

塩と血圧（総説） NEJM, Nov. 18, 2021

（付けたり：平安京内裏、タカ号漂流記、熊の冬眠）

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2021.12

Insights into Salt Handling and Blood Pressure (Review Article)

著者

David H. Ellison, M.D., Oregon Clinical and Translational Research Institute
Paul Welling, M.D., the Departments of Medicine and Physiology, Johns Hopkins Univ.

NEJM, Sep16, 2021 の北京大学の医師達による巻頭論文は誠に驚くべきものでした！

従来の食塩 (NaCl 100%) 摂取と代替食塩 (NaCl 75%+KCl 25%) との比較を

した2万人以上での大規模長期 RCT です。驚くことに脳卒中発症、心血管イベント、
死亡率において圧倒差を持って代替食塩の勝ちだったのです。

脳卒中発症の rate ratio が実に 0.86、つまり 14%低下、心血管イベント 13%、死亡率
12%低下といった具合です。

この中国の論文はこれからの世界の食塩、調味料内容を一変させる破壊力を持っています。

この論文を受けて早くも、今回 NEJM, Nov18, 2021 にこの「塩と血圧」の総説

(Review Article) が組まれました。著者はオレゴン健康科学大学とジョンズ・
ホプキンス大学の生理学の医師です。NEJM は何か新しいブレイクスルー
(breakthrough)があると必ず数カ月後には総説を組んでくれます。

NEJM 「塩と血圧」最重要点

- ① 「食塩の 1/4 を KCl」で脳卒中 14%、心血管疾患 13%、死亡率 12%減少、高 K なし。
- ② 皮膚間質は陰性荷電のグリコサミングリカン豊富で Na⁺貯蔵、血圧と免疫に大きく関与。
- ③ 体液確保には飲水に加え炭水化物、脂肪、蛋白代謝で代謝水 250-350ml/日を得る。
- ④ 宇宙船で塩分摂取↑で代謝水増加し尿量増え過剰溶質排出、水分摂取は低下した。
- ⑤ 塩水飲むと蛋白異化、糖質コルコイト^レ・尿素産生。食餌の高塩分では正常代謝維持できる。
- ⑥ 塩分過剰で高血圧となる塩過敏のヒト (CKD 等) がいるがそうでないことも。
- ⑦ Potassium switch(NCC)で Na と K 保持。食餌 K↑で switch off⇒Na↓⇒血圧低下！
- ⑧ Gitelman 症候群 (Na↓と低血圧)、Gordon 症候群 (K↑と高血圧) は NCC 異常。
- ⑨ 血圧低下に線維重要：大腸バクテリアが線維発酵⇒G-protein-coupled receptor⇒抗高血圧。
- ⑩ 高血圧の Mosaic Model：腎臓、RAAS 系に加え皮膚(Na 貯留)、腸管(細菌叢)も関与。

今回、驚いたのは従来の Na バランスの正典 (カノン) 「Na 摂取により細胞外液量は
保たれ Na の尿排泄でバランスを取る」という概念が大きく変わりだしたことです。

なんと皮膚間質のグリコースアミノグリカンがNaと結合し交換可能な大きなリザーバーとなっていると言うのです。また従来のアルドステロンの遠位尿細管での作用（K排出、Na取り込み）に加えて、新たに「potassium switch」という概念が登場しました。

potassium switchとは「WNK kinaseを介したNCC: thiazide-sensitive NaCl cotransporter」です。体内でK不足の時、遠位尿細管でこのスイッチが入ってKとNaを同時に体内で保持するメカニズムです。そして代替食塩（NaCl+KCl）摂取でKが体内に入るとこのスイッチがオフとなり、KとNaが保持されず血圧が低下すると言うのです。

これが代替食塩による血圧低下の理由です。

1. 「食塩の1/4をKCl」で脳卒中14%、心血管疾患13%、死亡率12%減少、高Kなし。

数年前から高血圧の降圧目標は糖尿病、慢性腎疾患の有無に関わらず概ね130/80以下となりました。これは2015年のSPRINT study (NEJM, Nov. 26, 2015)によるものです。このSPRINT studyでは、収縮期血圧130-180の9,361人で収縮期血圧140以下群と120以下群が比較されました。その結果は主要複合転帰（急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群、脳卒中、心不全、心血管死亡）で120以下が優れ、そのHR (hazard ratio)は圧倒的で0.73、即ち実に27%低下しました。これにより高血圧の降圧目標は糖尿病、慢性腎疾患等の有無に関わらず概ね130/80以下になったのです。

詳しくは下記の総説をご覧ください。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h30/conference-30_05_2.pdf

高血圧の初期治療（総説）NEJM, Feb. 15, 2018 西伊豆早朝カンファ

今回、NEJM, Sep. 16, 2021の巻頭論文、北京大学の研究、「食塩NaCl 100%」を「代替食塩：NaCl 75%+KCl 25%」に代えるだけで、脳卒中14%、心血管イベント13%、死亡率12%も低下するというのは驚くべきことです。

こんなに安上がりの降圧法があるのです。

中国での食塩の値段は1kg 1.08ドル（1ドル113.71円として122.8円）、代替食塩1kg 1.62ドル（184.2円）でした。一方、日本では普通の食塩1kgの最安値は126円（塩事業センター）です。食塩ってこんなに安いんですね。過去30年、日本では物価が上昇してないので、今や平均賃金は韓国よりも下になってしまいました。昼食も1,000円以上したら誰も食べませんから企業は必死の努力をしています。

