総 説

ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウムの 昇圧・降圧機序と高血圧食事療法

吉 村 学，高 橋 伯 夫，中 西 正
京都府立医科大学臨床検査医学

Role of Sodium, Potassium, Calcium, Magnesium on Blood Pressure Regulation and Antihypertensive Dietary Therapy

Manabu Yoshimura, Hakuo Takahashi and Tadashi Nakanishi
Department of Clinical Laboratory and Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

は じ め に

本態性高血圧症の成因は単一なものではなく、遺伝的素因の他に種々の因子が複雑に関与している。遺伝的素因は、本症患者の多くが高血圧の家族歴を有することから明らかであり、また本症の家族歴を有する血圧正常者の血球内 Na^+ または Ca^{2+} 濃度が家族歴を有さない者と比べて高いことから支持される。

血圧は主として心拍出量と末梢血管抵抗の積にて表され、これらは図1の種々の因子により修飾されている。近年本症の成因として注目されているのは、血管平滑筋細胞膜のイオン輸送系異常に基づく細胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 濃度の上昇、交感神経活動の亢進、血管組織内レニン・アンジオテンシン系の活性亢進などである。

本稿では、ナトリウム (Na)，カリウム (K)，カルシウム (Ca)，マグネシウム (Mg) 摂取過多または不足を来した際の血圧への影響について概説する。

$$\text{血 圧} = \text{心 拍 出 量} \times \text{末 梢 血 管 抵 抗}$$

↑
交感神経
迷走神経
ドーパミン
 Na^+ , K^+ -ATPase阻害物質
 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
循環血漿量

↑
交感神経
迷走神経
 Na^+ , K^+ -ATPase阻害物質
 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
血管内レニン・アンジオテンシン系
昇圧系血管作動物質
ノルアドレナリン
アドレナリン
鉱質・糖質コルチコイド
レニン・アンジオテンシン系
抗利尿ホルモン
エンドセリン
セロトニン
降圧系血管作動物質
カリクレイン・キニン
ドーパミン
ANP
プロスタグランジン
EDRF

I. 食 塩

1. 食塩摂取と血圧

食塩の過剰摂取は高血圧症発症因子の1つであり、食塩摂取の増量とともに高血圧の発症頻度が増大する¹⁾。疫学的研究によれば、食塩摂取量の多い本邦北部では摂取量の少ない南部地方に比し、高血圧の発症頻度が高い。

更に、食塩摂取は加齢に伴う血圧上昇に関与し、食塩摂取習慣を有する住民は、食塩摂取量に程度差があるものの、加齢とともに血圧は上昇する。一方、食塩摂取習慣のない住民では、血圧は加齢に伴

図1 血圧調節因子

って上昇せず、生涯にわたって低い血圧を示し、また高血圧発症も認められないとされている²⁾。従って、食塩過剰摂取は高血圧発症因子の1つである。

2. Na と NaCl

食塩 (NaCl) が血圧上昇を促すことは知られているが、Na と Cl の両者、またはいずれかが昇圧に必要であるかについては、未だ議論のあるところである。高または低 Na、あるいは Cl 食作製に際して添加する化合物またはアミノ酸などの循環動態に及ぼす影響を否定し得ないことによる。

食塩依存性高血圧の代表である DOCA 投与ラットに、高 Na 高 Cl 食、高 Na 低 Cl 食、低 Na 高 Cl 食、低 Na 低 Cl 食のいずれかを与えて、Na と Cl の血圧上昇への影響を経時的に調べた成績³⁾によると、高 Na 高 Cl 食投与ラットでのみ有意な高血圧を認め、高 Na 低 Cl 食では高血圧を認めていない。ヒトにおいても同様な成績が報告されている。従って、Na または Cl のみの過剰摂取は血圧上昇を促さず、Na と Cl をともに含んだ食塩を過剰に摂取すると血圧上昇を促すことから、Na は Cl と相互に働いて昇圧を促すと考えられる。食塩の過剰摂取は循環血漿量の増大を来し、他方 Na の単独過剰摂取では増大を来さない。一方、Na 単独または NaCl の増量摂取はともに心拍出量を増大させることから、Na は中枢性に交感神経活動を亢進させるものと考えられている。

