

2

液性因子から見た発現機序

a. 液性因子説の歴史

1) 液性因子説の登場の背景

食事性低血圧においては、自律神経系以外にも、血圧や血流などに影響を及ぼす液性因子が関与しているであろうことは、この現象が臨床的に注目され始めた 1980 年代の比較的早い頃から推察されていた。その背景には以下の事実があげられる。

① 食事性低血圧は専ら全身性の高度の自律神経障害を有する自律神経不全（シャイ・ドレーガー Shy-Drager 症候群など）に認められていたが、自律神経障害がそれほど高度でない多系統萎縮症 multiple system atrophy (MSA) やパーキンソンニズムの患者、あるいは自律神経症候が明らかでない高血圧や糖尿病の患者、さらには高齢者においても（通常その程度は軽度であるが）みられることは決してまれではないとした観察や疫学的事実があった。

② Seyer-Hansen が 1977 年にパーキンソンニズムの 1 例において強調して報告したよう

表 3-1. 食事性低血圧に関わる液性因子

—主な発表の歴史—

報告年	報告者	対象疾患	内 容
1977	Seyer-Hansen	パーキンソンニズム	高インスリン反応との関連を指摘
1984	Bannister ら	AF	浸透圧効果説は否定的 ノルアドレナリン増加不全
1985	Bannister ら	AF	インスリンが要因
1985	Hoeldtke ら	自律神経ニューロパチー	ソマトスタチンが有効
1986	Hoeldtke ら	自律神経ニューロパチー	オクトレオチドが有効
1988	千田ら	MSA	インスリンの高・遅延反応
1989	Mathias ら	AF	ニューロテンシンの関与の可能性
1990	白水ら	MSA	バソプレシンが有効
1990	Jansen ら	高血圧（高齢者）	VIP の役割少ない
1993	長谷川ら	AF	ブドウ糖静注では血圧低下なし （インスリンは主要因でない）
1993	古池ら	AF	ブドウ糖でニューロテンシン増加
1994	長谷川ら	AF	ニューロテンシンの役割大
1994	平山	AF	血中ニューロテンシン増加と 血圧低下度が相関
1996	Edwards ら	健常者	血中 CGRP 増加と血圧低下度が相関
1997	長谷川ら	パーキンソン病	ソマトスタチン分泌不良の関与
2000	Oberman ら	高齢者	エンドセリン分泌不全の可能性

AF = 自律神経不全（多系統萎縮症，純粋自律神経機能不全），MSA = 多系統萎縮症，

VIP = 血管作動性腸管ポリペプチド，CGRP = カルシトニン遺伝子関連ペプチド

に、インスリンの役割が歴史的に初期から指摘されていた（表 3-1）。

③食事の際には種々の消化管ホルモンが分泌され、それらの中には血管作動性物質としての性質をもつものも少なくないことが知られていた。

上記の①について、長谷川ら（1992）が、自律神経不全患者において起立性低血圧と食事性低血圧との頻度を調査した結果、起立性低血圧が明らかでない食事性低血圧のみを示す症例はまれではなかった（1章-7. 食事性低血圧と起立性低血圧との違い：表 1-23 参照）。パーキンソン病では、Micieli ら（1987）の報告によれば、食事性低血圧の頻度の方が起立性低血圧のそれよりも高い。また、Cavallini らは、抗パーキンソン病薬により増強されやすい起立性低血圧は、もともと食事性低血圧を有する例に多いことを示した。そして、食事性低血圧は、パーキンソン病では、起立性低血圧よりも早期に出現する自律神経の初期症候である可能性を指摘した。Lipsitz ら（1983）や Jansen ら（1987）は、食後の低血圧は、高齢者、とくに高血圧患者ではその頻度が高く、無視できない転倒の危険因子として取りあげている。

以上の背景を受けて、主に英国の Bannister, Mathias ら、米国の Hoeldtke ら、オランダの Jansen ら、そして著者らによる研究グループによって、インスリンや消化管ホルモンなどの液性因子の関与を含めて、食事性低血圧の病態を明らかにするべく様々な研究が展開された結果、これまでに種々の知見が蓄積されるに至った（表 3-1）。

2) 起立性低血圧との関係

何故に食事性低血圧の出現が起立性低血圧に先行しうるのか。この理由の詳細は不明であるが、ひとつには、消化管ホルモンなどの液性因子の関与が主体であったり、あるいは逆に自律神経障害が主因となって生じたりする食事性低血圧があることが考えられる。自律神経障害があると昇圧物質などに対して心・血管が過敏に反応する現象（脱神経性過敏 denervation supersensitivity）が生じうることから、自律神経障害がわずかであっても液性因子による影響が過剰に現れることがあると推測される。つまり、液性因子と自律神経障害のそれぞれの要因が組み合わさって、様々な程度やパターンの食事性低血圧が生じうることが想定できる。特にパーキンソン病では、液性因子の影響が早期に出現しやすい病態があるのかもしれない。またこのほかに、レボドパやドパミン受容体刺激薬には血圧低下作用があるために、これら治療薬物との関連性も考えられる（5-1-b-1. パーキンソン病, p.150 参照）。

b. 食物栄養成分

1) 食事性低血圧の必要条件

食後の低血圧は、単なる飲水では生じることなく（図 3-17）、食物を経口摂取することで出現しうる。また、胃などの消化管の機械的拡張が要因となるか否かについては否定的である。多量の飲水は、Jordan ら（2000）が報告しているように、自律神経障害のある多系統萎縮症や純粹自律神経機能不全では健常者とは異なってむしろ昇圧効果がもたらされるために、食事性低血圧に対する治療としての応用が期待されているほどである。長谷川ら（1994）は、多系統萎縮症などの自律神経不全において、ブドウ糖の経口摂取が血圧低下を来すが、ブドウ糖

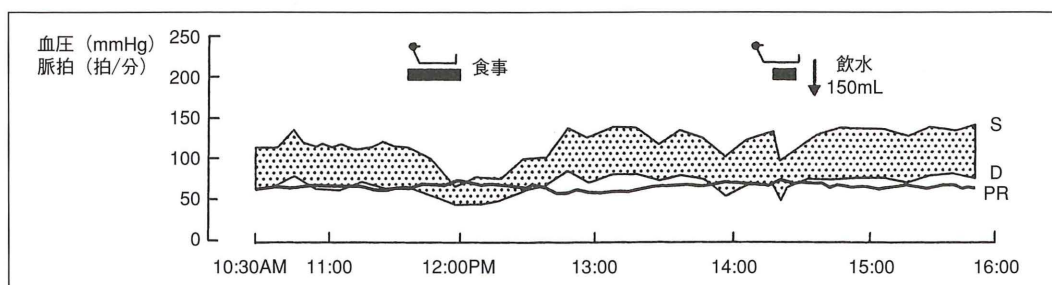


図 3-17. 食事と飲水との血圧変化の比較

昼食により食事性低血圧がみられるが、飲水のみでは血圧低下は生じない。食事と飲水中以外の時間は安静臥床状態。(シャイ・ドレーガー症候群：58 歳，女性)

