

健康を考える — 高血圧に対する「食」の意義と効用

川崎 晃一

1. はじめに

「健康・スポーツ科学研究」第3号で、『健康を考える — 血圧の自己管理』について述べた¹⁾。本号では、「健康を考える」の第2報として、『高血圧に対する食の意義と効用』について述べる。

昔から“医食同源”という言葉があるように、食生活は医療行為と同様に健康の維持・増進、あるいは疾病の予防や治療を行っていくうえで極めて重要な要因であった。人類にみられる疾病は多種多様であるが、ここでは生活習慣病の中でも凶抜けて罹病者が多い高血圧に焦点を当てて、主として著者自身が行ってきた「高血圧と食」に関する研究を紹介しながら、高血圧の予防と治療に対する「食」の意義と効用について述べ、著者の考えをまとめてみたい。

2. 世界ならびに日本における高血圧治療指針に占める「食」の位置づけ

1997年の米国高血圧合同委員会による高血圧の治療指針 (JNC VI) では、従来の‘非薬

物療法’が‘生活習慣の修正’ (Lifestyle Modification) という表現に変わり、それを強く勧めている²⁾。なかでも、食事療法は大きく取り上げられ、詳しい指導要領が述べられている (表1-左参照)。非薬物療法は、薬物療法に比べて降圧効果は顕著ではないが、高血圧以外の合併症、例えば、高脂血症、糖尿病、虚血性心疾患などに対しても、有効であることがわかっている。また副作用もなく、誰でも実行可能である。したがって、高血圧の治療に際してはまず非薬物療法、特に食事療法を行うことは高血圧の予防にもつながる極めて重要なことである。

最近、日本高血圧学会から出されたガイドライン³⁾の表 (表1-右) には減塩療法のみが記載されているが、少なくとも降圧効果の有効性が明らかにされていて、しかもJNC VIにも勧められているカリウム (K) やマグネシウム (Mg) の有用性が表としてまとめて示されていない。いずれのミネラルの摂取量も少ない日本人のためのガイドラインとして十分とは思われない (表1-右参照)。

表1 米国高血圧合同委員会（1997年）と日本高血圧学会（2000年）の高血圧治療ガイドライン「生活習慣の修正」の比較対照表

1997年	2000年
● 肥満者は減量する	● 適正体重の維持*
● 節酒，エタノール量にして1日30ml以下（およその目安：ビール720ml，ワイン300ml，ウイスキー60ml）。女性および体重の軽い男性はエタノール1日15ml以下とする	● アルコール制限；エタノールで男性は20～30g/日（日本酒約1合）以下，女性は10～20g/日以下
● 30～45分の好気性運動をできるだけ毎日行う	● 運動療法（有酸素運動）**
● ナトリウム摂取量を減らす（食塩として1日6g未満に）	● 食塩制限7g/日（このうち調味料などとして添加する食塩は4g/日）以下
● 食物からのカリウムの適量摂取（1日約3.5g）	
● 適量の食事によるマグネシウム，カルシウムの十分な摂取を維持する	
● 禁煙，食事による飽和脂肪，コレステロールの摂取量を減らす（心血管病全体の予防のため）	● コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える ● 禁煙

1997年：米国高血圧合同委員会より（文献2）

2000年：高血圧治療ガイドライン2000年版より（文献3）

*標準体重 $(22 \times [\text{身長(m)}]^2)$ の+20%を超えない

**心血管病のない高血圧患者が対象

3. 高血圧と食塩

食塩（salt）は給与（salary）と同じ語源であり、古代ローマでは兵士の給料の一部として‘塩’を支給していたといわれている。しかし現在では“食塩中毒（salt-o-holic）”といわれるほど多くの人々は食塩摂取過剰状態にある。食塩の生理的な最少必要量は2g位といわれており、この量は日本人の食物の素材にすでに含まれている。すなわち、ヒトはまったく食塩を加えないで食材を調理しても食塩の最低必要量は摂取可能である、ということである。

高血圧の発症要因の一つとして食塩過剰摂取があげられている。図1に示すように、血

圧と食塩摂取量の間には比例関係があり、日本をはじめ食塩摂取量が多い民族や地域では血圧が高いといわれている。ところが、赤道直下の北アマゾン河上流に住み、食塩を全く摂取しない‘no-salt’ culture のヤノマモ族（図1の左下）では高血圧も加齢による血圧上昇も全く見られないことが報告された⁴⁾。また、最近のチンパンジーを対象にした長期間にわたる食塩負荷実験では、対照に比して確実に血圧が上昇することが証明されている⁵⁾。

このような疫学調査や多数の動物実験あるいは臨床研究から、食塩の過剰摂取は高血圧を発症させる最も重要な要因の一つであることが科学的に証明されてきた。現在では、減塩療法は降圧効果が立証されている高血圧の

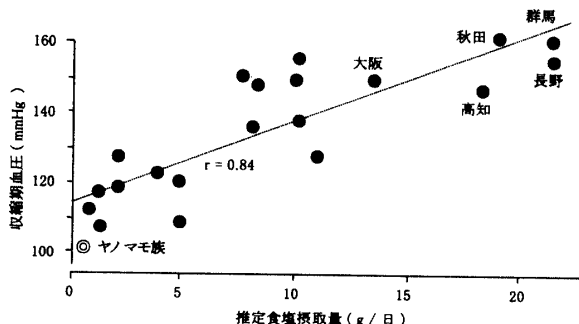


図1 世界各地における50歳代男性の1日推定食塩摂取量と収縮期血圧の相関
(佐々木直亮：栄養と食塩1978より改変作図)

代表的な非薬物療法として、世界中で広く奨励され実施されている。わが国の高血圧ガイドライン³⁾ではJNC VIに記載された食塩摂取量より1 g多い1日7 gを推奨している。しかし日本人の平均食塩摂取量は過去一度も1日10 g以下になったことはない⁶⁾ので、高血圧者でもこのレベルに到達することはなかなか難しい。

4. 血圧と食塩に関する新しい考え方—食塩感受性高血圧

一方、米国NIHにおける著者の臨床研究から、食塩を多量に摂取したときに血圧が上昇しやすい人と、血圧にあまり影響を及ぼさない人がいる、ということヒトで初めて明らかにした⁷⁾。そして食塩を制限したり負荷したりしたときの本態性高血圧患者の血圧の動きに違いがあることに気づき、食塩感受性(Salt-sensitive:SS)高血圧と食塩非感受性(Nonsalt-sensitive:NSS)高血圧の2群に仮分類した(図2)。当時著者は何故そのような違

いがあるのかを明らかにすることはできなかったが、SS群は過剰に摂取した食塩(Na)を速やかに体外に排泄する能力がNSS群に比して弱いのではないかと推論した。著者の報告以来、多くの追試や成因追求に関する研究が行われ、食塩感受性の違いは高血圧者のみでなく正常血圧者にも認められること⁸⁾、また人種間で食塩感受性に差があること⁹⁾も分かってきた。最近では食塩感受性の遺伝子の解明も進んできており、これが明らかになると、食塩を一律に制限しなくても減塩効果のある食塩感受性を有する人々だけが減塩に努力すればよい。またそのような素因を有するものは子供の頃から低塩食に馴れるように指導すれば、より有効な高血圧発症の予防にもつながる。

