

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：87204

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08942

研究課題名(和文) 一般住民における無症候性脳梗塞の危険因子としての過剰な食塩摂取に関する研究

研究課題名(英文) Excess salt intake as a risk for silent brain infarction in community-dwelling subjects

研究代表者

高島 由紀 (Takashima, Yuki)

独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター(臨床研究部)・臨床研究部・医師(主任クラス)

研究者番号：70576404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：地域在住一般住民の脳MRI健を診受診した196例(男性84例、女性112例、平均年齢67.7歳)において24時間蓄尿により食塩摂取量を測定し、過剰な食塩は潜在性脳梗塞の危険因子となるのかについて検討した。蓄尿が不適切と判定された28例とMRI健診での除外基準の12例を除く156例で、潜在性脳梗塞の危険因子としては年齢と高血圧が関与することが示された(ロジスティック回帰分析)。一方、高血圧は年齢、糖尿病、体格指数(肥満)、腎機能、食塩摂取量(オッズ比1.18/g、95%信頼区間1.05～1.32)と相関があった。したがって過剰な食塩は高血圧を介して、潜在性脳梗塞の危険因子となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of excess salt intake on silent brain infarction on MRI in a population-based cohort of 196 non-demented elderly subjects. After excluding cases with inadequate examinations, silent brain infarction was significantly associated with age and hypertension but not with salt intake (logistic regression analysis). In contrast, hypertension was associated with age, diabetes, body mass index (obesity), renal function, and particularly salt intake (OR 1.18, 95% confidence interval 1.05 &#8211; 1.32). Our findings indicate that excess salt intake may exert a detrimental effect on silent brain infarction through hypertension.

研究分野：神経内科

キーワード：食塩摂取量 潜在性脳梗塞 高血圧 血管危険因子

## 1. 研究開始当初の背景

我々は magnetic resonance imaging (MRI) を用いた地域在住一般住民の脳健診を佐賀県脊振町で行い、無症候性脳梗塞の危険因子として、高血圧、糖尿病、飲酒、喫煙など古典的血管危険因子や慢性腎臓病、血漿ホモステイン高値、生物学的性差（早期閉経）など主として血管危険因子が関与する現象について報告した (*Stroke* 2001;**32**:1116、*Hypertens Res* 2010;**33**:748、*Contrib Nephrol* 2013;**179**:24、*J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;**23**:817)。

14 のコホートのメタアナリシスでは、食塩高摂取群の脳卒中の相対リスクは 1.23 であった (*BMJ* 2009;**339**:b4567)。食塩摂取を 1 日 6 g に制限すれば高血圧者で血圧は 7/4 mmHg、正常血圧者でも 4/2 mmHg 低下し、脳卒中は 24%、虚血性心疾患は 18% 減少する。生物学的にはヒトの食塩必要量は 1 日約 2 g である (*Nutr Res Rev* 1989;**2**:149)。食塩過剰となったのは人類史上最近（約 1 万年前から）のことで、旧石器時代のヒトは 1 日約 1.7 g の食塩しか摂取していなかった (*N Engl J Med* 1985;**312**:283)。つまり我々の生活環境は非常な食塩過剰状態にある。減塩効果に関する無作為化比較試験のメタアナリシスでは、1 日 2.0-2.3 g の減塩でも心血管疾患発症の相対危険度は 20% 減少する (*Lancet* 2011;**378**:380)。最近、塩分過剰摂取の弊害が再評価されているが（2014 年 8 月 14 日付 *N Engl J Med* 誌の原著論文 3 編と Editorial）他国との比較においても日本は塩分摂取が多く、24 時間蓄尿により厳密に評価した塩分摂取量は男性では 1 日平均 14.0 g もあったという報告がある (*Br J Nutr* 2014;**112**:1195)。

脳卒中易発症高血圧自然発症ラットは強い食塩感受性を有するが、通常の高血圧自然発症ラットでは食塩負荷に対してほとんど血圧上昇はないことが知られている。最近、我々は高血圧自然発症ラットを用いた実験において、「中大脳動脈閉塞による脳梗塞容積が食塩前負荷により血圧変動を伴わず増大する」ことを見出した (Yao and Nabika, *PLoS One* 2014;**9**:e97109)。本態性高血圧患者の一部で食塩負荷により血圧上昇が著明な一群の病態が食塩感受性の定義であるが、食塩抵抗性の高血圧患者でも減塩は有益である。また、血圧に対する影響とは独立した過剰な食塩による標的臓器障害が起こりうることも注目されている (*J Nephrol* 2009;**22**:177)。したがって過剰な食塩の心血管系に対する悪影響は、血圧上昇を介した機序に限定したものではないと考えられる。上

述した臨床研究でも過剰な食塩の増悪作用は、心血管系の中でも特に脳血管に対して顕著であるので、過剰な食塩による脳血管障害増悪の機序が明らかになれば脳卒中の予防対策に貢献できる。

## 2. 研究の目的

一般住民において脳 MRI 健診を行い、無症候性脳梗塞と食塩摂取量との関係について検討する。食塩摂取量は 24 時間蓄尿により測定し、同時に家庭血圧の測定も行う。無症候性脳梗塞の主要な危険因子として—これまでに分かっている—加齢、高血圧、糖尿病、飲酒、喫煙、慢性腎臓病などを多変量調節した上でも過剰な食塩が無症候性脳梗塞のリスクを増すのか、それとも血圧上昇を介して増悪因子となるのかという点の解析が主要な研究目的である。

