

9832 血圧の食塩感受性：腎および心血管系に対する新しい危険因子

助成研究者：木村 玄次郎(国立循環器病センター 内科 腎・透析部門)
共同研究者：宇津 貴(国立循環器病センター 内科 腎・透析部門)

血圧の食塩感受性が高い患者では、腎糸球体に掛かる圧が高くなっていることを我々は提唱してきた。糸球体高血圧のマーカである尿中微量アルブミン排泄は、最近、循環器病発症の予知因子とみなされている。更に、我々は、食塩感受性状態では、夜間血圧の降下しない non-dipper 型血圧日内リズムを呈することを発見した。non-dipper では循環器病発症率の高いことが知られている。そこで「血圧の食塩感受性亢進状態では循環器病発症率が高いのではないか」との仮説を検証した。

国立循環器病センター開設以来、食塩摂取量を増減したときに血圧がどの程度変動するかを検査したことのある本態性高血圧症患者201名中、除外規定のない156名を平均7.3年間追跡調査した。62名は、食塩摂取量に応じて血圧が10%以上変動する食塩感受性群で、他の94名は、10%未満しか変動しない食塩非感受性群であった。追跡期間中、感受性群では17例に、非感受性群では14例に、循環器合併症が発症した。年間100人当たりの発症率は、前者で4.3、後者で2.0と、食塩感受性群で高値を示した。食塩感受性群は、非感受性群に比し、循環器病発症に対する相対危険度が3.1倍と有意に高いことが明らかになった。以上、世界で初めて、食塩感受性亢進状態では循環器病発症率が高いことを実証した。

本態性高血圧症患者では、血圧の食塩感受性が、循環器病発症に対する、従来の古典的な危険因子とは独立した、新しい予後予知因子である。

9 8 3 2 血圧の食塩感受性：腎および心血管系に対する新しい危険因子

助成研究者：木村 玄次郎 (国立循環器病センター 内科 腎・透析部門)
 共同研究者：宇津 貴 (国立循環器病センター 内科 腎・透析部門)

1. 研究目的

高血圧患者は、健常者に比し循環器疾患合併率が高く、その生命予後は不良とされている。我々は、食塩感受性と糸球体血圧の上昇（糸球体高血圧）との間には、理論的相関が存在することを提唱して来た^{1,2)}。事実、食塩感受性を示す全ての動物モデルで糸球体高血圧が確認されている³⁾。しかも、これらのモデルでは、糸球体硬化病変が進行性で、最終的には腎不全に陥る。一方、本態性高血圧症に於いても、食塩感受性群では糸球体血圧が上昇し³⁾、また夜間血圧の低下しない負荷型の特異な血圧日内変動パターン（non-dipper）を呈すること^{4,5)}を我々は最近、発見した。食塩感受性群、non-dipper 群では共に糸球体高血圧のマーカーとされる尿中微量アルブミン排泄が増加しているとの報告⁶⁾とよく一致する。尿中微量アルブミン^{7,8)}や non-dipper⁹⁾ は心血管系予後規定因子と考えられる傾向にある。その他、食塩感受性群では、インスリン抵抗性や高脂血症も存在することを見出した。以上より、食塩感受性群は、腎および心血管系に対する様々な危険因子が集合した状態にあると推定される。そこで、本研究では、本態性高血圧症患者において、食塩感受性が循環器合併症の新しい危険因子となり得るかどうかを検討した¹⁰⁾。

2. 研究方法

1979年4月から1995年4月の間に当センターに入院し、食塩感受性の有無を調べた本態性高血圧症患者(不投薬下での外来血圧 160/95 mmHg以上) 201例を対象に、1995年8月まで end-point を心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作、心不全、腎不全、閉塞性動脈硬化症、大動脈疾患、突然死の各心血管系 eventとして平均7.3年間 追跡調査した¹⁰⁾。食塩非感受性群、感受性群の間で循環器疾患合併率および全てのeventと致死的なeventにおける Event-free 生存曲線を Kaplan-Meier 法に基づいて比較検討した。同時に、Cox 比例ハザードモデルに基づいて食塩感受性の有無や食塩感受性係数が予後に対して古典的な危険因子とは独立した予後規定因子となるか否かを検討した。

血圧の食塩感受性については、全ての降圧薬を2週間以上中止し、血圧が安定した後、食塩摂取量を増塩食(食塩 12-15 g/日)、減塩食(1-3 g/日)を1週間ずつランダムオーダーで変化させ、血圧と尿中Na排泄量を各期の最終3日間で測定した。食塩摂取量の変化に応じて平均血圧が10 %以上変化する場合は食塩感受性、それ以外を非感受性と定義した。

