

## 食塩と高血圧

名古屋市立大学大学院医学研究科  
臨床病態内科学（第三内科）  
木村玄次郎 医学博士

はじめに

高血圧が食塩、特に  $\text{Na}^+$  と密接な関係にあることは古くから知られ、高血圧症という臨床概念が登場した直後より食事の塩分過剰に適応できないことが原因ではないかと推定されていた。この高血圧と食塩摂取との因果関係は最近の疫学的調査でも様々な視点から明らかにされている。例えば、我々の社会では血圧は加齢と共に上昇するが、食塩摂取の極めて少ない未開民族では高血圧は稀で、かつ血圧水準が加齢と共に上昇しない。しかも未開民族が塩文明と接触し食塩摂取量が増加すると、高血圧の頻度が増え加齢と共に血圧が上昇するようになる。このように、高血圧の発症頻度はその地域における食塩摂取量と正の相関関係にある。

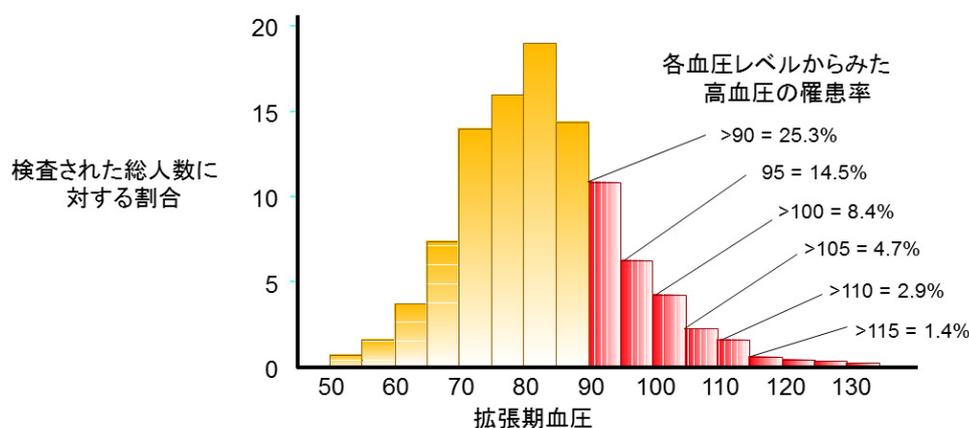
多数の集団として見ると、食塩と血圧の間には、上に述べたような関係が存在する。しかし、個々に検討すると、食塩摂取量に応じて血圧の上昇するヒトと、そうでない例が存在する。ラットを用いた研究では、この食塩感受性は、遺伝的に決定されており、かつその原因が腎に局在すると考えられている。ヒトでも、Liddle 症候群など、腎に異常のある遺伝的疾患が、食塩感受性を示す高血圧症の一つとして明らかにされて来た。

このシンポジウムでは、「食塩と高血圧」に関する学習を通して、生活習慣病と循環器病との関わりについても理解を深めたい。

血圧と循環器病

拡張期血圧の分布を見ると、80-85 mmHg をピークとする正規分布を示している<sup>1)</sup>(図1)。したがって理論的に、これ未満の血圧値なら正常、それ以上を異常と区別することは困難である。血圧が上昇するほど死亡率や循環器病発症が増加することを加味し便宜上、拡張期血圧が90 mmHg 以上なら高血圧と定義している。約4人に1人が高血圧という範疇に入り、疾患としてこれだけ頻度の高いものは他に見当たらない。他の疾患と同様に扱うより

