九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

血圧とミネラルとの関連に関する研究

川崎, 晃一
Institute of Health Science, Kyushu University

https://doi.org/10.15017/640

出版情報：健康科学. 18, pp.1-12, 1996-03-31. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

—総　説—

血圧とミネラルとの関連に関する研究

川　﨑　晃　一

Clinical, Epidemiological and Chronobiological Studies on the Relationship between Blood Pressure and Mineral Intake

Terukazu KAWASAKI

Summary

The clinical, epidemiological and chronobiological studies on the relationship between blood pressure and salt, potassium or magnesium intake have been investigated over the past thirty years. These studies can be divided into six categories as follows : 1) Abnormalities of electrolytes metabolism ; primary aldosteronism and Bartter's syndrome. 2) Clinical studies on salt sensitivity in patients with idiopathic hypertension. 3) Chronobiological studies of blood pressure (BP) and urinary electrolyte excretion related to BP regulation, including the Fukuoka-Minnesota collabo rative chronoepidemiological study, as well as studies on the circadian rhythms of urinary electrolytes during total parenteral nutrition, studies on the reapportionment of salt intake and circadian blood pressure patterns, and so on. 4) An estimation of the 24-h urinary sodium and potassium excretion from spot-urine specimens. 5) Comparative epidemiological studies on the genesis of hypertension in Nepal. 6) The effects of high-potassium, high-magnesium or high-fiber intake on blood pressure and the metabolism of lipids and carbo-hydrates in humans. An increasing number of elderly people are expected to suffer from either mild or borderline hypertension in the future. Thus, life-style modification (non-pharmacological treatment), most notably the appropriate intake of such minerals as sodium, potassium, magnesium and calcium, are now considered to be increasingly more important for the treatment of this hypertensive condition.

Key words : Blood pressure, Mineral intake, Hypertension, Salt sensitivity, Epidemiology, Chronobiology, Life-style modification, Non-pharmacological treatment.

(Journal of Health Science, Kyushu University, 18 : 1 -12, 1996)

Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816, Japan

はじめに

高血圧症患者は高血圧以外の疾病や異常を伴っている場合が多い。高血圧治療の最終目的が，単に血圧を下げることのみではなく，合併症の予防と治療にあるとすれば，降圧薬投与だけではその目的を達成し難く，非薬物療法の併用は不可欠である[6]。筆者はおよそ三十年前から“血圧と食塩”に関する研究を行ってきたが，血圧にはカリウム（K）やマグネシウム（Mg）などのミネラルも密接な関わりがあり，血圧調節に極めて重要な意義を有することが分かってきた。

1993年の米国合同委員会の高血圧治療指針第5次勧告案（JNC-V）[72]には，降圧療法の第一に“life-style modification”（非薬物療法）が挙げられており，KやMgなどのミネラル適量摂取の重要性も指摘されている。筆者らも，最近では血圧と食塩の研究に加えて，血圧とKやMgとの関連に関する臨床ならびに疫学的研究，さらには時間生物学的研究を積極的に行ってきた。

このたび，これまでの一連の研究に対して，『血圧とミネラネル，とくに食塩に関する臨床および疫学的研究』というタイトルで，日本栄養・食糧学会学会賞を受賞した[48]。そこで本稿では，このタイトルに関連する筆者らの成績を中心にまとめてみた。

1．電解質代謝異常に関する臨床的研究

1）原発性アルドステロン症の成因と病態生理に関する研究

筆者の初期の研究は，副腎性高血圧の代表である原発性アルドステロン症（アルドステロン産生腫瘍）に関するもので，腺腫（あるいは腺腫様過形成）の発生機序と本症の病態生理に関する臨床知見であった[5)17)18)23)60)]。腫瘍が自律性を有するとすれば，種々の介入実験を行ってもホルモン分泌の自律性は通常保たれている。しかし，原発性アルドステロン症では，NaやKの摂取量を変動させるbalance studyを行った場合，アルドステロン産生は正常と同様な反応を示すことが明らかとなった[17)23)]。また内分泌腫瘍学の常識からいえば，腺腫の周囲組織や他側（健側）の組織は腫瘍から過剰に生産されるホルモンによって抑制を受け，萎縮像を示すのが常である。しかし本症の場合にはそれが認められず，むしろ機能亢進を示す像が見られることが多かった[5)17)23)60)]。さらに，腺腫も完全に被包化されていないものが少なからず見られることを病理組織学的に証明し，アルドステロン産生腺腫の特異な病態像を，病理組織学および臨床の両面から明らかにした[5)17)23)60)]。また，腫瘍摘出1年後に再発したが，副腎亜全摘によって治癒した貴重な症例を報告した[18)]。

2）Bartter症候群およびpseudo-Barttrer症候群の成因と病態生理に関する研究

Bartter症候群はrenin-angiotensin-aldosterone系の著しい亢進を伴うが，高血圧を合併することのない興味ある疾患（症候群）である。本症候群の研究はrenin-angiotensin-aldosterone系の機能と高血圧発症との関連を理解するうえで重要であり，これまでにいくつかの極めて興味ある知見を報告してきた[62-67)69)]。また，Bartter症候群と類似の症状を示すが，原因が明らかなpseudo-Bartter症候群に関する報告も行った[8)68)70)]。

2．食塩感受性に関する研究

一般に，高血圧患者の血圧は食塩摂取量の影響を受

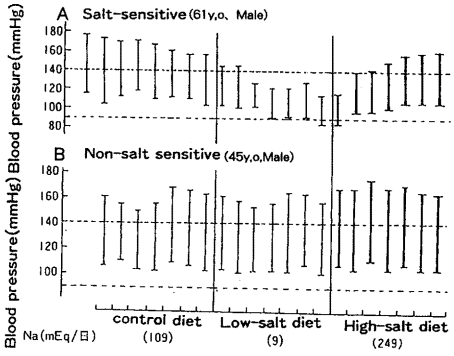

Fig. 1　Daily blood pressure variability with the control（Na-intake：109mEq/day），low-salt（9mEq/day）and high-salt diet（249 mEq/day）in salt-sensitive［Case A］and nonsalt-sensitive［Case B］hypertensive subjects[19].