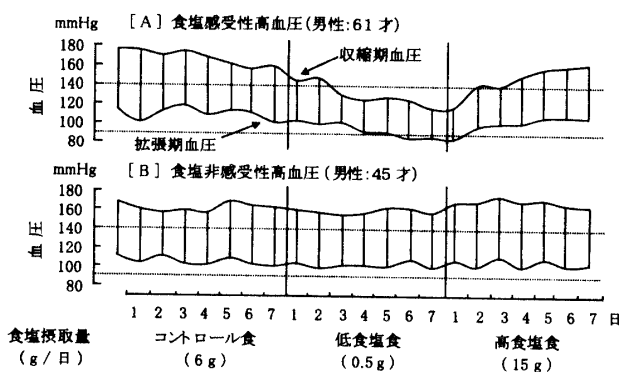


図2 典型的な食塩感受性高血圧症(A)と食塩非感受性高血圧症(B)におけるコントロール食(食塩摂取量約6 g/日)、低食塩食(同じく約0.5 g/日)および高食塩食(同じく約15 g/日)摂取時の血圧変化

血圧は1日6回測定した平均値。

低塩食から食塩を負荷した高塩食時の平均血圧増加率が10%を超えた症例を食塩感受性高血圧症(SS群)、10%未満の症例を食塩非感受性高血圧症(NSS群)と仮称した。

5. ネパール疫学調査から得た教訓

ネパールは狭い土地で多くの民族が生活しており、また交通や流通があまり発達していないので、それぞれの地域住民間の交流が比較的少なく、お互いが特徴のある生活を営んでいる。さらに、現在のネパールの生活環境は、成人病など話題にもならなかった日本の終戦前後の環境と共通点があり、そのような地域において生活習慣を中心とした成人病の“一次予防”を研究することは意義あることと考えて、学際的なプロジェクトチームを結成した。

1) 高血圧者ゼロの丘陵農村住民の調査—都市近郊農村住民との比較

調査場所の一つは、ネパールの首都カトマンズ市（周辺を含めて人口約70万人の都市）から直線距離でおよそ25～30km東方にある丘陵農村（コテン村）を選んだ（図3）。この村には車で2時間、そのあと山道を4時間ほど歩いて到達できる。村には電気がなく、水は谷川の水以外に簡易水道が村全体に数箇所あるだけである。対照とした村（バドラカリ村）は首都カトマンズ市に隣接する住民で、8割が農民で2割近くは都市部へ通勤する給与所得者層などであった。この村の調査もコテ

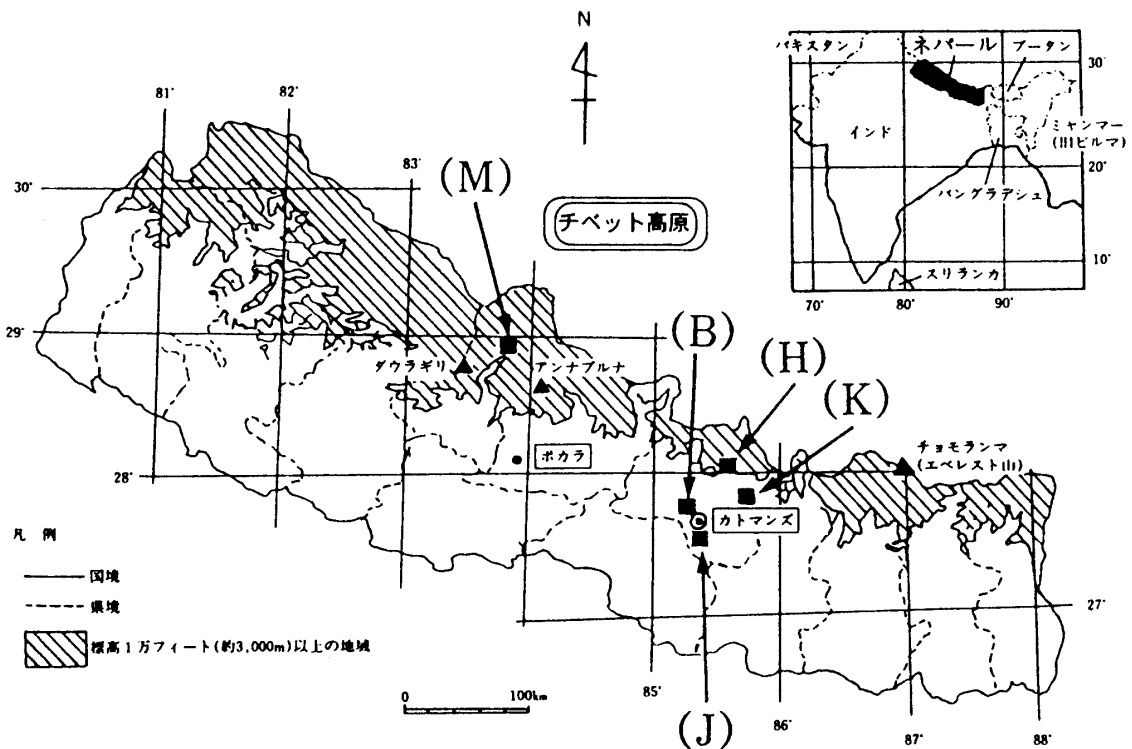


図3 ネパール健康科学調査を行った村あるいは地区

- K (Kotyang)：コテン村，標高1,200m前後の丘陵農村
- B (Bhadrakali)：バドラカリ村，首都カトマンズの北西に隣接する都市近郊農村（標高1,200m前後）
- J (Jawalakhel)：チベット移住民キャンプ地区，カトマンズ南にある古都パタンに隣接する市街地（標高1,200m前後）
- H (Helambu)：ヘランブ地区，標高2,700m前後の山岳地農村
- M (Mustang)：ムスタン地区，標高2,700m前後の山岳地農村

ン村に引き続いて、全く同一方法・検査内容で実施した¹⁰⁾。

コテン村には戸籍がなく、人口構成もはっきりしなかったので、まず戸籍作りから始めた。医学、栄養学、形態・体力学、などの検査項目を、健康な男女418名(20~82歳)を対象に行った(バドラカリ村は男女509名)。血圧測定、採血、心電図などすべての医学検査はいずれも何の支障もなく実施することができた。栄養調査は聞き取り調査と秤量(陰膳)調査を行った。ネパールでは乳幼児死亡率が非常に高く、コテン村の子供たちも5人生まれたら2~3人は3歳未満で死亡するといわれている。主な原因は感染症であるが、離乳食がないことも大きな原因の一つで、消化不良をおこしての栄養失調死も多い。形態(身長、体重、皮下脂肪厚)の他に、体力の指標として簡便法で最大酸素摂取量を測定した。

