

2. 食塩摂取と血圧, 循環器疾患に関する疫学的知見

Miyagawa Naoko
宮川 尚子

Miura Katsuyuki
三浦 克之*

*滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門

はじめに

食塩(ナトリウム)摂取と血圧との関連については、これまで生態学的研究、横断研究などの観察研究、さらに減塩による血圧低下を確認する多くの介入研究、およびそのメタ分析により疫学的エビデンスが確立した。しかし、食塩摂取と循環器疾患リスクとの関連、あるいは減塩による循環器疾患リスク低下についての疫学知見は必ずしも多くなく、2011年にはその関連に疑問を呈する報告もなされて議論を呼んだ。これらの報告を含めて、これまでに報告されてきた疫学研究の知見を解説する。

食塩摂取と血圧

1960年に発表されたDahl¹⁾による研究は、日本の東北部を含む世界の5地域の食塩摂取量と高血圧有病率が直線的に関連していることを生態学的に示したもので、血圧測定や食塩摂取調査方法の標準化が行われていなかった点や、年齢が調整されていない点について問題が指摘されているが、食塩摂取量と高血圧有病率は明瞭な正の関連を示した。

INTERSALT研究²⁾ではDahlの研究の弱点を克服するため、世界32カ国52集団(日本の4集団を含む)計10,079人の一般人集団を対象に、高度に標準化された血圧測定と24時間尿中ナトリウム排泄量測定によるナトリウム摂取量評価を実施し、食塩摂取量は血圧値および加齢による血圧上昇度と正の相関を示すことを報告した(図1)²⁾。調味料のない原始的な生活をする集

団では極めてナトリウム摂取量が少なく(食塩換算で3g/日未満)、加齢による血圧上昇がほとんどみられなかった。

減塩による降圧効果を検討した介入研究としては、欧米のTOHP I (the Trials of Hypertension Prevention, Phase I)³⁾、DASH(the Dietary Approaches to Stop Hypertension)-sodium試験⁴⁾などが代表的である。TOHP I³⁾では、拡張期血圧が正常高値の中年男女を対象として、24時間尿中ナトリウム排泄量測定による食塩摂取量評価を用いた減塩の介入を実施し、1日2.6gの減塩で収縮期血圧/拡張期血圧平均1.7/0.9 mmHgの有意な低下を認めた。DASH試験⁴⁾では、低脂肪で野菜・果物の多いDASH食のみならず、コントロール食(米国の通常食)でも食塩摂取量を1日8.4gから6.1gに減少させると平均2.1/1.1 mmHg(収縮期血圧/拡張期血圧)の有意な低下を認め、食塩摂取量を1日6.1gから3.8gに減少させるとさらに平均4.6/2.4 mmHg(収縮期血圧/拡張期血圧)の有意な低下を認めた。DASH試験のサブグループ分析⁵⁾では食塩感受性について検討されており、非高血圧者において45歳以上の者は45歳未満の者に比べて減塩による降圧効果が大きかったが、BMIによる差はみられなかったと報告している。また、平均年齢約40歳の中国人1,906人を対象とした介入研究⁶⁾では、メタボリックシンドローム該当者は食塩摂取量の変化に対する血圧変化が大きく、代謝性危険因子の保有数が多いほど、その傾向は顕著であったことを報告し、食塩感受性の違いを示唆している。