Daily blood pressure represents the average of 6 measurements during a 24-hour period. The basic diet taken by all patients contained 9 mEq of sodium and 70 mEq of potassium each day. The patients were studied for one week on this diet with 100 mEq of sodium added each day (average-sodium). , then for one week on this diet alone (low-sodium) and finally for one week on this diet with 240 mEq of sodium added each day (high-sodium).

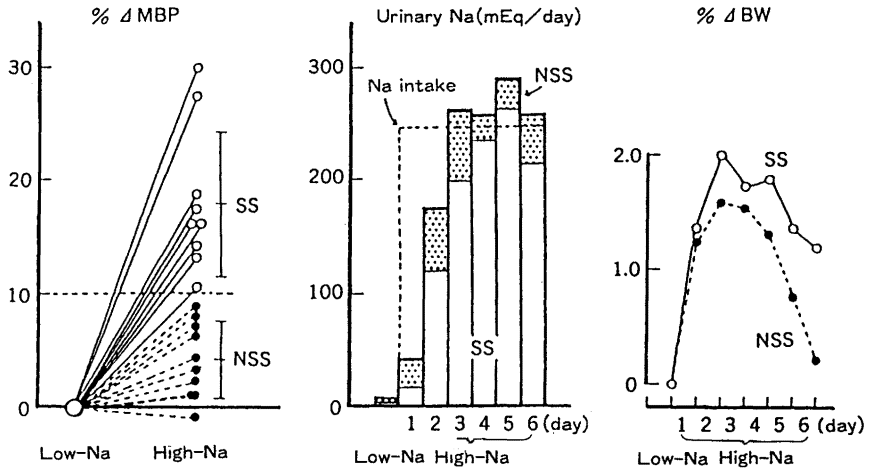

Fig. 2. The %-change in the mean blood pressure (%△ MBP) from the low-salt to the high-salt diet, the balance of sodium intake and output (urinary sodium excretion) and the %-change in body weight from the low-salt diet (%△ BW) in salt-sensitive (SS) and nonsalt-sensitive (NSS) hypertensive subjects[19].

けやすい。同じ量のナトリウム(Na)・水を排泄させるために，高血圧患者では正常血圧者より高い血圧が必要であり，また Na・水の負荷によって高血圧患者ではより著しい血圧上昇が起こる。すなわち，Na バランスを保つためにより高い血圧レベルに 'reset' される。食塩を負荷（あるいは制限）すると，本態性高血圧症患者では血圧が上昇（あるいは下降）するが，その現象がすべての患者に同じように認められるわけではない。降圧療法の第一段階に減塩療法があげられてはいるものの，Kempner の "rice diet" 療法[49]のように非常に厳密な無塩食を長期間続けても，すべての症例に降圧が認められたわけではなく，有効例は60%程度である。またいずれの降圧利尿薬の有効降圧率も50%を出ていない。

1）食塩感受性高血圧と食塩非感受性高血圧

米国国立保健衛生研究所（NIH）の Dr. Bartter のもとで，1973年から2年間本態性高血圧症や二次性高血圧症患者の臨床的研究ならびに外来・入院高血圧患者の診断と治療に従事した。Balance study を主体とした臨床研究の中で，本態性高血圧症患者の食事を低塩食（9 mEq／day：1週間）から高塩食（249mEq／day：1週間）にしたときに，Fig.1上段に示すように血圧が速やかに上昇する症例（Case A）と，同下段例のように血圧が食塩摂取量にほとんど影響されない症例(Case B)が存在することに気付いた。そこで，Fig. 2（左）に示すように、高食塩食時に平均血圧が10%以上上昇した症例を食塩感受性(salt-sensitive：SS)群，10%未満の上昇しか認めなかった症例を食塩非感受性（nonsalt-sensitive：NSS）群と仮称して，食塩感受性の面から本態性高血圧症を分類することを試みた[19]。この2群の尿中 Na 排泄量を比較すると，Fig.2(中央)に示すように SS 群に比して NSS 群では Na 排泄がより速やかに Na 摂取量のレベルに達し，常に SS 群の Na 排泄量を上回っていた。Na 負荷で容易に血圧上昇を招く SS 群は，腎臓から過剰の Na を速やかに排泄する能力が NSS 群に比して劣っていると思われた。体重の変化を%変化率で比較すると，Fig.2（右）に見られるように Na の体内貯溜量とともに体重も増加しているが，SS 群では一旦ピークに達した後の体重減少が NSS 群に比して緩やかであった。NSS 群では Na 負荷後体内の余分の Na が速やかに体外に排泄されるため，体重も速やかに前値に復したと推定された。この論文は，本態性高血圧症を食塩感受性の面から分類を試みた最初の報告として，現在もなお広く引用されている。

このように，SS 群にみられる食塩負荷時の血圧上昇は Na 貯留に基づくと考えられるが，そのメカニズムとして，SS 群では食塩負荷時の交感神経系の抑制が不十分であるとする報告や，食塩負荷時の心拍出量の増大の程度がより大きく，また各臓器における末梢循環抵抗が不均一に変化しているという報告もある。その他，ドパミン，プロスタグランディン系，カリクレイン-キニン系などの関与を示唆する成績が多数報告されているが，その機序はまだ明らかでない。

2）Paradoxically Salt Sensitive Hypertensive Group

筆者らはまた，食塩摂取量を著しく変動させた短期間の介入実験で，食塩制限時に血圧がむしろ上昇し，食塩負荷時に血圧が下降する症例を約20%に認め，SS群やNSS群に対してこれらをparadoxically salt-sensitive (PSS) 群と仮称した[25)27)]。ほぼ同じ時期に同様の報告があったが，それによるといわゆるPSS群に属する症例は17%存在したと述べている[52)]。食塩に対する感受性の違いは本態性高血圧症患者のみではなく，正常血圧者においても存在するといわれている[55)]。

3）食塩感受性と人種差

最近筆者らは，臨床的に健康な日本人202名とイタリー人225名に携帯型血圧計を用いて24時間血圧測定を行った。血圧値の詳細な分析と血圧日内変動のリズム分析を行って比較した結果，一日平均約12gの食塩を摂取している日本人と平均約6gのイタリー人の24時間血圧値や血圧のリズム特性のすべてに全く差がないことを明らかにした[4)]。この論文は食塩感受性に人種差が存在し，日本人は食塩に対して感受性が弱い民族である可能性を示唆した初めての報告である。ちなみに黒人と白人の間に食塩感受性の違いがある事を示唆する成績は、既に報告されている[53)]。