加齢とともに血圧が上昇する現象は文明国では常識になっており、日本人も例外ではない。一方、前述のヤノマモ族は、10歳代から50歳代まで血圧が全然上昇せず、高血圧者も皆無であったが、1日尿中Na排泄量から推定した食塩摂取量はほとんどゼロに近い値であり、それが高血圧ゼロの要因である、と報告されている⁴⁾。ところが、丘陵農村住民(とくに男性)の血圧は、図4に示すように、ヤノマモ族の血圧とほとんど変わりがなく、加齢による血圧上昇がなかった。しかもこの村の住民は高血圧者が極めて少ないにも関わらず、食塩摂取量は日本人とほとんど同じ1日

11~13g位であった。またカリウム推定摂取量も、丘陵農村住民と日本人はほとんど変わらなかった。ちなみにヤノマモ族のカリウム摂取量は日本人摂取量(2~2.5g/日)の約3倍の値を示した。従って、丘陵農村住民の特に男性で加齢による血圧上昇がなく、高血圧者がいないのは食塩摂取量の多寡とは別に何か他の要因があると考えられる。

血液生化学検査では、栄養状態の指標ともいえる血清総蛋白やアルブミン値は日本人のそれと有意な差はなかったが、血清総コレステロールは非常に低い値を示した(平均値:男性133mg/dl、女性141mg/dl)。心電図所見では高齢者にも虚血性変化はほとんど見られなかった。動脈硬化や高血圧が極めて少ない丘陵農村住民では、食べ物の影響も極めて大きいと思われた。何故高血圧者がいない(または非常に少ない)のかは今のところ明らかでないが、著者らは①肥満者がいないこと(図5-左参照)、②身体活動量が極めて大で

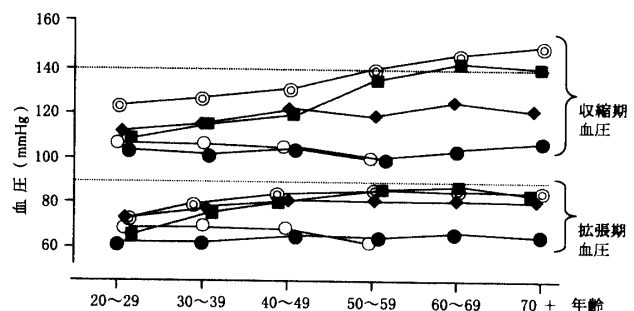


図4 年齢階級別にみた収縮期血圧および拡張期血圧の比較(男性)

- : 丘陵農民(コテン村)1987
- ◆—◆ : 都市近郊農民(バドラカリ村)1987
- : チベット移住民(都市在住)1990
- : 日本人1987(国民栄養の現状より)
- : ヤノマモ族1975

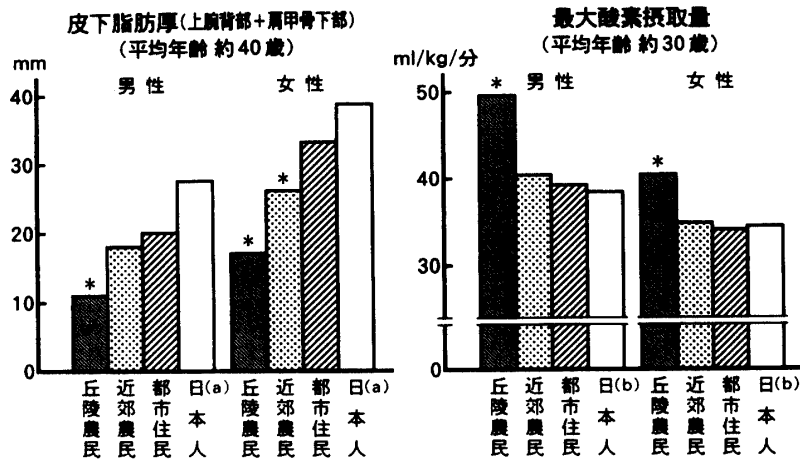


図5 ネパール丘陵地農民・都市近郊農民・チベット移住民と日本人の皮下脂肪厚および最大酸素摂取量
* p<0.001 (vs. 日本人) (a) 国民栄養の現状より (b) 福岡市住民

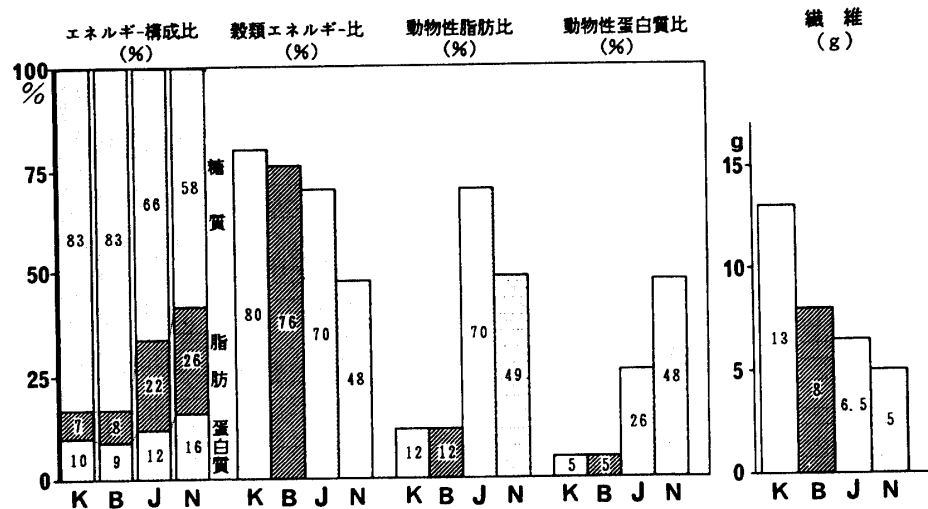


図6 ネパール丘陵農民 (K), 都市近郊農民 (B), チベット移住民 (J) および日本人 (N) の食物摂取状況の比較

あること (図5-右参照)、③食生活が著しく異なること (図6参照)、などが重要な要因と考えている。これら複数の要因が、食塩過剰摂取という血圧を上昇させる要因を打ち消しているのではないかと推定している¹⁰⁻¹²⁾。また、ストレスが少ないことも要因としてあげられよう。しかし医療施設も皆無で、食物の確保もままならぬ日常生活がストレスのない生活か否かは、文明社会にどっぷり浸かっているわれわれには推測できない。

さらに、丘陵農村住民は民族的に食塩に対して感受性がない可能性も否定できないので、彼らを遺伝的な食塩非感受性モデルとして遺伝子解析を行い、人種間で比較することにより、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子多型の食塩感受性における役割について検討を行った¹³⁾。その結果、彼らの ACE 遺伝子多型の頻度は、日本人や中国人と同じような傾向を示した。これらの結果から、ACE 遺伝子多型が“食塩非感受性”には関与して