### 図1 血圧は正規分布を示す



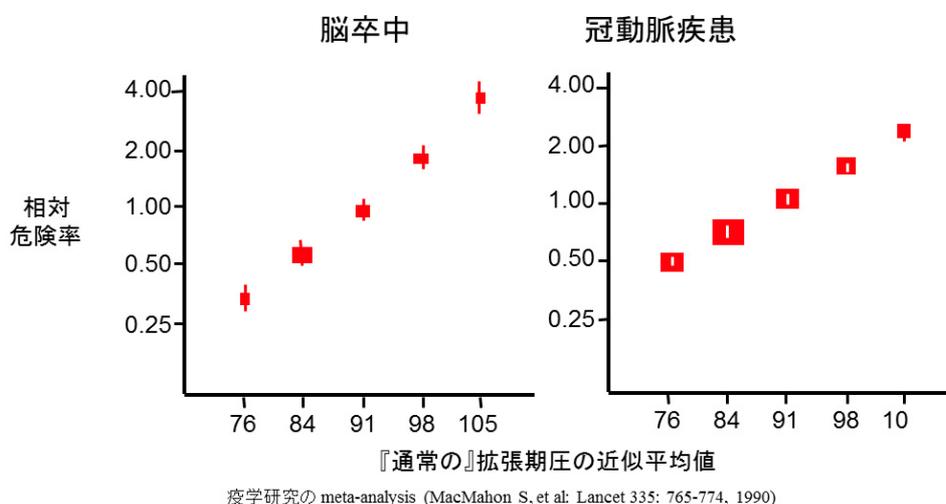
(The Hypertension Detection and Follow-up Program: Circ Res 40 (suppl 1): 106, 1977)

は、本来の疾患である循環器病(脳卒中や冠動脈疾患)に対する危険因子と考える方が妥当かもしれない。

この分布から、裾野が広く、血圧調節因子が多数存在し、最終的な血圧値は、それらの複合として決定されていることが伺われる。単一因子が異常でも他の因子が代償的に血圧を正常化させるよう作用するため、たいていの高血圧症は複合異常によってのみ発現し得るものと推測される。恐らく、このことが本態性高血圧の原因が未だに同定されていない理由と推定される。

文明国には、どの国にも生命保険のデータがあり、収縮期、拡張期いずれで見ても、血圧が上昇するほど生命予後の悪いことが明らかである。これは、脳卒中や冠動脈疾患などの循環器病発症の相対危険度が血圧上昇と共に高くなる<sup>2)</sup>(図2)ためと考えられる。この血圧と循環器病との関係からいくつかの重要な点が浮かんでくる。

図2 血圧が高いほど循環器病の危険が高い

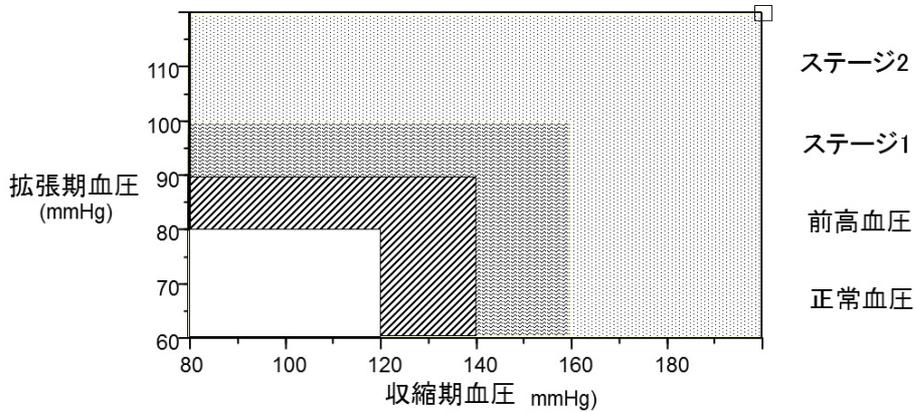


先ず第一に、血圧に対する相対危険度は脳卒中の方が、冠動脈疾患より大きい。一般に、脳卒中に対する傾きを1とすると、冠動脈疾患では約2/3とされている。第二に、図の四角の大きさは、実際に循環器病を起こした患者数(絶対数)を表し、冠動脈疾患の方が脳卒中より多いことを示している。この点では欧米のデータであり我が国の実情と異なることに注意が必要である。第三に、血圧と冠動脈疾患の絶対数との関連に注目すると、脳卒中についても同様であるが、大部分は、血圧が未だ高血圧領域に達していない患者で発症している。血圧が高い患者は相対危険度が高いが、そのような患者人口が多いため循環器病を起こす絶対患者数は少ない。逆に、血圧が正常のヒトは、循環器病を起こす相対危険度は高くないが、患者人口が多いため、循環器病を起こす患者の大部分は、正常血圧群に属する。血圧が拡張期にして80-85 mmHgをピークとする正規分布を示すこと(図1参照)を思い出していただきたい。この関係は極めて重要であり、後述するように、循環器病制圧を考える上では、正常血圧群の人口にも何らかの介入が必要であることを示している。

