

1

低血圧を理解するために

1 血圧調節のメカニズム

a. 血圧の定義

血圧とは、血管内の血液が血管壁を押す圧力をいう。その単位はSI単位（国際単位）でいうならパスカル（Pa）であるべきであるが、古くからの習慣に従って mmHg すなわち 1 気圧を 760 mmHg で示す方法を採用している。

SI 単位への移行を図るため、1993 年より新計量法が施行されているが、本法第 5 条、別表第 6 の 12 に、血圧の計量は水銀柱ミリメートルで行う記載があり、定義は $101325/760$ Pa である。単位の mmHg はほかに torr（トル）と記載する方法もあるが、これはトリチェリの水銀柱で知られるイタリアの物理・数学者 Torricelli に由来する。Torr という単位はこの最初の 4 文字をとったもので、新計量法第 5 条、別表第 6 の 11 に生体内の圧力を記載する方法とあり、その数値は mmHg に等しい。Pa は、 N （ニュートン）/ m^2 であるから、1 mmHg は約 133.3 Pa となる。世界的にも血圧測定の単位としてのみ mmHg の使用が認められているので、問題はないと思われる。血圧、と単に述べた場合、「どこ」の「動脈圧か、静脈圧か、毛細血管圧か」ということが問題になることがある。この場合、上腕の動脈圧、すなわち末梢の動脈圧を指すと考えるのが通常である。

ヒトの動脈内圧は、時間とともに変動し、その波形を血圧波と呼ぶ。1 心拍の周期内において、最大の圧力を収縮期圧 systolic pressure（SBP）、最小を拡張期圧 diastolic pressure（DBP）、その差を脈圧 pulse pressure（PP）と呼ぶ。平均血圧 mean blood pressure（MBP）とは、本来ならば血圧波の一定区間の積分値を、時間で除す必要があるが、1 周期血圧波を三角形と近似して、拡張期圧に脈圧の 3 分の 1 を加える。すなわち以下の計算式で求める。

$$MBP = DBP + 1/3 PP = 1/3(SBP + 2 DBP)$$

b. ヒトの正常血圧

従来までの日本高血圧学会の基準は、収縮期圧 140 mmHg 未満、拡張期圧 90 mmHg 未満の両者を満たしているもの（これを 140/90 と書く）を正常高値血圧、130/85 を正常血圧、120/80 を至適血圧としていたが、2003 年、米国の The 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure は、基準をさらに強めて、120/80 を正常、140/90 を高血圧前症 prehypertension とした。

また、測定方法にも注意が必要である。通常の診療においては、水銀血圧計にて安静 5 分後に座位で複数回測定し、平均値を採用し、3 回以上の機会に判定する、ということが国際的な慣習とされている。診察室に入った直後に、座位で測ると本来の血圧を示さないことがある。

一方、低血圧については、詳細は 3. 低血圧はどんな病態か に後述するが、WHO の基準で収縮期圧で 100 mmHg 以下、拡張期圧では 60 mmHg 以下とされているため、正常血圧値であるためには収縮期圧 > 100 mmHg、または拡張期圧 > 60 mmHg を満たす必要がある。

c. 血圧調節

血圧の調節には、様式による分類と時間的経過による分類がある。様式による分類は神経性、液性、局所性に分かれる。時間経過による分類は、短期（秒分）、中期（時日）、長期（月年）のように分類される。

すべての血圧調節にはその感知器（センサー）、中枢、効果器（エフェクター）が存在し、外部および内部環境の変化、血圧の低下・上昇を察知し、統御し、血圧を上昇・低下させる。

血圧の効果器は、心筋と血管平滑筋である。すなわち心臓を強く収縮させて 1 回に拍出する血液量を増やすか、収縮の頻度を上げる、つまり心拍数を上げるか、あるいは末梢の血管を収縮させて総末梢血管抵抗を上昇させるかにより昇圧する。

1) 血圧の時間経過による分類 (図 1-1, 2)

短期調節機構は、秒・分のスケールで血圧を調節するもので、一般的に圧受容器反射による神経性調節がその任を担う。もう少し長い時間・日のレベルでの変動は液性調節に依存し（中期調節機構）、心肺圧受容器反射に伴う末梢血管の収縮とバソプレシン系の作用を受けて、腎による体液調節が発現するまでに 20～30 分ほど、レニン・アンジオテンシン・血管収縮系による血管収縮も 1～2 時間ほど必要となる。さらに長い日～週～月～年のスケールで血圧調節を発揮するものが長期調節機構で、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が関与する。これには、心肥大、血管新生、動脈硬化などの構造上の変化を伴うことも多い。

2) 神経性調節

a) 末梢交感神経活動

交感神経系は、末梢の α 受容体を刺激して血管を収縮させ、心臓にある β 受容体を刺激して心拍数を増加させる。さらに交感神経は副腎髄質に作用してアドレナリン、ノルアドレナリン（少量）を分泌させ、これが血流により運搬され、液性にも循環系を調節する。一般的に交感

神経は血圧を上昇させ、副交感神経（その線維の主要なものは迷走神経）は血圧を下降させる。

交感神経、すなわち血管収縮性線維は、動脈、細動脈、前毛細血管括約筋、細静脈、静脈に分布する。交感神経系の興奮は、主に細動脈の収縮により血管抵抗を上昇させ、さらに細静脈

生理的機構	動作時間			
	短期		中期	長期
神経性調節	圧受容器反射	化学受容器反射	バソプレシン系	
液性調節				オキシトシン・血管収縮系 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

図 1-1. 循環調節機構の分類（熊田；2000 から引用）

循環調節機構をその動作時間、生理的機構により分類したもの。短期調節機構は、秒・分のスケールで血圧を調節する圧受容器反射、あるいは血中の酸素濃度、二酸化炭素濃度に反応する化学受容器反射がある。時間・日のレベルでの変動は液性調節に依存し（中期調節機構）、心肺圧受容器反射に伴う末梢血管の収縮と体液の腎による調節を用いるバソプレシン系による調節が発現までに 20～30 分ほど、レニン・アンジオテンシン・血管収縮系による血管収縮も 1～2 時間ほど必要となる。さらに長い日～週～月～年のスケールで血圧調節を発揮するのが長期調節機構で、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が関与する。

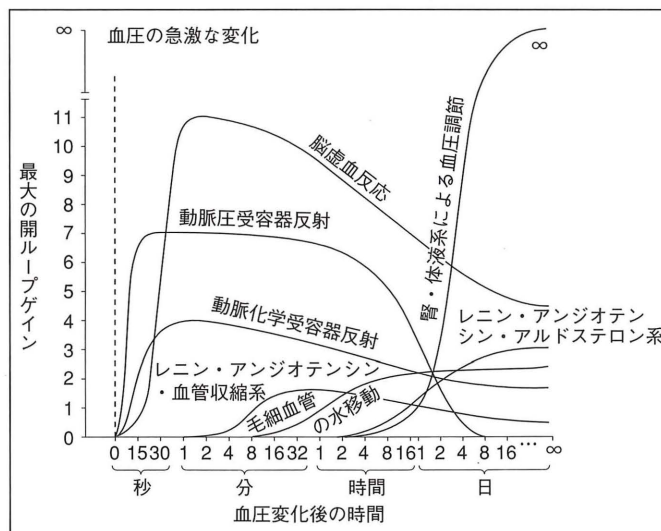


図 1-2. 血圧変化と反射の時間的变化（Guyton から引用）

血圧の変化とそれに伴う反射の時間的变化を表す。1 分以内に動脈圧受容器反射、動脈化学受容器反射、脳虚血反応が起こる。分単位の変化としてレニン・アンジオテンシン・血管収縮系の変化が起こり、毛細血管中から血管外への水分の移動も 15 分ほどで起こり始める。時間単位でレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変化、腎・体液系による血圧調節が起こる。