いないこと、またACE遺伝子多型の食塩感受性への影響度は低いことが示唆された。

2) 都市に住み“塩茶”を常飲するチベット移住民の調査

1959年ダライ・ラマはチベット自治区からインドに亡命したが、その時行動を共にしたチベット人の一部がカトマンズ南部の難民キャンプ地（ジャワラケル）に居住し、現在でもなお“チベット茶”（塩茶）を飲む習慣を保ち続けている。塩茶は“dogmo”という容器の中に乾燥した紅茶の葉とあら塩（岩塩）とヤクのバター（動物性脂肪）を入れて熱湯を注ぎ攪拌して作る。中高年者層では最高で1日3l以上、平均で1.5l位飲んでいて、標高4,000m以上の自然環境の厳しいチベット高原と異なり、温暖なカトマンズ盆地で、多くの人々がカーペット工場（座業）で働きながら多量の“塩と脂肪”を日常的に摂取する事は、健康上好ましくない生活習慣である。そのような生活を送っている20歳以上の健康なチベット移住民男女548名を対象に、ほかの地区と全く同じ方法で調査を実施した¹⁴⁻¹⁶⁾。

その結果は丘陵農民の成績と比較してこれまでに提示した図4～6に示している。血圧とくに拡張期血圧は日本人とほぼ同様の値を示し、食塩やカリウム摂取量も日本人と差がなく、血清総コレステロール、HDL-Cコレステロール値は日本人と丘陵農村住民の中間の値を示した。また、皮下脂肪厚や最大酸素摂取量も日本人により近い値を示していた。バター入り塩茶を常飲するため動物性脂肪を多

く摂取していたが、彼らにとって塩茶は重要な栄養源であると思われた。しかし、標高4,000m以上の苛酷な環境下のチベット高原では必需品である塩茶も、この温暖な地では好ましい食品ではないように思われる。移住後にこの地で生まれた30歳以下の若者たちは、塩茶より砂糖入り紅茶を好んで摂取しており、若年者から高齢者までの健康状態が将来どのように変わって行くかは大変興味あるところで、最近10年後の追跡調査を行ったが、主たる生業であるじゅうたん産業の衰退による生産年齢人口の減少、それにとまなう収入の減少は食生活にも影響しているように思われた¹⁷⁾。

3) “そば”を主食とするムスタン地区の調査

著者らが選んだムスタン地区の2つの村（トクチェとマルファ）はいずれもダウラギリ（標高8,167m）とアンナプルナ（標高8,167m）の間を流れるカリガンダキ河に沿って開けた村で、標高2,500～2,900mに位置している（図3参照）。トクチェという地名は“塩の交易地”を意味するチベット語に由来しており、かつてはチベットとの交易の中心地として栄えた。またこの地は、河口慧海が鎖国下のチベットに入国するため、チベット語やラマ教を学んだところとしても有名である。驚いたことに、広大なカリガンダキ河の河原で、恐竜と同じ時代に海中で大繁栄し、約6,500万年前に突然恐竜とともに姿を消したアンモナイトの化石を採取できる。約4,500万年前に、それまで南半球にあったインド大陸が

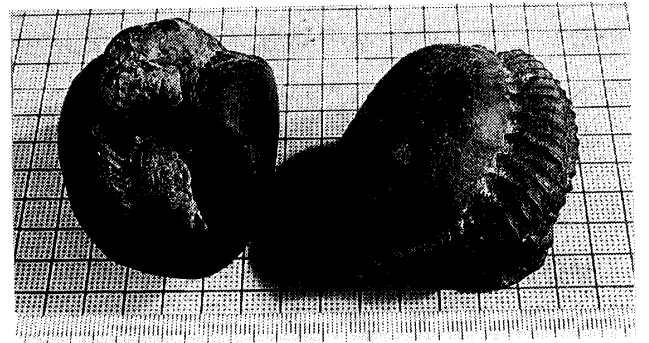
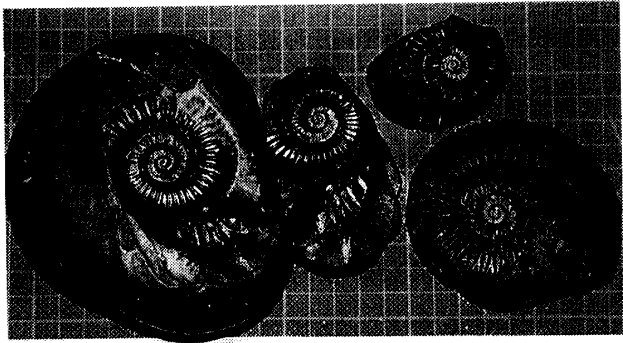


写真 アンモナイトの化石

写真左側はみやげ品として、カトマンズ市内などで売られている化石
写真右側はカリガンダキ河原で著者自身が見付けた化石

北上を続け、ユーラシア大陸の南側にぶつかり、その際両大陸の間にあった海洋底の堆積物を押し上げてヒマラヤ山脈ができたといわれている¹⁸⁾。アンモナイトの化石(写真)もそのときの大陸同士の衝突の際に陸地に押し上げられ、現在もなお標高2,800m前後のカリガンダキ河の河原で見つけることができる。

ムスタン地区には広大なそば畑がある。ここに住むタカリ族はチベット系人種で、そばを主食とし塩茶も常飲していた。彼らはそばの種子をそのまま石臼で挽いて粉にし、それを練ってソバガキみたいにしたり、パンケーキのように焼いたりして食べていた。またそばの葉を乾燥させて小さくして、タルカリ(野菜スープ)などに入れて食べていた。20歳以上の健康な男女441名を対象に行った調査では、同じ高度の山岳地(対照地として調査したカトマンズ市の北東およそ200kmに点在するヘランブ地区)に住み、米や小麦などを主食として塩茶も常飲している山岳地住民シェルパ族(対象:20歳以上の男女351名)に比べて高血圧の頻度はいずれの年代もムスタン地区住民で低く(図7参照)、平均血圧もすべて

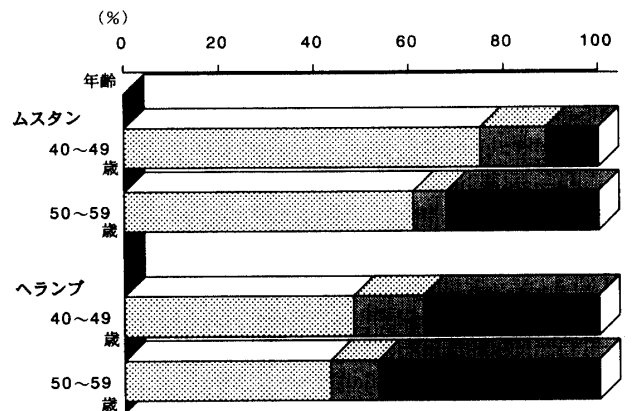


図7 2つの類似した山岳地農村住民(男性)(ムスタンとヘランブ)の正常血圧、境界域高血圧および高血圧の頻度の比較 (WHO区分による)
□: 正常血圧 ■: 境界域高血圧 ■: 高血圧

