

5

特集 メタボリックシンドローム Up to Date

メタボリックシンドロームと高血圧

市原淳弘¹⁾，伊藤 裕²⁾

1) 慶應義塾大学 医学部 抗加齢内分泌学講座・腎臓内分泌代謝内科 准教授

2) 慶應義塾大学 医学部 抗加齢内分泌学講座・腎臓内分泌代謝内科 教授

高血圧はメタボリックシンドロームのなかで最も頻度の高い構成要素であり，日本人を対象にした調査研究においても，内臓肥満のある人の高血圧合併頻度はない人に比べて2.33倍高く，現在内臓肥満がある人の約半数に高血圧の合併がみられることが判明している¹⁾。メタボリックシンドロームにおいては，高血圧がなくても左室肥大，動脈柔軟性低下，尿蛋白の上昇の発症頻度は高いが，高血圧を合併するとそれらの頻度はさらに上昇するため²⁾，メタボリックシンドロームにおいて高血圧発症のメカニズムを理解し，予防と治療に役立てることは大切である。

一般に，メタボリックシンドロームの構成要素は互いに影響を及ぼしあい，ひとつの構成要素の異常が他の構成要素の異常の原因や結果となることが知られている。とくに肥満とインスリン抵抗性は以前から高血圧の発症要因と考えられてきたが，その詳細なメカニズムについてはいまだ十分に解明されていない。本稿では，高血圧の成因としての内皮障害と腎ナトリウム排泄異常に焦点を当て，肥満やインスリン抵抗性状態がそれらに影響を及ぼすメカニズムについて解説する(図1)。

交感神経系

交感神経系の活動亢進は肥満患者に一般的な特徴であり，メタボリックシンドロームにおける高血圧合併に重要に関与すると考えられる。痩せた人に比べて肥満者では，血漿ノルエピネフリン濃度の上昇，末梢組織におけるノルエピネフリン代謝回転の亢進，筋肉交換神経活動の増加が観察されている³⁾。また，交換神経活動の亢進は皮下脂肪型肥満よりも内臓脂肪型肥満で顕著である⁴⁾。メタボリックシンドロームにおける長期にわたる交換神経活動の亢進は，腎尿細管におけるナトリウムの再吸収亢進，全身血管の収縮，血管柔軟性の低下を招く動脈のリモデリングを介して血圧を上昇させることが

考えられている。しかし，メタボリックシンドロームにおいてなぜ交換神経活動が亢進するのかについては十分に解明されてはおらず，多因子の関連が推測されている。たとえば，肥満は圧受容体反射の障害を伴うため基本的には交感神経トヌスを抑制させるが⁵⁾，肥満に伴う選択的レプチン抵抗性⁵⁾，高インスリン血症⁶⁾，循環血中における遊離脂肪酸の増加⁷⁾，グレリン⁸⁾やアディポネクチンの低下⁹⁾のすべてが交感神経刺激作用を有するため，結果として交感神経活動は亢進する。さらに，メタボリックシンドロームで観察されるレニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性化や内皮機能障害も，交感神経系を刺激する。アンジオテンシンIIは交感神経末端からのノルエピネフリン分泌を亢進させ，内皮機能障害によって交感神経トヌスに対して抑制的に働く一酸化窒素が低下するため，結果として交感神経が亢進する。

