

高血圧の病態と管理

矢野裕一郎 島田 和幸

要 旨：高血圧を合併したメタボリックシンドロームの予後は不良である。人体における血行動態と代謝調節系は、互いに独立しながら心血管系に影響を及ぼすため、双方への介入が必要不可欠であるが、両者は互いにリンクし合うため、その基盤となるものへアプローチするのが極めて合理的である。しかしながら、高血圧を合併したメタボリックシンドロームの病態はそう単純ではなく、一石二鳥的な治療を求めるだけでは限界がある。各ケースごと個別に病態を評価し確実に降圧を押し量る、地道な姿勢こそがわれわれ臨床家に求められる。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 457-463)

Key words: metabolic syndrome, hypertension, sympathetic neural activation, insulin resistance, renin-angiotensin-aldosterone system

はじめに

メタボリックシンドロームの臨床的な意義は、大きく分けると2つの目的に集約される。1つは、心血管イベントを抑制すること。そしてもう1つは、糖尿病に代表される代謝系異常の発症を抑制すること。そのいずれにおいても、高血圧は深く関与している。

メタボリックシンドロームの病態の基盤は、内臓肥満やインスリン抵抗性であるが、実際の臨床で最も多く認められるものは高血圧である。Ishizakaらの報告¹⁾によれば、その割合は85%にも及ぶ。それは、高血圧がcommon diseaseであるためであり、それゆえにメタボリックシンドロームにおける高血圧は、異質的な集団であることを意味する。しかしながら、いかなる病態であれ高血圧を合併したメタボリックシンドロームのケースは、心血管系に対する傷害が進行しやすいため^{1,2)}、その対策は必須といえる。

一般的にメタボリックシンドロームに対する治療戦略は、できるだけ上流にアプローチするのが合理的と考えられているが、現時点での医療レベルでは限界がある。また、メタボリックシンドローム自体が異質的な集団である以上、その病態を個別ごとに評価して治

療にあたることが重要であり、特に降圧療法においては要求される課題である。

本稿では、メタボリックシンドロームにおける高血圧の病態について言及し、それに基づいた治療戦略について検討してみる。

メタボリックシンドロームにおける高血圧の病態

(1)交感神経系

肥満、特に内臓肥満型のケースは、交感神経系の活性化が著しい。メタボリックシンドロームにおいても交感神経系の活性は増大しており、高血圧を合併するケースでは特に著しい³⁾。交感神経系が活性化する機序としては、インスリン・レプチンの上昇、グレリンの減少、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の活性化、睡眠時無呼吸症候群、圧受容体反射の低下、脂質代謝異常(遊離脂肪酸の上昇)が考えられている。インスリンやレプチンは中枢神経系を介して交感神経の活性化を引き起こし、グレリンは脳に存在する孤束核に作用し交感神経系の活性化を抑制することが明らかにされている⁴⁾。一方、交感神経系の持続的な活性化が肥満の発症のリスクとなることが

Framingham研究⁵⁾から報告されている。その機序としては、慢性的な交感神経系の活性化が $\alpha \cdot \beta$ 受容体の脱感作を引き起こし、それにより調節を受けるエネルギー消費が低下するためと考えられている。またKreierらは、現代のような運動不足・過食の時代では、外部環境からの刺激の変化に伴い中枢の体内時計による交感神経/副交感神経のバランスが崩壊していることも、メタボリックシンドロームの増加の一因として指摘している⁶⁾。

それらの仮説は、交感神経の活性化が高い高血圧前症(prehypertension)や睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome: SAS)において、メタボリックシンドロームの発症が高くなるという事実を支持する。

(2) インスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは、インスリンの作用のすべてが障害されているわけではなく、選択的に機能不全に陥る状態を示す。たとえば、インスリンの腎臓からのナトリウム吸収促進作用や交感神経活性化作用は保存されているのに対して、代謝系への作用や血管拡張作用は障害されている。したがって、インスリン抵抗性に伴う血圧上昇は、インスリンによる直接的な作用とインスリンの機能不全の結果として生じると考えられる。インスリン抵抗性が生じる機序としては、遺伝的な背景のほかに糖・脂質毒性、炎症反応の亢進、酸化ストレスの亢進に伴い、insulin receptor substrate(IRS)-1, 2やphosphatidylinositol(PI)3-kinaseなどのインスリン伝達シグナルが障害されることに起因する。

