



■ オピニオン ■

厳格な減塩は本当に必要なのか

坂口 好秀

坂口医院 内科・循環器内科

Is Strict Salt Reduction really Necessary?

Yoshihide Sakaguchi

Department of Internal Medicine and Cardiology at Sakaguchi Medical Office

抄 録

高血圧治療ガイドラインに示されている厳格な減塩（6 g/日未満）の必要性をエビデンスから検討した。減塩による降圧は6 g/日未満の厳格な減塩でさらなる効果が得られることが多くの論文で報告されている。しかしながら心血管イベントリスク軽減の観点からは6 g/日未満の厳格な減塩はさらなるリスク軽減効果を示す報告と、かえって心血管イベントリスクが増大するいわゆるU型現象を示す報告がある。U型現象を示す文献は厳格な減塩の心血管イベントリスクの増大には降圧の効果を上回るRAS系の亢進等の悪影響が関与しているとしている。慢性腎臓病においても全心血管イベント、脳卒中では食塩摂取量と心血管イベントとの関係は有意な直線関係であったが、うっ血性心不全では有意な非直線関係であり、U型現象傾向があるという報告がある。心不全においても6.35 g/日未満の厳格な減塩ではむしろ有意に心不全による入院を増加させてしまうという報告がある。そして、厳格な減塩の実現可能性をみた研究では定期的な指導を行っても厳格な減塩を継続することは困難であるという。以上から厳格な減塩にはその悪影響が有効性を上回る場合がある可能性があり注意が必要である。

Key words : 減塩, 心血管イベント, U型現象, 高血圧, 慢性腎臓病, 心不全

高血圧の原因として食塩の過剰摂取が重要であると言われてきた。そして現在の高血圧治療ガイドラインでも減塩6 g/日未満を目標とすることになっている¹。しかしながら、現在の日本における食塩の摂取量は10-11 g/日程度と欧米諸国に比べ多い。そして、この食塩過剰摂取を改善するために、多くの医療機関、地域で様々な取り組みが試みられているが、目標の6 g/日未満を達成するのはかなり困難な状況である。また高血圧において食塩負荷により10%以上の血圧上昇をきたす食塩感受性高血圧とそれ以下の非食塩感受性高血圧があり、日本人における食塩感受性高血圧の頻度は高血圧全体の約30-40%とされている²。このように食塩の影響を受けにくい高血圧が過半数を占める中、高血圧患者全体に厳格な減

塩指導をする必要が本当にあるのか議論となっていた。このような現状の中、2016年にLancetから高血圧患者において10.6 g/日以下の減塩で逆に心血管イベントリスクが有意に上昇するという報告があった³。そこで今回“厳格な減塩は本当に必要なのか？”という疑問に関して各種の診療ガイドラインを中心にエビデンスを整理し文献的考察を加えた。

1. 食塩摂取量の評価方法

それぞれの文献において用いられている食塩摂取量の測定方法が異なるためまずそれぞれの測定方法に触れておく。厚生労働省が毎年発表している食塩摂取量は11月の日祭日を除く連続した3日間に食べた物と量のアンケート調査を行い、食品成分表から