の収縮によりコンプライアンスを減少させるため、昇圧につながる。これらの交感神経活動は、個人差が大きい、安静時にもある程度の発射活動を行っており、これを交感神経トーンと称する。ヒトでマイクロニューログラフィにより記録できる末梢血管収縮性の交感神経活動は、筋支配のものと皮膚支配のものとがあり、それぞれ筋交感神経活動、皮膚交感神経活動と呼ばれている。このうち、血圧調節に大きな役割を果たしているのは、筋交感神経活動であり、この安静時活動は個人の交感神経トーンを代表しているといえる。

ヒトで筋交感神経活動を記録しながら起立させると、その活動は著明に増加する（図 1-3）。これには圧受容器反射のみならず、心肺受容器反射も関与している。臥位での安静時活動を基礎活動、立位にした際の増加を反応性として、基礎活動と反応性は別々に評価すべきである。

一方、心臓を支配する交感神経は、心臓交感神経であり、第 1～5 胸髄から出ている。心臓交感神経活動の興奮により、心拍数の増加、房室伝導時間の減少、心筋の興奮閾値の低下、という電気的活動に関する作用、心筋の収縮性の向上、心筋の弛緩速度の増加という機械的特性に対する作用が相まって、心拍出量を増加させる。

このようにして、交感神経活動は末梢血管抵抗の増加と心拍出量の増加という両要因の増加により血圧を上昇させる働きを担う。

b) 圧受容器反射 (図 1-4, 5)

圧受容器反射には、動脈圧を感知して交感神経活動を制御する動脈圧受容器反射と中心静脈の血液量を感知して交感神経活動、バソプレシン分泌を制御する心肺圧受容器反射がある。ただ単に圧受容器反射という場合には、動脈圧受容器反射を指す。

(1) 動脈圧受容器反射

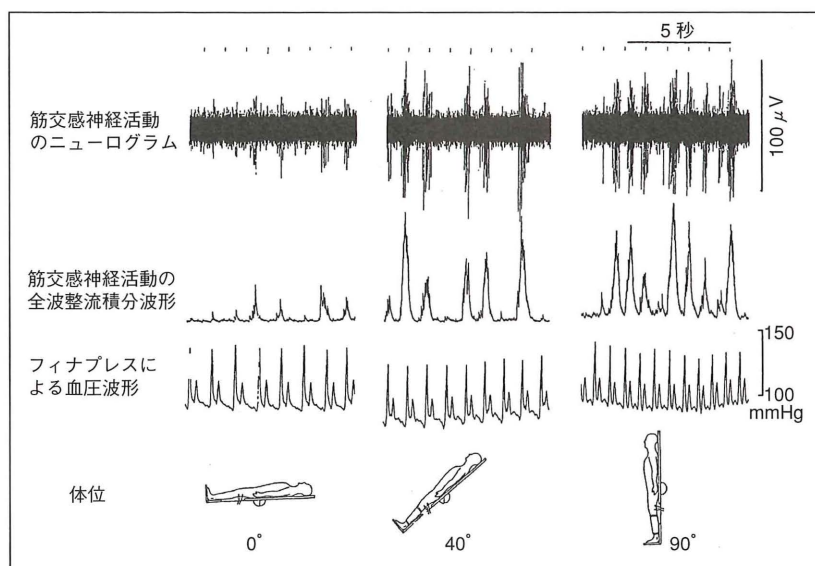


図 1-3. 体位変化に伴う筋交感神経活動の賦活化 (岩瀬；2002 から引用)

体位変化に伴う筋交感神経活動の変化を示す。臥位ではあまり発射されない筋交感神経活動が、体位を 40 度に傾斜させると賦活化され、90 度ではさらに発射活動が活発となる。

求心路：

動脈血圧を感知するセンサーは、頸動脈洞 carotid sinus と大動脈弓 aortic arch にあり

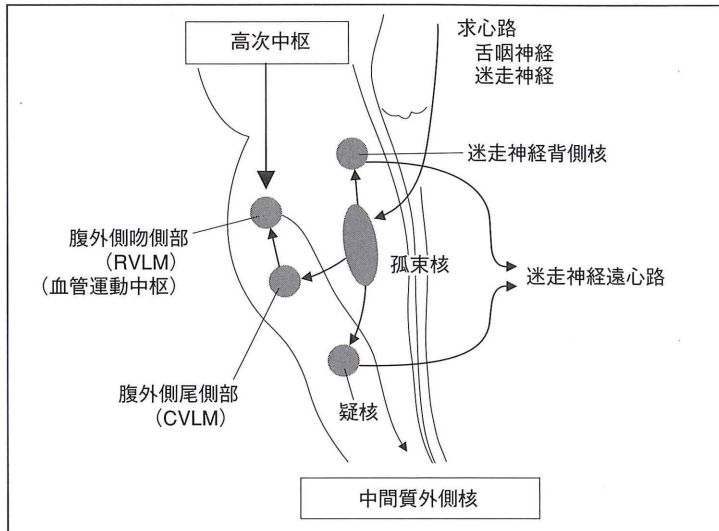


図 1-4. 脳幹の自律神経中枢（岩瀬；2002 から引用）

脳幹における自律神経中枢を示す。圧受容器からの入力、舌咽神経、迷走神経から延髄孤束核に入力される。ここからは迷走神経背側核、疑核を経て、迷走神経遠心路に至る経路と、延髄腹外側尾側部に至り、延髄腹外側吻側部を抑制する経路とに分かれる。腹外側吻側部からは高次中枢からの影響を受けながら、その情報を脊髄中間質外側核に伝える。

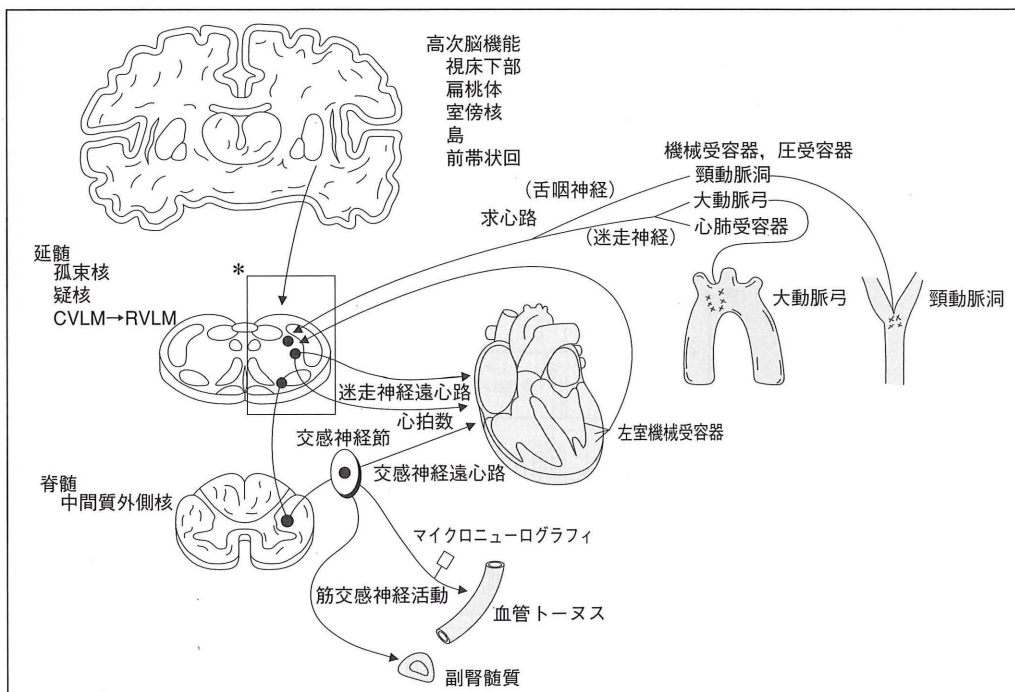


図 1-5. 動脈圧受容器反射の経路（岩瀬；2002 から引用改変）

脳幹の□内は図 1-4 参照

血圧の上昇、下降に応じて、頸動脈洞、大動脈弓にある圧受容器からの発射活動が変化し、それが延髄孤束核に伝達される。

(図 1-6), 常に血圧をモニターして中枢神経系へ情報を伝達する。血圧が上昇するとこれらの動脈壁にある伸展受容器が動脈圧により伸展され, インパルスを発生する (図 1-7)。これらのインパルスは, 頸動脈洞からは舌咽神経により, 大動脈弓からは迷走神経により伝達され, 延髄の孤束核 nucleus tractus solitarius (NTS) に入力される。

