

動脈硬化，高血圧と食塩

Arteriosclerosis, hypertensive and sodium chloride

渡 辺 敦 光

Hiromitsu WATANABE

広島市南区霞 1-2-3 広大原医研
Research Institute for Nuclear Medicine and
Biology, Hiroshima University, Kasumi 1-2-3
Minami - Ku, Hiroshima, 734, JAPAN

筑 豊 博 物 第 29 号 (昭和59年12月) 別 刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA No. 29

December 1984

動脈硬化，高血圧と食塩

Arteriosclerosis, hypertensive and sodium chloride

広島市南区霞 1-2-3 広大原医研

Research Institute for Nuclear Medicine and
Biology, Hiroshima University, Kasumi 1-2-3
Minami-ku, Hiroshima, 734, JAPAN

渡 辺 敦 光

Hiromitsu WATANABE

はじめに

我が国では昭和20年より昭和55年までの死亡の第1位は脳卒中で、その発生要因は高血圧である事が知られています。その高血圧対策に対し多くの研究者が日夜研究を続けていて、癌の問題と同様、重要な課題と考えられています。最近私達はひよんな事から血管に動脈硬化症を生じるラットのモデルが出来ましたので、今回はこの結果について述べ、さらにいろいろのモデルについて説明を加えたいと思います。

1. 放射線の効果

私達は以前からX線をラット胃部に照射し、胃痛や胃の粘膜が腸の粘膜に分化する腸上皮化生を誘発して来ました。この様な動物の血管を詳細に調べてみますとフィブリンの沈着を伴う動脈炎(fibrinoid necrosis)、一種の動脈硬化が生じている事がわかりました。ラットの全身に1Gy(このGyはグレイ gray と呼ばれ1975年に国際度量衡総会で採択された新しい放射能の国際単位です。国際単位系SI単位として吸収線量の単位です。1Gy = 100ラド(rad)です)で以下Gyで表現して行きます。最近の放射線生物学の仕事にはこの表現が使用され始めました。ゆえにX線を1週間間隔で4回合計4Gyを照射します。しかし、動脈炎は雄や雌いずれの場合にも生じませんでした。又、5Gyを連日6日間、合計30Gyを胃部に照射した動物にも動脈炎は生じませんでした。しかしながら1回分割線量を10Gy

にし3日間隔で2回、合計20Gyを照射しますと、1年後に28%の動脈炎が生じました。また、10GyのX線を2日間隔で3回、合計30Gyをラットの胃部に照射しますと56%の動物に動脈炎が出現します。更に1回分割線量を15Gyにし、3日間隔にしますと発生率は43%で、10Gyを3回照射の動物と大差がありませんでしたが、しかし、より早く動脈炎が生じました。分割線量を20Gyにし、1週間間隔で胃部に2回照射しますと、約60%に病変が増加しました。この場合、いずれの場合にも胃部の血管にのみ生じ、他の臓器には動脈炎は生じませんでした。

以上の結果から、低線量を照射しても動脈炎は生じませんが、10Gy以上を照射しますと病変が生じ、線量を増す事により動脈炎の頻度並びに潜伏期間が短くなる事を示しています。

1895年にレントゲンによりX線が発見されて以来、多くの病気の治療に多量のX線が用いられて来ました。胃潰瘍の治療をX線で行いますと一時的に潰瘍は良くなりますが、又しばらくすると放射線による潰瘍が生じました。ニキビの治療のためX線照射を顔面に受けると、その後10~20年後に甲状腺の癌が生じました。この様にX線に対する後障害としての癌の誘発は明らかです。

1940年にはラジウムを食道癌の治療のために用い、その患者は動脈の穿孔により出血した事が始めて報告されています。その後放射線を用いた治療で動脈破壊が多く報告されて

います。食道癌の患者で5例中4例の患者がコバルト照射の治療を受けていて41日から47日目に5,000 R (レントゲン) を照射されて死亡しています。頸部にX線照射、コバルト照射またはラジウム照射を受けた6人の患者は動脈破壊が生じました。また、動脈炎も生じている事が病理組織の検索で明らかになっています。照射による血管の病変は実験動物でも報告されています。犬の腹部大動脈にX線を照射して48週間目に大動脈硬化症が出現しました。大量に放射線を受けた動物の方が、少量よりも効果があるようです。4Gyの照射を受けたマウスにも血管の変化は生じるようです。この様に種々の照射を行う事により動脈に変化が生じ、動脈炎や動脈硬化が出現するようです。その機構についてはまだ不明です。

