

# 食塩、カリウムと高血圧

藤田 敏郎

東京大学名誉教授

塩の摂り過ぎが高血圧の原因として重要なことは、古くから知られている。世界のさまざまな民族を対象とした疫学調査からも食塩摂取量と高血圧発症頻度の相関が示されている。

食塩の過剰摂取が高血圧の主因であることは確かであるが、食塩に対する血圧の反応性は個人差がある。

## 1. 食塩感受性高血圧

本態性高血圧を食塩に対する血圧上昇反応性から、食塩感受性と非感受性に分けることができる。食塩感受性の原因については遺伝因子が関与していることは、黒人が白人に比べて食塩感受性が高いことから示唆されるが、未だその原因遺伝子の同定はなされていない。一方、近年肥満者では食塩感受性高血圧を伴いやすいことが疫学研究において示されてきた。肥満やストレスなどの環境要因が食塩感受性を亢進させ、その機序として“エピジェネティクス”の関与が考えられている。“エピジェネティクス”とは、肥満やストレスなどの環境因子がゲノム(DNA)に書かれた遺伝情報を変えずに、遺伝子の発現を制御する現象であり、食塩やエネルギー過多などの生活習慣の歪が食塩感受性に関わる遺伝子の転写を変化させることによって食塩感受性を亢進させる。実際、第二次世界大戦下のオランダにおける飢餓が母胎に影響し、その後に高血圧や肥満者が増加したことから、“エピジェネティクス”の関与が示唆される。

食塩による血圧上昇機序は腎臓におけるナトリウム(Na)排泄機能障害に基づき、種々のNa排泄調節機構異常が想定されてきた。しかし、その分子メカニズムについては明らかでなかったが、最近新たな二つの経路の

異常により食塩感受性高血圧が発症することが示された。

## 2. 食塩感受性高血圧の発症機序(図1)

Aldosterone とその受容体の Mineralocorticoid Receptor(MR)は腎尿細管におけるNa再吸収を司り、体液量や血圧の維持調節過程において重要な働きをしている。原発性アルドステロン症はaldosterone高値により食塩感受性高血圧を生じるが、血中aldosteroneが高

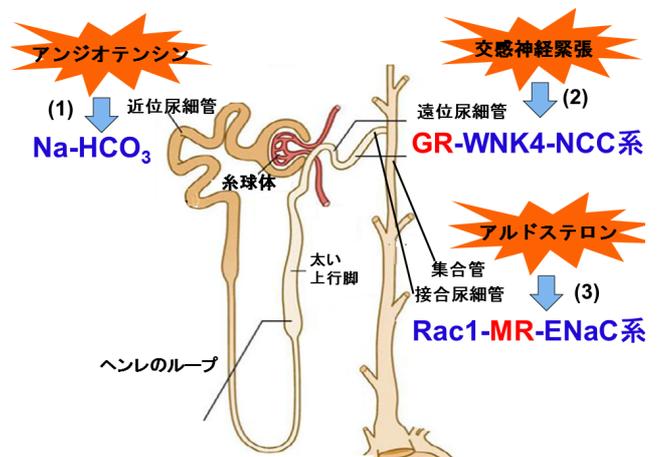


図1. 食塩感受性高血圧の分子メカニズム

1) 腎内レニン-アンジオテンシン系亢進が近位尿細管のAT1受容体刺激、2) 腎交感神経活性亢進が遠位尿細管のGR-WNK4-NCC系亢進、3) Rac1-MR系異常活性化が集合管のENaC(上皮性Naチャネル)活性亢進の三つの異なる機序によってNa再吸収亢進を生じ食塩感受性高血圧をきたす。GR: Glucocorticoid receptor(糖質コルチコイド受容体)、MR: Mineralocorticoid receptor(鉱質コルチコイド受容体)

くなくとも、MR 拮抗薬が奏功する高血圧患者が見られることから、Aldosterone 非依存性の MR 活性化機構が想定されていた。

我々は Rac1-MR 系の新しい MR 活性化経路を見出した<sup>(1)</sup>。一般に、血中 Aldosterone 濃度は摂取食塩量とシーソーの関係にあり、高食塩により血中 aldosterone 濃度は低下し、それに応じて MR 活性も抑制される。しかし、食塩感受性高血圧では血中 Aldosterone は低下するにもかかわらず、高食塩時に Rac1 が活性化する結果、MR は活性化する(奇異性反応)ため、腎尿細管の Na 再吸収亢進により、血圧が上昇する<sup>(2)</sup>。

また、肥満者や食塩感受性高血圧患者では食塩摂取時に腎臓における交感神経系の不適切な緊張が生じ、そのため Na 排泄が低下することが想定されていたが、その分子メカニズムについては明らかでなかった。我々は、 $\beta$  受容体刺激が、エピジェネティクス修飾によって WNK4 遺伝子の転写活性を抑制することを見出した。正常状態では、WNK4 は遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体(NCC)の活性を抑制し Na 排泄を促すが、食塩感受性高血圧では、腎交感神経系亢進が WNK4 による NCC の抑制を解除する結果、食塩負荷時に Na が貯留

