総 説

栄養による脳卒中の予防

家 森 幸 男

島根医科大学病理学教室

Dietary Prevention of Hypertension and Stroke

Yukio Yamori, M. D.

Department of Pathology, Shimane Medical University

は じ め に

アメリカにおける大規模な軽症高血圧患者の降圧治療に関する最近の研究の結果、軽症高血圧でも治療群のほうが死亡率も心血管合併症の発症も有意に少なかったという報告¹⁾がなされて以来、軽症高血圧を薬物治療すべきかどうか、そしてする場合はどのような時期にいかなる治療を行うのが適切かが大きな問題となっている。

この際、注目しなければならないのは、日米の大きな環境因子、特に栄養条件の差である。これまでの我々のモデル動物による実験や、日本人の疫学的研究や健康人ボランティアによる臨床実験的研究によれば、日本人の食生活は高血圧の遺伝素因の発現を促進し、欧米人のそれはむしろ抑制的に働くため、日本人の高血圧の場合、特に軽症高血圧は栄養条件によってコントロールしうる可能性が大きく、脳卒中も食事によって予防できると考えられる。以下に最近まで得られた実験モデルによる知見と、それを支持する疫学的、臨床実験的観察をまとめて述べる。

脳卒中モデルの発展とその成因

高血圧自然発症ラット (SHR, 1963)¹⁾をはじめとして脳卒中易発症 SHR (SHRSP^{*1}, 1974)²⁾⁴⁾、動脈硬化モデル (ALR^{*2}, 1976)⁴⁾⁵⁾、血栓症モデル (STR, 1978)⁶⁾⁷⁾ など種々の病態モデルを確立することができ (図1)、高血圧性疾患の種々の病態に対応して、成因から治療、予防に至る研究が可能となった⁸⁾⁹⁾。特に成因についての遺伝・環境相関の実験的研究がこれらのモデルによって可能となり^{10)~16)}、日本型の脳卒中が適当な栄養摂取により予防されることが明らかになった^{8)~10)17)}。

SHR の中で脳卒中を発症したラットの子孫のみを残して選択交配を行い確立したSHRSPは、脳血管障害を100%近く自然発症するユニークな系統として脳卒中の発症機序から予防の研究に役立ってきた^{3)4)5)~10)17)}。若年期より発症する高血圧が、この脳卒中の最大のリスクファクターになっており、高血圧の予防的治療で脳卒中中は完全に予防される⁸⁾⁹⁾。SHRSPの脳血管障害は脳出血と脳梗塞で、ともに高血圧性血管疾患、破綻すれば脳出血、血栓を伴い、閉塞すれば脳梗塞となることが明らかになっている^{5)~10)}。

高血圧性疾患における遺伝・環境相関

脳卒中の最大のリスクファクターは高血圧である。高血圧に影響する環境因子として、ストレス¹⁸⁾と食塩¹⁹⁾²⁰⁾

*1: stroke-prone spontaneously hypertensive rats

*2: arteriolipidosis-prone rats

図 1 SHRSP における脳出血(a)と脳梗塞(b)

注) このような脳血管障害のため、雄、雌それぞれ平均9、13カ月の寿命で死亡する。

動脈硬化のモデル：動脈脂肪沈着易発症ラット(ALR)。高脂肪コレステロール食の負荷で1～3週間で強い反応性高脂血症を発症するとともに腸間膜動脈(c)や脳底部動脈にリング状脂肪沈着を生ずる。

図 2 SHRSP における Na と K 摂取の効果

注) 食塩負荷(1%NaCl含有飲料水)は血圧を短期間に上昇させるが、K負荷(2%KCl含有飲料水)はむしろ血圧を抑制する。

をはじめとする食餌性因子がある。最近の SHRSP の研究で明らかになったのは、高血圧性疾患と食塩、脂質およびたん白質摂取など食餌ないし栄養との関係である¹⁷⁾。

1. 食塩、特に Na/K 比と高血圧・脳卒中

SHR を普通食で飼育すると、190～200 mmHg の高血圧になり、1%の食塩水を与えると高血圧はより早く発症し、また 240 mmHg もの重症高血圧になる¹⁷⁾¹⁹⁾。しかし、減塩食で飼育しても、170 mmHg 程度の高血圧にはなるので、食塩負荷は高血圧を重症化させるといえる¹⁷⁾¹⁹⁾。この際さらに、素因によってその昇圧反応が異なる。たとえば、1%食塩水を10週間与えても、正常血圧の WKY (Wistar-Kyoto rats) では昇圧はわずかであり、SHR ではその昇圧がやや大きい。SHRSP ではさらに昇圧が著しい²⁰⁾。この際、SHRSP では3カ月以内にほとんど全例脳卒中を発症する。すなわち、脳卒中素因が強いほど食塩の影響も大きいといえる。さらに実験的にもカリウム(K)がナトリウム(Na)のこのような増悪効果に拮抗することも証明された(図2)¹⁷⁾。