インスリンは糖や脂質、蛋白代謝に関与するだけでなく、血管作動性物質としても機能しており、双方の機能は互いにリンクしている。インスリンによる糖代謝の25~40%は、nitric oxide (NO)分泌刺激による四肢骨格筋への血流の増加が重要な役割を果たす⁷⁾。代謝系と血圧調節は、互いにクロストークし合いながら作動しており、双方をリンクするものとしては、血管内皮細胞やアディポサイトカインなどのホルモンが考えられる⁸⁾。事実、血管内皮細胞傷害が高血圧や糖尿病の発症に関連することや、アディポサイトカインの一つであるアディポネクチンが低いケースでは高血圧や糖尿病の発症が多いことが報告されている⁹⁾。以上のことは、高血圧と代謝系疾患が合併しやすい機序として、その基盤に双方の病態をリンクする経路の異常が存在することが予想され、そのmissing-linkを今後の治療の

ターゲットとして解明していくことが重要である。

(3) レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)

脂肪組織には、レニン・アンジオテンシノーゲン(Ang), アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE), アンジオテンシン1型受容体(AT₁R), アンジオテンシン2型受容体(AT₂R)などの、RAASにおけるすべての構成因子の発現が報告されている。肥満群では、RAASが活性化されており、その機序は明らかでないが、一部には脂肪細胞における組織RAASの亢進が関与していると考えられている。

マウスでは、脂肪細胞のRAASが血中RAAS活性の20%を担うことが指摘されており¹⁰⁾、人体レベルでも、脂肪組織のRAASと血中のRAASの相関関係が報告されている¹¹⁾。脂肪細胞の中でも、特に内臓脂肪ではAT₁RやACEの発現が亢進していることや¹²⁾、高血圧を合併した群でAT₁Rの発現が著しいことが明らかにされており、その発現調節は複雑である。脂肪細胞におけるRAASは、血圧の調節だけでなく、脂肪細胞の分化やアディポカインと呼ばれる脂肪細胞由来の生理活性物質の産生を調節することが報告されているが、いまだ不明瞭な部分が多い。メタボリックシンドロームにおけるRAASは、血圧だけでなく炎症反応、血栓傾向、酸化ストレスなど、メタボリックシンドロームのコアな病態へ関与する(Fig. 1)。

抗アルドステロン薬であるスピノラクトンやエブレノン¹³⁾は、肥満関連の高血圧の発症を抑制することから、メタボリックシンドロームにおける高血圧の発症にアルドステロンが深く関与していると考えられる。アルドステロンは、その上流にあるレニンやアンジオテンシンとは独立して内臓肥満やメタボリックシンドロームに関連する。Bochudらの一般住民を対象にした調査¹⁴⁾では、メタボリックシンドロームの構成因子数と血中アルドステロン値は比例関係にあることが示され、その関係はレニン値とは独立していた。アルドステロンが上昇する機序としては、脂肪細胞から放出されるミネラルコルチコイド放出因子の増加、アルドステロンの分泌を抑制するナトリウム利尿ペプチドの減少、酸化脂肪酸の副腎への直接的な作用が考えられている。また、睡眠時無呼吸症候群では交感神経活性化や副腎を介さないで、アルドステロン値が高い。アル