中枢経路 (図 1-8) :

孤束核からは, 延髄腹外側尾側部 caudal ventrolateral medulla (CVLM) に伝達される。ここから延髄腹外側吻側部 rostral ventrolateral medulla (RVLM) に抑制性の情報が入力され, この延髄腹外側吻側部が血管運動中枢と呼ばれる。ここから脊髓内を下行し, 脊髓内の中間質外側核 intermediolateral nucleus (IML) でニューロンを替え, 交感神経節前線維として脊髓外に出る。

一方, 孤束核から迷走神経背側核 dorsal nucleus of vagal nerve, 疑核 nucleus ambiguus

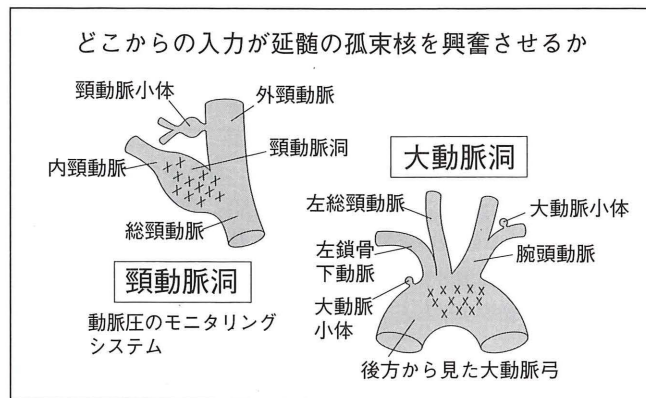


図 1-6. 動脈圧受容器, 化学受容器の分布 (Ganong ; 2003 から引用改変)

頸動脈洞, 大動脈弓に多く圧受容器が分布する。頸動脈小体, 大動脈小体は, 化学受容器である。

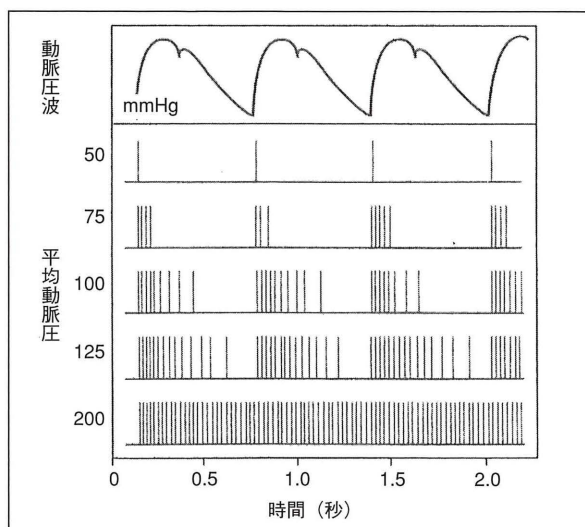


図 1-7. 各種平均動脈圧時における脈波に伴う圧受容器からの発射活動 (Ganong ; 2003 から引用改変)

平均動脈圧に応じた動的, 静的な発射活動を示す。

に入力されると、ここからは迷走神経として延髄を出て、心拍低下、心筋収縮力の減弱を来す。同様に延髄腹外側尾側部から上行して視床下部に達し、バソプレシン分泌細胞を刺激する経路も存在する。このニューロンは圧受容器からの興奮で抑制されるので、血圧上昇に対してバソプレシン分泌は抑制される。

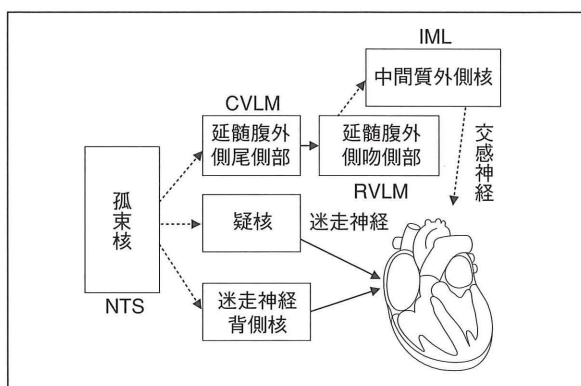


図 1-8. 延髄における各核の支配様式

.....▶ は促進性, —▶ は抑制性を示す.

孤束核に入力された圧情報は、延髄腹外側尾側部に伝達され、さらに延髄における血管運動中枢である腹外側側頭部を抑制的に制御する。ここからのニューロンは、脊髄内を下行し、中間質外側核にてニューロンを替え、交感神経節前ニューロンとなって脊髄を出る。一方、孤束核からの促通性情報は、疑核、迷走神経背側核に伝達され、迷走神経として心臓を抑制する。

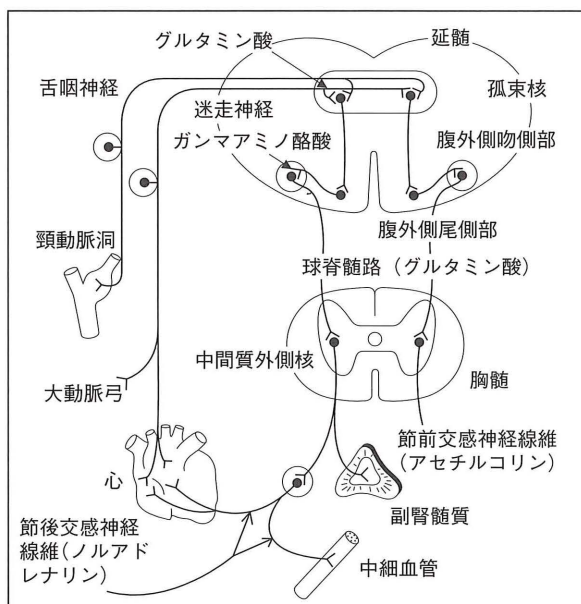
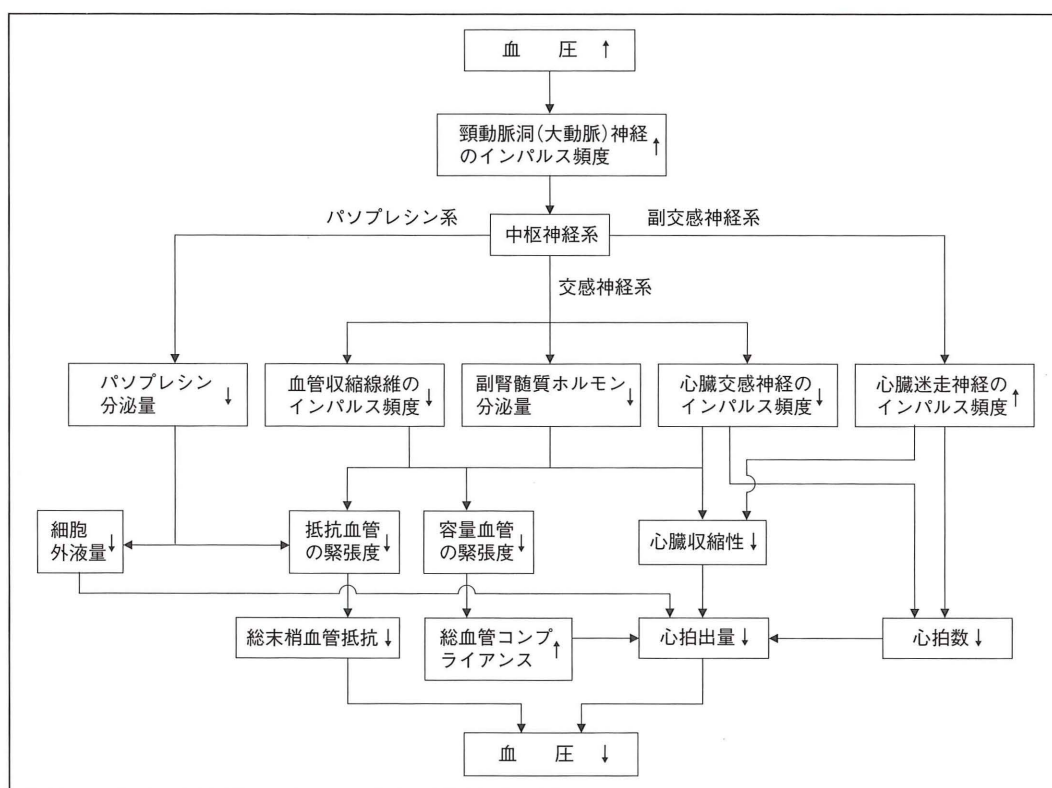


