

発表番号 57 (プロジェクト研究)

## 食塩感受性の基本と定義の明確化

木村玄次郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態内科学

食塩感受性の高い高血圧では、本態性、二次性に拘わらず心血管事故を起こしやすい。最近、正常血圧者であっても食塩感受性の高い集団は心血管事故を起こしやすいことが明らかにされた。したがって、食塩感受性を正確に判定する方法論や基準を設定することが急務になっている。

そこで今回、古典的な血圧の変動幅 (%) に基づいて 10 %以上大きく変動する群を食塩感受性、それ以外を食塩非感受性と定義して2群に分割し、新たに考案した食塩感受性指数との関連を検討した。両者の間には強い正相関が存在するものの、いずれを用いても明確に2分割することは不可能と考えられた。食塩感受性は正規分布を示さないが、連続したものであり、ある臨界値でもって2群に分けられるというものではないことが明らかであった。一般に、食塩摂取量が多くなれば血圧の上昇幅も大きくなる。したがって、血圧の変動幅だけで一次的に食塩感受性を決定するには問題があり、食塩摂取量の変動幅についても規定する必要があることは明らかである。しかも、その指示された食塩摂取量が守られているか否かについても把握される必要がある。そのためには尿中への $\text{Na}^+$ 排泄量を測定する必要がある。このように食塩摂取量を変化させたときの血圧と $\text{Na}^+$ 排泄量を測定すれば、今回提案した食塩感受性指数として血圧の変動幅を食塩摂取量の変動幅で補正して、いわば二次元的に食塩感受性を求めることが可能になる。

利尿薬に対する血圧の反応性が高い個人は食塩感受性が高く、利尿薬に対する反応性は食塩感受性指数と強い正相関を示す。また、夜間の血圧の低下現象も食塩感受性と関連し、食塩感受性指数が高いほど夜間降圧度が障害されている。しかし、利尿薬に対する血圧の反応、夜間降圧、いずれも食塩摂取量に強く依存している。このように考えると、現状では、今回提案した食塩感受性指数を用いることが理論的には最適と見なさざるを得ない。今後、食塩感受性を規定する候補遺伝子が明らかになってくれば、新たな展開が開ける可能性も考えられる。しかし、それらを確立する段階では、臨床的に食塩感受性を正確に記述する方法論が求められる。その意味からも食塩感受性指数を活用すべきと考えられる。



1

助成番号 04C1 (プロジェクト研究)

## 食塩感受性の基本と定義の明確化

木村玄次郎 名古屋市立大学大学院 臨床病態内科学

## 1. 研究目的

食塩摂取量の変化に対する血圧の対応(食塩感受性)には、個体差が存在し、食塩感受性が高い本態性高血圧症患者<sup>1,2</sup>や二次性高血圧症である原発性アルドステロン症<sup>3</sup>では心血管事故が高頻度に発症することが注目されている。食塩感受性は腎予備能低下に伴って亢進することが知られている<sup>4,6</sup>が、最近、腎機能低下は軽度であっても心血管事故の強力な予測因子であることが明らかになってきた<sup>7,8</sup>。更に、正常血圧者であっても、食塩感受性の高い症例では心血管事故を高率に発症することが明らかにされた<sup>9</sup>。しかも、食塩感受性の高いことが知られている肥満集団では、食塩摂取量に応じて19年間の脳卒中累積死亡率が増加することが認められている<sup>10</sup>。一方、食塩感受性が正常と考えられる非肥満者集団では、このような関係が認められていない。つまり、食塩感受性の高い集団でこそ、食塩摂取量制限が重要と考えられる。

したがって、食塩感受性を正確に判定する方法や基準を設定することが急務になっている。これまで、血圧の食塩感受性は、食塩摂取量を負荷した際の血圧の上昇幅や、逆に食塩制限した際の低下幅で判定されたり、その変化幅が血圧絶対値や%であったりと一定していない。しかも、食塩摂取量の変動幅すらまちまちであり、統一した判定法や基準がないのが実情である<sup>4,6</sup>。そこで、今回、食塩摂取量を変化させたときの血圧の変動幅を食塩摂取量の変動幅で補正し、食塩感受性を二次元的に捉える方法を考案し、この食塩感受性指数と、これまで食塩感受性を表現すると考えられてきたパラメーターとの関係を検討することを試みた。

