

カルシウム摂取と高血圧の研究

東京大学医学部老年病学

大内 厨 義

折 茂 肇

征来、ヒト本能性高血圧症の成因においては、ナトリウムの過剰摂取が注目されてきたが、カルシウム摂取との関連はほとんど注目されていなかった。しかし、最近、米国における栄養調査¹⁾によりカルシウム摂取量の少ない地域ほど高血圧者の頻度の高いことが明らかにされ、カルシウム代謝と高血圧の関連が示唆されている。しかし、その機序についてはほとんど解明されていない。カルシウムを静注すると血圧が上昇することは古くから知られている。経口摂取では降圧を起こすとされることから、このカルシウムの降圧の機序には何らかの体液性因子が関与する可能性があると考えられる。そこで本研究は、カルシウム摂取及びカルシウム代謝調節ホルモンと血圧調節との関連を臨床的、実験的に検討することを目的としている。

I. 臨床的検討

1) 方 法

東大病院老人科に入院した患者10例（男性1例、女性9例：72.9±2.2歳）につき、低カルシウム食（500mg/日）を1週間摂取させた後、炭酸カルシウムをカルシウムとして800mg/日を1週間投与した。この間、ナトリウムの摂取量は10g/日と一定にした上で、毎日定時刻（午前10時）に血圧を測定した。また、低カルシウム時及び高カルシウム時に、24時間非観血型血圧測定装置（日本コーリン製ABPM-630）を用いて1時間毎に血圧を測定し、カルシウム摂取の血圧日内変動に及ぼす影響も検討した。血圧日内変動の指標としては、24回の血圧測定値より、標準偏差値/平均血圧×100（%）を変動係数として求めたものを用いた。

2) 結 果

1. カルシウム負荷の血圧に及ぼす影響

低カルシウム、高カルシウムそれぞれの週の最後の3日間の血圧値の平均は $134 \pm 6.0 / 74.1 \pm 3.5 \text{mmHg}$ 、 $134.8 \pm 5.0 / 78.8 \pm 2.7 \text{mmHg}$ であり、カルシウムの負荷により有意な血圧の変動は起こらなかった。しかし、このうち本態性高血圧症を有する4例で血圧の変動をみると、 $159.3 \pm 1.0 / 87.3 \pm 3.7 \rightarrow 147.0 \pm 3.0 / 82.0 \pm 3.6 \text{mmHg}$ と収縮期圧は有意に ($P < 0.05$) 下降し、また拡張期圧も統計学的に有意でないが下降傾向を示した。

2. カルシウム負荷の血圧日内変動に及ぼす影響

ABPM-630による血圧測定値は、聴診法による測定値と極めて良好な相関を示した。カルシウム負荷前の収縮期圧変動係数は、 $11.6 \pm 1.9\%$ 拡張期圧変動係数は、 $13.5 \pm 3.2\%$ であり、カルシウム負荷後のそれらはそれぞれ 9.9 ± 0.7 、 $12.6 \pm 2.0\%$ であり、カルシウム負荷後に減少する傾向を示したが、統計的な有意差は得られなかった。

3. 血圧の変化とカルシウム代謝調節ホルモン

10例について、カルシウム負荷前後での副甲状腺ホルモン (PTH) の血中濃度の変化と血圧の変化を比較したが、血圧の変化とは相関しなかった。

3) 考 察

本研究の結果から、カルシウム負荷は正常血圧者の血圧に影響を与えないことが示された。しかし、本態性高血圧を有する症例ではカルシウムは1週間という短期の投与でも軽度の降圧作用を有することが示唆された。

Mc Carronら²⁾は、本態性高血圧患者にカルシウム $1 \text{g} / \text{日}$ を投与し、平均 3.8mmHg の血圧下降が起こることを報告しており、我々の結果と一致する成績であった。我々の成績ではカルシウムの降圧作業は収縮期圧について著明であり、拡張期圧は下降傾向を認めるものの統計学的な有意差は

