

# 食塩感受性高血圧に対するカルシウムの降圧作用機序： 中枢・腎交感神経系の役割に関する研究

東京大学第四内科 教授 藤 田 敏 郎  
小 野 歩  
安 東 克 之  
伊 東 康  
下 澤 達 雄

## 目 的

多くの疫学的研究においてカルシウム (Ca) 摂取量と血圧との間には負の相関があることが示され、Caの降圧作用が古くから注目されてきた。しかし、臨床的にCa投与を行った研究では必ずしも降圧効果が示されていない場合もある。動物実験の結果を見ると、CaはDahl食塩感受性ラット・幼若高血圧自然発症ラット (SHR)・DOCA-食塩ラット・アンジオテンシンII-食塩ラットなどの食塩感受性高血圧モデルで著明な降圧作用を示すことが報告されている。すなわち、Caの降圧効果は食塩による高血圧に特異的で、食塩非感受性高血圧では降圧効果が弱いために臨床実験においては矛盾した成績を生じているものと考えられる。

ところで、責任研究者は、食塩負荷により血圧上昇をきたしやすい食塩感受性高血圧の原因が腎臓におけるナトリウム (Na) 排泄機能低下であり、更にこの腎Na排泄障害は腎の器質的変化によるものではなく、腎交感神経系の亢進が関係していることを報告してきた。また、食塩感受性高血圧モデルのDOCA-食塩高血圧ラットや幼若SHRにおいて、食塩負荷により視床下部と腎臓のnorepinephrine turnoverが亢進することから、中枢・腎交感神経系の異常を指摘してきた。更に最近、腎交感神経活動 (RSNA) を直接に測定することにより、動脈圧受容器反射の中樞特性を検討し、食塩を負荷したSHRにおいてRSNAの亢進と中樞特性の減弱を証明した。その結果、食塩負荷による腎交感神経系の亢進は中枢の異常に基づくものと考えられた。

責任研究者はCaの降圧効果は食塩高血圧に特異的であるのみでなく、食塩高血圧の発症維持に重要と考えられている交感神経機能亢進の正常化をも伴っていることを、アンジオテンシンII-食塩高血圧ラットを用い、血漿catecholamine上昇の抑制に基づき示した。SHRにおいて経口Ca投与はNa利尿を来たすことやDOCA-食塩高血圧ラットにおいてCa負荷を行なうと腎血流量が増加することが報告されているので、Caはとくに腎交感神経系に影響する可能性が推測される。そこで、この点について検討する目的で、食塩感受性動物である幼若SHRを対象として食塩ならびにCaの負荷を行ない、RSNAの変化を調べた。また、食塩は動脈圧受容器反射の中樞特性にも影響することが分かっているので、Caの中樞特性に対する影響についても検討を行なった。

## 方 法

実験動物の作成：5週齢の雄幼若SHR (Charles-River Japan) を購入し、一定の湿度 ( $60 \pm 5\%$ )、一定の温度 ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) 一定の明暗サイクル (午前6時から午後6時まで点灯) で1週間飼育した。その後、それぞれ正常食塩・正常Ca食 ( $0.66\% \text{NaCl} \cdot 1.17\% \text{Ca}$ ) 投与群、高食塩・正常Ca食 ( $8.00\% \text{NaCl} \cdot 1.17\% \text{Ca}$ ) 投与群、正常食塩・高Ca食 ( $0.66\% \text{NaCl} \cdot 4.07\% \text{Ca}$ ) 投与群、高食塩・高Ca食 ( $8.00\% \text{NaCl} \cdot 4.07\% \text{Ca}$ ) 投与群の4群に分け、4週間飼育した。食餌、飲料水 (水道水) は自由に摂取させた。4週間飼育後にまずエーテルで麻酔し、気道、動静脈にカテーテルを挿入し、*d*-tubocurarine chloride ( $0.1\text{mg}$  静脈内に初期投与後  $0.1\text{mg}/\text{h}$  で持続静注) で非動化し、halothaneで人工呼吸した (halothane濃度は手術時は $1.0 \sim 1.5\%$ 、実験時は $0.6 \sim 0.8\%$ とした)。体温はヒートプレートで $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。

動脈圧、心拍数、RSNAの測定：動脈圧は大腿動脈から腹部大動脈内に挿入したポリエチレンカテーテルにより測定し、平均血圧 (MAP) で表した。心拍数 (HR) は動脈圧パルスから算出した。左腎神経は左側腹部切開により後腹膜よりアプローチし、腎動脈近傍から活動電位を記録した。