一方、Cl の摂取増量は、腎の Tubuloglomerular feedback を介して腎血管抵抗を増大させると考えられ、特に NaCl の摂取が増量すると抵抗の上昇が著しく、全身の血圧が上昇する⁴⁾。

3. 食塩感受性高血圧

多量の食塩を持続的に摂取しても、高血圧素因のない正常血圧者は、血圧上昇傾向を示すが高血圧を呈さない。一方、高血圧素因を有する正常血圧者では、食塩過剰摂取による血圧上昇度が、素因のない正常血圧者と比べて大きく、高血圧を呈する頻度が増大する。本態性高血圧症患者では、食塩過剰摂取による血圧上昇度は正常血圧者に比べて大きく、個体による上昇度のばらつきも大きい。本態性高血圧症は種々の要因にて発症することから、食塩に対する昇圧反応に差異があるのは当然である。従って、食塩過剰摂取で、血圧上昇を来しやすい群を食塩感受性 (Salt sensitive, SS) 高血圧、容易に上昇し難い群を食塩非感受性 (Non-salt sensitive, NSS) 高血圧と分別している。

食塩感受性高血圧症患者では、高食塩を摂取した際の尿中 Na 排泄量が非感受性患者と比べて低く、かつ体重増を伴うことから、腎での Na 排泄低下に基づく体内 Na 貯留が血圧上昇の一要因と考えられる⁵⁾。同様の成績は米国人高血圧症患者においても認められ、黒人は白人に比べて高血圧発症率、並びに食塩感受性が高く、食塩負荷にて容易に血圧上昇を来しやすい。

実験高血圧モデルラットでは、Dahl の食塩感受性高血圧ラット (S-ラット) や自然発症高血圧ラット (SHR) が知られており、食塩負荷にて容易に高血圧を来す。これらラットは、特殊系統ラットの系代分離交配より獲られたものであり、遺伝的要素が高血圧発症、維持に強く関与している。

4. 食塩の昇圧機序

食塩の昇圧機序については、従来より循環血液量増大に基づく心拍出量の増量が血圧を上昇させると考えられてきたが、近年の研究により、腎の Na 排泄能低下、内因性ジギタリス様物質の放出増大、交感神経活動亢進などが血圧を上昇させると考えられる (図 2)。

(1) 腎の Na 排泄能の低下

食塩過剰摂取下の腎臓では、Na 利尿因子であるドーパミン、プロスタグランジン E、カリクレイン・キニ

ン、心房性 Na 利尿ペプチド、内因性ジギタリス様物質などの産生放出が増大し、摂取された過剰食塩を排泄して体内電解質バランスを一定に保つ。しかし、素因または2次的な Na 利尿因子の産生系の低下、更には腎障害や加齢などで腎の構築上変化を来すと、体内 Na 貯留を引き起こし、その結果として圧—Na 利尿曲線を高血圧側に偏位させて、高血圧による Na 利尿を促すとともに体内 Na 貯留を是正する⁵⁻⁷⁾。

素因的に Na 利尿因子の放出または作動の不全を示すものが、食塩感受性高血圧症や Dahl の S-ラットであり、2次的なものは腎性高血圧症と考えられる。

(2) 内因性ジギタリス様物質の放出増大

体内 NaCl 貯留は、血液、髄液⁸⁾並びに細胞内 Na^+ 濃度の上昇を来し、脳室周囲器官を介して視床下部からの内因性

ジギタリス様物質の放出を促す^{9,10)}。本物質は、血管平滑筋や心筋などの諸細胞膜での Na^+ , K^+ -ATPase 活性を抑制して、細胞内 Na^+ 濃度を上昇させ、更に Na^+ , Ca^{2+} 交換系を介して Ca^{2+} 濃度の上昇を促す。その結果、血管平滑筋細胞は収縮して末梢血管の抵抗を増大させ、心臓では心拍出量を増大させてともに血圧上昇を促す。一方、腎臓では本物質は Na^+ , K^+ -ATPase を抑制して Na 利尿を促す。従って本物質の放出過多は血圧上昇の主要な要因となる。

