過剰食塩による高血圧併せてKおよびCaのその抑制作用(第二報)

石 原 房 雄*

Experiments on Long Term Excessive Salt Intake and Related Influence of Calcium and Kalium

Fusao ISHIHARA

In Japan daily intake of Natrium chloride is about 20-30 grs., while in Europe it is about 13 grs. Rabbits being administered a diet containing excessive salt in proportion to 30 grs. a day per adult human for 2 years, it was observed that cholesterol blood levels increased and P. S. P. was delayed. In the media of the aorta there was edematous swelling and fiber were greatly swollen with degeneration observable. In the kidney, glomerulus were damaged and endothelium cells, Henle's tubules were frayed and degenerated. Such changes could not be observed in animals administered an excessive salt diet which contained Kalium or Calcium. These results correspond to those of the first report.

緒 言

卒中の世界で一番多い国は日本である。しかも其原因が欧米人のようにコレステロール量は高くないので、其原因として他に探索しなければならない。米国で日本人二世の卒中は甚だ少ないのを見ると人種の左によるものではないことも判る。そうすると食物に原因を探さなければならない。日本人の特有の食物として日本酒と食塩を研究した。日本酒は一日二合の割合に動物に与えて一年後では変化を見なかつたが二年目になつて血管硬変を認めた。食塩も日本人は一日 20~30gr を摂っている。欧米人は 13gr である。食塩 30gr を体重に換算して動物家兎と白鼠は 0.6gr/kg を与えても一年後は変化なかつたが二年目に血管硬変を認めた。換言すれば硬変誘発性物質 (arterio-sclerogenic substance) としてアドレナリン、細菌の多糖類、焦性ブドウ糖、過剰の砂糖、トリカルボール酸系等数々あるが、日本酒と過剰の食塩もまた血管硬変の誘発性物質であると見た。

今回は硬変誘発物質と同時に、常に Na に拮抗作用を持つ K 及び Ca を同時に与え抑制作用はないかを見たものである。第一回報告に於て生化学的に行つた実験の主なものは血圧、アドレナリン及びアセチルコリンの反応、P. S. P. の排出状況、血液水分、Lipase K, 17 Keto-steroid 血液中コレステロール等であつたが、今回は更に数項目を補充した。前回は病理所見を検討したが、今回は血管のみならず心臓の所見を加え肝臓、腎臓、副腎の変化を細検した。先づ生化学的実験、次で病理的所見を検討したい。

飼育方法や試験方法は第一報と同様。尚 Ca+Na 群に就ては Na 当量 (No 2,4,5,6) と当量の二倍 (No7,8,9) を添加したものを試験した。

実 験 成 績

(A) 生化学所見

(1) リポ蛋白分画: リポ蛋白は類脂肪体が主で殊に β はコレステロールを多く含み高血圧では $\beta_1 + \beta_2/\alpha$ 値は上昇するものである。対照4匹の平均 2.42 であるが Na 群は平均 2.57 で+0.15上昇となり、Na+Ca 群は7匹の平均1.59で-0.83減少となり、対照値以下となり、Na+K 群は3匹平均 2.90 で、対照より低くなり、Na+Mg 群でも2匹平均 0.98 で-1.44 減じて三者とも Na

*東京社会中央保険総合病院

**Central Hospital of Social Insurance, Tokyo.

表 2

No	大動脈				心		臓		腎				臓		副腎	腎丸造精能低下 a cent 硬化
	内膜肥厚	中水腫状花	膜Cyst. mio	線維乱レ	線維Vasaの硬化	冠動脈硬化	筋肉内動脈厚化	筋線維症	心筋線維虚血性変化	腎臓糸球体		細尿管萎縮	髓質線維症	動脈硬化		
										線維化	メサネフリン腫肥厚			变性	円柱	
正常	10 11	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
Na過剩	1 2 3	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —
	4 5 6	± — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —
	Na + Ca の 当量の 2倍	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —
Na + Ca (1倍)	7 8 9	± — +	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —
	Na + K	12 13	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
	Na + Mg	14 15	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —

(1) 筋線維空胞化 (2) 拡張性硬化 (3) 臍状線維症 (4) 臍状の壊死 (5) 富核 (6) 梗塞

睾丸造
精能低
下脾
a cent
硬化

に対し抑制作用を見、その内 Ca 群が殊に Ca 当量の2倍のものが最もよかつた。

(2) 血清蛋白分画: Albumin が対照の 兎 4 匹平均 47.7%であり, Na 群 6 匹の平均48.5%で+0.8%増加. α_1 は11.%, α_2 は 8.3%であるが, Na 群は α_1 が 12.5%, α_2 が8.8%で, それぞれ+0.8%, +0.6%, 増加している. β は対照13.9%, γ は 18.6%であつたものが, Na 群は β が 11.3%, γ が 17.8% となりそれぞれ, -2.6% -0.8%の減少である。

上述の結果, Albumin, α_1 , α_2 共に増加し, β , γ の減少は Na の高濃度調節のための微弱な脱水現象の存在を証明するものであつて, 次に述べる血液中の総蛋白の増加, プラズマ比重の上昇, ヘマトクリットの増加を来しているものとよく一致するものである。

(3) 血清総蛋白: Na 群+1.0増, Na+Ca群は対照に復して ± 0 となり, Na+K 群は+0.5増である。その他, 血液ヘマトクリットは家兎で Na 群 +6.3 増, Na+Ca 群は +8.5, Na+K 群は +2.0で総じて増加しており, 白鼠においても, Na 群+1.0, Na+Ca 群+2.0で共に増加している。Na+K群は+0.005 増をみている。全血比重は三群共に+0.002~0.014の増加である。これらは皆脱水現象の一環である。

(4) A/G: A/G 比は 燐酸法と 泳動法とは値は違ふが同じ傾向を示している。Na群では燐酸法 -0.22 泳動法で-0.012と共に対照に比して減少を示しており, Na+Ca 群は +0.131, Na+K 群 +0.23 と共に増加を示している。血管硬変の場合は A/G は減少を示すものであるから Ca および Kはよく Na 作用を抑制しているのを見る。

(5) 血行中の Na, K, Ca: Kは赤血球細胞内に Na は細胞外液中にあり水分, 滲透圧の調節, 酸塩基の平衡を保たしめ, 総陽イオンの90%を占め副腎ホルモンにより調節されている。Na 過剰が進めば水分の不足更に進めばNaの貯溜を来し浮腫をも見るに至る。本実験では Na 群では Naは-3.2mEq/l 減少し, K群も, -7.4, Ca 群は-5.8 減少している。要するに著しい Na の減少である。恐らくは副腎の肥大も認めているのでホルモンの異状によるものか判明しない。

血中の Ca は Na 群は+1.38増加し, Na+Ca 群は更に多く+2.26増加. Na+K群, Na+Mg 群は対照と大差ない。かく Ca だけの増加は Ca が添加されているだけ増加しているのとみられる。

(6) コレステロール 血中の コレステロールは Zak Henly 氏法に依つた。対照 4 匹の家兎の平均 54.0mg/dl であるが, Na 群は 55.3mg/dl の平均値を示し+1.3mg増である。これに対し, Na+Ca 群は Ca の添加により-9.6mg 減少している。また, Na+K 群は-2.0mg 減少し, Na+Mg 群も最も著しく, -10.3mg 減少している。

(7) 血中の CO₂, O₂と pH: アルカローシスでは CO₂は増, O₂は減少するものである。アストラップ分析法によつた。Na群は一例だけ異状に高いので除き其平均値 41.35mmHg で Na 群は-6.85 mm 減少してい, それに比較して Ca 群は 正常位にもどり Na+K 群は 53.9mm で+5.65 増である。O₂は Na 群は+0.8少し増 Ca群は-1.5 であり K+Na群は-7.6mm で共に減少していることは「アルカローシス」を証明するもので, 特に K群に著しいのを見る。又其 pH値を見ると0.011 と Na 群減少し Ca 群もへり (-0.07) K 群だけ+0.06増加し Na 群はアチドーシス Ca群はややへりアルカローシスに傾きK群だけ+0.06 増でアルカローシスになつて三者よく一致している。

(7) G.O.T (Serum Glutamic Oxalacetyl Transaminase) は硬変があれば 肝臓障害を供い其値上昇するものと思われるが実験では Na 群は+36 増し Ca 群も増しK群が-7.3 で減少して Na による害を最もよく抑制しているのを見る。アルカリホスファターゼも相類するものであるがK群だけ -1.0 で同じような抑制作用のあるのを見た。

