

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血压 (2001.06) 8巻6号:630～633.

【肥満と高血圧】  
肥満を伴った高血圧の病態

平山智也, 菊池健次郎

# 特集

## 肥満と高血圧

# 肥満を伴った高血圧の病態

平山智也 菊池健次郎

旭川医科大学 第1内科

- ◇ 肥満は高血圧発症の主要な危険因子の一つである。肥満を伴う高血圧の発症機序には、交感神経活性の亢進、高インスリン血症あるいは腎ドパミン活性の低下に由来する腎  $\text{Na}^+$ 排泄能の低下、一酸化窒素 (NO) を介した血管拡張作用の減弱、血管作動物質に対する血管収縮反応の亢進などが関与することが示唆されている。

### はじめに

肥満は高血圧ならびに心血管病発症の主要な危険因子の一つであり、内臓脂肪型肥満、たとえば、男性でウエスト 100 cm 以上は、脂質代謝や血漿インスリン分泌異常と密接に関連する<sup>1)</sup>とされている。筆者ら<sup>2)</sup>の高血圧患者での成績では、body mass index (BMI) は平均血圧値 (MAP) と有意な正相関を示し (図 1)、高血圧治療に要する医療費は BMI に比例するという<sup>3)</sup>。また、高血圧患者における体重減量治療により血圧が有意に低下することが大規模臨床試験<sup>4)</sup>により明示されており、肥満と高血圧は、きわめて密接な関連を有すると考えられる。

本稿では、肥満を伴った高血圧の病態について概説する。

### 1. 肥満と交感神経系活性

動物実験においては、食事摂取は交感神経活性を増大、断食はそれを減弱させる<sup>5)6)</sup>。ヒトでの肥満者では、殊に

インスリン抵抗性の存在下では、脂肪細胞でのレプチン産生の増大を介する高インスリン血症、高レプチン血症が中枢神経系に作用して、交感神経の緊張を高める可能性が論議されている。Troisi ら<sup>7)</sup>の検討では、高インスリ

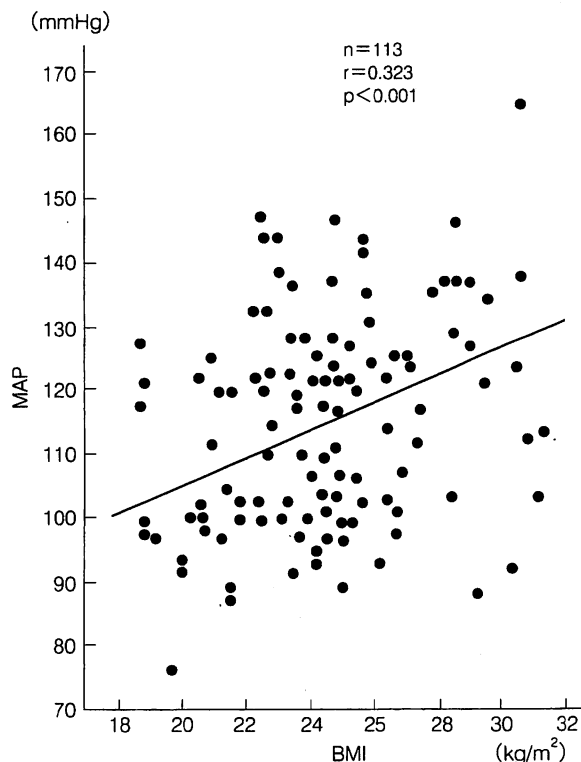


図 1. BMI と MAP の関係 (Kikuchi K *et al.*, 1988<sup>2)</sup>より引用)

#### KEY WORD

肥満, 高血圧, 高インスリン血症, 腎ドパミン活性, 一酸化窒素 (NO)

ン血症を呈する高血圧患者において、BMIと24時間尿中ノルエピネフリン排泄量とのあいだには有意な正相関の存在することが指摘されている。これらの成績は、いずれもインスリン抵抗性を有する肥満高血圧患者における交感神経活性の増大を強く指示している。また、インスリン抵抗性の改善に $\alpha_1$ 遮断薬が有用であることから、インスリン抵抗性発現の機序に交感神経活性の増大が一部関与しているものと推察される。インスリン抵抗性を有する肥満高血圧患者における交感神経活性増大の機序については、当初は高インスリン血症自体の関与が指摘された。しかし、正常血圧ラットやヒトにインスリンを持続あるいは反復注射しても血圧やノルエピネフリン値が上昇しないこと、インスリンノーマ患者においても血圧の上昇は通常認めないことから、高インスリン血症の直接的な関与は否定的で、最近では高レプチン血症の関与が有力視されている。

## 2. 肥満と腎Na排泄能

前述したごとく、肥満高血圧患者では高インスリン血症を呈することが多く、また、インスリンは、腎臓尿細管での $\text{Na}^+$ 再吸収を高めることが知られている。また、Kikuchiら<sup>2)</sup>、および山地ら<sup>8)</sup>は、肥満を伴う高血圧患者では、腎ドパミン活性の低下に起因する腎 $\text{Na}^+$ 排泄能の低下(図2)、細胞外液量、体内Na量の増大を報告しており、これらの機序が高血圧発症の病態に寄与するものと考えられる(図3)。

