

慢性腎疾患における減塩の腎障害進展に及ぼす影響

栗山 哲* 友成 治夫 大塚 泰史 山岸 弘子
大城戸 一郎** 細谷 龍男

Salt intake and the progression of chronic renal diseases

Satoru KURIYAMA*, Haruo TOMONARI, Yasushi OHTSUKA, Hiroko YAMAGISHI,
Ichiro OHKIDO**, and Tatsuo HOSOYA

* Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital, **Department of Kidney & Hypertension,
Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

To what extent dietary salt intake is involved in the pathogenesis of progressive renal diseases has never been fully understood in humans. To this aim, we investigated the relationship between urinary sodium excretion (under a low salt & low protein diet) and urinary protein excretion/renal function in patients with three major renal diseases : chronic glomerulonephritis (GN), diabetic nephropathy (DN) and nephrosclerosis (NS). The results were as follows ;

1) A significant positive correlation was found between urinary sodium excretion (equivalent to the daily salt intake) and daily urinary protein excretion in patients with a GN and DN. However, no relationship was found between the two parameters in patients with NS. 2) Reduction in salt intake led to a significant decrease in daily protein excretion, the effect of which was prominent in patients with GN and DN. 3) A significant positive correlation was found between urinary sodium excretion and estimated protein intake (EPI) in all three groups. 4) There was a significant positive correlation between EPI and urinary protein excretion in DN, but not in GN. 5) Reduction in salt and protein intake (calculated as an EPI) ameliorates the slope of reciprocal creatinine concentration (1/Cr) in patients with GN and DN.

These results indicate that salt restriction is strongly associated with the preservation of renal function in patients with GN and DN, suggesting that this dietary strategy can be a useful measure for retarding the progressive nature of these diseases. Of note is that both salt and protein restriction was renoprotective only in patients with DN. Thus, patients with GN and DN must be followed-up on the basis of a salt-restricted diet throughout their clinical course.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 751-758.

Key words : salt intake, low protein, proteinuria, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, nephrosclerosis

背 景

蛋白尿は、腎疾患の重要な徴候であるのみならず、病態進展や予後決定にも関連する。一般に、慢性進行性腎疾患では尿蛋白排泄量と病態進行度の相関が知られている¹⁻³⁾。その進展機序の一つとして、尿蛋白が糸球体から濾過された後に尿細管・間質において血管収縮物質や炎症起因物質

の遊離を惹起し、尿細管間質の線維化を促進し、疾患の進展に関与するとする説が考えられている (protein overload proteinuria)⁴⁻⁶⁾。この仮説が正しいとすれば、尿蛋白排泄量を減少させる治療戦略は普遍的に腎保護的であることの証明になるが、事実、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (A II 受容体拮抗薬) などの降圧薬や十分な降圧は、尿蛋白排泄量

* 東京都済生会中央病院腎臓内科, ** 東京慈恵会医科大学腎高血圧内科

を減少させ腎保護的に作用するとの多くの臨床的 EBM が存在する⁷⁻⁹⁾。

蛋白尿と同様、高血圧は腎疾患の大きなリスクファクターである。塩分過剰摂取は、高血圧を惹起し慢性腎疾患を進行させるにとどまらず¹⁰⁾、交感神経活性亢進や血液凝固能異常を介した機序によりさらに腎障害を増悪させる。実際、塩分感受性高血圧ラットや糖尿病性腎症モデルなどの動物実験において、塩分過剰摂取は血圧を上昇させ、蛋白尿を増強し腎障害を増悪する促進因子であることが明らかにされており、これらの成績から減塩の重要性が示唆されている¹¹⁻¹³⁾。このように、慢性腎障害の実験モデルにおいて減塩の重要性が明らかになっているのに対し、ヒトにおいては減塩の腎機能や尿蛋白排泄に及ぼす影響の詳細を検討した研究は、いまだきわめて少ない。

以上の背景から、本研究では、三大慢性進行性腎疾患である慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症において、塩分過剰摂取と減塩が腎機能にどのような影響を及ぼすかを検討した。

対象と方法

1. 対象患者

外来にて経過観察中の慢性糸球体腎炎(慢性腎炎)25例、糖尿病性腎症9例(全例が2型糖尿病)、腎硬化症17例である。上記疾患の確定診断は、臨床経過、血液・尿検査所見、それに一部の患者では腎生検所見などを総合的に勘案した。慢性腎炎患者では腎生検によって組織診断しえた患者は19例であるが、その内訳は、IgA腎症12例、巣状増殖性糸球体腎炎2例、膜性糸球体腎炎2例、微小変化群2例、不明1例である。糖尿病性腎症は、2例に腎生検を施行し典型的な糖尿病性糸球体硬化病変を確認しえた。

2. 方法

定期的な外来受診時、24時間蓄尿による評価を実施した。観察期としては、1日食塩(塩分)摂取が随時状態(ad libitum)において尿中Na排泄量を測定し、1日食塩(塩分)排泄量を算出した。観察期は6カ月にわたり、その間ad libitum状態での塩分摂取量の測定を少なくとも1回、可能な例では2回以上行った。観察期終了時、管理栄養士により1日5~7gの減塩指導を開始、同時に摂取カロリーを30cal/kg/日、蛋白質摂取量を0.8~1.0g/日の食事療法を導入した。その後、6カ月にわたって経過観察を継続した(減塩期あるいは低塩・低蛋白期)。観察した患者のなかで、塩分排泄量が有意に減少し、1日塩分摂取量の目

標値(減塩7g/日)がほぼ遵守できたと思われる患者で、24時間蓄尿を少なくとも1回以上行いえた症例の結果を検討した。なお、減塩・低蛋白食の指導により塩分排泄量が30%以上低下した群は全体の90%を占めた。観察期の塩分摂取量は、慢性腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症の3群でいずれも11~14g/日であり、一方、減塩指導後の低塩・低蛋白期の塩分摂取量は、3群でいずれも7~8g/日であった(結果の項で詳述)。また、尿中UNを以下の式に代入し、1日推定蛋白摂取量(estimated protein intake : EPI)を算出した。

$$1日推定蛋白摂取量(g) = 6.25 \times [UN(g/day) + 0.03 \times BW(kg)] + 尿中蛋白排泄量(g/day)$$

検討項目としたパラメーターは、Ccr、1日尿蛋白排泄量、1/Crなどである。なお、降圧薬としては、観察期からACE阻害薬、AII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、利尿薬などを投与し、多くの症例で2剤以上の併用療法を行った(Table 1)。経過中、降圧目標を130/85 mmHgとして、減塩に伴う降圧を認めた症例で若干の降圧薬の減量・変更を行った。

3. 統計解析

One-way ANOVA(Fisher's PLSD法)、 χ^2 検定、paired-, unpaired Student's *t*-testを適宜用いた。得られた値はすべて平均±標準偏差で表した。

結 果

Table 2に観察期における患者背景と各種パラメーターを示した。観察時の尿蛋白排泄量は、慢性腎炎で 3.0 ± 1.9 g/日、糖尿病性腎症で 5.7 ± 6.0 g/日、腎硬化症で 0.9 ± 0.7 g/日と、前二者が腎硬化症に比べて有意に大であった。血清Cr濃度は、糖尿病性腎症で、慢性腎炎、腎硬化症に比べ高値であった。またこれに対応して、Ccrは糖尿病性腎症で慢性腎炎に比べ有意に低下していた。尿中Na排泄量は、慢性腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症の3群間で同等であった。ここで、減塩・低蛋白食の指導による結果の尿中Na排泄量の変化は、慢性腎炎において観察期で 241 ± 68 mEq/日が低塩・低蛋白期で 137 ± 46 mEq/日、糖尿病性腎症において観察期で 220 ± 71 mEq/日が低塩・低蛋白期で 122 ± 53 mEq/日、腎硬化症においては観察期で 194 ± 60 mEq/日が低塩・低蛋白期で 133 ± 46 mEq/日といずれも低塩・低蛋白期で著明に低下を認めた。

Table 1に3群における降圧薬内服状況を示した。ACE阻害薬とAII受容体拮抗薬は、いずれかが観察期と低塩・

Table 1. Antihypertensive treatment in the observation and low salt & low protein periods

	OBS period			LSLP period		
	GN	DN	NS	GN	DN	NS
ACE-I	16/25	7/9	12/17	16/25	7/9	12/17
ARB	14/25	5/9	7/17	13/25	4/9	7/17
CCB	15/25	7/9	14/17	12/25	6/9	12/17
α -blocker	3/25	1/9	3/17	2/25	1/9	2/17
β -blocker	5/25	2/9	5/17	5/25	1/9	3/17
Diuretic	7/25	3/9	3/17	6/25	3/9	2/17

GN : glomerulonephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis
Denominators represent the number of patients enrolled in each group, and numerators are the numbers of those on the respective antihypertensive drug.