## 2. 研究方法

## 食塩感受性指数の算出方法

腎から尿中へ排泄される $\text{Na}^+$ 量と全身の平均血圧MAPとの間には、ほぼ直線的な関係の存在することが古くから知られていた。この圧-利尿曲線に $\text{Na}^+$ 摂取量を重ね合わせたときの交点の血圧が平衡血圧で、平衡血圧に於いてのみ、「 $\text{Na}^+$ 排泄量 =  $\text{Na}^+$ 摂取量」となる。圧-利尿曲線を直線近似する<sup>11</sup>と、 $x$ (血圧軸)-切片 $A$ と傾き $B$ を用いて $\text{Na}^+$ 排泄量 $U_{\text{Na}}V$ をMAPの一次式として表すことができる<sup>5,6</sup>：

$$U_{\text{Na}}V = B \times (\text{MAP} - A) \quad (1)$$

血圧が定常状態に達したときには、「 $\text{Na}^+$ 排泄量 =  $\text{Na}^+$ 摂取量」が成立するから：

$$B \times (\text{MAP}_{\text{eq}} - A) = Q_{\text{Na}} \quad (2)$$

ここに、 $MAP_{eq}$  (mmHg) は平衡血圧、 $B \times (MAP_{eq} - A)$  は  $Na^+$  排泄量 (mmol/day)、 $Q_{Na}$  は  $Na^+$  摂取量 (mmol/day) である。(2)式を解いて、平衡血圧は以下のように圧-利尿曲線と  $Na^+$  摂取量の関数として表される。

$$MAP_{eq} = A + (1/B) \times Q_{Na} \quad (3)$$

ここに、 $C=(1/B)$  は、 $Na^+$  摂取量を血圧に変換する比例定数であり、正に食塩感受性指数であることが理解できる。 $Na^+$  摂取量が 1 mmol/day 変化する毎に定常状態では血圧が何 mmHg 変化するかを示している。したがって、食塩感受性を圧-利尿曲線の傾きの逆数 ( $1/B$ ) と定義すると、食塩摂取量と血圧との関係を正確に表現することができ古典的定義の混乱を解決することができる。しかも、食塩感受性が非感受性かの 2 群に分けるのみならず、連続した指数として他の現象との関連を検討する時にも有用になる<sup>5,6</sup>。

そこで、食塩感受性指数と食塩摂取量変動時の血圧変化 (%、mmHg) との関連を解析し、どの程度の食塩感受性指数をもって食塩感受性が非感受性を判別するのが妥当かを検討する。

## 対象

30 例の本態性高血圧症患者 (男性 17 例、女性 13 例; 年齢  $52 \pm 1$  歳; 身長  $165 \pm 3$  cm; 体重  $63.0 \pm 2.1$  kg) を対象に、入院 2 週間前から実験プロトコル終了まで降圧薬を全て中止した。入院後、最初の 1-2 週間で血圧を定常化させ、既報<sup>12</sup>の方法にしたがって以下の 2 週間の実験プロトコルを入院して継続した。

患者に 1 週間ずつ交互に  $NaCl$  12-15 g/day の増塩食 (第 I 期) と  $NaCl$  1-3 g/day の減塩食 (第 II 期) をランダム順に摂取していただき、各期の最終日に自動血圧計 (日本光電 BP8800NC) にて 1 時間毎に血圧を非観血的に 24 時間測定した。平均血圧 MAP は拡張期血圧と脈圧の 1/3 の和として算出した。

尿中  $Na^+$  排泄量  $U_{Na}V$  は、各期の最終 3 日間で測定した。24 時間平均の MAP が食塩制限によって 10% 以上低下した群を食塩感受性 (SS 群)、それ以外を食塩非感受性 (NSS 群) とした<sup>5,6</sup>。食塩感受性指数を第 I 期から第 II 期への食塩制限による  $U_{Na}V$  の変化に対する MAP の変化と定義した<sup>5,6</sup>。この指数は、上述のように 1 日当たりの  $Na^+$  摂取量が 1 mmol 変化すると、定常状態の血圧が何 mmHg 変化するかを表す。

## 統計

結果は、平均  $\pm$  標準誤差として表示してある。有意差検定は t 検定にて、相関性は直線回帰によって検定した。

## 3. 研究結果

30 例の本態性高血圧症患者のうち、18 例は NSS 群、12 例は SS 群に分類された。食塩感受性指数は平均、NSS 群で  $0.039 \pm 0.005$ 、SS 群で  $0.095 \pm 0.013$  mmHg  $\cdot$  mmol<sup>-1</sup>  $\cdot$  day<sup>-1</sup> ( $p < 0.0001$ ) であった。年齢 ( $52 \pm 2$  vs  $52 \pm 2$  歳)、性別分布 (男性/女性 10/8 vs 7/5)、体格指数 ( $24.8 \pm 1.0$  vs  $24.1 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup>)

