総 説

食塩と高血圧：腎臓の役割を中心として

今 井 正^s自治医科大学名誉教授
国際医療福祉大学教授

Salt and Hypertension : Roles of the Kidney

Masashi Imai^sProfessor of Emeritus, Jichi Medical School
Professor of International University of Health and Welfare

は じ め に

高血圧の人が食塩を過剰に摂取すると、血圧はさらに高くなり、脳卒中などの合併症が起こりやすいことは良く知られている。食塩と高血圧というテーマを取り上げると、常識的には食塩は健康に害があるという話になりやすいことは事実である。しかし、この小論では、このような「食塩と高血圧の神話」にやや批判的な立場から、食塩と高血圧をめぐる話題を、腎臓の役割という視点から述べてみたい。

1. 食塩と血圧との関連

心臓から駆出された血液は動脈を経て全身の臓器を灌流し、静脈を経て心臓に帰る。血液が血管を流れる際に生ずる圧力を血圧という。血圧の高さは心拍出量と血管抵抗によって決る。これらの相互関係はちょうど電圧に関するオームの法則 $V=IR$ と同じで、 $\text{血圧} = \text{血流量} \times \text{総末梢血管抵抗}$ という式で表すことができる。

まず、総末梢血管抵抗について流体力学的なベルヌーイの定理を当てはめて考えると、これは血液の粘性と血管の太さによって決まる。血液の粘性は主として赤血球の量によって決るので、個人によってほぼ一定の値であり、血管抵抗を決めるのは主に末梢血管の太さである。ベルヌーイの定理からもわかるように、血管抵抗は血管の半径の4乗に反比例するから、末梢血管の太さの変化が血圧にもっとも大きく影響する。血管の太さの変化は、たとえば動脈硬化のような器質的な変化によるほか、交感神経の緊張による血管収縮やアンジオテンシンなどの内因性の昇圧物質による血管収縮などの機能的な変化が関係する。

一方、血圧を決めるもう一つの因子である血流量について考えると、これを規定するのは心拍出量である。これは心拍数 $\times$ 一回拍出量である。まず、心拍数が増える状態では拍出量は大きくなる。甲状腺機能亢進症などの場合に収縮期血圧が高くなるのはこのためである。一回拍出量を定める法則として有名なのがスターリングの法則である。これは心拍出量は心室の拡張期の容積に比例するというものである。この心室の拡張期の容積を規定するのが循環血漿量である。循環血漿量が増加すると心臓に還流する血液量が多くなり、心拍出量が増加することによって血圧が上昇する。 Na^+ は細胞外液のイオン濃度の大部分を占める主要なイオンであり、 Na^+ の体内への蓄積は細胞外液を増加させる。食塩が血圧を高くする主な理由はここにある。

食塩と高血圧との関連は、このような循環血漿量を介するメカニズムにとどまらない。食塩摂取によって、何らかの機序で血管平滑筋の緊張度が高まったり、また内因性の昇圧物質に対する反応性が高まったり、あるいは降圧物質に対する感受性が低下したりする可能性がある。

このような食塩の血圧に及ぼす二面性は、サイアザイド系利尿薬の高血圧症に対する治療効果の面からも容易に推察できる。この薬を高血圧症の治療に用いると、初期には循環血漿量の減少によって心拍出量が低下するが、5~6週間経過すると心拍出量は正常に戻り、総末梢血管抵抗が低下するようになる¹⁾。このような時期には、昇圧物質に対する感受性が低下し、降圧物質に対する感受性が亢進している。このように尿中への Na^+ 排泄を促進する利尿薬は、はじめは循環血漿量を減少させるが、やがて血管抵抗も変化させるように働く。

2. 食塩と高血圧症をめぐる神話

「食塩の摂取量が多い集団ほど高血圧症の頻度が高い。

〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医科大学

^s 連絡先 (Corresponding author), masaimai@jichi.ac.jp

したがって、食塩の摂取を制限すれば高血圧の発症を防ぐことが出来る」。これはしばしば食塩と健康に関するキャンペーンとして用いられるフレーズである。これは一面の真理を含んでいるので、これに真っ向から異を唱えることはなかなか難しい。しかし、これはある意味では多くの誤解の元になっている。