食べた物の中のナトリウム量を集計して、その値を2.54倍して食塩に換算している。このような管理栄養士による秤量あるいは24時間思い出し食事調査は信頼性が高く望ましい方法とされているが、煩雑である。より簡便となる食事摂取頻度調査、食事歴法など質問票による評価は本人の申告によるために過小評価する可能性がある。客観的な方法として24時間蓄尿によるNaの尿中排泄量から食塩摂取量を計算する方法、起床後第2尿、随時尿を用いて1日のNa排泄量を推定し計算する方法などがある。24時間蓄尿によるNaの尿中排泄量から食塩摂取量を計算する方法を用いて日ごとの変動を除くため複数回測定する方法が現在最も食塩摂取量を評価する方法として信頼性が高いとされている。しかし、方法が煩雑で1日の全ての尿を採取する必要があるため外出時の排尿時の採取は困難であり、入院中の場合や休みの日で外出しない日に限られる。そのため食塩摂取量が過剰となりやすい外食の多い場合を評価しにくい。随時尿を用いてNa、クレアチニン値を測定し、年齢、身長、体重から1日の食塩摂取量を測定する方法は簡便ではあるが日ごとの変動だけでなく、日内変動の影響も受けるため、その測定値の信頼性は劣る。しかし、方法が簡便であり繰り返し測定しやすく、外食をする場合の評価も可能である。特に心血管イベントと食塩摂取の関連をみる場合にはかなりの症例数が必要であり、煩雑な24時間蓄尿により食塩摂取量を評価する方法より、簡便な随時尿を用いて食塩摂取量を評価する方法を利用せざるを得ないと考える。それぞれの食塩摂取量の評価方法の特徴を表1にまとめておく。

2. 高血圧治療ガイドライン2014

高血圧治療ガイドライン2014に引用されているインターソルト研究では、世界の国々、日本の地域での食塩摂取量と血圧には正の相関があると報告され、食塩を食べる習慣のないヤノマノ・インディアンには高血圧がなく、加齢による血圧上昇もないと報告されている⁴。このことから確かに食塩過剰摂取と血圧上昇とは関連があると思われる。次に『少なくとも6.5g/日まで食塩摂取量を落とさなければ有意の降圧は達成できていない』の項目であるが、これは

DASH食を用いた研究からのデータであろう⁵。この報告では収縮期血圧が120-159 mmHgの412名を対象に食塩摂取量を8.9g/日、6.5g/日、3.8g/日の3群に振り分け、30日間観察し、血圧との関連を検討している。その結果、8.9g/日から6.5g/日への減塩により降圧が得られ、そして3.8g/日までは減塩によるさらなる血圧低下が認められている。『降圧薬中止後の正常血圧維持に有効である減塩は5.6g/日以下であった』という項目は文献6による⁶。この研究は降圧薬中止後に血圧が150/90 mmHg以上に上昇したか、降圧薬を再開したか、心血管イベントを起こしたかをエンドポイントに設定し、975例を15~36ヶ月観察して減塩の程度で比較している。その結果5.6g/日の厳格な減塩群が最も低率であった。これらのことから6g/日未満の減塩により、より降圧が得られることは確かなようである。他の食塩摂取量と血圧の関連をみた報告では高血圧群では1g/日の減塩により1~2 mmHgの血圧低下がみられ、非高血圧群では0.5~1 mmHg程度の血圧低下がみられるとされている^{7,8}。ガイドラインでは収縮期血圧1 mmHgの低下により脳卒中が約4%減少、冠動脈疾患が約2%減少すると報告されており、この減塩による降圧により心血管イベントリスクが軽減できる可能性があると思われるが重要なのはエビデンスである。2011年のLancetに7つの研究のメタアナリシスで6,250例を6ヶ月以上観察し、2.0~2.3g/日の減塩で死亡には有意差がなかったが心血管イベントが20%減少したと報告されている⁹。しかしながらこの主な研究の高血圧症前症を対象としたTOHP I, II研究の食塩摂取量の前値はそれぞれ9.1g/日、10.7g/日であり、食塩摂取量の低下が2.3g/日であるので6g/日未満に下げると心血管イベントリスクがより軽減するという証拠にはならない。他に13の研究のメタアナリシス177,025例において食塩5g/日の増加で脳卒中が23%増加し、心血管イベントも17%増加したと報告されているが¹⁰、これも前値がまちまちで厳格な減塩の必要性の根拠とはならない。2008年に日本から58,730例でアンケート調査から食塩摂取量を推定し、心血管イベントをみた研究が報告されている¹¹。その結果、10.7g/日以上で心血管イベントリスクが上昇するが5.9g/日群と