SHR や SHRSP の研究によって、高血圧の場合は、より細胞内に Na が貯留しやすい傾向にあることが最近明らかになり、細胞レベルでの食塩感受性のメカニズムと高血圧の遺伝的成因論の研究に大きな展開が起ころつつある(図3)²¹⁾。疫学的には1,200人の農村において尿中の Na/K 比と血圧のレベルおよび高血圧の発症頻度が正相関することを証明した(図4)。すなわち、Na/K 比が日本人の平均に近い6以上では、30%以上が高血圧で、逆にこれが欧米人のレベルの3以下では15%以下にしか高血圧の発症がみられず、日本と欧米

図 3 遺伝的高血圧症における細胞レベルでの高血圧発症機序，特に食塩 (Na) の影響に関する遺伝環境相関に関する考察 (家森, 1981)

注) モデル動物や人で得た結果を基に高血圧の発症機序を考察すると，最初，Na イオン透過性に対し遺伝的な異常があるため，細胞内への Na 貯留傾向が生じ，その上に食塩を過剰摂取すると，細胞内への Na の貯留が著しくなる。その結果，体内の Na 保持量が多くなり，腎からの Na 排泄を促進するため，いわゆる natriuretic hormone の分泌が高まる。このホルモンは Na, K-ATPase 活性を阻害し，腎での Na 再吸収を抑制する。しかし，これは腎のみに作用するのではなく，全身に作用するため，血管平滑筋細胞にも影響を及ぼす。それゆえ，細胞内への Na の貯留がさらに増大する。平滑筋細胞内の Na イオンが増加すると，細胞内水分含量が平衡して増加し，末梢抵抗が上昇する。また，Na イオンと Ca イオンの相互作用の結果，血管の収縮性や増殖性が高まる。高血圧は以上の経過をたどって成立し，固定すると考察される。

における高血圧性疾患の発症頻度の差が食事の Na/K 比の差によっても証明しうる。また，健康人ボランティアの臨床栄養実験により，高血圧の家族歴を有する者では，減塩食 (6g/日) から食塩負荷 (25g/日) した場合の昇圧が家族歴のない者に比べて明らかに大きいことを証明した。また，K の負荷により尿中 Na/K 比の低下とともに血圧が低下することも証明した。すなわち，モデル動物の実験によって示されたごとく，ヒトにおいても Na 負荷による昇圧は遺伝素因が極めて重要で，食事の Na/K 比により高血圧の程度および発症率が影響され，この低下，すなわち食事の Na の減少と K の積極的増加が，高血圧性疾患の予防に重要であることが示された。

2. 脂肪摂取と高血圧性疾患

日米間に脳卒中の頻度の差があり，日本では脳卒中が多く，しかも血清コレステロールの低い地域ほどそれが多発している事実は広く認められるようになった。SHRSP を，20% 脂肪と種々の量のコレステロールを含

図4 尿中 Na/K 比と収縮期ならびに高血圧症（収縮期 160mmHg, 拡張期 95 mmHg 以上）の割合

注) 成人検診人口1,200人の一山村（島根県大和村）で60歳代では尿中 Na/K 比が高くなるほど血圧の平均値も有意に高くなり、また、高血圧患者の割合も有意に多くなる。

む脂肪食で飼育した場合、重症高血圧の発症は抑制され（図5）、高血圧に基づく動脈壊死血栓性脳卒中は減少する⁹⁾¹⁷⁾。種々の脂肪で SHRSP を飼育すると、脂肪の種類によって高血圧の抑制のされ方は異なること、概してアテローム動脈硬化を促進しやすい条件ほど、高血圧は抑制されていることが証明された（図6）¹⁷⁾。

しかし、この条件を長期間続けると脳底部の動脈などに脂肪沈着を伴うアテローム硬化性病変を起こす。したがって、高コレステロール血症を伴うと日本型の脳卒中は減少するが、冠動脈のアテローム硬化による心筋梗塞ないし中大動脈の硬化から血栓ないし塞栓症による脳梗塞を起こすことになる。このことは、脂肪摂取の多い欧米で心筋梗塞が多く、この摂取の少ない日本で脳卒中が多いという疫学的事実とよく一致する。

