

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腎臓内分泌代謝科教授 猿田享男

3年間の総括

3年間の研究を通して本態性高血圧症の成因におけるカルシウム代謝異常の重要性を検討するとともに、経口カルシウム投与の有用性を臨床的、実験的研究において明らかにした。最近、我々は遺伝歴が濃厚で心血管障害等の合併症のHigh Riskと考えられる本態性高血圧症にはカルシウム代謝異常、食塩感受性の亢進、インスリン感受性の低下等の代謝異常を合併することを明らかにした。これらにおける牛乳の予防効果は今後検討すべき課題であると考えられた。

具体的には以下の項目について検討した。

- 1) 本態性高血圧症における牛乳摂取量と脂質代謝との関連
- 2) 高血圧自然発症ラットにおける食塩感受性とカルシウム代謝異常との関連
- 3) 経口カルシウム投与の高血圧発症予防、腎障害進展抑制効果

【目的】

本態性高血圧患者およびその遺伝性疾患モデルである高血圧自然発症ラット（SHR）を対象として以下の検討を行った。まず、本態性高血圧患者においては牛乳摂取量に関するアンケート調査を行い、牛乳摂取の高血圧治療における脂質代謝に及ぼす好影響について検討を加えた。次にSHRを用いてカルシウムの降圧作用を食塩感受性との関連において検討した。さらに経口カルシウム投与の合併症の進展抑制効果についても検討した。

【対象および方法】

1) 本態性高血圧症における牛乳摂取量と脂質代謝との関連

内科外来通院中の高血圧患者120例を対象とし、食事アンケート調査を実施した。有効回答者の中で牛乳の摂取量が多いもの (High Milk、以下HM群) 16名と少ないもの16名 (Low Milk、以下LM群) について、栄養学的、臨床的検討を行った。

2) SHRにおける食塩感受性とカルシウム代謝異常との関連

4週齢のSHRを低カルシウム食と正カルシウム食にわけ、飲水を脱イオン水または食塩水として3週間飼育した。計4群 (各群n=6) について細胞レベルを含めたカルシウム代謝異常について検討した。更にペントバルビタール麻酔下でノルエピネフリンの投与下の全身の昇圧反応性、腸管膜床の灌流実験を行い血管反応性についても検討した。

3) 経口カルシウム投与の高血圧発症予防、腎障害進展抑制効果

7週齢のウィスター京都ラットに、アドリアマイシン2mg/kgの静注を2回、片腎摘後Dexycorticoesterone Acetate (以下DOCA) を投与し続け、腎実質性高血圧のモデルを作製した。これらを4群に分け、それぞれに炭酸カルシウム (Ca群)、アルミゲル (Al群)、ヒドララジン (HYD群)、常食を与えた。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。

【結 果】

1) 本態性高血圧患者における牛乳摂取量と食事および脂質代謝異常との関係

平均年齢はHM群 59 ± 3 歳、LM群 56 ± 3 歳、男女比はHM群で12:4、LM群で11:5であった。血圧のレベルは収縮期血圧においてはHM群はLM群よりも有意に高く (143 ± 2 vs 136 ± 2 mmHg、 $p < 0.05$)、拡張期血圧には有意差は認めず (85 ± 2 vs 87 ± 3 mmHg)、脈拍数はHM群はLM群より有意に少なかった (65 ± 3 vs 73 ± 3 /min)。降圧薬の選択についてはHM群はLM群よりも少ない傾向を示した。HM群では副食における肉料理の摂取および間食における菓子類の摂取量が有意に高値を示した。ところが、血清脂質に関してはHM群では総コレステロール (189 ± 7 vs 206 ± 10 mg/dl) および中性脂肪 (127 ± 14 vs 213 ± 46 、 $p = 0.08$) とともに低値の傾向を認めた。一方、高脂血症に対する治療を受けている患者がHM群はなかったが、LM群には3

