

適塩生活を目指す食塩感受性の簡易検出法の開発と 感受性に及ぼす栄養バランスの研究

家森 幸男

武庫川女子大学国際健康開発研究所,

概要 目的: 食塩の過剰摂取は高血圧のリスクであるが、食塩の血圧への影響は個人差があり、その個人差の検出は、高血圧予防のため重要である。我々が WHO に提唱した循環器疾患と栄養・国際共同研究 (CARDIAC Study) は、日本人が常食する大豆・魚は寿命を決定する心臓死を抑制し、平均寿命を延ばしたが、食塩過剰摂取のため、高血圧・脳卒中が多く、平均寿命より健康寿命は 10 年近くも短い。健康寿命の延伸の為には、個人に合う適塩の食生活指導が喫緊の課題である事を示した。この国際研究は、24 時間尿食塩排泄量 (24UNa) と心拍数 (HR) が共に平均以上であると、それ以下の人々よりも、収縮期、拡張期血圧 (SBP・DBP) が有意に高い事を明らかにしたので、HR と 24UNa から食塩感受性の昇圧の検出が可能か否かを検討した。

方法: ① CARDIAC 研究の世界 50 集団の 48-56 歳の男女、2,268 と 2,218 人の血圧、HR を自動測定装置 (KHi) で測定し、24UNa をアリコートカップ (簡易採尿器) で採取した尿で分析、HR と 24UNa を低値から高値の 3 分位 HR1-3 と Na1-3 に分けて SBP, DBP との関係を Jonckheere-Terpstra 検定で分析した。

② 韓国の農村住民 218 人 (30-54 歳・女性 57%) の健診で 24 時間血圧計 (ABPM) による血圧と 24UNa を測定し、HR1-3 で 24UNa と正相関する夜間血圧との関係を分析した。

結果: ① 男性 (M) と主に更年期の 52-56 歳の女性 (F) では、HR の多い HR3 では、24UNa が多い Na3 程、SBP (M:p<0.01, F:p<0.05) DBP (M,F:p<0.01) が有意に高い傾向が検証された。

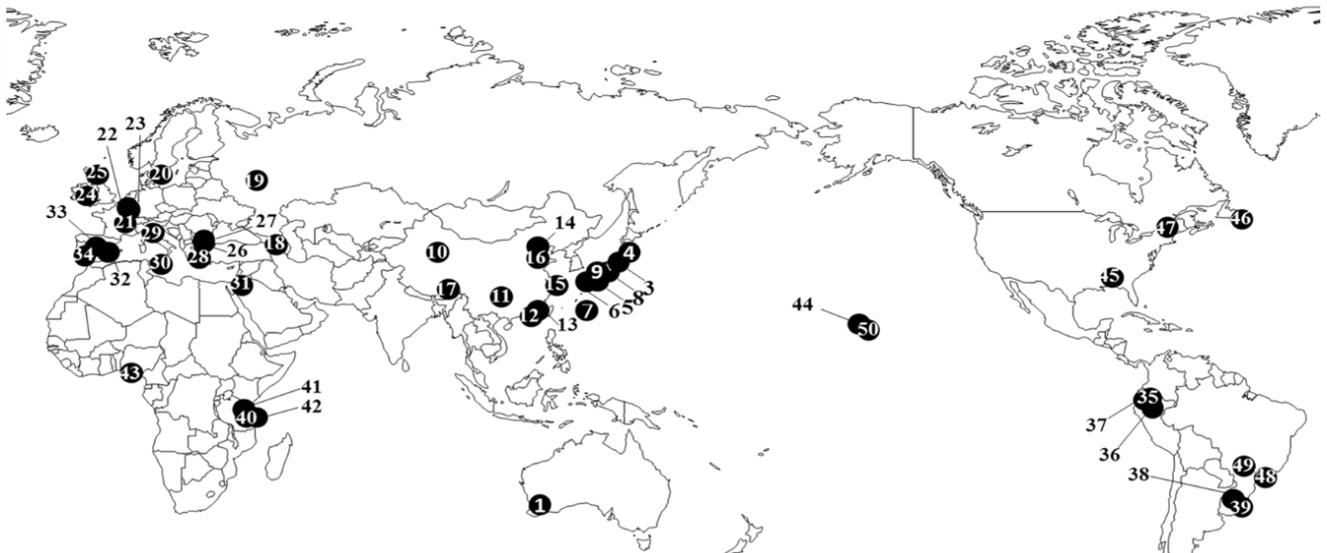
② 韓国の 24UNa が多い Na3 では、HR が多い HR3 は、HR1, 2 より、24UNa と正相関する夜間の SBP, DBP が共に有意に高かった。