3．血圧とNaならびにその関連因子の臨床的ならびに時間生物学的研究

高血圧の頻度は加齢と共に増加し，調節異常の病気（disease of regulation）といわれる。ミネラルの排泄を司っている腎臓は血圧調節に直接，間接に関与している最も重要な臓器である。ミネラルをはじめ尿中諸変数のリズム特性を，時間生物学的観点から検討するとともに，それらのリズム特性が高血圧の病態と関わっている可能性も考えられたので，そこに焦点を当てた研究を行った[2)34)]。パラメーターとしては各種の昇圧及び降圧因子，水・電解質バランスとそれらに影響を及ぼす因子を経時的に測定し，リズム分析はcosinor methodを用いて行った[73)]。

1）食塩摂取量変動時における尿中諸変数のCircadian Rhythm

食塩摂取量を増加させたり減少させたりすると当然それに伴って尿中Naやクロール(Cl)排泄量は変動するが，その際尿中諸変数のリズム特性にはいかなる影響を与えるかを検討した。1日2g，10gおよび22gの食塩摂取量の食事をそれぞれ4日間摂取してもらい，4時間毎24時間蓄尿を行って，Na，K，クレアチニン（Cr），アルドステロン，17-OHCSおよび17-KS排泄量を測定して，それぞれのcircadian rhythmのリズム特性を検出した。極端（10倍以上）に食塩摂取量を変動させても，尿中諸変数のリズム特性のうち尿中Na排泄リズムのMESOR（midline estimating statistic of rhythm：cosinor methodで得られた余弦曲線の平均値）のみは変動したが，Na以外の諸変数のMESORや頂点位相ならびに振幅は，食塩摂取量を大幅に変動させてもほとんど影響を受けなかった[21)31)34)]。すなわち，食塩摂取量の多寡は，尿中諸変数のリズム特性に本質的な影響を与える因子ではないことを明らかにした。

2）尿中電解質ならびにRenin-Angiotensin-Aldosterone系

(1) 日米共同研究：Fukuoka-Minnesota Collaborative Chronoepidemiological Study

食塩摂取量が著しく異なる日本人と米国白人若年女性を対象に，尿中電解質ならびに電解質調節因子の一つである血漿レニン活性(PRA)，血漿アルドステロン（PAC）をはじめ，血漿ACTH，コルチゾール濃度などのcircadian rhythmを検討した[7)22)24)26)29)34)]。その結果，PRAならびにPACの日内変動のMESORには明らかな差を認めたが，振幅と頂点位相に差がないことを異なる民族間の比較研究として初めて報告した[22)29)]。また血漿ACTH[24)]，コルチゾール[26)]についても同様の検討を行い，両国間で差がないことを明らかにした。

(2) 正常血圧者の尿中電解質およびRenin-Angiotensin-Aldosterone系に及ぼす食塩摂取量ならびに体位の影響

若年正常血圧者を対象にbalance studyを行い，食塩摂取量や体位変換などのrenin-angiotensin-aldosterone系への影響[50)51)57)58)71)75)]，ならびに尿中電解質排泄リズムへの影響[20)39)74)]を検討した。

3）Total Parenteral Nutrition（TPN）による栄養補給時における尿中変数のCircadian Rhythm

食事摂取リズムが尿排泄のリズムを含む多くの内因性のリズムを同調させているといわれており，尿排泄リズムは食事摂取リズムと密接に関連しているといわれている。食事の影響を除くために，経口摂取を禁止され3週間以上にわたって中心静脈栄養（TPN）を行っている腸疾患患者群を対象に，TPNを介して24時間

Table 1. Circadian Rhythm Characteristics of Urinary Variables in TPN and Control Groups[56]

	Mesor		Acrophase degree	Acrophase clock hour	%-amplitude	p-vlaue
TPN group (N=7)						
UV	304±16	(ml/4h)	217 (190,244)	14：29	43 (23,63)	<0.01
UNaV	31.6±1.4	(mEq/4h)	222 (203,241)	14：49	50 (34,56)	<0.01
UKV	7.6±0.3	(mEq/4h)	198 (180,216)	13：10	48 (34,62)	<0.01
UClV	27.3±1.4	(mEq/4h)	218 (195,241)	14：33	50 (31,69)	<0.01
17-OHCS	1.14±0.03	(μg/4h)	180 (166,194)	11：50	40 (30,50)	<0.01
Control group (N=6)						
UV	185±13	(ml/4h)	252 (226,278)	16：48	50 (28,72)	<0.01
UNaV	23.8±1.0	(mEq/4h)	236 (221,251)	15：43	62 (46,78)	<0.01
UKV	6.3±0.3	(mEq/4h)	227 (188,266)	15：09	28 (10,46)	<0.01
UClV	22.7±1.4	(mEq/4h)	223 (195,251)	14：53	46 (25,67)	<0.01
17-OHCS	0.88±0.03	(μg/4h)	197 (175,219)	13：06	40 (25,55)	<0.01

mean±SEM, ( )：95% confidence limit, p-value：by zero amplitude test,
UV：urine volume, UNaV：urinary sodium excretion,
UKV：urinary potassium excretion, UClV：urinary chloride excretion,
17-OHCS：urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids

Statistically significant circadian rhythms were detected in all of the urinary variables in total parenteral nutrition (TPN) group as well as in control one by using population mean cosinor[73].