(8) ムコ蛋白は血管壁の成分であるが概して硬変があると増加する。Na群とCa群とは -0.37, 及び-0.5減少とK群も-1.0と最も著しく減少していた。ここにも, K, Ca の抑制作用を見たのである。

(B) 病理学的所見

1. 大動脈に就て: 成人一日 30g の割合を家兎に与え, 一ケ年後には変化を見なかつたが, 二ケ年後には統一された変化を認めた。即ち 3 匹の家兎共に中膜の水腫状小嚢変化, 筋線維の走行の

表 1

			Na mEq/l	K mEq/l	Ca mg/l	A/G (リン酸)(泳動)	総蛋白 %	総コレ ステロ ール	アルカ リフォ スファ ターゼ	△コ 蛋白	グロブリン % α β_1 β_2 $\frac{\beta_1+\beta_2}{\alpha}$				血清蛋白分画 % Alb α_1 α_2 β γ					pH	PCO ₂	PO ₂	GOT	GPT
兎	対照	1	160.5	4.75			5.8	52.7	1.15		31.7	47.2	21.1	2.15	42.9	12.0	6.9	14.7	23.5					
		2	147.5	7.20			5.5	41.4	0.95		34.0	45.3	20.7	1.94	45.0	12.1	8.5	13.9	20.5					
		10	148.7	4.25	8.57	2.530 1.100	5.5	79.2	6.07	3.57	31.5	42.5	26.0	2.17	52.4	13.5	7.4	10.9	15.8	7.160	48.0	13.0	45.0	23.5
		11	139.0	3.50	9.03	2.300 1.020	5.2	42.7	0.68	3.00	20.3	43.6	26.1	3.43	50.5	9.1	9.8	16.1	14.5	7.168	48.5	39.5	55.3	94.6
	平均		148.9	4.93	8.80	2.415 1.060	5.5	54.0	2.21	3.29	29.4	44.7	23.5	2.42	47.7	11.7	8.2	13.9	18.6	7.164	48.25	26.3	50.2	59.1
	Na	1	154.0	4.63			6.8	83.4	1.00		15.8	59.2	25.0	5.26	40.8	13.7	11.7	15.7	18.1					
		2	161.0	7.75			6.9	58.8	1.20		21.0	58.5	20.5	3.71	46.3	25.3	10.9	6.5	11.0					
		3	142.5	6.50			5.8	54.0	3.00		34.1	42.2	23.7	1.93	51.0	10.4	9.4	14.8	14.4					
		1'	137.8	4.29	10.81	2.420 1.219	6.2	57.2	1.92	2.28	36.9	37.3	25.8	1.71	54.9	7.1	6.8	8.9	16.1	7.210	40.5	23.0	63.5	18.0
		2'	139.0	3.85	10.09	1.468 0.910	6.2	46.6	0.73	2.80	45.3	28.7	26.0	1.21	47.6	9.2	6.8	11.6	25.3	7.225	42.2	42.2	108.0	22.0
		3'	140.1	13.50	9.65	2.690 1.016	6.4	32.0	1.45	3.68	38.1	27.1	34.8	1.62	50.4	9.4	7.2	10.3	22.0	6.720	(160.0)	16.2	88.0	34.0
		平均	145.7	6.75	10.18	2.193 1.048	6.4	55.3	1.55	2.92	31.9	42.2	26.0	2.57	48.5	12.5	8.8	11.3	7.8	7.052	41.4	27.1	86.5	24.7
		増減	-3.2	+1.82	+1.38	-0.222 -0.012	+0.9	+1.3	-0.66	-0.37	+2.5	-2.5	+2.5	+0.15	+0.8	+0.8	+0.6	-26.1	-0.8	-0.112	-6.85	+0.8	+36.3	-34.4
	Na + Ca	2	145.0	4.64			5.5	30.6	2.75		32.1	41.4	26.5	2.12	63.2	3.2	8.2	14.1	11.3					
		4'	141.0	4.54	12.25	2.640 1.320	5.6	32.0	0.81	2.20	50.2	37.4	12.4	0.99	56.9	8.3	8.1	8.9	17.8	7.168	50.7	26.5	56.0	90.0