表1 食塩摂取量の評価方法

	簡便性	信頼性
管理栄養士による秤量あるいは24時間思い出し食事調査	×	○ 信頼性は高いが、煩雑で、患者協力が必要である
食事摂取頻度調査、食事歴法など質問票	△	△ 本人の主観が入るため、過小評価する可能性がある
24時間蓄尿によるNa排泄量測定	×	○ 煩雑だがこの方法で複数回測定するのが最も正確に測定できる
早朝第2尿、随時尿のNa, Cr測定	○	△ 客観的で簡便ではあるが信頼性はやや低い

8.6 g/日群では差がなかった。また、有意差はなかったが脳出血、くも膜下出血及び冠動脈疾患は 5.9 g/日群よりむしろ 8.6 g/日群で少ない傾向があった。2013年に報告された5,508例を4週～36ヶ月観察したメタアナリシスでは収縮期血圧は食塩摂取量 5.1 g/日未満群がそれ以上の群より 3.74 mmHg の低下を示したが、食塩摂取量と心血管イベントとの有意な関係はなかった。ただし、食塩摂取量の増加と脳卒中リスクの上昇とは関連があった¹²。その後2014年のガイドラインが作成された後の2014年に先に述べた THOP I, II研究の食塩摂取量と心血管イベントリスクの関連性を検討した報告がされた¹³。この研究は長期間の食塩摂取量とイベントの関係を見るために強い減塩が達成された例を除き、食塩摂取量の定量方法として24時間蓄尿で複数回測定したより信頼性の高い方法で検討されている。その結果は食塩摂取量と心血管イベントには直線関係があり、2.54 g/日の減塩で17%の心血管イベントリスク軽減になるとし、U型現象は認められなかったとしている。しかしながら、3,600～4,800 mg/日（食塩 9.1～12.2 g/日）群の CVD イベントに比べ 2,300 mg/日（食塩 5.8 g/日）以下群の CVD イベントは32%のリスク軽減を示したが、有意差は認めておらず、対象例が2,275例と詳細を検討するには少なすぎたと考えられる。その後2016年の JACC に THOP I, II研究終了後の23～26年間の総死亡に対する追跡調査の結果が報告されたが¹⁴、この結果も同様でU型現象は認めないものの 2,300 mg/日（食塩 5.8 g/日）以下での有意な総死亡の低下は認めていない。2015年にスペインから報告された PREDIMED 研究では3,982例が1年以上追跡され、食塩摂取量が 5.8 g/日以下で死亡率の低下を認め、食塩摂取量の増加で心血管イベントリスクが増大したと報告している¹⁵。しかし食塩摂取量の低下を認めた群は元々食塩摂取量や総エネルギー摂取量が多い群であり、その群でのベースラインの食塩摂取量が約 7 g/日と記載されている。2010年のスペインの平均食塩摂取量は 9.7 g/日と報告されており、高食塩摂取、高エネルギー摂取群の食塩摂取量が 7 g/日では少なく、質問票を用いた方法で食塩摂取量を評価しているため過小評価している可能性があると思われる。

以上から高血圧治療ガイドライン2014に示されている 6 g/日未満という目標値は降圧の観点からは正しいのかもしれないが、それによる最終目標である心血管イベント抑制の観点からはガイドラインにも『介入試験における減塩の程度は 6 g/日程度までであるので、厳格な減塩の心血管病リスク抑制効果については今後の検討が必要である』と書かれている