例に認めた。牛乳摂取時の胃腸障害を検討したところ、HM群2例、LM群10例であった。

2) SHRにおける食塩およびカルシウム摂取量の血圧上昇における関与

低Ca群では食塩負荷2週目より収縮期血圧は上昇し、心拍数は増加した。Ca摂取量の如何にかかわらず、食塩負荷群では脱イオン水群に比べ尿中Na排泄量とCa排泄量の増加を認めた。血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度は食塩負荷で有意に低下した。ノルエピネフリンは食塩負荷で有意に増加した。イオン化Caは低Ca群で食塩負荷を行った場合においてのみ有意な低下を示した。トロンビン刺激時の細胞内Caは低Ca群で食塩負荷を行った場合においてのみ有意な増加を示した。低Ca群で食塩負荷を行うと全身の昇圧反応性および腸管膜床の血管反応性は亢進していた。

3) 経口カルシウム投与の高血圧発症予防、腎障害進展抑制効果

DOCA食塩高血圧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週齢で高血圧を発症し、Ca群とHYD群では有意に降圧が認められた。尿蛋白排泄量はCa群、Al群で有意な減少を認めた。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。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。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 Glomerulo-sclerosis であり、各群の変化をFGS Scoreにより算出した。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。

【考 案】

1) 外来高血圧患者を対象とした食事調査において牛乳の摂取量の多いものと少ないものを選別し検討した。牛乳摂取量が多いものでは肉料理、菓子類の摂取が豊富であるにもかかわらず、血清脂質が低値を示した。一方、牛乳摂取量が少ないものでは高脂血症の合併が多く、一部に牛乳不耐症を含んでいるため、遺伝素因の関与が示唆された。

2) 幼若期のSHRを対象として食塩負荷による血圧の上昇が低Ca群においてのみ

認められることを示した。また、低Ca食に食塩を負荷した際に全身性にカルシウム関連因子が影響を受けることを明らかにした。細胞レベルではトロンビン刺激時の細胞内カルシウムの増加が、低Ca群食塩負荷で亢進し、昇圧反応性の亢進に一部寄与することが示唆された。

3) 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。腎障害の進展の抑制においてカルシウム・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。

【結 論】

1) 外来通院中の本態性高血圧症から牛乳摂取量の多い群と少ない群に分けて、食事および生化学検査との関連を検討した。牛乳摂取量の多いものでは肉料理、菓子類の摂取が多いにもかかわらず、脂質代謝は良好に維持されていることが明らかになった。

2) 幼若SHRを対象に低Ca食、食塩負荷を行うと食塩感受性が明らかになり、全身性および細胞レベルにおいてカルシウム代謝異常が増強することを示した。これらの変化は高血圧素因を有する若年正常血圧者における検討と同様であり、食塩感受性とCa代謝との遺伝的関連を示唆するものと考えられた。

3) 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。

表 I 本態性高血圧症における牛乳摂取と食事、生化学検査

	H M群 (n = 16)	L M群 (n = 16)
年齢 (歳)	56 ± 3	56 ± 3
血圧		
収縮期 (mmHg)	143 ± 2	136 ± 2*
拡張期 (mmHg)	87 ± 3	85 ± 2
脈拍数 (/min)	73 ± 3	65 ± 3*
降圧薬の種類	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.2
食事調査		
主食		
米	1.8 ± 0.3	1.9 ± 0.2
パン	0.40 ± 0.15	0.19 ± 0.09
副食		
肉料理	1.6 ± 0.2	1.0 ± 0.2*
魚料理	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.2
食塩摂取量	9.7 ± 0.5	9.6 ± 0.4
菓子類	1.2 ± 0.2	0.3 ± 0.2**
アルコール (g/d)	154 ± 36	233 ± 57
喫煙 (本/d)	3.6 ± 1.8	4.7 ± 2.3
生化学検査		
Na (mEq/l)	141.7 ± 0.4	141.3 ± 0.3
K (mEq/l)	4.2 ± 0.1	4.3 ± 0.1
Ca (mg/dl)	9.2 ± 0.1	9.2 ± 0.1
血糖 (mg/dl)	109 ± 9	105 ± 4
総コレステロール (mg/dl)	189 ± 7	205 ± 10
中性脂肪 (mg/dl)	127 ± 14	213 ± 46 (p=0.08)
血漿レニン活性 (ng/ml/hr)	2.1 ± 0.6	1.6 ± 0.6

Mean ± SEM.

