

日本臨牀 78 卷 増刊号 1 (2020 年 6 月 30 日発行) 別刷

# 高血圧学 上

## —高血圧制圧の現状と展望—

II. 多面的研究・診療が必要な高血圧学の現状と展望

糖・脂質代謝領域における高血圧学の現状と展望

益崎裕章      山崎 聡      島袋充生

## II. 多面的研究・診療が必要な高血圧学の現状と展望

## 糖・脂質代謝領域における高血圧学の現状と展望

Recent progress and perspective in hypertension research related with diseases on  
glucose-lipid dysmetabolism

益崎 裕章<sup>1</sup>山崎 聡<sup>1</sup>島袋 充生<sup>2</sup>

## Key words

酸化ストレス(oxidative stress), NADPH 酸化酵素(NADPH oxidase), アルドステロン(al-  
dosterone), 食塩感受性(salt sensitivity), ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症(MR-  
related hypertension)

## はじめに

平成 28 年時の国民健康・栄養調査データをもとに導き出されたわが国の高血圧有病者、薬物治療者、管理不良者の推計数(2017 年)によると、高血圧有病者約 4,300 万人の中で、治療中かつ血圧コントロールが良好な集団は 27%にすぎない<sup>1)</sup>。優れた降圧薬や多様な治療アプローチが整備されているにもかかわらず、残念な結果と言える。また、合併症の種類による降圧目標の達成割合を調べた日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2014(JSH2014)では、他の合併症を有する高血圧患者と比較し、糖尿病を合併する高血圧患者で降圧目標に達している割合はわずか 30%にとどまっていた<sup>2)</sup>。わが国の糖尿病患者の約半数で BMI が 25 を超えており、肥満症、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症を高頻度に伴っている<sup>3)</sup>。糖尿病・代謝疾患を伴う高血圧症患者では個々の病態が相互に他を増悪させる悪循環を生じており、診療におい

ては血管病リスクや代謝病リスクが一段と高まった集団であることを念頭に置くことが求められる。

## 1. 肥満症・2 型糖尿病に伴う高血圧症：現状と展望

長い生命進化の過程で飢餓や干ばつ、闘争などのストレスに対抗し、恒常性を維持しながらサバイブすべく備わってきたさまざまなホルモンは、ヒトを取り巻く現代の環境激変に伴い、高血圧症や糖尿病、肥満症など、生活習慣病を招来する悪玉ホルモンとして作用する局面が増えている(図 1)。

例えば、元来、飢餓に対抗するための神経内分泌調節や体脂肪量の維持を担う脂肪細胞ホルモンであるレプチンは、動物性脂肪の過剰摂取によって食欲中枢、視床下部におけるレプチン抵抗性を生じ、過食とエネルギー消費効率の低下を招き、肥満症発症の引き金を引く。一方、

<sup>1</sup>Hiroaki Masuzaki, <sup>1</sup>Satoru Yamasaki, <sup>2</sup>Michio Shimabukuro: <sup>1</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology (Second Department of Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) <sup>2</sup>Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Fukushima Prefectural Medical University 福島県立医科大学 糖尿病・内分泌代謝内科学講座