ように十分なエビデンスが見つからない。

3. 厳格な減塩はむしろ心血管イベントを増加させる？

厳格な減塩がむしろ心血管イベントを増加させると初めて報告されたのは2006年とされている¹⁶。この NHANES-II研究は7,154例においてインタビューにより24時間の食事内容から食塩摂取量を評価する方法で心血管イベント、全ての死亡との関連を検討している。結果は 5.8 g/日未満の食塩摂取量の群がそれ以上の群より心血管死が多い傾向があり、全ての死亡が有意に高率であったと報告している。2011年には3つの正常血圧例、2つの高血圧例、1つの高血圧、正常血圧両方を含む例、1つの心不全例の合計7つの報告の6,250例のメタアナリシス（24時間蓄尿により食塩摂取量を評価）において減塩により有意に血圧は低下するものの心血管イベントは高血圧例においても非高血圧例においても差がなかったとしている。心不全例においてはむしろ死亡率が増加していた¹⁷。その後2011年の JAMA に ONTARGET, TRANSCEND 試験の28,880例を56ヶ月間観察したメタアナリシスが発表され（ベースライン平均食塩排泄量 12.1 g/日）、食塩摂取量と心血管イベントにはU型現象があると報告された¹⁸。この研究のサブ解析ではこのU型現象は心不全において顕著で、脳卒中においては明らかではなかった。これは脳卒中がより血圧の影響を受けやすいことが影響していると思われる。このU型現象で 10～14 g/日においてイベント発生が低かった。しかし、この研究で用いられた食塩摂取量は早朝随時尿からの推定の値であるため、前述の TOHP 研究で用いられた複数回の24時間蓄尿からのデータより信頼性は劣るという意見もある¹⁹。その後、2016年の Lancet にこの研究とあと2つの研究結果を加えたメタアナリシスの結果が報告され（133,118例を平均4.2年間追跡）、高血圧群（63,559例）と非高血圧群（69,559例）に分けて、食塩摂取量と心血管イベントの関係が検討された³。その結果は高血圧群ではやはりU型現象を認め、興味あることに非高血圧群では食塩の過剰摂取によるイベントの増加はほとんどなく、むしろ 10 g/日以下に減塩するとかえってイベントが増加するというものであった。推定食塩摂取量が 7.6 g/日以下で高血圧群の HR が1.34 ($p < 0.0001$)、非高血圧群の HR が1.26 ($p = 0.0009$) と統計学的に有意なものであった。またこの報告では減塩の対象となる高塩分摂取高血圧例は高血圧例の約10%でしかないとされている。そしてこの研究では早朝随時尿からの推定24時間 Na 排泄量を使用しているが、11ヶ

国1,083例でその再現性を検証している。信頼性のより高い複数回の24時間蓄尿によるNa排泄量測定を用いた小規模の有意差のない結果よりやや測定方法の信頼性には劣るが50倍以上の症例数を用いた有意差のある結果の方が重要であると思われる。この報告でもう一つ興味深かったのは食塩摂取量と血圧の関係に関しては高血圧群、非高血圧症群ともに10g/日以下も含めて7.6g/日未満までほぼ直線的であったことである。このことはこの研究における食塩摂取量の評価はある程度信頼できる根拠になると思われる。つまり、10g/日以下においてはさらなる降圧が得られるもののイベントはかえって増加している。この報告の考案で減塩の血圧に対する効果から推測される心血管イベント抑制効果はRAS系に影響すると考えられる10.16g/日以下では得られないとしている。2002年の減塩の降圧への影響をみた報告では減塩により血漿レニン活性が1.17ng/ml/hから1.55ng/ml/hに増加し、血中アルドステロンが298pmol/lから411pmol/lに増加している⁷。1966年～1997年のMEDLINE検索から減塩による血漿レニン活性、アルドステロン、カテコールアミン、コレステロール、トリグリセライドへの影響をみた報告がある²⁰。それによると減塩によりノルアドレナリンが1.32倍に上昇し(p<0.01)、血漿レニン活性は3.67倍(p<0.01)、アルドステロンは3.26倍(p<0.01)に上昇したと報告している。そして、減塩の程度と血漿レニン活性とアルドステロンの値には正の相関があるとしている。2017年にも同様の報告(12,210例)があり、低食塩群(4.1±2.9g/日)は高食塩群(12.6±4.3g/日)に比べレニンが55%、アルドステロンが127%、ノルアドレナリンが27%、アドレナリンが14%高値であった²¹。したがってより厳格な減塩ではより強いRAS系の亢進を惹起するので減塩による降圧のメリットがRAS系の亢進というデメリットより下回る可能性があり、そして軽度の交感神経系の亢進も関与しU型現象の要因となっているのかもしれない。このことは高塩分摂取をしている患者が入院し、急に厳格な減塩食に変更される場