実験プロトコール1 / MAP-RSNA関連、MAP-HR関連の比較：動脈圧受容器反射を調べる目的でsodium nitroprusside ( $1 \sim 30\mu\text{g}$ ) あるいは phenylephrine ( $1 \sim 30\mu\text{g}$ ) の静脈内投与でMAPを $50 \sim 230\text{mmHg}$ に変化させた。これらの薬剤は生理食塩水に溶解し、投与量は $100\mu\text{L}$ になるように調整した。それぞれの投与のコントロール期間は $5 \sim 10$ 分間とした。RSNAとHRのピーク値はMAPに相関した。単一のラットから得られた成績はKaleida Graph (Synergy Software) を用いて対数カーブに変換し、MAP-RSNA関連、MAP-HR関連を求めた。なお、RSNAは10秒ごとにintegrateしたものを扱い、MAPが $50\text{mmHg}$ 近傍の時に得られた最大レベル値に対する百分率で表した。HRは拍/分で表した。相関係数が $0.90$ 以下のものは除いた。得られた対数カーブからメディアンMAP ( $\text{MAP}_{50}$ )、最大ゲイン ( $G_{\text{max}}$ ) を算出した。 $\text{MAP}_{50}$ はRSNAあるいはHRのメディアンの位置のMAPで表し、対数カーブがシフトしているか否かを評価するために用いた。 $G_{\text{max}}$ は $\text{MAP}_{50}$ における対数カーブの傾き (正の値で示した) で表したが、これは動脈圧受容器反射活性が最大値を示すポイントである。またHR range、すなわち最大HRと最小HRの差も算出した。

実験プロトコール2 / 動脈神経電気刺激時のRSNAおよびHRの反射性変化：左動脈神経を上咽頭神経との交差部で確認し、電気刺激のための処置を行なった。電気刺激は1秒間の矩形波 ( $0.2\text{msec}$ ) で $0.5 \sim 10\text{V}$ 、 $25 \sim 100\text{Hz}$ 行なった。間隔を1秒と短くしたのは血圧変化によるRSNAおよびHRへの二次的な影響を最小にするためである。動脈神経は有髄線維と無髄線維からなるが、 $100\text{Hz}$ の場合は有髄線維のみ、 $25\text{Hz}$ の場合は有髄線維と無髄線維の両方を介した動脈圧受容器反射

と考えられている。刺激は20秒ないしはそれ以上の間隔をあけ32回繰り返した。RSNAおよびHRの反応はこれらの指標のパーセント減少率で表した。

統計：成績は平均値±標準誤差で表し、one-way ANOVA、Duncan法で検定した。p<0.05を有意差ありと判定した。

## 結 果

MAP、HR、RSNA基礎値：幼若SHRにおいては高食塩・正常Ca群でMAP、RSNA基礎値が正常食群に比較して有意の高値を示した（表1）。これに対して、高食塩・高Ca群では正常食塩・高Ca群と同様にMAP、RSNA基礎値は正常食群と変わりなかった。さらに、高食塩・高Ca群はMAP、RSNA基礎値が高食塩・正常Ca群に比べて有意に低値であった。したがって、Ca負荷は食塩負荷によって生じるMAPならびにRSNA増加を正常化した。なお、体重、HRは群間において有意の差異はなかった。

MAPとRSNAの関係：高食塩・正常Ca群では正常食群に比べてGmaxは有意に低く、MAP<sub>50</sub>は有意の高値であった（表2）。その結果、図1に示す様にカーブの傾きは緩やかになり、カーブは血圧値高値の方向にシフトした。一方、高食塩・高Ca群は、正常食塩・高Caと同様に、GmaxならびにMAP<sub>50</sub>は正常群と差異がなく、MAP-RSNA関連は有意に変化しなかった（図1）。さらに、高食塩・高Ca群では高食塩・正常Ca群に比較して、Gmaxは有意に高く、MAP<sub>50</sub>は有意の低値であった。

MAPとHRの関係：GmaxならびにMAP<sub>50</sub>の変化はRSNAと同様であった（表2、図2）。HR range、最大HR、最小HRは4群間で有意の差はなかった。MAP-RSNA関連、MAP-HR関連の成績は食塩負荷時の幼若SHRにおける動脈圧受容器反射の障害はCaを同時に負荷することによって防止できたことを示唆している。