この神話の元になった疫学的調査を最初に報告したのは Dahl らである²⁾。図 1 は彼らのデータを多少改変して示すが、食塩摂取量と高血圧の発症頻度とが比例することを見事に示している。この図にある日本北部のデータは当時の秋田県のデータで 1 日 30 g に近い食塩摂取によって 40% 近い高血圧の発症頻度があり、これに伴い脳卒中も高頻度に発症していた。その後の減塩運動によって、食塩摂取量も日本人の平均値に近付き、脳卒中の発症頻度も少なくなっている。このことは、明らかに極端に過剰な食塩摂取が高血圧とその合併症に大きな影響があることを示している。

その後、食塩摂取の著しく少ない民族あるいは集団で高血圧症の頻度が低いことが相次いで報告されたこともあって、食塩と高血圧の神話が確立された。

これに対して高血圧症の臨床研究の権威者である Laragh³⁾をはじめとして多くの人が極端な食塩制限によって高血圧の発症を防ぐという考えに危惧を抱いている。食塩摂取量と高血圧症の頻度を上述のように民族間で比較すると相関が見られるが、同一集団内ではこのことは確認できない。1 日食塩摂取量が 6~15g の集団で調査した報告では相関がないか、あってもごくわずかである⁴⁾⁵⁾。32 カ国の 52 施設による対象者が 1 万人を超す大規模な国際的な共同研究である Intersalt study⁶⁾の成績でも 1 日 3 g 以下の極端に食塩摂取の少ない 4 つの地域を除くと、食塩摂取と高血圧症の頻度とはほとんど相関が見られないどころか、一見逆相関があるとも思えるデータである。この

ような状況の中で、すべての人に厳密な食塩制限を健康保持のために求めることが果たして妥当なのかということが問題になる。

3. 高血圧症と食塩感受性

さて、上述のように Dahl は食塩と高血圧の神話のいわば元祖ではあるが、Dahl のその後の研究の流れを見ると、単純に食塩の摂取量の負荷によって高血圧が引き起こされるわけではないことがわかる。食塩と高血圧の関連を追及するなかで、Dahl は食塩負荷によって血圧が上昇するラットとそうでないラットが存在することに気付いた。食塩負荷によって血圧が上昇するラットとそうでないラットとを選別し、継代交配を繰り返すことによって食塩感受性ラット (salt-sensitive rat, S-rat) と食塩抵抗性ラット (salt-resistant rat, R-rat) との 2 つの系統のラットを分離することに成功した⁷⁾⁸⁾。このことは、食塩負荷により高血圧になるかどうかは遺伝的素因によることを示す。

本態性高血圧症の場合にも、同様な食塩依存性があることが知られている。本態性高血圧症は高血圧症全体の 90% 以上を占める病態であり、その原因はなお不明である。Fujita ら⁹⁾は本態性高血圧症の患者さんに 1 日 9mEq (0.5 g) の食塩制限を 7 日間行ったあと、1 日 249 mEq (14.6 g) に増加して血圧の変化を観察し、血圧が 10 mmHg 以上上昇する食塩感受性群 (S-S 群) と、そうではない非感受性群 (N-S-S 群) とに分けた。S-S 群は N-S-S 群に比べ、食塩負荷後の尿中 Na⁺ 排泄が遅延し、Na⁺ 貯留の傾向を示した。そして、利尿薬を投与した場合、S-S 群は明らかに降圧効果が大きかった (図 2)。このような食塩感受性の高血圧症は本態性高血圧症の 10~20% に見られると考えられる。