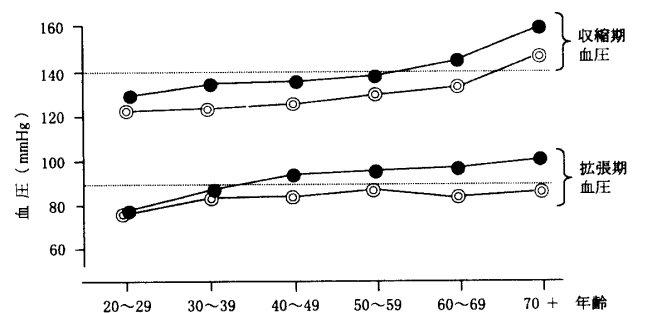


図8 年齢階級別にみた収縮期血圧および拡張期血圧の比較(男性)
●—●: 山岳住民シェルパ族(ヘランブ地区)
○—○: 山岳住民タカリ族(ムスタン地区)

の年齢階級で図8に示すように、明らかに低い値を示していた¹⁹⁾。

詳細な分析の結果、血圧レベルの違いの主な要因はムスタン地区住民が主食としているそばにあるということを証明した^{19,20)}。すなわち、そばの種子や葉には降圧作用を有するカリウムやマグネシウムのほかに、‘ルチン’という物質が大量に含まれており、血管強化作用や降圧作用があることが分かっている。また、そばには‘ACE阻害活性物質’も多く含まれている。ACE阻害薬は、現在高血圧治療薬として広く使われているが、そばに多量に含まれているACE阻害物質がそのまま吸収されて降圧作用を発揮するとは考えにくいですが、食事として大量にかつ長年にわたって摂取されているそばから、ACE阻害活性を有する降圧物質が何らかの形で吸収され、生体により影響を与えている可能性は否定できない。昔から、そばは高血圧によいといわれてきているのも根拠のないことではない。著者らの成績は、そばの降圧効果を明らかにした初めての疫学調査成績である。さらに、最近の九大農学部との共同研究では、そばの種子に含まれるACE阻害活性物質によって確実にラット(SHR)の血圧が低下したという注目すべき成績を得ている²¹⁾。機能性食品としてのそばの役割は今後大いに注目されるであろう。

6. 機能性食品の有用性

1) 機能性食品・特定機能食品とは？

非常に多くの正常高値血圧者を含む高血圧

者に対する医療を考えるとき、少なくとも初期治療に薬物療法を施行することは、“Quality of Life”や“Cost Effectiveness”の面からも適当でない。近年、高血圧の予防ならびに初期治療に対して、生活習慣の修正に加えて、食品のもつ3次機能(即ち人体に有効な生理作用を有する食品)が注目されるに至った。これまで食品は、生存のための単なる栄養補給物質(1次機能)であり、また生活の潤いやグルメの対象(2次機能)に過ぎなかった。しかし、科学性に基づく健康増進・疾病予防の観点から個々の食品が見直されはじめ、潜在的に有している食品の生体機能への影響に関する評価を科学的に証明しようとする動きが活発になってきた。

なかでも平成3年に制度化された特定保健用食品に関する制度は、個別の食品に対して国が健康表示を許可した世界で初めての画期的な制度で、世界各国から注目されている。特定保健用食品は、食品中に含まれる特定の成分に健康の維持増進に役立つ作用(3次機能)があることが、動物実験や臨床実験で科学的に証明されている場合に、国(当時の厚生省)が「保健の用途・効果」を具体的に表示することを許可した食品である。許可品目は既に250を超えているが、その6割以上が整腸関連食品で、これまで高血圧に関する食品としては5種類が認可されているにすぎない。米国では、1994年に栄養補助食品・健康・教育法(DSHEA; Dietary Supplement Health and Education Act of 1994)が制定されたが、日本の基準に比べてかなり規制は緩やかな感じが

する。折角食品として健康の維持や疾病予防に役立つ優れた生理機能を有するものが見出されても、余りに規制が厳しいと薬剤の認可と余り変わるところがなくなる。この点、認可を担当される当局の理解が望まれる。

2) 特定保健用食品—いわしペプチド (エスピーマリン) の降圧効果

著者らは、いわしのアルカリプロテアーゼ分解物から ODS カラム処理により、官能特性に優れた強力なアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性を有するペプチドが得られることを見出し、その中で Valyl-Tyrosine (VY) が、SHR の降圧作用に関わる主要な成分であることを明らかにした²²⁾。さらに臨床介入試験を行い、ペプチド飲料 (VY 飲料) の降圧効果を検討した。

日常生活を営む正常高値血圧者および軽症本態性高血圧者 (130-162/85-103mmHg) 29名を対象に、無作為二重盲検法による比較対照試験を実施した^{23,24)}。対象を VY 飲料投与群 (男/女: 16/1、平均46±3歳、146±10/91±7 mmHg) とプラセボ (PC) 飲料投与群 (男/女: 11/1、平均49±3歳、145±9/92±7 mmHg) の2群に分けた。全経過11週間のプロトコルで、3週間の観察期に続いて4週間を VY 飲料または PC 飲料投与期、その後の4週間を回復期とした。毎週朝10分間安静座位後、血圧・脈拍を自動血圧測定装置 (BP-203RVII) で3回測定した。図9に示すように、VY 飲料投与群では VY (6 mg/日) 投与1週後で、SBP/DBP は -9.7 mmHg / -5.3 mmHg、4週後でそれぞれ -9.3 mmHg (-6.4%) / -5.2 mmHg (-5.7

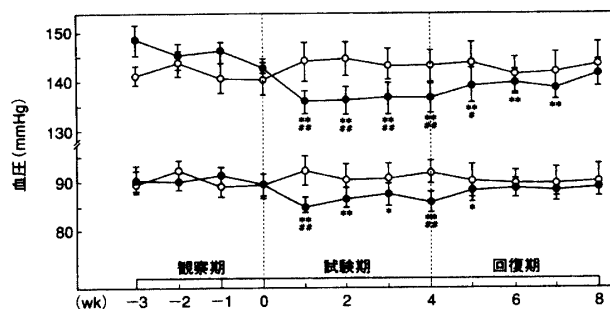


図9 正常高値血圧者と軽症本態性高血圧者に対する観察期と試験期、およびペプチド飲料群とプラセボ飲料群の2群間の降圧効果の比較

—●— ペプチド飲料群 —○— プラセボ群
* p<0.05, ** p<0.01 (vs. 観察期)
p<0.05, ## p<0.01 (vs. プラセボ群)

%) といずれも有意 (p<0.001) に低下した。回復期では VY 飲料中止後に血圧の緩やかな上昇が認められた。しかし、PC 群では全経過を通じて血圧の有意な変動を認めなかった。VY 飲料投与群でのみ血漿アンジオテンシン-I (ANG-I) は有意に増加し、ANG-II、アルドステロン濃度は有意に減少した。両群ともに体重、心拍数、血液生化学検査、24時間尿中電解質排泄量に有意な変動を認めなかった^{23,24)}。また、最少有効量を検討した臨床研究では、一日250μg投与で降圧効果が認められた²⁵⁾。さらに、正常血圧者 (130 and/or 85 mmHg 未満) の血圧には何ら影響を及ぼさなかった²⁶⁾。これら一連の臨床研究を通じて、副作用と思われる自覚症状、他覚的異常所見はなく、とくに全経過を通じて ACE 阻害薬の副作用の中で最も多い空咳を訴えるものも全く認められなかった。