2. 遺伝的要因

ユーゴスラビア、ギリシャ、アメリカ合衆国の白人は高血圧の頻度は低い方に属しています。ついで日本、イタリア、フィンランドが同程度の所に位置し、オランダ、南ナイジェリアは高く、アメリカ合衆国の黒人集団でも血圧が高い事が知られています。

我が国の高血圧について詳しく述べますと、年齢と共に高くなり、男性は女性に比べて一般に高く、高血圧者の出現頻度は30才代の男性で8.8%、女性2.8%となり、加齢とともに高血圧の頻度も上昇します。また、男性は女性に比べて高血圧の割合は高いが、60才、70才以上では男女差が少なくなります。男性全体の頻度は20%で女性全体では17%を占めているようです。

その一つの原因として遺伝的な事が知られています。家族の間で調べてみますと、兄弟、姉妹間、親子の間に有意に相関がある事がわかっています。親子の間に血圧の相関は2才以上の子供との間のみならず、生後1カ月の乳児の間でも認められています。双生児は良

く遺伝の研究に利用されています。遺伝的要因はまったく同じで環境のみが変化を受ける1卵生双生児の場合と、遺伝、環境が共に異なる2卵生双生児の比較から血圧は約60%が遺伝する事が明らかになりました。更に養父母と養子の間、実子と養子との間を調べる事により、生活環境がどのように影響しているかがわかるはずですが、このような調査では共通の家庭生活環境は遺伝に比べて血圧に影響するという確証は少ないようです。

人に対して遺伝的な調査を行う事は大変困難ですが、京都大学の岡本教授によりラットの血圧の高い個体の選択交配により確立された自然発生を起す高血圧ラット (Spontaneous hypertensive rat SHR) モデルが開発され、高血圧の発生機序が遺伝に関係ある事が明らかとなりました。更に最近ではSHRから典型的な高血圧性血管障害や、脳卒中をほとんど100%発症するSHR SP ラットが分離され、これらラットは脳血栓症、動脈硬化症、心筋硬塞症など多発する事から、高血圧に関連するこれらの病気が遺伝をベースにしている可能性を示しています。

私達もいろいろな系統のラット (ラットにもいろいろな系統があり、その系統により種々の物質に対し感受性が異なります) を使用し、胃部にX線を10Gy、3日間隔で合計20Gy照射して、6カ月後に動物を屠殺し胃の粘膜下の小動脈を観察しました。前述したSHRラットを使用した場合では動脈炎が半数に、SDラットでは少数例に生じました。しかしながら、SHRの対照のウイスターキョウトという系統のラット、F-344系統ラット、ウイスタールイスラットやウイスターラットには動脈炎は生じませんでした。もちろん無処置の動物にはSHRを含めてまったく6カ月までに生じませんでした。以上の結果は、放射線による動脈炎の発生にも系統差がある事が判明しました。すなわち、いろいろな系統をいろいろな民族と考えますと、同じ処理を行

った高血圧の発症が民族の差がある事とよく一致するようであります。

さらに SHR ラットのみならず、外国でも遺伝的高血圧ラットの開発が行われて来ています。現在 SHR、SHR SP を含めて高血圧を自然発症する 7 つの系のラットが確立されています。ラットのみならずマウスでも同様な系が存在するようです。このような動物を使用し高血圧に関与する遺伝子数が明らかになって来ています。例えばニュージーランドの遺伝性高血圧ラット (GH) では高血圧を決める遺伝子数 (n) は 5 以上、Dahl 食塩感受性ラット (DS) では $n = 2 \sim 4$ 、SHR や SHR-SP では 3~5 個の遺伝子が関与しているようです。このようにラットの場合 2~5 個の高血圧を決める遺伝子が関与し、高血圧を発症させているようです。これら動物実験の結果や人の疫学的調査により複数の遺伝子が集まり、ある閾値を越えた場合に高血圧が発症するという考え方が現在受け入れられているようです。