さらに SHRSP の実験では、魚油・植物油・ミルク脂肪などは血圧抑制を伴って脳卒中予防に働くことが証明され、また、日本人の漁村・農村の住民およびアメリカ人の血清脂肪酸の比較により、以上の動物実験を支持する知見が得られた。すなわち、脂肪摂取不足の日本農村では脳卒中が多く、それが過剰のアメリカでは心筋梗塞が多く、魚油に由来する多価不飽和脂肪酸を比較的多くとっている日本の漁村では、脳卒中、心筋梗

図5 SHRSP における高脂肪コレステロール食の血圧に及ぼす影響

注) 種々のコレステロールを含む 20% 牛脂食で飼育すると SHRSP の血圧上昇は抑制され、重症高血圧による動脈壊死性脳卒中は減少する。

図6 種々の脂肪食を与えられた SHRSP における血圧とアテローム硬化指数の関係

注)

アテローム硬化指数 (X) = $\frac{\text{総コレステロール} - \text{HDL コレステロール}}{\text{総コレステロール}}$

X と血圧 (Y) は有意の逆相関があり、アテローム硬化を促進する食餌ほど重症高血圧を抑制する傾向がある。

塞ともに少ないことが証明された。

たん白質・アミノ酸による脳卒中予防

高たん白食に脳卒中予防効果のあることが、SHRSP ではじめて実験的に証明された^{4)8)~10)17)}。すなわち、低たん白食で1%食塩水を与えて飼育すると、短期間で重症高血圧になり、100%脳卒中を発症する。低たん白食だけでも75%脳卒中になる。魚のたん白を多く含む高たん白食では、たとえ1%食塩水を与えても脳卒中は10%と少なく、食塩がなければ高血圧も抑えられ脳卒中はほとんど発症しない(図7)¹⁷⁾。このような SHRSP にたん白食を与えると脳卒中の発症が明らかに少なくなるという観察から、高たん白食の脳卒中予防機序について分析

図7 SHRSP における食塩とたん白質摂取量の高血圧と脳卒中の頻度に及ぼす影響

注) 食塩過剰摂取(1%食塩水飲用)は高血圧症を増悪させ、脳卒中を増加させるが、魚粉たん白食は重症高血圧を抑制し、食塩の高血圧増悪効果を弱め、脳卒中の発症率を下げる。

図8 SHRSP の血圧と食餌中の各種アミノ酸量の関係

注) 飼料からのメチオニンやタウリンの摂取量(体重当たりのアミノ酸量)が多いほど血圧は低い(各点は10匹以上の SHRSP の血圧の平均値を表す)。

が進められてきた。魚粉たん白はよく血圧を抑えるが、大豆たん白は血圧には大きな影響のないこともわかってきた¹⁷⁾。各種の食餌で養われた SHRSP の血圧と食餌中のアミノ酸との関係を調べると、含硫アミノ酸(メチオニン、タウリン)を多く含むほど高血圧は抑制されていることも明らかになった(図8)¹⁷⁾。そこで普通食にこれらアミノ酸を添加して SHRSP を飼育すると、高血圧はある程度抑えられ(図9)、脳卒中も1/2から1/3に減少した²²⁾。魚たん白は重症高血圧を抑制するが、魚たん白の構成アミノ酸のうち含硫アミノ酸(タウリン、メチオニン)には降圧効果があり、これが中枢神経性降圧であることをこれらのアミノ酸の脳室内微量注入により証明した(図10)。最近チロシンにも降圧効果があり、脳室内微量投与で降圧がみられ、その際ノルエピネフリンは増加しなかったが、その代謝産物である MOPEG(4-hydroxy-3-methoxyphenylethylglycol)が脳内で増加していたため、この降圧機序は中枢性の α 受容体を介していると考えられた。さらにReisらは、

グルタミン酸が調圧神経伝達物質として働くことを証明した²⁴⁾。このように、数種の有効なアミノ酸は高血圧の抑制を介して脳卒中予防に役立つようである。この他のたん白質の効果として、尿素の増加とともに尿中への Na の排泄を増やすことも明らかになり²⁵⁾²⁶⁾、これが食塩過剰摂取の悪効果を打ち消すと考えられる。最近の研究では、たん白の代わりに尿素を加えた飼料でSHRSPを飼育しても高血圧の抑制がみられ、この際尿への Na 排泄も多いことがわかった。

一方、大豆たん白には、降圧効果はないが、脳卒中の発症は抑制される。この際、動脈は大動脈も脳動脈もともに、よ

図9 メチオニン、システインの血圧に及ぼす影響
注) 食餌にメチオニン (1.5%), システイン (1.2%, メチオニンと等モル) を混ぜて与えるとメチオニン群の高血圧は抑制され、脳卒中は減少したが、システイン群では効果がなかった。