## 3. 研究の方法

本研究の対象者は吉野ヶ里町在住の一般住民で、原則 60 歳以上、明らかな認知症はなく、日常生活が自立した人とする。受診者には口頭と文書により説明を行い、書面による承諾を得る。また本健診事業は当院倫理委員会により今年度中に審査を受ける予定である。受診者に対して内科問診（服薬内容では特に利尿薬服用の有無について確認する）、一般血液生化学検査、神経心理検査、脳 MRI 検査（T1、T2 強調画像、FLAIR、T2\*画像、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease [VSRAD] advance）を行う。外来血圧は自動血圧計（オムロンデジタル自動血圧計 HEM-1020）を 2 台用いて、座位、両上腕で同時に測定する。MRI 上の無症候性脳梗塞や白質病変、脳微小出血の診断は既報に準じて行う (Yao, et al., *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;**26**:420)。すべての MRI 画像は放射線科医の読影を受ける。毎年 100-120 名の健診を予定しており、一定数発生する除外例を除いて、3 年間で約 300 例のデータを集積する予定である。

尿採取の開始は原則起床時からで、1 度排尿（棄却）した直後から開始し、24 時間後までの尿を全量採取する。尿採取にはユリカップ（武庫川女子大学国際健康開発研究所家森幸男先生開発）を用いるが、この容器は各尿量の 40 分の 1 を保存し、尿量として最大 4 L/日まで蓄尿できる。分析項目はナトリウム、カリウム、クレアチニン、イソフラボン、タウリンであり、測定費用もユリカップ購入費用に含まれている。受診時にユリカップの使用法を教示し、実際に尿の代わりに水を

使ってユリカップの使い方を練習してもらうようにしている。

家庭血圧の測定は24時間蓄尿の開始時と終了時の早朝（起床後1時間以内、排尿後、食事や服薬前、1-2分安静後）に行う。家庭血圧測定用の自動血圧計は受診時に使用法や測定条件を説明し、24時間尿採取終了時にユリカップと一緒に回収する。

多変量解析（ロジステック回帰、変数増加尤度比法）により、無症候性脳梗塞を従属変数に、年齢、高血圧（の有無もしくは血圧値）、糖尿病、飲酒、喫煙、慢性腎臓病（の有無もしくは推算糸球体濾過量、タンパク尿）と塩分摂取量を独立変数として解析する。

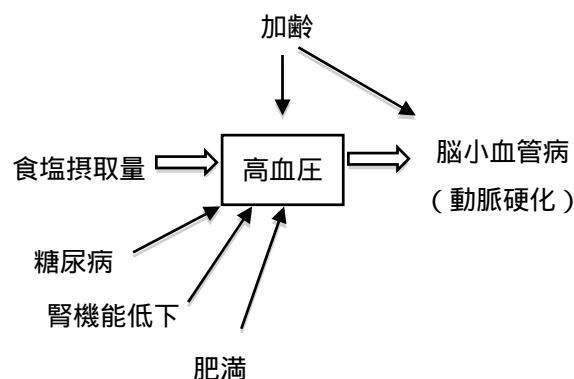
#### 4. 研究成果

平成27-29年に脳MRI健診を受診した一般住民のうちユリカップを用いて24時間蓄尿を行なった196例（男性84例、女性112例、平均年齢67.7歳）を解析対象とした。尿中クレアチニン/体重と尿量から明らかに蓄尿が不適切と判定された28例とMRI健診の除外基準（脳卒中の既往、認知症、MRI禁忌事項など）に該当する12例を除外して、156例のデータを解析した。

潜在性脳梗塞は156例中20例（12.8%）にみとめ、これは我々の従来の成績や他施設からの報告とほぼ一致する頻度であった。本解析では、脳の動脈硬化の指標として潜在性脳梗塞と中等度以上の深部白質病変を合わせて脳小血管病とした（32例、20.5%）。

食塩摂取量は、男性で $10.3 \pm 4.3$  (S.D.) g/日、女性で $9.0 \pm 3.5$  (S.D.) g/日であった。脳小血管病を従属変数として、年齢、性別、血管危険因子、食塩摂取量との相関をみると、年齢（オッズ比3.38/10歳、95%信頼区間1.71-6.67）と高血圧（オッズ比2.96、95%信頼区間1.23-7.11）に有意な相関がみとめられた。脳小血管の動脈硬化の危険因子としては、従来言われているように高血圧が主要なものであることが再確認されたが、食塩摂取量との直接的な（独立した）相関はみとめなかった。一方、高血圧自体を発症させることに関連する因子としては、年齢、糖尿病、体格指数（肥満）、腎機能（推算糸球体濾過量低下）、食塩摂取量（オッズ比1.18、95%信頼区間1.05-1.32）と多くの因子に有意な相関がみとめられた。中でも食塩摂取量と高血圧には特に強い有意性（ $p=0.005$ ）がみとめられた。

したがって過剰な食塩摂取は高血圧を介して脳小血管病（動脈硬化）を促進すると考えられた（**図1**）。この結果は、食塩過剰は特に高血圧者において心血管系疾患の発症率を増加させるという最近の研究結果（*Lancet* 2016;388:465-475）と一致するものである。



**図1 食塩摂取量、高血圧、脳小血管病の関連**

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

高島由紀 (TAKASHIMA, Yuki)  
国立病院機構 肥前精神医療センター  
臨床研究部 医師(主任クラス)  
研究者番号: 70576404

(2)研究分担者

八尾博史 (YAO, Hiroshi)  
国立病院機構 肥前精神医療センター  
臨床研究部 室長  
研究者番号：20265010

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )