

AMCoR

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

血圧 (2004.11) 11巻11号:1173~1176.

【危険因子のコントロール】
交感神経活性のコントロール

高橋文彦, 太田貴文, 長谷部直幸

交感神経活性のコントロール

高橋文彦 太田貴文 長谷部直幸

旭川医科大学第一内科

交感神経活動の亢進は本態性高血圧のみならず、腎疾患や肥満、睡眠時無呼吸症候群などに伴う高血圧あるいは白衣高血圧においても重要な役割を果たしている。脳卒中や急性心筋梗塞などの心血管イベントは早朝から正午にかけて午前中に好発し、早朝覚醒時における交感神経系の急速な賦活との関与が示唆されている。交感神経活動の亢進は、まず昇圧系として、さらに血小板凝集能の亢進や脂質代謝異常、インスリン抵抗性増大などを介して動脈硬化や標的臓器障害をもたらす。交感神経活性のコントロールとしては心理社会的ストレスの管理のほか、 β 遮断薬をはじめとする薬物療法が心血管イベント発症予防に有効である。

はじめに

交感神経系は中枢神経に端を発し身体の隅々にまで分布し、心拍出量、血流、代謝などに重要な役割を果たしている。高血圧の成因は多岐にわたるが、本態性高血圧に関しても、とくにその発症初期には交感神経活動の亢進が病態形成に深く関与することが示唆されている。さらに、腎疾患や肥満、睡眠時無呼吸症候群などに伴う高血圧あるいは白衣高血圧においても交感神経系の重要な役割が示されている。本稿では、交感神経活性がどのような機序で危険因子として作用するかについて述べ、心血管イベント発症予防における、交感神経活性コントロールの意義について解説する。

KEY WORD

心血管イベント、早朝高血圧、 β 遮断薬、ARB

1. 危険因子としての交感神経活性

1) 心血管イベントと交感神経活性

脳卒中や急性心筋梗塞などの心血管イベントは、早朝から正午にかけて午前中に好発することが多くの疫学的研究により明らかにされている。そして、これら心血管イベントの発症と早朝高血圧、とくに早朝の顕著な血圧上昇(モーニングサージ)との密接な関連が示されている¹⁾。早朝覚醒時には交感神経系の急速な賦活化が生じ、心拍数・心拍出量増大と末梢血管抵抗の増大を介して血圧が急上昇する。とくに高齢者や高血圧患者では圧受容体反射の障害が、著明なモーニングサージの原因となっている可能性がある。早朝血圧上昇は、この時間帯における血小板凝集能や凝固能亢進、線溶活性低下などと相まって心血管イベントの好発に大きく寄与すると推測されている。われわれ²⁾は早朝におけるリポ蛋白(a)と凝固系の賦活化が心筋梗塞の発症に密接に関与していることを明らかにした。モーニングサージは、血圧反応性亢進の表現形の一つで、その反応性には交感神経活性の亢進が関連していることが推測されている³⁾。

2) 昇圧系因子として

緊張や興奮時には交感神経活性が亢進して血圧が上昇する。このようなストレス状態が持続すると高血圧をもたらされることは動物実験では証明されている。一方、本態性高血圧患者の約30%において、交感神経活性の亢進が認められるという報告がある⁴⁾。交感神経終末から放出されたノルアドレナリンは腎傍系球体にもはたらき、腎神経刺激によってレニンを分泌し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を亢進させ、循環血漿量増加、末梢血管収縮をもたらす。すなわち、昇圧系の因子として交感神経活性は重要な役割を果たしており、そのコントロールは第一に降圧という機序を介して心血管イベント抑制にはたらくと考えられる。

3) 血圧以外の因子

本態性高血圧患者では交感神経活動が刺激に対して容易に賦活化され、この交感神経活性化は血小板凝集能の亢進や血管内皮機能障害、脂質代謝異常、心肥大、不整脈などをもたらす。これらが高血圧と相まって動脈硬化や標的臓器障害をもたらす。

