総説

肥満是正とたん白質摂取の高血圧に及ぼす影響

吉村 学, 高橋 伯夫, 中西 正

京都府立医科大学臨床検査医学

Effect of Body-weight Control and Protein Intake on Hypertension

Manabu Yoshimura, Hakuo Takahashi and Tadashi Nakanishi

Department of Clinical Laboratory and Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

はじめに

高血圧症の治療目的は単に血圧を下げるのではなく、患者の生涯にわたる長期の血圧正常化を図ることであり、その結果として、脳血管障害や心筋梗塞等の心血管系臓器合併症発症とそれらによる死亡を予防することにある。軽症から重症に至る、また、若齢者から高齢者（80歳未満）に至る、あらゆる高血圧症が治療の対象となり、降圧療法に伴う副作用の軽減のみならず、生活の質的向上をめざす治療が必要である。

近年、高血圧の非薬物療法が強調され、1988年の米国合同委員会では高血圧の段階的薬物療法の基礎的段階として食塩摂取制限、体重是正、アルコール飲料の制限、心血管系危険因子の適正化を勧告した¹⁾。非薬物療法は高血圧症治療の基本であり、最初に行うべきものである。更に、近年の運動療法の降圧機序解明²⁾により、非薬物療法として食事療法だけでなく、体重減量、ストレス解消、並びに降圧のための運動療法を行うことが治療の第1歩とされている。

既に、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg) に関する食事療法については述べた³⁾ので、本稿では肥満是正とたん白質摂取の高血圧に及ぼす影響について述べる。

I. 肥 満

1. 肥満の判定と病型

体内に過剰の脂肪組織が蓄積するものが肥満であり、肥満の進行とともに、高脂血症、糖尿病、高血圧症、痛風、虚血性心疾患、呼吸器疾患、整形外科的疾患を高率に合併しやすく、また突然死の頻度を増大させる⁴⁾。フラミンガム研究⁵⁾によれば、肥満者は非肥満者に比し、4倍の冠動脈疾患及び7倍の脳血管障害の発症頻度増大を来す。特に内臓脂肪型肥満では、臓器障害発症頻度が高い。

疾病発症率が肥満の進行とともに増大し、一方、やせ過ぎでも疾病発症率が上昇することから、疾病発症率と肥満・やせ程度との間にJ字型の関係がある⁵⁾。従って、最も疾病発症率の低い体重を標準体重とし、その20%以上を越えるものを肥満としている。標準体重の計算法として、従来より生命保険会社の表、Broca法の桂変法〔(身長-100)×0.9〕の式がよく用いられたが、近年では国際的肥満度の指標であるBody Mass Index (BMI)=[体重(kg)÷身長(m)²]、正常値22~23を用いた〔22×身長(m)²〕という式が用いられている。

肥満の病型として、脂肪の分布が上腕部か大腿部かにより男性型または女性型肥満、ウエスト（腰の高さ）かヒップ（大腿骨大転子の高さ）か（W/H比）により上半身型（男性 1.0, 女性 0.9以上）または下半身型肥満（腹部型または四肢型肥満、リング型または西洋梨型肥満）、腹腔内か皮下組織か（V/S比）により内臓脂肪型（0.4以上）または皮下脂肪型肥満（0.4以下）⁶⁾と大別され（図1）、前者は後者に比し、高血圧、循環

器系または代謝性疾病の発症率が高い。その理由として、内臓脂肪組織は皮下脂肪に比し代謝活性が強いのが一因とされている。

2. 肥満と高血圧

高血圧罹病頻度は肥満者で高く、やせた者で低い。長年月の追跡調査によれば、肥満者では非肥満者に比し約7倍の高血圧罹病頻度を伴うとされ、X線または心電図所見による高血圧性心疾患の頻度は約10倍とされ⁵⁾、肥満の程度と血圧は相関する。

