

## Ca 不足が高血圧の原因？

吉 武 潤 一\*

循環状態の評価に今日最も広く用いられている指標は動脈圧である。我が国もそろそろ高令者社会を迎えつつあり、高血圧症例の麻酔が増え、術中、術後の血圧管理が麻酔医の重要な仕事となってきている。

血圧を規定する 2 大因子として、心拍出量 (CO) と総末梢血管抵抗 (TPR) とがあり、平均動脈圧 (MBP) との間に  $MBP=CO \times TPR$  の関係式が成り立つ。CO は心収縮力、心拍数など心自体の機能とともに、Na 摂取や鈣質コルチコイドで調節される細胞外液量に規定されている。TPR は交感神経 ( $\alpha$  受容体による血管収縮,  $\beta$  受容体による血管拡張) と血管作動物質 (レニン・アンジオテンシン, カテコラミン, キニンなど) によって主として規定されている。

高血圧症は一般に TPR の増大した状態とされており、実際に高血圧患者では TPR の増大が認められ、心拍出量は正常のことが多い。ただ TPR の増加が高血圧の原因とするのは一種の短絡であり、CO, TPR, MBP の三要素は、循環調節機構のなかで、相互に複雑に関連し合っていることを認識しておくことが大切である。高血圧患者の循環管理においても前述した Na 摂取、腎機能、自律神経系ならびに内分泌系などに配慮して対処しなければならないことになる。

ところで食塩摂取と血圧の関係についてであるが、1952年 Meneely らがはじめてラットにおいて過剰の食塩摂取が高血圧を招来することを実証し、以来食塩の取り過ぎが高血圧をひき起こしたり、増悪させる因子として広く認められるようになった。正常人に大量の食塩を投与すると血圧が上昇するが、これは CO 増加によるもので、TPR はむしろ低下する。

\*九州大学医学部麻酔学教室教授

高血圧者では食塩負荷で体液増加に伴う CO の増加と TPR の上昇が起こる。このちがいにについては交感神経活動の関与が重要であると推定されている。交感神経活動の亢進があると腎の Na 排泄が低下するといわれており、正常血圧者では Na 負荷後交感神経活動が抑制され、腎の Na 排泄が促進されるが、高血圧患者ではこのような反応が見られず、Na の貯留が助長される。この際  $K^+$  が投与されると食塩感受性の高血圧患者では Na 排泄促進が起こり、血圧上昇が抑制される。 $K^+$  はまた体液量変化と関係のないアルドステロン分泌促進作用を有するといわれており、人の高血圧の病因に、 $Na^+$  と  $K^+$  の関与が大きいということは否定できない事実である。ただ Na 負荷がどのような機序によって高血圧発症に導くかという点については必ずしも明確であるとはいえない。

最近  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $PO_4^{--}$  のような二価イオンが、細胞内酵素の活性やエネルギー産生機序に重要な役割を果していることが知られ、循環系の機能維持についてのこれらの関与が注目されている。とくに  $Ca^{++}$  は血管平滑筋や心筋の収縮の引き金となること、あるいは  $Na^+$  が血管平滑筋における  $Ca^{++}$  バランスの維持に影響することなどが知られ、高血圧と  $Ca^{++}$  の関係に関心が寄せられるようになってきた。

1982年 McCarron らは高血圧者と正常血圧者の摂取食物について調べ、総カロリー数、各栄養素の配分、 $Na^+$  と  $K^+$  の摂取量には大差なく、 $Ca^{++}$  の摂取量が高血圧者で有意に低いことを見出した。これは疫学的に知られていた飲用水が硬水である地域で高血圧の発症や心血管系障害による死亡率が低いという事実とも一致する所見であった。高血圧者では血漿の  $Ca^{++}$  低値、副甲状

腺ホルモン (PTH) レベル上昇ならびに腎からの  $\text{Ca}^{++}$  排泄量上昇などが認められ,  $\text{Ca}^{++}$  恒常性異常の存在が推定されている. ただ  $\text{Ca}^{++}$  と血圧との関係はかなり複雑なものようであり, 人や動物で  $\text{Ca}^{++}$  を注射すると血圧が上昇するが, 逆に  $\text{Ca}^{++}$  の低下でも血圧が上るといわれている. 恐らく  $\text{Ca}^{++}$  不足があれば血管平滑筋の  $\text{Na}^+$  と  $\text{K}^+$  の膜透過, ついで細胞内  $\text{Na}^+$  と  $\text{K}^+$  の濃度に変化がおり, TPR が上昇するのではないかと推定されている. また  $\text{Ca}^{++}$  不足があれば生体の  $\text{Ca}^{++}$  バランスを回復させるように働くホルモン調節がきいてくることも考えられ, これが血管拡張的に働く可能性がある.

PTH は人や動物で血管拡張的に作用するので, 副甲状腺機能亢進症で高血圧を伴うことが多いという事実は, 高血圧患者の  $\text{Ca}$  バランスを維持するために代償性に副甲状腺が刺激されている状態であると理解できないこともない.

高血圧自然発症ラット (SHR) に離乳期より  $\text{Ca}$  の補足を行えば収縮期血圧を低く保つことができ, 成長した SHR で  $\text{Ca}$  補足がなされれば, 血中  $\text{Ca}$  レベルが軽度上昇を見る時期に一致して血圧が低下することも知られている. また  $\text{Ca}$  補足中は, 1日尿中排泄量は  $\text{K}^+$  と  $\text{Ca}^{++}$  で増加,  $\text{PO}_4^{--}$  で低下,  $\text{Mg}^{++}$  には変化がなかった.  $\text{Na}^+$  排泄量は増加したがこれは  $\text{Ca}$  補足により動物の食物摂取量が増し, それに見合う  $\text{Na}$  が排泄されたものと考えられ,  $\text{Ca}$  補足によって  $\text{Na}$  排泄が促進されるというものではないようである. SHR では細胞膜の  $\text{Ca}^{++}$  透過度上昇, 細胞質と細胞内小器官との間の  $\text{Ca}^{++}$  flux の変化, 細胞総  $\text{Ca}^{++}$

量の増加ならびに  $\text{Ca}^{++}$  の細胞膜結合能低下が認められている.

McCarron らは血管平滑筋の細胞膜に “bioavailable  $\text{Ca}^{++}$ ” があり, その低下は細胞膜の  $\text{Ca}^{++}$  flux を増加させ, 血管平滑筋のトーンスを高め, また  $\text{Ca}$  補足により “bioavailable  $\text{Ca}^{++}$ ” が増加すれば  $\text{Ca}^{++}$  flux を抑制して血管平滑筋のトーンスを低下させるという説を提唱している.

この説は人の高血圧においても次のような点で説得力のあるものと思われる. ①  $\text{Na}$  の摂取量が増せばその排泄のため  $\text{Ca}^{++}$  の尿中排泄が必然的に高まらざるを得ないこと, ② 同程度の  $\text{Na}$  が摂取されても  $\text{Ca}^{++}$  摂取量の差によって高血圧の発症率が異なること, たとえば, 1,000 mg/日以上の  $\text{Ca}^{++}$  摂取がなされる地区では高血圧の発症が著しく低下すること, ③ 血圧を低下させるための医学的処置により  $\text{Ca}^{++}$  バランスが正になること, などである. McCarron らは正常血圧者と高血圧症例とに8週にわたり, 1,000 mg/日の  $\text{Ca}$  を投与したところ, 高血圧症例に高い反応を認め, 44%に血圧低下を認めている.

$\text{Mg}^{++}$  と  $\text{PO}_4^{--}$  は酵素活性, エネルギー生産あるいはイオン flux の調節因子として心血管系の機能維持に重要な役割を果しており,  $\text{Ca}^{++}$  による心血管作用を発現しやすくするための準備状態をつくり出すものと考えられ, そのバランスも今後重視さるべきものと思われる.

McCarron らの考えに対してはなお反論も多いようであるが, この説の将来はなお注目する必要があるように思われる.