平均血圧の変化をNa排泄量の変化で除した値を食塩感受性指数と定義した^{3,11-14}。

食塩感受性の有無や食塩感受性指数が既知の患者を外来にてfollow upした。血圧を可及的140/90以下になるよう薬物療法および非薬物療法を徹底した。1995年8月までに、156名がfollow upを受け、心血管事故および全死亡について既知であった¹⁰。

3. 研究結果

平均追跡期間は 7.3 ± 4.3 年であった。食塩非感受性群は94例、食塩感受性群は62例であった。両群間に年齢、性、糖尿病、body mass index、血清コレステロール、クレアチニン濃度、退院時血圧には有意差を認めなかった。心電図上の左室肥大は食塩感受性群で、喫煙者は非感受性群で高頻度に認めた。

食塩非感受性群では、増塩下で減塩下に比し、収縮期血圧のみ有意に上昇した。拡張期血圧や平均血圧は変化しなかった。一方、食塩感受性群では、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧のいずれもが有意に上昇した。減塩下では両群間にいずれの血圧にも差を認めなかったのに対し、増塩下では収縮期血圧、拡張期血圧いずれもが、食塩感受性群で非感受性群に比し高値を示した。食塩感受性指数(mmHg/[mmol/day])は、食塩非感受性群で 0.035 ± 0.056 、食塩感受性群で 0.160 ± 0.088 であった。

追跡期間中、31の心血管事故（致命的+非致命的）が発症した。食塩非感受性群では14例に心血管事故が発症した：3例の狭心症、1例の心筋梗塞、5例の脳梗塞、3例の脳出血、2例の一過性脳虚血で、うち3例（脳梗塞1、脳出血2）が致命的であった。食塩感受性群では17の心血管事故が発症した：4例の狭心症、2例の心筋梗塞、3例の脳梗塞、7例の脳出血、1例の末梢動脈硬化性閉塞症で、うち5例（心筋梗塞1、脳梗塞1、脳出血3）が致命的であった。ここで、31例中20例、約2/3が脳血管障害であることに注目したい。また、致命的事故のほとんど(7/8)が脳卒中であった。

Fig.1に、心血管事故の発症率(/100人・年)を示す。食塩非感受性では2.0（致命的は0.4）であるのに対し、食塩感受性では4.3（致命的は1.3）であった。心血管事故非発症累積確率を両群で比較すると（Fig.2）、食塩非感受性群に比し、感受性群で有意に不良であった。Cox比例ハザードモデルに基づいて検討すると、血圧の食塩感受性の有無は、退院時の血圧や喫煙と共に、心血管事故発症に対する独立した危険因子であった。ただし、年齢、性、body mass index、糖尿病、血清コレステロール、心電図上の左室肥大は危険因子として同定されなかった。食塩感受性の有無の代わりに、食塩感受性指数を用いても、同様に食塩感受性指数が退院時血圧や喫煙習慣と共に心血管事故に対する独立した危険因子として同定された。

これに対して、心血管事故に基づいた死亡率について累積生存率で検討すると、食塩感受性群で非感受性群に比し不良な傾向($p=0.11$)を認めたが、有意ではなかった。非心血管事故に基づいた死亡が食塩非感受性群の3例（肺癌1、肝硬変1、胆嚢癌1）に、感受性

群の2例（肝癌1、肺炎1）に発症した。全死亡による累積生存率は両群間で有意差を認めなかった。

4. 考察

今回の後ろ向き調査研究によって心血管発症率が食塩感受性の本態性高血圧症に於いて、非感受性の本態性高血圧症より高いことが初めて明らかになった¹⁰。食塩感受性は、血圧や喫煙とは独立した心血管事故発症に対する新しい、しかも強力な危険因子であると考えられる。食塩感受性は一般に連続したものである^{15,16}が、その有無で検討すると、2群に大別せざるを得ない。そこで、連続変数であり食塩感受性を定量的に表現する食塩感受性指数¹⁴についても検討してみた。その結果、食塩感受性の有無と同様に、食塩感受性指数についても、血圧や喫煙とは独立した危険因子であることが明らかであった。この事実は、食塩感受性が確かに心血管事故に対する危険因子として働いていることを示唆する。