以前、外来で外婆さんに聞いたのですが終戦後、物不足で困窮していた時代、西伊豆の海岸で流木を集めてトタン板の上で海水を煮詰め塩を作りました。

それをリュックに詰めて三島、沼津へ売りに行きましたが米1升と塩1升を等価交換できたとのことでした

この北京大学の論文 (NEJM 巻頭論文です) の詳細は以下の通りです。

【Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death
B. Neal, et al, NEJM, Sep. 16, 2021】

RCTは2014年4月から2015年1月の間に開始。フォロー期間平均4.74年。

中国の遼寧省 (大連付近)、河北省 (北京付近)、寧夏回族自治区、山西省 (太原付近)、陝西省 (西安付近) の600の村、総計20,995人のRCT。当、西伊豆健育会病院には中国からのナースが7名程います。四川省成都から来たナースは小さい頃、家族旅行で野生のパンダを見に行っただけのことでした。

彼等は漢字のハンディが全くありませんから電子カルテ記載だけ見ると日本人ナースと区別が全くできません。

RCTの住民の年齢中央値は65.4歳、72.6%は脳卒中歴あり、88.4%は高血圧歴。

従来の食塩 (NaCl 100%) と、代替食塩群 (NaCl 75%+KCl 25%) で比較。

1次アウトカムは脳卒中発症。二次アウトカムは主要心血管イベントと、どんな原因であれ死亡とした。Safety outcomeは高Kとした。

結果は「代替食塩群」対「食塩群」で、

- ・脳卒中発症：29.14対33.65/1,000人 (rate ratio, 0.86; 95%CI 0.77-0.96, P=0.006) 、
- ・心血管イベント発症：49.09対56.29/1,000人 (rate ratio, 0.87; 95%CI 0.80-0.94, P<0.001)
- ・死亡：39.28対44.61/1,000人 (rate ratio, 0.88; 95%CI, 0.82-0.95; P<0.001)

KCl投与による高カリウム発症に有意差はなかった。

- ・高カリウム発症：3.35対3.30/1,000人 (rate ratio, 1.04; 95%CI, 0.80-1.37; P=0.76)

すなわち従来の食塩 (NaCl 100%) に比し、代替食塩 (NaCl 75%+KCl 25%) では脳卒中14%、心血管イベント13%、死亡率12%も低下したのです。

上記のNEJM, Sep. 16, 2021号のeditorial (論説、社説) ではハーバードのMGHの小児腎臓科医J. R. Ingelfingerがこれにコメントしています。彼女はNEJMの副エディター、ピアニスト (妹はバイオリニスト) でもあります。

NEJM, July 8, 2021の「成人の血尿 (Hematuria in Adults)」総説の筆者です。

おそらく彼女の依頼でこの総説「塩と血圧」が組まれたのでしょう。

NaClにKClを混ぜた塩を小生、ネットで検索したところ味の素から「やさしお」という食塩が発売されていました。これはNaCl 50%+KCl 50%で塩分を半分としたものです。早速ネットで購入してみました。「やさしお」180gで368円 (1kgなら2,044円) です。

一方、普通の食塩 1kg の最安値は 126 円（塩事業センター）です。すると「やさしお」は食塩の 16 倍の値段ですから随分と高額です。

我が家で使っている「藻塩（古代塩）」と「やさしお」の味を比較してみました。違いは小生にはよく判りませんでした。大して変わらないように思います。家内によると「やさしお」はケミカルな後味がすると申しておりました。

「塩」と言えば、総合診療の聖地、京都洛和会丸太町病院のすぐ横に京都アスニー（京都市生涯学習総合センター）があります。ここには平安京の大きな地図模型があります。ここで十二単（ひとえ）や、衣冠束帯の試着も家内としてきました。驚いたのは男性貴族の衣装、衣冠束帯はサイズが 1 つしかなく紐を使ってたくし上げて調節することでした。小生すっかり光源氏になったつもりでしたが鏡を見たら眼鏡をしているのが情けないと思いました。

現在の京都御所は平安時代の内裏（だいら）ではありません。内裏が何度も火災を起こした結果、貴族の屋敷を御所に転用した里内裏（さとだいら）です。本来の内裏は丸太町病院の東北の辺りに広がっていました。

京都アスニーに平安時代の庶民と貴族の食事のサンプルがありました。庶民の食事は、おかずは大根とわらびの煮付け、賀茂川で捕れた鮎の塩焼き、ご飯はおこわでその横の小さな皿に「塩」が盛られています。塩をご飯や野菜にかけて食べていたようです。

「そうか、ふりかけの元祖は塩だったのか」と小生、アッハ体験（Ach Erlebnis: アッハ エアレープニス、突然あっ、そうかと腑に落ちること）をしました。

醤油はまだ発達していなかったのかもしれませんが。なおこの時代の塩は藻塩（もしお）と言って海水と海藻（ほんだわら）を煮詰めて作りました。現在もネットで手に入れることができます。我が家でも普段使っています。

以下、興味のない方は読み飛ばして下さい。私の自己満足です（と家内が書けと言いました）。

平安京内裏は、なにぶん住宅密集地であり発掘は進んでいません。しかし碁盤の目のような街ですから、基準点測量や部分的発掘などから条坊や殿舎の位置をピンポイントで地図に落とすことが可能です。現在、この辺りを歩くと重要な殿舎跡には説明版が置かれています。源氏物語の舞台の位置関係、距離がよくわかり非常に面白いのです。