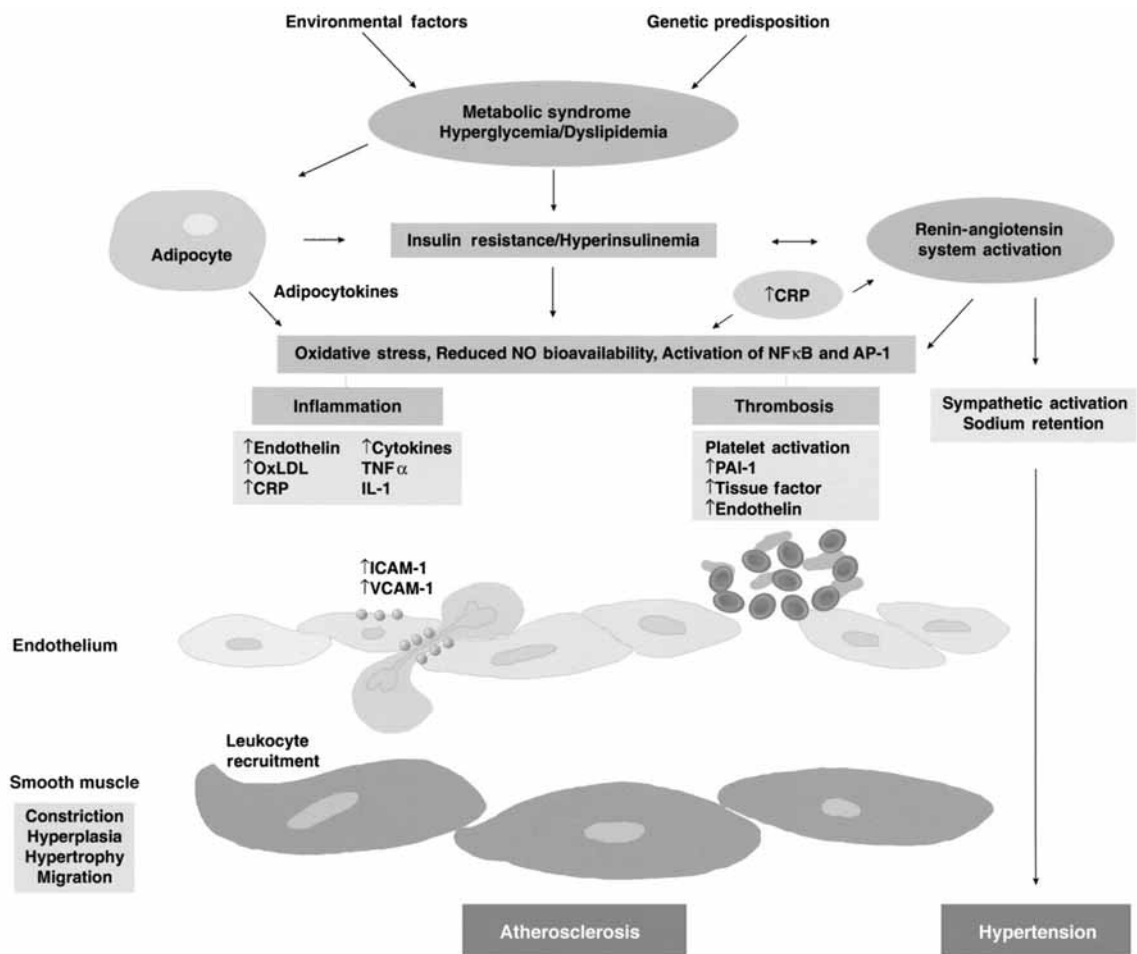


Figure 1 Pathophysiology of cardiovascular disease in metabolic syndrome.

NO: nitric oxide, NFκB: nuclear factor kappa B, AP-1: activator protein-1, OxLDL: oxidized LDL, CRP: C-reactive protein, TNFα: tumor necrosis factor α, IL-1: interleukin-1, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, ICAM-1: intercellular adhesion molecule, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule

©2004 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Prasad A, Quyyumi AA: Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*, 2004, **110**: 1507–1512.

