

AMCoR

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

血压 (2000.02) 7巻2号:125～131.

【食塩感受性高血圧】
食塩感受性と心肥大

羽根田俊, 秋田信之, 高橋文彦, 菊池健次郎

食塩感受性と心肥大

羽根田 俊 秋田信之 高橋文彦 菊池健次郎

旭川医科大学 第1内科

本態性高血圧症中の食塩感受性高血圧患者の頻度は、欧米人に比し日本人で多い。しかし、その心肥大形成の機序や降圧薬による退縮効果などについてはほとんど検討されていない。一方、食塩感受性高血圧の動物モデルとして Dahl ラットが知られている。このモデルラットを用い食塩感受性高血圧に伴う心肥大について多くの研究がおこなわれ、心筋収縮力の低下、心筋エネルギー効率の低下などを伴うことが明らかにされている。しかし、それらの機序、病態および治療薬の効果などについて検討した報告は少なく、一致した成績は得られておらず、今後、食塩感受性高血圧患者における検討が必要と考えられる。

キーワード

食塩感受性、心肥大、Dahl ラット、マグネシウム、降圧薬

●はじめに

食塩感受性高血圧患者の成因や病態については、腎ドパミン産生の低下^{1)~3)}などに由来する腎ナトリウム (Na) 排泄能の減弱に起因する体液量の増大⁴⁾、循環血中レニン・アンジオテンシン (RA) 系や交感神経系の活性低下⁵⁾、昇圧物質に対する昇圧反応性の増大⁶⁾⁷⁾、腎血管抵抗の増大を伴う糸球体内圧の上昇⁸⁾などが報告されている。しかし、臨床的に食塩感受性高血圧患者における心肥大形成の機序や降圧薬による退縮効果などについて検討した報告はほとんどない。一方、動物実験上、食塩感受性高血圧のモデル動物として Dahl ラット⁹⁾を用いて、食塩感受性高血圧に伴う心肥大について多くの研究がおこなわれている。

そこで、本稿では、Dahl ラットにおける心肥大に関するいくつかの成績についてわれわれの成績を交えて概説する。

① 食塩感受性高血圧における心肥大

Inoko ら¹⁰⁾は、Dahl 食塩感受性 (Dahl S) ラットと Dahl 食塩抵抗性 (Dahl R) ラットを用いて、食塩感受性高血圧における心肥大について検討した。その結果、Dahl S ラットに6週齢の時点から8%食塩食を開始すると、血圧はその直後からすみやかに上昇し、12週齢以降では220~230 mmHg に維持された (図1)¹⁰⁾。一方、Dahl R ラットや0.3%食塩食を継続した Dahl S ラットでは、血圧上昇は認められなかった (図1)¹⁰⁾。その際の左室重量/体重比は、8%食塩食下では Dahl S ラットで Dahl R ラットに比し、11週齢の時点で1.4倍、18週齢の時点で2.2倍に有意に増加していた (図1)¹⁰⁾。これらの成績は、Dahl S ラットでは食塩負荷による血圧上昇とともに著明な左室肥大を呈することを示唆している。