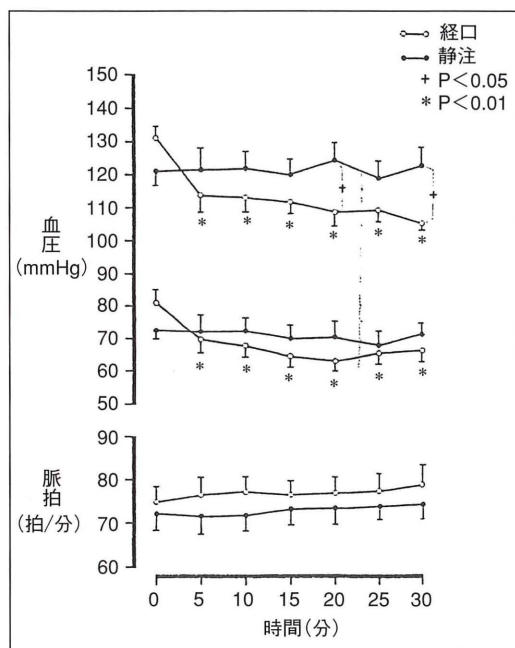


図 3-18. 血圧，脈拍の変化

—ブドウ糖の経口摂取と静注との比較—

(長谷川ら；1994 から引用改変)

ブドウ糖の経口摂取は血圧低下をきたすが，静注では血圧低下は生じない。

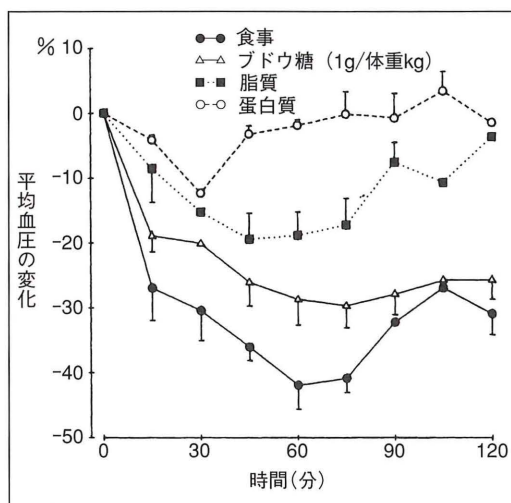


図 3-19. 食物栄養成分別にみた血圧低下効果

(Mathias ら；1988 から引用改変)

食事を除けば，ブドウ糖による降圧効果が最も高い。

の静脈内への直接投与では血圧低下は誘発されないという結果を得ている (図 3-18)。したがって，食事の経口摂取が食事性低血圧の必要条件といえる。

2) 食物栄養成分と血圧低下効果

血圧低下は食事の内容によって異なるのか，食物の栄養成分のうちではどの成分と関連が強いのか。食後の血圧低下は通常，食事の量やカロリー量に比例してみられる。Puvi-Rajasingham らは，食事を，1 日の総カロリーを一定にして，3 回と 6 回に分けて摂取した場

合、前者の方が食後の血圧低下が強かったことを、携帯式間欠型 24 時間血圧測定法により観察している。

食物の栄養成分に関しては、Mathias ら (1988) は、血圧低下作用はブドウ糖と炭水化物が最も強く、次いで脂質、蛋白質の順であることを明らかにしている (図 3-19)。これによると、ブドウ糖や食事は数時間にわたる高度の血圧低下を来たすが、脂質は軽度、一過性で、蛋白質ではほとんど低下を示さない。これらは、同カロリーで同容量に調節された栄養成分別の比較試験によって、自律神経不全の患者において検討されたものである。家田ら (1993) も、自律神経不全において、ブドウ糖と蛋白質摂取が血流動態に及ぼす影響を比較検討した結果、前者の方が血圧低下の程度は強かったことを確認している。これは、ブドウ糖は蛋白質に比べて、おもに心拍出量の増加が少なく、下肢血流量が増加したことによるためと推定された。

食事性低血圧の研究は現在、一定の内容の食事をそのつど調製することは煩雑で不便であることから、もっぱらブドウ糖を用いて行われるようになってきている。この方法には、固形食が摂れなくても水分なら飲める患者であれば検査可能なこと、定量的検討がしやすいこと、異なる研究チームによるデータを比較するうえで便利であることなどの大きな利点がある。

血圧低下の程度やパターンが食物成分の違いによって異なることやカロリー量にある程度依存することは、食事性低血圧の治療戦略を立てるうえでも重要な点である。

c. 消化管運動・食物浸透圧効果の役割

1) ダンピング症候群 dumping syndrome

胃切除後症候群に含まれる病態の中に、代表的なものとしてダンピング症候群がある。これは、食事によって発汗、動悸、脱力感など不快な全身の血管運動症状と腹痛、下痢などの腹部症状が誘発される。頻脈がみられ、血圧は上昇または低下し、まれにはめまいや失神を伴うこともある。症状は通常、数十分間続く。ダンピング症候群は、食後数十分以内に生じる早期ダンピング症候群と食後 2～3 時間後に生じる後期ダンピング症候群とに大別される。後者は、通常腹部症状はみられない点で早期ダンピング症候群とは区別できる。

早期ダンピング症候群を来す病態の一つに、消化されていない高張な食物が直接小腸に流入する結果、腸管内の浸透圧が急速に上昇するために腸管の蠕動が異常に亢進し、また循環血液量が減少することがある。後期ダンピング症候群は、急激な血糖増加に対する反応性のインスリンの過剰分泌によって低血糖を来すことによる。これらのほかに、ニューロテンシン、P 物質 (サブスタンス P)、血管作動性腸 (管) ポリペプチド (VIP)、エンテログルカゴン、セロトニンなどの各種消化管ホルモンが放出されることに基づく機序がある。以上の説は、消化管運動の抑制およびブドウ糖、アミノ酸、各種消化管ホルモンの分泌抑制の作用があるソマトスタチンの長時間作用型の酢酸オクトレオチド (食前の皮下注) がダンピング症候群に有効であること (Primrose) から支持される。