ドステロンは、炎症反応をはじめ血栓作用、血管内皮細胞傷害など多彩な面においてアンジオテンシンIIと同等ないしそれ以上の効果を有するため、メタボリックシンドロームにおけるキープレイヤーの一つといえる¹³⁾。

(4) アディポサイトカイン

脂肪細胞は約100種以上の蛋白(アディポサイトカイン)を分泌することで、さまざまな臓器と相互作用している。アディポサイトカインの代表であるアディポネクチンやレプチン、グレリン、tumor necrosis factor α(TNFα)、

遊離脂肪酸はエネルギー代謝に関与するだけでなく、血管壁や血球系にも影響を及ぼし、糖尿病をはじめ高血圧や動脈硬化発症そのものへ関与している。これらの因子の中には、中枢神経へ作用するものが報告されており¹⁴⁻¹⁶⁾、脂肪細胞から全身へ発信されるシグナルが、体内のホメオスタシスを維持するために、いかに重要な役割を果たしているかがうかがえる。

治 療

治療は、食事・運動などの生活習慣の改善が基本で

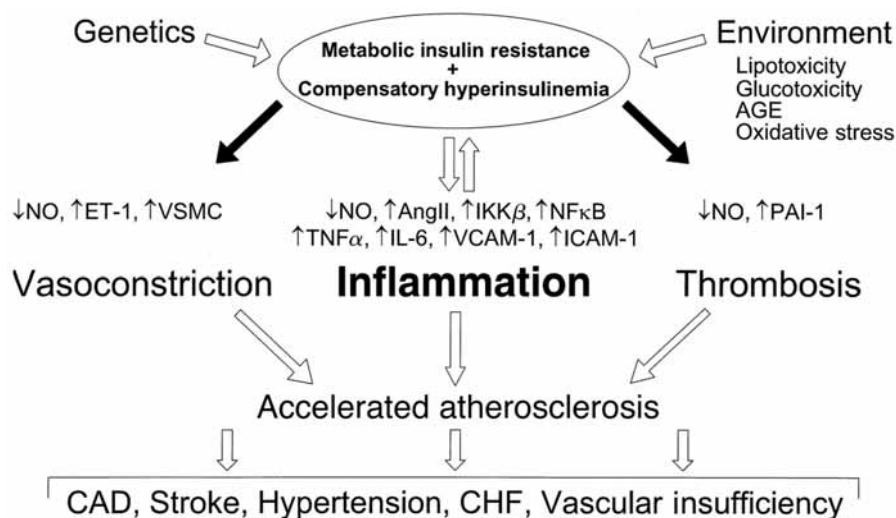


Figure 2 Mechanisms for the contribution of insulin resistance to atherosclerosis. AGE: advanced glycation end product, VSMC: vascular smooth muscle cell, ET-1: endothelin-1, NO: nitric oxide, Ang II: angiotensin II, IKK β : I-kappa B kinase β , NF κ B: nuclear factor kappa B, TNF α : tumor necrosis factor α , IL-6: interleukin-6, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1, ICAM-1: intercellular adhesion molecule, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, CAD: coronary artery disease, CHF: congestive heart failure

あることに異論はない。それにより、メタボリックシンドロームにおけるすべての構成因子を改善することができる。また、炎症反応や酸化ストレス、アディポサイトカインの改善も認められることから、メタボリックシンドロームという病態の上流の部分へアプローチできる確実な治療法といえる¹⁷⁾。その効果は体重減少の有無によらない。しかしながら、生活習慣の改善ですべてが事足りるわけではなく、かつその長期的継続は困難を極めることから、薬物療法と併用しながら治療を進めるのが現実的である。

メタボリックシンドロームを合併したケースにおける降圧のコントロールが特に不良である原因¹⁸⁾としては、すでに記載してきたような多彩な病態が基盤にあり、各症例ごとに病態が異なることが挙げられる。病態を個別に捉え、それに適した介入をしていくことが理想的であるが、その判断の根拠となるべき指標が現時点ではない。結果として推論的にやるしか方法がないが、以下に示すような病態に即したアプローチが重要となる。

(1) 交感神経系の抑制

交感神経系を抑制する $\alpha + \beta$ 遮断薬の降圧効果は、肥満患者においてより顕著である¹⁹⁾。 α 遮断薬(例：ドキ

サズシン)は、糖・脂質代謝を改善し、レプチン・TNF α 産生を抑制する²⁰⁾。Ca拮抗薬の中には、シルニジピンのような交感神経活性化を抑制する薬剤もある。アンジオテンシン受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)は、中枢性に交感神経を活性化させるアンジオテンシンIIを阻害するため、交感神経活動を抑制することが報告されている²¹⁾。一方、中枢の体内時計を介して自律神経のバランスを改善させようとする試みもある。ラットにメラトニンを投与することで、内臓脂肪の減少やインスリン・レプチン抵抗性が改善したとするWolden-Hansonらの報告は大変興味深い²²⁾。