図 1-9. 圧受容器反射における神経伝達物質 (Ganong ; 2003 から引用改変)

中枢においては、興奮性はグルタミン酸（Glu）、抑制性はガンマアミノ酪酸（GABA）であるが、末梢ではノルアドレナリンである。

この経路の神経伝達物質は、腹外側尾側部から腹外側吻側部への入力が γ -アミノ酪酸 γ -aminobutyric acid (GABA) である以外は、すべてグルタミン酸と考えられている (図 1-9)。

このように孤束核から入力された血圧情報は、①心臓交感神経系（心電図 R-R 間隔の変化により評価する）、②血管収縮性交感神経系（特にヒトでは筋交感神経活動により記録される）、③交感神経—副腎髄質系（血中のアドレナリン濃度により評価する）、④副交感神経系（迷走



血圧が上昇すると、頸動脈洞からのインパルス頻度の増加は、バゾプレシン系、交感神経系、副交感神経系に影響を及ぼす。バゾプレシン系へは、その分泌量の低下が細胞外液量（循環血漿量＋間質液量）の低下を来とし、心拍出量を減少させる。同時に抵抗血管の緊張度を低下させ、総末梢血管抵抗を下げる。交感神経系には、末梢血管収縮線維のインパルス頻度を下げ、同時に副腎髄質からのカテコールアミンの分泌を抑えるため、この両者は血管抵抗の低下を引き起こす。心臓交感神経活動のインパルス低下は心臓収縮性を抑え、心臓迷走神経活動のインパルス増加とともに、心拍数を低下させる。以上より、総末梢血管抵抗の低下、総血管コンプライアンスの増加、心拍出量の低下、心拍数の低下が起こり、血圧は低下する。血圧が低下すると、以上の動きは逆方向に働き、血圧を上昇させる。

神経系がその主役、心電図 R-R 間隔の変化により評価する)、⑤バソプレシン系(血中バソプレシン濃度により評価する)の5系統の変化が動員される(図 1-10)が、その起動される潜時は系により、個人により異なる。

(2) 心肺圧受容器反射(図 1-11)

心肺圧受容器は低圧受容器とも呼ばれ、左右の心房とその周囲に受容器が分布する。中心静脈量が増加し、これらの受容器が伸展されると、迷走神経を通じて中枢神経系へ伝達される。これらのインパルス増加は、交感神経の抑制、特に末梢血管運動神経性交感神経を抑制する。同時に腎臓交感神経活動を抑制することにより、 Na^+ と水の再吸収を低下させ、尿中への Na^+ と水の喪失を増加させる。その結果、循環血漿量の減少を招き、血圧は下降する。同時にバソプレシンの分泌を抑制することにより、尿量を増加させ、循環血漿量を減少させる方向に働く。

反対に中心静脈量が減少すると、交感神経活動の賦活化、バソプレシンの分泌を促進し、血圧を上昇させる方向に働く。

さらに循環血漿量の増加により心房圧が高くなると、バソプレシンの分泌低下に加えて心房性ナトリウム利尿ペプチド atrial natriuretic polypeptide (ANP) が心房筋で合成され、分泌される。ANP は血管平滑筋に作用して血管を弛緩させると同時に、腎に作用して Na^+ 排泄を促す。同時に水も排泄されるので、体液量が減少し、血圧降下に向かう。

このようにして、動脈圧受容器反射と心肺圧受容器反射は、交感神経活動と循環血漿量を調節することにより、秒～分単位の血圧調節に寄与している。

c) 圧受容器反射機能検査

圧受容器反射には、どれくらいの血圧低下に対して、どれくらいの交感神経活動が賦活されるか、あるいは血圧上昇に対して交感神経がどの程度抑制されるかによって評価される。通常、血圧上昇・低下には、それぞれフェニレフリン、ニトログリセリンのワンショット静注を用い、それに対する心電図 R-R 間隔の変化を測定することにより評価される(図 1-12)。またはマ

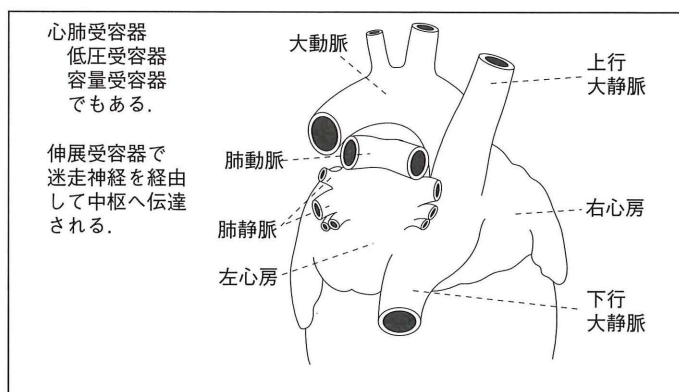


図 1-11. 心肺受容器による循環調節(熊田; 2000 から引用)

心肺受容器は、肺静脈、大静脈周辺に分布する。静脈圧、静脈容量の増減を感知して、迷走神経により中枢に伝達され、交感神経活動、迷走神経活動、バソプレシン分泌などを利用して胸腔内循環血漿量の調節を行う。

イクロニューログラフィにより筋交感神経活動の記録が可能ならば、筋交感神経活動の総活動量（平均バースト振幅×単位時間当たりのバースト数）が、血圧上昇・低下に対し、どれほど抑制・賦活化されるかで評価する。

心電図 R-R 間隔を用いる指標と、筋交感神経活動を用いる指標は、必ずしも同様に動くわけではなく、個人個人によって差を生じ、または意識状態によっても差が生ずることがあるので、注意が必要である。

また、圧受容器反射は一度決まったら変わらないわけではなく、高血圧の発症、薬剤の投与などによりその関係が高圧側、低圧側にずれることがある。これを圧受容器反射のリセッティングと呼び、これにより高血圧症患者でも薬剤を投与しなくともよくなることもある（図 1-13）。