住宅密集地を家族でグルグル歩いて天皇が寝起きた清涼殿の他、紫宸殿、弘徽殿、飛香舎（藤壺）、凝華舎（梅壺）、昭陽舎（梨壺）、淑景舎（桐壺）、綾綺殿を大興奮で訪ねました。綾綺殿（りょうきでん）は同名の喫茶店になっていました。

昭陽舎は梨壺と言ひ後撰和歌集の編纂をした清少納言の父、清原元輔がいました。冗談ばかり言う面白い人で「物をかしく言ひて人咲（わら）はするを役と為する翁」だったそうです。百人一首の「ちぎりきな かたみに袖をしぼりつつ 末の松山浪こさじとは（涙に濡れた袖をしぼりながら、宮城多賀城の末の松山を波が越すなんて有り得ないように、私は決して心変わりしない）」の作者です。家内は小さい頃「こさじ」は「小匙」と思ひておりました。

百人一首には清少納言の「夜をこめて 鳥のそら音は はかるとも世に逢坂の関はゆるさじ」もあります。清少納言が「春はあけぼの、やうやう白くなりゆく山際、少し明かりて、紫立ちたる雲の細くたなびきたる」と眺めた東山もまさにこの内裏からの景色です。

雪の日、この内裏で清少納言の上司、中宮定子が「少納言よ、香炉峰の雪いかならむ？」となぞかけをします。すると清少納言はすかさず御簾（みす、すだれ）を高く上げます。白楽天の「遺愛寺の鐘は枕をそばだてて聞き 香炉峰の雪は簾をかかげて看る：遺愛寺鐘欝枕聴 香炉峰雪撥簾看」を清少納言は知っていたのです。学生の時、春休みに友人と韓国東北部の雪岳山（ソラクサン）へ行ったとき香炉峰（韓国語でヒャンロボンと言ひた）と言ひう雪山があつて興奮しました。無論、中国の香炉峰のパクリでしょう。

また大宰府に流された菅原道真は 901 年 9 月 10 日、前年の同じ日に清涼殿で帝から頂ひた衣を取り出して懐かしみました。現在のまさにこの住宅街に 1100 年前、菅原道真がいたのです。

去年の今夜 清涼に待す。
秋思の詩扁 独り断腸
恩賜の御衣（おんぞ） 今此に在り
捧持（ほうじ）して毎日 余香を拝す

ことのほか小生感動したのは淑景舎（しげいしゃ）、別名「桐壺」です。これこそ源氏物語の桐壺（源氏の母）が寝起きした場所です。坪庭に桐が植えられていたのです。そう言ひえば以前、志村けんが源氏物語のパロディで「痰壺の君」の名で出てきました。

「いづれの御時（おんとき）にか女御、更衣あまたさぶらひけるなかに、いとやむごとなき際（きわ）にはあらぬが、すぐれて時めきたまふありけり。」

桐壺は内裏の東北隅にあり天皇の居場所、清涼殿から渡り廊下を歩くと 120m 位あります。紫式部は主人公が「身分の低い更衣」であるという設定から居住部屋を清涼殿から一番離れた内裏の東北隅、桐壺にしたのだなということがよくわかりました。

一方、弘徽殿（こきでん）は桐壺に執拗な嫌がらせをして死に至らしめる弘徽殿女御（にょうご）や、その妹の朧月夜（おぼろづきよ：源氏と結ばれそれで源氏は須磨へ左遷される）が住んでいたところで清涼殿から 10-20m位です。

桐壺は天皇から寵愛され天皇は 120m の距離の廊下を足繫く通います。他の女御、更衣達は桐壺を嫉（ねた）み途中の廊下に屎尿をばらまきます（あやしきわざ）。天皇や御付きの人たちは衣の裾を引きずっていますから「御送り迎への人の衣の裾、堪えがたく、まさなき（よろしくない）こともあり」となります。このドロドロの人間模様はきっと実際にあったことなのでしょう。

源氏物語「須磨」の段で源氏が京都を去って須磨（神戸）へ流される際、「御厠人：みかはやうど」まで嘆いたとあります。内裏で女性は室内で「おまる（便器）」を用いました。

御厠人はその便器を洗う下級女官です。ですから屎尿を、渡り廊下にばらまくのは簡単なことだったのでしょう。男性は水流上に架設した水洗トイレで用をたしました。

「紫宸殿跡」も小生、大興奮でした。紫宸殿は下立売通りと浄福寺通りの交点のわずかに西の辺りです。「メルシャンワイン」と横看板が掛かった酒店の板壁に説明板がありました。源頼政の弓による紫宸殿の妖怪、鶴（ぬえ）退治はここですし、また平治物語の合戦の舞台でもあります。平治の乱では平清盛の熊野参詣の際に藤原信頼が源義朝（よしとも）と語らって謀反を起こしました。首謀者、27、28 歳の藤原信頼は颯爽と紫宸殿の欄干に腰かけます。