(2) インスリン抵抗性

インスリン抵抗性を改善させるためには、インスリンシグナルを阻害する因子を除去する方法と、インスリンのシグナル伝達を促進する方法がある。前者は、アンジオテンシンIIやTNF α 、糖・脂質毒性、炎症反応、酸化ストレスを軽減させインスリンシグナルの阻害を防ぐこと、後者はGLUT(glucose transporter)-4のなどのインスリンシグナル関連蛋白の発現を促進することが例として挙げられる。ARBやACE阻害薬、チアゾリジン系薬剤[peroxisome proliferator-activated receptor γ

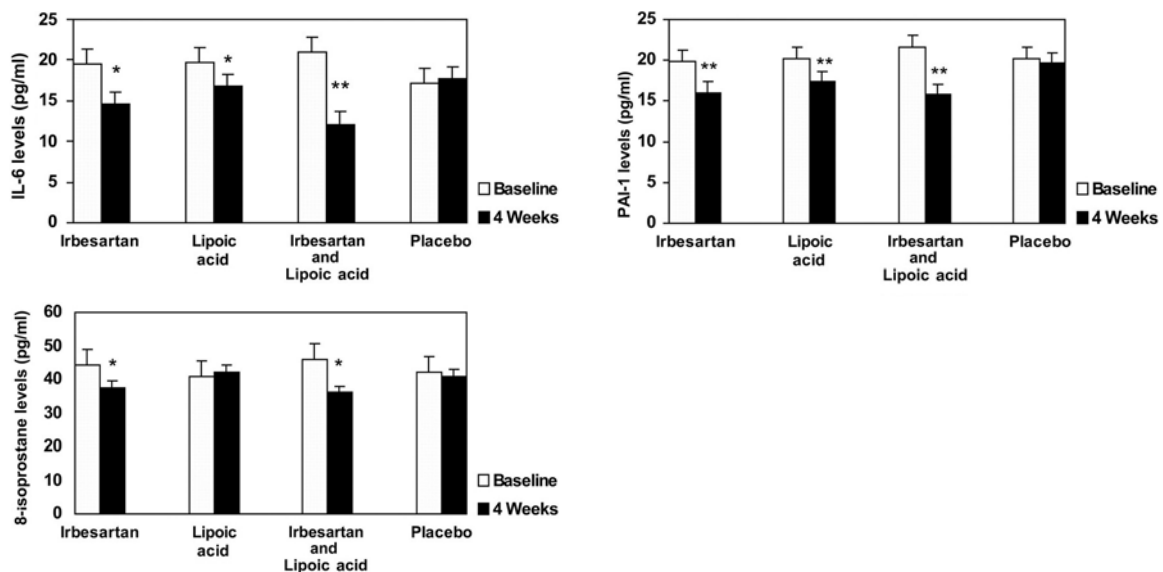


Figure 3 After 4 weeks of therapy, serum levels of IL-6 were reduced by 25%, 15%, and 40% in irbesartan, lipoic acid, and irbesartan plus lipoic acid arms, respectively, compared with placebo. Serum PAI-1 levels were reduced by 19%, 14%, and 27% in irbesartan, lipoic acid, and irbesartan plus lipoic acid arms, respectively, compared with placebo. Serum levels of isoprostane were reduced by 15% and 22% in irbesartan and irbesartan plus lipoic acid arms, respectively, compared with placebo.

* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$.

©2005 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al: Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation*, 2005, **111**: 343–348.