Inoko ら¹¹⁾は11週齢、18週齢の時点で経胸壁心エコー図を施行し、心機能を評価した。その結

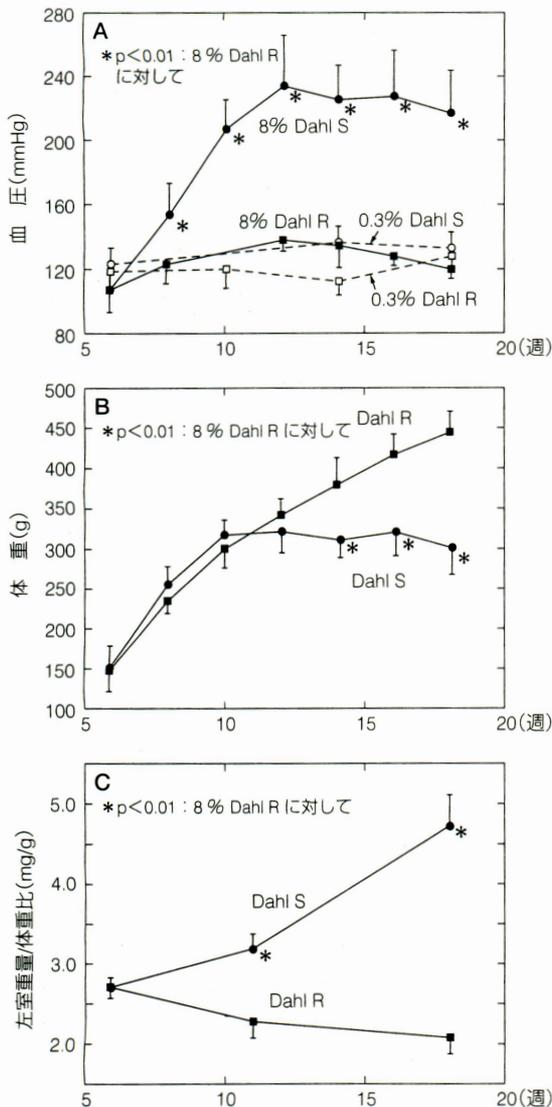


図 1. Dahl ラットにおける血圧, 体重および左室重量/体重比の推移 (Inoko M *et al*, 1994¹⁰ より改変引用)

果, 8%食塩食を負荷した Dahl S ラットでは Dahl R ラットに比し, 11 週齢の時点では左室拡張末期径の変化を伴わない左室後壁厚の肥厚, つまり求心性左室肥大を生じ, 左室拡張能が低下することを示した(図 2)。一方, 18 週齢の時点では左室後壁厚は正常化し, 左室内径短縮率, つまり収縮能は低下, 左室拡張期径は拡張増大し, 壁応力の増加がみられた。これらの所見は, 高血圧の持続は

まず代償性左室肥大を生じ, ついで代償機転の破綻を介して左心不全への進展をもたらすことを示唆している。さらに, 左室乳頭筋の等尺性収縮実験において, 心不全期 (18 週齢) における断面積あたりの最大発生張力は, Dahl S ラットでは Dahl R ラットに比し著明に低下していた。また, Dahl S ラットの経過をとおして, カルシウム (Ca) による陽性変力作用は有意な変化を示さないが, イソプロテレンールに対する陽性変力作用は心肥大期 (11 週齢) からすでに減弱しており, 心不全期には消失してしまうことが明らかにされた (図 3)¹⁰。

② 肥大心の心筋エネルギー代謝動態とマグネシウム

筆者ら¹²⁾は, Dahl S ラットにおける肥大心の心周期内心筋エネルギー代謝動態および虚血再灌流における代謝変化を³¹P-NMR 法を用いて検討した。Dahl S ラットに 5 週齢の時点から 8%食塩食を開始すると, 4 週後 (9 週齢) に血圧の上昇と心重量/体重比の増加が認められた (図 4)。つぎに, これらラットの摘出心を Langendorff 法にて灌流し, NMR スペクトルを観察した。その結果, ATP などの高エネルギーリン酸化合物の心周期内最大変動幅は 8%食塩群が 0.3%食塩群に比し有意に大であること, さらに 8%食塩群では ATP レベルが虚血時に著明に低下し, かつ, 再灌流時の回復が遅延することが確認された (図 5)。

一方, マグネシウム (Mg) は天然の Ca 拮抗物質で, かつ, また, Na, K-ATPase, Ca-ATPase, フリーラジカル消去酵素である superoxidisedismutase (SOD), アデノシン産生酵素 5'nucleotidase など, 多くの酵素の co-factor であることが知られている。そして Mg 代謝は, 高血圧をはじめとして各種循環器疾患の成因や病態形成に大きく寄与すると考えられている¹³⁾¹⁴⁾。そこで, 前述の Dahl S ラットに 8%食塩食と同時にアスパラギン酸 Mg (15.4 g/l) を含む飲料水を飲水させると, 高塩食による血圧の上昇と心重量/体重比

