

カルシウム負荷による降圧効果の検討

～牛乳の血圧調節への影響～

慶應義塾大学医学部内科教授

猿田亨男

経口カルシウム投与の高血压発症予防、腎障害進展抑制効果

【目的】

私どもは本態性高血压の疾患モデルである高血压自然発症ラットにおいて牛乳が高血压の発症を予防できること、また、この効果の一部がカルシウムによることを既に明らかにした。今回、腎実質性高血压のモデルにおいてカルシウムの高血压の予防効果、並びに腎障害進展抑制効果の有無について検討した。

【対象および方法】

7週齢のウィスター京都ラットに、アドリアマイシン2 mg/kgの静注を2回、片腎摘後、Deoxycorticosterone Acetate (以下DOCA) 50mg/kgを週2回投与し続け、腎実質性高血压のモデルを作製した。これらを4群に分け、第1群に炭酸カルシウム6 g/kg/dの投与を(Ca群)、第2群にアルミゲル6 g/kg/dの投与を(Al群)行なった。第3群はヒドララジン50mg/lの飲料水にて飼育し(HYD群)、第4群は常食を与えた。これらにおいて血圧の変化、血圧関連代謝因子及び腎障害の進展度を検討した(図①)。

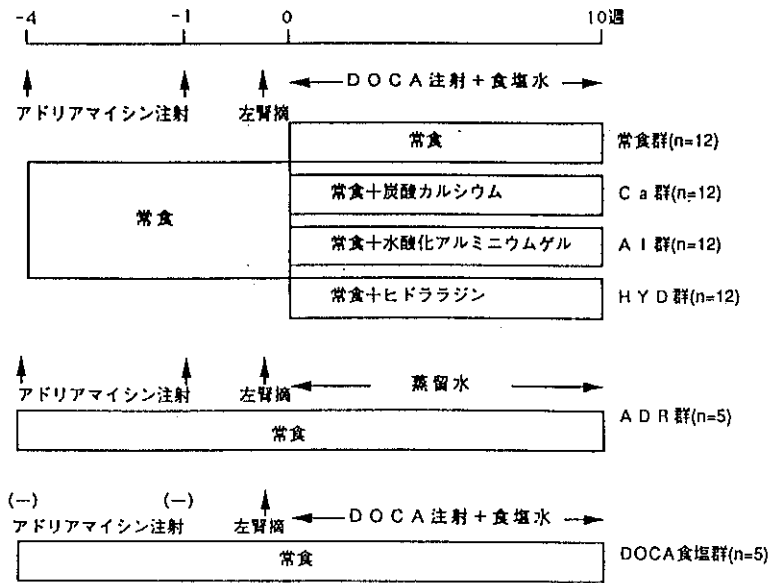
【結果】

<1> 血圧の変化

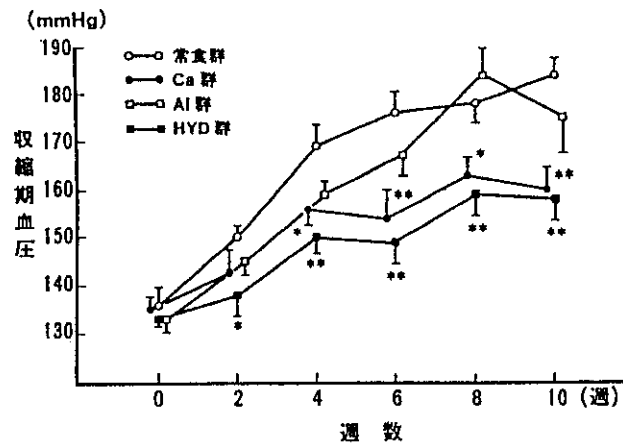
DOCA食塩高血压アドリアマイシン腎症ラットに常食のみを与えた場合、10週齢で 184 ± 4 mmHgと高血压を発症した。Ca群とHYD群では有意に降圧が認められた。一方、Al群では有意な降圧は認められなかった(図②)。

<2> 代謝因子の変化

体重、尿量、尿中ナトリウム、カリウム排泄量は各群に有意差を認めなかった。



図① 実験操作の概要(I). DOCA食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットにおける実験の時間経過を示す。アドリアマイシンの静注は-4週および-1週に施行し、2回目のアドリアマイシン静注後に左腎摘を行った。第0週より第10週までDOCAの腹腔内注射および食塩水の投与を行った。この間、Ca群、Al群、HYD群では、それぞれ炭酸カルシウム、水酸化アルミニウムゲル、塩酸ヒドララジンを食餌ないし飲水中に混入し投与した。