(PPAR γ)アゴニスト], ビグアナイド系薬剤がその代表的な薬剤であり, そのいずれにも降圧効果や代謝改善効果だけでなく, 炎症反応を抑制することや酸化ストレスを軽減することが確認されている⁸⁾。これらの薬剤が他の薬剤に比べ心血管イベントの抑制に有用であることを明確に示したエビデンスは現時点では明確でないが, その理由としては対象集団の背景が関係しているのかもしれない。今後は, メタボリックシンドロームを合併した高血圧における個別の評価が望まれる。インスリン抵抗性は, 段階的に進行し最終的には**Fig. 2**に示すような多彩な経路を介して心血管イベントに至らしめるために, できるだけ早期の段階で適切な介入を行うことが重要である。

(3) RAASの抑制

生活習慣の改善はRAAS活性化の抑制につながる。塩分の摂取状況により組織RAASの活性化は変化し, 減量は循環RAAS・脂肪細胞におけるRAASを抑制する。RAAS阻害薬は, メタボリックシンドロームの治療にお

ける中心的な役割を担うと考えられている(**Fig. 1**)。メタボリックシンドロームを対象に, イルベサルタンを4週間投与することで炎症反応の改善や抗血栓作用, 酸化ストレスの軽減が得られ, 結果として血管内皮機能が改善したことが報告されている²³⁾(**Fig. 3**)。しかしながら, いくつかの問題点がある。まず薬物投与量の問題であるが, RAAS阻害薬の場合, 組織レベルにおけるRAASを抑制することが重要と考えられ, 特に組織RAASが活性化されている糖尿病などのインスリン抵抗性が高いケースでは問題視される。実際, 組織RAASを抑制できないケースでは, 組織リモデリングが進展することが指摘されている²⁴⁾。もう一つは, RAAS系阻害薬はアルドステロンブレイクスルーが避けられないという点である。アルドステロンブレイクスルーは, RAAS阻害薬の臓器保護効果を減弱させる。先述したが, メタボリックシンドロームにおいては, RAASによる調節とは独立してアルドステロンの産生が亢進しているため, 配慮すべき問題である。事実, ACE阻害薬やARBへアルドステロン受容体拮抗薬を追加することで, さらなる降

圧や臓器保護効果が確認されている²⁵⁾。RAAS阻害薬は有効であるが万全ではない。反応性を吟味しながら、ほかの薬剤も併用しながら使用していくのが好ましい。

(4) アディポサイトカインのコントロール

脂肪細胞がメタボリックシンドロームにおけるキープレイヤー的な役割を果たしていると認識されるようになってから、今では治療のターゲットとして認識されるようになった。脂肪細胞がメタボリックシンドロームに影響を及ぼす過程には、主に2つの経路が考えられる。1つは脂肪の蓄積という観点から、もう1つはアディポサイトカインを介してである。まず前者であるが、脂肪細胞が脂肪を適切に蓄積することは重要であり、そうでなければ異所性(肝臓、筋肉)に脂肪が蓄積しインスリン抵抗性を惹起させることになる。また、脂肪細胞の分解の亢進に伴い生じる遊離脂肪酸は、血管内皮細胞傷害や交感神経系活性化を引き起こす。次に、アディポサイトカインであるが、小型化脂肪細胞はインスリン感受性が高く、アディポネクチンなどの善玉のアディポサイトカインを多く分泌するが、肥大化した脂肪細胞ではアディポネクチンの産生は少なく、TNF α やPAI-1などの悪玉のアディポサイトカインの分泌が多くなる。ある種のアディポサイトカインは血圧の調節へも直接的に関与するため²⁶⁾、脂肪細胞を適度な状態で保つことは血圧の観点からも重要なことである。間葉系幹細胞から脂肪前駆細胞、そして脂肪細胞に至るまで、その分化を制御する仕組みや、脂肪細胞の肥大化を起こすメカニズムを解明し、その部分へアプローチする分子標的治療が将来、臨床的に応用されるかもしれない。現段階では、RAAS阻害薬とPPAR γ アゴニストであるチアゾリジン系薬剤が脂肪細胞を小型化させると報告されているが^{27, 28)}、その効果がどの程度降圧に反映しているのかは不明である。薬剤により善玉のアディポサイトカインを増やすことがよいのか、あるいは善玉のアディポサイトカインを直接人体へ投与する方がよいのか、降圧という観点からも今後注目される。