さらに、近年、インスリン抵抗性と動脈硬化性疾患との直接の関連が示唆されているが、本態性高血圧患者では正常血圧者と比較してインスリン抵抗性があることが知られている。一方、Moanら⁵⁾は若年者において暗算負荷時の血漿アドレナリン濃度とグルコースクランプ法で算出したインスリン感受性指数との関係を検討し、両者が負の相関を示すことを明らかにした(図1)。このことは交感神経活動とインスリン抵抗性との関連を示唆しており、交感神経活性の亢進はインスリン抵抗性を介して動脈硬化促進的にはたらく可能性がある。

2. 交感神経活性のコントロール：発症予防と治療

1) ストレス管理

心理社会的ストレスは、交感神経活動や視床下部・下垂体・副腎皮質系を亢進させることにより、血圧上昇や心拍数の増加を介して循環器系へ影響を及ぼすとともに、インスリン抵抗性にも関連しうる。さらに、喫煙やアルコールの過量摂取、過食・偏食、身体活動の低下、

睡眠不足などの生活習慣の乱れは、循環器疾患を含む生活習慣病のリスクになりうる。すなわち、生活習慣病ならびに心血管イベント発症予防という観点からも、ストレス管理は重要である。なお、ストレス性の高血圧に、抗不安薬が有効な場合がある。

2) 薬物療法

(a) α 遮断薬

交感神経受容体には α アドレナリン受容体と β アドレナリン受容体とがある。 α アドレナリン受容体の α_1 と α_2 の2つのサブタイプのうち、 α_1 受容体は、おもに交感神経終末の筋接合部におけるシナプス後に分布しており、心血管系ではおもに血管平滑筋に分布し血管収縮作用を示し、心筋にも一部分布し収縮力増強作用を示す。 α 遮断薬は α_1 受容体へのノルアドレナリンの結合を拮抗的に阻害することで細動脈の血管平滑筋の収縮作用を抑制し、それにより総末梢血管抵抗の低下を介して降圧作用を発揮する。

ところで、ハイリスク高血圧患者における、 α 遮断薬ドキサゾシンの心血管系疾患抑制効果を、利尿薬クロルタリドンと比較した大規模試験がALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)の一部として2000年に発表された(試験途中で中止)。本試験では、致死性冠動脈疾患ないし、非致死性心筋梗塞発症のリスクはドキサゾシンとクロルタリドンで同等であったが、心血管系疾患、とくにうっ血性心不全発症のリスクはドキサゾシン群で有意に高いことが示された。本試験はプラセボ群との比較ではなく、 α 遮断薬がうっ血性心不全のリスクを上昇させたとする明確な証拠が提示された訳ではないが、現時点ではうっ血性心不全を有する心不全患者には、 α 遮断薬の使用は控えることが望ましいと考えられる。しかし、以上のような背景を考慮したうえで α 遮断薬にはいくつかの利点がある(表1)⁶⁾。なかでも、前述の早朝の血圧上昇(モーニングサージ)の抑制には、長時間作用型の α 遮断薬が有効との報告⁷⁾がいくつかあり、心血管イベント発症予防の観点から注目される。