4. 食塩感受性と圧-利尿曲線

Guyton¹⁰⁾によれば血圧は腎臓からの Na⁺ 排泄により制

図 1 異なった民族間の推定摂取食塩量と高血圧患者の頻度

Dahl, L.K. and Love, R.A.: Arch Intern Med 94: 525-531, 1954 (一部改変)。

図 2 食塩感受性群 (SS) と非感受性群 (NSS) の利尿薬による降圧反応の違い⁹⁾

図 3 正常者と高血圧症における圧-利尿曲線の違い

図 4 腎機能の血圧調節に対する関与

御されている。正常の場合、血圧が上昇すると尿中Na⁺排泄が増加し、循環血漿量を減少させることによって、血圧を元にもどそうとする。逆に血圧が低下すると尿中Na⁺排泄が減少し、循環血漿量が増加して、血圧を元に戻す。このように腎排泄機能によって血圧の変動がフィードバック制御されている (図3)。これは圧-利尿曲線と呼ばれる現象である。高血圧の状態ではこの圧-利尿曲線のフィードバックのセットポイントが高い血圧にリセットされている。この曲線は高血圧の食塩感受性の有無によって2つのタイプがある。食塩非感受性高血圧の場合には、この曲線の勾配が変わらないまま右に平行移動するのに対して、食塩感受性高血圧の場合は勾配が変化する。この勾配の変化は、おそらく尿細管の再吸収能の変化を反映していると思われる。

このような現象から、高血圧症の一部に認められる食塩感受性のあるタイプは、何らかの腎機能の異常による可能性がある。つまり、高血圧の発症の要因として腎の排泄機能の異常が関与していると思われる。

5. 高血圧と腎

図4は腎臓の機能がどのように血圧の制御に関わっているかを模式的にまとめたものである。先に血圧は心拍出量×総末梢抵抗で表されることを述べたが、この模式図は腎臓の機能が循環血漿量の調節と血管の収縮・弛緩の調節を介して、この2つの因子を制御していることを示す。腎臓は糸球体濾過と尿細管の再吸収の過程を通して、尿のNa⁺排泄を調節することによって、循環血漿量を調節し、心拍出量を介する血圧の調節に関与する一方、昇圧物質としてのアンジオテンシンや、降圧物質としてのプロスタグランジンやブラジキニンなどを産生することによって、血管平滑筋の収縮・弛緩を制御している。

高血圧の成因として腎臓が重要であることの証拠として高血圧ラットの腎臓移植実験を上げることが出来る。Biamki ら¹¹⁾は自然発症高血圧ラット (SHR ラット) を用いて腎移植を行い、腎が高血圧の発症に重要であることを報告した。それによれば、正常血圧のラット (WKY) に

SHR ラットの腎臓を移植すると高血圧となり、逆に SHR ラットに正常ラットの腎臓を移植すると血圧が正常になる。まだ高血圧になっていないような SHR ラットの腎臓を正常ラットに移植しても血圧が高くなるので、腎臓機能の遺伝的な因子が関与していることがわかる。遺伝性の高

血圧ラットはすでに述べた Dahl ラットや SHR ラットのほかにもいろいろあるが、その後の多くの研究報告を見るといずれの種のラットにおいても、正常ラットへの高血圧ラットの腎移植により高血圧がおこり、高血圧ラットへの正常ラットの腎移植によって血圧が正常化することが明らかである (図 5)。

このように、腎の何らかのナトリウム排泄機能異常が高血圧の発症の原因となることは明らかであるが、具体的にどのような異常が関与するのかは不明である。腎と高血圧との関連がありそうな蛋白質をコードする遺伝子の SNP (single nucleotide polymorphism) やゲノムワイドの大規模な検索が高血圧患者を対象として行われているにもかかわらず、決定的なデータは出ていない。しかしながら、尿細管の Na^+ 輸送に関する特殊な遺伝子の異常によって高血圧症をおこす病態がいくつか知られるようになった。

6. 遺伝性尿細管機能異常と高血圧

遺伝異常によって尿細管の Na^+ 輸送を制御するホルモンが過剰になる疾患を除いて、尿細管の輸送異常によって高血圧となる疾患として、Liddle 症候群と Gordon 症候群を上げることが出来る。