図10 メチオニン、タウリンの脳室内投与による SHRSP の血圧への影響
注) タウリンでは降圧効果はすぐみられたが、メチオニンの場合、2～4時間後に有意の降圧がみられた。

り弾力性が保たれ、老化による硬化が少ないことが証明された (図11)²⁷⁾。すなわち、たん白食の場合は、血圧、Na バランス、血管壁に対する作用を介して高血圧性疾患を予防するわけである²⁷⁾。

疫学的には、動物性たん白質の摂取はタウリンなど含硫アミノ酸に由来する尿中の硫酸基(S)の測定により、また、たん白質摂取総量は尿中の尿素窒素(N)で測定しうることを確かめ²⁸⁾、これを漁村と農村に適用し、脳卒中の少ない漁村では、動物性たん白質の摂取が脳卒中の多い農村に比べて明らかに多く、また、一集団1,120人の尿中の S/N 比が血圧と逆相関することををはじめて証明し (図12)、動物性たん白質、殊に含硫アミノ酸の摂取が多いほど人でも高血圧の程度が低く、そのような集団では脳卒中も少ないことが確かめられた¹⁷⁾²⁹⁾。

また、健康人ボランティアによる臨床栄養実験により、高たん白食の負荷 (動物性たん白質110 g/日) が、高食塩負荷 (20 g/日) による昇圧を抑制し、その際、尿中への Na 排泄が促進されていることを証明した²¹⁾。

☆☆: Significant difference from Wistar-Kyoto rats on a normal diet ($p < 0.01$)

++: Significant difference from SHRSP on a normal diet ($p < 0.05, 0.01$)

図 11 SHRSP における高たん白（大豆）食と高脂肪食の CO₂ 反応性脳血流増加に及ぼす影響

注）高たん白食で飼育された SHRSP では普通食で飼育された正常高血圧ラットと同じ程度に反応性が良好に保たれていたが、普通食や高脂肪食で飼育された SHRSP では反応性は著しく低下していた。

以上のごとく、たん白質の摂取は、SHRSPのみならず人においても、高血圧性疾患を抑制し、その機序の一部が明らかになった。

おわりに

SHR から種々の循環器疾患のモデル動物が発展し、高血圧に基づく疾患の遺伝素因とメカニズム、殊に発症における遺伝・環境相関が分析され、これによって脳卒中をはじめ高血圧性疾患の発症することが極めて明瞭に示された。このことは、遺伝素因があれば、それを早期に検出できる可能性があり、素因がある場合は環境因子を食塩制限、たん白質摂取などでコントロールすれば高血圧性疾患は予防できることが実験的に証明された³⁰⁾。

さらに以上の実験的・疫学的、および臨床栄養学的研究の結果は、たん白質および脂肪摂取が少なく、食事の Na/K 比が極めて高い日本の伝統的栄養条件は、いずれも高血圧の遺伝素因を有する場合この発現を促進していると考えられ、それに対したん白質・脂肪摂取が多く、Na/K 比が比較的低い欧米の栄養条件は、高血圧の遺伝素因の発現を抑制していると推定される。

図 12 一山村1,120人の成人における尿中の Na/K 比および S/N 比と血圧との関係

注）Na/K 比が低いほど、また、S/N 比（硫酸量の窒素全体に対する割合、すなわち、動物性たん白質の摂取量）が大きいくほど血圧の低いことが一集団内で示された。こうした集団では、Na/K 比を小さく、S/N 比を大きくするような食事目標が血圧を低下させ、脳卒中を予防すると推論できる。

したがって、同じく軽症高血圧であっても日本人の場合は、食事の改善でコントロールしうる可能性が欧米人に比べてより大きいと結論しうる。したがって、これらの事実は、日本人の高血圧対策にはまず食事条件の改善が極めて重要であることを強く支持している。