して血圧が上昇する<sup>(3)</sup>。

### 3. 慢性腎臓病におけるアルドステロン拮抗薬の効果 (図 2a, b)

慢性腎臓病 (CKD) 患者は放置すると将来腎不全となり人工透析を余儀なくされることから、CKD の対策と治療は喫緊の課題である。我々はアルドステロン拮抗薬が CKD 患者のアルブミン尿を抑制し、腎機能低下を抑制することを二重盲検比較試験 EVALUATE 試験(図 2a)によって証明した<sup>(4)</sup>。すなわち、塩分摂取量の多い日本人の CKD 患者にアルドステロン拮抗薬を投与したところ、腎臓障害の指標となるアルブミン尿が抑制されることが臨床研究の結果わかった。糖尿病、高血圧や腎炎患者ではアルブミン尿を生じ、そのため腎障害が進行することが知られているが、塩分摂取量の多い CKD 患者では従来の治療薬だけではアルブミン尿の抑制は不十分であり、アルドステロン拮抗薬を併用することによってアルドステロン受容体の活性を抑制することが効果的であることを明らかにした(図 2b)。難渋する CKD 治療の新たな展開を促した。

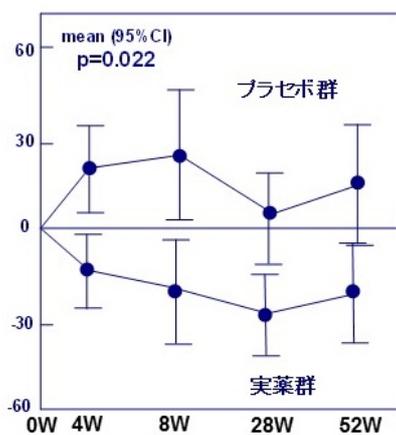


図 2a. アルブミン尿の減少率 (実薬群とプラセボ群の比較)

縦軸がアルドステロン拮抗薬(実薬)または偽薬の投与による尿中のアルブミン排泄量の増加の度合いで、横軸が投与期間(週)である。プラセボ群では投与前に比べてアルブミンの排泄量は減っていないが、実薬群では有意に減っており、アルドステロン拮抗薬の効果認められる。

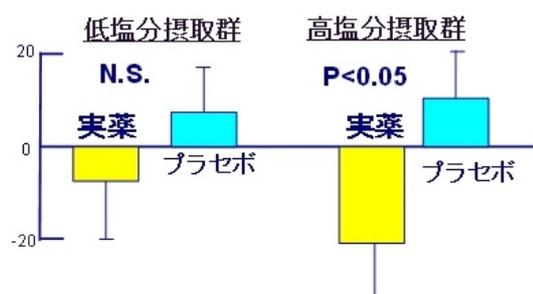


図 2b. アルブミン尿の減少率 (低塩分摂取群と高塩分摂取群の比較)

縦軸はアルドステロン拮抗薬(実薬)または偽薬の投与による尿中のアルブミン排泄量の増加の度合いである。高塩分摂取群では、実薬群でアルブミン排泄量が減少しており、アルドステロン拮抗薬の効果有意に認められるが、低塩分摂取群では、実薬群、プラセボ群ともに変化はほとんどなく、効果は認められない。

#### 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)。

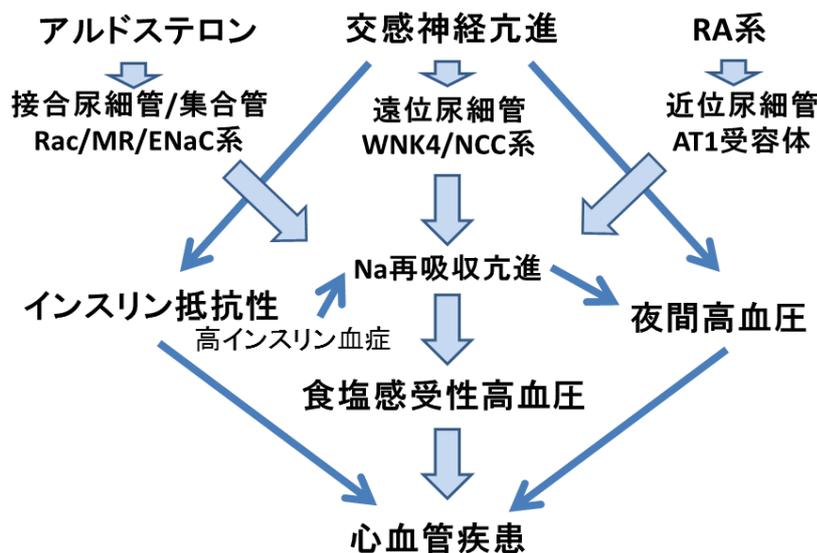


図3. 食塩感受性高血圧の病態

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。