高血圧患者の食塩に対する反応性は様々である。我々は、理論的考察に基づいて、食塩感受性高血圧では糸球体毛細血管内圧が上昇していることを提唱してきた¹⁻³。実際、食塩感受性を示す全ての動物モデルで糸球体内圧の上昇が確認されてきた¹。本態性高血圧症に於いても、食塩感受性の高い患者では蛋白慢性負荷に対する腎予備能が低下しており、糸球体血圧が上昇していることを示唆する³。微量アルブミン尿は、糸球体高血圧のマーカーとされている¹⁷が、最近、心血管事故に対する予測因子であると考えられるようになってきた^{7,8}。更に、我々は、食塩感受性の本態性高血圧症では夜間血圧の低下しない負荷型の特異な血圧日内リズムを呈することを発見した^{4,5}。このnon-dipperでは、最近、左室肥大や脳血管障害がdipperより強く^{18,19}、血圧日内リズム自体が血圧値とは独立した予後規定因子と考えられるようになってきた⁹。さらに、食塩感受性とインスリン抵抗性との関連も示唆されている^{20,21}。インスリン抵抗性が動脈硬化性の心血管系事故発症の危険因子であることは広く認められている²²。したがって、食塩感受性状態では、複数の危険因子が重積して、心血管事故を発症させると考えられる。ただし、現在のところ、なぜ食塩感受性で心血管事故が高率に発症するのか、その正確な機序は不明である。

古典的な危険因子のうち、血圧コントロールの程度や喫煙については心血管系事故に対する独立した因子として今回の研究でも同定された。しかし、他の年齢、心電図上の左室肥大、糖尿病、高コレステロール血症は、この研究では独立した危険因子とは見なされなかった。年齢は通常、強力な予後規定因子である。恐らく、この研究では70才以上の対象を除外していることが最大の理由と考えられる。たいていの患者は40-60才代に分布していた。また、加齢とともに血圧の食塩感受性が増強することが知られている^{15,16}。そのため、食塩感受性の中に年齢の因子が含まれる可能性も考えられる。左室肥大に関しても、食塩感受性の高血圧患者で頻度が高いことが報告されており²³、今回の成績と一

致している。ただし、左室肥大は危険因子として同定されなかった。年齢同様、食塩感受性の中に左室肥大の要素も加味された可能が考えられる。インスリン抵抗性や高LDL-コレステロール血症が食塩感受性と関連するとの報告もある^{20,21)}が、糖尿病や高脂血症が、両群で同様にコントロールされたため、今回の研究では危険因子として明らかにならなかったものと考えられる。

血漿レニン活性の高い高血圧患者は、特に白人男性では、心筋梗塞を起こしやすいと報告されている^{24,25)}。一般に、高レニン活性を示す患者では、食塩非感受性であり、逆に食塩感受性の高い患者では低レニン活性を示すのが普通である。したがって、我々の食塩感受性群で心血管事故が多いとの成績と一見矛盾するように見える。しかし、上述の報告でも脳卒中は高レニン活性と関連していない。そのため著者ら^{24,25)}は、虚血性心疾患と脳卒中では発症原因が異なり、レニン-アンジオテンシン系との関連は冠動脈疾患と脳血管障害との間に差があるのではないかと推論している。今回の我々の研究で発症した心血管事故の大部分は脳卒中であり、そのために一見矛盾した結果になったものと推定される。人種差が関与する可能性も否定できない。一般に、黒人は食塩感受性が高く、虚血性心疾患の頻度が低く、脳卒中の頻度が高い事実は今回の成績に一致する。

156名の追跡中、末期腎不全は1例も発症しなかった。しかし、201例全例でみると、6例に血液透析を必要とする末期腎不全が発症した。6例全例で追跡開始時に既に血清クレアチニンが上昇していた(2.3 ± 0.5 mg/dl)。4例が食塩感受性群、2例が食塩非感受性群であった。末期腎不全を目的としたevent-free 生存曲線は食塩感受性群で不良な傾向($p=0.14$)にあり、Cox比例ハザードモデルで検討すると、食塩感受性の有無($p<0.05$)や食塩感受性指数($p<0.05$)が共に腎不全に至る独立した危険因子であることが明らかになった。我々は、食塩感受性と糸球体高血圧との間に関連があること、食塩感受性の動物モデルは全て腎不全に陥ることを報告してきている¹³⁾が、現在のところ、血圧の食塩感受性が腎不全に対する特異な危険因子か否かは不明である。恐らく食塩感受性が高く、したがって糸球体血圧が上昇していると推定される患者でも、元の腎機能が正常であれば、腎不全に至るまでかなりの長期間を要するのではないかと考えられる。

5. 今後の課題

本態性高血圧症患者に於いて食塩感受性患者は非感受性患者に比し、循環器合併症の発症率は有意に高いことが明らかになった。食塩感受性は、本態性高血圧症患者の予後を規定する、古典的な因子とは独立した、新しい危険因子と考えられた。今後、食塩制限が循環器risk軽減に繋がるか否か、適正な食塩摂取量はどのレベルかなど、更に長期に渡る臨床観察研究が必要と考えられる。