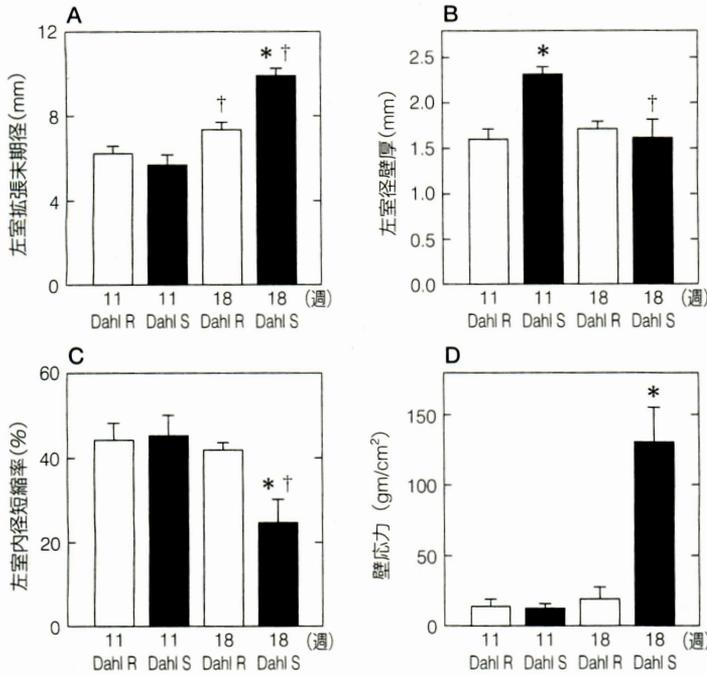


図 2. Dahl ラットにおける左室拡張末期径, 左室後壁厚, 左室内径短縮率, 壁応力 (Inoko M *et al*, 1995¹¹⁾より改変引用)
 * $p < 0.01$: 同週齢の Dahl R に対して, † $p < 0.01$: 各群の 11 週齢に対して

の増加が抑制され (図 4), さらに高エネルギーリン化合物の心周期内最大変動幅や虚血再灌流時の回復遷延が有意改善された (図 5)¹²⁾.

この Mg 慢性投与による心肥大形成の抑制効果や心筋エネルギー効率の改善効果には, Na 利尿効果, 血管反応性の改善効果¹⁵⁾などに起因する血圧低下による後負荷の軽減や Mg の心筋に対する直接作用などが関与すると考えられる。

③ 心肥大の退縮と各種降圧薬

石光ら¹⁶⁾は, 6 週齢の Dahl S ラットに食塩負荷と同時に利尿薬トリクロルメチアジド (2 mg/kg/日) を, あるいは β 遮断薬ビソプロロール (5~20 mg/kg/日), Ca 拮抗薬ニソルジピン (5~10 mg/kg/日), アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬エナラプリル (5~10 mg/kg/日) を, トリクロルメチアジドの降圧効果と同等になるように用量

を調節しながら 12 週間投与した. その結果, これら 4 薬剤は Dahl S ラットにおける高塩食による血圧上昇を同程度抑制し (図 6), さらに心重量/体重比の増加と大動脈壁重量の増加も同程度抑制することを示した (表 1).

矢岡ら¹⁷⁾は, 10 週齢の Dahl S ラットに食塩負荷と同時に ACE 阻害薬キナプリル (10 mg/kg/日) あるいはエナラプリル (10 mg/kg/日) を 10 週間投与した. そして, 両薬剤が高塩食による血圧の上昇と心重量/体重比の増加を有意に抑制し (図 7), さらに顕著な延命効果を発揮することを指摘している. 一方, Sugimoto ら¹⁸⁾は, 4 週齢の Dahl S ラットに対する食塩負荷とアンジオテンシン II (A II) タイプ 1 (AT₁) 受容体拮抗薬ロサルタン (30 あるいは 100 mg/kg/日) の 7 週間同時投与では, 高塩食による血圧上昇の抑制は高用量でのみ認められたが, 心重量/体重比の増加の抑制は低,