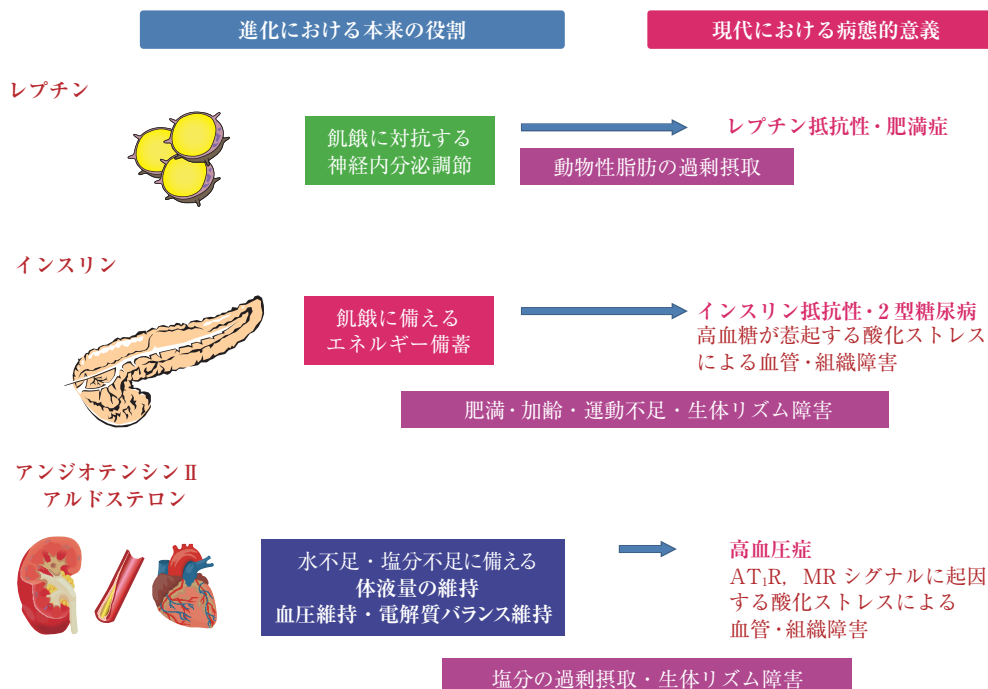


図1 生活習慣病とホルモン作用

進化の過程でホルモンが果たしてきた本来の役割は、環境因子の劇的な変化に伴い生活習慣病を招来する悪役として作用する局面が増えてきている。

レプチンが本来有する交感神経活動亢進作用や昇圧作用にはレプチン抵抗性が生じないため、レプチン抵抗性の結果として生じた高レプチン血症は高血圧症を引き起こすことになる<sup>4)</sup>。一方、元来、飢餓に備えてエネルギー備蓄を担うインスリンは、肥満や加齢、運動不足、生体リズム障害に伴ってインスリン抵抗性を生じ、慢性高血糖に伴う NADPH 酸化酵素の活性化は全身の血管・臓器に過剰な酸化ストレスを惹起する。また、腎臓からの Na 再吸収や血管平滑筋の増殖、肝臓における脂質合成など、糖代謝に関わらない種々のインスリン作用の多くにはインスリン抵抗性が生じないことから<sup>5)</sup>、インスリン抵抗性の結果として生じた高インスリン血症の持続は高血圧症や動脈硬化症を進展・悪化させることにつながる。さらに、水・塩分不足に備えて体液量・血圧・電解質バランスの維持を担ってきたアルドステロンは、塩分の過剰摂取や肥満、高血糖、生体リズム障害に伴って、リガンドとしてのアルドステロン血中濃度が明

らかに上昇していなくても、ミネラルコルチコイド受容体(mineralocorticoid receptor: MR)シグナルの過剰な活性化を招き、高血圧症や NADPH 酸化酵素の活性化に起因する酸化ストレスを全身の血管・組織に惹起することになる(ミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症)<sup>6)</sup>。このように、肥満症・糖尿病に伴う高血圧症では多彩な病態が複合的に影響し合い、治療抵抗性の高血圧症に至る場合が少なくない。

## 2. 2 型糖尿病とミネラルコルチコイド受容体(MR)関連高血圧症

肥満を伴う 2 型糖尿病患者では血清アルドステロン値の上昇や MR シグナルの活性化により、総体的に MR 作用が増強している可能性が注目されている<sup>6)</sup>。