2002年には、Heら⁷⁾により28編のランダム化比較試

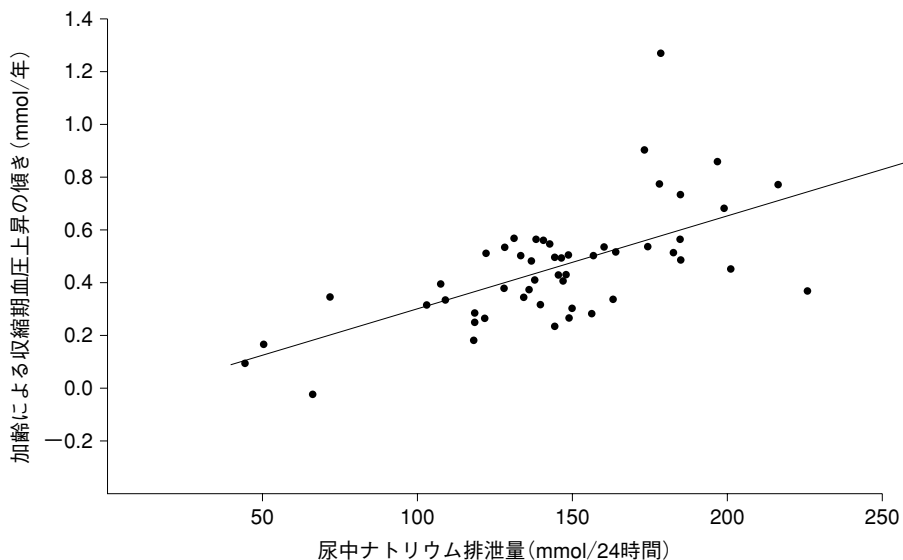


図1 24時間尿中ナトリウム排泄量と加齢による血圧上昇度との関連

INTERSALT, 32カ国, 52集団をプロット.

尿中ナトリウム排泄量で評価した食塩摂取量は加齢による血圧上昇度と正の相関を示した.

(文献2より引用改変)

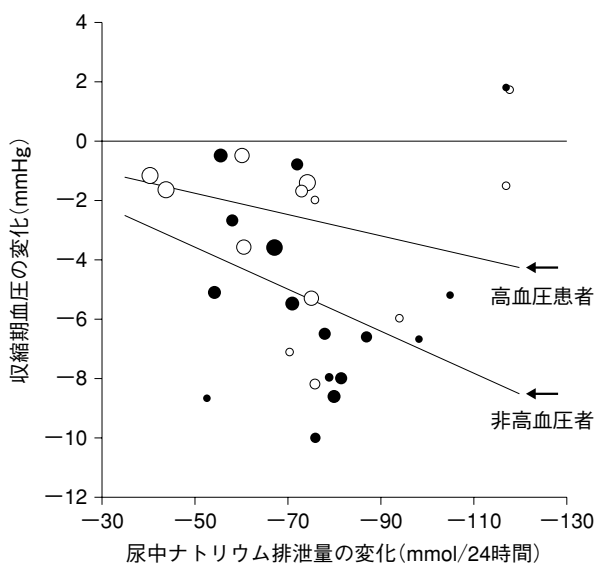


図2 介入研究における24時間尿中ナトリウム排泄量の変化と収縮期血圧の変化の関連

28の介入研究のメタ分析.

黒丸は高血圧患者, 白丸は非高血圧者を対象とした研究で, 丸の大きさは研究規模を示す. 高血圧患者, 非高血圧者ともに尿中ナトリウム排泄量変化量は血圧変化量と直線的な関連を示す.

(文献7より引用改変)

験のメタ分析が報告された. この報告では, 17研究734人の高血圧患者と11研究2,220人の正常血圧者を対象として, 4週間以上の中等度な減塩の降圧効果が検討されている. 介入群では対照群に比べて, 24時間尿中ナトリウム排泄量から評価した食塩摂取量の変化量(中央値)は, 高血圧患者で4.6 g/日, 正常血圧者で4.4

g/日減少し, それによってすべての研究をまとめた血圧変化の推計は高血圧患者では5.0/2.7 mmHg(収縮期血圧/拡張期血圧), 正常血圧者では2.0/1.0 mmHg(収縮期血圧/拡張期血圧)低下するものと評価された. また, 高血圧患者, 正常血圧者ともに減塩の程度と降圧の関連は用量依存性を示した(図2)⁷⁾.

1960年以降, 観察研究や介入研究により食塩摂取と血圧の正の関連, および減塩による降圧効果は確立されたといえよう. また, 減塩による血圧変化への影響(食塩感受性)には個人差のある傾向がみられた.