3. 肥満の是正と血圧

肥満は高血圧のみならず、動脈硬化性疾患、糖尿病、高脂血症等の危険因子であることから、肥満患者に対してエネルギー制限と運動による減量療法が行われ、減量とともに血圧は下降する。高度肥満者に対する摂取エネルギー制限で体重減量を行うと、その90%が降圧して、血圧が正常化するとされている⁷⁾。また、摂取エネルギー制限の指導は、たとえ肥満が解消されなくても降圧効果が認められるとされ、高血圧治療上有効である。

なお、注意すべきは、肥満者の血圧測定に際して上腕周とカフのサイズ不適正が、誤りの血圧高値を来すことである。常用されている普通サイズ(12×23 cm)を肥満した上腕に用いると、カフ内圧と動脈圧とが近似せず、動脈圧以上のカフ圧を加えて測定することから、見かけ上血圧は上昇する。従って、腕周に応じたカフサイズを選ばなければならない。

4. 肥満の血圧上昇機序

肥満者高血圧症では循環血漿量、心拍出量及び全末梢血管抵抗がそれぞれ増大しており、これらが血圧上昇要因と考えられる(図2)。

(1) 循環血漿量の増加

循環血漿量は、体重増加に伴う臓器及び組織灌流量増大に従って増量する。肥満者の体重増加の大半は脂肪組織の増大であり、またこの脂肪組織は単位組織当たりの血流量が低い。しかし、減量療法開始とともに利尿がつくことから、体液量増加の影響は大きい。

肥満者では腎尿細管でのNa再吸収が亢進するが、その機序として、肥満で分泌増大するインスリンの尿細管での直接作用の他、交感神経活動亢進、並びにアルドステロン分泌増大作用が考えられている。すなわち、

図1 肥満の病型分類

BMI(Body Mass Index)：体重(kg)/身長(m)²

W/H：ウエスト/ヒップ

V/S：腹腔内組織/皮下組織 } 脂肪の分布部位

図2 肥満の血圧上昇機序

微量のインスリン持続注入を行うと、血漿ノルアドレナリン濃度が上昇する⁸⁾とともに、アンジオテンシンⅡに対するアルドステロン分泌が亢進する。アルドステロン分泌亢進機序として、細胞内K濃度の上昇、血漿遊離脂肪酸濃度の低下、更には直接的な副腎でのステロイド産生増大作用⁹⁾等が考えられている。

肥満者では、過食による食塩摂取量増大も体液増量の一要因である。減量療法に際して、エネルギー制限に食塩制限を加えると降圧効果が増大し、一方、食塩制限を加えないと降圧効果が小さいとされている¹⁰⁾。従って、食塩による血圧上昇作用は大きいと考えられる。また、一定の食塩摂取下で摂取エネルギー制限を行うと、降圧する患者群では尿中食塩排泄量が増大するのに対し、降圧しない群では食塩排泄量が増大しない¹¹⁾ことも、肥満者高血圧成因への体内食塩量の関与を示すものと考えられる。なお、このNa利尿にインスリン、交感神経、ドーパミン等が関与する。

(2) 心拍出量の増加

肥満者では、循環血漿量の増量の結果として、心拍出量が増加し、体重と心拍出量とは正相関する。循環血漿量増量や、交感神経活動の亢進、及び血管作動物質の放出増大に伴う末梢血管抵抗の増大が、心臓への容量負荷となり、心左室壁応力が増大して、左室拡張末期圧は上昇するとされている¹²⁾。更に拡張末期圧の上昇にて肺動脈圧も上昇する。圧変化が長期にわたると、これら圧負荷がイノシトールリン酸代謝系を介して心筋肥大を来し、また冠循環低下による心筋への酸素供給不足や部分的虚血が心筋組織内脂肪浸潤や線維化を招きやすと考えられている。

(3) 末梢血管抵抗の増大

肥満者では糖代謝に対するインスリンの感受性が低下していることから、インスリン分泌は亢進している。インスリンは生理的には血管拡張的に働き、また昇圧物質に対する血管昇圧反応を抑制し、更に中枢神経活動を抑制する¹⁴⁾。しかし、長期にわたる高インスリン血症は、腎臓でのNa再吸収亢進による循環血漿量増量と