(1) Liddle 症候群

遠位曲尿細管、接合尿細管、集合管を含む遠位側ネフロンの管腔側膜には上皮性 Na^+ チャネル (ENaC) というイオンチャネルがあり、これを介して管腔内の Na^+ が細胞内に流入し、血管側にある Na^+ , K^+ ポンプによってくみ上げられるというステップによって正味の Na^+ 再吸収が行われる。このチャネルは膜 2 回貫通型の α , β , γ のサブユニットが $2\alpha\beta\gamma$ の 4 量体となって 1 つのチャネルを構成している。このチャネルは細胞膜に固定して常在するのではなく、細胞質と膜との間で行き来している。ところが

図 5 各種の遺伝性高血圧ラットにおける腎移植実験

図 6 Liddle 症候群と上皮性ナトリウムチャネル ENaC の構造

図 7 尿細管-糸球体フィードバックの生理学的意義

β または γ サブユニットの C 末端の一部のアミノ酸のポイントミューテーションや欠失があるとチャンネルの細胞質への移動が起こらなくなり、細胞膜内にチャンネルがとどまったままになる。このため Na^+ の流入が無制限に起こり、細胞外液に Na^+ が貯留する結果、高血圧となる (図 6)¹²⁾。したがって、このタイプの高血圧には Na^+ チャンネルをブロックするトリウムテレンが有効である。

(2) Gordon 症候群

遠位尿細管の管腔側膜には上述の Na^+ チャンネルと並んで Na^+/Cl^- 共輸送体が存在する。サイアザイド系利尿薬はこの輸送体をブロックすることによって NaCl の輸送を抑制し、尿中 NaCl 排泄と K^+ の排泄を増加させる。Gordon 症候群というのは Cl^- 依存性の Na^+ の蓄積によって高血圧となるが、Liddle 症候群と異なり高カリウム血症アシドーシスとなる。Gordon 症候群ではこの輸送体の活性が亢進している可能性があるが、輸送体そのものの異常は見出されなかった¹³⁾。その代わりに WNK1, WNK4 という遺伝子に異常があることがわかった¹³⁾。特に興味深いことは WNK4 が主として遠位尿細管に発現することである。最近 WNK4 は Na^+/Cl^- 共輸送を抑制することが明らかとなったので、Gordon 症候群は Na^+/Cl^- 共輸送体の制御が出来なくなった病態であると考えられる¹⁴⁾。

7. 本態性高血圧症の成因としての腎機能異常の仮説

上述の遺伝性高血圧症のように尿細管の Na^+ 輸送異常がある場合には他の電解質バランスの異常も伴う。通常の本態性高血圧症ではそのようなことはない。したがって、このような単純な尿細管輸送異常以外で Na^+ 排泄に関わる因子について考える必要がある。

尿細管-糸球体フィードバックは、血圧が変動してもある範囲内であれば、糸球体濾過量 GFR を一定に保つように働く腎臓の自動調節機構である (図 7)。これには傍糸球体装置という特有の構造が重要な働きをしている。糸球体の濾過を受けた尿細管は近位尿細管、ヘンレループを経て必ずもとの糸球体に戻り、糸球体の輸入細動脈と輸出細動

脈がある血管曲に接したところで密集斑という特殊な上皮の構造をとる。GFR が増えると密集斑の部位に達する NaCl 量が増える。このため密集斑への Cl^- 負荷量が増加し、これが何らかの情報を輸出または輸入細動脈に伝え、増えた GFR を元に戻す。腎血流量の 90% は皮質部を灌流し、このような自動制御を受けるが、腎髄質血流は血圧の変動に左右される。腎髄質血流の変化は腎髄質の Na^+ 勾配に影響を与えることによって尿中 Na^+ 排泄に影響する。圧-利尿現象はもっぱらこのようなメカニズムによって説明される。したがって、もし密集斑での Cl^- 感受性のセットポイントが変われば、圧-利尿のセットポイントも変化するであろう。

尿細管-糸球体フィードバックの異常が遺伝性高血圧発症モデルでも検討されているが、その基礎にある遺伝子異常に関しては未解決である。今後、ヒトの本態性高血圧を含め尿細管-糸球体フィードバックの検討が必要である。