#### 新しい血圧分類登場の意義

今年5月、米国から新しい高血圧治療ガイドライン JNC-VII が発表された<sup>3)</sup>。このガイドラインは、今まで国際的に統一していた血圧分類を破棄し、新分類法を提唱している<sup>3)</sup>(図3)。今までの至適血圧こそ正常血圧とし、これまでの正常血圧(狭義)と正常高値血圧を合体して前高血圧という新しいカテゴリーを創設したことが最大の特徴である。ステージ1高血圧は、従来通り残し、ステージ2と3を合体してステージ2高血圧と簡略化して

図3 新しい血圧分類 JNC-VII 2003



いる。

前高血圧にある個人は、生涯で高血圧を発症する確率が極めて高く(55歳では90%)、かつこのカテゴリー内であっても血圧値に依存して循環器病に陥る危険が高まる事実を国民に認識させる狙いが込められている。したがって、前高血圧のみならず、正常血圧のヒトにも生活習慣の改善を積極的に推奨している。

実際の高血圧治療アルゴリズムは図4に簡略化される。これは、前述のJNC-VII<sup>3)</sup>にヨーロッパ高血圧学会と国際高血圧学会が中心となって作成した更に新しい高血圧治療ガイドライン(ESH-ESC 2003)<sup>4)</sup>を合体して、私なりに改変したものである。前高血圧のカテゴリー内に正常高値血圧(130-139/80-89)を設け、糖尿病や既に標的臓

図4 リスク層別化と血圧ステージに基づいた治療方針 JNC-VII & ESH-ESC 2003

		リスク層別化	
		A群	B群★
糖尿病 標的臓器障害/心血管疾患		いずれも なし	いずれか あり
血 圧 ス テ ー ジ	正常血圧 (120/80未満)	生活習慣の改善を推奨	
	前高血圧 正常高値 (130-139/80-89)	生活習慣の改善	生活習慣の改善 *薬物療法
	stage 1 (140-159/90-99)	生活習慣改善(最低3カ月)	*薬物療法
	stage 2 (160/100以上)	*薬物療法(主として2剤、うち1剤はサイアザイド)	

\*生活習慣の改善を補助療法として必ず併用 ★臓器障害には積極的適応のある薬剤

JNC 7 Express: JAMA 289:2560-2572, 2003; 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 21:1011-1053, 2003 両ガイドラインを合体して改変

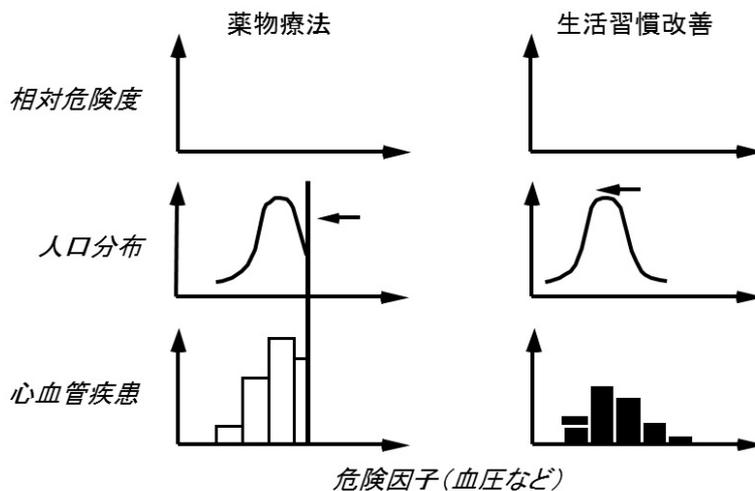
器障害が存在する場合(図のB群)には、薬物療法の適応と考える。その以外の前高血圧では生活習慣の改善を徹底する。標的臓器障害があれば、それぞれの臓器障害に好ましい薬剤を選択する。ステージ2の高血圧では、利尿薬を含む併用療法を当初から考慮する。