図3 タウリンの降压机序

交感神経活動亢進を促し、昇圧的に働く。高インスリン血症の下では、細胞内グルコース濃度を一定に保つように交感神経活動及び副腎髄質機能が亢進し、その結果として血中ノルアドレナリン並びにアドレナリン濃度が上昇する⁸⁾とされている。従って、エネルギー摂取制限にて体重減少を来すると、降圧とともに交感神経活動は低下し、血圧と尿中ノルアドレナリン排泄量とは正相関する¹⁵⁾。

5. 減量療法の指導

減量療法は摂取エネルギーを制限して目標体重に導くもので、主として糖質と脂質を制限する。一般的には、摂取エネルギーを1,200～800 kcal 程度に制限する。その際、たん白質やビタミン摂取低下を来さないために、アミノ酸製剤やビタミン製剤を併用することが多い。急激な減量療法は専門医の管理下で行われるべきものであり、必須栄養素不足を来さないことが大切である。また、一時的な減量でなく、長期にわたる療法が大切である。

II. たん白質摂取

1. たん白質摂取と脳卒中発症頻度の変化

戦後の食料欠乏状況から食料事情に余裕が出てきた20世紀後半にかけ、漸次たん白質摂取量は増大してきた。この増大とともに食塩摂取量が漸次低下し、食生活の欧米化がその傾向を加速しつつある。この栄養摂取の変化は高血圧発症頻度にも影響を与え、死亡率のトップを占めていた脳卒中死は1965～1970年頃より漸減した。すなわち、優れた降圧薬の出現、衛生・公衆衛生的改善の他、減塩とたん白質摂取増大による食生活改善が、高血圧発症予防に重要な役割を果たしたことを示唆している。

2. たん白質摂取と血圧

たん白質摂取は降圧的に働くと考えられ、魚たん白質摂取量の多い漁村住民は、少ない山村住民に比して、血圧

値並びに脳卒中発症頻度が低い。すなわち、魚たん白質は高血圧発症に予防的に働くものと考えられている¹⁶⁾。漁村住民の尿素窒素、特に含硫アミノ酸代謝産物、無機硫黄の尿中排泄量が、山村住民に比して高いことから、魚食中の含硫アミノ酸が降圧的に働いているものと考えられている。実験的には、高血圧家族歴を有する成人検者に高食塩食を与えると血圧が上昇するが、その際、高たん白食を与えると血圧上昇が有意に抑制され、尿中 Na 排泄量が増大することから、高たん白食の降圧及び Na 利尿作用とが示されている¹⁷⁾。

実験高血圧ラットを用いた成績でも同様で、脳卒中ラット (SHRSP) を低たん白食で飼育すると、大半のラットは早期に脳卒中で死する。一方、たん白質食投与ラットでは、早期の脳卒中発症及び死亡が予防され、高血圧の発症進展が抑制される¹⁸⁾ことが明らかにされている。

3. たん白質の降圧作用

高たん白質は降圧並びに脳卒中発症予防作用を有するが、特に魚たん白質はその両作用が著しい。一方、植物性たん白質、例えば大豆たん白質には降圧作用が乏しいが、脳卒中発症予防作用が認められ、構成アミノ酸の差によるものと考えられている¹⁶⁾。

たん白質の降圧作用は主として、① タウリンやメチオニンなどの含硫アミノ酸による交感神経活動抑制や Na 利尿促進、② アルギニン等の内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) 前駆体アミノ酸による血管弛緩、③ ペプチドによる血管弛緩やアンジオテンシン転換酵素阻害作用、並びに、④ たん白質代謝産物である尿素による Na 利尿促進等によると考えられている。