6. 文献

1. Kimura G, Brenner BM. The renal basis for salt sensitivity in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Raven Press, 1995: 1569-1588.
2. Kimura G, Brenner BM. Indirect assessment of glomerular capillary pressure from pressure-natriuresis relationship: Comparison with direct measurements reported in rats. *Hypertens Res* 1997; 20: 143-148.
3. Sanai T, Kimura G. Renal function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 89-97.
4. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 139-142.
5. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859-1862.
6. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994; 23: 195-199.
7. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995; 8: 337-342.
8. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837.
9. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
10. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734-1737.
11. Kimura G, Saito F, Kojima S, et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 11-15.
12. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64: 193-198.
13. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 1980; 69: 334-344.
14. Kimura G, Brenner BM. Implications of linear pressure-natriuresis relationship and

- importance of sodium sensitivity in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1055-1061.
15. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18: 67-71.
 16. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses. *Hypertension* 1991; 17 (suppl I): I102-I108.
 17. Yoshioka T, Remke HG, Salant DJ, Deen WM, Ichikawa I. Role of abnormally high transmural pressure in the permselectivity defect of glomerular capillary wall: a study in early passive Heymann nephritis. *Circ Res* 1987; 61: 531-538.
 18. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
 19. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly: correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990; 16: 692-699.
 20. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994; 23: 531-550.
 21. Cappuccio FP, Strazzullo P, Siani A, Trevisan M. Increased proximal sodium reabsorption is associated with increased cardiovascular risk in men. *J Hypertens* 1996; 14: 909-914.
 22. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
 23. Heimann JC, Drummond S, Alves ATR, Barbato AJG, Dichtchekeian V, Marcondes M. Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2): S122-S124.
 24. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-1104.
 25. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: A risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1-8.

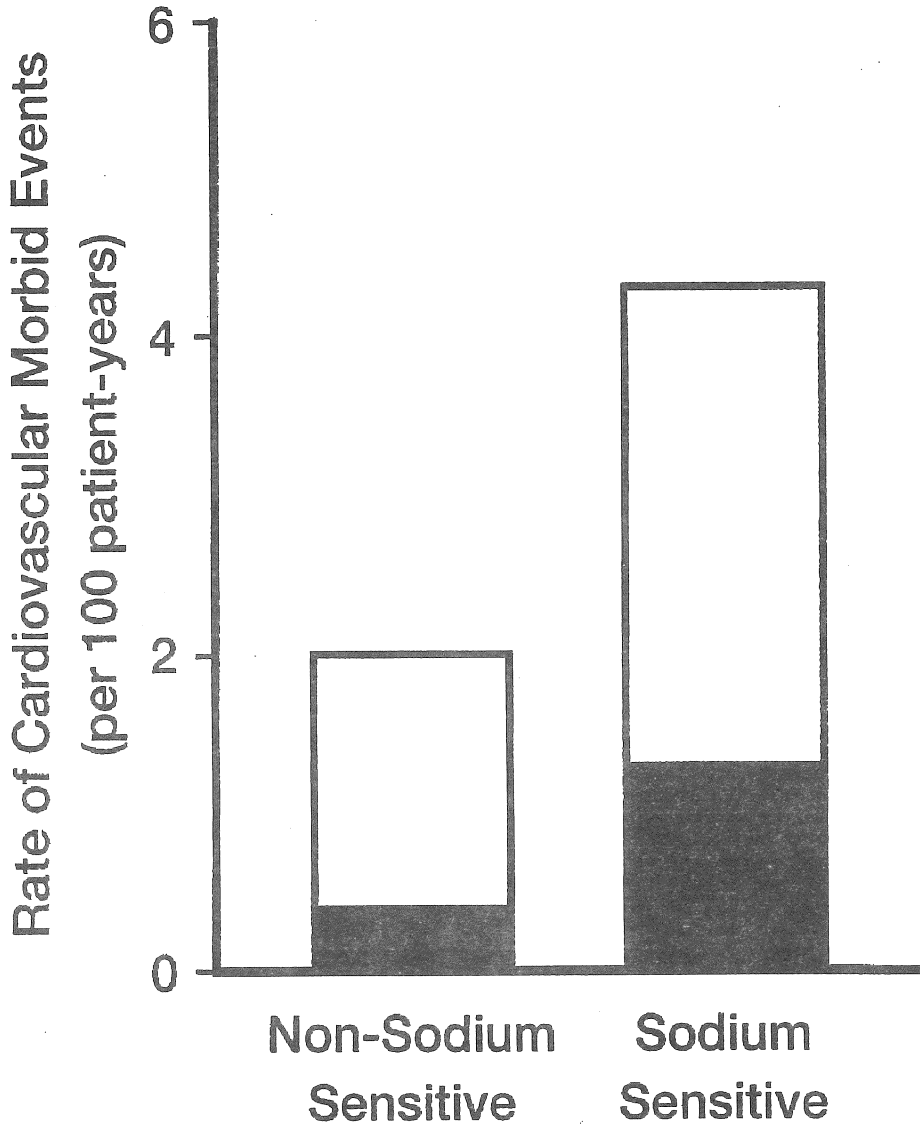
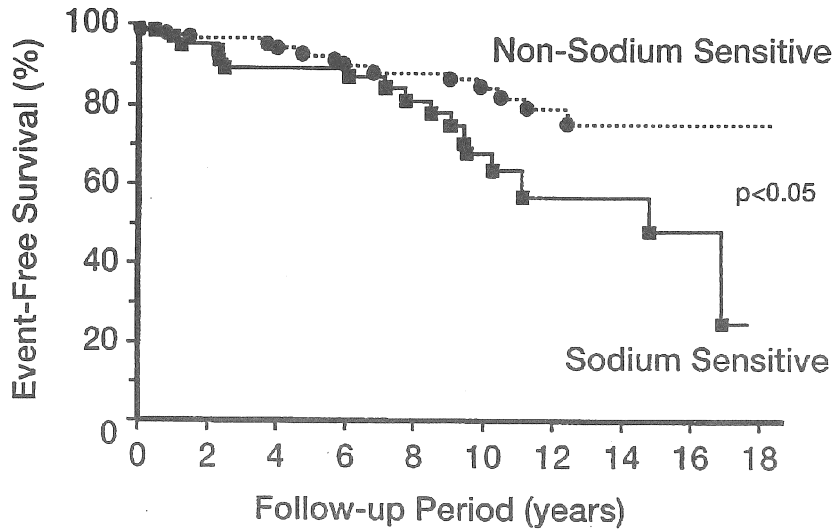