3. 食塩の影響

前述しました遺伝性高血圧ラットでは食塩に対し感受性の強い系統 DS では食塩を与えた時のみ高血圧が生じます。また、人の場合でも食塩摂取と高血圧との関係が考えられています。そこで私達の X 線誘発される動脈炎の系に食塩を与えてみました。

面白いことに X 線照射後すぐに 10% の食塩食を与えて動物を飼育しますと、4 カ月目から動脈硬化が生じます。処理後 7 カ月頃までに大部分の動物に肉眼的にもはっきりわかるような動脈の変化が生じました。血管はアズキ色で、大きさは正常な動脈に比べて数十倍から百倍以上にもなり、貧血が生じます。病気がひどい場合には腸間膜の動脈という動脈はすべて病変が生じますし、もっとひどい時は動脈瘤破裂を起し、腹腔内に出血し死亡しました。

一般的に脂肪食を動物に投与しますと、高血圧や動脈硬化症が生じることが知られていますが、私達のモデルの血清成分を検べてみますと、脂肪を与えないにもかかわらず総脂肪、総コレステロールや β リポ蛋白という成分が増加していました。食塩を投与したのに脂肪の変化が生じるその原因は不明ですが、大変興味ある事実です。胃部に照射していますので肝臓にもあたっていると考えられます。肝臓には脂肪の代謝を行う多くの酵素が存在します。X 線照射により肝臓のこれらの酵素が合成されなくなり、脂肪の分解が起らなくなり、血中の脂肪の濃度が増加したのかも知れません。血中の脂肪の増加は食塩食のみを与えた動物や X 線のみ動物では生じませんでしたし、血管の変化の強いものほど、脂肪の濃度が増加する傾向にあったことから、この現象は X 線照射を行い食塩食を与えた動物のみに生じる変化と考えています。

組織学的にこのような病変を観察しますと、正常な動物の動脈は内膜と中膜、中膜と外膜の間にエラスチンから成る膜があり、中膜は筋肉から出来上っています。しかしながら、動脈炎の生じた動物は、このエラスチン膜が消失、もしくは途中で分断され、筋肉がいろんな程度に破壊されている場合、もしくは完全に消失していました。繊維芽細胞が出現し、これら細胞は粘液を分泌しているようです。細胞分裂もこれらの細胞のところに認められます。また、内膜から中膜にかけてフィブリノイドの沈着が認められ、さらに、血管壁のいたるところに毛細血管の増生が認められました。

腎臓にもこれら動物には硬化症が明白で、フィブリノイド壊死が生じ、多くの糸球体が消失し、細尿管がつまり、内部に液体がたまっていました。一部には再生像も認められました。

さらにこのフィブリノイド壊死は照射部位の胃粘膜下の動脈から、ひどい時は胃粘膜内

の小動脈にまで生じます。食道、小腸、脾臓、副腎、肝臓、脾臓や肺おどろくべきことには心臓の冠動脈、舌、睪丸まで動脈炎が認められました。しかしながら、大動脈や、脳には動脈炎は生じませんでした。

食塩だけの対照群では投与後10カ月目にほんの少数の動物のみに動脈炎が生じました。

以上の結果はX線照射を行う事により動脈炎が生じます。さらに食塩を与える事によりその病変が進行する事を示しています。

文献的に調べてみますと食塩と高血圧との関係が1952年にSDラットを使用して実証されています。SD雄ラットを食塩を種々の濃度を含む餌で飼育しますと、10%の飼料の場合高血圧と腎硬化症が生じました。この結果は正常なラットに大量に食塩を長期にわたって投与する事により高血圧が発症する事が明らかになりました。

この様な事から人の場合でも高血圧治療の目的で減塩療法が行われています。すなわち治療の1つの目的は高血圧が長期に続くことにより生じる血管障害や臓器障害を防ぐことにあります。中等度以上の高血圧の治療にはもちろん降圧薬が必要ですし、高血圧を増悪させる原因を除く必要があります。その要因の一つは動物実験でも示された食塩があり、過量の食塩摂取が高血圧患者の高血圧を悪くするようです。そこでこのような患者には食塩摂取量を制限する事が必要で、現在高血圧症の治療管理における基本的な条件と考えられています。以前は1日に2~3g以下の食塩制限でなければ効果がないと考えられていましたが、最近では5~8g/日でも効果があるようです。ではどのような型で減食塩を行うかと言いますと、しょう油、食卓塩、化学調味料を使用しないとか、味噌汁を薄味にするとか、食堂で食べるうどん、そば、ラーメン等の汁をすわないなどを行うことです。ちなみにそのような汁には約3.5gの食塩が含まれているそうです。