## 高血圧一次予防の国民的重要性

高血圧治療が徹底される傾向にはあるが、まだまだ不十分であると言わざるを得ない。概して、高血圧治療に関する半分の法則が当てはまり、本人が高血圧を認識しているのは高血圧患者の半分にしか過ぎず、治療を受けているのは、更にその半分、最新の基準に基づいて良好にコントロールされているのは更にその半分と推定されている。つまり、降圧療法の本当の恩恵を受けているのは、高血圧全体の 1/8 でしかないところに問題がある。このように、高血圧治療は、生活習慣の改善、血圧コントロール共に十分ではないことを反省する必要がある。

ここで、前述の図2を図5上で再確認いただきたい。血圧が上昇するにつれ循環器病の相対危険度は高まる(上段)。しかし、大部分の循環器病が高血圧領域のみで発症する訳ではなく、その発症ピークはむしろ正常血圧領域にあることに注目する必要がある(下段)。これは、血圧人口が正常域でピークをもつ正規分布を示す(中段)からである。上述の高血圧ガイドラインは、通常、高血圧の患者さんを対象に血圧を 140/90 mmHg 未満にコントロールすることを目標にしている。したがって、このガイドラインに基づいて最善の治療を達成しても、大部分の循環器病を制圧することにはならない。これが high risk approach の限界である。これに対して、図5の右側に示したように、全国民を対象に生活習慣を改善し、血圧分布を全体で少しでも低いレベルへシフトさせることができれば、人口分布のピークに対する相対危険度が低下するため、循環器病が著明に抑制されることになる。これが生活習慣病改善を武器とする population approach の考え方である<sup>5)</sup>。全国民を対象に薬物療法することは不可能であり、生活習慣の改善こそ循環器病制圧には不可欠である。

図5 全人口ベース対策としての生活習慣改善の意義



JNC-VII で推奨されている高血圧の予防と治療のための生活習慣の改善を表1に要約してある<sup>3)</sup>。この表からも食塩と高血圧の関連が如何に重要かが理解されよう。DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 食も食塩と大いに関連することが我々の研究<sup>6)</sup>で最近明らかになった。これについては後述する。

## 食塩と血圧日内リズム

健常人では、日中に比し夜間血圧が 10-20%低下し、いわゆる dipper 型血圧日内リズムを示す。高血圧患者では、食塩摂取量が増加するにつれ血圧が上昇する食塩感受性のタイプと、食塩を負荷されても血圧がほとんど上昇しない食塩非感受性のタイプが存在する。興味あることに、食塩非感受性の高血圧患者では、健常人同様、

表1 高血圧の予防と管理のための生活習慣の改善

JNC-VII (2003)

●改善項目	●目標	●期待される平均的効果 ●(収縮期血圧にして)
●減量	●至適体重を維持 ●BMI 18.5 - 24.9 kg/m <sup>2</sup>	●5 - 20 mmHg/10 kg
●DASH食	●果物、野菜、低脂肪乳製品を豊富に ●総および飽和脂肪制限	●8 - 14 mmHg
●食塩制限	●食塩 6 g/day 以下	●2 - 8 mmHg
●有酸素運動	●定期的に有酸素運動(例: 早足歩行) ●少なくとも30分/日をほぼ毎日	●4 - 9 mmHg
●節酒	エタノール換算 < 30 ml ビール < 1 本、日本酒 < 1 合 女性や低体重では 15 ml/day 以下	●2 - 4 mmHg