8. 本態性高血圧症における食塩制限の意義

以上、通覧したように、本態性高血圧症には食塩感受性のものとそうでないものがあり、食塩制限が奏効するのは前者のみである。食塩感受性の頻度は高く見ても高血圧患者の 20% である。過剰な食塩摂取は当然慎むべきではあるが、極度の食塩制限はかえって危険である。その理由として、まず食塩制限によりレニン・アジオテンシン・アルドステロン系がフル稼働するため、急激な体液や食塩喪失が起きたときに、生体がそれ以上に反応する予備力がない。また、アンジオテンシンやアルドステロンの過剰は臓器の機能障害をもたらす。第 2 に食塩制限による交感神経の緊張状態により交感神経系の予備力も失わせる。第 3 に食塩制限に伴う栄養のアンバランスも問題である。第 4 に特に老人については、極端な Na^+ 制限は低ナトリウム血症を引き起こす危険がある。

原始時代には人間の食塩摂取量はきわめて少なかった。また現代でも原始的な生活を送る部族では食塩摂取が少なく、高血圧の頻度も低い。このことから、食塩摂取はいわば文明病であるという批判がある。極端な食塩摂取の部族の寿命がどうなのか知らないが、おそらく短命なのだろう。いま臨床医学に求められていることは、いかにして簡単に食塩感受性高血圧を同定するかの方法論である。それによって、それぞれテラーメイドの食塩の摂取処方が決まるであろう。それなしに、一律に過度の食塩摂取制限を強制すべきではない。必要なことは「減塩」ではなく、「適塩」である。

文 献

- 1) Shah, S., Khatri, I. and Freis, E.D., Mechanism of anti-hypertensive effect of thiazide diuretics. *Am. Heart J.* **95**, 611-618 (1973).
- 2) Dahl, L.K. and Love, R.A., Evidence for relationship

- between sodium (chloride) intake and human hypertension. *Arch. Intern. Med.* **94**, 524-531 (1954).
- 3) Laragh, J.H., Dietary sodium and essential hypertension : Some myths, hopes and truth. *Ann. Int. Med.* **98**, 734-738 (1983).
 - 4) Miall, W.E. and Oldham, P.D., Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Cli. Sci.* **17**, 409-444 (1958).
 - 5) Simpson, F.O., Waal-Manning, H.G., Bolli, P., Phelan, E.L. and Spears, G.F., Relationship of blood pressure to sodium excretion in a population survey. *Clin. Sci. Mol. Med.* **55** (Supple. 4), 373S-375S (1978).
 - 6) Intersalt Cooperative Group, Intersalt : An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.* **297**, 319-328 (1988).
 - 7) Dahl, L.K., Haine, M. and Tassinari, L., Effects of chronic salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J. Exp. Med.*, **115**, 1173-1190 (1962).
 - 8) Dahl, L.K., Haine, M. and Tassinari, L., Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic salt ingestion. *Nature* **194**, 480-482 (1962).
 - 9) Fujita, T., Henry, W.L., Bartter, F.C. and Lake, C.R., Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patient with hypertension. *Am. J. Med.* **69**, 334-344 (1980).
 - 10) Guyton, A.C., Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. *Hypertension* **18**, 49-53 (1991).
 - 11) Bianki, G., Fox, U., Di Francisco, G.F., Giovanetti, A.M. and Pagetti, D., Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rat and normotensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* **47**, 435-448 (1974).
 - 12) Shimkets, R.A., *et al*, Liddle syndrome : heritable human hypertension caused by mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* **79**, 407-414 (1994).
 - 13) Wilson, F.H. *et al*, Human hypertension caused by mutations in WNK kinase. *Science* **293**, 1107-1112 (2001).
 - 14) Wilson, F.H. *et al*, Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia : the Na-Cl cotransporter is inhibited by wild type but not mutant WNK4. *Proc. Soc. Natl. Acad. Sci., USA* **100**, 680-686 (2003).

(平成 16 年 6 月 14 日受理)