





#### 4. 食塩感受性高血圧の臨床病態と減塩

食塩感受性高血圧の診断は減塩に対する降圧反応や食塩負荷時の昇圧反応性に基づく。しかし、日常診療において利用可能な血液や尿検査による簡便で信頼性の高いマーカーは未だ見つかっていない。低レニン性高血圧は食塩感受性であることが多いが、血漿レニン活性は食事やストレスの影響を受けるため日常診療に用いることができない。そこで、食塩感受性高血圧を伴いやすい臨床病態から判断せざるを得ない。一般に、高齢者、女性、肥満者、CKD 患者などでは血圧の食塩感受性が亢進しているため、高血圧患者の臨床背景を参考にするのが良い。

#### 5. 食塩感受性高血圧と夜間血圧

最近、血圧の日内変動パターンが心血管リスクに関係することが注目されている。大規模臨床試験の結果、診察室血圧より夜間血圧が心血管疾患発症率との相関が良いことから、夜間血圧の高い「non-dipper 型」の積極的治療の重要性が叫ばれている。食塩感受性高血圧患者は夜間降圧のない「non-dipper 型」を示し、心血管イベントを生じやすい<sup>(5)</sup>。食塩感受性高血圧では腎

ナトリウム排泄障害があるため、代償的に夜間血圧が上昇し、その結果心血管疾患を発症させると考えられている(図3)。実際、non-dipper 型高血圧患者に対して利尿薬投与により、夜間血圧の低下が認められる。更に、治療抵抗性高血圧患者において減塩の有効性が報告されていることから、これらの患者には積極的な減塩を行うべきである。

#### 6. 食塩感受性高血圧とインスリン抵抗性

食塩感受性高血圧ではインスリン抵抗性を伴うことが知られている。臨床試験にて食塩負荷時の血圧上昇度とインスリン感受性低下との間に相関が認められること、また、インスリン抵抗性のあるメタボリックシンドローム(非糖尿病)患者では血圧の食塩感受性が亢進していること<sup>(6)</sup>から、食塩感受性とインスリン抵抗性の密接な関係が示唆される。インスリン抵抗性の発症機序の詳細は明らかでないが、食塩感受性高血圧では交感神経活性が亢進していることから、血管収縮による筋肉血流低下の関与が考えられる。更に、高インスリン血症は腎尿細管でのナトリウム排泄を低下させることにより、血圧上昇にも寄与している(図3)。

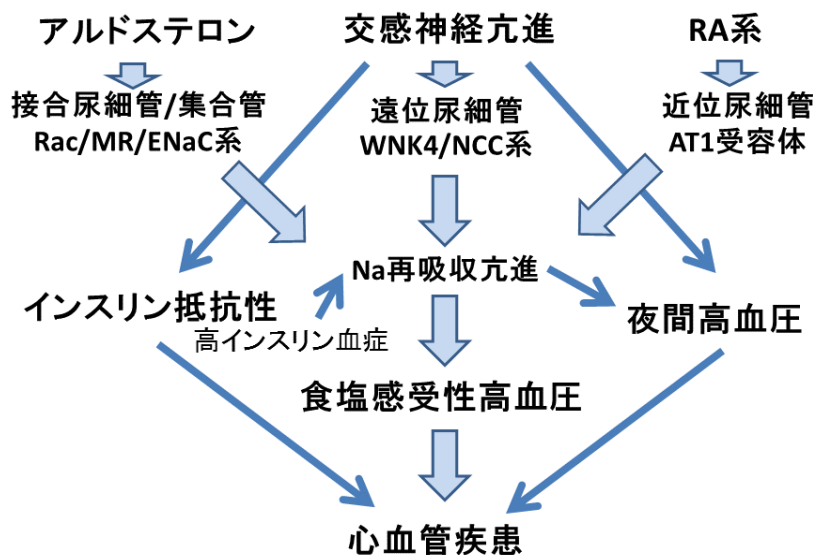


図3. 食塩感受性高血圧の病態

交感神経活動、レニンアンジオテンシン(RA)系、アルドステロンが各々異なる腎尿細管においてナトリウム再吸収を促し、食塩感受性高血圧を生じる。交感神経活性亢進はインスリン抵抗性を招き、高インスリン血症は尿細管ナトリウム再吸収を促す。体内ナトリウム貯留の結果、代償的に夜間高血圧が生じ、その結果心血管疾患をきたす。

## 7. 減塩の効果とその実際

減塩(一日6グラム未満)はすべての高血圧患者に必要である。一般に、高血圧患者は正常血圧者に比べて食塩感受性が高いので、非感受性高血圧患者においても減塩は必要である。また、減塩により、レニン-アンジオテンシン(RA)系抑制薬などの降圧薬の効果が増強されるので、降圧薬の服用数を減らすこともできる。しかし、RA系抑制薬服用中の高齢患者では急激な減塩が過度の降圧を招く危険があり注意が必要である。

一般に、減塩を実行することは難しいといわれる。特に、外食を主としている青壮年者では食塩量の多い食事を摂らざるを得ないので、食品の食塩量表記を義務づけることが必要と考える。すでに英国では政府と協力して減塩活動を行うことによって、国民全体の摂取食塩量を減少させるのに成功しているという。最近 NEJM に発表された論文<sup>(7)</sup>において、減塩による医療費の削減効果は極めて大きいことが示されたことから、特に食塩摂取量の多い我が国では国家戦略としてこの問題を捉える必要がある。

高血圧診療において、栄養士を含めた医療人の積極的な減塩指導が重要であることは言うまでもない。減塩を成功させるには、患者さん自身に塩分過多の食事を摂取していることを自覚してもらい、更に医師が実際に減塩による降圧効果を示すことによって患者さんを勇気づけることである。そのために今後、簡便な尿中ナトリウム排泄測定器の開発と24時間自動血圧計の改良が望まれる。またカリウムにはナトリウムと拮抗する作用があるので、野菜(カリウムの多い)を摂ることによって血圧のコントロールが良くなり、心筋梗塞や脳卒中の発症を防ぐことができる<sup>(8)</sup>。最後に、減塩の実行と継続には家族全員が減塩食に馴染み、小児期から減塩食に親しむことが大切である。

## 文献

(1) Shibata S, Nagase M, Fujita T, *et al.* Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease.

Nat Med. 14:1370-1376, 2008.

(2) 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: 3223-5243, 2011.

(3) Mu SY, *et al.* Epigenetic modulation of the renal  $\beta$ -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med* 17:573-580, 2011.

(4) Ando K, *et al.* for the EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo -controlled trial. *Lancet Diabetes & Endocrinol* 2(12):944-953, 2014.

(5) Morimoto A *et al.* Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 350:1734-1737, 1997.

(6) Chen J, *et al.* Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study *Lancet* 373:829-35, 2009.

(7) Bibbins-Domingo K, *et al.* Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 362:590-9, 2010

(8) Fujita T. Sodium susceptibility and potassium effects in young patients with borderline hypertension. *Circulation* 69(3):468-76, 1984.

## 講演者略歴

藤田 敏郎(ふじた としろう)東京大学名誉教授

昭和47年慶應義塾大学医学部卒業。平成7年より、東京大学医学部第四内科教授。平成9年より、東京大学大学院医学系研究科教授(腎臓・内分泌内科)。平成24年東京大学を定年退官し、東京大学先端科学技術研究センター特任教授に就任し、現在に至る。1948年生まれ。