には両群間に有意差を認めなかった。 $U_{Na}V$  は増塩期は $214 \pm 12$  と  $237 \pm 17$  mmol/day で、減塩期は $30 \pm 4$  と  $30 \pm 5$  mmol/day であった。

増塩期と減塩期における収縮期血圧、拡張期血圧、MAP、 $U_{Na}V$  の平均値を Table 1 に示した。増塩期における血圧は SS 群と NSS 群で同等であった。一方、減塩期においては、SS 群の血圧は全て NSS 群より低値であった。食塩制限は NSS 群では収縮期血圧と MAP を有意に低下させるのみであるのに対し、SS 群では収縮期血圧、拡張期血圧、MAP の全てを低下させた。

図 1 は、血圧の変動幅 (%) の分布を示すヒストグラムである。正規分布ではないが、2 群に分割できる境界値が必ずしも明確ではない。ただ古典的に 10 % で区切られてきたのは妥当であることを示している。図 2 は、同様に食塩感受性指数の分布をみたヒストグラムである。やはり正規分布ではなく、食塩感受性の高い群で裾野が広がっていることが理解できる。

そこで、血圧の変動幅と食塩感受性指数との関係を検討した(図 3)。両者の間には強い正の相関( $r=0.71, p<0.0001$ ) が認められた。やはり、明確に 2 群に分割できる臨界値は確認できなかった。血圧変動幅にして 10 % に相当する食塩感受性指数は、およそ  $0.06 \text{ mmHg} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$  と考えられた。

#### 4. 考 察

我々は食塩感受性の高い高血圧では、本態性<sup>1,2</sup>、二次性<sup>3</sup> に拘わらず心血管事故を起こしやすい事実を報告してきた。最近、正常血圧者であっても食塩感受性の高い集団は心血管事故を起こしやすいことが明らかにされた<sup>9</sup>。このような食塩感受性の高い集団である肥満者では食塩摂取量に応じて脳卒中死亡率が高くなることが知られている<sup>10</sup>。したがって、食塩感受性を正確に判定する方法論や基準を設定することが急務になっている。

そこで今回、古典的な血圧の変動幅 (%) に基づいて 10 % 以上大きく変動する群を食塩感受性、それ以外を食塩非感受性と定義して 2 群に分割し、新たに考案した食塩感受性指数との関連を検討した。両者の間には強い正相関が存在するものの、いずれを用いても明確に 2 分割することは不可能と考えられた。食塩感受性は正規分布を示さないが、連続したものであり、ある臨界値でもって 2 群に分けられるというものでないことが明らかであった。

一般に、食塩摂取量が多くなれば血圧の上昇幅も大きくなる<sup>11</sup>。したがって、血圧の変動幅だけで一次的に食塩感受性を決定するには問題があり、食塩摂取量の変動幅についても規定する必要があることは明らかである<sup>4,6</sup>。しかも、その指示された食塩摂取量が守られているか否かについても把握される必要がある。そのためには尿中への  $\text{Na}^+$  排泄量を測定する必要がある。このように食塩摂取量を変化させたときの血圧と  $\text{Na}^+$  排泄量を測定すれば、今回提案した食塩感受性指数として血圧の変動幅を食塩摂取量の変動幅で補正して、いわば二次的に食塩感受性を求めることが可能になる。

勿論、この食塩感受性指数を用いても食塩感受性を 2 群に分割することは寧ろ不可能と考えられる。食塩感受性の有無(高低)で 2 分割するのではなく、そのまま連続値として活用すべきではな

いかと考えられる。我々は、利尿薬に対する血圧の反応性が高い個人は食塩感受性が高いことを報告してきた<sup>11</sup>。利尿薬に対する反応性は食塩感受性指数と強い正相関を示す。また、夜間の血圧の低下現象も食塩感受性と関連し、食塩感受性指数が高いほど夜間降圧度が障害されている<sup>12,13</sup>。しかし、利尿薬に対する血圧の反応、夜間降圧、いずれも食塩摂取量に強く依存している<sup>11-13</sup>。食塩摂取量が多いと利尿薬に対する反応性は大きいが、食塩摂取量が少ないと利尿薬の反応性が低下する。これとは逆に夜間降圧度は、食塩摂取量が多いと減弱し、食塩摂取量を制限した状態では増強する。このように利尿薬に対する血圧の反応性や夜間降圧度を用いて食塩感受性を判定する場合にも、食塩摂取量は常に問題となる。しかも、利尿薬に対する血圧の反応性や夜間降圧度を食塩摂取量で補正する方法は明らかでない。