著者らは、正常血圧者血漿中の ANG 類がレニン-アンジオテンシン (R-A) 系の賦活状態に及ぼす影響を検討し、立位歩行による血

漿レニン活性の賦活に連動して、ANG - I と ANG (3 - 4) すなわち VY 濃度が増加すること²⁷⁾、ヒト血漿中 VY 濃度が正常血圧者より軽症高血圧者で低値であること²⁸⁾、in vitro ではヒト血漿を用いて VY が ANG - I からのみ生成することを明らかにしている²⁹⁾。これらの成績は、ANG の代謝生成物で強力なアンジオテンシン変換酵素阻害活性を有する内因性 VY が、R-A 系での血圧調節に関わっている可能性を強く示唆していると考えられる²³⁾。また、本研究の ANG - I 及び II 濃度の変動から VY 飲料の降圧作用機序として、外因性 VY の R-A 系への作用が強く示唆された。以上の成績などから著者らは図10に示すような仮説を

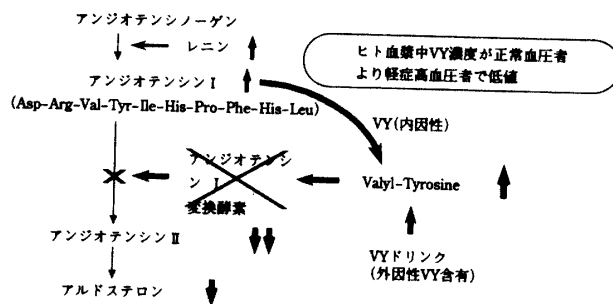


図10 Valyl-Tyrosineの降圧作用機序一仮説一

正常ヒト血漿中でのアンジオテンシン類の代謝に及ぼす検討で、血漿レニン活性の賦活に連動して、アンジオテンシンIと VY濃度が増加すること、ヒト血漿中VY濃度が正常血圧者より高血圧者で低値であること、およびin vitroでヒト血漿を用いてVYがアンジオテンシン I からのみ生成されることから、アンジオテンシンの代謝生成物でACE阻害作用を有する内因性VYが、レニン・アンジオテンシン系におけるFeedback Systemの1つとして血圧調節に関与している可能性を示唆する仮説を提唱した。

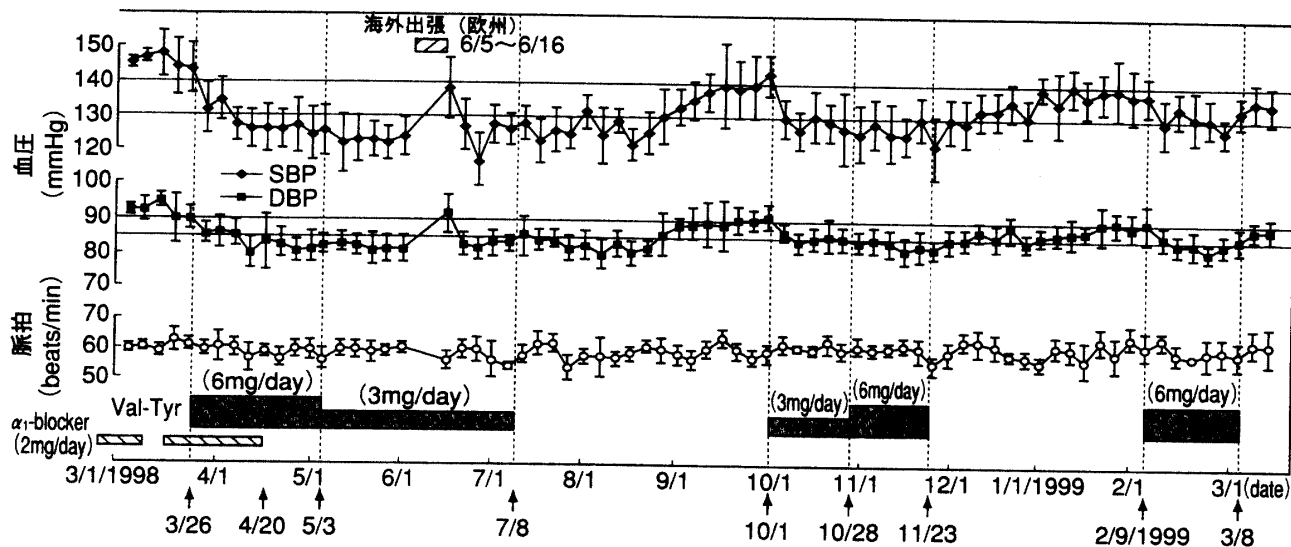


図11 62歳男性：公務員、身長166cm、体重65kg、BMI=23.6、喫煙なし、飲酒少々

合併症：高脂血症、高尿酸血症

血圧は上腕用家庭血圧計UA751 (A&D社製) で毎朝起床後30分以内で排尿・排便の後、およそ3～5分以上の安静座位後に左腕で5回連続測定した。平均血圧がもっとも高い値ともっとも低い値を除いた3回の平均値をその日の血圧値として採用した。脈拍は血圧値と同じ3回の平均値を採用した。図中のポイントは5日間の平均、すなわち15回測定の平均値±標準偏差を表す (ペプチド飲料の開始直後または中止直後の時期は飲用前と飲用開始後または飲用中と飲用中止後の時期が一緒にならないようにしたため、かならずしも5日間の平均ではない)。脈拍にはほとんど影響がみられなかった。また、体重は1年間を通して64～66kg以内の変動であった (体重変動の図は省略した)。この症例は α_1 遮断薬服用前に一時ACE阻害薬を服用したが、空咳のため中止したという既往歴があった (文献 (30) より引用)。

提唱している²³⁾。

最後に自験例を示す。概要は図11の中で説明している³⁰⁾ので簡単に述べる。著者自身が1年間にわたって本ドリンク剤を断続的に飲用して、季節差を考慮しながら降圧効果を検討した。その結果本ドリンク剤の特徴として、季節に関係なく明らかな降圧効果が認められたこと、飲用を中止しても2週間くらいは降圧効果が持続していること、著者自身は以前に高血圧治療のためにACE阻害薬を服用していたが、その時に認められた空咳が全く認められなかったこと、その他副作用と思われる自覚症状が皆無であったこと、などをあげることが出来る。

できれば降圧薬を服用したくないと思っている軽症高血圧患者は少なくない。また約1200万人と推定される正常高値血圧者(130-139 and/or 85-89 mmHg)の人々は高血圧へ移行するのを何らかの手段で防がなければならない。そのためには生活習慣の修正が重要である事はいうまでもないが、それらに加えて、このような科学的に証明された「特定保健用食品」など機能性食品の活用は、極めて有用な高血圧の発症あるいは進展の予防手段といえよう。