## 3. 肥満と血管反応性

インスリン自体は、Na, K ATPase活性の増大や一酸化窒素(NO)産生を介した血管拡張作用を有しているが、インスリン抵抗症候群では、血管内皮障害によりこの作用が減弱する可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。また、インスリン抵抗性を有するZucker肥満ラットの動脈では、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルアゴニストや、種々の血管作動物質に対する血管収縮反応が亢進していることが報告されている<sup>10)</sup>。したがって、前述した高レプチン血症と関連する交感神経活性の亢進に加え、高インスリン血症とも関連す

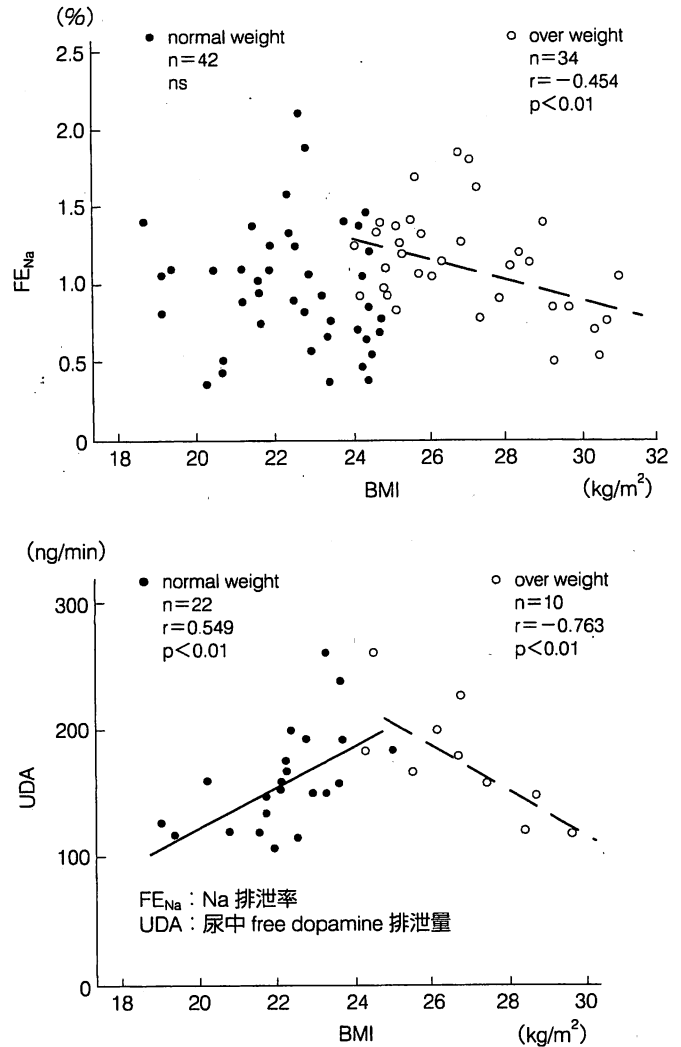


図2. BMIとFE<sub>Na</sub>, UDAとの関係 (Kikuchi K *et al*, 1988<sup>2)</sup>より引用)

る血管収縮能の亢進が肥満高血圧患者における高血圧の発症機序に関与していることが強く示唆される。

## 4. 肥満とレニン・アンジオテンシン系

肥満高血圧患者では血漿レニン活性や血漿アルドステロン濃度の上昇が指摘されているが、これは交感神経活性の増大に由来すると考えられている。しかし、肥満におけるインスリン抵抗性の発現機序の一つにアンジオテンシンII(A II)が関与する<sup>11)</sup>ことが指摘されている。それによると、A IIは、血管平滑筋におけるインスリン受容体 $\beta$ サブユニットやインスリン受容体基質(IRS-1)の