Fig 1. Rate of cardiovascular morbid events per 100 patient-years in non-sodium sensitive (n=94) and sodium sensitive (n=62) groups of essential hypertension. Open bars indicate non-fatal events, while closed bars fatal ones.



● non-sensitive	94	83	68	53	45	29	14	8	2	0
■ sensitive	62	50	39	33	25	10	8	4	0	0

Fig 2. Cardiovascular morbid event-free survival curve in non-sodium sensitive and sodium sensitive groups of essential hypertension. Dotted line indicates the curve for non-sodium sensitive group (n=94), while continuous line for sodium sensitive group (n=62).

Sodium Sensitivity of Blood Pressure: New Prognostic Factor for Renal and Cardiovascular Events

Genjiro Kimura, Takashi Uzu

Division of Nephrology, National Cardiovascular Center

Summary

It was examined whether the sodium sensitivity of blood pressure might be a new independent prognostic factor in essential hypertension.

One hundred and fifty-six patients with essential hypertension were placed on high (12 to 15 NaCl/day) and low (1 to 3 NaCl/day) sodium diets for 1 week each to determine sodium sensitivity, and then followed up for 7.3 ± 4.3 years. Patients whose mean arterial pressure (MAP) was lowered more than 10 % by sodium restriction were considered sodium sensitive (n=62; 52 ± 10 years old), while the remaining non-sodium sensitive (n=94; 51 ± 10 years).

Between both groups, there were no differences in age, diabetes and sex distributions, body mass index, serum cholesterol and creatinine concentrations or MAP. Left ventricular hypertrophy was recognized more frequently in sodium sensitive group, while current smoker in non-sodium sensitive group. During the follow-up period, cardiovascular events occurred in 14 cases (including 3 fatal events) in non-sodium sensitive group, while in 17 cases (5 fatal) in sodium sensitive group. Rate of cardiovascular morbid events per 100 patient-years was 2.0 in non-sodium sensitive group, while was 4.3 in sodium sensitive group. Cardiovascular morbid event-free survival curve was significantly worse in sodium sensitive group. Based on Cox's proportional hazards model, sodium sensitivity ($p < 0.01$), MAP at discharge ($p < 0.01$) and smoking ($p < 0.01$) were identified as risk factors for cardiovascular morbidity, while contributions from other classical ones were not significant.

These results show that cardiovascular morbidity was higher in sodium sensitive type of essential hypertension than in the non-sodium sensitive type. Sodium sensitivity appeared to be a new and strong cardiovascular risk factor in essential hypertension independent of classical ones.