3) 機能性食品としてのミネラル調整塩調味料 (Pansalt) の臨床研究

現在の日本人のカリウム (K) 摂取量は1日2 g以下といわれている。著者らが高血圧者を対象にして行ったK負荷研究では、通常の食事にKCl塩を1日約2.7 g負荷すると、確

実に血圧は低下した³¹⁾。そのうえさらに、脂質代謝や糖質代謝にもよい結果が認められた。ただし、Kの過剰摂取は腎臓機能が低下している人にはよくないので、医師や栄養士の指導を受ける必要がある。

一方、高血圧症の予防や治療に、積極的にマグネシウム (Mg) 製剤を用いたがよいか否かについてはまだ議論の余地がある。これまでヒトを対象としてMg負荷による降圧効果を検討した成績をまとめてみると、降圧効果なしとする報告より、降圧効果ありとする報告が圧倒的に多い³²⁾。軽症高血圧や高脂血症を伴う中高年を対象にした著者らの研究でも、Mg投与群で有意に下降し、また脂質代謝にもよい影響を与える成績が得られた³³⁾。

Mgは天然のCa拮抗薬といわれているが、Mgの降圧機序についてはまだ一定の見解が得られているとはいえない。また非薬物療法の一つとして、Mg補充療法が一定の評価を得ているとはいえない。しかしながら、著者らが繰り返し行ったMg負荷試験では、わずかであるが確実な降圧効果を認めた。Mgは子癇の治療に使われており、血管の緊張を低下させる作用があることは証明されている。最近では、心血管系疾患とくに不整脈や虚血性心疾患の予防にも有用であることが明らかにされており、動物実験ではあるが脳卒中易発症ラットにMgを投与すると、脳卒中が予防できるという報告もある。Mgを薬剤の形で投与することの是非はさておき、著者自身は日常の食生活の中にMgの豊富な食品を積極的に取り入れる工夫が是非必要であると考えてい

る。

食塩摂取を抑え、KやMgを補充する方法として、‘ミネラル調整塩’の使用を推奨する論文が最近報告された³⁴⁾。これまで述べたように、著者らは減塩食、高K食、および高Mg食の降圧効果について、それぞれ個別の臨床介入研究を行ってそれぞれの効果を証明してきた。今回、有効な降圧効果を示すこれら3つの要因（減塩食・高K食・高Mg食）を同時に満足させることが可能な、新しいミネラル調整塩（Pansalt）を使用した調味料（食卓塩・醤油・味噌）に対して、その降圧効果などを検討した。ここでは発表論文³⁵⁾の紹介に止め、詳細は省略するが、軽症高血圧者群では血圧が $149 \pm 11/86 \pm 6$ mmHg から $134 \pm 8/79 \pm 7$ mmHg へと有意に低下し、正常血圧群の血圧には何ら影響がなかった。減塩のみ、あるいはKやMg摂取量を増やすだけで降圧効果がみられることはこれまで多数報告されているが、この成績は三者を組み合わせることで、より有効な降圧効果をもたらすことを明快に示した成績である。この研究と平行して行った味覚（塩味、風味、うま味）に対する官能試験では、市販の調味料と遜色がないことを確かめている³⁶⁾。また、市販調味料とPansalt調味料の電解質出納検査を行って、食卓塩、味噌、醤油の3種類の調味料のみをPansalt調味料に変えるだけで、臨床的に1日約1.3gの減塩と、60%および22%のKならびにMg摂取の増加が期待できることを明らかにした³⁵⁻³⁷⁾。

現在、日本人の平均食塩摂取量は一日約13gで、そのうち3種類の調味料（醤油、味

噌、食卓塩）からの摂取は約6割と推定される。ある程度の減塩を心がけるだけで、あまり抵抗なく1日10g近くまでの減塩は可能と思われるので、さらにこのようなミネラル調整塩調味料を用いれば、全く味の質を損なわずに1日7~8g程度までの減塩は無理なく実行出来ると思われる。味覚の敏感な日本人が‘生活の質’を変えずに使用できるミネラル調整塩調味料は、今後高血圧の予防と治療に積極的に活用されてよいと考える。

7. おわりに

現在80歳、90歳と長生きしておられる方々は、食糧も物資も乏しい時代を自らの身体を使いこなして切り抜けてこられた人達で、著者と同世代（60歳代半ば）の人々も終戦後の長い耐乏生活を過ごしてきている。食糧があり余っている飽食の時代、車社会、AO機器の時代に生まれ育ち自ら体を動かすことの少ない現代の若者たちが、現状のライフスタイルのまま生活を続けた場合に、果たしていつまで世界最長寿国の記録を維持できるであろうか？ネパールの丘陵地に住む人々は、狭い段々畑に米・麦・そば・ヒエ・トウモロコシなどを植えて懸命に働かないと生活が成り立たない。このようなところでは、自分の足で移動し、体を動かす生活を余儀なくされるが、当然運動量の増加を伴い、生活活動量も増えるので肥満者はいない。そのあたりに高血圧者や虚血性心臓病などの循環器疾患が極めて少ない主要因があると考えている。

ヒトは長年にわたって「飢餓」に適した生体機能、即ち「儉約遺伝子」をもってここまで生き延び、進化・発展してきた。文明の進歩とともに世の中が便利になり、飽食の時代になった現在、“生活習慣病”が増えてくるのはどうしても避けられないことである。天然資源に乏しい日本に住む私たちはもう少し物を大切にし、無駄を省いて「儉約」し、そしてできるだけ自らのからだを動かして生活する習慣を身につける、という原点に出来る限り立ち返る必要があるのではなからうか。

生活習慣病を持つ人々にはその修正の重要性が説かれ、食事療法や運動療法はいずれも多くの人々に降圧が期待できることが実証されているが、それを継続することはかなり困難を伴う。しかし、どうしたら続けられるか、というノウハウ（行動療法）については一般にあまり示されてはいない。恐らくかなり多くの脱落者が出てそのまま放置され、血圧が薬物治療域へと上昇していく人が少なくないと思われる。

3次機能を有する機能性食品あるいは厚生労働省によって認可を受けている特定保健用食品の降圧効果は降圧薬ほど著明ではない。しかし、著者らが実施した臨床研究では、全く副作用と思われる症状が出現せずに、ある程度確実な降圧効果を確認できた。欧米では代替医療ブームといわれている。わが国にも食品の3次機能をフルに活用しようとする動きが活発になってきている。このような「食品」群は治療よりもむしろ予防に適しており、予防が重要視される21世紀の医療におい

て、今後食品の占める役割は極めて大きくなり、益々注目を集めるであろう。

高血圧に限らず、21世紀の医療は予防・治療のいずれにおいても、これまでの「集団の医療」から「個の医療」（オーダーメイドの医療）の時代となる。また、“Quality of Life”だけでなく“Quality of Care”の時代となり、個人々々に最も適したきめの細かな予防や治療が行われなければならない。そのような状況の中で、個人の健康維持・支援における「食」の持つ意味は極めて大きい。

謝 辞

ネパール調査をはじめ、ここに報告した研究はすべて多くの研究者との共同研究によって行われたものである。ここに改めて深甚の謝意を表す。また、本論文のまとめに際してご協力下さった實藤美帆嬢に感謝する。

文 献

- 1) 川崎晃一：健康を考える－血圧の自己管理－。健康・スポーツ科学研究，3：61-73，2001。
- 2) Joint National Committee, The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch Intern Med, 157：2413-2446, 1997.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2000年版，日本高血圧学会，2000，pp. 1-125.