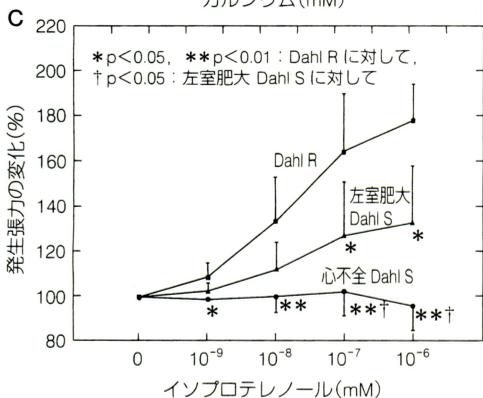
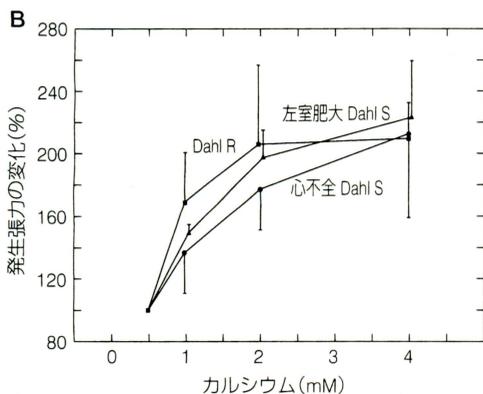
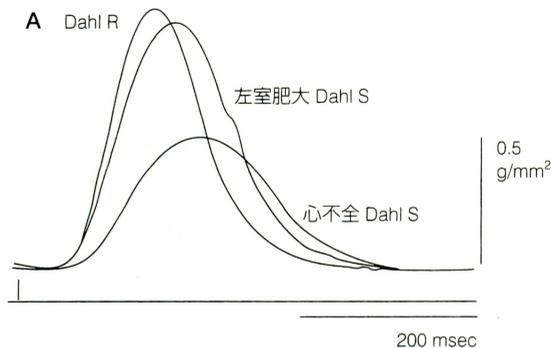


図 3. Dahl ラットにおける摘出左室乳頭筋の等尺収縮曲線、カルシウム濃度反応曲線、イソプロテノール反応曲線 (Inoko M *et al*, 1994¹⁰)より改変引用)

高の両用量のいずれにおいても認められなかったと報告している。さらに、Sugimoto ら¹⁹⁾は、12 週齢の Dahl S ラットに、①食塩負荷 3 週後に AT₁ 受容体拮抗薬カンデサルタン (3 mg/kg/日) あるいは ACE 阻害薬エナラプリル (30 mg/kg/日) を 6 週間投与、②食塩負荷 8 週後に食塩負荷中止と

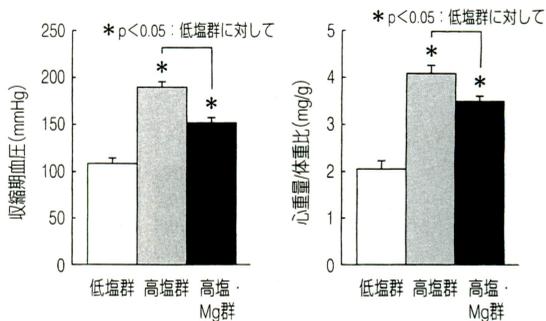


図 4. Dahl ラットにおけるマグネシウム慢性投与による血圧および左室重量/体重比の変化 (秋田信之ほか, 1997¹²)より改変引用)

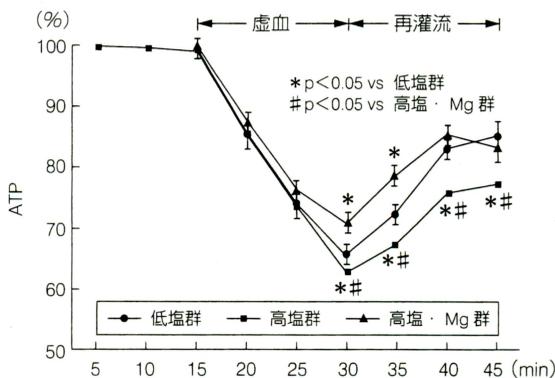


図 5. Dahl ラットにおけるマグネシウム慢性投与による虚血再灌流時の ATP レベルの経時的変化 (秋田信之ほか, 1997¹²)より改変引用)