このように考えると、現状では、今回提案した食塩感受性指数を用いることが理論的には最適と見なさざるを得ないのが現状である。食塩感受性を2群に分割することには注意が必要と考えられる。今後、食塩感受性を規定する候補遺伝子が明らかになってくれば、新たな展開が開ける可能性も考えられる。しかし、それらを確立する段階では、臨床的に食塩感受性を正確に記述する方法論が求められる。その意味からも食塩感受性指数を活用すべきと考えられる。ただし、食塩感受性は、腎の様々な異常によって引き起こされている。単純化して考えただけでも糸球体濾過能の低下した病態と、尿細管におけるNa<sup>+</sup>再吸収が亢進した病態に大別される<sup>4,6,14</sup>。したがって、遺伝子異常など関連づけて食塩感受性を検討する場合には、その食塩感受性を更に糸球体性なのか、尿細管性なのか鑑別しておくことも重要になると考えられる。最近、腎機能低下は軽度であっても心血管事故の強力なリスクになることが注目されている<sup>7,8</sup>。血圧の食塩感受性は、腎予備能低下を反映することからも、その正確な判定法は益々重要な意義を発揮することになる。

## 5. 今後の課題

食塩感受性を厳密に基準化するには、血圧変動幅と食塩摂取量の変動幅を二次元的に捉えた食塩感受性指数以外にはないと理論的には考えられる。いずれにしても食塩感受性は、有無や高低など2分化し得るものではない。食塩感受性指数として連続数で表現するのが適切と考えられる。このためには最低でも2週間の入院検査が要求される。遺伝子解析を含め簡便に食塩感受性を検出できる方法の開発が望まれる。

## 文献

1. 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.
2. Kimura G: Sodium sensitivity of blood pressure: A new prognostic factor in hypertension. *Nephron* 1999;83:97-105.
3. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Cardiovascular

- complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:261-266.
4. Kimura G, Brenner BM: A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:341-349.
  5. 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;pp 1569-1588.
  6. Kimura G, Brenner BM: Implications of linear pressure-natriuresis relationship and importance of sodium sensitivity in hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1055-1061.
  7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
  8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
  9. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M: Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001;37(2 Part 2):429-432.
  10. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK: Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999;282:2027-2034.
  11. Saito F, Kimura G: Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship. *Hypertension* 1996;27:914-918.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Sanai T, Kimura G: Renal function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension. *J Lab Clin Med* 1996;128:89-97.

Table 1. Blood Pressure and Urinary Sodium Excretion on High and Low Sodium Diets

	High Sodium	Low Sodium	Effect of Sodium Restriction
systolic BP (mmHg)			
NSS	164±3	150±3	p<0.01
p	ns	<0.0001	
SS	162±4	133±4	p<0.0001
diastolic BP (mmHg)			
NSS	97±2	95±2	ns
p	ns	<0.01	
SS	99±3	87±3	p<0.0001
MAP (mmHg)			
NSS	120±2	113±2	p<0.05
p	ns	<0.001	
SS	120±3	102±3	p<0.0001
Urinary Sodium Excretion Rate (mmol/day)			
NSS	214±13	30±4	p<0.0001
p	ns	ns	
SS	237±17	30±5	p<0.0001

Results were analyzed based on Student's t-test for paired and non-paired samples, and data are expressed as the mean ± SEM. NSS and SS: non-sodium sensitive (n=18) and sodium sensitive (n=12) types of essential hypertension, BP: blood pressure, MAP: mean arterial pressure.

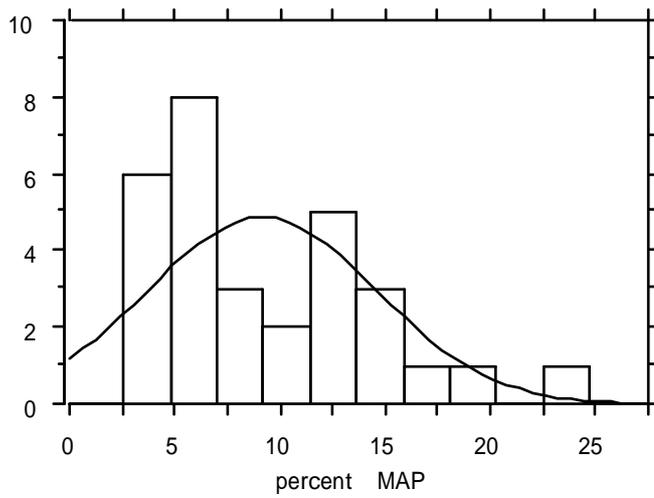


Fig 1. Histogram showing the frequency of cases with each category of MAP changes.  
Curve indicates normal distribution. MAP: mean arterial pressure