文 献

- 1) Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: *JAMA*, **242**, 2562~2577 (1979)
- 2) Okamoto, K. and Aoki, K.: *Jpn. Circul. J.*, **27**, 282~293 (1963)
- 3) Okamoto, K., Yamori, Y. and Nagaoka, A.: *Circul. Res.*, **34**, **35** (suppl. 1), 143~153 (1974)
- 4) Yamori, Y., Horie, R., Akiguchi, I., Ohtaka, M., Nara, Y. and Fukase, M.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* (suppl. 3), 199~203 (1976)
- 5) Yamori, Y.: *Jpn. Heart J.*, **18**, 602~603 (1977)
- 6) Yamori, Y., Horie, R., Ohtaka, M., Nara, Y. and Ikeda, K.: *Jpn. Circul. J.*, **42**, 1151~1159 (1978)
- 7) Yamori, Y., Ohta, K., Horie, R., Ohtaka, M., Nara, Y. and Ooshima, A.: *Jpn. Heart J.*, **20** (suppl. 1), 343~345 (1979)
- 8) Yamori, Y., Horie, R., Akiguchi, I., Nara, Y., Ohtaka, M. and Fukase, M.: Progress in Brain Research 47, "Hypertension and Brain Mechanisms", pp. 219~234 (1977) Elsevier, Amsterdam
- 9) Yamori, Y., Horie, R., Handa, H., Ohtaka, M., Nara, Y. and Fukase, M.: Spontaneous Hypertension; Its Pathogenesis and Complications, pp. 269~278 (1977) DHEW Publication No. (NIH) 77-1179
- 10) Yamori, Y.: Gene-Environment Interaction in Common Diseases, pp. 151~154 (1977) Univ. of Tokyo Press
- 11) Tanase, H., Suzuki, Y., Ooshima, A., Yamori, Y. and Okamoto, K.: *Jpn. Circul. J.* **34**, 1197~1212 (1970)
- 12) Tanase, H., Suzuki, Y., Ooshima, A., Yamori, Y. and Okamoto, K.: Spontaneous Hypertension, pp. 9~12 (1972) Springer-Igaku Shoin, New York, Berlin, Tokyo
- 13) Tanase, H., Suzuki, Y. and Yamori, Y.: Prophylactic Approach to Hypertensive Diseases, pp. 115~120 (1979) Raven Press, New York
- 14) Yamori, Y.: *Jpn. Circul. J.*, **41**, 259~266 (1977)
- 15) Yamori, Y., Ikeda, K., Kihara, M., Horie, R., Nara, Y. and Oosima, A.: *Jpn. Heart J.*, **21**, 558 (1980)
- 16) Yamori, Y., Ikeda, K., Ooshima, A. and Fukase, M.: Prophylactic Approach to Hypertensive Diseases, pp. 121~125 (1979) Raven Press, New York
- 17) Yamori, Y.: New Trends in Arterial Hypertension, INSERM Symposium No. 17, pp. 305~320 (1981) Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam
- 18) Yamori, Y., Matsumoto, M., Yamabe, H. and Okamoto, K.: *Jpn. Circul. J.*, **33**, 399~409 (1969)
- 19) Aoki, A., Yamori, Y., Ooshima, A. and Okamoto, K.: *Jpn. Circul. J.*, **36**, 539~545 (1972)
- 20) Yamori, Y., Nara, Y., Kihara, M., Horie, R. and Ooshima, A.: Frontiers in Hypertension Research, pp. 46~48 (1981) Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin
- 21) Yamori, Y., Kihara, M., Nara, Y. and Horie, R.: *Magnesium*, **1**, 163~171 (1982)
- 22) Yamori, Y., Horie, R., Nara, Y., Kihara, M. and Ikeda, K.: Eighth International Congress of Pharmacology, p.234 (1981)
- 23) Yamori, Y., Fujiwara, M., Horie, R. and Lovenberg, W.: *Eur. J. Pharmacol.*, **68**, 201~204 (1980)

- 24) Talman, W.T., Perrone, M. H. and Reis, D.J.: *Science*, **209**, 813~815 (1980)
- 25) Yamori, Y., Horie, R., Nara, Y., Ikeda, K., Kihara, M., Ooshima, A. and Fukase, M.: *Actualités Néphrologiques Flammarion Médecine-Sciences*, pp. 49~71 (1980)
- 26) Yamori, Y., Horie, R., Nara, Y., Ikeda, K., Ohtaka, M., Ooshima, A. and Sasagawa, S.: *Jpn. Heart J.*, **20**, 742 (1979)
- 27) Yamori, Y., Horie, R., Ikeda, K., Nara, Y. and Lovenberg, W.: *Prophylactic Approach to Hypertensive Diseases*, pp. 497~504 (1979) Raven Press, New York
- 28) Yamori, Y., Tsunematsu, T., Note, S., Ishikawa, S. and Fukase, M.: *Prophylactic Approach to Hypertensive Diseases*, pp. 587~593 (1979) Raven Press, New York
- 29) Yamori, Y., Kihara, M., Nara, Y., Ohtaka, M., Horie, R., Tsunematsu, T. and Note, S.: *Lancet*, **i**, 1204 (1981)
- 30) Yamori, Y., Lovenberg, W. and Freis, E.D. eds.: *Prophylactic Approach to Hypertensive Diseases* (1979) Raven Press, New York