* p < 0.05

** p < 0.01

表 II カルシウム制限の血清電解質・腎機能に対する影響

	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mg/dl)	IP (mg/dl)	CRTNN (mg/dl)
1.0% Ca + 脱イオン水	135 ± 1	5.3 ± 0.2	7.9 ± 0.3	5.5 ± 0.3	0.7 ± 0.1
1.0% Ca + 食塩水	139 ± 1	5.1 ± 0.2	7.8 ± 0.4	5.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1
0.2% Ca + 脱イオン水	138 ± 1	5.4 ± 0.2	7.8 ± 0.6	5.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1
0.2% Ca + 食塩水	141 ± 1	5.3 ± 0.1	7.6 ± 0.4	5.6 ± 0.3	0.7 ± 0.1

表Ⅲ カルシウム制限の諸ホルモンに対する影響

	PRA (ng/ml/hr)	PAC (pg/ml)	E (ng/ml)	NE (ng/ml)
1.0%Ca +脱イオン水	5.6±1.3	385±20	0.33±0.05	0.50±0.11
1.0%Ca +食塩水	0.6±0.2**	71±9**	0.38±0.04	0.65±0.10*
0.2%Ca +脱イオン水	4.8±1.0	374±14	0.32±0.05	0.47±0.11
0.2%Ca +食塩水	0.6±0.2**	96±25**	0.37±0.04	0.67±0.14*

* p<0.05 ** p<0.01 vs 1.0%Ca+脱イオン水 mean±SE

表Ⅳ 低カルシウム食、食塩負荷によるカルシウム関連因子の変化

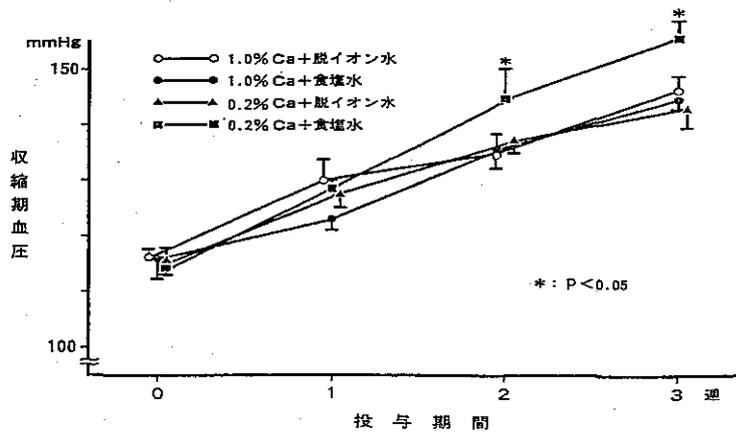
① 食塩負荷した際の摂取カルシウム量による細胞内カルシウムの変化

	低Ca食	正Ca食
基礎値(nM)	112	90
トロンピン刺激時(nM)	720	650

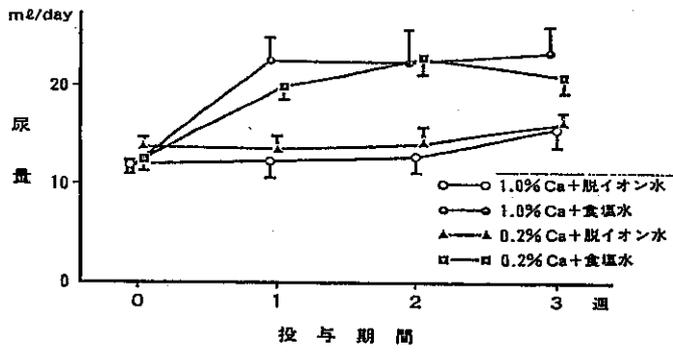
② 低Ca食下で食塩を負荷した際のカルシウム関連因子の変化

	脱イオン水	食塩負荷
イオン化Ca(mEq/l)	2.42	2.28
intact PTH	162	198
1,25(OH) ₂ VitD	76	92

図⑩ 食塩負荷時のカルシウム制限による血圧の変化



図② 食塩負荷時のカルシウム制限による尿量，尿中ナトリウム排泄量の変化



図③ 食塩負荷時の全身昇圧反応性及びカルシウム制限の影響