「平治物語 待賢門の軍（いくさ）の事」によるとその出で立ちは次の通りです。

「中にも大将右衛門督（うえもんのかみ）信頼は、赤地の錦の直垂（ひたたれ：相撲の行司の衣装）に紫裾濃（むらさきすそご：上部が淡い紫、裾に下がるにつれ濃くなる）の鎧（よろい）に、鍬形（くわがた）打ちたる白星の甲（かぶと）の緒を締め、黄金造りの太刀を帯（は）き紫宸殿の額の間の長押（なげし）に尻を掛けてぞ居たりける。年二十七、八の男の見目よきが、装束は美麗なり、その心は知らねども、あっぱれ大将やとぞみえたり」

やがて内裏東側の陽明門、待賢門（たいけんもん）、郁芳門を破って平重盛の軍勢が押し寄せます。平重盛勢の関（とき）の声が聞こえた途端、信頼の顔は真っ青になり生理的振戦が始まり階段を下りるにも馬に乗るにも一苦勞です。

「右衛門督、気色・事柄もつての外に替はりてぞ見えし。色は草の葉のごとくなり。何の用にたつべしとも見えざりけり。人なみなみに、馬に乗らんと立ち上がりたれども、膝振るひて歩みもやらず。南面の階を下り煩ふ。馬の傍らに寄りけれども片鎧（あぶみ）を踏みたるばかりにて、草摺り（鎧のスカートの部分）の音の聞こゆる程、振るひ出でて乗りえず。」

あろうことか馬に右から乗ろうとして、そのまま左へ顔から落ち、鼻先から血は出るわ、顔は砂利だらけとなります。

源義朝はあきれ果てて「大臆病の者、かかる大事を思ひ立ちけるよ」と吐き捨て、侍たちは皆、爪はじきをします（爪をはじいて軽蔑する）。

23歳の平重盛500騎が紫宸殿の前の広庭に突入し、これに源義朝の長男、19歳の悪源太義平ら17騎が散々に打ちかかり重盛1人に狙いを定めて広庭の左近の桜、右近の橋の周囲で7、8度まで追い回し、たまたま500騎はさっと引きます。

今から860年前（1160年1月）、まさにこの酒店、この場所で、この戦闘があったのです。平安京内裏は、想像力さえあれば最高に楽しめますし観光客は誰もいません。COVID-19の時代にまさにうってつけの観光地とっております。

はい、ここから本題に戻ります。

2. 皮膚間質は陰性荷電のグリコ-アミノグリカン豊富でNa⁺貯蔵、血圧と免疫に大きく関与。

従来のNaバランスの正典（カノン：canonical concepts）は「Na摂取により細胞外液量は保たれNaの尿排泄でバランスを取る」というものでした。

ところが最近の研究はこれに疑問を投げかけています。なんと皮膚間質でのNa貯蔵、血管系への適応、神経ホルモンシグナル系、免疫系、また意外なことに腸内細菌叢が脚光を浴びているのです。

最近の研究で血管以外の細胞外液コンパートメントもNaバランスに関わることがわかりました。意外なことに皮膚はその細胞容積に比して大きな間質容積があり、またNaと結合するグリコ-アミノグリカンがあるためにNa貯蔵場所として大きな関心がもたれています。

体内のNaの98%は細胞外液（ECF）にあります。交換可能なNaの80%は間質と結合織にあり、残りわずか15%（体内Naの10%）が血漿にあります。

一方、骨は多くのNaを含んではいますが交換不能です。Naバランスは間質が重要なのです。

現在、体液ろ過は従来考えられていたような血管床の近位のみでなく血管床全域にわたって起こるとされます。血管床から浸み出した液は間質を通過してリンパ管に至ります。リンパ管はこの間質液を体循環に戻しますがNaと水均衡の重要な役割（key role）を果たすのだそうです。

今まで間質のNaは等張性の出入りフリーの水分コンパートメントにあると想像されてきましたがそうではありませんでした。

表皮とその間質は水分量に比し Na を多く蓄積し血漿に比べ高調です。

毛細血管から水圧で水分が浸み出しますが、これに拮抗するのが間質の浸透圧です。毛細血管からリンパ管に至るまでの間質は下記3つの phase があり、間質の 3 compartment model と言います。水は下記の3つの相を移動していくのです。

【間質の 3 compartment model】

- 1) 液体相 (自由水とアルブミンあり)
- 2) 高密度コラーゲンマトリックス (dense collagen-based matrix)
- 3) グリコースアミノグリカン含有ゲル相 (GAG-rich gel phase) : Na 貯蔵!!!

間質は水 (80%) と、コラーゲンと、グリコースアミノグリカンの3つからなります。
コラーゲンは3つのアミノ酸からなる α chain つまり (Gly-X-Y)₃₃₃ で、この α chain、3本が三重螺旋となったものです。X, Y は proline または hydroxyproline です。
コラーゲンはグリコースアミノグリカンを介して細胞に付着し、このコラーゲンマトリックスが支持性 (structural integrity) を与えます。
コラーゲンは比較的硬く水圧を生じ GAGs の浸透圧に拮抗します。

一方グリコースアミノグリカン (GAGs) はアミノ糖とグルクロン酸の二つの糖 (糖の定義は、 $>C=O$ または CHO を1つ持ち、2つ以上の $-OH$ を持つ) の繰り返しです。
chondroitin sulfate と keratan sulfate があり強い陰性電荷を持ち空間的に局限し陽イオン (Na) を引き寄せ浸透圧を生じます。
Na を貯蔵し食事による高血圧と関係があります。皮膚は間質の GAGs が豊富で Na の貯蔵場所として近年関心が高まっています。