考察: 多民族を対象とする CARDIAC 研究で男性と更年期女性では、心拍数の多い HR3 では、24UNa が高い程、SBP, DBP が高く、食塩による昇圧は、心拍数の多い人でより大きい事が分った。食塩摂取の多い韓国人集団で 24 時間採尿と ABPM による血圧モニターで、HR の多い HR3 では、24UNa と正相関する夜間の血圧、SBP, DBP が共に HR が少ない HR1・2 よりも有意に高かった。この HR3 と HR1・2 の血圧の有意差は、Na3 でのみ認められたので、Na3 と HR3 の検出が、食塩摂取に反応しやすい夜間血圧が上昇する“食塩感受性”の検出に役立つ可能性を示した。現在、日本人のコホートで 24 時間採尿と血圧、HR 測定を継続し、食塩感受性の簡易検出法と感受性に影響する栄養因子を検討中である。

1. 緒言

食塩の摂取が高血圧はじめ循環器疾患のリスクであり¹⁾世界的にも減塩によりそのリスクの低下が認められてきた²⁾。我々が WHO (世界保健機関) に提唱した循環器疾患と栄養・国際共同研究 (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison Study (CARDIAC Study)³⁻⁷⁾では、

24 時間尿を簡易採尿器⁸⁾で世界 60 以上の地域 (Fig 1) で採取し、24 時間尿 (24U) の食塩 (Na) 排泄量の地域における平均値が収縮期、拡張期の血圧 (SBP, DBP)⁴⁾や、脳卒中の年齢調整死亡率⁵⁻⁷⁾と有意の正相関 (Fig 2) する他、日本人の常食する大豆・魚のバイオマーカー、イソフラボン、タウリンの 24U 中排泄量が心筋梗塞の年齢調整



1. Perth (Australia) 2. Dunedin (New Zealand) 3. Toyama (Japan) 4. Hirosaki (Japan) 5. Beppu (Japan) 6. Kurume (Japan)
7. Okinawa (Japan) 8. Hiroshima (Japan) 9. Ohda (Japan) 10. Urumqi (China) 11. Guiyang (China) 12. Guangzhou (China) 13. Meshen (China)
14. Beijing (China) 15. Shanghai (China) 16. Shijiazhuang (China) 17. Lhasa (China) 18. Ossetia (Georgia) 19. Moscow (Russia) 20. Gothenburg (Sweden)
21. Orleans (France) 22. Leuven (Belgium) 23. Ghent (Belgium) 24. Belfast (UK) 25. Stornoway (UK) 26. Sofia (urban) (Bulgaria)
27. Sofia (rural) (Bulgaria) 28. Athens (Greece) 29. Milan (Italy) 30. Palermo (Italy) 31. Tel Aviv (Israel) 32. Navas (Spain) 33. Madrid (Spain)
34. Lisbon (Portugal) 35. Quito (Ecuador) 36. Vilcabamba (Ecuador) 37. Manta (Ecuador) 38. Uruguaiana (Brazil) 39. Bagé (Brazil) 40. Handeni (Tanzania)
41. Shinya (Tanzania) 42. Dar es Salaam (Tanzania) 43. Ibadan (Nigeria) 44. Honolulu (USA) 45. Jackson (USA)
46. Newfoundland (Canada) 47. Montreal (Canada) 48. Sao Paulo (Brazil) 49. Campo Grande (Brazil) 50. Hilo (USA)

Figure 1. Geographical distribution of the population samples of the Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison Study (CARDIAC Study)