薬剤を静注せず、その関係を簡単に解析する方法に、ヴァルサルヴァ法 Valsalva's maneuver がある（図 1-14）。この場合、収縮期圧と R-R 間隔、拡張期圧と筋交感神経活動との間の関係を解析することになる。胸腔内に与える圧として、通常 40 mmHg が選ばれている。

d) 化学受容器反射

血圧は、血液中の二酸化炭素濃度にも反応する。動脈圧受容器に隣接して、頸動脈小体、大動脈小体というセンサーがあり、血中酸素濃度、血中二酸化炭素濃度、pH などに反応する。化学受容器は、低酸素血症に大きく反応し、交感神経活動の発射活動も盛んになる。

化学受容器反射は、まず呼吸に対して起こり、低酸素血症時には呼吸数の増加、一回換気量の増加が起こり、分時換気量を増加させて酸素の摂取を図る。一方、同時に脳と心臓に対する

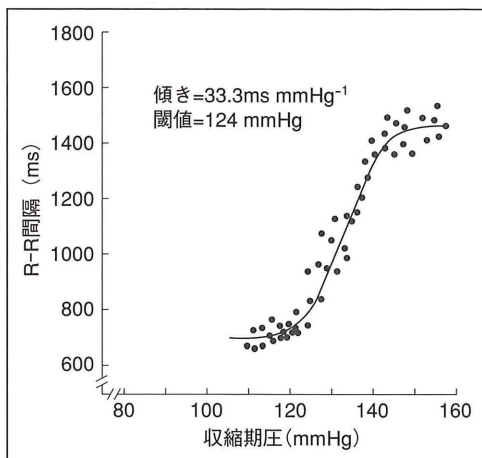


図 1-12. 圧受容器反射機能検査

(Ganong ; 2003 から引用改変)

血圧をニトログリセリンなどの血管拡張剤にて低下させ、心電図 R-R 間隔の減少を測定する。一方、血圧をフェニレフリンなどで増加させ、R-R 間隔の増加を測定する。そのシグモイドカーブの直線部分の傾きを測定し、圧受容器反射機能とする。

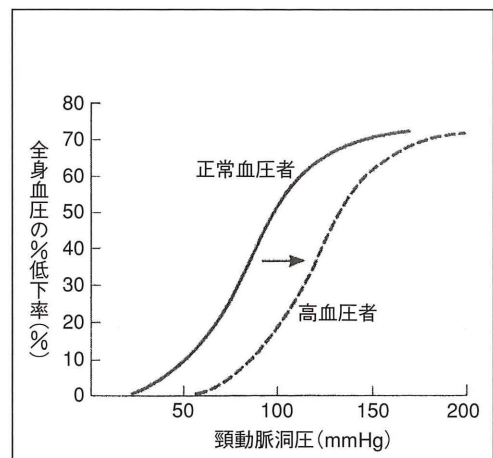


図 1-13. 圧受容器のリセッティング

(Ganong ; 2003 から引用改変)

頸動脈洞圧と全身血圧の%低下率との関係をシグモイドカーブに描き、それを正常血圧者と高血圧者で比較したもの。高血圧者では頸動脈洞圧の増減に伴う全身血圧の%低下率が右方にシフトしており、より大きな降圧が期待できない。これを圧受容器のリセッティングという。

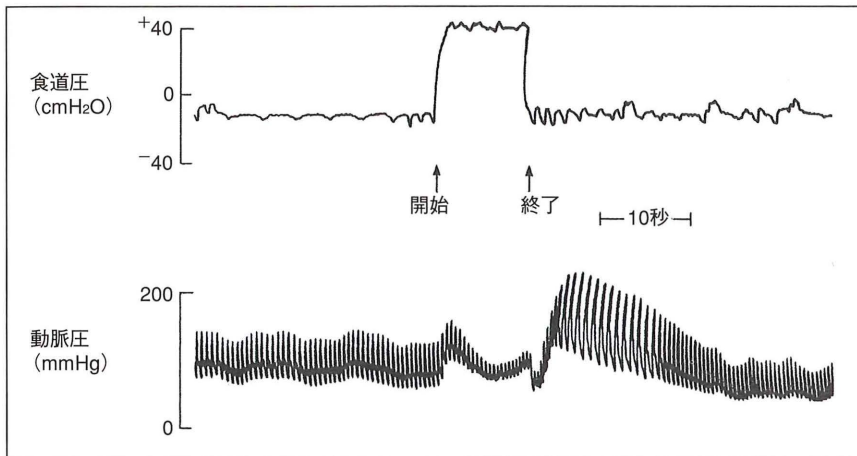


図 1-14. ヴァルサルヴァ法とそれに対する血圧反応 (Ganong ; 2003 から引用改変)

ヴァルサルヴァ法とは、一種のいきみであり、声門を閉じた状態で腹圧を上昇させることにより胸腔内圧の増加を図る方法である。その圧は、食道圧に反映される。開始直後には、吸気による静脈還流と心拍出量の増加に伴う血圧上昇がみられる。その後、胸腔内圧の増加により静脈還流が阻止されると、徐々に血圧は低下する。その低下に対し、末梢血管運動性交感神経活動が賦活化し、総末梢血管抵抗の増加により血圧は上昇する。開放により一時血圧は低下するが、すぐに末梢からの血液流入により血圧はリバウンド的に増加する。

血流増加反応を起こし、反対に内臓や腎臓の血管を収縮させ血流低下を来たす。

末梢性の化学受容器反射として、筋収縮などの代謝物による局所血管拡張作用と逆にC侵害受容器からの求心性線維による交感神経活動賦活化が知られている。これは運動筋により血流を供給するための機構と考えられている。

3) 液性調節

血圧調節に関与する液性因子には、以下の3系がある。①カテコールアミン系（アドレナリン、ノルアドレナリン）、②バソプレシン、レニン・アンジオテンシン・血管収縮系と、③レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系である。それらの違いは、反応時間と持続時間にある。

a) カテコールアミン系

カテコールアミンとは、カテコール基にアミン類がついた物質の総称である。通常、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンなどの、アドレナリン受容体を刺激する薬剤物質を総称して用いる。

アドレナリン adrenaline の名称は、ad (副) ren (腎) al + in (e)、すなわち副腎からつけられている。これはラテン語からの命名法である。米系で使用されるエピネフリン epinephrine は epi (上) nephri (腎 nephros) in (e) と、これはギリシア語に由来する副腎からの命名である。現在、日本では両者は混合して用いられているが、アドレナリンの発見者である高峰譲吉のプライオリティを尊重するためにも、アドレナリンの名称を用いることにしたい。

カテコールアミンは、必須アミノ酸であるフェニルアラニンがチロシンに代謝され、ドパと

なって、ドパ脱炭酸酵素によりドパミンとなり、ドパミン β -水酸化酵素によってアドレナリンが生成される。アドレナリンからフェニルエタノールアミン *N*-メチルトランスフェラーゼによりノルアドレナリンとなる (図 1-15)。

ヒトの安静臥位における血中ノルアドレナリン値は 100 ~ 150 pg/mL である。が、立位に体位変換すると 300 ~ 500 pg/mL に増加する。これは下半身への体液貯留を補償するため、交感神経活動が賦活化して、ノルアドレナリン放出が促進されるためである。

ノルアドレナリンの血中半減期は、交感神経末端における放出の場合、半減期は約 2 分であり、メタネフリンやノルメタネフリンさらにバニリルマンデル酸 vanillylmandelic acid (VMA) に代謝され尿中に排泄される。1 日の排泄量はノルアドレナリン 30 μ g, アドレナリン 6 μ g, VMA 700 μ g, 程度である。