大腿骨頸部骨折の人工骨頭の手術中、切除した大腿骨頭を研修医に触らせて「ほら軟骨、軟らかいでしょ」と言ったところ「えっ、硬いですけど」という返事でした。そりゃスポンジほど軟らかくはありません。

軟骨の GAGs には硫酸基 (SO_4^{2-}) とカルボキシル基 (COO^-) による強い陰性荷電があり、このマイナスイオンの間に水を保持します。荷重により水が外へ出るとマイナスイオンが反発しあいます。だから軟骨は弾性を持ちます (面白いでしょ)。
 Na^+ はこの GAGs のマイナスイオンにより固定され膨張し、これは硬いコラーゲンマトリックスに対抗 (相殺力: countervailing forces) します。

のどの渇き反射 (thirst reflex)、vasopressin、腎により流動性のある ECF での Na 濃度がコントロールされます。

3. 体液確保には飲水に加え炭水化物、脂肪、蛋白代謝で代謝水 250-350ml/日を得る。

1991年12月29日、神奈川油壺からグアム島を目指す外洋ヨットレースがありました。タカ号は出航後、波により父島近くで転覆、乗務員7人のうち1人水死、6人が救命いかだで27日間漂流、最終的に佐野三治氏のみ生き残りました。救難信号発信装置を無くし備品もほとんど流されました。水は500mlボトル1本、ビスケット（ピーナッツ味）9枚。水はキャップに20cc注ぎ3人で回し飲みし、ビスケットは1日1枚を6人で6等分しました。

佐野三治氏は加山雄三のクルーザー、光進丸のクルーでした。光進丸は西伊豆町に係留されていたこともあり、佐野氏を招いて町で講演会が開かれ小生聞きに行きました。西伊豆にも救命筏を作っている会社があります。

一度、光進丸を管理する造船会社の方が船内を見せてくれました。加山雄三は西伊豆に来るといつもクルーザーに寝泊まりしているというので、なぜホテルに泊まらないのか不思議に思っていました。船内はまるで豪華ホテルで大きなベッドやシャンデリアがあり、ギターと楽譜が置いてありました。

下記の本に佐野氏の壮絶な体験の一部始終が描かれています。

「たった一人の生還 佐野三治 ヤマケイ文庫 1995」

91年12月29日から漂流が始まり、雨が降ったのは1月2日、13日と20日の3回だけでした。筏の広さは3.2平米（畳2畳以下）、ギュー詰めで下肢を伸ばすこともできません。海水が入り足はふやけ臀部に褥瘡ができました。ほとんど何も飲み食いしてないのに尿は必ず1日1回出てそれを飲んだとのこと（炭水化物、蛋白、脂肪からの代謝水は250-350ml/日産生される）。

大便是結局誰もしませんでした。

13日目リーダーが死亡。続いて14日目3人が死亡し死体は水葬しました。

16日目筏に止まったカツオドリを手で捕まえ、残った2人で鳥の嘴（くちばし）を使って肉を裂き、生で食べ、また鳥の胃の中のトビウオやイカを食べました。とてもうまかったそうです。19日目更に1人死亡し、ついに佐野氏一人だけとなりました。幻覚幻聴が始まりました。漁船が美空ひばりの「川の流るるの様に」をガンガン流しながら大漁旗を立てて救援に来たり、外で子供達の声が聞こえました。救命筏が100mも空中に浮かび上がり筏の床を通して海が見えベートーベンの第九交響曲「喜びの歌」が聞こえました。

27 日目 (92 年 1 月 25 日) 英国船籍のマースク・サイプレス号について発見救出されました。「Give me water」と頼んで水、氷水にコンソメスープ 3 杯、牛乳 1 l、ミックスジュース、オレンジジュースを飲み干しオレンジ数個を食べました。日本のインスタントラーメンも貰いました。放尿は果てしなく続きました。マースク号は仙台を出航してきていたのですが海上保安庁依頼のVIPということで日本へ引き返し洋上で巡視船「うらが」へ佐野氏を引き渡しました。

この総説によると体液は飲水だけでなく代謝（炭水化物、脂肪、蛋白）からも生じます。体液のほとんどは喉の渇きによる反射で飲水で補われますが、代謝により 250-350ml が産生され、運動により増加します。佐野氏が水を全く飲んでないのに毎日排尿があったというのはこの代謝水だったのでしょうか。

冬眠する熊では代謝水で水バランスが保たれます。

この総説に下記の熊の冬眠の論文が紹介されていて非常に興味深く読みました。著者はスウェーデンのカロリンスカ大学の腎臓専門医です。

Hibernating bears (Ursidae) : metabolic magicians of definite interest for the nephrologist, Peter Stenvinkel et.al, Kidney International (2013) 83, 207-212
https://www.researchgate.net/publication/233958138_Hibernating_bears_Ursidae_Metabolic_magicians_of_definite_interest_for_the_nephrologist

今年、西伊豆町で、100 年振りに熊がイノシシ猟の罠にかかり発見されました。数年前にも目撃情報があったのですが誰も本気にしませんでした。しかし熊は保護獣だとかで、なんとそのまま山に逃がされました。せめて南アルプスかどこかへ連れていって欲しかったのですが、それにはその周辺市町村の許可がいるというのです。