(3) 内因性ジギタリス様物質による交感神経活動亢進

Na^+ , K^+ -ATPase 活性を抑制する Ouabain を、覚醒ラット脳室内に微量注入すると、容量依存性昇圧反応を認めるとともに、交感神経活動亢進とバゾプレッシン放出増大が認められる¹¹⁾。従って、内因性ジギタリス様物質は中枢性に交感神経活動を亢進させる。また本物質は末梢性にも働き、交感神経末端でのノルアドレナリン放出量を増大させる。この放出増大は、正常血圧動物に比べ高血圧動物においてより著明であり、その機序として交感神経末端におけるノルアドレナリン再吸収抑制によるものとされている。従って本物質は、中枢性並びに末梢性にも交感神経活動を増大させて、血圧上昇を促す。

(4) 髄液 Na 濃度上昇による交感神経活動亢進

食塩過剰摂取による体内 NaCl 貯留は、容易に髄液 Na 濃度の上昇を来す⁸⁾。本態性高血圧症の食塩感受性群では、髄液 Na 濃度と血圧上昇度とは正相関することから、食塩感受性群の血圧上昇機序に髄液 Na 濃度上昇が関与すると考えられている。

ラット脳室内への食塩水微量注入は容量依存性の血圧上昇を促し、その際、交感神経活動亢進とバゾプレッ

図2 食塩の昇圧機序

シンの放出増大を伴う¹²⁾。従って食塩過剰摂取による血圧上昇は、髄液 Na 濃度上昇に伴う内因性ジギタリス様物質の放出増大、または脳内 Na 感知部位の刺激に基づき、交感神経活動が亢進して血圧上昇を来す中枢性昇圧機構の存在が示唆される。

(5) 圧受容体反射による交感神経活動の修飾

ヒトに食塩を負荷すると、血漿または尿中ノルアドレナリン量が低下し、減塩で上昇する。このノルアドレナリン量の変化は血圧動態と相反し、圧受容体反射を介した成績であり、多くの誤解を生み出した。しかし近年の研究により、食塩負荷による交感神経活動亢進は立証され、その際生じるノルアドレナリン濃度の変化は圧受容体の修飾であることが判明した。すなわち、短時間の食塩負荷は交感神経活動を亢進させるが、その際生じる循環血流量増大に基づく心臓圧受容体反射により一過性の交感神経活動抑制が起こり、現象的には交感神経活動が低下した像を描く。しかし、長期間の食塩負荷では、この圧受容体反射の消退とともに交感神経活動亢進が漸次顕著となって、経時的には2相性の交感神経活動の変動を来す^{13,14)}。従って、この2相性変動は圧受容体反射に関与する迷走神経切断下では認められず、1相性の亢進像を示す。要約すれば、食塩負荷は初期より視床下部を介して交感神経活動の亢進を促すが、初期相では迷走神経緊張亢進の修飾を受け、長期相では反射の消退とともに交感神経活動亢進像を示すと考えられる。

5. 減塩の降圧効果

食塩の摂取制限は、血圧の下降を促すかまたは降圧薬による降圧効果を増大させることから、減塩療法の臨床的有用性は高い。ただし、減塩の降圧効果は、減塩に伴う他の食品の影響、減塩の程度と期間、患者の食塩感受性の差により異なる。

極めて厳しい減塩により、多くの高血圧症患者の血圧は下降するが、厳しい減塩が長時間持続することは少なく、降圧療法の Quality of life の面からも問題がある。従って、一般の減塩療法は長期にわたって施行可能な軽度の食塩制限（食塩 8 g/日以下）が行われている。軽度の減塩療法の降圧効果では、患者の食塩感受性が大きな比重を占める。重症の高血圧、高齢者並びに低レニン高血圧症では血圧下降度は大きく、他方、軽症高血圧、若年者並びに正・高レニン高血圧症においては下降度は少ない。特に食塩感受性高血圧症患者は、腎の変化、 Na^+ 、 K^+ -ATPase 阻害物質、腎交感神経、カテコールアミン、腎産生 Na 利尿ホルモン、レニン・アンジオテンシン系などの諸因子による腎からの Na 排泄低下に基づく体内 Na・水貯留により、血圧上昇を来すことから、食塩感受性患者が減塩にて血圧下降を来すことは当然であり、この患者では積極的に減塩療法（食塩 6 g/日以下）を勧めるべきである。なお、厳しい減塩療法を行うと、レニン・アンジオテンシン系の活性化やカテコールアミン放出が増大することから、短期の厳しい減塩療法では効果が乏しく、生涯にわたる長期の食塩制限が大切である。