得られなかった。これは本研究の対象となった症例が平均73歳という比較的高齢であり、収縮期高血圧を呈する例が多かったためと考えられる。

このカルシウムの降圧作用の機序は明らかにされていない。カルシウムの負荷は、血漿レニン活性、カテコラミンなど昇圧ホルモン系にほとんど影響を及ぼさないことが報告されており、ヒトにおいては、このような昇圧ホルモンに対する影響ではカルシウム負荷の降圧効果は説明できない。我々は、副甲状腺機能亢進症で高血圧合併例が多いこと³⁾またヒト及び高血圧モデル動物で副甲状腺ホルモンの血中濃度が高い⁴⁾⁵⁾、ことから、カルシウム負荷による血中副甲状腺ホルモン値の変動と血圧の変動とを比較したが明らかな関係を見出し得なかった。したがって、カルシウム負荷による降圧機序は副甲状腺ホルモン分泌とは直接の関係を持たないと考えられた。

カルシウム負荷が血圧の日内変動に如何なる影響を及ぼすかは極めて興味深い問題であるが、従来、この観点からの研究は全くみられない。我々の成績では、収縮期圧、拡張期圧とも変動係数が減少する傾向を示したが、例数が少ないため有意ではなかった。今後、例数を増してさらに検討を加える予定である。

II. 実験的検討

1) 目的

最近新しく発見されたカルシウム代謝調節ホルモンである Calcitonin gene-related peptide (CGRP)⁶⁾ は、強力な降圧作用を有するとされるが、高血圧動物における降圧作用およびその機序は解明されていない。カルシウム摂取による降圧と CGRP の関連を実験的に検討する第一歩として、この CGRP の降圧作用を Deoxycorticosterone (DOC)-salt (D-S) 高血圧ラットにおいて検討し、さらにその機序を培養血管平滑筋細胞 (SMC) を用いて検討した。

2) 方 法

実 験 1 : 6 週 齢 の 雄 ウ ィ ス タ ー ラ ッ ト の 左 腎 を 摘 出 し、DOC acetate 30mg/kg を 週 1 回 皮 下 注 し 1 % 食 塩 水 を 飲 用 水 と し て 投 与 す る こ と に よ り D-S 高 血 圧 を 作 製 し た。ゴマ油 1 ml/kg の 皮 下 注、水道水を投与したラットを対照として用いた。6 週後、左大腿動脈、右頸静脈にカテーテルを挿入し、翌日、覚醒下に動脈カテーテルより平均血圧(MBP)、心拍数(HR)をモニターし、CGRPの静脈内投与に対するMBP、HRの反応を測定し、nitroprusside(NP)の降圧作用と比較した。次いで indomethacin(IM) 5 mg/kg を 静 注 し た 後 に 同 量 の CGRP を 投 与 し、IM 投 与 前 の 反 応 と 比 較 し た。IM による内因性プロスタグランジン(PG)産生の抑制はアラキドン酸による降圧反応の抑制により確認した。

実 験 2 : ウ ィ ス タ ー ラ ッ ト 大 動 脈 由 来 の SMC を 用 い、CGRP の、cyclic AMP(cAMP)産生に及ぼす影響を検討した。直径3.5cmのplastic dishに植えconfluentになったSMCにCGRP (10^{-8} - 10^{-6} M) を 3-isobutyl-1-methylxanthine 10^{-4} M の 存 在 下 に 加 え 10 分 間 incubate 後、培養上清を捨て0.1N HClにてcAMPを抽出しRIAにてその濃度を測定した。抽出液の一部及び1N NaOHで可溶化したSMCの蛋白量はLowry法にて測定した。

3) 結 果

実 験 1 : MBPはD-S高血圧ラットで有意に高かった〔D-S 152 ± 7 (n=9), 対照 116 ± 3 mmHg (n=10)〕がHRには差がなかった。CGRP 0.37 - 3 nmol/kgは用量依存的にMBPを下げHRを増加させた。この反応は両群でほぼ同等であった(3 nmol/kg投与時 Δ MBP: D-S -39 ± 4 , 対照 -36 ± 4 mmHg; Δ HR: D-S $+154 \pm 14$, 対照 $+175 \pm 10$ bpm)。この作用はNPの約30-40倍強力であった。IM投与後でもCGRPの降圧作用は不変であった。