寒冷地の熊は気温にもよりますが巣穴 (den) で最大 7 カ月の冬眠をします。水も餌も摂らず排尿、排便もせず 7 カ月不動なのです。GFR は 70% 低下しますが水は腎で完全再吸収され、またなんと膀胱からも 100ml/日、再吸収されて無尿になります。しかし血中尿素窒素や電解質は完全に正常のままです。脂肪は大幅に減少するものの、誠に不思議なのは骨密度も保たれサルコペニア（筋力と筋量の減少）も起こらなければ褥瘡もできないのです。

熊は秋に猛烈に食欲が増加し鮭など 15,000 から 20,000 Cal/日摂取して皮下脂肪は 12-13 cm にもなりインスリンが上昇します。心拍は通常 40/分ですが冬眠中は 8-10/分になります。冬眠中体温は 30-35 度で定期的に shivering（震え）して体温を保ちます。BUN（尿素窒素）は冬眠中 5-10 mg/dl に過ぎません。

この理由は産生される尿素が少ないことと尿素が迅速に蛋白にリサイクルされるからと言われます。冬眠中熊は専ら脂肪を代謝してエネルギーを得ます。

尿素は基本的に蛋白から産生されますが、尿素は腸管に出て腸内細菌叢でアンモニアとなり、これが脂肪代謝で出た glycerol と結合してアミノ酸に変わり筋肉へリサイクルされます。

熊は冬眠中サルコペニア（筋量、筋力低下）を起こしません。筋内蛋白は10-15%減りますが、筋線維数も筋断面積も変わりません。なお筋断面積あたりの筋力は男女同じです。冬眠でサルコペニアを起こさないのは尿素からアミノ酸を合成して筋にリサイクルしている、或いは定期的 shivering（震え）で筋肉を刺激していることなどが考えられます。

また2007年、熊の血漿に強力な蛋白分解阻止能（antiproteolytic effect）があることが判りました。また腎障害のヒトは外傷が治癒しにくいのですが冬眠中の熊は皮膚を切ってもすぐ修復されます。春が来て冬眠から覚めると数分でほぼ正常機能に戻ります。

熊の総コレステロール値は425等、高値なのですが動脈硬化や血栓を起こしません。骨粗鬆症も起こしませんが冬眠中PTH（副甲状腺ホルモン）が高値であることが判っています。

熊の冬眠の研究からサルコペニアや骨粗鬆症、動脈硬化の大きなヒントが得られそうです。

小生最近、患者さんから聞いた話は衝撃的でした。その方のご主人は登山が趣味で毎週のようにアルプスへ出かける屈強の男でした。ところが心筋梗塞になって1カ月入院安静にしたところそのまま寝たきりになってしまったと言うのです。また小生2年前、大腸癌手術で入院しました。約2週間運動をしなかったのですが、それまで週3回行っていた5kmのウォーキングを退院後したところ途中で歩けなくなってしまったのです。ベッド安静によるサルコペニアの進行のスピードに驚き、日々の運動の重要性を思い知りました。

以前、介護施設の方から言われて悲しかったのは、「西伊豆健育会病院に入院すると肺炎は治るけど歩けなくなる」ということでした。わずか2週の安静で歩けなくなるのです。現在当院では理学療法士の発案で出来る限り多くの入院患者さんに毎日50回ベッドからの立ち上がり訓練をナース主導で行っています。そしたら院内の転倒が減り始めました。

また西伊豆町ではこの数年、町内各地で1日1回ラジオ体操をやっており約500人が参加しています。先月、西伊豆町は厚労省から介護予防高齢生活支援分野で厚生労働大臣最優秀賞を頂き町長が静岡県庁に報告に行きました。

4. 宇宙船で塩分摂取↑で代謝水増加し尿量増え過剰溶質排出、水分摂取は低下した。

小生、外食した日は塩分摂取が多いからかひどく喉が渇きます。

塩分摂取が中等度に増加すると体水分量が増加し、さらに塩分摂取が増加すると水分増加なしにNaが蓄積します。

高塩分食は水分摂取増加につながるという研究もありますが、最近の宇宙船での研究ではなんと否定的なのです。Naの排出は尿中Na濃度で調節されます。塩分と水分摂取とはあまり関係がなくNaの排泄は主に尿中Na濃度で決まると言うのです。

この総説に下記の論文が引用されていました。これはなんと宇宙船乗組員で塩分摂取を6、9、12g/日に分けて105日から205日にわたり体液バランスを調べたのです。ヒトは溶質と水のバランスをリズムカルな鉱質コルチコイドと糖質コルチコイド放出により調節しており、内因性の水産生による過剰排尿で過剰溶質を排出します。なんと塩分12g摂取により内因性の水分が増加し水分摂取は逆に低下したという仰天の結果でした。

【宇宙船乗組員での塩分摂取と水分摂取の関係】

Increased salt consumption induces body water conservation and decreases fluid intake
Rakova N et.al, J Clin Invest 2017: 127:1932-43

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414302/>

塩分摂取と水分摂取は比例するか？宇宙船の乗組員10名、塩分摂取を12、9、6g/日に分け105日から205日調査、他の栄養素は一定とした。摂取塩分が+6g増加することによる体液バランスの変化、鉱質コルチコイドと糖質コルチコイド、浸透圧、水バランスを調べた。+6gの塩分摂取(12g)で尿の浸透圧溶質物質(osmolyte)は増加した。塩分12g摂取により内因性の水分が増加して過剰溶質を排出し尿量が増え水分摂取は低下した。

