圧と起床前早朝血圧の差を mmHg で表した.

【結果】対象を α 1ブロッカーの夜服用群と非服用群に分け検討を行った. 非服用群を高域例(一日平均収縮期血圧 135 mmHg 以上, n=23)と低域例(135 mmHg 未満, n=29)に分けると, 夜間降圧度の平均は, 前者で 10.96 %, 後者で 1.52 %と有意な差 ($p<0.005$) が見られた. 低域症例のみを対象として, β_1アドレナリン受容体 Arg 389 Gly 多型と早朝昇圧度を検討すると, Arg/Arg 症例に比べて Arg/Gly 症例では早朝昇圧度が小さい傾向が見られた (14.0 mmHg vs 0.92 mmHg, $p<0.05$). またβ_2アドレナリン受容体 Gln 27 Glu 多型と夜間降圧度の関係では, Gln/Gln 症例に比べて Gln/Glu 症例では降圧度が低い傾向が見られた (11.7 % vs − 5.98 %, $p<0.05$). しかし, その他の遺伝子多型および高域症例では有意な差は見られなかった. また, α 1ブロッカーの夜服用群 (n=21) でも有意な差は認められなかった.

【考察】β_2アドレナリン受容体 Arg16→Gly 多型およびβ_3アドレナリン受容体 Trp64→Arg 多型が本態性高血圧と関連しているとの報告がある一方, それに反するデータも見られ, 未だ一定の見解は得られていない. β_2アドレナリン受容体 Gln 27 Glu 多型は肥満との相関が知られており, 高血圧との相関は知られていない. また, β_1アドレナリン受容体 Arg 389 Gly 多型も高血圧との関連は知られていないが, 我々のデータは夜間降圧および早朝昇圧との関係を示唆する. 今後は症例数の蓄積が必要である.

2 脳内プロスタグランジンによる心血管, 自律機能の調節

山口 賢一 (新潟大学 第二生理学)

第三脳室前腹側部 (AV 3 V) を構成する脳構造が高血圧の発症に係わるしくみを考察し, この領域で作られるプロスタグランジン (PG) が, 発熱・免疫反応や心血管機能の調節に深く関与することを示唆する実験データを紹介する.

AV 3 V を電気破壊すると, ラットの実験的高血圧モデルの大部分, すなわち, レニン依存性・非依存性の腎性高血圧, DOCA/食塩処置による高血圧, 食塩感受性 Dahl ラットにおける高血圧発症の何れもが抑制される. AV 3 V 破壊後, バゾプレッシン (VP) を与えると, 高血圧の進展が部分的に回復する. 血液−脳関門は AV 3 V で欠如しており, アンギオテンシン II (ANGII) や, 後述するサイトカイン等の循環血中の大分子生理活性物質は, この領域から脳に侵入して中枢作用を惹起する. さらに, AV 3 V は, 脳幹に在る孤束核 (NTS) 等の心血管調節領野や腎から, 直接的, 間接的な求心性神経入力を受け, その遠心性出力は, VP 分泌細胞のある室傍核 (PVN) 等を介して, NTS や脊髄に到達する. これらの事実から, 上記モデルの高血圧の進展に, AV 3 V は, ANGII や VP の中枢作用を介した交感神経刺激能や腎におけるナトリウム排泄抑制能などを通して働くものと推察される. 一方, AV 3 V は自然発症高血圧ラットの高血圧の発展には寄与せず, このモデルでは, 扁桃体中心核の係わる交感神経活性化機構が重要であると考えられる.