2) ダンピング症候群との異同

食事性低血圧には脱力、めまい、失神、血圧低下など、ダンピング症候群と共通した症状が

あり、なかでも早期ダンピング症候群とは同様な機序が働いている可能性が想定されていた(田村ら; 1994)。

菅内らは、胃下垂全切除後のダンピング症候群で生じる著しい血圧下降と意識障害発作にカフェイン 500 mg の経口投与が有効であった症例を報告している。しかしながら、食後に低血圧を呈する自律神経不全では食後の血漿浸透圧やヘマトクリットに変化はみられていない(Mathias ら; 1989, 千田ら; 1989, 長谷川ら; 1994)。食物の浸透圧効果が血圧低下の主要因でないことは、Mathias ら(1989)によって明らかにされている。すなわち、同カロリー、同容量、同浸透圧に調整したブドウ糖とキシロースとの比較試験で、自律神経不全の患者において、ブドウ糖は血圧を有意に低下させたが、一方、キシロースでは血圧の変化をほとんどもたらさなかった。この際に、吸収されにくいキシロースのみがヘマトクリットを上昇させたことで、血漿量の低下(血液の濃縮)をもたらず浸透圧効果のみでは血圧低下は生じないことが示唆された。さらには、彼らは食後の低血圧を呈する患者においても、胃排泄能は必ずしも亢進しておらず、むしろ低下している例もあることを、ラジオアイソトープ含有の食事を用いた方法により示している。

一般にダンピング症候群のみで血圧が低下することはそれほど多くはない。田村ら(2001)は、胃切除後に自律神経不全を呈した例で食事性低血圧を認めており、胃切除が何らかの栄養障害を介して自律神経障害をもたらしただけの可能性を指摘している。しかし、通常胃切除のみでダンピング症候群や食事性低血圧が生じることは少ない。全身の自律神経障害のないダンピング症候群では、自律神経不全とは異なって、循環血液量の減少に対抗して全身の交感神経機能が正常に賦活化されて、血行動態が保たれやすいためである。

以上のことから、ダンピング症候群は、一部その病態を共有しているものの、食事性低血圧の本態とはいえないと結論できる。

d. 血糖・インスリン

1) 血糖

ブドウ糖が圧反射機能を抑制することは、Appenzeller らによって脳血管障害患者において明らかにされている。それゆえに、脳虚血領域では血流の調節機能が低下しており、血圧低下が軽度であっても梗塞巣に悪影響を及ぼす可能性があるため、脳梗塞の急性期には食事性低血圧を誘発させないように大食は避けたほうがよいことが提案された。

Bannister ら(1985)は、自律神経不全で、ブドウ糖の経口摂取で血糖の上昇に伴って血圧低下がみられたが、キシロースではそれらの所見はみられなかったことを報告し、血糖が食事性低血圧に関連して重要と考えた。Mathias ら(1987)は、高位脊髄の損傷による四肢麻痺患者において、ブドウ糖(50%, 25 ~ 50 mL)を静注することで一過性の血圧低下をみている。しかしこれに対して、長谷川ら(1992, 1994)は、多系統萎縮症において、ブドウ糖(25 g)の静注では経口摂取の場合よりも高い血糖レベルがもたらされるにもかかわらず、血圧は変化しないことを確認している。さらには、血糖値レベルと血圧の低下度とは相関性がないこと、

血糖値のピークが健常者（血圧低下なし）に比べて遅延していたが、そのレベルは同等であったことを認めている。Armstrong らは、純粋自律神経機能不全と多系統萎縮症との比較においても、前者で食後の低血圧は高度であったが、血糖の増加は両者は同程度であったと報告している。

以上のことから、食後の低血圧が出現するうえでは、炭水化物やブドウ糖が含まれた食事を経口摂取することが前提であるが、血糖の上昇は食事摂取の結果であり、血糖自体は食事性低血圧の主因ではないといえる。

2) インスリン

食事性低血圧の要因としてインスリン insulin の重要性を最初に指摘したのは Seyer-Hansen (1977) と思われる。彼は、食後に失神と高度の低血圧を呈したパーキンソン病の1例において食後の高インスリン血症を見出して、食事性低血圧とインスリン分泌の両者の関連性を強調した。以来、インスリンの果たす役割については高い関心がもたれてきた。

健常者では、インスリンは食事や炭水化物の摂取により分泌されるが、蛋白質や脂質の摂取ではその分泌度は少ない (Potter ら)。Jansen ら (1990) の報告によれば、高血圧患者では、血糖とインスリンの増加を唯一伴ったブドウ糖の摂取のみが血圧低下をもたらしている (表 3-2)。血圧低下を示す自律神経不全では低血圧が誘発されない健常者よりも、食事によるインスリンの分泌反応性は高い傾向にある (長谷川ら; 1994)。純粋自律神経機能不全は多系統萎縮症よりも、食後、血圧低下の程度は強く、血中インスリンの増加は有意に大きい (Armstrong ら)。自律神経障害患者でブドウ糖やインスリンのレベルが高いとする報告 (Mathias ら; 1989) もあるが、インスリン抵抗性がある理由は不明である。

インスリンの静注は、健常者では交感神経活動を賦活して心血管系の機能を高める結果、通常血圧低下は来さない (Fagius ら)。一方、インスリンには内臓血管の拡張や透過性亢進の作用があることが知られている (Gundersen ら)。インスリンの投与は、脊髄損傷による四肢麻痺患者で低血圧を誘発し (Mathias ら; 1979)、また自律神経不全でも、血糖の濃度レベルにかかわらず血圧低下を来す (Mathias ら; 1987)。この際、心拍出量、筋肉と皮膚の血流に変化がないことから、交感神経機能の賦活化が不十分で内臓血管拡張作用が主体となった結果、インスリンは食後の低血圧を誘発すると考えられた。

表 3-2. 栄養成分別にみた血圧低下・心拍反応および血糖・インスリンへの影響
—高血圧患者 (10 名, 平均 74 歳) における—

栄養成分 (経口摂取)	血圧	心拍	血糖	血中インスリン
ブドウ糖	↓↓	↑	↑	↑↑
蛋白質	—	—	—	↑
脂質	—	↑	—	—
水	—	—	—	—

↓↓＝高度低下, ↑↑＝高度増加, ↑＝増加, —＝不変 (Jansen ら; 1990 から引用改変)