Table 2-A. The equations to predict the 24-hour urinary creatinine excretion calculated based on age, body weight and height using a forward stepwise regression analysis by sex[40)43)44)]

$$\text{PRCr for men (mg/day)} = -12.63\times A + 15.12\times W + 7.39\times H - 79.9$$
$$\text{PRCr for women (mg/day)} = -4.72\times A + 8.58\times W + 5.09\times H - 75.0$$

PRCr：the predicted 24-hour urinary creatinine excretion,
A：age (years), W：weight (kg), H：height (cm)

Table 2-B. The equation to estimate the 24-hour urinary Na and K excretion based on the predicted creatinine value and the second morning voiding urine Na/creatinine and K/creatinine ratio[37)42)43)]

$$\text{ENaV} = 16.3\times\sqrt{\text{SMV-Na(mEq/l)/Cr(mg/l)}\times\text{PRCr}}$$
$$\text{EKV} = 7.2\times\sqrt{\text{SMV-K(mEq/l)/Cr(mg/l)}\times\text{PRCr}}$$

ENa(or K)V：the estimated 24-hour urinary Na(or K)excretion,
SMV-Na(or K)：the Na(or K)concentration in second morning voiding urine,
PRCr：the predicted 24-hour urinary creatinine excretion

コンスタントに一定量の栄養源を一定速度で静脈内に投与するユニークな方法を用いて，尿中電解質・17-OHCS 排泄リズムを観察し，通常の三度の食事でほぼ同量の Na•K を摂取し，生活条件をほぼ一致させたコントロール群と比較した。その結果，コサイナー法で分析した尿中諸変数のリズム特性は Table 1に示すように両群間で有意差がなく，尿中諸変数の排泄リズムに与える食事摂取の影響が大きくないことを初めて明

らかにした[56]。

4）本態性高血圧症における尿中諸変数の Circadian Rhythm

正常血圧者と高血圧者の尿中諸変数の circadian rhythm を比較した[15)16)30)32)33)]。なかでも，尿中 Na 排泄の日内変動の頂点位相が，正常血圧者より高血圧者で2～4時間早期に出現することを明らかにし，高血圧者に認められる“exaggerated natriuresis”の現象[2)]をリズムの面からとらえた新しい事実を報告した[30)32)33)]。

5）食塩摂取量の日内配分シフトが血圧日内変動に及ぼす影響

血圧と食塩の関係は常に一日摂取量の単位で論じられている。そこで，1日の食塩摂取総量を変えずに昼食あるいは夕食に1日摂取量の3分の2の食塩をまとめて摂取させた場合，血圧値や血圧日内変動にいかなる影響を及ぼすかを3度の食事を完全にコントロールした健康な若年女性で検討した。その結果，1日摂取量が同じでも日内配分が異なれば血圧値や血圧日内変動に影響を及ぼすことを初めて報告した[45)]。

5．スポット尿から1日食塩ならびにK摂取量を推定する簡便法の開発

24時間蓄尿が1日食塩摂取量推定法としては最も正確といわれている。しかし，同時に多人数を取り扱う疫学調査などでは，尿の採り忘れなど24時間蓄尿の不正確さや，実施に際しての多くの繁雑さを避けることはできない。筆者は尿中変数排泄量の日内変動の研究からヒントを得て，ある一定時間帯の尿中 Na(or K)／Cr 比と24時間尿中 Na (or K)／Cr 比が極めてよく相関することを見いだした。そして，ある一定時間帯のスポット尿または分割尿から，24時間蓄尿を行わずに24時間尿中 Na あるいは K 排泄量の推定が可能か否かの検討を重ねてきた[21)28)]。最終的に，ある一定時間帯の分割尿[35)36)]あるいはスポット尿[37)43)44)]と，尿中 Cr 排泄量予測値[40)]を用いた簡便法を開発した。体重，身長，年齢の3変数から計算する尿中 Cr 排泄量予測式を用いて24時間 Cr 排泄量予測値を算出し，その予測値と起床後2回目のスポット尿（SMV）を用いて24時間尿中 Na ならびに K 排泄量を推定する式を Table 2（A，B）に示した。異なる対象者の24時間蓄尿による実測値と，この式を用いて計算した推定値を比較したが，Fig.3に示すように Na, K のいずれもよく一致しており，疫学調査や食事指導などに極めて有用であると考えている。

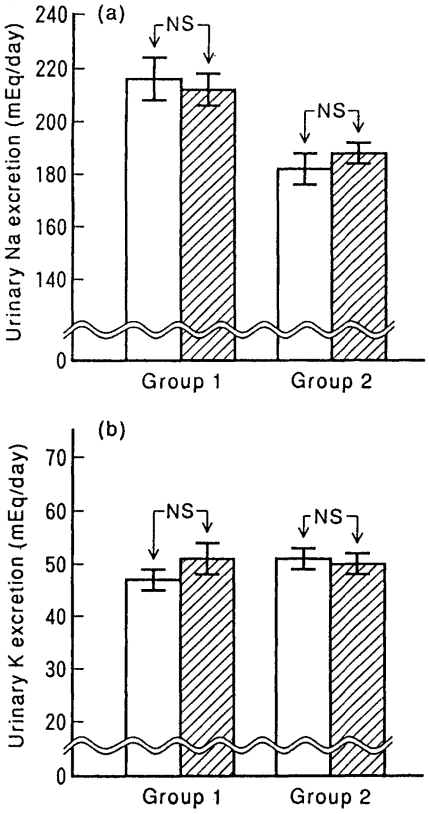

Fig. 3 Comparison between measured(□)and estimated means(▨)of(a)24 hour urinary Na or(b)K excretion in Group 1 and Group 2. [44)] NS=not significant by paired t-test, Group 1 (n=91)：the SMV and the 24 hour urine collection for 1 day, Group 2(n=81)：the SMV and the 24 hour urine collection for 3 days.

実際に筆者らは，この簡便法をネパール調査などのフィールド調査に適用してその有用性を証明した[14)41)42)]。また、この方法を用いた研究成果が，既に他の施設からも報告されている。

また，年齢，体重，身長という容易に得られる3種類の変数から算出した尿中 Cr 排泄量予測値は，24時間尿中 Cr 排泄量と非常によく一致するので，一日蓄尿の正確さのチェックにも応用できる[40)43)]。

6．ネパールにおける高血圧発症要因に関する比較疫学的研究

1）高塩食摂取にも関わらず加齢による血圧上昇がみられない丘陵農民の調査

アマゾン河上流に住む 'No-salt culture' のヤノマモ族の報告[59]は，加齢による血圧上昇のないことで有名となったが，彼らの24時間尿中 Na 排泄量はほとんどゼロに近く（平均1.0±1.5mEq／日），客観的な指標となる renin-aldosterone 系は著しく亢進していた。この報告以降、文明諸国における加齢による血圧上昇には食塩摂取量が深い関わりを有すると考えられるようになった。

1987年以来，筆者らはネパール王国の9地区を対象に医学，栄養学，形態・体力学，文化人類学に関する総合的健康科学調査を行ってきた。その中で，最初に行った丘陵農村（Kotyang：K村）と都市近郊農村（Bhadrakali：B村）住民の調査成績について述べる。