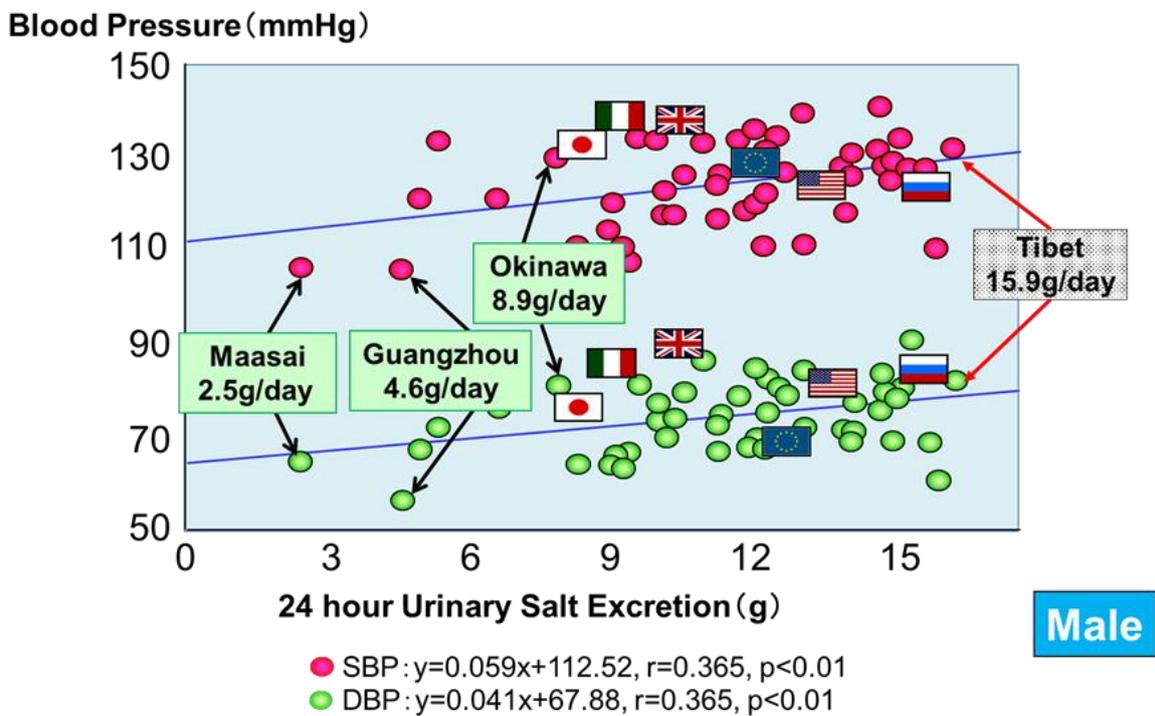


Figure2. Salt and Blood Pressure

死亡率と有意の逆相関をし⁵⁻⁷⁾、大豆・魚の摂取が日本人の世界トップレベルの平均寿命を支えている事を示した⁹⁾。

しかし、大豆・魚の摂取が多い日本人は食塩の摂取も多く⁹⁾これが、脳卒中を多くし健康寿命を平均寿命より10年近くも短くしている。従って適切な食塩摂取が、健康寿命の延伸には必須である^{1,2)}。食塩の健康への影響は、とりわけ脳卒中の発症に関係する血圧への影響には個人差があり¹⁰⁾、その機序については様々な研究がなされて来た¹⁰⁻¹³⁾。我々は、Naの貯留による体液増加に反応する心拍数(HR)に注目し、WHO-CARDIAC研究で、24UNaが世界の平均以上で、HRが平均以上であると、それ以下の人々よりSBP、DBPが有意に高い事を明らかにした(Fig.3)^{14,15)}。

さらに、25-35歳のタンザニア男性100人の協力者から非肥満でSBP/DBPが120/80以下の33人に1週間毎日NaCl 140 mEq負荷し、その前後で24Uを採取し、食塩排泄量の

平均1日5.05g以上の人でHRが平均以下(LHR)と平均を超える人(HHR)に2分したところ、食塩負荷によるSBPと平均血圧の増分は、HHR群で有意に大きかった¹⁶⁾。高血圧者の30-50%、正常血圧者の約25%が食塩感受性とみなされるので¹⁷⁾、WHO-CARDIAC研究の調査集団の中で、1985-1994年までに調査した50集団の参加者のほぼ3分の1が食塩感受性を有するのではないかと推定し、HRにより3分割し、その3分位(HR1-3)につき、食塩摂取量に相当する24UNaの3分位(Na1-Na3)のSBP、DBPを比較し、食塩摂取による血圧への影響を検討した。更に食塩摂取の多い韓国農村の集団で24時間血圧モニター(ABPM)と24UNaの測定値より夜間の血圧は食塩摂取に相当する24UNaに有意の正相関をする事を確認した¹⁸⁾ので、HRの多い第3分位HR3で24UNaが多いNa3では、夜間血圧の有意の上昇があるか否かを検討した。

(n):Participants *,**,***: Significant difference (p<0.05, p<0.01, p<0.001)