動脈神経電気刺激時のRSNAおよびHRの反射性変化：動脈神経電気刺激は一過性の徐脈を伴うRSNAの抑制を生じる。100Hzにおいては高食塩・正常Ca群でRSNAの減少率は有意に抑制された（図3）。しかし、高食塩・高Ca群は、正常食塩・高Caと同様に、RSNAの減少率は正常群と差異がなく、高食塩・正常Ca群に比べると有意に増加していた。25Hzでも類似の傾向を示したが、有意差はなかった。HRの反射性変化には食塩あるいはCa負荷は有意の影響を示さなかった。

## 考 察

これらの成績より、高食塩は血圧上昇に伴い、動脈圧受容器反射の全般特性ならびに中枢特性を障害し、とくに有髄神経を介する経路が重要である可能性が確認された。さらに、高Ca食はこの食塩による高血圧の進展のみでなく腎神経活性の亢進をも改善することが明らかになった。また、高食塩食による動脈圧受容器反射の全般特性ならびに中枢特性障害も改善した。これらの結果はCa負荷が食塩高血圧における交感神経系亢進を改善し降圧をもたらすというこれまでの報告と一致している。責任研究者はアンジオテンシンII-食塩高血圧ラットにおいてCa負荷は降圧をもたらすが、この際血漿catecholamine上昇の抑制を伴うことを報告している。Peulerらは食塩負荷したDahl食塩感受性ラットにおいてCa負荷は動脈圧受容器反射の全般特性を改善することを示したが、中枢特性の重要性を指摘するには至らなかった。本研究では高Ca食の降圧作用を食塩との関係で明かにするとともに中枢神経系の関与を示唆した興味深い結果を得た。

表1.食塩あるいはCa負荷の体重、MAP、HR、RSNA基礎値への影響

指標	正常食	高食塩・正常Ca	高食塩・高Ca	正常食塩・高Ca
n	13	14	12	8
体重 (g)	254±7	242±3	233±3	240±8
MAP (mmHg)	120±3	142±4*	119±3*	119±4
HR (bpm)	335±11	340±19	322±10	356±9
RSNA(pulses/s)	177±14	336±26*	185±19*	148±28

\* p<0.01、正常食群と比較;+ p<0.01高食塩・正常Caと比較

表2.食塩あるいはCa負荷のMAP-RSNA関連、MAP-HR関連への影響

指標	正常食	高食塩・正常Ca	高食塩・高Ca	正常食塩・高Ca
n	7	10	10	6
MAP-RSNA関連				
MAP50 (mmHg)	145±7	196±13*	163±7*	158±5
Gmax (mmHg <sup>-1</sup> )	1.02±0.06	0.60±0.06*	0.95±0.12**	1.11±0.13
MAP-HR関連				
MAP50 (mmHg)	136±5	169±13*	126±7*	142±4
Gmax (mmHg <sup>-1</sup> )	1.07±0.12	0.44±0.12*	0.99±0.09**	0.89±0.05
HR range (bpm)	51±11	46±9	49±9	40±5
最大HR (bpm)	359±12	380±17	362±10	352±11
最小HR (bpm)	309±15	334±12	312±13	312±9