食塩摂取と循環器疾患リスク

食塩(ナトリウム)摂取と脳卒中・冠動脈疾患あるいは全循環器疾患リスクとの関連を疫学的に検討するには, 大規模な集団における食塩摂取量の評価が必要であるが, その難しさのため必ずしもこれまでの報告は多くない.

米国の健康栄養調査(NHANES I, II, III)では, 24時間思い出し法により食塩摂取量が評価されており, この対象者を長期追跡した報告⁸⁻¹⁰⁾では, Cohenらにより食塩摂取量と循環器疾患死亡リスクには弱い負の関連が示された. 一方Heら¹¹⁾は, NHANES Iの対象者のコホート研究により, 肥満者と非肥満者の食塩摂取と循環器疾患の関連について報告し, 肥満者では食塩摂取量が多いほど脳卒中発症リスク, 脳卒中死亡リスク,

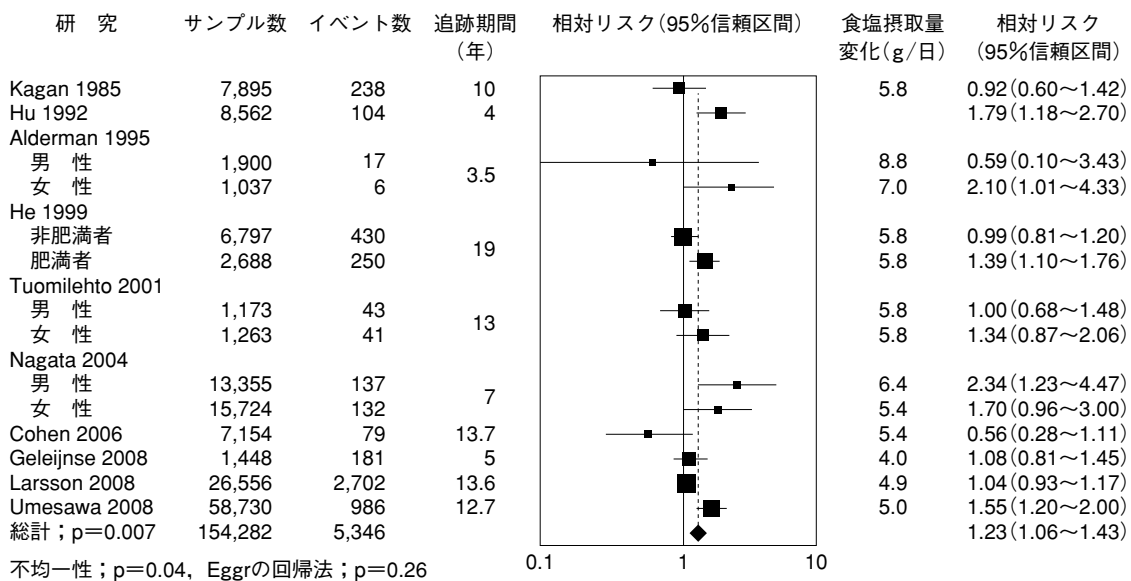


図3 食塩摂取量と脳卒中リスクのメタ分析
食塩摂取量の増加により脳卒中リスクは上昇する。

(文献18より引用改変)

冠動脈疾患死亡リスク、循環器疾患死亡リスクが高いことを示した。また最近、NHANESⅢのデータを用いて解析したYangら¹²⁾による報告では、ナトリウム/カリウム摂取比と循環器疾患リスクに有意な正の関連が報告されている。