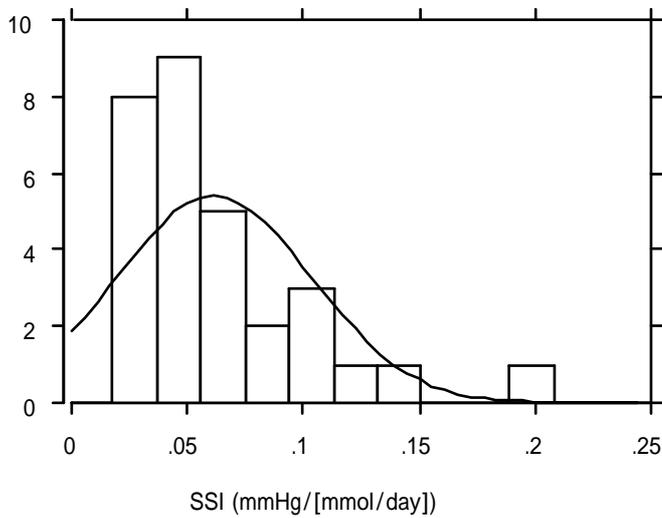


Fig 2. Histogram showing the frequency of cases with each category of sodium sensitivity index (SSI).  
Curve indicates normal distribution.

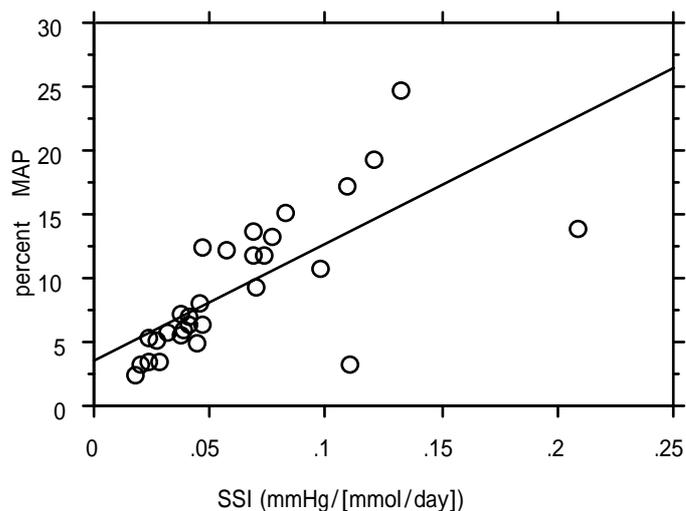


Fig 3. Relationship between blood pressure change and sodium sensitivity index (SSI).  
The ordinate represents change in mean arterial change (%) induced by sodium restriction.  
There was a significant positive relationship between these two ( $Y = 3.5 + 92 X$ ,  $r = 0.71$ ,  $p < 0.0001$ ).

## Salt Sensitivity of Blood Pressure: Its Basic Entity and Clarification of Definition

Genjiro Kimura

Department of Internal Medicine and Pathophysiology,  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

### Summary

It is well known that hypertensive patients whose blood pressure is sensitive to the change in the amount of sodium intake have high risk leading to cardiovascular events. In addition, these events are expected to be prevented by sodium intake restriction.

Therefore, it is very important to develop the methods to detect salt sensitivity precisely. Usually, salt sensitivity is defined to be high when blood pressure is altered more than 10 % by the change in salt intake. However, this method is confused because the change in blood pressure is dependent on the magnitude of change in salt intake. We proposed new method to determine salt sensitivity by estimating the change in blood pressure dividing by the change in urinary sodium excretion rate. The new way can determine salt sensitivity independently of the magnitude of change in salt intake or the order of changes, and is now called sodium sensitivity index. Although hypotensive effects of diuretics is stronger and nocturnal dip in blood pressure is less pronounced in patients with higher salt sensitivity, these effects are also dependent on the amount of salt intake.

Finally, salt sensitivity must be evaluated in two-dimensional way, using both the changes in blood pressure as well as urinary sodium excretion as a marker of sodium intake. There are several genes proposed as candidate markers to reflect salt sensitivity. To clarify the candidate genes, precise ways to describe salt sensitivity are now highly required.