実 験 2 : CGRPは投与直後よりSMCのcAMP産生を増加させincubate

開始後10分で最高となった。このCGRPのcAMP産生増加は用量依存的であった〔basal: 6.0 ± 0.9 (n = 6), CGRP 10^{-6} M 104.6 ± 9.9 pmoles/mg蛋白 (n = 6)〕。一方、CGRPはSMCにおいてcGMPの産生を増加させなかった。

4) 考 案

本研究よりCGRPはNPに比べ約30-40倍強力な降圧作用を有し、また著しい心拍増加作用を有することが示された。CGRPのこの作用はインドメサシンで抑制されず、内因性PGの産生を介するものではないと考えられた。実験2の結果より、CGRPのSMCにおけるsecond messengerはcAMPであり、その降圧作用はcAMP産生によるものである可能性が示唆された。この実験結果をふまえて、現在、カルシウム摂取の降圧機序をCGRPとの関連から検討している。

文 献

- 1) McCarron, DA et al.: Blood pressure and nutrient intake in the United states. *Science* 224:1392-1398, 1984
- 2) McCarron, DA et al.: Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. *Ann.Intern.Med.*103:825-831, 1985
- 3) Brinton, GS et al.: Hypertension in primary hyperparathyroidism. The role of the renin angiotensin system. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*41:1025-1029, 1975
- 4) McCarron, DA et al.: Enhanced parathyroid function in essential hypertension: A homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension*2:162-168, 1980
- 5) Berthelot, A. et al: I.PTH and U.cAMP during mineralocorticoid hypertension in the rat. *Horm.Metab.Res.*10:83-84, 1978
- 6) Amara, SG et al.: Alternative RNA processing in calcitonin gene e

xpression generates mRNAs encoding different polypeptide products.

Nature 298:240-244,1982

正誤表(昭和62年度牛乳栄養学術研究会委託研究報告書)

頁	行	誤	正
目次 4	7	大内厨義	大内尉義
5	↑ 4	1-HDL ₃	HDL ₃
9	5	前例	全例
15	10	TDL	TPL
15	5	Studenttest	Student t test
19	11	Iong life	long life
19	↑ 6	4 日	4 W
19	↑ 4	4 日	4 W
21	2	カルシュウム	カルシウム
31	14	有有	有意
38	1	表 1	表 1
39	↑ 8	対象	表 1 対象
40	8	酸素法	酵素法
40	↑ 15	体位	表 2 体位
41	4	血圧	表 3 血圧
41	↑ 11	血清脂質	表 4 血清脂質
42	2	TC 120 mg	TG 120 mg
42	8	異常値出現頻度	表 5 異常値出現頻度
42	表中	TC ≤ 120	TG ≤ 120
42	↑ 7	高脂肪血症群	高脂血症群
43	1	食事調査	表 6 食事調査
45	3	児童つき	児童につき
51	図 3 横軸の値		51 52 62 年(昭和)
60	8	カルシュウム	カルシウム
63	7	1, 360	1, 360
66	↑ 6	yutani	Yutani

73	↑ 4	geometricmern	geometric mean
97	図下		図1 性・年齢別牛乳飲用習慣
98	図下		図2 血清総コレステロール値 の分布
99	図下		図3 HDLコレステロール値 の分布
100	図下		図4 最大血圧の分布
101	図下		図5 最小血圧の分布
113	表2中	W	ω
121	13	ニューゴダ	ニューゴダ
149	12	グルコース・インスリン	グルコース、インスリン
170	3	大内尉義	大内尉義
171	↑ 2	作業	作用
174	↑ 1	ef al	et al
174	↑ 1	e	トル
175	1	xpression	expression