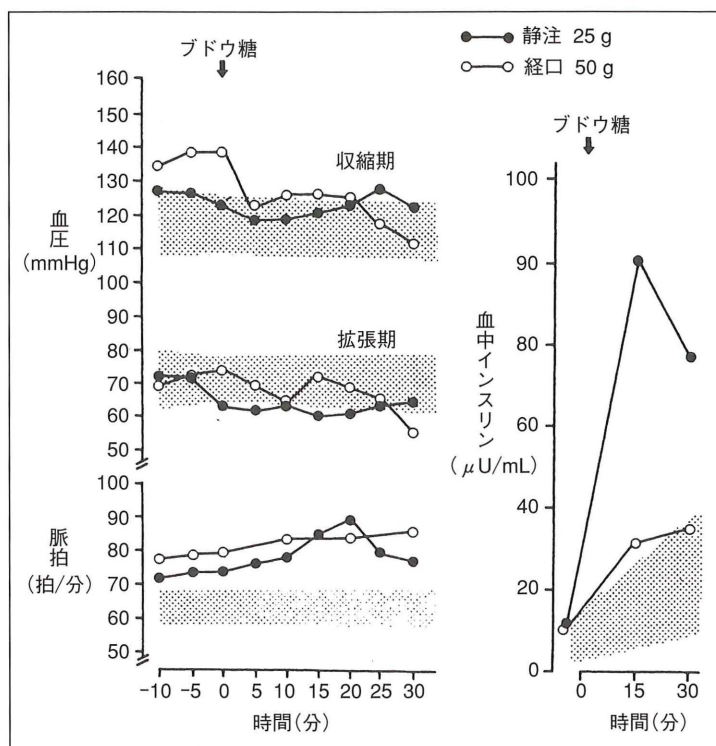


図 3-20. ブドウ糖の負荷による血圧、血中インスリンの反応—経口摂取と静注との比較—

(長谷川ら；1993 から引用改変)

ブドウ糖の経口摂取は血圧低下を来すが、静注では高インスリン反応があるにもかかわらず血圧低下は生じない。(多系統萎縮症；49歳、女性)

しかしながら、インスリンの過剰分泌や遅延反応は必発するわけではない。また、ブドウ糖の静注で高インスリン血症がみられても低血圧は誘発されないか（図 3-20）、あるいは誘発されたとしてもそれは数分以内の一過性のもの（Mathias ら；1987）にすぎない。これらのほかにも、インスリンの血中濃度が増加する以前からすでに血圧が低下すること（Mathias ら；1989）、起立性低血圧のある高位脊髄損傷患者で、ブドウ糖の摂取後インスリンの高反応がみられるにもかかわらず低血圧が認められないこと（小田嶋ら）など、インスリンの役割が否定的であることを示唆する事実は少なくない。

以上のように食事性低血圧におけるインスリンの役割については賛否両論がある。しかし結論的には、分泌されるインスリンは、血糖と同様、食事性低血圧の増強因子である可能性は否定できないが、少なくとも主要因ではないものと考えられる。

e. 消化管ホルモン

1) 種類・性質・作用

a) 消化管ホルモンとは

消化管ホルモン gut hormone, gastrointestinal hormone (GI hormone) は、膵・腸管の分

泌細胞に含まれているホルモンの総称である。十数個から数十個のアミノ酸残基からなるポリペプチド型の生理活性物質である。消化管ホルモンとして最初に発見されたのはセクレチンである。これは1902年にBaylissとStarlingとによってイヌの空腸から膵液分泌物質として抽出された。その後、現在まで多数発見され、広く知られるに至っている。それらは化学構造から、ガストリン群、セクレチン群、およびその他の群に大別される。消化管ホルモンの多くは脳内にも存在し、そこでも主に神経伝達物質として機能している。逆に、脳内で最初に見出されたペプチドが消化管にも認められるようになったものもある。たとえば、エンケファリン、P物質、ソマトスタチンがそうであり、これらは、大脳のみならず星状神経節、交感神経節、腹腔神経節、腸管膜神経節の末梢神経系や腸管壁に神経叢にも大部分認められている（松尾）。これらは、脳-腸管ペプチド brain-gut peptide と総称される。

消化管ホルモンは消化管、神経（迷走神経など）、内分泌、血行の四つの経路を介した刺激によりそれぞれその放出が調節されている。ほとんどのホルモンは、おもに食物の消化管内への摂取に伴って消化管粘膜や膵臓から分泌されるが、モチリンのように逆に分泌が抑制されるものもある。

消化管ホルモンの主な作用は、食物の消化・吸収、輸送を中心とした消化器諸臓器の機能調節である。消化管ホルモンは情報伝達物質として特異的受容体を介して、標的細胞に作用して、その生理作用を発現する。伝達形式には、分泌された局所で作用するもの（パラクリン）、壁在神経から分泌されて神経伝達物質として作用するもの（ニューロクリン）、血流によって運ばれて全身臓器の標的細胞に作用するもの（エンドクリン）、の3型がある。

壁在神経に含まれるP物質、ニューロテンシン、コレシストキニン、ガストリン、ボンベシン、エンドセリンや、分泌細胞に含まれるモチリンは消化管運動を促進する。セクレチン、グルカゴン、胃酸分泌抑制ポリペプチド（GIP）および血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）は、腸液分泌亢進作用や内臓血管の拡張作用を有している。一方、ドパミン、オピオイド系ペプチド（エンケファリン、エンドルフィンなど）は平滑筋緊張を増加させて蠕動運動の抑制を来す（上図）。エンドセリンはアセチルコリンの遊離作用および血管などの平滑筋の強力な収縮作用を有する。なかには、セロトニンのように、その標的受容体のサブタイプによって、亢進、抑制の両作用を現すものがある。このアミンは、血管の収縮あるいは拡張の作用により血管運動症状を呈し、腸管平滑筋に作用して腸管の蠕動運動を亢進させる。これら消化管ホルモンやアミン類の機能については、実際に生理的にどの程度重要な働きをしているか否か不明な点も少なくない。

消化管ホルモンは、生体内の恒常性ホメオスタシスを維持するうえで、神経調節性機序と並んで極めて重要な液性調節系をなしている。

b) 食事性低血圧と関係の深い主な消化管ホルモン

消化管ホルモンの多くは、消化管を中心とした内臓血管の拡張を促進し、腹部内臓の血流を増加させる。なかでも、ニューロテンシンやコレシストキニン cholecystokinin (CCK) は生理的レベルにおいて比較的強力な血管拡張作用がある（表 3-3）。カルシトニン遺伝子関連ペプチド calcitonin gene-related peptide (CGRP) は、消化管分泌の抑制作用や血管拡張作用