同時に前述の両薬剤を 5 週間投与した。その結果、両薬剤は Dahl S ラットにおける高塩食による血圧の上昇と心重量/体重比の増加を抑制しないが (図 8)、両薬剤は食塩負荷の解除による血圧の低下作用と心重量/体重比の減少作用を増強させること (図 9) が示された。以上のように、Dahl S ラットの心肥大に対する RA 系抑制薬の成績はさまざまであるが、その心肥大形成には食塩摂取と血行動態的負荷がおもに関与しており、RA 系の関与は少ないと思われる。

最近、Iwanaga ら²⁰⁾は、6 週齢から高塩食で心肥大期にある 11 週齢の Dahl S ラットにエンドセリン (ET) 受容体拮抗薬ボセンタン (100 mg/kg/

食塩感受性高血圧

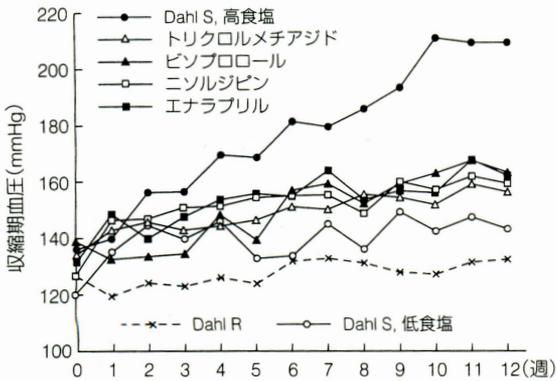


図 6. Dahl ラットにおける各種降圧薬による血圧の推移 (石光俊彦ほか, 1996¹⁶)より改変引用)

日)あるいは α_1 遮断薬ドキサゾシン (1 mg/kg/日)を7週間投与し, 経胸壁心エコー図を施行し, 心機能を評価した. その結果, 両薬剤は血圧を低下させるが, 左室重量/体重比を減少させないことが示された. そして, ポセンタンのみが血清 ET 濃度や心筋 ET 濃度が上昇している心不全期の時点で Dahl S ラットの左室内径短縮率の低下と壁応力の増加を改善させ (図 10)²⁰, 顕著な延命効果を発揮することが明らかにされた. この成績は, ET 拮抗薬が Dahl S ラットの心不全における心機能の低下を抑制する可能性を示唆している.

表 1. Dahl ラットにおける各種降圧薬による高血圧性臓器障害の推移

	高食塩 Dahl R (n=7)	低食塩 Dahl S (n=7)	高食塩 Dahl S (n=7)	トリクロロ メチアジド (n=7)	ピソプロ ロール (n=7)	ニソルジ ピン (n=7)	エナラ プリル (n=7)
心室重量 (g/kgBW)	2.4±0.0	3.0±0.1	3.5±0.1 ^{c,e}	3.0±0.0 ^{**}	3.2±0.0 [*]	3.1±0.0 [*]	3.2±0.0 [*]
大動脈壁重量 (mg/cm ²)	6.3±0.1	7.1±0.3	7.8±0.2 ^{b,d}	7.3±0.2 [*]	7.3±0.2 [*]	7.1±0.2 ^{**}	7.2±0.1 [*]
糸球体濾過値 (ml/min/kg体重)	2.9±0.1	2.8±0.2	2.3±0.2 ^{a,d}	2.8±0.1 [*]	2.5±0.3	2.9±0.2 [*]	2.2±0.2
尿蛋白排泄量 (mg/日/kg体重)	137±14	152±19	302±17 ^{c,f}	202±22 ^{**}	245±21 [*]	260±20	247±18 [*]

平均±標準誤差

(石光俊彦ほか, 1996¹⁶)より改変引用)

a: p<0.025, b: p<0.005, c: p<0.001 vs 高食塩 Dahl R, d: p<0.05, e: p<0.01, f: p<0.001 vs 低食塩 Dahl S, *: p<0.05, **: p<0.01 vs 高食塩 Dahl S