今回の筆者らの成績はこれまでの常識とは異なり，K村住民男性では加齢による血圧上昇がほとんどなく（Fig.3参照）高血圧者もゼロであった。すなわち，24時間尿中 Na 排泄量平均値は食塩摂取量に換算すると約12～13g で，日本人の平均値（約11g/日）よりも多いにも関わらず，Fig. 3 に示すように年齢階級別にみた血圧値は，ヤノマモ族のそれとほとんど差がなかった。そして重回帰分析を行って検討した結果，血圧に及ぼす食塩の影響は身体活動量や肥満度によって修飾されることを示唆する結果が得られた[41)42)]。

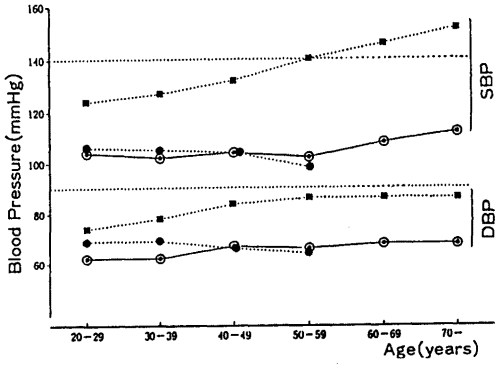

Fig. 4　Male systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) by age group in Nepalese hill villagers, Yanomamo Indians (1975) and the Japanese (1987)

◉——◉：hill villagers in Nepal[41)]
●……●：Yanomamo Indians[59)]
■……■：Japanese (1987)

The values of both the SBP and DBP were quite similar between the Nepalese and Yanomamo Indians despite the fact that the daily salt consumption differed considerably.

また，K村住民では血清コレステロール値が極端に低値を示したが，これには動物性脂肪摂取量が非常に少ないことが大きく関与していると思われた。しかし，同じ時期に同じ条件で調査したB村では，動物性脂肪摂取量が同程度であるにも関わらず，血清コレステロール値は有意に高値であった。分析の結果，血清コレステロール値にはエネルギーやたんぱく質に加えて K, Mg, 繊維，穀類エネルギー比なども有意に負に関わっている事が分かった[11)]。

2）塩茶を常飲し，ソバを常食とする山岳地住民（Thakali 族）の調査

9地区の調査のうち，ソバを常食としている Mustang 地区 Thakali 族の疫学調査から，ソバの降圧効果を強く示唆する成績を得た[46)]。彼らはソバを精製せずにそのまま粉にして主食としており，またソバの葉も乾燥させて食用に供していた。ソバの種子や葉に豊富に含まれる K や Mg，あるいは fravonoid の一種であるルチンが，降圧に関わっている可能性が示唆された[46)54)]。ソバにはアンジオテンシンⅠ変換酵素阻害活性物質が多量に含まれている事も明らかにされているが，それが降圧的に作用したかどうかは分からない。

7．K・Mg・食物繊維の降圧作用および脂質代謝改善作用に関する研究

高血圧症患者に K 負荷を行うと降圧が見られることは，原発性アルドステロン症の研究で報告し[17)23)]，本態性高血圧症患者でも1971年に報告した[61)]。 最近，正常血圧者，軽症高血圧者あるいは高脂血症者を対象に，K・Mg・食物繊維を負荷する介入実験を行い，程度の差はあるもののこれらのいずれにも降圧作用と脂質代謝改善作用があることを示唆する成績を得た[9-11)13)]。K や Mg の降圧効果に対してはまだ一定の見解が得られていないが，繰り返し行った筆者らの介入実験では，Na 利尿や交感神経抑制などを介して降圧的に作用し，かつ脂質代謝や糖質代謝にも好影響を及ぼす成績を得ている。また文献的にも多数の論文が国内外から報告されている[38)47)]。

おわりに

臨床ならびに疫学あるいは時間生物学的視点に立って，血圧とミネラル（食塩・K・Mg など）との関連に関する研究を約30年間続けてきた。日本栄養・食糧学会賞受賞を機にこれまでの筆者の研究内容をまとめて概説し，多少の文献的な考察を加えた。

米国合同委員会の高血圧治療のガイドライン（JNC-V）には非薬物療法（あるいは life-style modification）として，K や Mg の積極的な摂取が勧められている[72]。減塩療法と併用して，K・Mg などの摂取を増やすように心掛けることは，高血圧をはじめ心・血管系疾患治療の補助療法として極めて有用であると思う。今後ミネラル摂取に対する関心はますます高まるであろう。

謝　辞

稿を終えるに当たり，終始暖かいご支援とご指導を賜った国立循環器病センター名誉総長尾前照雄先生（元九州大学医学部教授）に心から御礼申し上げる。また米国留学中およびそれ以後もご指導いただいた元米国国立衛生研究所クリニカルセンター所長故 Frederic C. Bartter 博士（1983年6月5日逝去），1976年に開始した日米共同研究以来現在も引き続きご指導いただいている時間生物学の創始者 Franz Halberg 教授（ミネソタ大学），ならびに緒方道彦先生（九州大学名誉教授），柊山幸志郎教授（琉球大学医学部第3内科），Erhard Haus 教授（ミネソタ大学），Pietro Cugini 教授（ローマ大学）に深甚の謝意を表する。

血圧とミネラルに関する一連の研究を遂行するにあたり，ご協力をいただいた共同研究者の方々に対し，ご芳名を記して心から感謝申し上げる。[順不同，敬称略，（　）内は現在の所属を表す]

上園慶子，大柿哲朗（九州大学健康科学センター），伊藤和枝（中村学園大学），上野道雄（国立病院九州医療センター内科），阿部功，中牟田澄子（九州大学医学部第2内科），佐々木悠（福岡大学筑紫病院内科），村谷博美（琉球大学医学部第3内科），川副信行（新日鉄八幡製鉄所病院内科），隈本健司（国立宮崎東病院内科），瀧下修一，河野雄平（国立循環器病センター腎・高血圧内科），野田晏宏（直方中央病院内科），松岡緑（佐賀医科大学），吉水浩（久留米大学保健体育センター），小林茂（九州大学大学院比較社会文化研究科），Acharya, G. P., Sharma, S., Ghimire, P.K.（トリブバン大学医学部内科）。

最後に，研究の意義を理解し，快くご協力いただいた日本人，米国人，イタリー人，ネパール人のボランティアの皆様に心から御礼申し上げる。

文　献

1）Cornelissen, G., Kawasaki, T., Uezono, K., Delea, C. and Halberg, F.：Blood pressure rhythms and salt. Ann. Ist Super. Sanità, 29：667-677，1993.