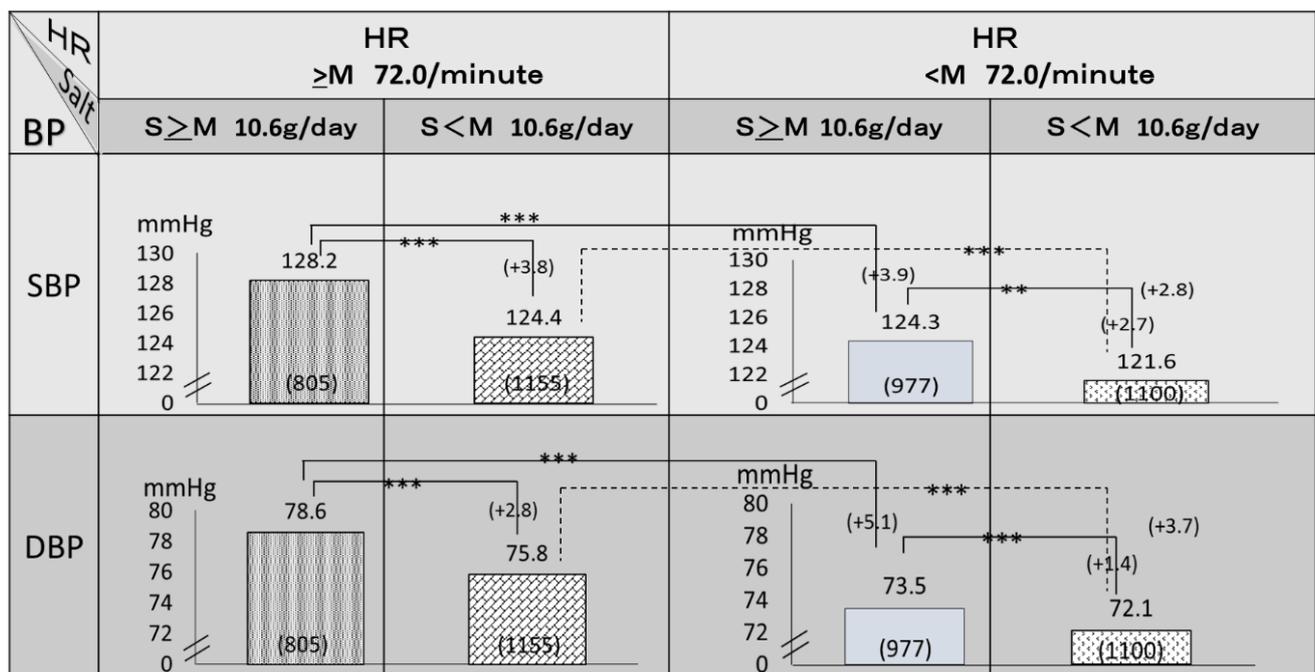


Figure3. Systolic Blood Pressure (SBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) in CARDIAC Study Participants Divided by the Means(M) of Heart Rates (HR) and 24-hour Urinary Salt Excretion(S)

2. 方法

- ① WHO-CARDIAC 研究の世界 50 集団の 45-56 歳の男女、2,268 と 2,212 人の血圧 HR を自動血圧測定装置 (Khi) で測定し¹⁹⁾, 24UNa をアリコートカップ (簡易採尿器) で採取した尿を用いて分析し, 24UNa を低値から高値の 3 分位 (Na1-3) に分け, HR も 3 分位 (HR1-3) に分け, SBP, DBP との関係を Jonckheere-Terpstra 検定で分析した。
- ② 韓国農民 218 人 (30-50 歳, 女性 57%) の健診¹⁸⁾ で, ABPM による血圧と 24UNa を測定し, HR と 24UNa の多い群での夜間の SBP, DBP の上昇の有無を検討した。

3. 研究結果

- ① WHO-CARDIAC 研究の男性では SBP (Fig. 4), DBP (Fig. 5) 共々 HR の多い第 3 分位 HR3 で, 24UNa の増加に伴い, 有意に高い傾向 ($p < 0.01$) が証明された。

48-56 歳の更年期前の女性を含むと HR3 での SBP, DBP の有意の増加は認められなかったが, 主に更年期後の 52-56 歳の女性については, 男性と同様に HR3 での SBP (Fig. 6), DBP (Fig. 7) のそれぞれ有意 ($p < 0.05$ および 0.01) の上昇傾向が認められた。

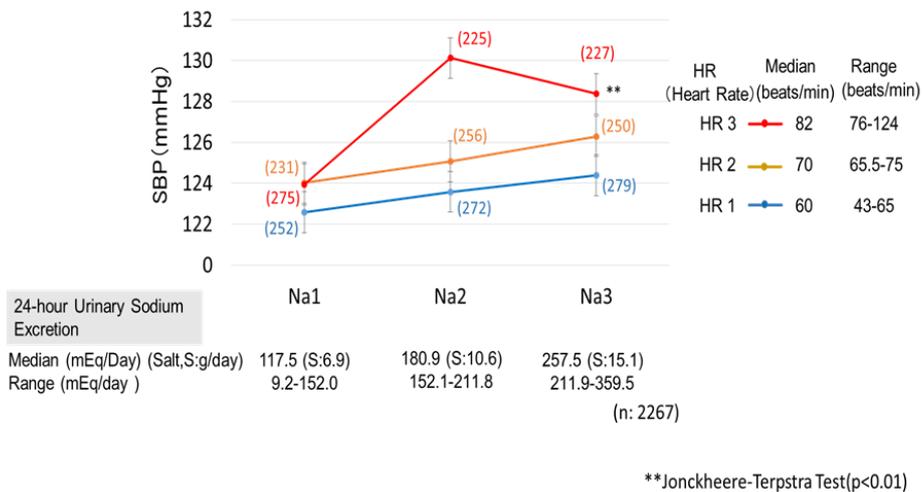


Figure 4. Systolic Blood Pressure (SBP) in the Tertiles of Heart Rates (HR1-3) and 24-hour Urinary Sodium Excretion (Na1-3): Males aged 48-56 y.o.