表 3-3. 食事性低血圧との関連で検討された消化管ホルモン

—その性質・循環器系作用—

分類 ホルモン	主な存在部位	主な作用 (循環器系)			
		血圧	心拍	血管拡張	血管透過性
ガストリン族					
ガストリン	胃, 小腸, 脳		↓		
CCK	小腸, 脳	↓		↑ (?)	
セクレチン族					
VIP	食道, 小腸, 膵, 脳	↓		↑	
エンテログルカゴン	胃, 小腸			(一)	
膵ポリペプチド族					
PP	小腸, 膵			(一)	
NPY	小腸, 脳	↑		↓ (血管収縮)	
GRP 族					
P 物質	胃, 小腸, 脳	↓		↑	
CGRP	腸管, 脳, 甲状腺	↓		↑	
その他ペプチド					
モチリン	小腸				
ソマトスタチン	胃, 小腸, 膵, 脳	↑			
ニューロテンシン	小腸, 脳	↓		↑	↑
アミン					
セロトニン	腸, 脳	↑/↓	↓	↓	
ドバミン	腸, 脳	↑		↓	

CCK = コレシストキニン, VIP = 血管作動性腸管ポリペプチド, PP = 膵ポリペプチド, NPY = ニューロペプチド Y, GRP = ガストリン放出ペプチド, CGRP = カルシトニン遺伝子関連ペプチド (脳-腸管ペプチド, 消化管ホルモン研究会編, 中外医学社; 1984, Konturek ら; 1978 から引用改変)

がある。

ニューロテンシンは 1973 年に Carraway らによって, ウシの視床下部から見出され, ラットへの静注により皮膚の血管拡張と低血圧を来たことが明らかにされた。この末梢血管拡張作用はアセチルコリンやノルアドレナリンを介さないニューロテンシンの直接的作用と考えられている (表 3-4)。

一方, ソマトスタチンは血圧を上昇させる方向に働く数少ない消化管ホルモンの一つである。ソマトスタチンは, Brazeau らによって 1973 年にヒツジの視床下部から成長ホルモン遊離抑制物質として分離され, その後消化管や膵にも存在することが判明した。このホルモンの特徴は, 他の多くの消化管ホルモンとは異なって, インスリンやグルカゴン, エンテログルカゴン, コレシストキニン, 胃酸分泌抑制ポリペプチド, 血管作動性腸管ポリペプチド, モチリンなどの消化管ホルモンの分泌抑制, 内臓血液量の抑制, 胃・十二指腸の蠕動抑制, ブドウ糖の吸収抑制など, 広く膵臓や消化管の機能を抑制する生物学的作用があることである (表 3-5)。また, イヌの実験で, 薬理学的作用としても上腸間膜動脈などの内臓血管の直接的収縮作用, 血流低下の作用が知られている (Konturek ら)。ソマトスタチンによる昇圧効果は, おもに内臓血液量の抑制や種々の消化管ホルモンの分泌抑制を通じてもたらされるものと推定される。

表 3-4. ニューロテンシンの生物学的作用

末梢作用（アセチルコリン、ノルアドレナリンを介さない直接的作用）
 末梢血管拡張
 血管透過性亢進
 血圧低下作用
 消化管・膵への作用
 胃酸分泌抑制
 下部食道括約筋緊張
 回腸収縮
 十二指腸拡張
 ブドウ糖の胃内停滞時間延長
 グルカゴン分泌刺激
 インスリン分泌抑制
 内分泌学的作用
 血糖上昇
 下垂体ホルモン（ACTH, LH, FSH, GH, 乳汁分泌ホルモン）の分泌刺激
 中枢神経系への作用
 体温低下作用

（宮地；1984 から引用改変）

表 3-5. ソマトスタチンの生物学的作用

以下のホルモンなどの分泌抑制
 成長ホルモン, TRH, TSH
 胃酸, 膵酵素（アミラーゼなど）, インスリン,
 グルカゴン, 膵ポリペプチド, ガストリン,
 セクレチン, 胃酸分泌抑制ポリペプチド（GIP）,
 モチリン, エンテログルカゴン,
 コレシストキニン（CCK）,
 血管作動性腸管ポリペプチド（VIP）,
 ニューロテンシン
 以下の消化管機能の抑制
 内臓血流量
 胃・十二指腸の蠕動
 胆嚢収縮
 ブドウ糖・アミノ酸などの吸収
 下部食道収縮

（斎藤ら；1984 から引用改変）

2) 消化管ホルモンと食事性低血圧

食事摂取により分泌された消化管ホルモンは、おもに消化管局所でその作用が発揮されるが、一部は血中に入って全身に行き渡り、遠隔の影響を及ぼす。これまで食事性低血圧との関連において検討されてきた消化管ホルモンは、血流や血圧など心循環系に影響しうる血管作動性の性質を有したものが中心となっている。得られた知見の多くは健常者以外に、疾患では多系統萎縮症やパーキンソン病などからのものである（表 3-6, 7）。

a) ニューロテンシン neurotensin

食事による血中ニューロテンシン濃度の増加は、自律神経不全では正常者に比較して大きい（表 3-6）。食物成分別の検討では、平山ら（1994）は、血中ニューロテンシンはブドウ糖の経口摂取では増加するが、蛋白質では有意な増加はみられないこと（図 3-21）、また、血中ニューロテンシンの増加と血圧下降との間に負の相関関係を認めている。すなわち、食事性低血圧は血中のニューロテンシンの上昇度が大きいほど出現しやすいことを意味する。長谷川ら（1994）は、自律神経不全におけるブドウ糖の静注と経口摂取との比較試験で、前者では、後者の場合とは異なって、血圧低下と血中ニューロテンシンの増加がみられないことを見出している（図 3-22）。このことから血中ニューロテンシンの食事性低血圧における役割が支持される。

しかし一方では、このホルモンの食事性低血圧における関与がそれほど高くないことを示唆する所見もある。Mathias ら（1989）は、自律神経不全におけるブドウ糖とキシロースの経口摂取の比較で、血中ニューロテンシンの増加の程度はほぼ同等であったにもかかわらず、ブド

表 3-6. 食事・栄養成分別にみた血中消化管ホルモンの反応
—ソマトスタチン, ニューロテンシン, VIP—

食事・栄養成分 (経口摂取)	血中ソマトスタチン			血中ニューロテンシン			血中 VIP		
	AF ^{注1}	高血圧 ^{注3}	AF+PD ^{注4, 注5}	AF ^{注1}	AF ^{注2}	AF+PD ^{注4, 注5}	AF ^{注1}	AF ^{注2}	高血圧 ^{注3}
食事	— (=対照)			↑↑ (>対照)			— (=対照)		
ブドウ糖									
経口摂取		—	↑/—		↑ (>対照)	↑/↑		— (=対照)	—
経静脈投与			—/			—/			
キシロース					↑ (>対照)			— (=対照)	
蛋白質		↑	/↑			/—			—
脂質		↑↑							↑↑
水		—							—

