する因子のなかで、Na が重要なものの1つと考えられてきた。ラットの実験腎性高血圧で細動脈壁の水・Na 含量の増加があり、これによつて内腔の狭細化、末梢抵抗の増加が考えられている。人および動物で高食塩食の摂取が高血圧の成因上の役割をもつことはほぼ確かといえる。これは疫学的研究や動物実験の成績よりみて明からである。とくに Dahl がラットで高食塩

食によって高血圧をおこしやすいものの継代飼育を行なつてゆくと、腎動脈狭窄による腎性高血圧も食塩高血圧をおこしやすい系でできやすいことを示しており²⁹⁾、これは食塩と高血圧の遺伝因子とを関係づけたものとして評価されている。

食塩と関係してわれわれは最近ラットで食塩負荷を行なうと正常ラットでみられる AT-tachyphylaxis がみられなくなることを報告した³⁰⁾。即ち、固形食飼育正常ラットに AT を 20ng/min あて 5 分間 infusion を繰返すと、図 4 の如く、その反応は次第に減少するが、これに飲水として 1% 食塩水を 2～4 週間与えておいたものではこの反応減少がみられない。また AT の 30 分 infusion を行った場合もこの成績は同様である。この AT-tachyphylaxis の抑制は食塩負荷による Renin 分泌の抑制も関係する可能性はあるが、食塩と高血圧の問題を考える上で興味ある成績と思われる。

3. 血圧調節機構と高血圧

Guyton は最近循環機能のコンピュータ・シミュレーションから、血圧制御機構の数学的解析を行ない興味ある見方をしている³¹⁾。図 5 の如き機構を考え、腎の水・Na クリアランスへの血圧効

Pressor Responses to Angiotensin Infusion

図 4 食塩負荷の Angiotensin 注入（5 分間注入反復 30 分持続注入）に対する反応に及ぼす影響

(腎-体液-血圧調節機構)

(長期血圧調節の決定因子)

図5 血圧調節 (Guyton, 1972)

果が血圧制御機構の基礎であるとしている。血圧の比較的わずかな増加が、水・Naの腎クリアランスの増加をきたし、水・Naの体内からの喪失を増し体液量を減少させ、血圧を正常レベルにもたらし、適当な条件下ではこの制御系が血圧をその初めのコントロール・レベルにもどす。このコントロール・レベルは2つの基本的な因子によつて決定され、1つは水・Naの摂取であり、他は血圧以外に腎の水・Naクリアランスに影響する全因子を含む腎の水・Naクリアランス機能の総和である。この基本的な血圧調節機構は水・Naの排泄が正確に摂取に等しくなければならぬことから、もし排泄が非常に少なければ、摂取にバランスするのに必要な量を腎から排泄できるように、血圧が上昇するまでは、水・Naは体内にたまってしまい、逆の場合は反対のことが起こるという考えにたっている。他の

血圧調節機構，すなわち圧受容体反射，化学受容体反射，水・Na の Aldosterone による調節，R-A 系，細胞間隙と循環血との間の液体の移動のごときものはいずれも短期の血圧調節に重要であって，血圧の長期調節には腎の水・Na クリアランスが優位となるとしている。しかし，これらの他の調節機構は水・Na 摂取排泄調節系の働きを修飾することによって，血圧の長期調節に影響している。このように腎の水・Na クリアランスが腎性高血圧の高血圧維持機構に役割をもっていることが考えられる。

ま と め

以上、高血圧の成因についてまとめると、図6のごとくなる。腎性因子、内分泌性因子、神経性因子、心血管性因子、遺伝因子などの研究が代謝面と結びついて、その相互間の関係が少しずつ明らかになってゆき、そこに一元的な方向を見出してゆこうとしている。現状ではなお多くの仮説を含んでいるが、Naを中心とした代謝性因子、R-A系を中心とした腎性昇圧系、それと腎性降圧系、

図6 高血圧の成因

さらに腎の水・Na 排泄, 中枢神経系の CA 代謝と交感神経末梢の NA 貯蔵機構と末梢血管平滑筋の受容体との関係を含めた神経性・血管性因子などが相互作用をもちつつ, 高血圧の成因に関与していると考えられる。さらに遺伝・環境因子がこれらのいずれにも影響を与えている。