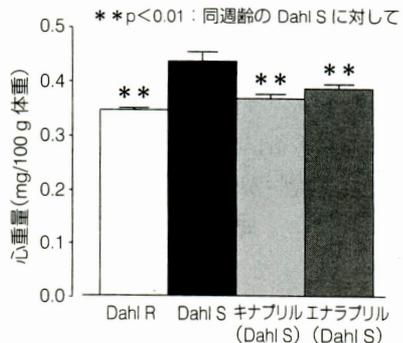
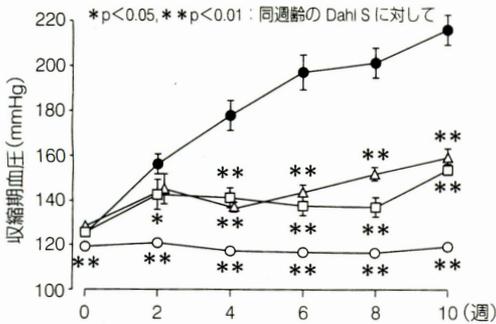


図 7. Dahl ラットにおける ACE 阻害薬による血圧および左室重量/体重比の変化 (矢岡修ほか, 1994¹⁷)より改変引用)

○Dahl R, ●Dahl S, □キナプリル投与 Dahl S, △エナラプリル投与 Dahl S

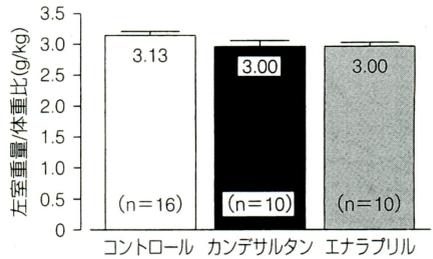
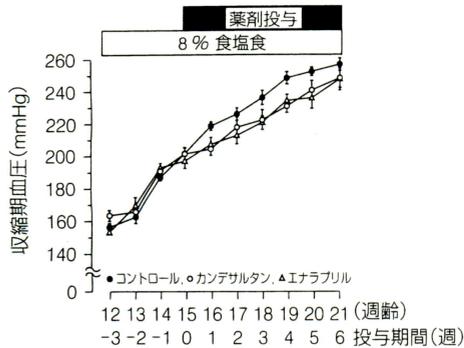


図 8. 高塩食 Dahl ラットにおける AT₁ 受容体拮抗薬カンデサルタン, ACE 阻害薬エナラプリルによる血圧および左室重量/体重比の変化 (Sugimoto K *et al*, 1998¹⁹)より改変引用)

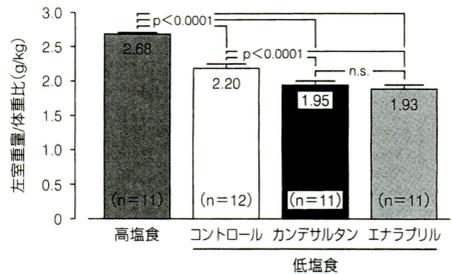
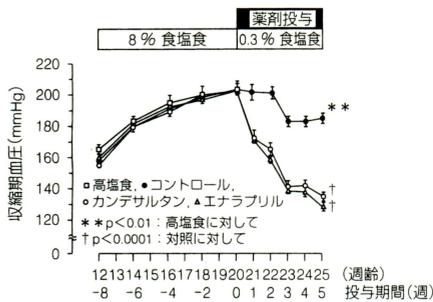


図 9. 低塩食 Dahl ラットにおける AT₁ 受容体拮抗薬カンデサルタン, ACE 阻害薬エナラプリルによる血圧および左室重量/体重比の変化 (Sugimoto K *et al*, 1998¹⁹)より改変引用)

●おわりに

食塩感受性高血圧患者における心肥大形成の機序や降圧薬による退縮効果などについての検討は、おもに Dahl S ラットを用いておこなわれているのが現状である。しかし、これらの成績はかならずしも一致せず、その機序についてはいまだ不明な点が多く、今後、食塩感受性高血圧患者などにおける更なる検討が必要と考えられる。