↑↑=高度上昇, ↑=上昇, —=不変, AF=自律神経不全, PD=パーキンソン病,
VIP=血管作動性腸管ポリペプチド

(注1 = Mathias ら; 1989, 注2 = Mathias ら; 1989, 注3 = Jansen ら; 1990,
注4 = 長谷川ら; 1994, 注5 = 平山ら; 1994 から引用改変)

表 3-7. 食事・ブドウ糖・キシロースによる血中消化管ホルモンの反応
—その他の消化管ホルモン—

消化管ホルモン	食事 ^{注1}		ブドウ糖 ^{注2}		キシロース ^{注2}	
	AF	健常者	AF	健常者	AF	健常者
モチリン	—	↑				
コレシストキニン8	↑	↑				
エンテログルカゴン	↑	—				
膵ポリペプチド	↑↑	↑	↑	—	↑↑	未検

↑↑=高度上昇, ↑=上昇, —=不変, AF=自律神経不全

(注1 = Mathias ら; 1989, 注2 = Mathias ら; 1989 から引用改変)

ブドウ糖では血圧低下が高度であったがキシロースでの血圧低下は軽度のものであったことを報告している。

以上の知見から判断すると, ニューロテンシンは血管拡張性作用が強く, 消化管ホルモンの中でも低血圧の誘発因子として有力な候補と考えられるが, 少なくともニューロテンシンのみが食事性低血圧のすべての原因であると結論するわけにはいかない。

b) ソマトスタチン somatostatin

血中ソマトスタチン濃度は, 食事では自律神経不全, 健常者ともに, 有意な増加はみられていない (表 3-6)。一方, 食物成分別の検討では, 高血圧のある高齢者で, 脂質の方が蛋白質よりも血中のソマトスタチンレベルの増加効果は高く, ブドウ糖, 水分のみでは増加はみられていない (Jansen ら; 1990)。ブドウ糖と蛋白質との比較では, 自律神経不全においては, 血中ソマトスタチンは, 蛋白質の経口摂取では有意に増加するが, ブドウ糖では増加しない (平山ら; 1994)。これは, ニューロテンシンの場合とその反応が逆の関係となっている。

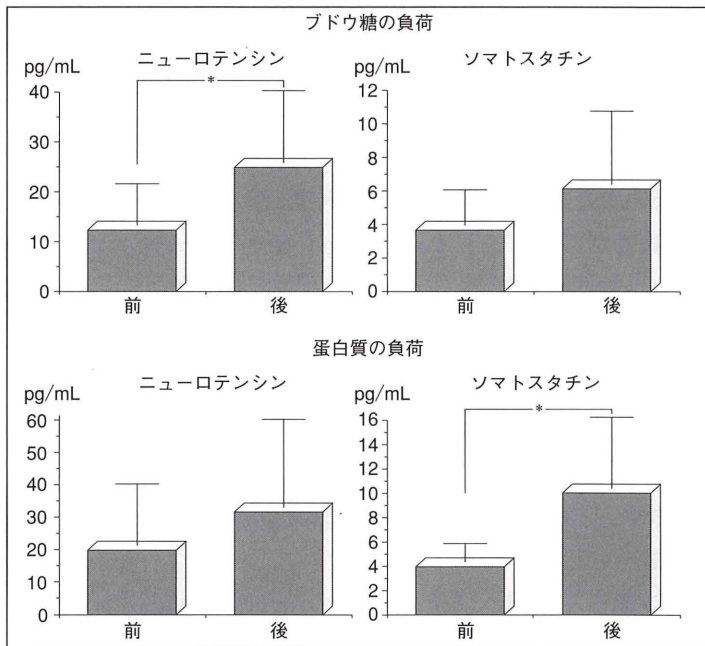


図 3-21. 血中ニューロテンシンとソマトスタチンの増加—ブドウ糖と蛋白質との比較—

(平山ら；1994 から引用改変)

ブドウ糖 (75 g) の経口摂取では、30 分後の血中ニューロテンシンの増加は有意 ($p < 0.001$) であった。一方、蛋白質 (75 g ブドウ糖と同カロリーの数) では、血中ソマトスタチンの増加が有意 ($p < 0.01$) であった (血圧低下は、ブドウ糖で平均 21.9 mmHg、蛋白質では 9.5 mmHg であった)。

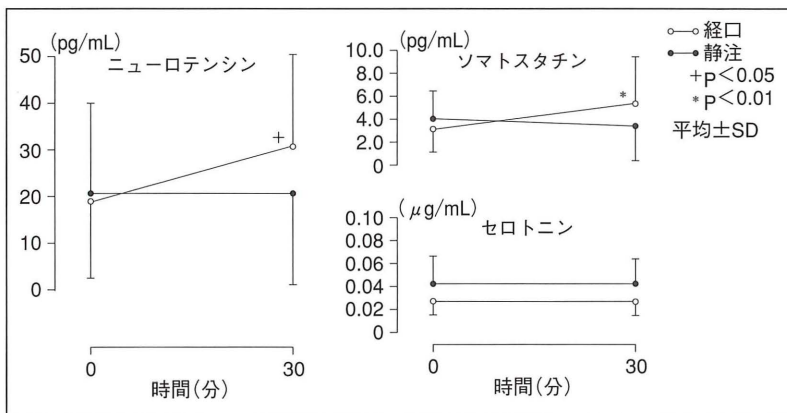


図 3-22. 血中ニューロテンシン、ソマトスタチン、セロトニンの変化—ブドウ糖の経口摂取と静注との比較—

(長谷川ら；1994 から引用改変)

ニューロテンシンの有意な増加が、ブドウ糖 (75 g) の経口負荷ではみられるが、ブドウ糖 (25 g) の静注の場合にはみられない。

ソマトスタチンやその誘導体である酢酸オクトレオチドの皮下注投与は食後の血圧低下を抑制する (Hoeldtke ら；1985, 1986, Raimbach ら, Jansen ら；1988)。これらペプチドには、インスリンや種々の消化管ホルモンの分泌抑制作用に加えて、内臓を中心とした血管の収縮作

用があるため、血圧低下が抑制されると考えられている。これを裏付ける所見の一つに、食後の上腸間膜動脈の血流増加がオクトレオチドにより抑制されることがある (Kooner ら)。

以上から考えると、蛋白質や脂質で血圧低下が生じにくい理由の一つとしてソマトスタチン分泌の影響があげられる。ソマトスタチンに関する知見は、ニューロテンシンとともに、食事性低血圧における内臓血流と消化管ホルモンの役割の重要性を示している。

c) 血管作動性腸管ポリペプチド vasoactive intestinal polypeptide (VIP)