更に、減塩療法下においては降圧利尿薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬などの降圧効果が高い。特に血管拡張作用を有する降圧薬においては、2次性交感神経緊張により体液貯留を来しやすいことから、減塩療法は有用である。

6. 減塩指導

本態性高血圧症の成因が、遺伝的素因に基づく細胞膜の異常、並びに細胞内外のイオン分布及び動態の異常にある関係上、食事療法は個々の患者が行うのみでなく、家族全員で行うのが望ましい。減塩の必要性を教育するとともに、1日尿中 Na 排泄量を自分でテープなどで測定して減塩効果を体験することが必要である。

食塩含有調味料である食卓塩、しょうゆ、みそなどの使用を制限し、味付けはレモン、酢、香辛料を用いる。

塩味の漬け物を止め、生野菜や果物に切り変える。インスタント食品、塩漬保存食品や外食は極めて大量の塩分を含むことから、その摂取を制限する。めん類や煮物等のスープには調味料中の塩分が含まれることから、スープを飲まないなど、食塩摂取制限に心がけ、家族全員が薄味になじむ食生活への指導が大切である。

II. カリウム

1. K 摂取と血圧

K の血圧降下作用は、疫学的並びに実験的研究により知られている。東北地方

のりんご地帯の住民の血圧並びに脳卒中による死亡率は、水田単作地帯の住民の血圧及び死亡率に比べて有意に低いとされ、りんごなどに含有される K の降圧作用が注目された¹⁵⁾。また、食塩摂取習慣のないヤノマノインディアンは、果物、いも、魚、肉等を主食とすることから、K 摂取量は本邦人の Na 摂取量に匹敵するほど多く、血圧は青年時代の値を維持し、また加齢による血圧上昇を認めないとされている¹⁶⁾。K 含有食品の過剰摂取で、高血圧患者の血圧は下降することから、本邦のように食塩摂取量の多い住民への食事指導においては、Na 利尿作用を有する K の摂取量は重視され、Na/K 比が小さいほど高血圧並びに脳血管障害の率は低くなる¹⁷⁾。

2. K の降圧機序

K の主たる降圧作用は、中枢性交感神経¹⁸⁾並びに腎交感神経活動の抑制、Na 利尿¹⁹⁾、血管拡張、及び昇圧反応の抑制であり、K 含有食品の過剰摂取で本態性高血圧症患者の血圧は下降する (図 3)。

(1) 交感神経活動の抑制

K の主たる降圧作用は亢進した交感神経活動の抑制に基づくもので、中枢性並びに末梢性機序よりなる¹⁸⁾。K の中枢性抑制機序の詳細は明らかでないが、K による細胞膜の Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性の増大や、脳幹部 Na の Turnover の減弱により、交感神経活動亢進は抑制される。更に K は、交感神経末端での膜 Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性を増大させて Na 放出を抑制し、また放出された Na の再吸収を促進する。従って、交感神経末端と血管など効果器との間の Neuro-effector creft 内の Na 濃度低下を来して、神経伝達が遅延し、末梢性にも交感神経活動は抑制される。K は交感神経活動の増大を是正して降圧を促すことから、交感神経緊張の高い高血圧患者または動物において K の降圧効果が認められるが、他方、正常血圧のヒト並びに動物では K の降圧作用は認められない²⁰⁾。