\* p<0.01、正常食群と比較;+ p<0.05 \*\* p<0.01高食塩・正常Caと比較

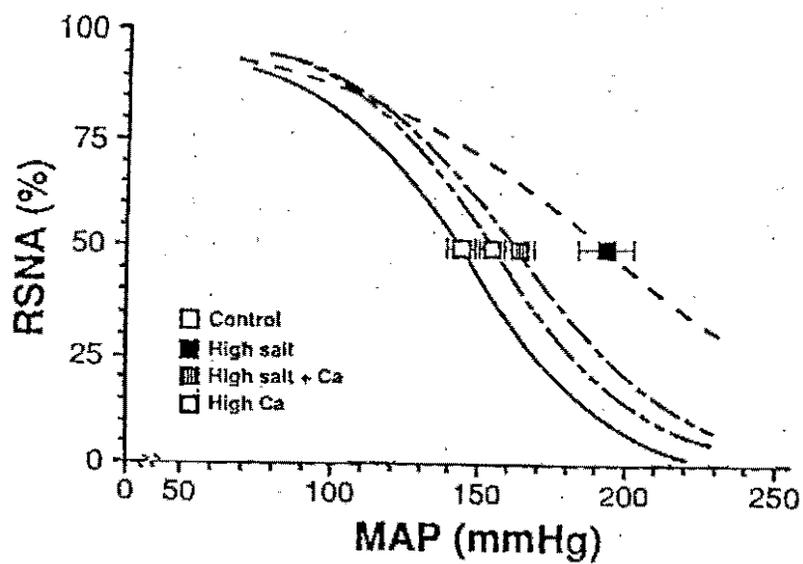


図1.食塩あるいはCa負荷のMAP-RSNA関連への影響

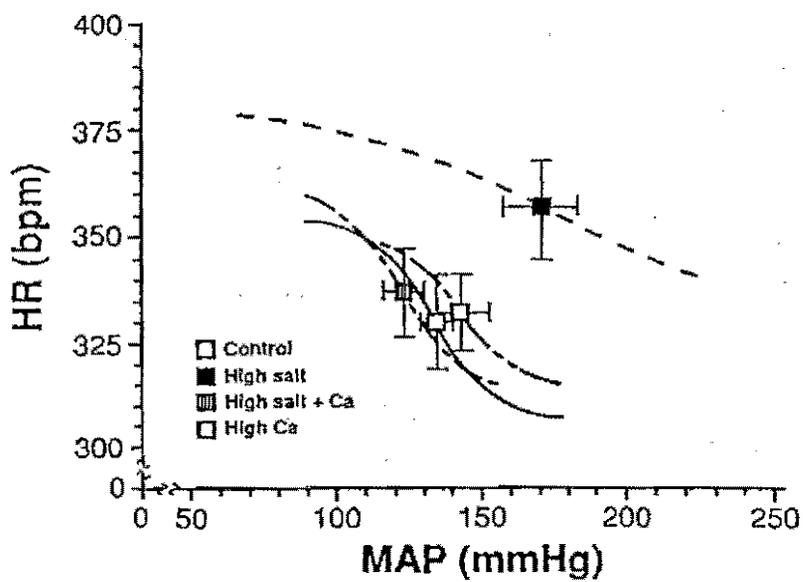


図2.食塩あるいはCa負荷のMAP-HRA関連への影響

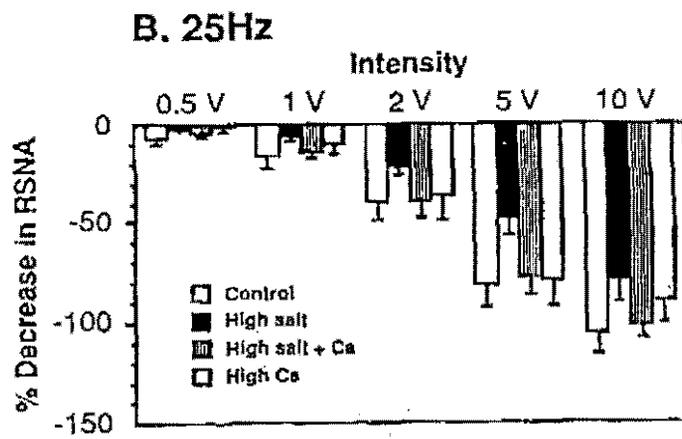
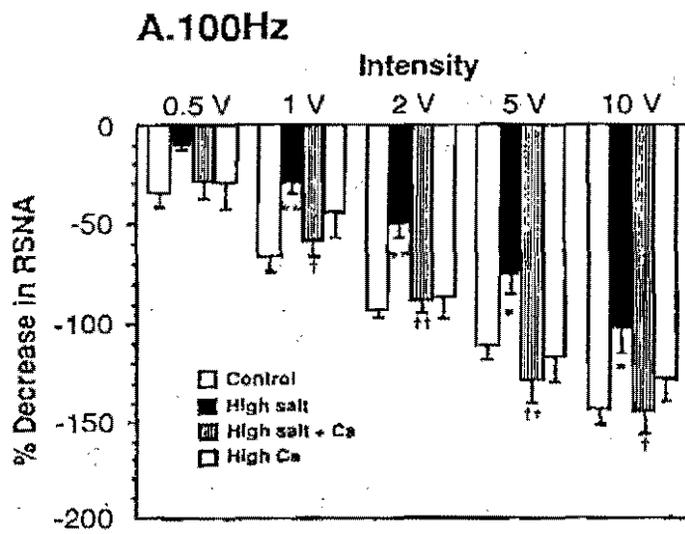


図3. 動脈神経電気刺激時のRSNAの反射性変化: \*  $p < 0.01$ 、正常食群と比較; \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  高食塩・正常Caと比較。