血中の血管作動性腸管ポリペプチドは、食事、ブドウ糖やキシロースの摂取では、自律神経不全、正常者ともに、血圧低下の有無にかかわらず、有意な増加はみられていない (表 3-6)。高血圧のある高齢者では、脂質のみが血中血管作動性腸管ポリペプチドのレベルをかなりの程度増加させるが、ブドウ糖、蛋白質、水分、それぞれでは増加はみられない (Jansen ら; 1990)。この際、血圧はブドウ糖では低下するが脂質では低下しない。これらの所見からは、血管作動性腸管ポリペプチドは食事による生理的増加の程度では食事性低血圧における関与は少ないことが示唆される。

d) カルシトニン遺伝子関連ペプチド calcitonin gene-related peptide (CGRP)

カルシトニン遺伝子関連ペプチドは、健常者において 75g ブドウ糖の経口負荷後、その血中濃度の増加は血圧低下と逆相関し、とくに食事性低血圧の強い高齢者でその関係は強い (Edwards ら)。このペプチドは食事性低血圧の一因である可能性がある。

e) その他消化管ホルモン

血中のモチリン motilin と膵ポリペプチド pancreatic polypeptide 濃度の基礎値は自律神経不全で高い。モチリンは食事後、健常者では約 30 分後にほぼ倍増するが、自律神経不全では変化はみられない (表 3-7)。これに対して、膵ポリペプチドレベルの上昇は自律神経不全の方が健常者よりも大きい。しかし、この膵ポリペプチドは、低血圧をきたさないキシロースの経口摂取でも有意な増加がみられている。血中エンテログルカゴンは、自律神経不全で増加するが、健常者では変化がみられない。これらのペプチドについての反応は、ブドウ糖の経口摂取においても食事の場合とほぼ同様な結果が得られている。血中コレシストキニン (CCK8) は、食事で軽度増加するが、その程度に自律神経不全と健常者との間に差はみられていない。エンテログルカゴン、膵ポリペプチドには血管拡張や心臓機能の抑制的作用はなく、これらは血圧にはほとんど影響を与えていないと推定できる。

P 物質 (サブスタンス P) substance P の変動については、高温と低温のブドウ糖水摂取による比較試験がある (Kuipers ら)。高温の場合のみ血圧低下が生じているが、血中 P 物質レベルの増加は軽度で、両者間で差がなかったことから、P 物質の食事性低血圧への関与は少ないものと判断されている。

他のペプチドについても、知見は乏しいが、いずれもそれら単独では食事性低血圧の決定的因子とはなり得ないものと考えられる。

f. カテコールアミン

1) アドレナリン adrenaline

血中アドレナリンは、自律神経不全、パーキンソン病ともに健常者と同様、食事やブドウ糖の摂取によっても変化はみられていない (Mathias ら; 1989, 長谷川; 1997)。

2) ドパミン dopamine

長谷川ら (1997) は、パーキンソン病、健常者ともに血中ドパミンの変化をみていない。Micieli ら (1987) の報告によれば、パーキンソン病において、遊離型のドパミンの 24 時間の尿中排泄量は、食後の血圧低下度が 20 % 以上の群で 20 % 以下の群に比べて少ない。また、食後の血圧低下度と尿中ドパミン排泄量との間には逆相関関係が認められている。ドパミン欠乏状態では、ドパミンに対する血管の過敏性反応が生じるため、食事後内臓を中心とする血管の異常な拡張が続き、血圧低下をもたらすものと推察されている。

3) ノルアドレナリン noradrenaline

血中ノルアドレナリンの基礎値は、自律神経不全は健常者に比べて低い傾向にある。食事による血中ノルアドレナリンへの影響については、健常者で上昇あるいは不変であるとの報告があり、必ずしも一定しない (表 3-8)。これは、検査の対象者 (年齢の違いなど) や、経口摂取する食事内容 (食事がブドウ糖か、カロリー量)、検査時の姿勢 (安静臥床か座位か) などの検査方法の違いによる可能性がある。しかしこれに対して、自律神経不全では、食事やブドウ糖の摂取後、血圧低下が生じるにもかかわらず血中ノルアドレナリンの上昇が認められない点でほぼ一致した結果となっている (表 3-8)。これら所見は、おもに心臓や血管を支配する交感神経終末からのノルアドレナリンの分泌不全、すなわち、血圧低下に対抗して生じるはずの交感神経機能の賦活化が障害されている結果を示すものであり、これが食事性低血圧の基本的病態である。この点は、Hakusui ら (1991) によって、筋肉の交感神経活動を直接記録する方法であるマイクロニューログラフィ microneurography (微小神経電図検査) を用いて証明されている。ノルアドレナリンの前駆アミノ酸であるドロキシドパ droxidopa, L-threo-DOPS (ドプス[®]) (Hasegawa ら; 1991) や D,L-threo-DOPS (Freeman ら; 1996) を含めた交感神経刺激薬が食後の低血圧に有効であることも、食事性低血圧の発現のうえで交感神経機能障害が重要であることを裏付けるものである。

g. その他の因子

1) レニン renin

血中レニン濃度は、食事により、自律神経不全、健常者ともに 1 時間後をピークに一過性の上昇する (Bannister ら; 1984, Mathias ら; 1989)。しかし一方、1 g/体重 kg のブドウ糖の経口摂取では、健常者では有意な増加を示しているが、自律神経不全では変化はみられていない (Mathias ら; 1989)。さらには、50 g のブドウ糖の場合には、健常者、自律神経不全ともに変化は認められていない (長谷川ら; 1988, 1994)。このように、血中レニンの反応性は

表 3-8. 食事性低血圧における血中ノルアドレナリンの変化

— 自律神経不全を中心に —

報告者 (年)	対象	食事 (ブドウ糖) による低血圧	血中ノルアドレナリンの変化
Bannister ら (1984)	AF 健常者	+ —	— ↑ (有意)
千田ら (1988)	MSA 健常者	+ —	— —
Mathias ら (1989)	AF 健常者	+ —	— ↑ (有意)
Hoeldtke ら (1989)	PAF MSA 健常者	+ + —	↑ (倍増) — (測定なし)
Hasegawa ら (1991)	MSA 健常者	+ —	— ↑
Hakusui ら (1991)	MSA 健常者	+ —	— —
Armstrong ら (1991)	PAF MSA	+ +	— —
Elizabeth ら (1992)	AF	+	↑ (軽度)
山元ら (1992)	OPCA	+	↑ (軽度)
Thomaides ら (1993)	パーキンソン病 PAF MSA 健常者	+ + + —	— — — —
長谷川ら (1994)	AF 健常者	+ —	— ↑ (有意)

AF = 自律神経不全, PAF = 純粹自律神経機能不全, MSA = 多系統萎縮症,

OPCA = オリーブ橋小脳萎縮症, + = あり, — = なし/不変, ↑ = 増加

検査方法により異なっており, 同一疾患においても一定した結果が得られていない. この理由として, レニンの分泌はおもに腎への交感神経刺激と腎血流の低下に依存していることから, 食事による血圧や血流の低下の程度, 賦活化される交感神経活動の程度の違い, そしてこれら要因の組み合わせの影響などが考えられる. たとえば, 自律神経不全でレニンの増加がないのは, おもに腎の交感神経機能障害が高度であるためであり, 一方交感神経障害が高度であるにもかかわらずレニンの増加がみられるのは, この場合にはむしろ腎血流の低下の影響がより強いためであると考えることができる.