(2) Na 利尿の亢進

K の Na 利尿作用は重要な降圧機序の 1 つで、食塩の過剰摂取などによる体液貯留型高血圧の降圧に著効を呈する。Na 利尿作用は腎交感神経活動の低下によるものであり、 $\text{Na} \cdot \text{水}$ の再吸収が減少して Na 利尿を促す。この低下は、中枢性並びに末梢性の交感神経活動抑制に基づくものである。また K は腎の血管内皮細胞や尿細管でのプロスタグランジン (PGs) 産生を促し、この PGs は尿細管での Na 再吸収を抑制して Na 利尿を促す

図3 Kの降圧機序

のも Na 利尿の一因と考えられる¹⁹⁾。

(3) 血管拡張による昇圧反応抑制

K は、膜の Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性を増大させ、血管平滑筋の弛緩に基づき末梢血管を拡張して、降圧させる²¹⁾。また、昇圧物質による昇圧反応は K により減弱する。 Na^+ 、 K^+ -ATPase 抑制物質であるジギタリス様物質の増量する体液貯留型高血圧症患者または高血圧動物においては、正常血圧者また正常血圧動物に比し、K の血管拡張作用は減弱している。

3. K の補充療法

K の過剰摂取は本態性高血圧症の非薬物療法の一翼を担うものであり、120 mEq/日の摂取は高血圧患者の血圧を有意に下降させる。K は肉、魚介類、牛乳などの乳製品、野菜、果物、豆類、いも類等に多く含まれることから、K の補充療法としてジュース・牛乳・生野菜・果物を毎日生で多量摂取することが大切である。肉、魚類や豆類はたん白質の補充源としてのみならず、K、Ca、Mg などのイオンの補充源となる。またこれらの食品は、Na/K 比が低く、減塩・K 補充療法の面から有用である。

ただし K などのイオンは調理の過程で失われることが多い。例えば、肉や野菜を煮沸すると、食品含有 K の大半は煮汁に移行することから、K 摂取の観点からすれば、短い煮時間の料理または生のままの摂取が有用である。加工品や缶製品になると K 含有は低下し、Na/K 比が上昇する。

4. 利尿薬と K 補給

降圧利尿薬の長期投与時においては、体液量減少に伴うレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進による尿中 K 排泄量の増大にて K 欠乏を来し、体液総 K 量の低下並びに低 K 血症を呈する。細胞内 K 濃度の低下により、耐糖能低下、不整脈誘発並びに心収縮力低下を来す。従って、利尿薬の服用中においては K 過剰摂取が必要である。

Ⅲ. カルシウム

1. Ca と血圧

血清 Ca 濃度または尿中 Ca 排泄量は血圧とそれぞれ正相関するとされ²²⁾、Ca 代謝と血圧との間に Ca 代謝調節ホルモン介在を示唆している。高 Ca 血症を来す原発性副甲状腺機能亢進患者では高血圧を呈する頻度が高く、また本亢進症は正常血圧者よりも高血圧患者に発症頻度が高いことより、高 Ca 血症または PTH 分泌亢進が細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に関与するものと考えられる。

一方、本態性高血圧症患者は正常血圧者と比べて食事性 Ca 摂取量の低い者が多く³⁾、また尿中 Ca 排泄量の増大を来すこと²³⁾から、血中総 Ca 濃度は両群間に差はないが、血中イオン化 Ca 濃度は本症で低値を示す。従って PTH や活性型ビタミン D_3 (VD_3) の産生を促す。

同様な現象は実験高血圧ラット (SHR) においても認められ、正常血圧ラットに比して SHR の血中総 Ca 濃度に差はないが、血中イオン化 Ca 濃度は低値を示す²⁴⁾。この低イオン化 Ca 血症は尿中 Ca 排泄量の増大のみならず、小腸での Ca 吸収障害に起因する²⁵⁾とされている。従って、SHR は本態性高血圧症と同様に細胞膜の Ca transport 異常を有し、相対的血中イオン化 Ca 濃度の低下に基づく 2 次的な PTH 分泌亢進及び VD_3 産生を促し、更に視床下部の交感神経活動の亢進や内因性ジギタリス様物質放出亢進などにより、細胞内遊離型 Ca^{2+} 濃度を上昇させて昇圧すると考えられている。