2）Cottier,P.T., Weller,J.M. and Hoobler,S.W.：Effect of an intravenous sodium chloride load on renal hemodynamics and electrolyte excretion in essential hypertension. Circulation, 17：750-760,1958.

3）Cugini, P., Danese, D., Battisti, P., DiPalma, L., Leone, G. and Kawasaki, T.：Usefulness of twenty-four-hour blood pressure patterns and response to short-term sodium restriction in normotensive subjects in detecting a predisposition to systemic arterial hypertension. Am. J. Cardiol., 64：606-608，1989.

4）Cugini, P., Kawasaki, T., DiPalma, L., Leone, G., Battisti, P., Coppola, A., Ciamei, A., DeLuca, A., Sasaki, H, and Uezono, K.：Blood pressure 24-hour pattern in two industrialized countries (Italy and Japan) with a different culture in salt intake. Am. J. Cardiol., 72：58-61，1993,

5）Eto, T., Kumamoto, K., Kawasaki, T., Omae, T., Masaki, Z. and Yamamoto, T.：Ultrastructural types of cell in adrenal cortical adenoma with primary aldosteronism. J. Pathol., 128：1-6，1978.

6）Fargerberg, B., Berglund, A., Andersson, O. K. and Berglund, G.：Weight reduction versus antihypertensive drug therapy in obese men with high blood pressure：effects upon plasma insulin levels and association with changes in blood pressure and serum lipids. J. Hypertens., 10：1053-1061，1992.

7）Haus, E., Lakatua, D. J., Halberg, F., Halberg, E., Cornelissen, G., Sackett, L. L., Berg, H. G., Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Matsuoka, M. and Omae, T.：Chronobiological studies of plasma prolactin in women in Kyushu, Japan, and Minnesota, USA. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51：632-640，1980.

8）井関邦敏，藤見惺，川﨑晃一，尾前照雄：フロセミド長期濫用による pseudo-Bartter 症候群の一例．日腎誌，21：77-83，1979.

9）伊藤和枝，川﨑晃一，上園慶子：若年女性における高繊維食の血圧ならびに脂質・糖質代謝に及ぼす影響．日栄食誌，43：233-239，1990.

10) 伊藤和枝，川﨑晃一，上園慶子：若年女性におけるカリウム負荷の血圧ならびに脂質・糖質代謝に及ぼす影響．日栄食誌，43：241-245，1990.

11) Itoh, K., Yoshida, H., Kawasaki, T. and Nakamura, M.：Effects of oral magnesium supplementation on blood pressure and serum lipids in healthv young subjects. Hypertens. Res., 15：199，1992.

12) Itoh, K., Kawasaki, T., Ogaki, T., Uezono, K., Yoshimizu, Y., Osaka, T., Wakana, C., Nakayama, J., Ohnaka, M., Acharya, G. P. and Ogata, M.：Relationship between total serum cholesterol level and nutritional and physical status in Nepalese rural people. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 39：127-139，1993.

13) Itoh, K., Kawasaki, T., Yoshida, H. and Nakamura, M.：Effects of oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and urinary catecholamines in healthy young subjects. J. Hypertens., 12 (suppl3)：586，1994.

14) 伊藤和枝，川﨑晃一，上園慶子：ナトリウム・カリウム・カルシウム・マグネシウム摂取量と血圧との関連．日本公衛誌，42：95-103，1995.

15) Kawano, Y., Fukiyama, K., Takeya, Y., Abe, I., Kawasaki, T. and Omae, T.：Augmented sympathetic nervous function in young subjects with borderline hypertension. Jpn. Circ. J., 46：483-485，1982.

16) Kawano, Y., Kawasaki, T., Kawazoe, N., Abe, I., Uezono, K., Ueno, M., Fukiyama, K. and Omae, T.：Circadian variations of urinary dopamine, norepinephrine, epinephrine and sodium in normotensine and hypertensive subjects. Nephron, 55：277-282，1990.

17) 川﨑晃一：いわゆる原発性アルドステロン症の病態生理に関する知見．福岡医誌，61：82-104，1970.

18) Kawasaki, T., Omae, T., Tanaka, K., Matsunaga, M. and Emoto, K.：Remission of recurrent hyperaldosteronism resulting from subtotal adrenalectomy of adenomatous hyperplastic adrenal glands. J. Clin. Endocrinol. Metab., 33：474-480，1971.

19) Kawasaki, T., Delea, C. S., Bartter, F.C. and Smith, H.：The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. Am. J. Med., 64：193-198，1978.

20) Kawasaki, T., Kumamoto, K., Fukiyama, K., Noda, Y., Takishita, S. and Omae, T.：Individual renin-aldosterone responses of clinically healthy young Japanese men to dietary sodium and posture. Jpn. Heart J., 20：631-641，1979.

21) Kawasaki, T., Nakamuta, S., Fukiyama, K. and Omae, T.：Determination of urinary excretions of aldosterone and sodium by short term collections of urine in healthy men. Jpn. Circ. J., 43：621-626，1979.

22) Kawasaki, T., Ueno, M:, Uezono, K., Matsuoka, M., Omae, T., Halberg, F., Wendt, H., Taggett-Anderson, M. A. and Haus, E.：Differences and similarities among circadian characteristics of plasma renin activity in healthy young women in Japan and the United States. Am. J. Med., 68：91-96，1980.

23) Kawasaki, T., Uezono, K., Ueno, M., Noda, Y., Kumamoto, K., Kawano, Y., Ogata, M., Fukiyama, K., Omae, T. and Bartter, F. C.：Influence of unilateral adrenalectomy on renin-angiotensin-aldosterone system in primary aldosteronism. Jpn. Heart J., 21：681-692，1980.

24) 川﨑晃一，中牟田澄子，上野道雄，上園慶子，阿部功，尾前照雄，松岡緑：日本人ならびに米国人健康若年女性における血漿 ACTH 濃度の circadian rhythm の比較検討．ホルモンと臨床，28：133-136，1980.

25) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Abe, I., Kawano, Y., Ogata, M., Omae, T. and Fukiyama, K.：Salt intake and hypertension. Jpn. Circ. J., 45：810-816，1981.

26) 川﨑晃一，中牟田澄子，上園慶子，上野道雄，阿部功，尾前照雄，松岡緑，Halberg, F., Haus, E.：日本人ならびに米国人健康若年女性における血漿コーチゾール濃度ならびにその circadian rhythm．日内分泌誌，57：795-806，1981.

27) 川﨑晃一，上野道雄，上園慶子，阿部功，川副信行，河野雄平，緒方正博，野田晏宏，隈本健司，滝下修一，尾前照雄，柊山幸志郎：食塩摂取量の変化に伴う血圧の変動と降圧療法．最新医学，36：440-447，1981.

28) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Kawazoe, N., Nakamuta, S., Ueda, K. and Omae, T.: Average urinary excretion of sodium in 24 hours can be estimated from a spot-urine specimen. Jpn. Circ. J., 46: 948-953, 1982.

29) Kawasaki, T., Uezono, K., Ueno, M., Omae, T., Matsuoka, M., Haus, E. and Halberg, F.: Comparison of circadian rhythms of renin-angiotensin-aldosterone system and electrolytes in clinically healthy young women in Fukuoka (Japan) and Minnesota (USA). Acta Endocrinol., 102: 246-251, 1983.

30) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Kawano, Y., Abe, I., Kawazoe, N., Eto, T., Fukiyama, K. and Omae, T.: The renin-angiotensin-aldosterone system and circadian rhythm of urine variables in normotensive and hypertensive subjects. Jpn. Circ. J., 48: 168-172, 1984.

31) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Fukiyama, K. and Omae, T.: Influence of different amount of salt ingestion on the circadian variations of urine variables in clinically normal male subjects. Chronobiology 1982-1983, Eds. Haus, E & Kabat, H. F., Karger, Basel, pp. 437-439, 1984.

32) Kawasaki, T., Kawazoe, N., Ueno, M., Kawano, Y., Uezono, K., Abe, I., Nakamuta, S. and Omae, T.: Circadian rhyrhms of urinary variables in normotensive and borderline hypertensive subjects. Chronobiology 1982-1983, Eds. Haus, E & Kabat, H. F., Karger, Basel, pp. 440-442, 1984.

33) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Abe, I., Kawazoe, N., Kawano, Y., Nakamuta, S. and Omae, T.: Early accurrence of the acrophase of the circadioan variation of urinary sodium excretion in hypertensive subjects. Chronobiology 1982-1983, Eds. Haus, E & Kabat, H. F., Karger, Basel, pp. 443-444, 1984.

34) 川崎晃一, 上園慶子：特集サーカディアンリズム, 血圧に関連のある諸因子のサーカディアンリズム. 神経研究の進歩, 29：95-107, 1985.

35) 川崎晃一, 上園慶子, 宇都宮弘子, 今村京子, 吉川和利, 上野道雄, 藤島正敏：24時間尿中 Na 排泄量推定法に関する研究－尿中クレアチニン排泄量予測値と分割尿を用いた推定法の基礎的検討－. 健康科学, 8：57-63, 1986.

36) 川崎晃一, 上園慶子, 宇都宮弘子, 今村京子, 吉川和利, 上野道雄, 藤島正敏：24時間尿中カリウム排泄量推定法に関する研究－尿中クレアチニン排泄量予測値と分割尿を用いた推定法の基礎的検討－. 健康科学, 9：133-136, 1987.

37) 川崎晃一, 上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄, 藤島正敏：尿中クレアチニン排泄量予測値と起床後2回目のスポット尿を用いた24時間尿中 Na ならびに K 排泄量の推定法. 健康科学, 10：115-120, 1988.

38) 川崎晃一, 伊藤和枝, 上園慶子：K あるいは Ca 補給による降圧とその限界. Ther. Res., 10：13-19, 1989.

39) Kawasaki, T., Cugini, P., Uezono, K., Sasaki, H., Itoh, K., Nishiura, M. and Shinkawa, K.: Circadian variation of total renin, plasma renin activity and plasma aldosterone in clinically healthy young subjects. Horm. Metab. Res., 22: 159-164, 1990.

40) 川崎晃一, 上園慶子, 伊藤和枝, 上野道雄：年齢・身長・体重を用いた24時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討. 日本公衛誌, 38：567-574, 1991.

41) Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K., Ogaki, T., Yoshimizu, Y., Kobayashi, S., Ogata, M., Dhungel, S., Sharma, S. and Acharya, G.P.: Investigation of high salt intake in a Nepalese population with low blood pressure. J. Human Hypertens., 7: 131-140, 1993.

42) Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K., Ogaki, T., Yoshimizu, Y., Kobayashi, S., Osaka, T., Ogata, M., Dhungel, S., Sharma, S., Upadhya, P. and Acharya, G. P.: Factors influencing the difference in the prevalence of hypertension between hilly and suburban villages in Nepal. Seventh Symposium on Salt, Vol. II, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, pp. 249-256, 1993.

43) Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K. and Sasaki, H.: Estimation of 24-hour urinary sodium and potassium excretion from predicted value of 24- hour urinary sodium and potassium excretion from predicted value of 24-hour urinary creatinine excretion and fractional urine sodiu-

m／creatinine and potassium／creatinine ratio. Seventh Symposium on Salt, Vol. II, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, pp. 257-262, 1993.

44) Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K. and Sasaki, H.：A simple method for estimating 24-h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 20：7-14, 1993.

45) Kawasaki, T., Itoh, K. and Cugini, P.：Influence of reapportionment of daily salt intake on circadian blood pressure pattern in normotensive subjects. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 40：459-466, 1994.

46) 川﨑晃一，伊藤和枝，大柿哲朗，吉水浩，Ghimire, P. K., Regmi, P. and Acharya, G. P.：塩茶を常飲し蕎麦を主食とするネパール山岳地住民における血圧関連因子の検討．健康科学，17：121-130, 1995.

47) 川﨑晃一，伊藤和枝：マグネシウム(Mg)の薬効ーとくに降圧効果についてー．BIO INDUSTRY, 12：14-22, 1995.

48) 川﨑晃一：血圧とミネラル，とくに食塩に関する臨床および疫学的研究．日栄食誌，48：419-427, 1995.