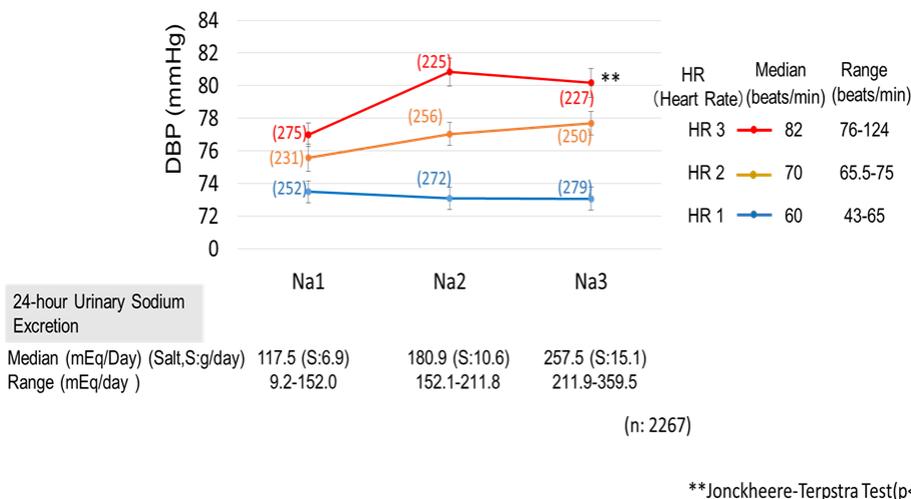
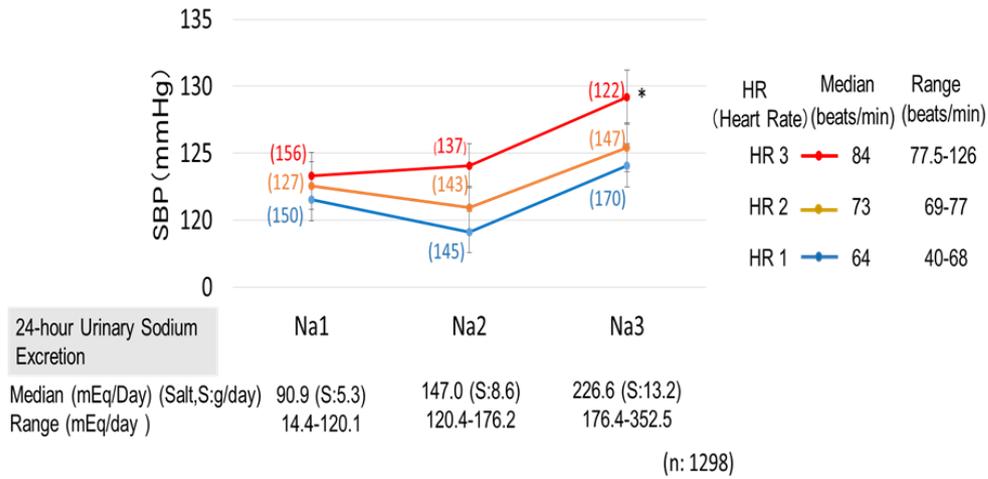


Figure 5. Diastolic Blood Pressure (DBP) in the Tertiles of Heart Rates (HR1-3) and 24-hour Urinary Sodium Excretion (Na1-3): Males aged 48-56 y.o.



*Jonckheere-Terpstra Test($p < 0.05$)

Figure 6. Systolic Blood Pressure (SBP) in the Tertiles of Heart Rates (HR1-3) and 24-hour Urinary Sodium Excretion (Na1-3) : Menopausal Females 52-56 y.o.

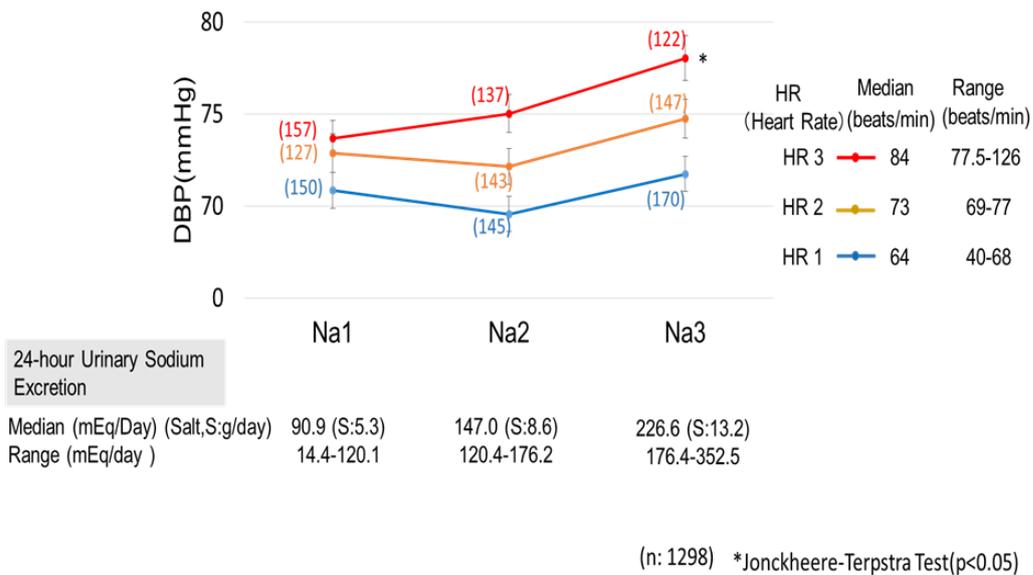


Figure 7. Diastolic Blood Pressure (DBP) in the Tertiles of Heart Rates (HR1-3) and 24-hour Urinary Sodium Excretion (Na1-3) : Menopausal Females 52-56 y.o.

② 韓国集団での24UNaと夜間のSBPとは有意($p < 0.01$), 夜間のDBPとも有意($p < 0.001$)の正相関が認められ、夜間の血圧は食塩摂取量による昇圧、即ち食塩感受性血圧上昇が昼間の血圧よりも明らかで(**Fig. 8**), HR

の多い第3分位HR3は、HR1, 2群よりも、食塩摂取が1日12.4g以上で24UNaが多いNa3では、SBP, DBP共に有意($p < 0.01$)の上昇が認められた。

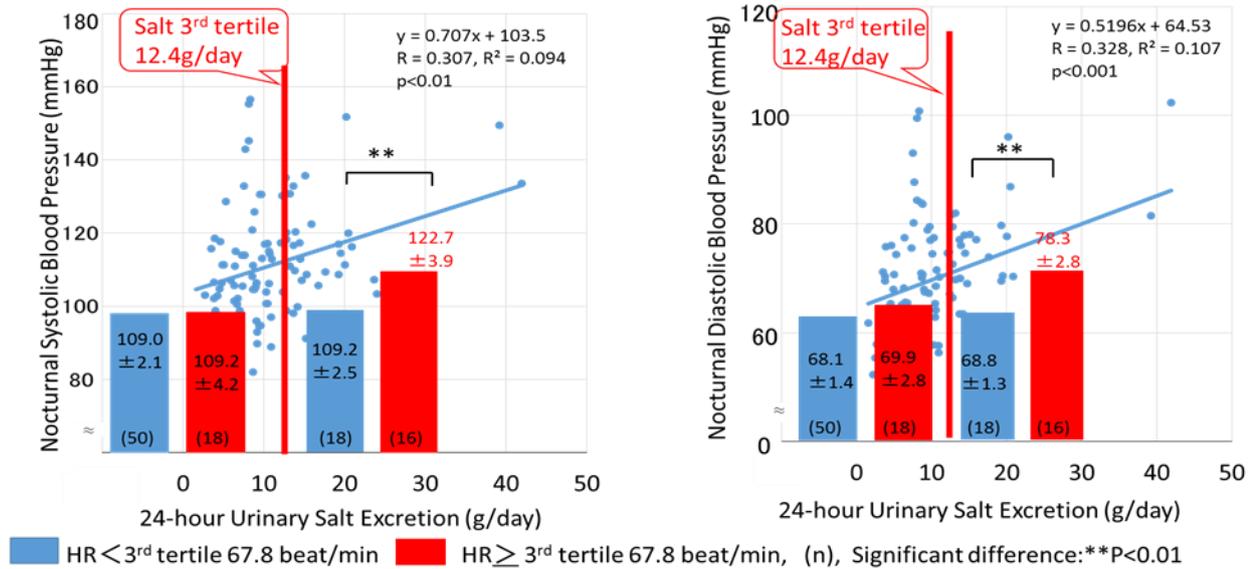


Figure 8. Correlation between 24-hour Urinary Salt Excretion and Nocturnal Blood Pressure

4. 結論

WHO-CARDIAC 研究では、多民族の集団の SBP, DBP の平均値は、24UNa の平均値と男性では共に有意の正相関 ($p < 0.001$) 示したが、女性では更年期でのみ、SBP, DBP との関係が有意であった²⁰⁾。今回の分析でも HR の多い第 3 分位 HR3 では、食塩摂取が多いと、SBP, DBP が男性と更年期の女性で有意に高い傾向が明らかになり、24UNa と HR から食塩摂取により、血圧がより上昇しやすい個人の検出が可能である事を示している。この知見を韓国人集団で活用したところ、HR の多い HR3 では、夜間の SBP, DBP が共に HR1, 2 よりも有意に高かった。この集団では、夜間 SBP, DBP は 24UNa と有意の正相関を示したが、食塩摂取が多いと夜間における血圧の低下、**dipping** が減少し夜間血圧の上昇する事が認められているので²¹⁾、高い 24UNa と高い HR から夜間の食塩摂取による血圧上昇の推定が可能で、“食塩感受性”の検出に役立つことを示している。