2. 細胞内 Ca イオン

血管平滑筋の興奮—収縮関連の過程に Ca^{2+} が関与し、細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度の上昇により筋は収縮する。この細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度は、細胞外より細胞内に Ca^{2+} チャンネルを通して流入する Ca^{2+} 量、並びに細胞膜や細胞内筋小胞体から遊離する Ca^{2+} 量に依存するが、細胞内筋小胞体から遊離する Ca^{2+} 濃度の上昇は血管平滑筋収縮を促し、末梢血管抵抗を増大させて血圧を上昇させる。

細胞内 Ca^{2+} 濃度はノルアドレナリン、イノシトール-3-リン酸やCa代謝調節ホルモンにより制御され、その放出増大は細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、逆に放出低下は Ca^{2+} 濃度を低下させる。従って、Caの慢性補充療法はCa代謝異常を是正

し、PTHや VD_3 の放出低下に基づく細胞内 Ca^{2+} の流入抑制により細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度が低下すると考えられる。その結果、末梢血管抵抗を低下させて血圧を下降させる。

3. Caの降圧効果

実験高血圧動物へのCaの経口的慢性投与は、血圧上昇を抑制して、高血圧を是正する。一方、本態性高血圧症患者へのCaの経口的慢性投与においては、降圧する²³⁾または降圧しない²⁸⁾と、一致していない。投与するCa塩の差、投与量、期間の差並びに対照により、異なった成績が得られたものと考えられる。しかし高血圧動物の成績から推察して、Ca補充療法により高血圧は是正されるものと考えられる。

4. Caの降圧機序

(1) 細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下

長期にわたる経口的Ca摂取は、副甲状腺からのPTHの分泌を抑制し、その抑制に基づき内因性 VD_3 放出が抑制され、その結果、血管平滑筋細胞膜の Ca^{2+} 流入を抑制し、細胞膜の Ca^{2+} 透過性を低下させ、血管平滑筋を弛緩させて降圧すると考えられる。また、経口的にCaとともに活性型 VD_3 であるAlfacalcidolを与えるときCaの降圧効果が消失することから、内因性 VD_3 の低下がCaの降圧作用に重要な役割をすると考えられる²⁹⁾(図4)。

(2) Na利尿の亢進

経口的Ca投与はCaのみならずNa利尿を促す。特に本態性高血圧症患者²⁷⁾及びSHR³⁰⁾では、正常血圧者及び正常血圧ラットWKYに比べて、Ca負荷によるCa並びにNa利尿が増大し、その際尿中ドーパミン(DA)排泄増量を伴う。従って、腎DA産生増大を介するNa利尿増大の機序も降圧の一因³⁰⁾である。また、長期のCa負荷は PGE_2 の増大及び交感神経活動を抑制するとされている³¹⁾。

図4 Caの降圧機序

5. Ca 補充療法

高齢者社会を迎えて、Ca 補給は骨粗鬆症の食事療養のみならず、高血圧の発症予防に重要である。Ca 補給源の食物として、牛乳、乳製品、小魚、魚介類、豆類、野菜、海藻、穀類などがある。Ca の吸収率からすると牛乳がよいことから、牛乳を多量に摂取することが望ましい。従って、牛乳の摂取量と血圧値とは負に相関するとされているが、全食物中の Ca 摂取量と血圧値とは相関しない。

図5 Mgの降圧機序

IV. マグネシウム

1. Mg と血圧

本態性高血圧症患者の体内Mg含量は、正常血圧者に比し低値を示し、血清 Mg 濃度の低下、赤血球内遊離型 Mg^{2+} 濃度と血圧とは負の相関を示す³²⁾。体内 Mg 含量が低下すると、 Na^+ , K^+ -ATPase 活性の低下による細胞内 Na^+ 濃度の上昇、細胞内への Ca^{2+} の流入、並びに Ca^{2+} 貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離を促して血管平滑筋の収縮を促し、末梢血管抵抗を増大させて血圧上昇を来す³⁴⁾。従って、本態性高血圧症の成因に Mg 代謝異常の関与が示唆されている。