		5'	142.9	4.96	11.15	2.570 1.346	5.6	43.3	0.65	2.52	49.1	26.8	24.1	1.04	57.4	7.0	5.8	11.6	18.2	7.100	49.0	26.0	49.0	25.3
		6'	141.3	4.13	9.16	2.050 1.341		63.3	1.20	2.17	36.2	41.3	22.5	1.76	57.3	7.2	6.8	10.3	18.4	7.010	48.0	22.0	180.0	147.5
		7'	142.5	4.05	10.86	2.935 1.097	6.3	56.6	2.25	3.39	28.2	36.5	35.3	2.55	52.3	8.7	10.4	7.1	21.5				90.0	27.0
		8'	141.5	4.13	11.67	3.000 1.487		42.7	1.15	2.26	42.0	27.2	30.8	1.38	59.8	8.3	9.4	9.4	13.1				85.4	17.4
		9'	147.4	4.25	11.27	2.080 1.032	6.0	42.0	0.73	4.02	43.4	30.1	26.0	1.28	50.8	11.4	7.4	12.9	17.5				59.4	22.0
		平均	143.1	4.39	11.06	2.546 1.271	5.8	44.4	1.36	2.76	40.2	34.4	25.4	1.59	56.8	7.7	8.0	10.6	16.8	7.093	49.2	24.8	86.7	54.9
		増減	-5.8	-0.54	+2.26	+0.131 +0.21	+0.3	-9.6	-0.85	-0.53	+10.8	-10.3	+1.9	-0.83	+9.1	-4.0	-0.2	-3.3	-1.8	-0.071	+0.95	-1.5	+36.5	-4.2
	Na + K	0	151.0	4.55			6.0	44.7	1.75		24.0	51.8	24.2	3.16	26.1	12.5	10.2	10.5	21.6					
		12'	136.5	3.75	9.5	2.500 1.325	5.4	58.6	0.70	1.78	38.4	35.8	25.8	1.60	57.0	8.0	6.7	10.0	18.3	7.150	50.7	13.2	61.4	29.5
		13'	137.0	4.63	10.04	2.790 1.152	5.4	52.6	0.92	28.0	39.8	38.2	22.0	1.51	53.3	8.7	7.7	10.1	20.2	7.210	57.0	24.5	30.0	14'1
		平均	141.5	4.31	9.77	2.645 1.239	5.6	52.0	1.12	2.29	34.1	41.9	24.0	2.09	45.5	9.7	8.2	10.2	20.0	7.180	53.9	18.7	42.9	29.8
		増減	-7.4	-0.62	+0.97	+0.230 +0.179	+0.1	-2.0	-1.09	-1.00	+4.7	-2.8	+0.5	-0.33	-2.2	-2.0	0	-3.7	+1.4	+0.016	+5.65	-7.6	-7.3	-29.3
	Na + Mg	14	142.5	5.00	9.15	1.690 1.198	5.4	37.3	0.70	1.98	51.1	20.5	28.4	0.96	54.5	5.1	10.3	11.3	17.8	7.200	38.5	46.0	36.0	24.5
		15'	137.8	5.12	9.60	2.870 1.380	6.0	50.0	1.08	3.15	50.0	25.4	24.6	1.00	58.0	8.9	6.6	11.9	14.6	7.090	53.0	40.8	90.6	28.9
		平均	140.2	5.06	9.38	2.280 1.289	5.7	43.7	0.89	2.57	50.6	23.0	26.5	0.98	56.3	7.5	8.5	11.6	16.2	7.145	45.8	43.4	63.3	26.7
		増減	-8.7	+0.13	+0.58	-0.135 +0.229	+0.2	-10.3	-1.32	-0.72	+21.2	-21.7	+3.0	-1.44	+8.6	-4.2	+0.3	-2.3	-2.4	-0.019	-2.45	+17.1	+13.1	-32.4

乱れを認めかつ2匹には限局的な線維症が見られた。medio necrosis microcysticaの軽度のものが認められ、染色性も低下を見た。パス物質、pH7によるメタクロマジー陽性物質増加を見た共に血管壁組織内の代謝異状を示すものである。内皮細胞は大部分自然剝離し細胞下に軽度の疎鬆化と細胞の「立ち上り」ともいふべき所見があつた。Vaso Vasorumの筋層に不規則微細な空胞化があつた。これらは皆血管硬変の初期像である。