そこで韓国人よりも食塩摂取量が少ない日本人でも 24UNa と HR の測定から食塩摂取による血圧上昇のしやすさ、即ち、“食塩感受性”の検出が可能か否かの確認を得る為、2017 年から京都大学医学部と長浜市が実施している「長浜 0 次健診」のコホート研究²²⁾の 60 歳以上の健診参加者で 24 時間採尿と家庭血圧計による、血圧、HR の測定を継続しており、2017 年から開始した、市民 11,000 人を対象とする 5 年毎の第 3 回目の健診が終了する 2022

年には、多数の日本人に適応可能な“食塩感受性”の簡易検出法を開発する。さらに、既に WHO-CARDIAC 研究では、食塩による血圧上昇に魚介類摂取のバイオ、マーカータウリン^{14,15)}や大豆など種実食に多いマグネシウムの尿中排泄の血圧に対する影響を報告している^{15,19)}、長浜コホート研究でも、食塩感受性に影響する野菜からのカリウム、種実や乳製品からのマグネシウム・大豆や魚の摂取のバイオマーカー、24U から分析される種々の栄養摂取の影響を明らかにし、食塩過剰摂取による高血圧の予防栄養学を確立し、その体系化に寄与する。日本人は心筋梗塞の予防に有効な和食から大豆・魚の栄養を摂取しているが、それらの摂取習慣は、食塩過剰摂取を伴うので、食塩感受性高血圧の発症予測の可能な簡易検出法を確立し、適塩和食と共にその感受性を調整する栄養の摂取を薦め、高血圧・脳卒中の予防による健康長寿の未来への道を拓きたい。

5. 文献

1. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, Lim S, Danaei G, Ezzati M, Powles J; Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 371, 624-34. 2014
2. He FJ, MacGregor GA; Salt Reduction Lowers

- Cardiovascular Risk: Meta-analysis of Outcome Trials. *Lancet*. 30, 380-2. 2011.
3. WHO-CARDIAC Study group. Excerpts from the WHO CARDIAC Study Protocol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 16(Suppl 8) 75-77. 1990
 4. Yamori Y, Nara Y, Mizushima S, Mano M, Sawamura M, Kihara M, Horie R, Hatano S; International Cooperative Study on the Relationship between Dietary Factors and Blood Pressure: a Report from the Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison Study. *J Cardiovascular Pharmacol*. Suppl.8. 16:43-47, 1990.
 5. Yamori Y, Liu L, Mizushima S, Ikeda K., Nara Y; Male Cardiovascular Mortality and Dietary Markers in 25 Population Samples of 16 Countries. *J Hypertens*. 24:1499-1505, 2006.
 6. Yamori Y. Food Factors for Atherosclerosis Prevention: Asian Perspective Derived from Analyses of Worldwide Dietary Biomarkers. *Exp Clin Cardiol*. 11: 94-98, 2006.
 7. Yamori Y. Nutrition for Healthier Ageing – Two Decades of World-wide Surveys on Diet and Human Life. Proceedings of the International Symposium: Food Culture : Development and Education for Longevity, 20-year CARDIAC Study Symposium Supported by UNESCO. Paris 2005 : Nonprofit Organization World Health Frontier Institute. 23-41. 2008
 8. Yamori, Y., Nara, Y., Kihara, M., Mano, M., Horie, R; Simple Method for Sampling Consecutive 24-hour Urine for Epidemiological and Clinical Studies. *Clin Exp Hypertension*. 1161-1167. 1984
 9. Yamori Y, Sagara M, Arai Y, Kobayashi H, Kishimoto K, Matsuno I, Mori H, Mori M; Soy and fish as features of the Japanese diet and cardiovascular disease risks. *PLoS One*. 21;12(4):e0176039.2017
 10. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyrn M, Cook NR, Dart RA, Newton-Cheh CH, Sacks FM, Laffer CL; Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 68(3):e7-e46. 2016
 11. Blaustein MP, Leenen FH, Chen L, Golovina VA, Hamlyn JM, Pallone TL, Van Huysse JW, Zhang J, Wier WG; How NaCl Raises Blood Pressure: A New Paradigm for the Pathogenesis of Salt-dependent Hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 302(5):H1031-49. 2012
 12. Fujita T; Mechanism of Salt-sensitive Hypertension: Focus on Adrenal and Sympathetic Nervous Systems. *J Am Soc Nephrol*. 25:1148-55. 2014
 13. Morris RC Jr, Schmidlin O, Sebastian A, Tanaka M, Kurtz TW; Vasodysfunction That Involves Renal Vasodysfunction, Not Abnormally Increased Renal Retention of Sodium, Accounts for the Initiation of Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 133:881-93. 2016
 14. Yamori Y, Taguchi T, Hamada A, Kunimasa K, Mori H, Mori M; Taurine in Health and Diseases: Consistent Evidence from Experimental and Epidemiological Studies. *J Biomed Sci*. 24;17 Suppl 1:S6. 2010
 15. Yamori Y, Taguchi T, Mori H, Mori M; on behalf of WHO-CARDIAC Study group. Dietary Influence on Salt-sensitive Blood Pressure Rise with Increased Heart Rate. *J Hypertens*: doi: 10.1097/01.hjh.0000420518.09102.76. 2012
 16. Negishi H, Yasui N, Njelekela M, Juman S, Miki T, Yamori Y, Ikeda K; Urinary Sodium Excretion and Heart Rate as a Novel Marker of Salt- sensitive Blood Pressure Elevation in Young Male Normotensive Tanzaniam. *J Hypertens*. 34 e-supl. doi: 10.1097/01.hjh.0000501370.46957.69 2016
 17. Weinberger MH, Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension*. 27:481–490. 1996
 18. Shin J, Xu E, Lim YH, Choi SY, Choi BY, Kim BK, Lee YG, Kim MK, Mori M, Yamori Y.: Relationship between Nocturnal Blood Pressure and 24-h urinary Sodium Excretion in a Rural Population in Korea. *Clinical Hypertension*, 20:9. doi: 10.1186/2056-5909-20-9. 2014

