

高血圧治療のピットホール

埼玉医科大学腎臓内科

鈴木洋通

現在高血圧治療を受けている人は1000万人以上といわれ、その中でも65歳以上の高齢者が70%近くを占めていると云われている。今回小生が考えている高血圧治療の主体を占める塩と腎臓との関連についてお話をさせて頂いた。

1. 夏の汗をかいた後に塩分を補給すべきというのは本当か

夏は汗をかき、その汗の成分にはNaClが含まれていることよりなるべくその喪失を補う意味で塩分を補給するのが良いと云われている。これは本当であろうか。実際に夏の暑い日に通常の労働を行って汗をかいたとしても、せいぜいこれで失われていくのは2g前後である。従って通常の生活を送っている人は夏だから、汗をかくからと言って塩分を取って補う必要はない。逆にその様に塩分摂取を増やすことは塩分負荷すなわち血圧の上昇に繋がりにかぬないと言わざるを得ない。では一体どの様な人に塩分補給が必要なのであろうか、それはスポーツ選手や肉体労働を炎天下で長時間行う人々は大量の汗をかいて、1日に10g以上塩分を失うことも稀ではない。その様な人々は塩分の補給とともに蛋白質やCaの補給を同時に行うことが有効であるとされている。

2. Na代謝は腎臓でどの様に行われているのであろうか

一般にNaClと血圧は密接な関係があることはよく知られているが、どう関連しているのか十分には理解されているとは言い難い。腎臓ではNaは100%糸球体で濾過され、99.9%は再吸収されてしまう、従って極言すれば全く塩を摂らなくても生活出来るし、事実ほとんど塩を摂らないで生活している人々もいる。その様な人々はNaの喪失を防ぐ目的でKを含んだ野菜や果物を多く摂る必要がある、かつレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系が亢進している。ここに実は高血圧の治療に重要な鍵を握る要素がすべて含まれていると言っても過言ではない。

i) 何故NaとKが重要なのか

腎臓では尿細管の様々な部位でNaの再吸収が行われているが、実は血管腔ではNa, K-ATPaseのみが働いている。すなわち哺乳類では常にNaを取り込みKを外に出すことが行われている。

ii) NaはどうRAA系と関連しているのか

レニンはRAAの源であり、レニンの合成分泌がRAA系の鍵を握っている。で

はこのレニンの合成・分泌どの様に制御されているのであろうか。その制御のシステムが尿細管糸球体フィードバック機構である。これは糸球体と尿細管がヘンレの上行脚の上部で接触し、そこで Cl^- が伝達物質となってレニンの合成分泌と糸球体濾過量の調節に関与している。すなわち NaCl の到達量が増加すればレニンの分泌合成は低下し、かつ糸球体濾過量も抑制される。一方到達する NaCl 量が減少すればレニンの合成・分泌は増加し、糸球体濾過量は増加する。この機構に異常が生じると血圧が上昇する可能性が指摘されている。

iii) 圧利尿減少

哺乳類では一般に摂取した塩はほとんど血圧を上昇させることなく尿中へ塩を出すことが可能である。しかしひとたび腎臓に何らかの変化がおこるとこの曲線は右側すなわち血圧上昇をさせることによって、はじめて摂取した NaCl を尿中へ排泄させることが可能である。この機序も高血圧に関しているとされている。

3. Na と K の調節の鍵は遠位尿細管にある

Na と K は Na, K-ATPase により調節をされていると述べたが、どの様に Na, K の調節が最終的に行われているのか。それは遠位尿細管で図に示す様な形で行われていることが最近明らかにされつつある。その主体をなすのが With No Lysine Kinases (WNK) と云われる Serine / Threonine Kinases である。この WNK は distal convoluted tubules と connecting tubule, collecting duct に存在しており、主に Ang II とアルドステロンにより調節を受けている。まず基本的なこととして、WNK の作用について簡単に述べたい。

定常状態では WNK は thiazide 感受性 Na^+Cl^- 共役トランスポーター(NCC) amiloride 感受性上皮性 Na チャンネル(ENaC)と renal outer medulla potassium channel(ROMK)の3つを抑制的に調節している。すなわち NCC, ENaC, ROMK すべてに抑制的に働いているということは Na の再吸収を抑制し、かつ K の排泄に対しても抑制的に作用しているとされている。次に WNK の機能が失われてくると、NCC と ENaC を介して Na が体内に戻され (loss-of-function), 一方 ROMK に対してはより抑制作用を強める結果 (gain-of-function)高 K 血症となる。これはいわゆる Gordon 症候群といわれているものと同様である。3番目は高 K 血症によって起されるもので、この場合に DCT1 での NCC は抑制されたままであるが、アルドステロンにより NCC と ENaC の活性が Sgk-1 と Nedd4-2 の共通経路で高められる。一方 Sgk-1 は WNK-4 を活性化し、ROMK と NCC を抑制する様になる。例えば ENaC の gain-of-function は Liddle 症候群 (高血圧と低 K 血症) であり、NCC あるいは $\text{Na}, \text{K}, 2\text{Cl}$ 共役トランスポーターの loss-of-function が Gitelman あるいは

Bartter 症候群（低血圧，低 K 血症）となっている．この様に WNK は 2 つの異なった作用を持っている．すなわち Na 貯留し，K の排泄は少なくする．もしくは K が排泄を多くし，Na の貯留はほとんど起こらないという 2 つの作用がみられる．

本日は高血圧診療で腎臓での塩の役割を知ることの大切さについてお話をさせていただいた。

図の説明

WNK のなぞ

WNK は正常の状態では NCC, ENaC, ROMK に対してすべての遠位尿細管においてその作用は抑制的に働いている．しかし、脱水などになる (angiotensin II と aldosterone はともに上昇) と、WNK4 は ROMK を抑制するが、逆に DCT1 と DCT2 では NCC が、DCT2, CNT/CD では ENaC がの亢進がおこる．高 K 血症では DCT1 では NCC と ROMK が WNK4 により抑制され、ENaC と ROMK が DCT2 と CNT/CD で活性化される．このように WNK4 はそれぞれの状態で作用が異なることが特徴である．

文献

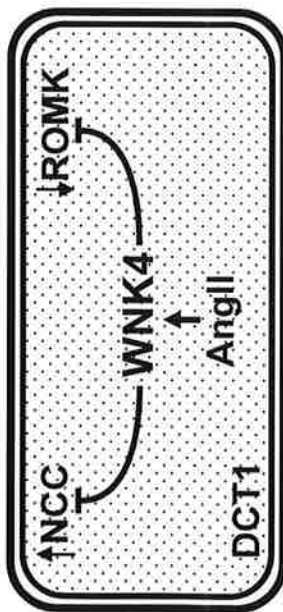
1. Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, Staub O, Gamba G. Aldosterone paradox: Differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26:115-123
2. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H, Fujita T. Epigenetic modulation of the renal beta-adrenergic-wnk4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med*. 2011;17:573-580

WNK4 のなぞ

通常



容量低下



高K血症