合の危険性も示唆している。これらの反論として2002年に発表された31,512例を対象にした高血圧と冠動脈疾患や脳卒中など関連疾患に対する薬剤効果を比較した米国の大規模臨床試験であるALLHAT研究²²においてRAS系の亢進を引き起こすサイアザイド系利尿剤がカルシウム拮抗剤、ACE阻害剤と一次エンドポイント(致死的心筋梗塞、非致死的心筋梗塞)と二次エンドポイントのうちの全死亡では有意差はなかったと報告されていることからRAS系亢進の影響はあまりないとする意見もある。

以上の高血圧における減塩の血圧及び心血管イベントに対する影響を表2にまとめてみた。文献により食塩摂取量の群分けの値が異なるため、やや正確性には欠けるが分かりやすくするためにガイドラインに示されている6g/日未満を参考に6g/日未満群、6～12g/日群、12g/日以上群の3群に分けて示した。

4. 慢性腎臓病(CKD)における減塩

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018²³では食塩摂取量を3～6g/日に制限することを推奨しているが、明らかなエビデンスはなく、高血圧ガイドラインを参考に設定されているようである。2014年のJAMAに軽症から中等症(eGFR 20～70mL/min/1.73m²)のCKD 3,939例の多施設前向きコホート研究における食塩摂取量と心血管イベントとの関係が報告されている²⁴。この報告では24時間蓄尿によるNa排泄量を測定する方法を用いてベースラインを含め3回測定し、全心血管イベント、うっ血性心不全、心筋梗塞、脳卒中における食塩摂取量と心血管イベントとの関係を検討している。その結果、全心血管イベント、脳卒中は有意な直線関係であったが10g/日以下ではその関係は緩やかであった。うっ血性心不全では有意な非直線関係であり、10g/日付近を変曲点とするU型現象傾向があり、心筋梗塞においては有意な直線関係及び非直線関係を認めず、やはり10g/日付近を変曲点とするU型現象傾向があった。このことからCKD例にお

表2 高血圧における減塩による血圧、心血管イベントへの影響

食塩摂取量	血圧		心血管イベント	
		(文献)		(文献)
～6g/日	↓	4, 5, 6, 7, 8, 12	↓ ↑	↓13, 14, 15 ↑3, 16, 18
6～12g/日	↓	3, 5, 6, 7, 8	↓ →	↓9, 10, 11 →3, 13, 17, 18
12g/日～	↓	3, 7, 8	↓	3, 10, 11, 13, 18

文献により食塩摂取量の群分けの値が異なり、それをわかりやすく統一するためガイドラインの6g/日未満を参考に上述の3群に分けて検討した

いて厳格な減塩のメリットは降圧の影響を受けにくいという心性心不全、心筋梗塞においては得られにくいことが分かる。

5. 心不全における減塩

急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）²⁵では慢性心不全患者の減塩目標を1日6g未満とするとされているが、CKDと同様に明らかなエビデンスはなさそうである。2016年のJACCに902例のNYHA II, III度の心不全例を対象として平均36ヶ月間観察した報告がされている。この報告では質問票による食塩摂取量を評価する方法でベースラインと1, 2, 3年後に測定し、6.35g/日未満の厳格な減塩で有意に心臓死と心不全の入院の複合エンドポイントが増加し、内訳は心臓死に差はなく、心不全による入院の増加によると報告されている²⁶。そしてサブ解析ではRAS系を抑制するACE阻害薬やARBを服用していない場合に顕著であった。このことは厳格な減塩によるRAS系の亢進が悪影響している可能性を示唆していると思われる。心不全例に減塩をする場合にはRAS系を抑制する薬剤を投与しておく必要があるかもしれない。2012年のCirculationに心不全における減塩に関する興味深い考えが報告されている²⁷。この論文は研究報告やメタアナリシスの結果を報告したものではなく総説を述べたものである。これによると減塩には肺動脈喫入圧の低下、肺うっ血の軽減作用があり、また利尿薬が減量可能となるなど心不全に対して改善効果が期待できる反面、心拍出量の低下、腎血流の低下等から交感神経系、RAS系の亢進が惹起され、心不全に対しての悪影響も懸念されるとしている。このことから6g/日未満という厳格な減塩においては心不全に対する改善作用より、交感神経系、RAS系の亢進の悪影響が上回ってしまう可能性がある。前述のように高血圧例¹⁸及びCKD例²⁴の厳格な減塩をみた報告でも心不全に関して特に厳格な減塩の悪影響が示されている。心血管イベントとして血圧の影響の受けやすい脳卒中に関しては厳格な減塩による降圧の効果がRAS系亢進等の悪影響を上回りやすく、血圧の影響を受けにくい心不全においては降圧の効果よりRAS系亢進等の悪影響が出やすいと考える。

6. 厳格な減塩の実現可能性

忙しい日常診療の中で減塩指導に費やす時間は限られており、実際には目標とされている6g/日未満を達成するのは容易ではないことは多くの臨床医が感じている。そのため地域ぐるみで取り組んでいる

例もある。先に述べたTOHP I, II研究は高血圧前症を対象とした減塩を含む生活習慣への介入研究であった²⁸。その食塩摂取量の前値はそれぞれ9.1g/日、10.7g/日であり、介入による食塩摂取量の低下が2.3g/日のため平均的には6g/日未満の目標は達成できていない。少し古い報告ではあるが厳格な減塩の実現可能性を検討した研究がある²⁹。イタリアの研究で150/97 mmHgの高血圧例（前の推定塩分摂取量10.4g/日）516名をランダムに2群に分け、1, 3, 6, 9ヶ月後に来院してもらい、その度にLow-sodium diet群では4.7g/日以下を目指した冊子を利用し“食卓や台所に塩を置かない”、“どのような食べ物が塩分が少ないか”、“減塩食の味の改善方法（レモン、コショウ、ハーブ等）”を指導している。結果は残念ながらLow-sodium diet群において1ヶ月後に一時7.4g/日に低下したものの、その後は効果がみられず、結論として厳格な減塩は困難であったとしている。食習慣の問題からこの研究対象であったイタリア人より減塩が困難と思われる日本人において厳格な減塩の達成はかなり困難であると思われる。様々な減塩に関する論文において今後厳格な減塩の心血管イベントへの効果を評価するためにはランダム化比較試験が必要と述べられているが、厳格な減塩群を作ることが難しく現実的には実現が困難であると思われるため、今回引用したようにメタアナリシスの結果を参考にするしかないと思われる。

当院では以前から時に随時尿からの推定24時間食塩摂取量を測定しているが、6g/日程度の減塩を達成できている方はわずかである。その方々は調味料の工夫、食材の工夫、外食の制限等のかんりの努力をされている。しかし、多くの方はその食事に満足はされておらず、心臓、腎臓を守るため、降圧剤を少なくするために我慢をされ、QOLが良いとはとても言えない状態であると感じていた。今回の結果からQOLを損なうかんりの努力を必要とする厳格な減塩は必要なく、無理のない程度の減塩で良いのではないかと感じている。しかしながら平成29年に当院において食塩制限が困難であると思われる男性高血圧患者84例において随時尿からの推定24時間食塩摂取量を測定したが、その結果は17.8±4.4g/日であった。日本人の一日平均摂取量を大きく超えた量であり、このような例においては当然、強めの減塩指導は必要である。