2. Mg の降圧機序

(1) Ca^{2+} 拮抗作用

Mg は平滑筋細胞内での細胞膜や細胞内筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離を抑制し、これら Ca^{2+} 貯蔵部位への Ca^{2+} 摂取を促し、その結果として筋線維と Ca^{2+} の結合を抑制して、筋収縮に拮抗的に働くことから^{21,35)}、Mg は生体内での Ca^{2+} 拮抗薬と呼ばれて降圧的に働く（図5）。

(2) Na^+ , K^+ -ATPase の活性促進

Mg は降圧的に働き、血管平滑筋細胞膜の Na^+ , K^+ -ATPase 活性を促進して、内因性ジギタリス様物質による昇圧効果を減弱させる。

(3) PGI_2 産生亢進

Mg は血管内皮細胞内での PGI_2 産生を促して降圧的に働き、Cyclooxygenase 阻害薬インドメサシンでその降圧効果が消失する³⁶⁾ことから、 PGI_2 を介する機序も Mg の降圧作用の一面である。

3. Mg と Ca との関係

経口的 Ca 補充による血圧の下降時では、細胞内 Mg^{2+} 濃度の上昇が認められ、細胞内遊離 Mg^{2+} 濃度と血圧との間に負の相関があるとされている。更に血清 Mg 濃度は、ヒトの正レニン高血圧症に比べて低レニン高血圧症において高値を示し、高レニン高血圧症では低値を示し、血清イオン化 Ca 濃度と Mg 濃度とは負の相関を示すとされている。低 Mg 濃度を示す 2K-1C Goldblatt ラットでは Ca の経口負荷で降圧せず、逆に PTH と Ca の負荷にて血清イオン化 Ca 濃度を上昇させると、尿中 Mg 排泄量が増大して血清 Mg 濃度の低下とともに血圧は上昇するとされている³⁷⁾。

これらの成績を合わせて考えると、高血圧症の病態により Mg と Ca の動態が異なること、更に血圧は細胞内遊離 Ca^{2+} と Mg^{2+} 濃度の比により調節され、高 Ca^{2+} 並びに低 Mg^{2+} で昇圧し、低 Ca^{2+} 並びに高 Mg^{2+} で降圧すると考えられる。

4. Mg と降圧薬

利尿薬は尿中 Mg 排泄量を増大させることから、Mg 欠乏症を来しやすい。従って、利尿薬で治療中の本態性高血圧症患者への Mg 補充療法は有効である。一方、Mg は自然界の Ca^{2+} 拮抗薬と呼ばれているが、 Ca^{2+} 拮抗薬の降圧効果は低 Mg 状態で減弱することから、適度の Mg 補充療法は降圧効果を増大させる。またアルドステロンは Mg^{2+} 並びに K^{+} を放出的に働き、他方、Spironolactone は Mg 及び K の放出に拮抗的に働く。従って Mg 欠乏状態は血圧上昇を来すのみならず、利尿薬や Ca^{2+} 拮抗薬の降圧効果を減弱させることから、適量の Mg 補充療法は必要である。

5. Mg の慢性補充療法

Mg は降圧的に働くことから、本態性高血圧症患者において Mg の経口慢性投与試験が施行され、降圧³⁸⁾及び無効³⁷⁾と報告され一致しない。同様な報告は SHR においても認められる。

Mg は種実、豆、穀類や海藻に多く含まれるが、米、麦、豆などは加工により Mg が失われる。従ってアーモンド、ピーナッツ、ゴマなどが主な Mg 補給源である。海藻としてこんぶやひじきに Mg、Ca が豊富に含まれている。しかし魚介類、肉類、野菜、いも類、果実類などの日常食品中の Mg 含量は高くない。

ま と め

Na の過剰摂取は、K、Ca、Mg の尿中の排泄量を増大させて負のバランスを呈し、細胞内遊離 Na^{+} 、 Ca^{2+} 濃度上昇及び Mg^{2+} 濃度低下を来して昇圧する。その際、内因性ジギタリス様物質の放出増大や交感神経活動の亢進を来すが、これらの変化も神経細胞内での Na^{+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 濃度と関連している。従って Na、K、Ca、Mg の昇圧または降圧機序の検討にはこれらイオンの作用を合わせた評価が必要である。本稿では血管作動物質、ホルモン、アミノ酸などの役割については述べなかったが、これら因子は相互に関連して血圧を調節すると考えられる。