脂肪組織からは種々のアルドステロン分泌刺激因子が分泌されていることが想定されており、実際、肥満症やメタボリックシンドローム

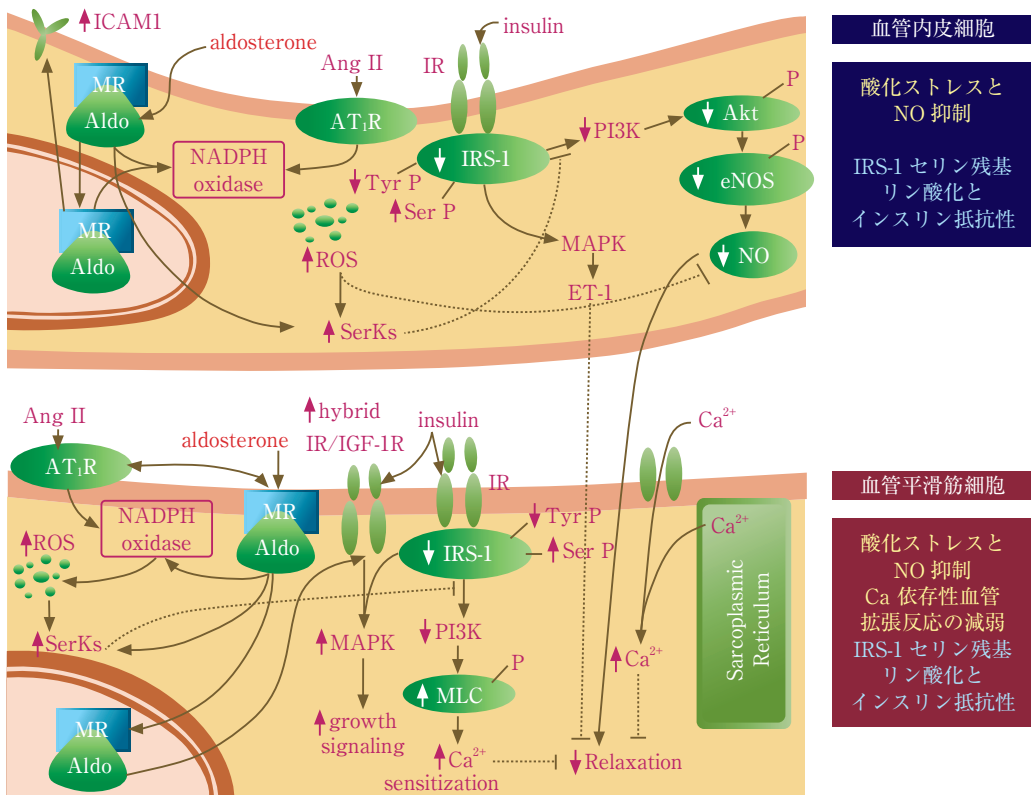


図2 血管構成細胞におけるMRシグナルとインスリン受容体シグナルのクロストークモデル

MRシグナルの活性化はNADPH酸化酵素の活性化と血管局所の酸化ストレスの増強に加え、種々のセリン・スレオニンキナーゼの活性化によりインスリン受容体シグナルを減弱させるという病態モデルが提唱されている<sup>9)</sup>。惹起された酸化ストレスとインスリン抵抗性は血管内皮細胞におけるNO産生抑制、ならびに、血管平滑筋におけるCa<sup>2+</sup>調節性血管拡張の阻害を引き起こす<sup>9)</sup>。

ROS: 活性酸素, SerKs: セリン・スレオニンキナーゼ群, ET-1: エンドセリン-1, MAPK: マップキナーゼ, PI3K: PI3キナーゼ, IGF-1: インスリン様増殖因子-1, Ang II: アンジオテンシン II, ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1

の患者やモデルマウスではアルドステロンの血中濃度が比較的、高値を示すことが多い<sup>7,8)</sup>。

アルドステロンの作用過剰は腎臓の遠位尿細管や集合管におけるNa再吸収の促進や体液貯留を引き起こし、代償機転として糸球体内圧の上昇と糸球体の過剰濾過を生じている。午後から夜間にかけても血圧値が低下しない non-dipper 型の血圧変動パターンを呈することが多く、dipper 型に比べて心臓、腎臓、中枢神経系の臓器障害を高頻度に合併する<sup>1)</sup>。

血管内皮細胞および血管平滑筋においてMRシグナルの亢進はNADPH酸化酵素の活性化と血管局所の酸化ストレスの増強に加え、se-

rum and glucocorticoid-inducible kinase-1 (SGK-1)をはじめとする種々のセリン・スレオニンキナーゼの活性化によるインスリン受容体基質IRS-1 (insulin receptor substrate-1)のセリン・スレオニン残基のリン酸化を引き起こし、血管構成細胞におけるインスリン抵抗性を惹起するというモデルが提唱されている<sup>9)</sup>。このようにして惹起された酸化ストレスとインスリン抵抗性は血管内皮細胞におけるNO産生を抑制し、血管平滑筋におけるCa<sup>2+</sup>調節性血管拡張を阻害する(図2)。