ま と め

- * 減塩による血圧低下効果は少なくとも3.8g/日までは認められる。

- * 高血圧において6 g/日未満の厳格な減塩は心血管イベントに関して有効とする報告とむしろ悪化させるという相反する報告がある。減塩と心血管イベントの関係がU型現象と報告している研究では特に心不全でその傾向が顕著であり、日本人の現在の平均食塩摂取量である10-11 g/日あたりが最もイベントが少ないとしている。
- * 10 g/日を下回る減塩による血圧と心血管イベントの効果の乖離にはRAS系の亢進及び軽度の交感神経系の亢進が関与している可能性がある。
- * 心不全、CKDにおいてガイドラインの目標値とされている6~7 g/日以下への減塩も心不全において入院リスクを増加させる報告、CKDにおいて減塩に似合う心血管イベントリスク（特にうっ血性心不全）の減少効果が得られないという報告がある。
- * 以上から血圧の影響を受けやすい脳卒中においては厳格な減塩は降圧の効果がRAS系亢進等の減塩の悪影響を上回りやすく、血圧の影響を受けにくいうっ血性心不全においてはRAS系亢進等の悪影響が降圧の効果より上回りやすいと考えられる。従って特にうっ血性心不全に対する厳格な減塩には注意が必要である。
- * 日本人男性高血圧患者においては平均よりかなり過度に食塩を摂取している場合が少なく、このような例においては当然、減塩指導は必要である。
- * 日本人における厳格な減塩の必要性の結論には日本人における前向き研究が必要であるが、6 g/日未満の厳格な減塩群を作成し、それを維持していくことは困難であると思われる。

著者に開示すべき利益相反はありません。

文 献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (2014) 高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014)
2. Fujita T, et al (1980) Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 69: 334-344
3. Mente A, et al (2016) Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 388: 465-475
4. Mancilha-Carvalho JJ, et al (1989) Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. *J Hum Hypertens* 3: 309-314
5. Sacks FM, et al (2001) Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 344: 3-10
6. Espeland MA, et al (1999) Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. *Arch Fam Med* 8: 228-236
7. He FJ, et al (2002) Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 16: 761-770
8. Mente A, et al (2014) Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *N Engl J Med* 371: 601-616
9. He FJ, et al (2011) Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 378: 380-382
10. Strazzullo P, et al (2009) Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 339: b4567
11. Umesawa M, et al (2008) 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* 88: 195-202
12. Aburto NJ, et al (2013) Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 346: f1326 doi: 10.1136/bmj.f1326
13. Cook NR, et al (2014) Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 129(9): 981-989
14. Cook NR, et al (2016) Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J Am Coll Cardiol* 68: 1609-1617
15. Merino J, et al (2015) Is complying with the recommendations of sodium intake beneficial for health in individuals at high cardiovascular risk? Findings from the PREDIMED study. *Am J Clin Nutr* 101: 440-448
16. Cohen HW, et al (2006) Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med* 119: e7-14
17. Taylor RS, et al (2011) Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 24: 843-853
18. O'Donnell MJ, et al (2011) Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 306: 2229-2238
19. Cogswell ME, et al (2016) Dietary sodium and cardiovascular disease risk - measurement matters. *N Engl J Med* 375(6): 580-586
20. Graudal NA, et al (1998) Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *JAMA* 279: 1383-1391
21. Graudal NA, et al (2017) Effects of low sodium diet

- versus high sodium diet on blood pressure, rein, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004022
22. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288(23): 2981-2997
23. CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会 (2018) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン2018
24. Mills KT, et al (2016) Sodium Excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 315(20): 2200-2210
25. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版) (2018)
26. Doukky R, et al (2016) Impact of sodium restriction on heart failure outcomes. *J Am Coll Cardiol* 4(1): 24-35
27. Gupta D, et al (2012) Dietary sodium intake in heart failure. *Circulation*. 126(4): 479-485
28. Cook NR, et al (2007) Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (THOP) *BMJ* doi: 10.1136/bmj.39147.604896.55.
29. Alli C, et al (1992) Feasibility of long-term low-sodium diet in mild hypertension. *J Hum Hypertens* 6: 281-286