塩分摂取増加で3-4日毎(half-weekly)または週毎のリズムカルな鉱質コルチコイド放出により腎での自由水の再吸収が増加する。

鉱質コルチコイドによる自由水の再吸収は、リズムカルな糖質コルチコイド放出による内因性溶質排出と、比較的尿希釈による水分過剰でバランスがとられる。

12g/日の塩分で鉱質コルチコイド放出が減少、糖質コルチコイドが増加する。

5. 塩水飲むと蛋白異化、糖質コルチコイド・尿素産生。食餌の高塩分では正常代謝維持できる。

タカ号の佐野三治氏は、海水を決して飲みませんでした。

塩水を飲むと蛋白異化、糖質コルチコイド産生、尿素産生を起こします。

ところが塩分を食餌だけで摂って、水分は電解質フリーとした場合、上記のことは起こらずヒトは正常代謝を維持できると言うのです。

どうも「塩水を飲んで塩分を摂ることと、食餌から塩分を摂ることは全く別のこと」のようです。おそらくこれは外からの水分が手に入らぬ場合、熊のように代謝水を産生できることに起因するのかもしれないとのこと。代謝水の重要性がわかります。

6. 塩分過剰で高血圧となる塩過敏のヒト（CKD 等）がいるがそうでないことも。

20 世紀中ごろから塩分摂取と高血圧の関連が指摘されてきましたが、血圧上昇なしに多量の塩分を摂取する人もいます。個々人では塩分摂取と血圧の関係は変動が多いのです。最近の Cochrane review では食事の塩分制限で正常血圧者では収縮期圧は 0.4mmHg 低下し高血圧者では 4mmHg 低下します。

一方、塩分摂取が少ないと死亡率が高いという議論も交絡因子が多くてよくわかりません。

塩分摂取に過敏な人たちがおりこのような人に高血圧が発症します。

とくに慢性腎疾患があると塩分過敏 (salt sensitive) になります。

塩分過敏の一つの定義は食事とループ利尿薬で平均動脈圧が 10 以上変化することです。

7. Potassium switch(NCC)で Na と K 保持。食餌 K ↑ で switch off ⇒ Na ↓ ⇒ 血圧低下！

1995 年頃 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) study という

有名な高血圧の食事療法のトライアルがありました。

これで判ったのは減塩と減量が降圧に有効なのは間違いないのですが、全体的な食事のパターンもまた重要であることです。

特に地中海式食事で血圧が下がるのですが、なぜなのかその時点では解りませんでした。

【地中海式食事の要点 3 つ】

- i) 摂るべきは、果物、野菜、低脂肪乳製品、玄米、全粒粉（白いパンでなく茶色のパン）、鶏肉、魚、ナッツ、植物油（オリーブ油）。
- ii) 減らすべきは、赤い肉（豚、牛）、バター、ラード、菓子、砂糖入り飲料！
最悪は加工肉（ソーセージ、ハム、ベーコン、ハンバーガー）で大腸癌も増加。
- iii) 赤ワインを 1-2 杯（白ワインではない）。

我が家では、もう何年もバターは使っていません。オリーブ油が中心です。

和食は地中海式食事に非常に近いですから、減塩さえすれば理想的と小生は思っております。

詳しくは下記をご覧ください。この中に DASH diet や地中海式食事が説明されています。

高血圧の食事療法 NEJM, June 3, 2010 (西伊豆早朝カンファ)

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h22/conference-22_01.pdf

体液管理の中樞は第3脳室周囲壁にある終板脈管器官 (OVLT : organum vasculosum laminae terminalis) で下垂体近くにあります。

ここで水不足、塩分不足、浸透圧、Na濃度を感知します。

降圧や心血管の健康に役立つ因子として食事中的 K や線維が最近注目を集めています。疫学研究で K 摂取を増やすと血圧が下がるばかりでなく塩感受性 (salt sensitivity : 塩摂取で血圧上昇すること) も著明に低下するのです。

これは Na/K ATPase、血管内皮変化、NO 放出等によると思われます。

そして「potassium switch (WNK kinase を介した NCC: thiazide-sensitive NaCl cotransporter)」という概念が最近新たに出てきました。

一言でいうと 体内で K 不足の時、このスイッチが入って K と Na を同時に体内で保持するメカニズムです。

そして 代替食塩 (NaCl + KCl) の摂取を行うと K が体内に入るためこのスイッチがオフとなり、K と Na が保持されず血圧が低下すると言うのです。

アルドステロンの主な働きは遠位尿細管で、K を排出して Na を保持、血圧が上がります。一方、potassium switch は遠位尿細管で K と Na 両者の保持です。

アルドステロンによる K 排出に拮抗して、遠位尿細管に NCC (thiazide-sensitive NaCl cotransporter) があり、NCC で中心的役割 (integral part) をするのが WNK kinaseです。