この系は、交感神経—副腎髄質系と同様の变化である。ヒトでは末梢の交感神経末端から分泌されるノルアドレナリンと異なり、副腎髄質からの分泌はほとんどアドレナリンである。詳細は薬理学の成書に譲るが、ヒトにおいてはノルアドレナリンの作用は末梢の α_1 受容体作用が、アドレナリンの作用は心臓に対する β_1 受容体作用が主であると考えてよい (図 1-16, 17)。もう一つの差異は、末梢のノルアドレナリンが速やかに代謝され、神経終末に再摂取されるのに対して、副腎髄質からのカテコールアミンは、代謝が緩やかで、血中半減期が 10 倍にも延長されることである。

したがって交感神経トーンが安定している状態では、この系は発現されないが、激しい運動、激しい寒冷刺激、激しい温熱刺激、低血糖、激しい痛み、精神的ショックなどが負荷されると、交感神経—副腎髄質系の副腎交感神経活動が賦活化され、循環系へ作用する。その効果は交感神経末端から分泌されるノルアドレナリンの 20 ~ 30 倍に達するといわれる。

内分泌性のカテコールアミン系は、このように短時間で大きな作用発現を得たいときに駆動され、交感神経系のみの反射より大きく長時間に効果を得ることが可能である。

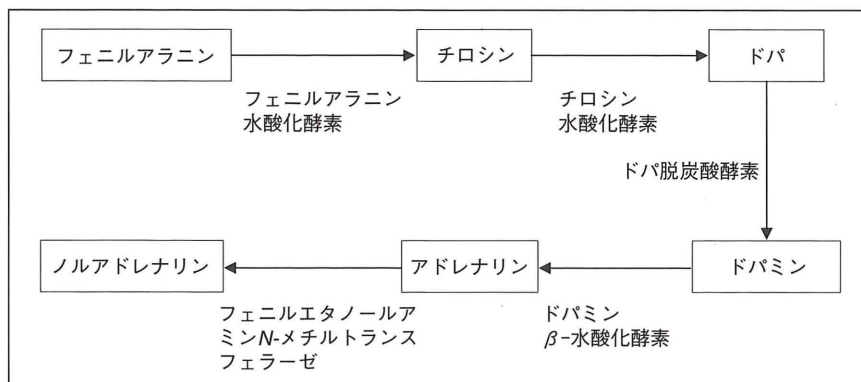


図 1-15. カテコールアミンの代謝経路

フェニルアラニンからノルアドレナリンまでの代謝経路。
矢印下は、その代謝における酵素名を示す。

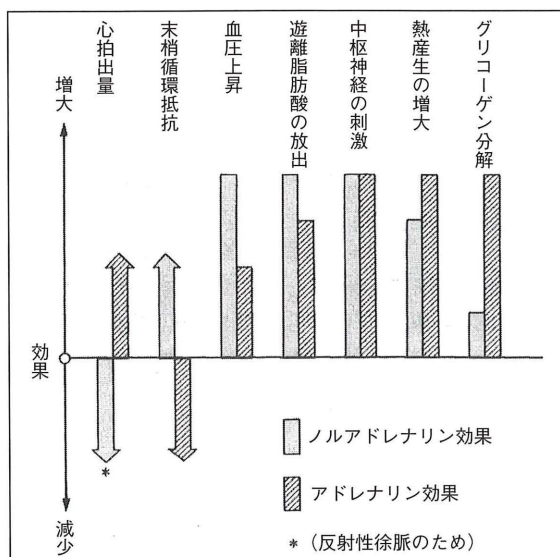


図 1-16. アドレナリンとノルアドレナリンの各種反応に及ぼす変化 (本間; 2000 から引用)
詳細は図 1-17 参照。

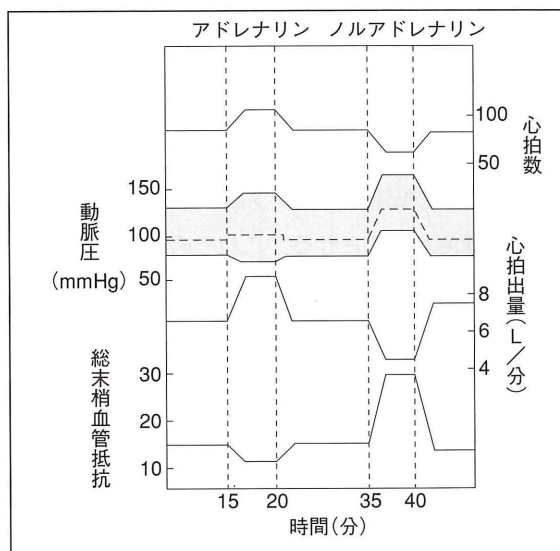


図 1-17. アドレナリン, ノルアドレナリン投与時の心拍数,

血圧, 心拍出量, 総末梢血管抵抗の変化 (Ganong ; 2000 から引用)

アドレナリン投与時には、心拍数の上昇、脈圧の上昇、心拍出量の増加、総末梢血管抵抗の低下がみられる。アドレナリンが主に心臓の β 受容体に働き、心拍出量を増加させるため、総末梢血管抵抗は減少する。一方、ノルアドレナリン投与時には、心拍数の低下、収縮期・拡張期血圧の上昇、心拍出量の低下、総末梢血管抵抗の増加がみられる。ノルアドレナリンがおもに末梢血管の α 受容体に働き、末梢血管抵抗を増加させるために、圧受容器反射により心拍数の低下、心拍出量の減少を招く。

b) バソプレシン系

バソプレシンは、抗利尿ホルモン antidiuretic hormone (ADH) とも呼ばれる水代謝ホルモンである。9 個のアミノ酸、Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly から構成され、8 位のアミノ酸がアルギニンであるため、アルギニン-バソプレシン arginine-vasopressin (AVP) とも呼ばれる。視床下部の室傍核 paraventricular nucleus (PVN) や視索上核 supraoptic nuclei (SON) において産生されるホルモンである。

バソプレシンの主な生理作用は尿量減少（抗利尿作用）にある。その作用は、腎の集合管細胞の血管壁の細胞膜にある V_2 受容体に作用し、アデニル酸シクラーゼを活性化することに始まる。細胞内 cAMP の増加により水チャネルの蛋白質であるアクアポリン 2 が移動し、管腔側の細胞膜の水に対する透過性を亢進する。そのため、尿細管管腔から腎錐体の組織間質への水の再吸収を促進するので、尿量が減少する。その結果、循環血漿量が増加し、血圧が上昇し、同時に血漿浸透圧が低下する。

バソプレシン自体にも血管収縮作用はあるが、抗利尿作用に必要な量のほぼ 100 倍であることから、循環ショックなどの強力な刺激が生じた際に、大量に分泌されると血圧上昇に役立つことになる。バソプレシンの分泌を促す刺激は、中心静脈血量の減少、血漿浸透圧の増加であり、抑制刺激は、中心静脈血量の増加、血漿浸透圧の低下、アルコール飲用である。体位の変換はバソプレシン分泌に大きく影響する。仰臥位から立位に体位変換すると、胸腔内から下肢へ 400 ~ 500 mL の血液が移動する。その結果、心肺圧受容器の免負荷が起こり、バソプレシンの分泌が促進し、血漿濃度はおよそ 8 倍にもなるという。浸透圧受容器は、肝臓や視床下部の視索上核にあり、血漿浸透圧の上昇は、これらの受容器を刺激してバソプレシンの分泌を促し、浸透圧を低下させようとする（図 1-18）。