(1) タウリン

含硫アミノ酸の1つであるタウリンは、メチオニンより生合成され、生体内に広く分布し、特に脳、心臓、肝臓、腎臓には高濃度で含有されている。タウリンは Neuromodulator として、神経組織内での情報伝達系を調整するものと考えられている。

ヒトの本態性高血圧症患者では、血漿¹⁹⁾並びに尿中排泄タウリン濃度²⁰⁾が正常血圧者と比べて低値を示し、本症でのタウリン代謝異常のあることが示唆されている。本症患者にタウリン 6 g を多量経口投与すると、血圧下降とともに尿中 Na 排泄量が増大する。タウリンの Na 利尿促進は、腎尿細管での Kallikrein-kinin 系を賦活し、Prostaglandin 産生を促し、更に腎血管拡張に基づく腎血流量増大によるものと考えられている。また、タウリンは交感神経-副腎髄質機能を抑制して、降圧の並びに Na 利尿的に働く。境界域高血圧症患者では、等尺性運動またはグルカゴン負荷時の交感神経-副腎髄質機能は正常血圧者と比べて過大反応を示すが、タウリン投与はこの過大反応を是正するとされている²¹⁾。

ラットを用いて、タウリン、メチオニンの降圧効果、並びにその機序に関する数多くの研究が報告されている¹⁶⁾。SHR の視床下部内タウリン含量は正常血圧ラットに比べて低く、脳室内微量タウリン投与によって容量依存性の降圧と徐脈が認められる²²⁾。また、経口的に多量のタウリンを投与すると、SHR の交感神経活動並びにノルアドレナリン Turnover が抑制されて血圧は下降する²³⁾。持続的タウリン過剰摂取によって降圧が維持されることから、脳卒中予防効果も認められる (図3)。このような降圧及び脳卒中予防効果は、タウリンのみならず、他の含硫アミノ酸でも認められる。従って、食品からの含硫アミノ酸過剰摂取は高血圧発症を予防する。

(2) アルギニン

アルギニンは生体内の尿素サイクルで生合成され、種々たん白質やペプチド合成に関与している。1980年、Furchgott ら²⁴⁾は、血管内皮細胞よりの EDRF 放出を立証し、EDRF が血管平滑筋緊張を調節することを明ら

かにしたが、この EDRF が NO であり、更に L-アルギニンに由来することが明らかにされ、アミノ酸であるアルギニンの生理的役割が注目されている。

内皮細胞培養液中の L-アルギニンが欠乏すると EDRF 産生能が低下し、逆に L-アルギニンを加えると回復し、更にアルギニンを加えると EDRF 産生が増大するとされている。また、 ^{15}N ラベルのアルギニン投与で、 ^{15}NO や $^{15}\text{NO}_2$ ができることから、EDRF はアルギニン由来と考えられている。従って、アルギニン誘導体である L-N^G-monomethyl arginine, L-N^G-nitroarginine を加えると、EDRF 産生が抑制され、血管弛緩が抑制される。

降圧的に働く EDRF の高血圧成因に占める割合については未だ明らかでない。アルギニン欠乏食を与えた SHR の血圧は、アルギニン含有食摂取 SHR の血圧に比べて高値を示し、また、アルギニン誘導体 L-N^G-nitroarginine の動脈内微量注入にて血圧上昇並びに昇圧反応亢進を来す。一方、L-アルギニンの静脈内投与は血圧下降を促すと報告されている²⁵⁾。従って、EDRF は血圧調節に重要な役割を演じるものと考えられる。加齢や動脈硬化の進展とともに血管内皮細胞が変性または障害され、EDRF 産生低下を来すことから、EDRF は加齢や動脈硬化による血圧上昇の一要因と考えられる。

(3) ペプチド

食品たん白質中に含まれるペプチドの中で降圧的に働くものとして、カゼイン由来の Casoxin D, アルブミン由来の Albutesisin A 等があり、動脈弛緩を促すとされている²⁶⁾。同様に、ゼラチン、カゼイン、魚肉、乳、卵たん白質由来のペプチドにもアンジオテンシン転換酵素阻害作用が見出され、降圧的に働くものと考えられている。