文 献

- 1) Stamler, J., et al. : *Hypertension*, **14**, 570~577 (1989)
- 2) Carvalho, J. J. M., et al. : *Hypertension*, **14**, 238~246 (1989)
- 3) Passmore, J. C., et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **194**, 283~288 (1990)
- 4) Fujita, T., et al. : *Am. J. Med.*, **69**, 334~343 (1980)
- 5) Shikuma, R., et al. : *Life Sci.*, **38**, 915~921 (1986)
- 6) 高階良作, 他 : 日腎誌, **28**, 191~195 (1986)
- 7) Hollenberg, N., et al. : *Am. J. Med.*, **81**, 412~420 (1986)
- 8) Nose, H., et al. : *Jap. J. Physiol.*, **40**, S79 (1990)
- 9) Yamada, H., et al. : *Endocrinol Jpn.*, **34**, 319~323 (1987)
- 10) Takahashi, H., et al. : *Am. J. Hypertens.*, **1**, 146~151 (1988)
- 11) Takahashi, H., et al. : *Jpn. Circ. J.*, **48**, 1243~1250 (1984)
- 12) Sasaki, S., et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**, 349~354 (1984)
- 13) Yoshimura, M., et al. : *Endocrinol. Jpn.*, **33**, 169~175 (1984)

- 14) Lee, L. C., et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **12**, 179~185 (1988)
- 15) 佐々木直亮, 他 : 日本公衛誌, **7**, 1137 (1960)
- 16) Oliver, W. J., et al. : *Circulation*, **52**, 146~151 (1975)
- 17) Tobian, L., et al. : *Hypertension*, **7** (Suppl. 1), I-110~I-114 (1985)
- 18) Sasaki, S., et al. : *Jpn. Circ. J.*, **48**, 1251~1259 (1984)
- 19) Fujita, T., et al. : *Kidney Int.*, **24**, 731~739 (1983)
- 20) Miller, J. Z., et al. : *Hypertension*, **10**, 437~442 (1987)
- 21) Fujita, T., et al. : *Circulation*, **82**, 384~393 (1990)
- 22) Kesteloot, H., et al. : *Lancet*, **1**, 813~815 (1982)
- 23) McCarron, D. A., et al. : *Fed. Proc.*, **45**, 2734~2738 (1986)
- 24) Wright, G. L., et al. : *Am. J. Physiol.*, **234**, H365~H370 (1982)
- 25) Lau, K., et al. : *Am. J. Physiol.*, **247**, E625~E633 (1984)
- 26) McCarron, D. A., et al. : *Hypertension*, **3** (Suppl. 1), I-162~I-167 (1981)
- 27) Castenmitter, J. J. M., et al. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **41**, 52~60 (1985)
- 28) Siani, A., et al. : *J. Hypertension*, **6**, 253~256 (1988)
- 29) Ogihara, T., et al. : *J. Hypertension*, **4** (Suppl. 6), S685~S687 (1986)
- 30) Felicetta, J. V., et al. : *J. Hypertension*, **4** (Suppl. 5) S55~S57 (1986)
- 31) Tabuchi, Y., et al. : *J. Clin. Hypertens.*, **2**, 254~262 (1986)
- 32) Resnick, L. M., et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 6511~6515 (1984)
- 33) Karaki, H., et al. : *Pflugers Arch.*, **398**, 27~32 (1983)
- 34) Altura, B. M., et al. : *Science*, **223**, 1315~1317 (1984)
- 35) Stephenson, E. D., et al. : *Fed. Proc.*, **40**, 2662~2666 (1981)
- 36) Nadler, J. L., et al. : *Hypertension*, **9**, 379~383 (1987)
- 37) Cappuccio, E. P., et al. : *Br. Med. J.*, **291**, 235~238 (1985)
- 38) Karppanen, H. : *Ann. Clin. Res.*, **16**, 62~66 (1984)