細胞外液、循環血漿量、血圧の低下は、バソプレシンの分泌を促進する。動脈圧低下は指数関数的に血中バソプレシン濃度を増加させる。これらの変化を促す受容器は、大静脈、心房、肺血管にある心肺低圧受容器、頸動脈洞、大動脈弓にある動脈圧受容器などがあり、この情報は迷走神経、舌咽神経の求心路から延髄孤束核へ伝えられ、さらに視床下部に伝達される。この情報によりバソプレシン神経細胞を興奮させる（図 1-18）。

バソプレシンの分泌刺激は、血漿浸透圧の上昇によっても起こる。正常浸透圧である 285 mOsm/kg 以下では検出感度レベル程度である約 1 pg/mL を示すが、これを越えるとバソプレシン分泌は浸透圧に線形に増加する。平均して 0.4 pg/mL の増加が 1 mOsm/kg の浸透圧増加に対してみられる（図 1-19, 20）。

c) レニン・アンジオテンシン血管収縮系

レニン・アンジオテンシン血管収縮系は、強力な昇圧作用を有し、さらにバソプレシン系よりもさらに長期の血圧維持機構を形成する。

その作用機序は、腎血流の低下に始まり、レニンが分泌され、そのレニンがアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンⅠに変換し、アンジオテンシンⅠがアンジオテンシン変換酵素 angiotensin converting enzyme (ACE) によりアンジオテンシンⅡに変換され、このアンジオテンシンⅡが強力な昇圧作用を有することによる（図 1-21, 22）。

レニン renin は、分子量が約 40,000 の糖蛋白であり、腎の傍糸球体装置 juxtaglomerular apparatus (JGA) にある糸球体傍細胞から分泌される。アンジオテンシノーゲン（あるいはアンジオテンシノゲン）angiotensinogen は肝臓から分泌される α_2 グロブリン分画にあり、分子量約 60,000 の糖蛋白質である。レニンはこの H 末端から 10 個のアミノ酸を切り離し、ア

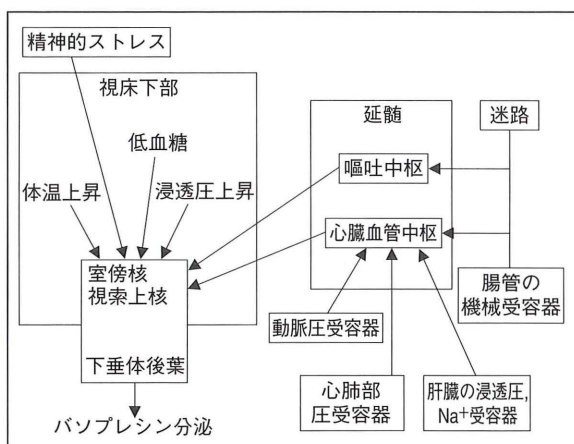


図 1-18. バソプレシン分泌調節機序 (熊田; 2000 から引用)

バソプレシンの分泌には、様々な要因が働く。室傍核 (paraventricular nucleus) や視索上核 (supraoptic nucleus) に体温変化、血糖値変化、浸透圧変化の視床下部情報や、精神的ストレスのような高次機能情報が伝達されると、バソプレシンの分泌が調節される。また、延髄の嘔吐中枢、心臓血管中枢などに入力された情報も、バソプレシン分泌を調節するよう機能する。

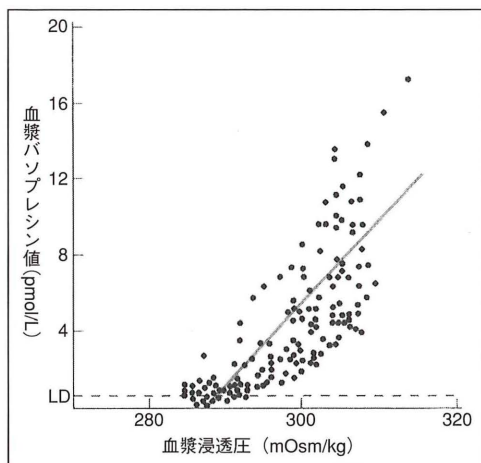


図 1-19. 血漿浸透圧と血漿バソプレシン値との関係 (Thompson ら; 1986 らから引用改変)

正常浸透圧である 285 mOsm/kg 以下では検出感度レベル程度である約 1 pg/mL を示すが、これを越えるとバソプレシン分泌は浸透圧上昇に対応して線形に増加する。平均して 0.4 pg/mL の増加が 1 mOsm/kg の浸透圧増加に対してみられる。

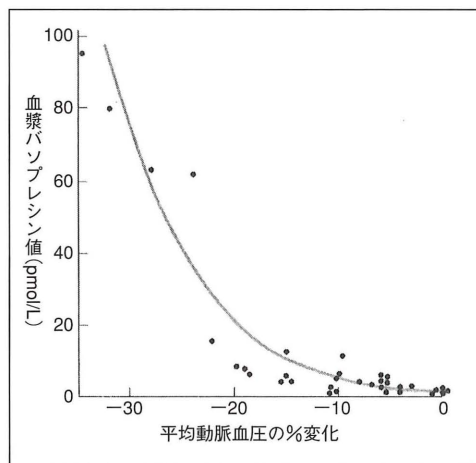


図 1-20. 平均動脈血圧の%変化と血漿バソプレシン値との関係 (Ganong; 2003 から引用改変)

平均動脈血圧の低下に伴い、血漿バソプレシン値は急増するが、その上昇は血圧の 20% 以上低下時に大きく、バソプレシンが血圧低下緊急時に分泌されるホルモンであることがわかる。

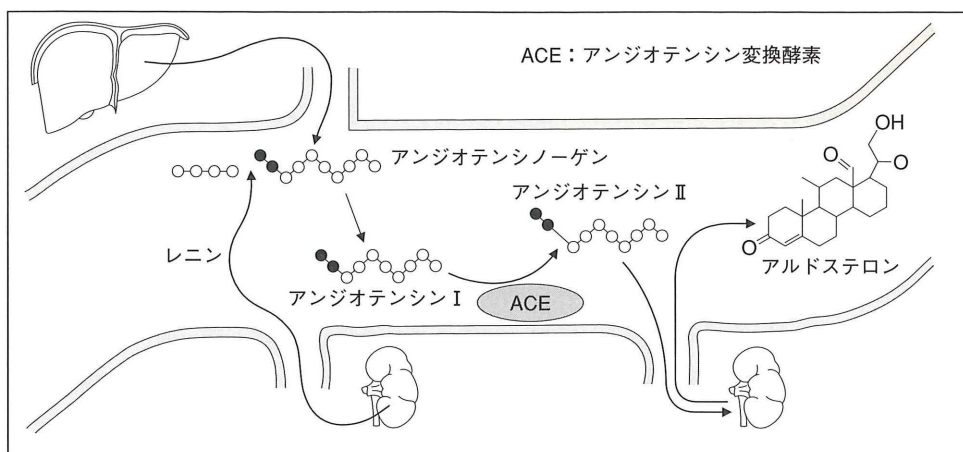


図 1-21. 古典的レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

(Weber KT: N Engl J Med 345: 1689-1697, 2001)

肝より分泌されたアンジオテンシノーゲンが、腎において分泌されたレニンによりアンジオテンシン I となり、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) によりアンジオテンシン II となる。アンジオテンシン II は、自身が強力な血管収縮物質であるだけでなく、アルドステロンの生成を促進することにより、水と Na^+ の保持と K^+ の排泄という電解質代謝を介した血圧調節を行う。