文 献

- 1) Page, I.H. : The mosaic theory of hypertension. Essential Hypertension, An International Symposium, p. 3, Springer-Verlag, Bern, 1960.
- 2) Ganten, D. et al : An intrinsic renin-angiotensin system in the brain, Hypertension'72 (ed. by Genest, J.) p. 423, Springer-Verlag, Berlin, 1972.
- 3) Hayduk, K. et al : Arterial and urinary renin activity, Hypertension'72. p. 435, 1972.
- 4) Minnichi, J. L. et al : Subcellular localization of cerebral renin-like activity, Hypertension '72. p. 432, 1972.
- 5) Ferrario, C.M., Gildenberg, P. L. & McCubbin, J. W. : Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. Circulation Res. **30**, 257, 1972.
- 6) Tobian, L. Jr. & Azar, S : Antihypertensive action of the renal papilla. Hypertension '72. p. 393, 1972.
- 7) Sjoerdsma, A. : Catecholamine metabolism in spontaneously hypertensive rats. Spontaneous Hypertension. Its Pathogenesis and Complications (ed. by Okamoto, K.) p. 29. Igakushoin Ltd., Tokyo, 1972.
- 8) 田部井 亮 : 高血圧自然発症ラットにおけるカテコールアミン代謝, 臨床科学, **8**, 1023, 1972.
- 9) Gitlow, S. E., Mendlowitz, M. et al : Pharmacology and metabolism of norepinephrine in patients with essential hypertension. J. Clin. Invest. **43**, 2009, 1964.
- 10) Doyle, A. E. & Fraser, J. R. E. : Plasma clearance of dl- β -³H norepinephrine in normal human subjects and patients with essential hypertension Lancet **2**, 509, 1961.
- 11) Louis, W. J. : Turnover of catecholamines in experimental hypertension. Circulation Res. **26**~**27** (Suppl. II), 49, 1970.
- 12) Yamori, Y. : Organ difference of catecholamine metabolism in spontaneously hypertensive rats. Spontaneous Hypertension. Its Pathogenesis and Complications. p. 59. Igakushoin Ltd., Tokyo, 1972.
- 13) Doyle, A. E., Fraser, J. R. E. & Marshall, R. J. : Reactivity of forearm vessels to vasoconstrictive substances in hypertensive and normotensive subjects. Clin. Sci. **18**, 441, 1959.
- 14) Gombos, E. A. et al : Reactivity of renal systemic circulation to vasoconstrictor substances in normotensive and hypertensive subjects. J. Clin. Invest. **41**, 203, 1962.
- 15) Mendlowiz, M. et al. : Reactivity of the digital blood vessels to angiotensin II in normotensive and hypertensive subjects. Am. Heart J. **62**, 221, 1961.
- 16) Mendlowiz, M. & Naftchi, N. E. : Digital vascular reactivity to tyramine in normotensive and hypertensive subjects. Fed. Proc. **25**, 625, 1966.
- 17) Redleaf, P. O. & Tobian, L. : Question of hyperresponsiveness in hypertension. Circulation Res. **6**, 185, 1958.
- 18) Folkow, B. et al : The importance of adaptive changes in vascular design for the establishment and maintenance of primary hypertension, as studied in man and spontaneously hypertensive rats. Spontaneous Hypertension. Its Pathogenesis and Complications p. 103. Igakushoin Ltd., Tokyo, 1972.
- 19) Doyle, A. E. & Fraser, J. R. E. : Vascular reactivity in hypertension. Circulation Res. **9**, 755, 1961.
- 20) 増山善明 : 血圧上昇における神経性因子一とくに神経体液性刺激に対する血管反応性と腎性体液性因子の相関, 最新医学, **19**, 2862, 1964.
- 21) Sato, R. & Masuyama, Y. : Interaction of angiotensin and noradrenaline in rat's hindlimb preparation. A possible mechanism of the experimental renal hypertension. Jap. Circulation J. **35**,

- 505, 1971.
- 22) Sato, R. & Masuyama, Y.: Interaction of angiotensin and noradrenaline in rat's hindlimb preparation. *Jap. Circulation J.* **36**, 595, 1972.
- 23) Meyer, P. et al: Angiotensin receptors in smooth muscle cells. *Hypertension* '72, p.495, 1972.
- 24) Goodfriend, T.L. et al.: Clinical and conceptual uses of angiotensin receptors. *Hypertension* '72. p.549, 1972.
- 25) Shibata, N. et al: A consideration of a mechanism of hypertension through effects of ions upon the contractility. Arterial tissue and its contractile protein. *Jap. Circulation J.* **36**, 589, 1972.
- 26) Uchida, E.: Isolated perfused resistance vessels and myogenic tone. *Jap. Circulation J.* **36**, 589, 1972.
- 27) Holloway, E. et al: Calcium dependence of vascular smooth muscle from normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* '72 p.400. 1972.
- 28) Suwa, N. & Takahashi, T.: Morphological and morphometrical analysis of circulation in hypertension and ischemic kidney. Urban & Schwarzenberg, München, 1971.
- 29) Dahl, L.K., Heine, M. & Tassinari, L.: Effect of chronic excess salt ingestion: Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J. Exp. Med.* **115**, 1173, 1962.
- 30) 佐藤利平・増山善明他: Angiotensin の脈管作用 (第5報) 白鼠におけるATの昇圧反応とくに Tachyphylaxis に対する食塩負荷の影響について, *Jap. Circulation J.* **36** (Suppl.), 115, 1972.
- 31) Guyton, A.C. et al: Arterial pressure regulation overriding dominance of the kidneys in long-term regulation in hypertension. *Am. J. Med.* **52**, 584, 1972.