WNK kinase が「potassium switch」をコントロールします。

遠位尿細管から NCC が NaCl を尿細管細胞内に取り込み、そして尿細管細胞から血中へ K と Cl を放出するのです。

つまり Na も K も体内に欲張って保持しようとするのが NCC、「potassium switch」なのです。

このスイッチは NaCl の摂取が高くても K が低ければ働くため Na の貯留、高血圧が起きます。古代、内陸で食塩を摂ることは容易ではありませんでした。

それでヒトは K よりも NaCl の再吸収を優先したと考えられます。

NaCl 保存優先の為、このスイッチは基本的に Na 排出よりも K 保持を優先しているのです。

しかし西欧の食事では Na が高くて K が低いため、このスイッチが働くと Na と K の両者を体内に取り込んでしまい高血圧を起こします。

逆に食事中の K が多いと potassium switch は働かず (WNK cascade は阻止)、遠位尿細管での NaCl 再吸収が抑制されます。つまり食事中的 K 増加により NaCl 再吸収が抑制され塩過敏性 (salt sensitivity) が緩和されて血圧が下がるのです。これが北京大学論文の代替食塩の K により血圧が下がる理由だと言うのです。

この potassium switch の存在で「aldosterone paradox」も説明できると言います。アルドステロンは体液減少下では K を排出せず Na を再吸収して貯留に専念します。一方 K が多い条件下では Na を再吸収し続けながら K 排出 (kaliuresis) を行なうのです。つまりアルドステロンが、一方では K 排出を最小にし、一方では K 排出を最大化しながら Na を再吸収するのです。

両者ともアルドステロンによって起こるのなら腎はこの正反対の状況をどうやって知るのでしょうか？これが aldosterone paradox です。

ここでは Potassium switch とアルドステロンの両者が働いているということでしょうか。

8. Gitelman 症候群 (Na↓と低血圧)、Gordon 症候群 (K↑と高血圧) は NCC 異常。

NCC(the thiazide-sensitive NaCl cotransporter)の障害は Gitelman 症候群と Gordon 症候群で見られます。両者とも遠位尿細管異常で、Gitelman が Na 喪失と低血圧、Gordon は K 高値と高血圧で鏡像関係にあります。詳細は下記の通りです。

- Gitelman 症候群は遺伝子変異による NCC 機能喪失で Na 喪失と低血圧が起こります。Renin-angiotensin-aldosterone 系が働いても機能しません。
- Gordon 症候群は家族性高カリウム性高血圧と言って NCC 中枢で働く WNK の変異により過剰の塩分吸収が起こり高血圧となります。

9. 血圧低下に線維重要：大腸バクテリアが線維発酵⇒G-protein-coupled receptor⇒抗高血圧。

血圧低下に食物の線維も重要であることが判ってきました。

食餌中の線維はなんと腸管細菌叢を介して血圧を低下させ塩過敏性を緩和するというのです。大腸のバクテリアが線維を発酵させて短鎖脂肪酸を作りこれが腎臓で G-protein-coupled receptors (GPR43 と GPR109A)を活性化させ、腎、動脈、心臓、免疫細胞で抗高血圧反応を起こすのだそうです。

塩分の多い食餌で lactobacillus の減少など腸管細菌叢が変化するので。

疫学研究で Lactobacillus paracase の多さと低血圧、食餌中の低 Na は相関するので。ただし 1995 年の DASH diet の論文では高 fiber 食には言及していませんでした。

10. 高血圧の Mosaic Model : 腎臓、RAAS 系に加え皮膚 (Na 貯留), 腸管 (細菌叢) も関与。

塩分を摂れば必ず血圧が上がるというわけではありません。

高血圧は mosaic model と言ってヒトの異なる特性 (traits) とストレス (stressor) のコンビネーションに対する反応だと言うのです。このモデルが塩分摂取、体内全 Na 量、血圧を一番説明できるようです。

Na と血圧のコントロールは、従来の血管系、神経ホルモン因子 (交感神経、レニン、アンジオテンシン、アルドステロン、ANP、BNP)、腎臓だけではなく、最近解ってきたのは神経系、皮膚 (Na 貯蔵など)、免疫系 (塩に対する炎症反応)、腸管系 (腸内細菌叢など) なども複雑に関与して体内全 Na 量の均衡を保ち血圧を保ちます。慢性腎疾患や angiotensin II 低下などでこの均衡を保てず塩過敏性が増して血圧が上昇するのです。

それでは NEJM 「塩と血圧」 最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ① 「食塩の 1/4 を KCl」 で脳卒中 14%、心血管疾患 13%、死亡率 12%減少、高 K なし。
- ② 皮膚間質は陰性荷電のグリコサミングリカン豊富で Na⁺貯蔵、血圧と免疫に大きく関与。
- ③ 体液確保には飲水に加え炭水化物、脂肪、蛋白代謝で代謝水 250-350ml/日を得る。
- ④ 宇宙船で塩分摂取 ↑ で代謝水増加し尿量増え過剰溶質排出、水分摂取は低下した。
- ⑤ 塩水飲むと蛋白異化、糖質コルチコイド[※]・尿素産生。食餌の高塩分では正常代謝維持できる。
- ⑥ 塩分過剰で高血圧となる塩過敏のヒト (CKD 等) がいるがそうでないことも。
- ⑦ Potassium switch (NCC) で Na と K 保持。食餌 K ↑ で switch off ⇒ Na ↓ ⇒ 血圧低下!
- ⑧ Gitelman 症候群 (Na ↓ と低血圧)、Gordon 症候群 (K ↑ と高血圧) は NCC 異常。
- ⑨ 血圧低下に線維重要: 大腸バクテリアが線維発酵 ⇒ G-protein-coupled receptor ⇒ 抗高血圧。
- ⑩ 高血圧の Mosaic Model : 腎臓、RAAS 系に加え皮膚 (Na 貯留), 腸管 (細菌叢) も関与。