フィンランドからは、Tuomilehtoら¹³⁾による2,436人の男女を対象としたコホート研究の報告がある。ナトリウム摂取量の評価には24時間尿中ナトリウム排泄量の測定が用いられており、まれにみる貴重な報告である。循環器疾患危険因子を調整しても、24時間尿中ナトリウム量から評価された食塩摂取量5.8gの増加により冠動脈疾患発症リスクは1.3倍、冠動脈疾患死亡リスクは1.6倍、循環器疾患死亡リスクは1.4倍有意に増加することが示された。2011年にはStolarz-Skrzypekら¹⁴⁾により、同様にナトリウム摂取量の評価に24時間尿中ナトリウム排泄量を用いて臨床試験対象者の観察研究が行われ、循環器疾患リスクとの負の関連が報告された。しかしながらこの論文は、ベースラインの調査が10年以上異なり、また年齢や国の異なる2つのコホートを統合した点、対象者の平均年齢が40.9歳とかなり若くイベントが少なかった点¹⁵⁾、多くの対象者でナトリウム摂取量の評価に必要な24時間蓄尿が正確に行われなかった点¹⁵⁾などについて、方法上の問題点が指摘されている。

日本からの報告には、Takayama研究¹⁶⁾とJACC研究¹⁷⁾がある。Takayama研究¹⁶⁾は、岐阜県高山市在住の

35歳以上の男女29,079人を対象として、半定量食物摂取頻度調査票を用いた食塩摂取量と脳卒中死亡リスクの関連が検討され、男性で食塩摂取量が少ない者(10.4g/日)に比べて多い者(18.3g/日)では脳卒中死亡リスクが約2.3倍になることが示された。女性も正の関連を示したが有意ではなかった。また、BMIが23以上の者だけで解析すると、男性では食塩摂取による脳卒中死亡リスクがさらに高くなった。JACC研究¹⁷⁾では、日本の45地域の40~79歳の男女110,792人を対象として、35食品の摂取頻度票を用いた食塩摂取量と循環器疾患死亡リスクの関連が検討され、食塩摂取量が2.9g/日の者に比べて7.9g/日の者では脳卒中死亡リスクは1.6倍、循環器疾患死亡リスクは1.4倍であることが示された。

2009年に、Strazzulloら¹⁸⁾により13編のコホート研究のメタ分析が報告された。この報告では、追跡期間が3年以上の研究のみをメタ分析の対象としており、日本からは、Takayama研究¹⁶⁾とJACC研究¹⁷⁾が採用されている。個別の研究では関連なしや負の関連を示す研究もあるが、メタ分析により食塩摂取量と脳卒中の発症・死亡の累計相対リスクは1.23(95%信頼区間1.06~1.43)となり、有意な正の関連が示された(図3)¹⁸⁾。メタ分析対象者の約40%、全脳卒中イベントの約20%を占め、食塩摂取と強い正の関連を示すJACC研究を除いて解析した場合も同様の結果であった。また循環器疾患の発症・死亡の累計相対リスクも1.17(95%信頼