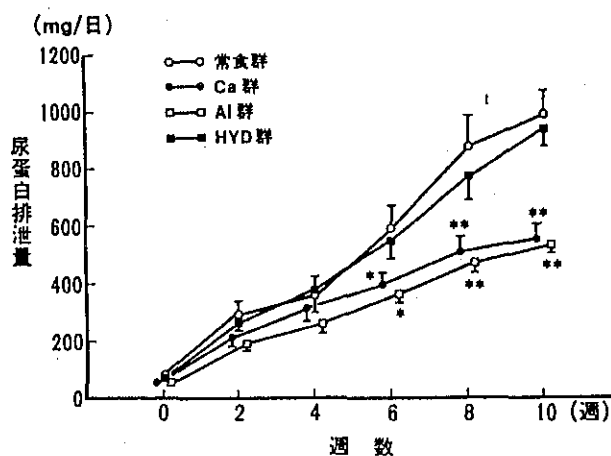


図② DOCA食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットの血圧に対するカルシウム(Ca)、アルミニウムゲル(Al)、ヒドララジン(HYD)投与の影響。*、**は常食群と比較して各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$ の有意差があることを示す。

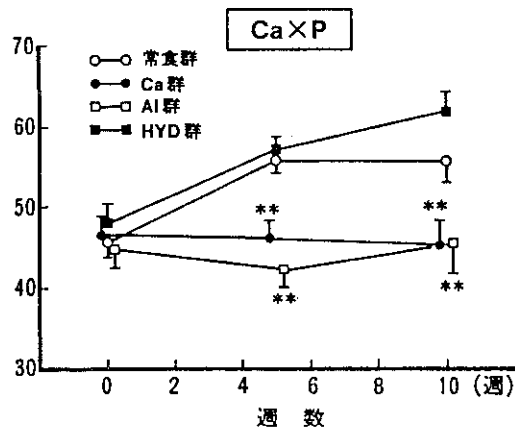
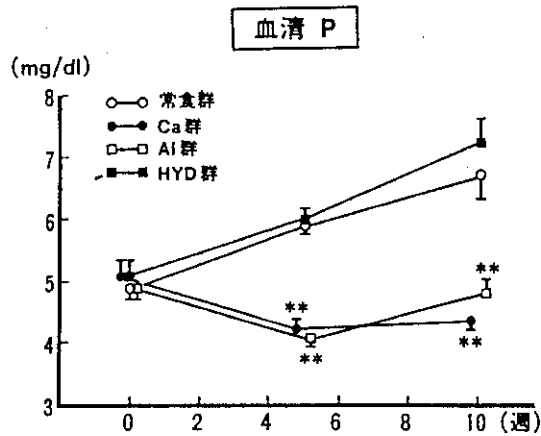
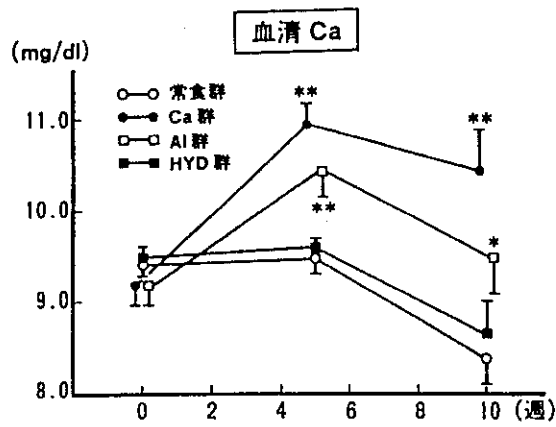
尿蛋白排泄量はCa群、Al群で第6週以降常食群に比して有意な減少を認めた(図3)。血清ナトリウム、カリウムは各群間で有意差はなかった。Ca群、Al群で血清カルシウムは有意に高値を示し、リンおよびカルシウムーリン積は有意に低値を示した(図4)。尿素窒素、クレアチニン、総コレステロールはCa群、Al群で有意に低値を示した。ヘマトクリット、血清総蛋白はCa群、Al群で有意に高値を示した(表I、表II)。

<3> 腎機能の変化

腎血漿流量、糸球体濾過率ともCa群、Al群で常食群に比し有意に改善が認められた。腎の病理所見は常食群では巣状糸球体硬化Focal Glomerulosclerosis (FGS) であり、各群の変化を半定量的に検討するため Raij 等の方法により、FGSScoreを算出した。このFGS ScoreはCa群、Al群で常食群に比し有意に改善が認められた(表III)。



図③ DOCA食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットの尿蛋白排泄量に対するカルシウム(Ca)、アルミニウムゲル(Al)、ヒドララジン(HYD)投与の影響。*,**は常食群と比較して各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$ の有意差があることを示す。



図④ DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットの血清カルシウム (Ca), リン (P) 濃度および血清カルシウム-リン積 (Ca x P) に対するカルシウム (Ca), アルミニウムゲル (Al), ヒドララジン (HYD) 投与の影響. *, **は常食群と比較して各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$ の有意差があることを示す.