2. 心臓に就て：冠狀動脈に硬化があり、特に筋層内動脈に明瞭な硬化像が見られた。又其支配領に一致する心乳頭筋に線維症が認められた。

3. 腎臓に就て：葉間動脈以下の細動脈に硬化性病変を2例に認められ、糸球体線維化が認められMesangiumの肥厚を見るものもあつた。概して病変は細尿管に強く、其上皮の変性、管腔拡張、顆粒円柱の形成が目立つ、とくに遠位細尿管の上皮に硝子滴変性があつた。部分的には上皮剝離し拡張しているところもあつた。血管に就て見るに葉間動脈は拡張性で、より末梢の動脈枝は中筋膜筋層肥大しVasa afferansの内皮細胞は肥大の傾向があつた。

4. 副腎に就て：Zona fasciculataに肥厚の傾向あり、その小動脈に硬化を見た。

5. 肝臓に就て軽度の濁濁(trübe Schwellung)を見た。

6. 肺臓に就て：変化なかつた。

7. 睪丸に就て：精子の形成減少を見た。

以上はNa過剰を投与した群の所見であるが、他のNaと同時にCaを与えたもの、Kを与えたものは、其病変を見易くするため一十廿卅記号で表示した。Na+Ca群中のCa多少により変りはないかと当量の1倍のものと2倍のものとでは2倍の方がやや抑制が強かつた。Mgに就ては一律の作用を証明し行なつた。

総 括

日本人で血圧の高い地域では一日30gr、(0.6g/kg)食塩をとつているが、白人は13grである。従来の食塩の投与実際のNaの量はMeneelyは12gr/kg岡野(外)の実験では6.0g/kgを動物に与えている。予はそれでは実際とはかけばなれ過ぎるので一日30g成人の割に家兎、白鼠に与え

た。一年後には何の変化を見なかつたが、二年後に高血圧の種々の反応を見たこと第一報の如くであつたが、今回はその変化を一層確めるために行つたものである。

生化学的变化を見るに、血圧の上昇、血管反応に於てAdrenalin反応上昇Acetylcholinに対し下降の増加は共に高血圧を証しP. S. P.に於ては排泄のおくれ、17Ketosteroidの増加、血清分画に於てはアルブミンと α の増加 β 、 γ の減少によつて弱き脱水現象を認めリボ蛋白 β/α の増加、コレステロールの増加A/G減少は皆共に高血圧の発生を認めK、Ca共に其作用を抑制するのを認めた。一層確実に血中 CO_2 、 O_2 量に於てNa群は CO_2 最も少く、 O_2 は最もまして多く共にアチドージスを見Ca群は両者共に減少アルカロージスに近づきK群で CO_2 +5.65mm増加、 O_2 は-7.6mmと最も著しく減少してアルカロージスを見、pH値もK群だけ+0.06高く三者平行していた。次に病理学的所見では大動脈中膜に水腫状小囊胞化、筋線維走行の乱れ線維症、栄養血管の硬化を見、心臓に於ては冠狀動脈の硬化、心筋線維の虚血化を見、腎臓に於ては糸球体、線維化細尿管の変性、萎縮等を見副腎皮質束状帯の肥大を見た。

Naに依る上述の変化はK或はCaの同時投与によりKが最もよく次にCaもよく抑圧していた。特に腎臓に於ける変化はKにより全く消散しているのを見る。かくして血管硬変誘発性物質(arterio-sclerogenic substance)はAdrenalin細菌の多糖類、焦性ブドウ糖、フマル酸、過剰の砂糖、日本酒等数々あるが過剰の食塩も其重要なものであることを認めねばならない。これに依つて見ると農夫は辛い味噌をやめ甘口にし、量も減じKまたはCaを多くとることが望ましい。

文 献

- 1) George R. Meneely, Robert G. Tucker: Chronic Sodium chlorid toxicity in the albinorat. J. experim. Med., 98, 71 (1953)
- 2) George R. Meneely, Robert G. Jucker, William J. Darly: Occurrence of hypertension and of a syndrome of edema and renal failure. J. int. Med., 47, 263 (1957)
- 3) 岡野文雄外三名：食塩の毒性、産業医学4(5)(1962)
- 4) 石原房雄：Na並びに酒の長期投与試験とCaの影響、日本衛生学雑誌, 21, 376 (1967)