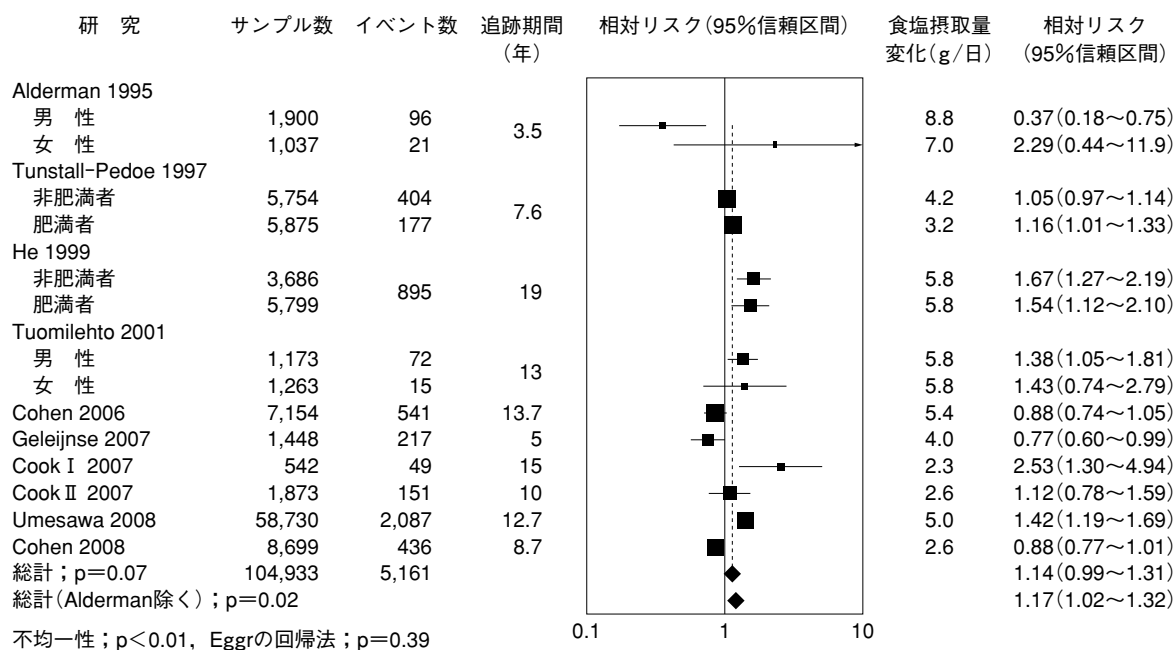


図4 食塩摂取量と循環器疾患リスクのメタ分析
食塩摂取量の増加により循環器疾患リスクは上昇する。

(文献18より引用改変)

区間1.02~1.32)となり、脳卒中に比べて関連が弱いものの、メタ分析により正の関連が報告された(図4)¹⁸⁾。

食塩感受性と循環器疾患についての疫学研究はほとんどみられないが、Morimotoら¹⁹⁾により、日本人の高血圧患者156人を対象とした報告がなされている。この報告では、日本人の本態性高血圧患者を対象として、低ナトリウム食と高ナトリウム食を負荷後の動脈圧の差が10%以上を示した者を食塩感受性と定義し、後ろ向き研究により循環器疾患イベントを調査した。その結果、食塩感受性が動脈圧や喫煙と独立した循環器疾患の危険因子であることが示された。

減塩による循環器疾患リスクの低下

食塩摂取の低下により循環器疾患リスクが低下することを証明するには、大規模な集団の生活習慣を長期間にわたって介入し続ける必要があるため容易なことではない上、倫理的にも問題がある可能性がある。そのため、この仮説を証明する最高のエビデンスはコホート研究からのエビデンスと考えても良いが、わずかにこれに挑戦した介入研究がみられる。

TOHP I³⁾、TOHP II²⁰⁾は、30~54歳の前高血圧者または高血圧患者を対象として減塩、減量の介入を18~48カ月間実施し、降圧効果を検討した無作為化コント

ロール研究である。このうち、減塩介入群における24時間尿中のナトリウム排泄量から評価した減塩量は、TOHP Iで2.6 g/日、TOHP IIで1.9 g/日であった。この2研究の減塩介入群と対照群の計3,126人について10~15年追跡した報告²¹⁾によると、減塩介入群で循環器疾患発症・死亡リスクが25%減少したことを報告している。介入研究当初の最長4年間の減塩指導が、その後長期にわたる循環器疾患リスク低下に有効であったことが示されたといえる。

システマティックレビューやメタ分析については、2011年にTaylorらにより減塩は総死亡や循環器死亡を減少させないとの報告が、Cochrane Library²²⁾とAmerican Journal of Hypertension²³⁾に同時になされた。この報告は、正常血圧者、高血圧患者、心不全患者を対象とし、減塩の無作為化コントロール研究を6カ月以上追跡した7編の研究をレビューしたものであるが、別の研究者からは反論が寄せられている。HeとMacGregorがLANCETに発表した再解析の結果²⁴⁾、介入による1日2~2.3 gの減塩で、循環器疾患は統計的に有意な20%の減少、総死亡は統計的に有意ではないが5~7%の減少を認め、Taylorらによる解析は正常血圧者と高血圧患者を分けて解析していたことによる統計的な検出力不足が原因であると報告している。また、心不全患者を対象とした論文は特殊な1論文のみ