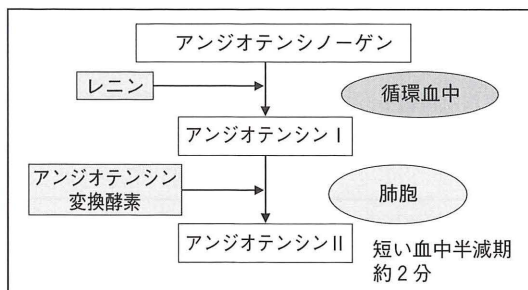


図 1-22. アンジオテンシン生成の模式図

図 1-21 と同様の変化を示す。

アンジオテンシン I, Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu を産生する。アンジオテンシン I 自体は血管収縮作用を有さないが、数秒のうちに肺などに分布するアンジオテンシン変換酵素が末端の 2 個のアミノ酸を切り離して、アンジオテンシン II, Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe を生成する。アンジオテンシン II は、強力な血管収縮作用を有し、さらに副腎皮質の顆粒層からアルドステロンを分泌させる。

このアンジオテンシン II が強い昇圧作用を有することから、この系をレニン・アンジオテンシン血管収縮系と呼び、アルドステロン分泌を含有する系をレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と称する。

アンジオテンシン II には AT_1 と AT_2 の 2 種類の受容体が存在する。このうち、血管平滑筋収縮に重要なものは、 AT_1 受容体である。アンジオテンシン II が AT_1 受容体に結合すると、GTP 結合蛋白を介して膜ホスホリパーゼ C が活性化し、それにより増加したイノシトール三

リン酸が筋小胞体の Ca^{2+} の放出を促進し、このカルシウムイオンとカルモジュリンが結合したカルシウム・カルモジュリン複合体がミオシン軽鎖キナーゼを活性化し、血管平滑筋のミオシンがリン酸化するため、血管が収縮し、血圧上昇を来す。

レニン分泌は、腎血流量により左右される。傍糸球体細胞には圧受容器が存在し、この圧減少がレニン分泌を促進する。もう1つのレニン分泌機構は、遠位尿細管の上皮細胞である緻密斑 macula densa で、遠位尿細管における尿中の Na^+ あるいは Cl^- の濃度をモニターし、濃度の低下によりレニンの分泌を促進する。さらに腎交感神経活動の亢進によりレニンが分泌される。

アンジオテンシン II は、通常の血圧では血管収縮を起こすには十分ではない。というのも通常血漿中濃度は $1 \sim 10 \text{ ng}/100 \text{ mL}$ で、通常の血圧ではほとんど有効ではないが、血圧低下時には強力な血管収縮作用を発揮し、 60 mmHg で最大収縮を有する。すなわちこの系は血圧低下時には重要な血圧調節機構といえるが、最大に作動するまでには20分ほどかかるため、それまでは血圧を維持しなければならない。アンジオテンシン II の半減期は1～2分と短い。

d) レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (図 1-23)

アンジオテンシン II は、副腎皮質の顆粒層 (球状層) に作用し、アルドステロンの合成・分泌を促す。アンジオテンシン II は GTP 結合蛋白と結合し、C キナーゼを介して Ca^{2+} の増加を促す。 Ca^{2+} の増加はステロイド合成酵素の P-450 を活性化し、アルドステロンを増加させる。副腎皮質刺激ホルモン adrenocorticotrophic hormone (ACTH) やカリウムイオン (K^+)

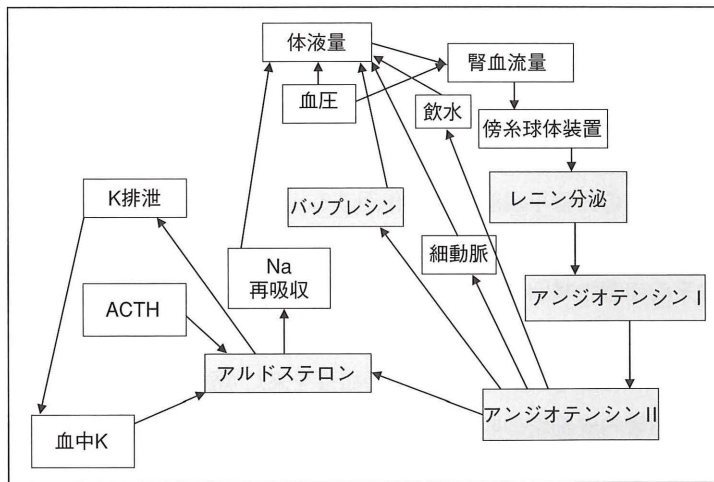


図 1-23. 血圧と体液維持との関係

体水量の減少は血圧低下を招き、腎血流量の減少、傍糸球体装置を介したレニン分泌を促す。レニンはアンジオテンシン I を分泌促進し、アンジオテンシン I はアンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン II には、①アルドステロン分泌促進作用、②細動脈収縮作用、③バソプレシン分泌作用、④飲水促進作用があり、①によってナトリウム再吸収による体液増加、カリウム排泄による血中カリウム低下（これは再びアルドステロン増加を惹起する）が引き起こされる。アルドステロンは副腎皮質刺激ホルモンによって分泌促進される。②による昇圧、さらに③による尿量減少と④を介して体液量を増やす方向に働くことで、血圧は上昇する。

によってもアルドステロンの分泌促進は行われるが、作用は弱い。

アルドステロンは電解質コルチコイドのうち最も強力な電解質代謝作用を有し、腎尿細管において Na^+ の貯留、 K^+ の排泄を促進する。アルドステロンは腎集合管の主細胞に作用する。細胞内受容体と結合した後、核に移行して特定遺伝子の転写活性を高める。その結果、 Na^+ チャネルの数が増加し、 Na-K-ATPase 活性が上昇する。 Na^+ の再吸収が促進されると、尿細管細胞と管腔との間のイオン勾配が変化し、 K^+ が受動的に管腔内に排泄される。アルドステロンにより K^+ チャネルの数も増加する。 Na^+ の再吸収が亢進すると同時に水も再吸収されるので、体液量が増加する。同時に集合管間細胞の H^+ 転移酵素の活性も増加し、 H^+ の排出も促進する。

4) 長期的循環調節

循環調節の短期的なものは、圧受容器反射を代表とする神経性調節であるが、長期的に見ると腎-体液調節系からみる液性調節系が主流を占める。さらに長期的になると、構造変化が生ずる。たとえば、高血圧が長く続くとそれに応じて心筋は肥大し、血管壁の血管平滑筋が厚くなる。このように長期的に細胞の増殖を伴うため、何らかの細胞成長因子の役割が液性因子にあることが判明してきた。アンジオテンシンⅡ、アドレナリン、ノルアドレナリンなどの物質には、心筋や血管平滑筋の増殖作用があることがわかってきたし、血小板由来成長因子もこのような働きがあることが判明した。さらには骨髓由来の幹細胞が血管新生に重要な役割を担っていることが、再生医学の話題となっている。

一方、血管内皮細胞に血管平滑筋の収縮、弛緩を行う因子を分泌する機能があることが判明してきており、短期の血圧調節のみならず、長期的にも循環調節を行いうる可能性が出てきた。

内皮由来の収縮因子として、エンドセリン endothelin が代表的な物質であり、21 個のアミノ酸からなる強力な血管収縮物質である。血管が伸展されたり、低酸素血症になると血管内皮から分泌され、近傍の血管平滑筋細胞に作用する。作用機序はアンジオテンシンⅡと同様に、イノシトール三リン酸による細胞内機構により Ca^{2+} 濃度を上昇させて、血管収縮をもたらす。

逆に内皮由来の血管弛緩因子としては、一酸化窒素 (NO) がある。アセチルコリンなどの血管拡張物質は、血管内皮細胞の受容体に結合した後、血管内皮細胞に NO を分泌させ、それが近傍の血管平滑筋細胞に作用して、血管拡張を来たす。

将来的にこの血管内皮細胞の収縮・弛緩因子を制御できるような薬剤が開発されれば、血圧調節力学にも新たな展望が開ける可能性がある。

(岩瀬 敏)