MRは7回膜貫通型Gタンパク共役受容体であるアンジオテンシンII受容体に代表され

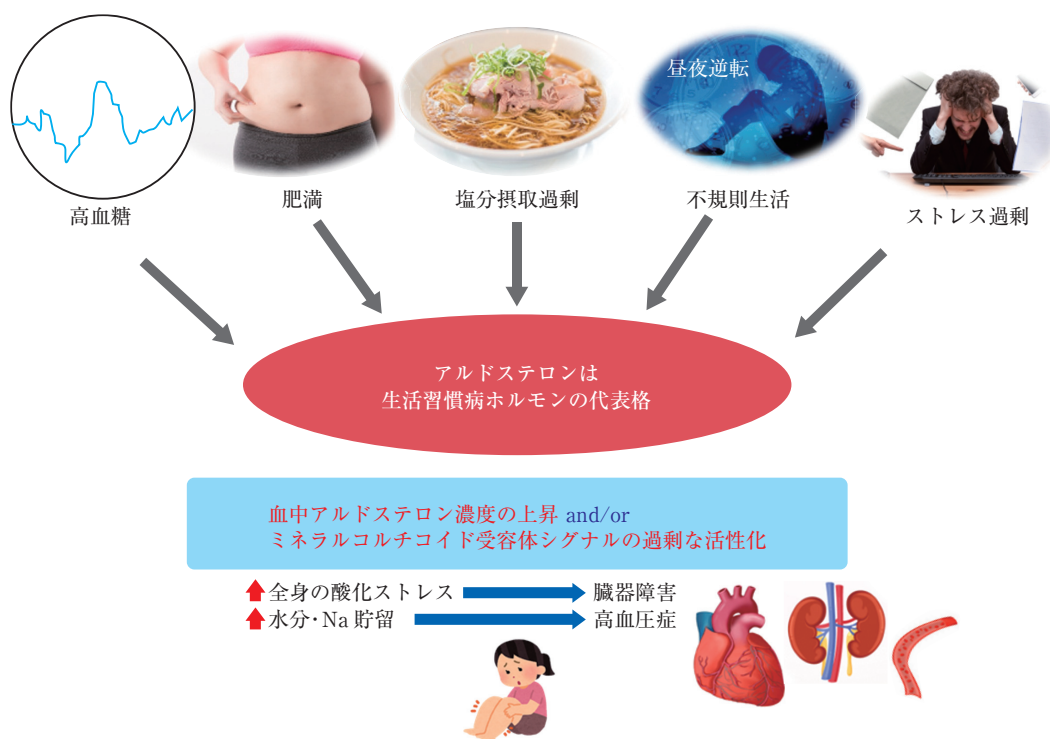


図3 生活習慣病惹起ホルモンとしてのアルドステロンの病態的意義

アルドステロンは糖尿病や肥満症をはじめ、種々の糖脂質代謝異常と高血圧症の病態連関を考える上で欠くべからざる生活習慣病ホルモンと言える。

るような『鍵と鍵穴』の厳密なりガンド認識機構と異なり、曖昧なりガンド認識機構によって活性化される。実際、コルチゾルやプロゲステロンはMRに強い結合親和性を有しており、クッシング症候群で頻繁に観察される高血圧症や女性の原発性アルドステロン症患者の高血圧が妊娠中に正常化することはアルドステロン以外のホルモンがMR作用を引き起こす実例としてよく知られている。遺伝子進化上、アルドステロンはMRよりもずっと後に出現しており、MRの本来のリガンドはコルチゾルと考えられている<sup>10)</sup>。さらに、MRにはリガンドに依存しない受容体活性化機構が多数、存在しており、高血糖によるMRの安定化や塩分の過剰摂取がRac-1 (Rhoファミリー低分子GTPase)を介してリガンド(アルドステロン)によらずに自動的にMR活性化を引き起こす機構が明らかになっている<sup>11)</sup>。この他にも不規則な生活リズム<sup>12)</sup>や過剰なストレスがアルドステロン分泌や