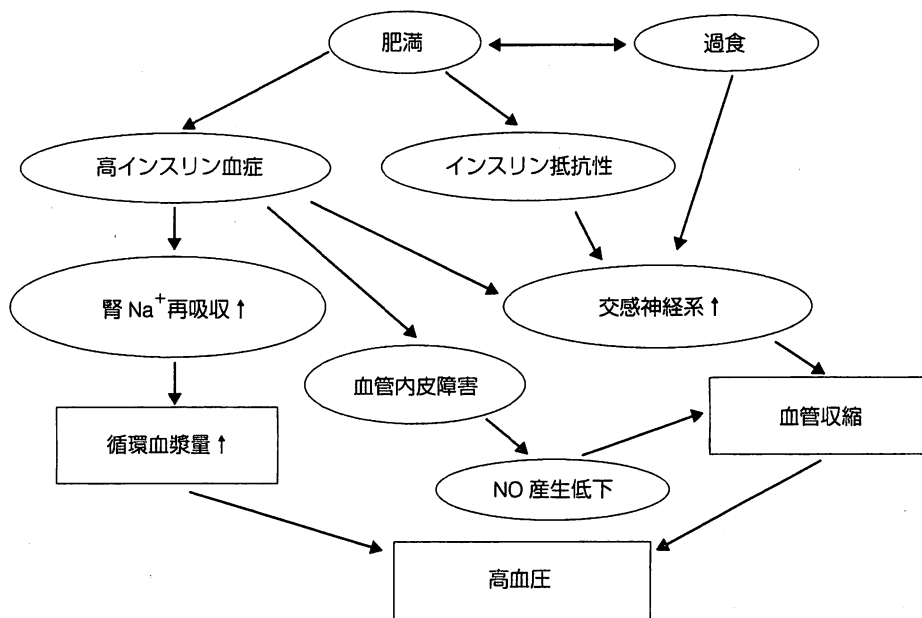


図 3. 肥満による高血圧発症機序 (仮説)

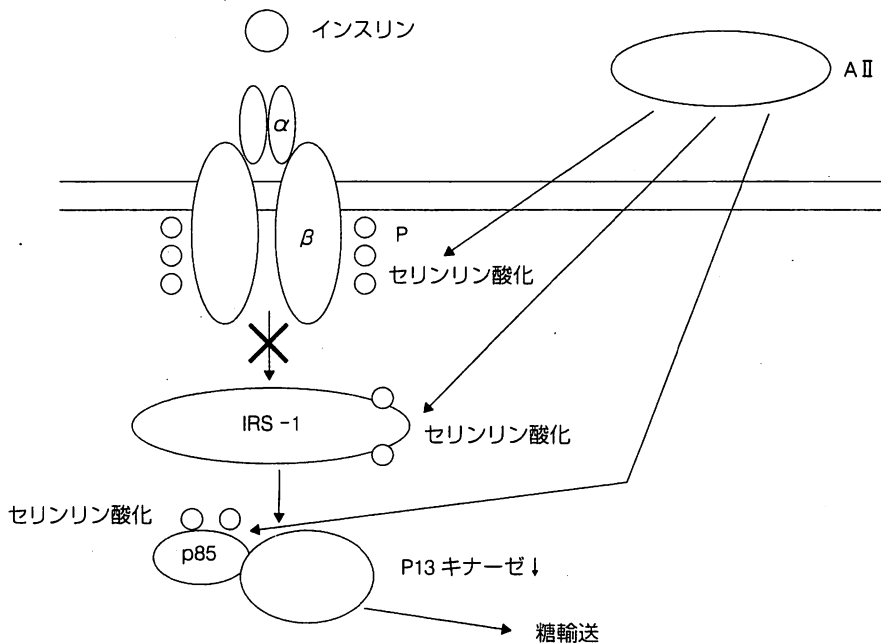


図 4. インスリンの細胞内情報伝達に及ぼす AII の作用

セリンリン酸化を増加させ、インスリン受容体  $\beta$  サブユニットと IRS-1 の結合を阻害し、P 13 キナーゼの p 85 のセリンリン酸化を増加させることにより、P 13 キナーゼの活性を低下させる (図 4)。この結果、インスリン抵抗性が惹起すると考えられ、臨床的にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や A II 受容体拮抗薬がインスリン

感受性を改善する成績とも矛盾しない。

### おわりに

肥満を伴う高血圧の病態について概説した。肥満を伴う高血圧の発症機序には、交感神経活性の亢進、高イン

スリン血症あるいは腎ドパミン活性の低下に由来する腎Na<sup>+</sup>排泄能の低下, 一酸化窒素(NO)を介した血管拡張作用の減弱, 血管作動物質に対する血管収縮反応の亢進などが関与することが示唆されている。インスリン抵抗性惹起の機序には, 交感神経活性亢進に加え, A IIによる血管平滑筋におけるインスリン受容体βサブユニットとIRS-1の結合の障害の関与が想定されている。

## 文献

- 1) Pouliot MC *et al* : *Am J Cardiol* **73** : 460, 1994
- 2) Kikuchi K *et al* : *Am J Hypertens* **1** : 31, 1988
- 3) Quesenberry CP Jr *et al* : *Arch Intern Med* **158** : 466, 1998
- 4) The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group : *Arch Intern Med* **157** : 657, 1997
- 5) Young JB *et al* : *Science* **196** : 1473, 1977
- 6) Young JB *et al* : *Nature* **269** : 615, 1977
- 7) Troisi RJ *et al* : *Hypertension* **17** : 669, 1991
- 8) 山地泉ほか : 札幌医誌 **59** : 25, 1990
- 9) Jonathan HP *et al* : *Diabetes* **46** (suppl 2) : S 9, 1997
- 10) 大内尉義ほか : 臨床科学 **29** : 485, 1993
- 11) Folli F *et al* : *J Clin Invest* **100** : 2158, 1997