文 献

- 1) Kikuchi K *et al* : *Jpn Circ J* **46** : 486, 1982
- 2) Aoki K *et al* : *Clin Exp Hypertens Theory and Practice* **A 11** (suppl 1) : 403, 1989
- 3) 菊池健次郎 : *医学のあゆみ* **153** : 774, 1990

- 4) Kikuchi K *et al* : *Jpn Circ J* **43** : 882, 1979
- 5) Iimura O *et al* : *Jpn Circ J* **42** : 599, 1978
- 6) Iimura O *et al* : *Jpn Circ J* **48** : 159, 1984
- 7) Nozawa A *et al* : *Clin Exp Hypertens Theory and Practice* **A 11** (suppl 1) : 419, 1989
- 8) Sullivan JM : *Hypertension* **17** (suppl 1) : I-61, 1991
- 9) Dahl LK *et al* : *Nature* **194** : 480, 1962
- 10) Inoko M *et al* : *Am J Physiol* **267** : H 2471, 1994
- 11) Inoko M *et al* : *Biochem Biophys Res Commun* **206** : 814, 1995
- 12) 秋田信之ほか : *信学技報 (MBE)* **97** : 81, 1997
- 13) Altura BM *et al* : *Cell Mol Bio Res* **41** : 347, 1995
- 14) 菊池健次郎ほか : *JJSMgR* **14** : 1, 1995
- 15) Takahashi F *et al* : *Clin Exp Nephrol* **2** : 321, 1998

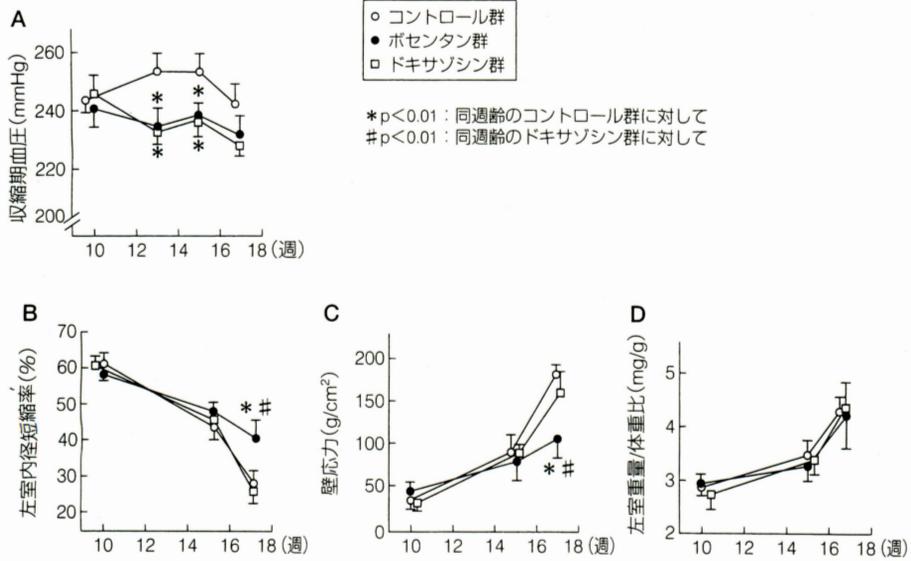


図 10. Dahl ラットにおけるエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン, α_1 遮断薬ドキサゾンによる血圧, 左室内径短縮率, 壁応力および左室重量/体重比の変化 (Iwanaga Y *et al*, 1998²⁰)より改変引用)

16) 石光俊彦ほか: *Therap Res* **17**: 2637, 1996
 17) 矢岡修ほか: *日薬理誌* **102**: 333, 1993
 18) Sugimoto K *et al*: *Hypertens Res* **17**: 199: 1994

19) Sugimoto K *et al*: *Hypertens Res* **21**: 163: 1998
 20) Iwanaga Y *et al*: *Circulation* **98**: 2065, 1998