全体としての心血管リスクを減少させるために禁煙

dipper 型であるのに対し、食塩感受性の高い病態では、本態性高血圧症<sup>7,8)</sup>でも原発性アルドステロン症<sup>9)</sup>でも、血圧日内リズム上、夜間血圧の低下しない特異な non-dipper 型を呈することが明らかになって来た<sup>10)</sup>。

食塩非感受性群では日中に比し夜間血圧は有意に低下する。この夜間低下現象は食塩摂取量の多寡と無関係に出現する<sup>7,8)</sup>。一方、食塩感受性群では、全体として見ると明らかな夜間血圧低下を認めない。しかし、食塩制限と夜間血圧低下現象との間には交互作用が存在し、食塩制限によって血圧日内変動パターンが変化することを示している。すなわち、食塩感受性群では食塩制限が血圧日内リズムを non-dipper から dipper へ正常化することが明らかになった<sup>8,10)</sup>。

これら non-dipper 型の特異な血圧日内リズムを呈するという特徴のみならず、食塩感受性群では糸球体濾過や Na<sup>+</sup>排泄に関する日内リズムも同時に障害されており<sup>10,11)</sup>、食塩制限によってこれらの日内リズムが全て正常化することが明らかになった<sup>10-12)</sup>。

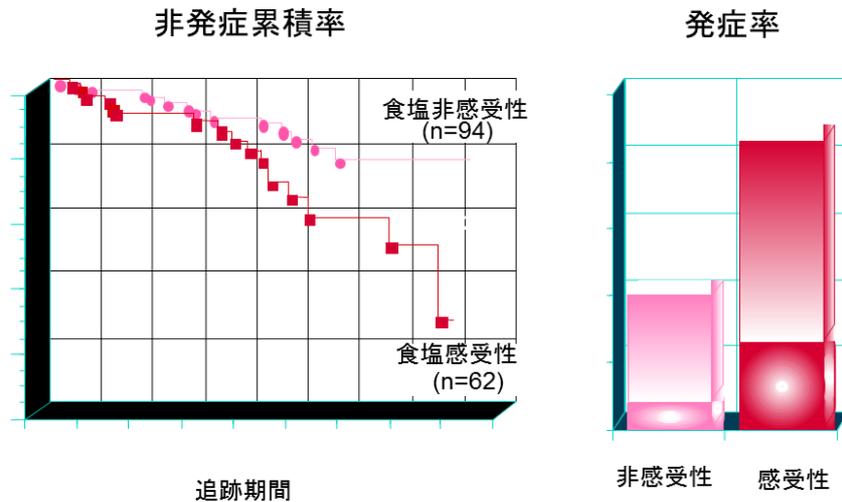
#### 食塩感受性に於ける循環器系 risk factors の重積

食塩感受性は糸球体高血圧とほぼ同じ意義を有している<sup>13)</sup>。最近、糸球体高血圧のマーカーである微量アルブミン尿が腎障害のみならず循環器系全体に対する危険因子であると考えられるようになって来た。食塩感受性では更に夜間血圧の低下しない non-dipper 型の血圧日内リズムを呈する。この non-dipper 型を呈する症例では、左室肥大の程度が強く、ラクネ脳梗塞の頻度が高く、尿中微量アルブミン排泄量も多いことが知られている。食塩感受性の高い症例ではインスリン抵抗性や脂質代謝異常も存在する<sup>14)</sup>。従って、食塩感受性状態では、循環器系合併症を誘発する危険因子が重積していると考えられる。

#### 食塩感受性高血圧症の予後

そこで、我々は、食塩感受性の有無が既知の本態性高血圧症患者を平均 7.3 年間後ろ向きに追跡調査してみた<sup>15)</sup>。循環器系合併症の発症率を検討したところ、食塩非感受性本態性高血圧症では年間 100 人当たり 2.0 であるのに対し、食塩感受性群では 4.3 と高値であった<sup>15,16)</sup>(図 6)。循環器事故非発症累積確率を比較すると食塩感受性群で有意に低く、循環器系合併症を起こす確率の高いことが明らかになった。更に、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討すると、食塩感受性の有無や食塩感受性指数は、いずれも血圧や喫煙などの従来危険因子とは

## 図6 食塩感受性と心血管事故



独立した因子であることが明らかになった<sup>15,16)</sup>。

上記追跡期間中 31 の心血管事故を記録しているが、その 20/31 は脳卒中であった<sup>15)</sup>。Laragh らの報告でも、高レニン(食塩非感受性)群では虚血性心疾患が多いのに対して、脳卒中とは関連を認めていない。食塩感受性(比較的 low レニン)群では脳卒中が多いとの我々の仮説は、日本人同様に、食塩感受性が強く低レニンを示すアメリカ黒人で虚血性心疾患が少なく、脳卒中が多い事実とも一致する。

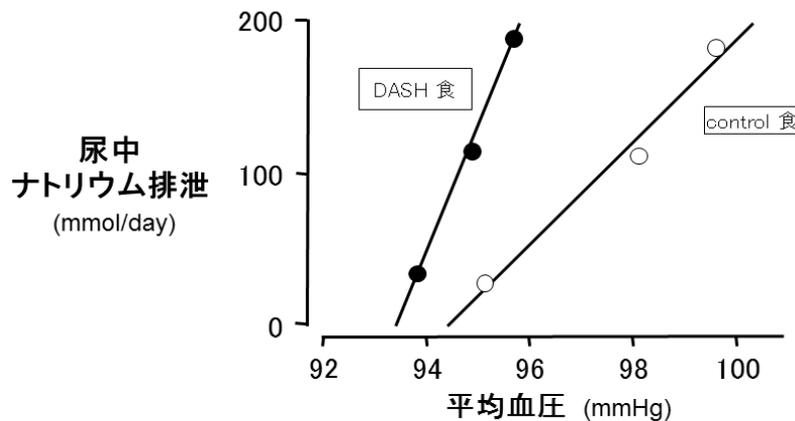
また、原発性アルドステロン症を検討したところ、58 例中 14 例に蛋白尿を、9 例に脳卒中を認めた<sup>17)</sup>。原発性アルドステロン症は食塩感受性高血圧の代表疾患であるから、やはり食塩感受性と脳卒中との関連を示唆する。最近、Liddle 症候群に於ける尿細管 Na<sup>+</sup>チャネルや遺伝子異常が明らかにされた。本質的に原発性アルドステロン症と同じ病態生理を示すこの症候群でも、腎障害や脳卒中との関連が報告されているのは興味深い。このように、食塩感受性は、病態や予後との関連でも重要視される気運にある。正常血圧者でも、食塩感受性の高い集団では予後不良であることが明らかにされ<sup>18)</sup>、我々の仮説が裏付けされた。

最近、米国の大規模調査によって食塩感受性の高いと考えられる集団では食塩摂取量が多いほど脳卒中による死亡率の高いことが確認された<sup>19)</sup>。肥満群(男性 BMI $\geq$ 27.8 kg/m<sup>2</sup> 931 例と女性 BMI $\geq$ 27.3 kg/m<sup>2</sup> 1757 例)を平均 19 年間前向きに追跡した結果で、非肥満群では、食塩摂取量と脳卒中死亡との関連を認めなかった。肥満状態ではインスリン抵抗性が強く代償的に高インスリン血症となるため、尿細管に於ける Na<sup>+</sup>再吸収が亢進して血圧は食塩感受性になることが知られている<sup>13)</sup>。したがって、今回の前向き調査によって我々の食塩感受性群では脳卒中発症が多いとの仮説が裏付けられたと考える。また、食塩感受性の高い集団では食塩制限が脳卒中を予防する上で有用である可能性を強く示唆している。

### むすび：食塩制限の利点と DASH 食

昔から”減塩食=循環器病食・腎臓病食”と見なされて来た。血圧の食塩感受性が有する意義を考察すると、減塩食の持つ利点が更に明確になると考えられる。食塩感受性の高い患者に食塩摂取量を制限すると、全身の血圧が低下するのみならず、糸球体血圧が低下し、尿蛋白排泄量が減少し、血圧日内リズムが non-dipper 型から dipper 型へ正常化すると考えられ、最終的には腎および心血管系臓器障害の進行を抑制することに繋がると考えられる<sup>20)</sup>。Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 食は、野菜、果物それに低脂肪乳製品を豊富に含んだ食事であり、軽症高血圧であれば、この食事を摂取するだけで血圧は正常化することが知られている。現在

図7 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)  
食の圧-利尿曲線に対する作用



Akita S, et al: Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on pressure-natriuresis relationship. Hypertension 42:8-13, 2003 (Sacks FM, et al と共同研究中)

で世界中の高血圧治療ガイドラインで、このDASH食の効果が推奨されている。我々は、最近、圧-利尿曲線に対する効果から、DASH食の降圧機序が主として利尿作用に基づいていることを発見した(図7)<sup>6)</sup>。したがって、DASH食を摂取すれば食塩摂取量を制限すると同等の効果が期待し得る。

大部分の循環器病が至適レベルより少し高い血圧を示す集団で発生していることを考慮すると、高血圧患者のみを治療対象とする現状の対策では循環器病制圧に繋がらないことは明白である。寧ろ全国民を対象とした食塩制限やDASH食を中心とする生活習慣の改善こそ、重要視されるべきである。それにしても、バブル経済期に国民平均の食塩摂取量は増加し、現在も高いままである。社会経済の建て直しと同時に、食塩制限の重要性に関する啓蒙も積極的に展開する必要があるだろう。

#### 文献

1. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: A progress report. Circ Res 40(Suppl 1):I106-I109, 1977
2. MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 335:765-773, 1990
3. Chobanian AV et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. JAMA 289:2560-1572, 2003
4. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 21:1011-1053, 2003
5. 健康日本21 (21世紀における国民健康づくり運動について)、健康・体力づくり事業財団、p. 29-32, 2000
6. Akita S, et al for the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group: Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on pressure-natriuresis relationship. Hypertension 42:8-13, 2003
7. Uzu T, et al. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. Hypertension 28:139-142, 1996

8. Uzu T, et al: Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* **96**:1859-1862, 1997
9. Uzu T, et al: Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* **16**:1745-1748, 1998
10. Kimura G: Sodium, kidney and circadian rhythm of blood pressure. *Clin Exp Nephrol* **5**:13-18, 2001
11. Fujii T, et al: Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in non-dipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* **33**:29-35, 1999
12. Uzu T, Kimura G: Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* **100**:1635-1638, 1999
13. Kimura G, Brenner BM: The renal basis for salt sensitivity in hypertension, in *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, edited by JH Laragh, BM Brenner. New York, Raven Press, 1995, pp. 1569-1588
14. Kuroda S, et al: Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* **13**:257-262, 1999
15. Morimoto A, et al: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* **350**:1734-1737, 1997
16. Kimura G: Sodium sensitivity of blood pressure: A new prognostic factor in hypertension. *Nephron* **83**:97-105, 1999
17. Nishimura M, et al: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* **33**:261-266, 1999
18. Myron H, et al: Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* **37**:429-432, 2001
19. He J, et al: Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* **282**:2027-2034, 1999
20. 木村玄次郎: 腎と高血圧 病態生理からのアプローチ 東京: 東京医学社、1998

#### 講演者略歴

- 1948 和歌山縣田辺市生まれ
- 1973 大阪大学医学部卒業
- 1976～1978 米国NIH (National Heart, Lung and Blood Institute)留学
- 1978 国立循環器病センター内科勤務
- 1981～1982 ミネソタ大学医学部 (Hennepin County Medical Center) 客員上級研究員
- 1987 国立循環器病センター内科医長
- 1992～1993 ハーバード大学医学部 (Brigham and Women's Hospital) 客員講師
- 1995 国立循環器病センター内科主任医長
- 1999 名古屋市立大学第三内科教授
- 2002 改組に伴い名古屋市立大学大学院医学研究科第三内科教授