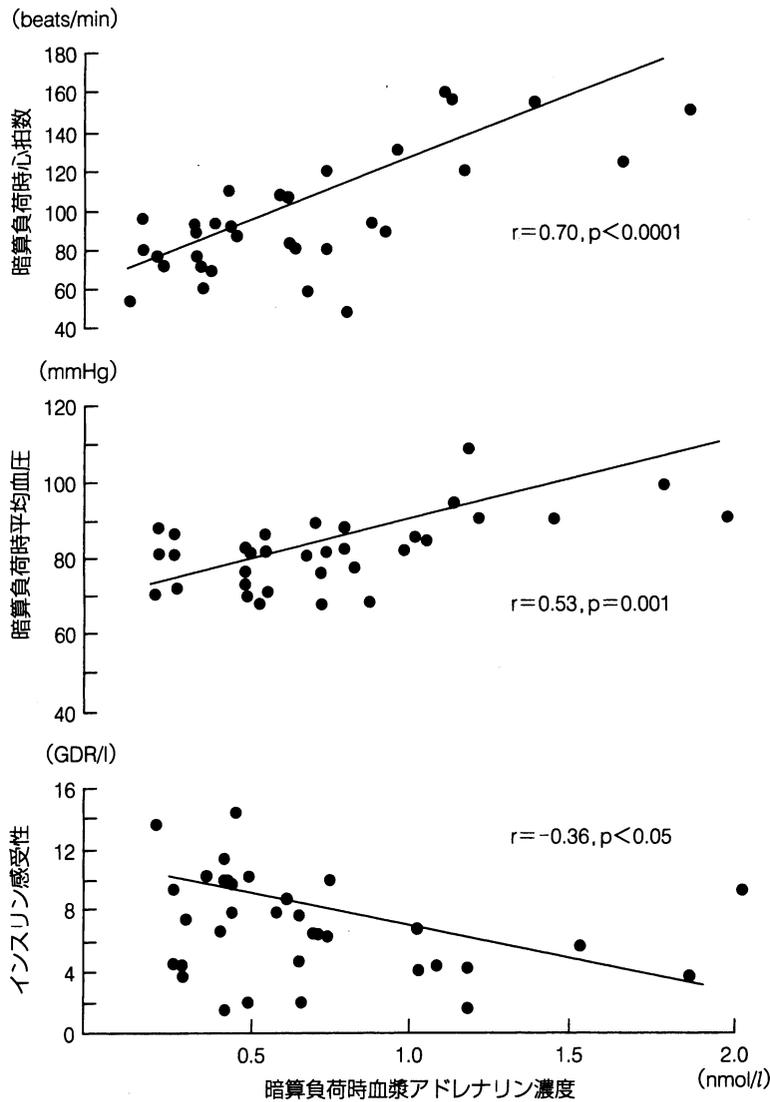


図 1. 若年者でのアドレナリンと心・血管系危険因子との関係 (Moan A *et al.*, 1995⁵⁾より改変引用)

(b) β 遮断薬

β アドレナリン受容体には、 β_{1-3} の3つのサブタイプがあり、さまざまな臓器に分布している。 β_1 受容体は主として心臓にあり、その刺激によって心収縮力が増強し、心拍数が増加する。一方 β_2 受容体は末梢血管や気管支に分布し、刺激によってそれらを拡張させる。 β 遮断薬の降圧機序ははまだ十分に解明されていないが、以下のような機序が考えられている。①心臓 β_1 受容体遮断により、心収縮力の抑制と心拍数を低下させ、心拍出量の減少をきたす。②シナプス前部に存在する β 受容体(β_1 および β_2)を遮断し、交感神経終末からのノルアドレナリン分泌を抑制する。③中枢作用として、中枢に存在する β 受容

体を遮断することにより、交感神経節前線維の神経活性を低下させる。さらに圧受容体反射の感受性を増加させるとともに、リセットをきたす。④糸球体傍細胞の β 受容体(β_1 が主)遮断作用により、腎臓からのレニン分泌を抑制する。⑤血管拡張性プロスタグランジンの産生を亢進させる。

β 遮断薬は本態性高血圧のみならず、さまざまな高血圧に穏やかで確実な降圧効果を示し、一部の禁忌例を除けば比較的安全性が高いと考えられている。 β 遮断薬は高血圧を対象とする大規模介入試験の結果から、脳血管障害の予防効果、心筋梗塞再発率の抑制効果(二次予防)のあることが証明されており、とくにメトプロロールを

表 1. α 遮断薬の長所および短所

長 所
脂質代謝異常を改善
前立腺肥大症にも有効
インスリン抵抗性の改善
早朝高血圧の是正
心肥大の退縮
短 所
起立性低血圧
うつ血性心不全を悪化させる可能性
first dose phenomenon (投与開始直後に副作用が生じやすい)

(海老名俊明ほか, 2004⁹⁾より引用)