MRシグナルの強度に影響を与える可能性が示唆されており、アルドステロンは糖尿病や肥満症をはじめ、種々の糖脂質代謝異常と高血圧症の病態連関を考える上で欠くべからざる代表的な生活習慣病ホルモンと言える(図3)。

わが国における最近の臨床研究から2型糖尿病と原発性アルドステロン症の合併例が相当な頻度に達することが明らかになっており<sup>13)</sup>、内分泌学的には原発性アルドステロン症と確定診断されていなくてもMRシグナルの過剰が生じているミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症を合わせるとさらに頻度は増加することが容易に想像できる。2型糖尿病や肥満症は元来、MRシグナルが増強しやすい病態であり、高血圧症の診療においては、特に2型糖尿病や耐糖能異常において亢進する酸化ストレスとミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症ないしは原発性アルドステロン症に由来する酸化ストレスが重複する病態は血管障害や臓器障害、臓

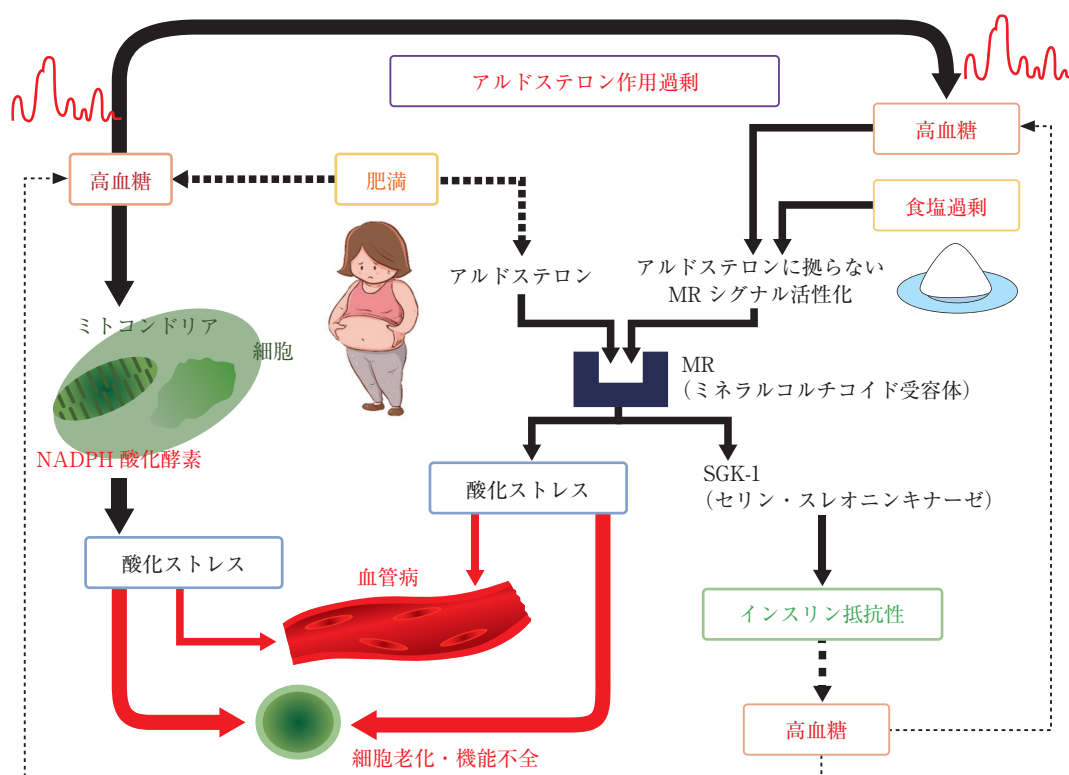


図4 血管病・細胞老化・細胞機能不全のリスクを高める高血糖とMRシグナル作用過剰の重積

2型糖尿病や耐糖能異常において亢進する酸化ストレスとミネラルコルチコイド受容体関連高血圧症ないしは原発性アルドステロン症に由来する酸化ストレスが重複する病態は血管障害や臓器障害、臓器老化の高リスク群である。SGK-1: serum and glucocorticoid-inducible kinase-1