表 I DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットの血清電解質および腎機能に対するカルシウム (Ca), アルミニウムゲル (Al), ヒドララジン (HYD) 投与の影響

	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
常食群	144.3±2.2	4.2±0.2	24.5±1.5	1.5±0.2
Ca 群	143.0±2.6	4.0±0.2	17.5±1.5**	0.9±0.1**
Al 群	141.0±1.1	4.0±0.1	17.0±1.2**	1.0±0.1**
HYD 群	142.2±2.6	3.8±0.2	23.7±0.9	1.4±0.1

*, ** は常食群と比較して各々 p<0.05, p<0.01 の有意差があることを示す

Na: ナトリウム, K: カリウム, BUN: 尿素窒素, Cr: 血清クレアチニン

表 II DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットのヘマトクリット (Hct), 血清総蛋白 (TP), 総コレステロール (TC), 血漿レニン活性 (PRA) に対するカルシウム (Ca), アルミニウムゲル (Al), ヒドララジン (HYD) 投与の影響

	Hct (%)	TP (g/dl)	TC (mg/dl)	PRA (ng/ml/hr)
常食群	37.3±1.5	5.6±0.2	251±27	0.18±0.03
Ca 群	42.7±1.0*	6.2±0.1*	174±16*	0.25±0.03
Al 群	42.2±0.9*	6.2±0.1*	177±18*	0.23±0.03
HYD 群	37.5±1.6	5.7±0.1	250±27	0.18±0.03

* はADR群と比較して p<0.05 の有意差があることを示す

表 III DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットの腎機能および組織所見 (FGS score) に対するカルシウム (Ca), アルミニウムゲル (Al), ヒドララジン (HYD) 投与の影響

	GFR (ml/min/g · kidney · wt)	RPF (ml/min/g · kidney · wt)	FGS score
常食群	0.136±0.007	0.550±0.045	101.8±5.0
Ca 群	0.299±0.017**	1.515±0.128**	62.3±5.7**
Al 群	0.264±0.013**	1.381±0.147**	65.8±7.0**
HYD 群	0.157±0.012	0.666±0.057	95.0±6.5

** は常食群と比較して p<0.01 の有意差があることを示す

GFR: 糸球体濾過率, RPF: 腎血漿流量

【考察】

経口カルシウムの投与により、DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットにおいて血圧上昇の抑制を認め、さらに機能的にも形態的にも腎障害の進展の抑制効果が認められた。

経口カルシウム投与の降圧機序として、従来、血管反応性の変化、神経系への作用、液性因子への作用、代謝への影響などが指摘されている。これらのものの中に Lau 等はリンの低下作用を指摘しているが、リンの低下を認めた A1 群では十分な降圧効果が得られなかった。従って今回のモデルではカルシウムのリンの低下作用を介さない降圧機序の重要性が示唆された。

一方、腎障害進展の抑制効果に関しては HYD 群では Ca 群と同等の降圧をしたにもかかわらず、認められなかった。また、A1 投与群では十分な降圧が得られないにもかかわらず良好な腎障害抑制効果を認めた。従って、DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットにおける腎障害進展の抑制には高血圧の発症と共に認められるカルシウム・リンの代謝異常を是正することが重要であると考えられた。

今後、DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットにおいて認められた経口カルシウムの高血圧の予防効果並びに腎障害の進展も抑制効果に機序つきカルシウム・リン代謝の面からの詳細な検討が必要と考えられた。さらに DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラット以外のモデルや臨床での検討の必要性が示唆された。

【結論】

DOCA 食塩高血圧アドリアマイシン腎症ラットにおいて、経口カルシウムの投与により血圧上昇が抑制され、腎障害の進展も抑制された。アルミゲルの投与では腎障害の進展は抑制されたが高血圧の抑制効果は認められなかった。さらに、ヒドララジンによる降圧では腎障害の進展に対する抑制効果は見られなかった。