おわりに

メタボリックシンドロームにおける降圧療法について、病態に即した視点から検討してきた。臨床家にとって、最も重要なことは確実に降圧を行うことであ

るが、その過程においては、各々の治療内容について、常に省みながら検討していく必要がある。メタボリックシンドロームという複雑で、かつハイリスクな集団を相手にするとき、そのようなきめ細やかな配慮が、患者にとっては大きな利益につながるのかもしれない。

文 献

- 1) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E et al: Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res*, 2005, **28**: 27–34.
- 2) Irace C, Cortese C, Fiaschi E et al: Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *Hypertension*, 2005, **45**: 597–601.
- 3) Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF et al: Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension*, 2004, **44**: 847–852.
- 4) Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M et al: Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension*, 2004, **43**: 977–982.
- 5) Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr et al: The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med*, 1967, **67**: 48–59.
- 6) Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A et al: Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2003, **52**: 2652–2656.
- 7) Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR et al: Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, **285**: E123–E129.
- 8) Kim JA, Montagnani M, Koh KK et al: Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, 2006, **113**: 1888–1904.
- 9) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2006, **116**: 1784–1792.
- 10) Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D et al: Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*, 2001, **15**: 2727–2729.
- 11) Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K et al: Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*, 2005, **45**: 356–362.
- 12) Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B et al: Overexpression

- of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens*, 2002, **15**: 381–388.
- 13) Goodfriend TL, Calhoun DA: Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*, 2004, **43**: 518–524.
- 14) Bochud M, Nussberger J, Bovet P et al: Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*, 2006, **48**: 239–245.
- 15) Qi Y, Takahashi N, Hileman SM et al: Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*, 2004, **10**: 524–529.
- 16) Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P et al: Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*, 2006, **116**: 1983–1993.
- 17) Després JP: Our passive lifestyle, our toxic diet, and the atherogenic/diabetogenic metabolic syndrome: can we afford to be sedentary and unfit? *Circulation*, 2005, **112**: 453–455.
- 18) Giunti S, Cooper M: Does the metabolic syndrome make blood pressure control more difficult in diabetes? *J Hypertens*, 2005, **23**: 2155–2156.
- 19) Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA et al: Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*, 2001, **14**: 694–698.
- 20) Ueshiba H, Miyachi Y: Effect of doxazosin on insulin resistance in hypertensive patients with obesity. *Horm Metab Res*, 2003, **35**: 532–536.
- 21) Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R et al: Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*, 2003, **21**: 1761–1769.
- 22) Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL et al: Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*, 2000, **141**: 487–497.
- 23) Sola S, Mir MQ, Cheema FA et al: Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation*, 2005, **111**: 343–348.
- 24) Endemann DH, Pu Q, De Ceuzeis C et al: Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension*, 2004, **43**: 399–404.
- 25) Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA: Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*, 2003, **16**: 925–930.
- 26) Ohashi K, Kihara S, Ouchi N et al: Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*, 2006, **47**: 1108–1116.
- 27) Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L et al: Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension*, 2006, **47**: 1003–1009.
- 28) Okuno A, Tamemoto H, Tobe K et al: Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*, 1998, **101**: 1354–1361.

Hypertensive Management in Metabolic Syndrome: The Pathophysiology and Treatment

Yuichiro Yano and Kazuyuki Shimada

Division of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

Key words: metabolic syndrome, hypertension, sympathetic neural activation, insulin resistance, renin-angiotensin-aldosterone system

Metabolic syndrome is associated with increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Hypertension is a most frequent component of metabolic syndrome, in which cardiovascular risk is more pronounced than the patients without hypertension. Because the etiologies of hypertension in metabolic syndrome are heterogeneous, we can not make a decision as to what drug is preferably indicated for treatment. But some putative mechanisms, like sympathetic neural activation, insulin resistance, renin-angiotensin-aldosterone system, and adipocytokine are suggested to be contributors. Here, we summarize about the pathophysiology of hypertension in metabolic syndrome, and associated therapeutic implications. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 457–463)

Online publication September 14, 2006