器老化の高リスク群であるという認識が重要と考えられる(図4)。実際、ドイツの大規模なコホート研究では原発性アルドステロン症の死亡原因として最も強い影響因子が2型糖尿病であり、他の因子の影響度を圧倒的に凌駕していること<sup>14)</sup>、また、原発性アルドステロン症における2型糖尿病や肥満症、メタボリックシンドロームの合併例もわが国と同様、非常に高いことが示されている<sup>14)</sup>。

### 3. 脂質異常症と高血圧症の病態連関

2型糖尿病や肥満症、ミネラルコルチコイド受容体(MR)関連高血圧症や原発性アルドステロン症における過剰な酸化ストレスの予先は血液を循環するリポタンパクにも及ぶ。酸化を受けた変性LDLコレステロールによるマクロ

ファージの泡沫化がもたらす血管内皮障害や血管内膜肥厚、血管中膜における血管平滑筋細胞の収縮型から合成型への変化は血管コンプライアンスの低下を招き、動脈硬化が進展し、ひいては高血圧症が誘導される。一方、高血圧が遷延すると血管内皮細胞、平滑筋細胞から活性酸素種(reactive oxygen species: ROS, スーパーオキシド・過酸化水素・ヒドロキシラジカルなど)が過剰産生され、内皮細胞からのNO(nitric oxide)産生が低下する。オートクライ能的に産生された酸化ストレスに曝された血管内皮細胞は透過性の亢進を招き、血管壁に侵入した血清脂質は一連の細胞接着因子(E-セレクトイン, intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1))の発現を誘導し、血液中の白血球・単球・リンパ球の血管内皮接着を促して動脈硬化巣がさ



らに進展悪化する悪循環を形成する<sup>15)</sup>。

#### 4. 治療の展望

糖・脂質代謝領域における高血圧症の病態解明、治療の進歩として、特に生活習慣病惹起ホルモンとしてのアルドステロンの作用過剰と、これに伴う全身性の酸化ストレス亢進、血管や

臓器障害のリスク増大に焦点を当てて解説した。肥満や高血糖、塩分の過剰摂取、不規則な生活リズムやストレス過剰を背景として生じている高血圧症の診療を考えるうえでアルドステロンの作用過剰が中心的な役割を果たしている場合には、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRB)の適正使用が有効な選択肢になることが期待できる。

#### 文 献

- 1) 高血圧治療ガイドライン 2019(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編), 日本高血圧学会, 2019.
- 2) 高血圧治療ガイドライン 2014(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編), 日本高血圧学会, 2014.
- 3) 益崎裕章, ほか: 第 14 章 肥満を伴う糖尿病(メタボリックシンドロームを含む). 糖尿病診療ガイドライン 2019(日本糖尿病学会 編著), p229-244, 南江堂, 2019.
- 4) Aizawa-Abe M, et al: Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* **105**: 1243-1252, 2000.
- 5) Shimomura I, et al: Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* **6**: 77-86, 2000.
- 6) Shibata H, Itoh H: Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens* **25**: 514-523, 2012.
- 7) Rossier BC, et al: The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)* **32**: 112-125, 2017.
- 8) Jin HM, et al: Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic  $\beta$ -cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db mice and insulin-producing MIN6 cells. *Endocrinology* **154**: 4068-4077, 2013.
- 9) Bender SB, et al: Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? *Diabetes* **62**: 313-319, 2013.
- 10) Funder JW: Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. *Annu Rev Med* **48**: 231-240, 1997.
- 11) Shibata S, et al: Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest* **121**: 3233-3243, 2011.
- 12) Doi M, et al: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med* **16**: 67-74, 2010.
- 13) Akehi Y, et al: High Prevalence of Diabetes in Patients With Primary Aldosteronism (PA) Associated With Subclinical Hypercortisolism and Prediabetes More Prevalent in Bilateral Than Unilateral PA: A Large, Multicenter Cohort Study in Japan. *Diabetes Care* **42**: 938-945, 2019.
- 14) Hanslik G, et al: Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol* **173**: 665-675, 2015.
- 15) Reiner Ž: Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* **14**: 401-411, 2017.