49) Kempner, W.：Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet：I. North Carolina Med. J., 5：125-133, 1944.

50) Kumamoto, K., Yamamoto, Y., Kawasaki, T., Omae, T. and Tanaka, K.：Effect of acute volume depletion on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone concetration in hypertensive subjects. Jpn. Circ. J., 39：545-549, 1975.

51) Kumamoto, K., Fukiyama, K., Noda, Y., Kawasaki, T., Takishita, S. and Omae, T.：Renin response to upright posture in varying sodium balance in normal young Japanese men. Jph. Heart J., 20：777-788, 1979.

52) Longworth, D. L., Drayer, J. I. M., Weber, M. A. and Laragh, L. H.：Divergent blood pressure responses during short-term sodium restriction in hypertension. Clin. Pharmacol. Ther., 27：544-546, 1980.

53) Luft, F. C., Weinberger, M. H., Grim, C. E., Fineberg, N. S. and Miller, Z. J.：Sodium sensitivity in normotensive human subjects. Ann. Intern. Med., 98：758-762, 1983.

54) Matsubara, Y., Kumamoto, H., Iizuka, Y., Murakami, T., Okamoto, K., Miyake, H. and Yokoki, K.：Structure and hypotensive effect of flavonoid glycosides in citrus unshiu peelings. Agric. Biol. Chem., 49：909-914, 1985.

55) Miller, Z. J., Daugherty, S. A., Weinberger, M. H., Grim, C. E., Christian, J. C. and Lang, C. L.：Blood pressure response to dietary sodium restriction in normotensive adults. Hypertension, 5：790-795, 1983.

56) Muratani, H., Kawasaki, T., Ueno, M., Kawazoe, N. and Fujishima, M.：Circadian rhythms of urinary excretions of water and electrolytes in patients receiving total parenteral nutrition (TPN). Life Sci., 37：645-649, 1985.

57) Noda, Y., Fukiyama, K., Kumamoto, K., Takishita, S., Eto, T., Kawasaki, T. and Omae, T.：Renin response to furosemide differs with the routes of administration in healthy men. Jpn. Circ. J., 46：552-558, 1982.

58) Noda, Y., Fukiyama, K., Kumamoto, K., Takishita, S., Kawasaki, T. and Omae, T.：Evaluation of plasma renin activity by blood pressure level (pressure-renin index) in patients with essential hypertension. Jpn. Circ. J., 46：954-963, 1982.

59) Oliver, W. J., Cohen, E. L. and Neel, J. V.：Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. Circulation, 52：146-151, 1975.

60) Omae, T., Kawasaki, T., Tanaka, K., Arakawa, K., Emoto, K., Masaki, J. and Katsuki, S.：Hyperaldosteronism due to adrenocortical adenoma and adenomatous hyperplasia. Endocrinol. Japon., 18：57-66, 1971.

61) 尾前照雄，川﨑晃一：水電解質と高血圧．日本臨床代謝学会記録，8：23-27, 1971.

62) 佐々木悠，浅野喬，奥村恂，川﨑晃一，中島与志行，荒川規矩男：Bartter 症候群の病因ー腎プロス

タグランディンの関与について－.医学のあゆみ, 99：863-866, 1976.

63) Sasaki, H., Okumura, M., Ikeda, M., Kawasaki, T. and Fukiyama, T.：Hypotensive response to angiotensin II analogue in Bartter's syndrome. New Engl. J. Med., 294：611-612, 1976.

64) 佐々木悠, 比嘉和夫, 浅野喬, 平橋高賢, 奥村恂, 川﨑晃一, 江藤胤尚, 小野山薫, 竹林茂夫：Bartter 症候群の1症例とその病因に関する考察. 日内会誌, 66：29-40, 1977.

65) Sasaki, H., Okumura, M., Asano, T., Arakawa, K. and Kawasaki, T.：Responses to angiotensin II antagonist before and after treatment with indomethacin in Bartter's syndorme. Br. Med. J., 2：995-996, 1977.

66) 佐々木悠, 川﨑晃一, 阿部圭志：Bartter 症候群の病因に関する考察－腎 Kallikrein 産生亢進の意義について. 福岡医誌, 69：15-22, 1978.

67) Sasaki, H., Kawasaki, T., Okumura, M., Asano, T., Abe, K. and Arakawa, K.：Bartter's syndrome：effect of indomethacin on prostaglandins, urinary kallikrein, renin-angiotensin-aldosterone system, and the response to angiotensis II antagonist. Endocrinol. Japon., 27：417-429, 1980.

68) Sasaki, H., Kawasaki, T., Fukiyama, M., Motooka, Y., Asano, T. and Okumura, M.,：Hypotensive response to angiotensin II analogue and angiotensin I converting enzyme inhibitor in pseudo-Bartter's syndrome. Jpn. Heart J., 22：689-693, 1981.

69) Sasaki, H., Okumura, M., and Kawasaki, T.：Captopril and Bartter's syndrome. Nephron, 41：303-304, 1985.

70) Sasaki, H., Okumura, M., Kawasaki, T., Kangawa, K. and Matsuo, H.：Indomethacin and atrial natriuretic peptide in pseudo-Bartter's syndrome. New Engl. J. Med., 316：167, 1987.

71) Takishita, S., Fukiyama, T., Kumamoto, K., Noda, Y., Kawasaki, T. and Omae, T.：Plasma dopamine-β-hydroxylase activity in normal young men：Its responsiveness to manipulation of sodium balance and upright posture. Jpn. Circ. J., 41：95-101, 1977.

72) The Joint National Committee：The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch. Intern. Med., 153：154-183, 1993.

73) 上野道雄, 川﨑晃一, 上園慶子, 阿部功, 尾前照雄：多変量回帰分析の臨床への応用－cosinor 法による rhythm 分析. 医学のあゆみ, 113：851-854, 1980.

74) Ueno, M., Kawasaki, T., Uezono, K., Omae, T. and Matsuoka, M.：Relationship of urinary kallikrein excretion to renal water and sodium excretion. Metabolism, 32：433-437, 1983.

75) 上園慶子, 川﨑晃一, 上野道雄, 中牟田澄子, 尾前照雄：正常人の血漿アルドステロン濃度に及ぼす加令・性・月経周期及び電解質の影響. 日内分泌誌, 56：1618-1629, 1980.