19. Yamori Y, Sagara M, Mizushima S, Liu L, Ikeda K, Nara Y: An Inverse Association between Magnesium in 24-h Urine and Cardiovascular Risk Factors in Middle-aged Subjects in 50 CARDIAC Study Populations. *Hypertens Res.* 38:219-25. doi: 10.1038/hr.2014.158. 2015
20. Yamori Y, Liu L, Ikeda K., Mizushima S, Nara Y, Simpson O, on behalf of the WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (WHO-CARDIAC) Study.: Different Associations of Blood Pressure with 24-hour Urinary Sodium Excretion among Pre- and Post-Menopausal Women. *J. Hypertens.*19: 535-538, 2001
21. Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Gabriel A, Burnier M; Nighttime Blood Pressure and Nocturnal Dipping are Associated with Daytime Urinary Sodium Excretion in African Subjects. *Hypertension.* 51:891-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105510. 2008
22. Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Matsuda F, Chin K; Nagahama study group. Nocturia and Increase in Nocturnal Blood Pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens.* 36:2185-2192. doi: 10.1097/HJH.0000000000001802. 2018

Studies on the Development of Simple Method for Detecting Salt-Sensitivity and the Effect of Dietary Balance on Salt-Sensitivity

Yukio Yamori

Institute for World Health Development, Mukogawa Women's University

Summary

Excessive salt intake is the risk of hypertension individually differently. The detection of this difference is important for the prevention of hypertension. We proposed WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study in 1983, and revealed that Japanese diets containing soy and fish decreased coronary heart disease mortality to extend life expectancy but excess salt intake related to such Japanese diets increased hypertension and stroke morbidity, shortening healthy life expectancy by nearly 10 years than the average life expectancy. Therefore, individual recommendation for optimal salt intake is urgently needed for health promotion.

Method

- ① CARDIAC Study data of blood pressure and heart rates (H) examined by an automated blood pressure measurement system and 24-hour urinary sodium excretions (24UNa) in 24-hour urine samples collected by aliquot cups were obtained from 2,268 males and 2,212 females at the ages between 48 and 56 in 50 study sites. Data of 24UNa and H were divided into 3 tertiles from the low to the high Na1 to Na3 and H1 to H3, and significant differences in systolic and diastolic blood pressure SBP and DBP were checked by Jonckheere Terpstra's test.
- ② In a rural South Korea 218 subjects aged 30-59 (female 57%) participated in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and 24U Na analysis and they were divided by H and 24UNa into 3 tertiles.

Results

- ① Both SBP and DBP in H3 tended to be significantly higher in Na3 in males (M) and postmenopausal females (F) aged 52-56 (SBP, M: $p < 0.001$, F: $p < 0.05$, DBP, M, F: $p < 0.001$)
- ② Nocturnal SBP and DBP significantly positively associated with 24UNa. In Na3, both SBP and DBP in H3 were significantly higher than those in H1 and H2.

Conclusion

By the multicenter CARDIAC Study data both SBP and DBP in males and menopausal females in H3 tended to be significantly higher than in H1 and H2, in higher range of salt intake, Na3. In South Korean population H3 in Na3 compared with H1 and H2 showed significantly higher nocturnal SBP and DBP which were significantly related with 24UNa.