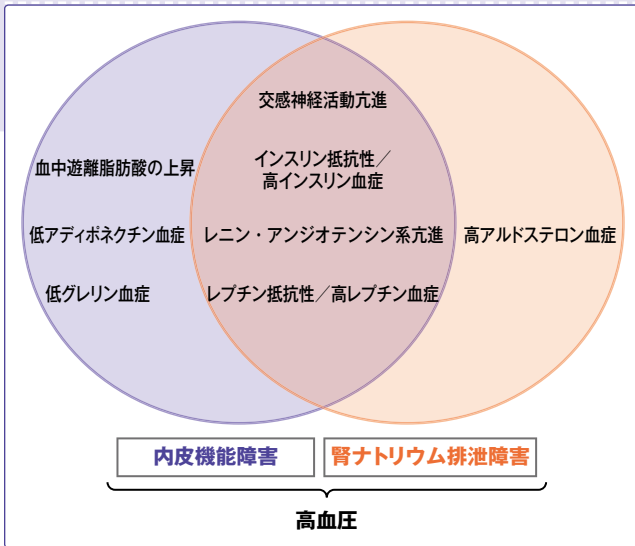


図1 メタボリックシンドロームにおける血圧上昇に関する機構

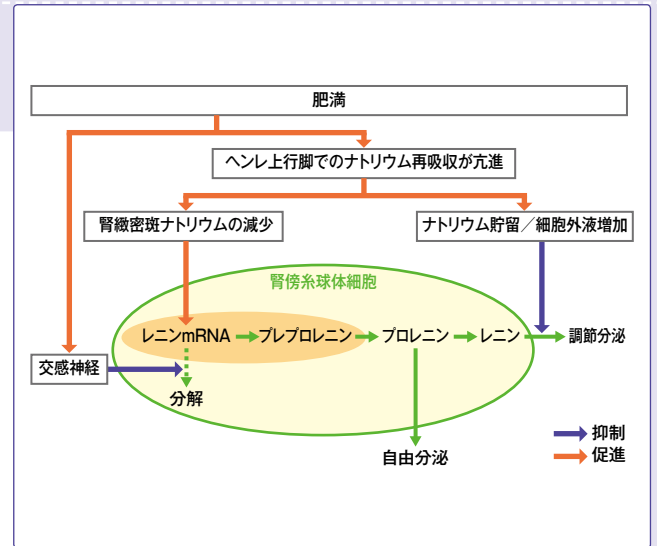


図2 肥満におけるレニン/プロレニンの産生・分泌

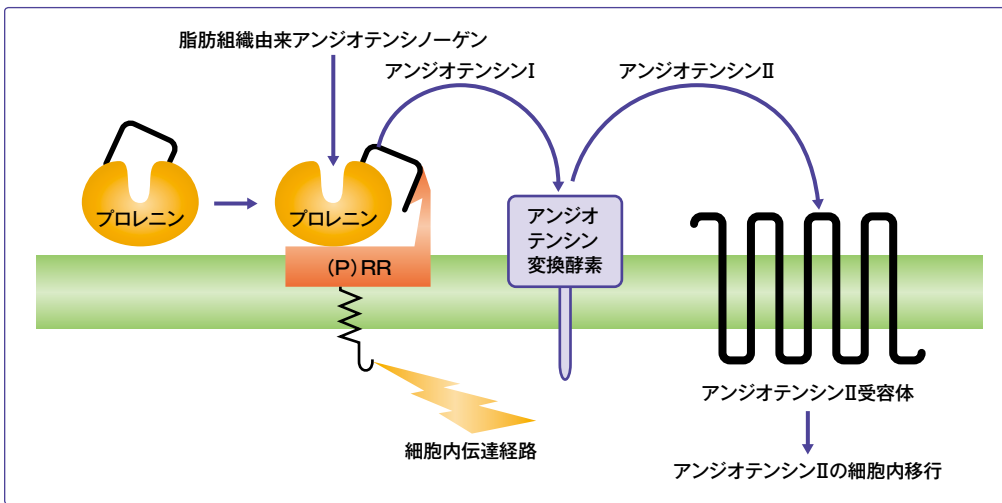


図3 (プロ)レニン受容体((P)RR)によるプロレニンの活性化

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

メタボリックシンドローム患者ではRAS活性の亢進が認められる。RAS活性亢進の原因として、次のメカニズムが考えられている。肥満によってヘンレ上行脚でのナトリウム再吸収が亢進する結果、腎緻密斑に到達するナトリウムが減少して傍系球体細胞におけるレニンmRNA発現が亢進し、かつ腎交感神経活動の亢進によりレニンmRNAの半減期が延長することによって、レニンの前駆体であるプロレニンやレニンの産生量が増加する。しかし、肥満に伴うナトリウム貯留と細胞外液量の増加によって、腎臓からのレニンの分泌は抑制される。一方、

傍系球体細胞からのプロレニン分泌は調節を受けることなく自由に exocytosis されるため、糖尿病病態で顕著であるように血漿プロレニン濃度は上昇傾向を示すと考えられる(図2)。プロレニンは組織に存在する(プロ)レニン受容体と結合して立体構造変化し、プロレニンのままレニン活性(アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIを産生させる能力)を発揮する(図3)¹⁰⁾。さらに脂肪組織からはアンジオテンシノーゲンが産生され循環血液中に供給されているが、肥満においてはその産生量が増加することが示唆されている。その結果、全身組織においてアンジオテンシンIの産生が増加し、組織アンジオテンシン変換酵素やキマーゼによって組織アンジオテンシンII産生増加に帰着する。アンジオテンシンIIは、腎尿細管におけるナトリウム再吸収を亢進させたり