2) 血清電解質

血清ナトリウム (Na) 濃度は, 食事後, 自律神経不全, 健常者ともに, 変化はみられていない (Mathias ら; 1989). ブドウ糖, キシロースの投与においてもほぼ同様である. 一方, 血清カリウム (K) 濃度は, 食事やブドウ糖摂取の約 2 時間後に, 自律神経不全と健常者とも

に、軽度の低下がみられる。しかし、インスリンの増加を伴わないキシロースの摂取では低下はみられていない。食事やブドウ糖による血清カリウム濃度の低下は、インスリン分泌の二次的な影響で、インスリンがカリウムを細胞内に移行させることによる。

3) バソプレシン vasopressin

血漿アルギニン-バソプレシン arginine-vasopressin (AVP) は、自律神経不全、健常者ともに、ブドウ糖の経口摂取後の変化はみられていない (Hakusui ら; 1991, 長谷川ら; 1994)。ブドウ糖の静注でも、同様な結果である。

バソプレシンは下垂体後葉ホルモンの一つで、抗利尿作用および昇圧作用を有する。高度の起立性低血圧や失神、脱水時にバソプレシンは分泌されるが、食事性低血圧においては有意な分泌はみられない。浸透圧、ヘマトクリット、血清ナトリウム濃度に加えてバソプレシンの変化がないことから、血液の有意な濃縮状態や脱水は生じておらず、食事性低血圧は食事の異常な浸透圧効果によるとする説は否定的である。

4) 心房性ナトリウム利尿ペプチド atrial natriuretic peptide (ANP)

心房性ナトリウム利尿ペプチドは、ナトリウム排泄利尿作用、血管拡張・降圧作用、バソプレシン分泌抑制作用があり、うっ血性心不全や本態性高血圧で血中濃度は上昇している。

ブドウ糖の負荷後に血圧低下を呈したパーキンソン病は、血圧低下を示さなかった健常者と同様にこのペプチド濃度の有意な変化はみられていない (長谷川; 1997)。

5) セロトニン serotonin

自律神経不全において、ブドウ糖の経口摂取および静注ともに血漿セロトニンの変化はみられない (長谷川ら; 1994)。また、75 g のブドウ糖、それと同カロリーの蛋白質の経口負荷でも、ともに有意な変化はみられていない (平山ら; 1994)。

6) ブラジキニン bradykinin

ブラジキニン (BK) は、強力な血管拡張作用、血圧降下作用を有している。これら作用は、血管内皮細胞からの一酸化窒素 (NO) の遊離を介したり、あるいは直接的に血管平滑筋を弛緩させることによる。

Tumilero らは、健常高齢者において、食後、軽度の血圧低下を伴って血漿ブラジキニンの代謝産物 pentapeptide (1-5 BK) の有意な上昇を認めている。加えて、肝臓で特異的に取り込まれるインドシアニン・グリーンの血中半減期 ($ICGT_{1/2}$) を腸管の血流の指標として用い、その時間の短縮を認めているが、ブラジキニンの作用を増強する効果のある薬物、カプトプリルの食前投与によっても $ICGT_{1/2}$ への影響はみられていない。この結果は、食後血中で生成されるブラジキニンは内臓の血管拡張および低血圧の主たる因子ではないことを示唆させる。

7) エンドセリン endothelin

血管収縮作用のあるエンドセリンの食後の分泌不全が、食事性低血圧の一因である可能性について論じられている (5-5. 高齢者, p.199 を参照)。

h. 消化管ホルモン説の問題点

食事性低血圧の病態の解明のため、これまで種々の方法によって検討が重ねられ、多くの貴重な知見が蓄積されてきた。血行動態学的所見や電気生理学的所見と並んで重要な知見があるのは、血中の液性因子に関してである。現在、食事性低血圧の発現のうえで、自律神経障害と、この、とくに血管抵抗、血流や血圧に影響を及ぼす血管作動性の消化管ホルモンの役割は重要と考えられている。消化管ホルモンのうち中でもニューロテンシンとソマトスタチンは食事性低血圧の関連因子として、有力な候補にあげられているものである。しかし、消化管ホルモンは多数知られているが、食事性低血圧との関係で検討されたものは比較的少なく、さらには、検討されたものでもそのデータは必ずしも十分ではない。現在まで、少なくともある一つのホルモンのみが決定的な役割を果たしているという証拠はない。また、種々のホルモンの相互作用などについても未知の問題である。

方法論の問題もある。たとえば、消化管局所で分泌された消化管ホルモンの多くは、一部血中に流出したとしても門脈を通じて肝臓で代謝されやすいなど、体循環には反映されにくい。ほとんどのホルモンは、パラクリンや神経伝達物質として消化管局所での作用が主体である。心血管の自律神経が障害されると、ノルアドレナリンなどの血管作動性物質に対して、アドレナリン受容体の脱神経性過敏性がみられることから (Mathias ら; 1977), 消化管ホルモンに対しても同様に心血管の過剰反応性が推測される。ゆえに、血中レベルの増加がないかあるいはわずかであって、心血管系の全身への影響 (心拍出量, 心拍数, 四肢の血管抵抗などの変化) が明らかでなくても、消化管局所におけるそのホルモンの効果は意外に大きいことも考えられる。したがって、食事性低血圧における消化管ホルモンの役割を、皮下静脈の採血による末梢血液中のホルモン濃度の推移だけから判定することには自ずと限界がある。

食事性低血圧は、おもに心血管系を支配する自律神経機能の障害を基礎に、消化管ホルモンなどの液性因子の分泌異常、そしてそれら因子に対する心血管系の反応性異常など、種々の要因が複雑に絡み合って現れた結果と結論できる。

(長谷川康博)