(4) その他の物質

たん白質代謝産物である尿素に Na 利尿作用のあることが報告されている²⁷⁾。尿素添加飼育 SHRSP では、高たん白食飼育ラット同様に高血圧発症が抑制され、尿中への Na 排泄が促される。

高たん白食の中には、降圧作用は乏しいが、脳卒中発症予防効果が認められるものもある。血管壁平滑筋細胞の肥大や増殖に関与するリジンなどのアミノ酸の補給は、脳血管障害の発症率を低下させることから¹⁶⁾、血管壁代謝の面からもたん白質摂取は脳卒中予防上有用である。

ま と め

肥満者の血圧は、疫学的並びに臨床経験上、非肥満者に比べて高く、エネルギー制限や運動指導によって体重の減量とともに血圧の低下がみられることから、体重是正の降圧効果は明らかであり、高血圧症治療の非薬物療法として WHO や Joint National Committee 等の諸機関から勧告されている。

一方、たん白質の降圧作用や脳卒中予防効果については、高血圧症患者及び SHR を用いて、研究面では明らかにされているが、未だ勧告案の中には含まれていない。たん白質過剰摂取の病態生理学的研究の進展とともに、動物性並びに植物性たん白質の摂取量指導がなされるものと考えられる。

文 献

- 1) 1988 Joint National Committee : *Arch. Intern. Med.*, **148**, 1023 (1988)
- 2) Tanabe, V., et al. : *Clin. Exp. Hypertens.*, **A II**, 149 (1989)
- 3) 吉村 学, 他 : 栄養学雑誌, **49**, 53 (1991)
- 4) Manson, J. E. : *N. Engl. J. Med.*, **322**, 882 (1990)

- 5) Kannel, W. B., et al. : *Ann. Intern. Med.*, **67**, 48 (1967)
- 6) 松沢拓次 : 臨床科学, **26**, 907 (1990)
- 7) Maxwell, M. H., et al. : *Arch. Int. Med.*, **144**, 1581 (1983)
- 8) Rowe, J. W., et al. : *Diabetes*, **30**, 219 (1981)
- 9) Rocchini, A., et al. : *Hypertension*, **15**, 861 (1990)
- 10) Fagerberg, B., et al. : *Acta Med. Scand.*, **218**, 157 (1985)
- 11) 高橋弘美, 他 : 日内誌, **78**, 1162 (1989)
- 12) 中島忠久 : 臨床科学, **26**, 946 (1990)
- 13) Yagi, S., et al. : *Diabetes*, **37**, 1064 (1988)
- 14) 西村真人 : 日内分泌会誌, **66**, 182 (1990)
- 15) 久代登志男, 他 : 医学のあゆみ, **153**, 906 (1990)
- 16) Yamori, Y., et al. (eds.) : *Prophylactic Approach to Hypertensive Disease* (1979) Raven Press, New York
- 17) Nara, Y., et al. : *Clin. Sci.*, **63** (Suppl. 8), 391S (1982)
- 18) Yamori, Y., et al. : *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **3** (Suppl.), 199 (1976)
- 19) Ogawa, M., et al. : *Jpn. Circ. J.*, **49**, 1217 (1985)
- 20) Koahshi, N., et al. : *Jpn. Heart J.*, **24**, 91 (1983)
- 21) Fujita, T., et al. : *Circulation* (1987)
- 22) Inoue, A., et al. : *Jpn. Circ. J.*, **50**, 1215 (1986)
- 23) Inoue, A., et al. : *Cardiovasc. Res.*, **22**, 351~358 (1988)
- 24) Furchgott, R. F., et al. : *Nature*, **288**, 373 (1980)
- 25) Nakai, T., et al. : *Lancet*, **336**, 696 (1990)
- 26) 吉川正明 : 第5回大学と科学公開シンポジウム (予稿集)
- 27) Wang, H., et al. : *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **11**, 555 (1984)