であり、メタ分析とはいえないものである。

おわりに

食塩摂取と血圧の関連については、正の関連であることを示す報告が多数なされており、確立されてきた。減塩による降圧効果は個人により異なり、高齢者、メタボリックシンドローム患者などで大きいといわれているが、食塩感受性の判定の困難さもあり、食塩感受性と循環器疾患に関する疫学研究の報告はまだ少ない。また、食塩摂取量と循環器疾患の関連のコホート研究、介入研究においては必ずしも知見が一定していないが、その要因として正確な食塩摂取量の評価の困難さ、および減塩の普及により高血圧者ほど減塩を行って因果が逆転することが挙げられる。しかし、より質の高い研究やメタ分析では、食塩摂取量と循環器疾患リスクとの関連が証明されていることや、食塩摂取量の大幅な低下とともに脳卒中死亡率の劇的な低下をみたわが国の歴史的知見を鑑みるに、減塩が最も重要な循環器疾患予防対策の1つであることは今後も変わらないだろう。

文献

- 1) Dahl LK : Possible role of salt intake in the development of essential hypertension (Cottier P, Bock KD eds), *Essential Hypertension—an International Symposium Berlin* : Springer, 1960 ; pp. 53–65.
- 2) Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al : Intersalt revisited : further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations : Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996 ; **312** : 1249–1253.
- 3) The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels : Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992 ; **267** : 1213–1220.
- 4) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al : Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet : DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 3–10.
- 5) Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al : Effects of diet and sodium intake on blood pressure : subgroup analysis of the DASH–sodium trial. *Ann Intern Med* 2001 ; **135** : 1019–1028.
- 6) Chen J, Gu D, Huang J, et al : Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non–diabetic people in China : a dietary intervention study. *Lancet* 2009 ; **373** : 829–835.
- 7) He FJ, MacGregor GA : Effect of modest salt reduction on blood pressure : a meta–analysis of randomized trials : implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002 ; **16** : 761–770.
- 8) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S : Dietary sodium intake and mortality : the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998 ; **351** : 781–785.
- 9) Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, et al : Sodium intake and mortality in the NHANES II follow–up study. *Am J Med* 2006 ; **119** : e7–e14.
- 10) Cohen HW, Hailpern SM, Alderman MH : Sodium intake and mortality follow–up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Gen Intern Med* 2008 ; **23** : 1297–1302.
- 11) He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al : Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999 ; **282** : 2027–2034.
- 12) Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al : Sodium and potassium intake and mortality among US adults : prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011 ; **171** : 1183–1191.
- 13) Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, et al : Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland : a prospective study. *Lancet* 2001 ; **357** : 848–851.
- 14) Stolarz–Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, et al : Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011 ; **305** : 1777–1785.
- 15) Salt and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2011 ; **377** : 1626.
- 16) Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, et al : Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke* 2004 ; **35** : 1543–1547.
- 17) Umesawa M, Iso H, Date C, et al : Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease : the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks. *Am J Clin Nutr* 2008 ; **88** : 195–202.
- 18) Strazzullo P, D’Elia L, Kandala NB, et al : Salt intake, stroke, and cardiovascular disease : meta–analysis of prospective studies. *BMJ* 2009 ; **339** : b4567.
- 19) Morimoto A, Uzu T, Fujii T, et al : Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997 ; **350** : 1734–1737.
- 20) Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high–normal blood pressure : The Trials of Hypertension Prevention, phase II : The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997 ; **157** : 657–667.
- 21) Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al : Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular

- disease outcomes : observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007 ; **334** : 885-888.
- 22) Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al : Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 : CD009217.
- 23) Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al : Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease : a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011 ; **24** : 843-853.
- 24) He FJ, MacGregor GA : Salt reduction lowers cardiovascular risk : meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011 ; **378** : 380-382.