- 4) Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV : Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, “no-salt” culture. *Circulation*, 52 : 146-151, 1975.
- 5) Denton D, Weisinger R, Mundy NI, et al. : The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature Med*, 1 : 1009-1016, 1995.
- 6) 国民栄養の現状 (平成10年国民栄養調査結果). 健康・栄養情報研究会編, 2000, pp.39-40.
- 7) Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, et al. : 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.
- 8) Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, et al. : Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*, 8 (Suppl II) : II-127-II-134, 1986.
- 9) Luft FC, Fineberg NS, Miller JZ, et al. : The effects of age, race and heredity on glomerular filtration rate following volume expansion and contraction in normal man. *Am J Med Sci*, 279 : 15-24, 1980.
- 10) Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, et al. : Investigation of high salt intake in a Nepalese population with low blood pressure. *J Hum Hypertens*, 7 : 131-140, 1993.
- 11) Itoh K, Kawasaki T, Ogaki T, et al. : Relationship between total serum cholesterol level and nutritional and physical status in Nepalese rural people. *J Nutr Sci Vitaminol*, 39 : 127-139, 1993.
- 12) 吉水 浩, 大柿哲朗, 川崎晃一, 他 : ネパール王国丘陵農村ならびに都市近郊農村住民の形態および最大酸素摂取量. *健康科学*, 14 : 87-97, 1992.
- 13) Umemura S, Kawasaki T, Ishigami T, et al. : Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Nepal. *J Hum Hypertens*, 12 : 527-531, 1998.
- 14) 川崎晃一, 伊藤和枝, 大柿哲朗, 他 : ネパール王国の都市近郊に居住するチベット移住民の医学調査. *健康科学*, 15 : 11-20, 1993.
- 15) 伊藤和枝, 川崎晃一, 大柿哲朗, 他 : ネパール王国の都市近郊に居住するチベット移住民の食生活. *健康科学*, 15 : 21-27, 1993.
- 16) 大柿哲朗, 吉水 浩, 川崎晃一, 他 : ネパール王国の都市近郊に居住するチベット移住民の形態および最大酸素摂取量. *健康科学*, 15 : 1-10, 1993.
- 17) 川崎晃一, 大柿哲朗, 伊藤和枝, 他 : 塩茶を常飲するネパール・チベット移住民の形態学, 栄養学, 医学に関する追跡研究—1990年と1999年の比較—. *健康科学*, 24 : 23-31, 2002.
- 18) 酒井治孝 : 1章 ヒマラヤ山脈の成り立ち. 酒井治孝編著, ヒマラヤの自然誌, 東海大学出版, 東京, 1997, pp.1-25.

- 19) 川崎晃一, 伊藤和枝, 大柿哲朗, 他: 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要因の検討. 健康科学, 17:121-130, 1995.
- 20) 川崎晃一, 伊藤和枝, 大柿哲朗, 他: 蕎麦を主食とし, 塩茶を常飲するネパール山岳地住民の血圧規定要因に関する比較疫学的研究. 第16回日本高血圧学会総会, 福岡市, 1993.10.14.
- 21) 松井利郎, 李 俊輝, 川崎晃一, 他: ソバ蛋白質派生アンジオテンシンI変換酵素阻害ペプチドの単離・同定. 第48回日本食品科学工学会大会要旨集, 2001, p.99.
- 22) Matsufuji H, Matsui T, Ohshige S, et al. : Antihypertensive effects of angiotensin fragments in SHR. Biosci Biotech Biochem, 59:1398-1401, 1995.
- 23) Kawasaki T, Seki E, Osajima K, et al. : Anti-hypertensive effect of Valyl-Tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. J Hum Hypertens, 14:519-523, 2000.
- 24) 川崎晃一, 関 英治, 箴島克裕, 他: 軽症高血圧者, 正常高値血圧者ならびに正常血圧者に対するイワシ蛋白質由来ペプチドの降圧効果—プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験—. 臨牀と研究, 77:166-174, 2000.
- 25) 川崎晃一, 関 英治, 箴島克裕, 他: イワシ蛋白質由来ペプチドの軽症高血圧者に対する降圧効果. 健康・栄養食品研究, 1:62-71, 1998.
- 26) 関 英治, 浅田耕造, 箴島克裕, 他: イワシタンパク質由来ペプチドの軽症高血圧者ならび正常高値血圧者に対する降圧効果. 健康・栄養食品研究, 3:73-85, 2000.
- 27) Matsui T, Tamaya K, Matsumoto K, et al. : Plasma concentrations of angiotensin metabolites in young male normotensive and mild hypertensive subjects. Hypertens Res, 22:273-277, 1997.
- 28) 松井利郎, 川崎晃一: 食品タンパク質由来機能性ペプチドによる血圧降下作用—イワシペプチド (Val-Tyr) による降圧食品の開発を中心として—. 日本栄養・食糧学会誌, 53:77-85, 2000.
- 29) 川崎晃一, 関 英治, 箴島克裕, 他: イワシタンパク質由来短鎖ペプチド Valyl-Tyrosine の軽症高血圧者に対する降圧効果. 第21回日本高血圧学会総会抄録集, 1998, p.149.
- 30) 川崎晃一: 循環器疾患と代替医療—とくに高血圧症を中心に. 医学のあゆみ, 191:1135-1140, 1999.
- 31) 伊藤和枝, 川崎晃一, 上園慶子: 中高年におけるカリウム負荷の血圧ならびに脂質代謝に及ぼす影響. 高血圧, 11:76, 1988.
- 32) 川崎晃一: 高血圧の食事療法. 食と健康 I, 日本栄養・食糧学会監修/菅野道廣・川崎晃一編, 学会センター関西/学会出版センター, 大阪, 1996, pp.1-46.

- 33) Itoh K, Kawasaki T, Nakamura M : The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br J Nutr*, 78 : 737-750, 1997.
- 34) Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA, et al. : Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *Br Med J*, 309 : 436-440, 1994.
- 35) Kawasaki T, Itoh K, Kawasaki M : Reduction in blood pressure with a sodium-reduced, potassium- and magnesium-enriched mineral salt in subjects with mild hypertension. *Hypertens Res*, 21 : 235-243, 1998.
- 36) 伊藤和枝, 川崎晃一 : 低ナトリウム, 高カリウム, 高マグネシウム調整塩の味覚テスト並びに電解質出納による臨床疫学的研究. *栄養学雑誌*, 55 : 263-272, 1997.
- 37) 伊藤和枝, 川崎晃一 : 低ナトリウム, 高カリウム, 高マグネシウム調整塩調味料の血圧ならびに脂質代謝への影響. *日本栄養・食糧学会誌*, 51 : 1-7, 1998.