味気ない食事はおいしくありませんが、上記のように血圧の調節には食塩が関与し、その作用機序として腎臓の影響が考えられますので、次に腎臓について述べます。

4. 腎臓その他のモデル

この臓器は水やナトリウムの排泄という機能を持っています。腎機能が悪くなりますと、ナトリウムの再吸収促進が起り、血管平滑筋の細胞膜においてナトリウムの細胞外への流速が阻外され、細胞内カルシウムが増加しますので、血管平滑筋の収縮が増加します。その結果血圧は上昇します。この際特に末梢血管抵抗が増加し、高血圧が生じる事が考えられています。また、レニンとかアンギオテンシンIIの作用等により血管収縮作用も報告されています。

また、実験的にも腎動脈枝を縛って起こす腎硬塞や、腎全体をセロファン膜や絹布などで包むラップ法、腎を8の字に縛る8の字法で、イヌやウサギに高血圧を起すことができます。また、腎臓を摘出し、人工腎臓法や腹膜灌流等を行い、失った排泄機能を代用し、動物を正常に近い状態にしても高血圧が生じることが示され、このモデルは腎摘出高血圧症と呼ばれています。いずれにしても血圧の高さは体液量の管理と関係していることがわかりました。

さらに腎臓を摘出し副腎皮質から分泌されるデオキシコルチコステロン(ステロイドホルモンの一種)を同時に注射しますと、腎容量の減少と過剰のコルチコイドの作用により、体内のナトリウムの貯溜が起り、これが引き金となり高血圧症が生じるという考え方があります。このモデルは副腎性高血圧症と呼ばれ、ラット、イヌ、ウサギ、ブタ並びにサル等の動物を使用して研究が進められています。さらに種々のステロイドホルモン、例えばアルドステロンはデオキシコルチコステロンよりもコルチコイド作用が強いので、このステ

ロイドを連続注射を行いますと少量で高血圧が少じます。しかしながらアルドステロンは血中の半減期が短いので、週一回投与を行っても高血圧症は生じません。また、ラットの副腎のカプセルのみを残し、内容物を除去し1%の食塩を与えて生命を維持しておきます。すると副腎皮質は再生して来ますが、同時に高血圧が生じます。このように腎臓、副腎と高血圧を起す多くの要因があるようです。さらに脳下垂体から分泌される副腎のステロイドホルモンを支配する向副腎皮質ホルモン (ACTH) は高血圧症の発症作用があります。また、一側の腎臓を摘出して食塩水を与えたラットに成長ホルモン (GH) を含む脳下垂体抽出物を与えると高血圧症が生じる事が知られています。

神経系に操作を加える事でも、例えば4本の調節神経を切りますと、ウサギ、イヌやラットに高血圧が生じます。その他、脳の虚血、大脳半球切除、視床下部の破壊、孤束核の破壊、松果体摘出、はたまたどのような理由からわかりませんが、振動、フラッシュ光、音などのストレスにより神経性の高血圧症が生じることが知られています。

5 ppmのカドミウムをラットの離乳期から180 ~ 240 日間与えますと、高血圧の発症が

起りますし、メチルセルロースやポリビニルアルコールを皮下または腹腔内に投与することでもラットに高血圧性心血管症が生じることが報告されています。

代わりに

以上いろんな方法で高血圧を起す方法を述べました。腎臓、副腎等、また副腎を支配する脳下垂体の機能低下もしくは不調の結果、食塩、特にナトリウムと関係して高血圧が生じるようです。さらに食塩と胃腸との関係もありそうだと考えられていますので、食塩の取りすぎは良くないと思われます。

謝 辞

広大原医研・伊藤明弘教授の御校閲を感謝します。本研究の一部は厚生省の科学研究費によります。

文 献

- (1) 高血圧症のすべて、医学のあゆみ 130, 13号、1984.
- (2) 野村 茂：1982 生活と血圧、医歯薬出版