用いた MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) 研究⁹⁾では一次予防効果も確認されている。高血圧患者における心血管イベントの一次予防効果に関しては、 β 遮断薬の降圧作用そのものが大きいと考えられ、 β 遮断薬と他の第一選択薬との優劣は明らかにはされていない。しかし、合併症を伴わない例、若年から中年例、頻脈傾向を示す例、およびストレス度の高い例などに対しては、とくに β 遮断薬が有効であると考えられる。

一方、虚血性心疾患(安定労作性狭心症、心筋梗塞後)を合併した高血圧患者は β 遮断薬の積極的適応であり、わが国をはじめ世界の高血圧治療ガイドラインにおいても明示されている。とくに、心筋梗塞例における β 遮断薬の二次予防効果および心保護作用の評価は高く、心筋梗塞急性期 (ISIS-1: First International Study of Infarct Survival, 1986)、心筋梗塞慢性期 (BHAT: β -blocker Heart Attack Trial, 1982) とともに多くのエビデンスがある。しかし、日本人では冠攣縮に起因する狭心症が多いことから、わが国における虚血性心疾患患者における β 遮断薬の使用頻度は必ずしも高くない。少なくとも動脈硬化性の器質的狭窄による狭心症患者に対しては禁忌がないかぎり β 遮断薬を使用すべきであり、冠攣縮の関与が否定できない症例では Ca 拮抗薬の併用を考慮すべきである。

(c) Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬はおもに L 型 Ca チャネル遮断による血管拡張作用により血圧を低下させるため、交感神経活性の亢進を介した反射性の心拍数増加がみられることがある。心拍数の増加は冠動脈疾患患者では心筋酸素消費量

を増加させ、心筋虚血を悪化させる可能性がある。一方、Ca 拮抗薬のうちシルニジピンやアムロジピンは、L 型のみならず、N 型チャネルを抑制し、降圧は十分にみられるものの心拍数増加は少ないとされている。シルニジピンにはストレス時や白衣現象の際の心拍数増加を抑制する可能性も指摘されている。これらの作用には N 型チャネル抑制を介した交感神経抑制作用が一部関与していると考えられ、今後の展開が期待される。なお、アゼルニジピンは、心拍数を減少させることが知られている新規ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬であるが、その機序は必ずしも明らかではない。

(d) ARB

Grassi ら⁹⁾は肥満に伴う高血圧患者において、カンデサルタンを 3 ヶ月間投与すると、筋交感神経活動が有意に低下することを示した。われわれは、カンデサルタンやオルメサルタンが β 受容体の過剰刺激状態でもたらされる心不全や β 受容体の脱感作状態を改善することを明らかにしている¹⁰⁾¹¹⁾。現時点で、ARB が交感神経活性の抑制を介して心血管イベント発症を抑制するかどうかは明らかではなく、今後の検討課題である。

おわりに

心血管イベント発症の危険因子としての交感神経活性の役割について概説した。 β 遮断薬療法をはじめとする交感神経活性の制御は、血圧の管理から心血管イベントの予防を見据えた、きわめて有力な積極的臨床戦略のひとつである。



文 献

- 1) Kario K *et al*: *Circulation* **107**: 1401, 2003
- 2) Fujino T *et al*: *Atherosclerosis* **155**: 171, 2001
- 3) 苅尾七臣: *日本臨牀* **62**(増刊号 3): 415, 2004
- 4) Julius S: *Eur Heart J* **19**: F 14, 1998
- 5) Moan A *et al*: *Am J Hypertens* **8**: 268, 1995
- 6) 海老名俊明ほか: *日本臨牀* **62**(増刊号 3): 578, 2004
- 7) Kario K *et al*: *Hypertension* **35**: 787, 2000
- 8) Wikstrand J *et al*: *Hypertension* **17**: 579, 1991
- 9) Grassi J *et al*: *J Hypertens* **21**: 1761, 2003
- 10) Ohta T *et al*: *J Cardiovasc Pharmacol* **38**, S 63, 2001
- 11) Ohta T *et al*: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (in press)