AV 3 V は循環血中のインターロイキン 1 (IL−1) に応答して, 局所的に PGE 2 産生を刺激する. 生じた PGE 2 は, 近傍の温度感受性神経の活動を変えて発熱をもたらす一方で, PVN に至る神経連絡を介して, その CRH 分泌細胞を興奮させ, いわゆる下垂体−副腎軸を活性化する. AV 3 V に分布する豊富な PGE 2 受容体は, これらの自律機能に携わるのみならず, 心血管機能を増強させる. すなわち, 覚醒ラットの AV 3 V に PGE 2 を微量投与すると, VP 分泌の促進とともに, 著しい昇圧・頻脈作用が出現する. このような PGE 2 の作用は, 出血ショック下の心血管機能の調節に重要な意義を持つと考えられる. 出血刺激は AV 3 V を含む視床下部領域の PGE 2 産生を高め, これをシクロオキシゲナーゼ阻害薬 (MCL) の局所投与によって抑制すると, 出血に応答する VP 分泌が妨げられ, 出血によって減弱した動脈圧と心拍数の出血前レベルへの回復が遅延するからである.

AV3V に近接する中隔側坐核や脳室内に MCL を与えても，同様の現象は起こらないので，MCL 作用の部域特異性は明らかである．MCL は出血による血中 ANGII 濃度の上昇には影響しない．AV3V は出血ショック下で，末梢の α－アドレナージック神経を介して血管収縮に与ることが示唆されているので，この神経を賦活する中枢性機構に PGE2 の働くことが考えられる．しかし，PGE2 の AV3V 作用は，種々のサブタイプのドーパミンやノルアドレナリン受容体阻害薬の前投与では変化しないので，これに AV3V のカテコラミン神経が係わる可能性は低い．AV3V における PGE2 の作用機構については，今後の解明を待たねばならない．

特　別　講　演

ACE 阻害薬の心臓・腎臓保護作用と，心血管疾患リスクを改善させるエビデンス

熊谷　裕生・猿田　享男（慶應義塾大学医学部内科学）

アンジオテンシンⅠ変換酵素（ACE）阻害薬は，降圧薬としてその地位が確立しており，2000 年 4 月に発表された「日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2000」でも第 1 選択薬として上げられている．このガイドラインでは 140/90 mmHg 以上であれば治療を開始し，その降圧目標は 130/85 mmHg 未満（60歳以下）および 140－160/90 mmHg（60歳以上）と定められている．このガイドラインにおいて ACE 阻害薬は，糖尿病，心不全，心筋梗塞後，左室肥大などに伴う高血圧症に対して積極的に使用すべきと明記されている．すなわち，ACE 阻害薬は降圧薬として有用であるが，むしろ臓器保護薬としての価値が認められているといえる．たとえば ACE 阻害薬テモカプリル（エースコール）は，(1) アムロジピンと比較して高血圧症患者の前腕血流を増加させるすなわち血管内皮機能を改善する，(2) インスリン抵抗性を改善する，(3) 心肥大を退縮させるなどの報告が見られる．またテモカプリルは，(4) 本態性高血圧症患者の尿中微量アルブミンを減少させる，(5) 糖尿病性腎症患者の蛋白尿をニフェジピンやエナラプリルよりも有意に減少させるなどの研究が報告された．

血清クレアチニン値（1.3－3.0 mg/dl，平均 2.0 mg/dl）かつ/または尿蛋白 70 mg/dl の患者を対象とした私ども慶應義塾大学内科の 1 年間の前向き研究でも，テモカプリルは尿蛋白を著明に減少させ，かつ血清クレアチニンの上昇を抑制した．

最近発表された世界の大規模長期臨床研究において，ACE 阻害薬が心血管事故をへらすというエビデンスが相ついで明らかにされた．糖尿病患者を ACE 阻害薬またはカルシウム拮抗薬で治療した ABCD 研究では，ACE 阻害薬群の方が心筋梗塞の発症が有意に少なかった．70歳以上の高齢者 6000 人を対象に 4 年間観察された STOP-Hypertension 2 研究では，ACE 阻害薬はカルシウム拮抗薬と比較して心筋梗塞および心不全の発症が有意に少なかった．心血管リスクを多く持つが必ずしも高血圧でない 9000 人を対象とする HOPE 研究でも，ACE 阻害薬はプラセボと比較して，心血管疾患による死亡が有意に少なかった．

すなわち ACE 阻害薬は臓器保護作用をもち，かつ心血管疾患のリスクを減少させる降圧薬であることが示された．