OBS : observation, LSLP : low salt & low protein

Table 2. Patient background in the observation period

	GN	DN	NS
Age (y)	55.4 ± 11.8 ^a	59.0 ± 10.6	68.6 ± 11.9
Sex (M/F)	23/2	6/3	13/4
Ccr (ml/min)	66.2 ± 38.7 ^b	35.6 ± 17.8	48.2 ± 27.2
Na excretion (mEq/day)	241 ± 68	220 ± 71	194 ± 60
Urinary protein (g/day)	3.0 ± 1.9 ^c	5.7 ± 6.0 ^d	0.9 ± 0.7
SBP (mmHg)	143 ± 11	144 ± 11	143 ± 13
DBP (mmHg)	87 ± 6	87 ± 4	85 ± 6
Ht (%)	41.5 ± 5.8 ^e	35.0 ± 2.6	40.4 ± 6.6
Serum Cr (mg/dl)	1.7 ± 0.7	3.0 ± 1.4 ^f	1.6 ± 0.8
TC (mg/dl)	224 ± 33	250 ± 81 ^g	203 ± 34
Serum K (mEq/l)	4.4 ± 0.4	4.8 ± 0.6 ^h	4.6 ± 0.4

GN : glomerulonephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis
a : p=0.0008 vs NS, b : p=0.0190 vs DN, c : p=0.019 vs NS, p=0.0172 vs DN, d : p=0.0001 vs NS, e : p=0.051 vs DN, f : p=0.0004 vs GN, p=0.005 vs NS, g : p=0.0146 vs NS, h : p=0.0264 vs NS, Statistics : ANOVA Fisher's PLSD

低蛋白期ともに3群の多くの症例に投与されていた。また、ほとんどの症例は2剤あるいは3剤の併用療法を受けていた。一方、減塩に伴う降圧により一部の症例で降圧薬の減量あるいは変更がCa拮抗薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬、利尿薬を中心に行われた。なお、観察期と低塩・低蛋白期ともに、ACE阻害薬やAII受容体拮抗薬の使用頻度は3群間で同等であった。

Fig. 1に観察期と低塩・低蛋白期のデータに基づいて3群における尿中Na排泄量と尿蛋白排泄量の関連性を示した。慢性腎炎と糖尿病性腎症においては、両者に有意の正相関が認められた。一方、腎硬化症ではこの関係は認められなかった。

Fig. 2に観察期と低塩・低蛋白期の尿蛋白排泄量の推移を示した。慢性腎炎と糖尿病性腎症では、低塩・低蛋白期

で有意に尿蛋白排泄量が減少した。一方、腎硬化症ではこれが認められなかった。

Fig. 3に尿中Na排泄量と推定蛋白摂取量(EPI)の関連性を示した。両者間には、いずれの患者群においても有意の正相関が認められた。

Fig. 4に尿中蛋白排泄量と推定蛋白質摂取量(EPI)の関連性を示した。糖尿病性腎症では両者間に正相関を認めた。一方、慢性腎炎、腎硬化症では関連が認められなかった。

Table 3にその他のパラメーターの減塩による変化を示した。低塩・低蛋白期には減塩指導とともに蛋白摂取量の制限が導入されたため、3群すべてにおいてEPIは有意に低下していた。一方、収縮期血圧、拡張期血圧、Ht値、血清Cr濃度、血清K濃度などは観察期と低塩・低蛋白期において差異は認められなかった。

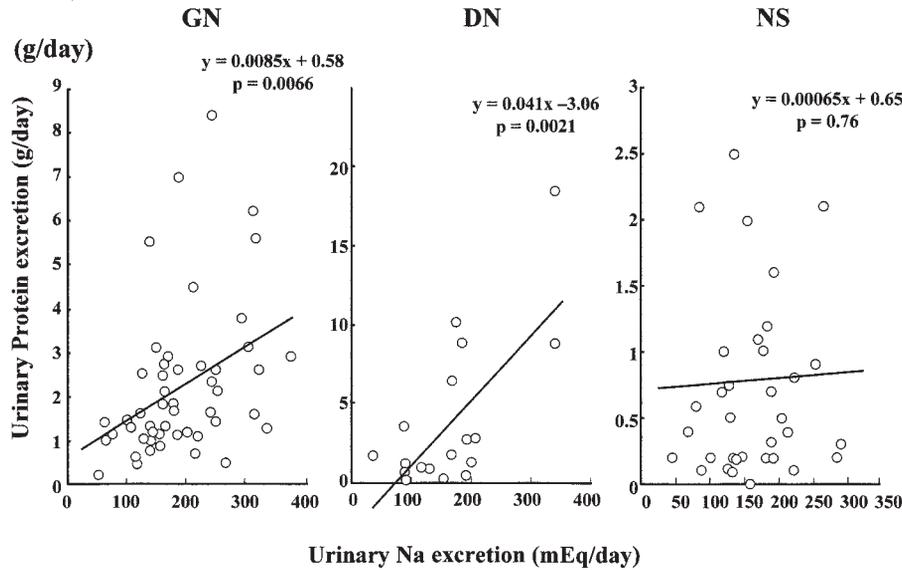


Fig. 1. Relationship between urinary Na excretion and urinary protein excretion
GN : glomerulonephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis

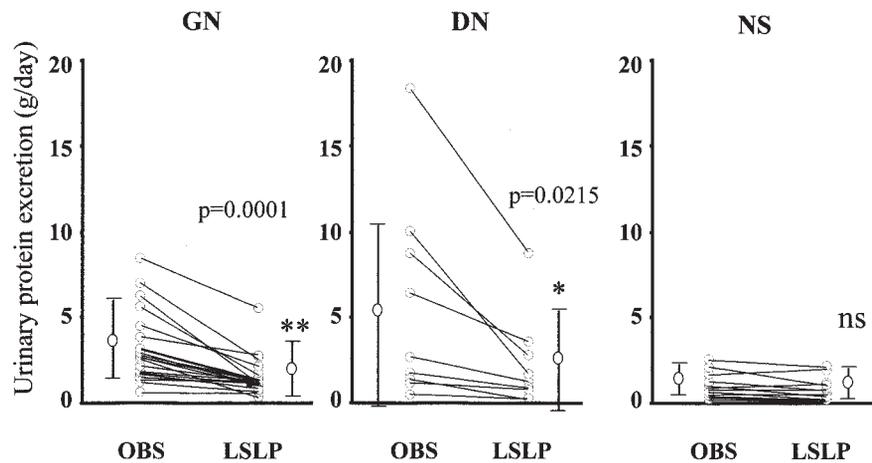


Fig. 2. The effect of low salt & low protein diet on urinary protein excretion

GN : glomerulonephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis

OSB : observation period, LSLP : low salt & low protein period

* : $p=0.0215$, ** : 0.0001 vs observation period

Fig. 5 に慢性腎炎患者のうち、 $1/Cr$ の傾きの算出が可能であった症例の低塩・低蛋白食の影響を示した。観察期の $1/Cr$ の傾きは -0.0110 ± 0.0081 ($1/mg/dl/月$) であったのに対し、低塩・低蛋白期のそれは -0.0031 ± 0.0028 ($1/mg/dl/月$) と有意の緩徐化が認められた。

Fig. 6 に糖尿病性腎症のうち、 $1/Cr$ の傾きが算出した症例における低塩・低蛋白食の影響を示した。観察期の $1/Cr$ の傾きは -0.0072 ± 0.0052 ($1/mg/dl/月$) であったのに対し、低塩・低蛋白期のそれは -0.0029 ± 0.0028 ($1/mg/dl/月$) と有意な傾きの緩徐化が認められた。

考 察

本邦では、2001年の時点で透析患者総数は20万人を超え、なおかつ年間透析導入数が3万人以上にも及んでいる。この数字をみると、慢性進行性腎疾患の進行抑制の管理が適切に行われているのか、猜疑心を挟まざるをえないのが現状であろう。慢性腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症は慢性進行性腎疾患の三大原因である。これら慢性腎疾患の進展機序で、増悪因子としてEBMが明確にされているのは高血圧と蛋白尿である。蛋白尿のEBMとしては、1)

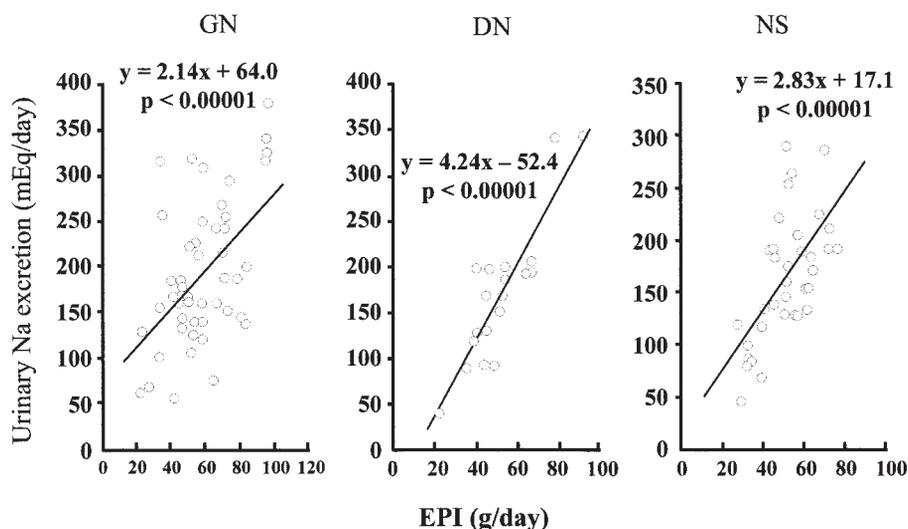


Fig. 3. Relationship between urinary Na excretion and estimated protein intake (EPI)

GN : glomerulonephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis

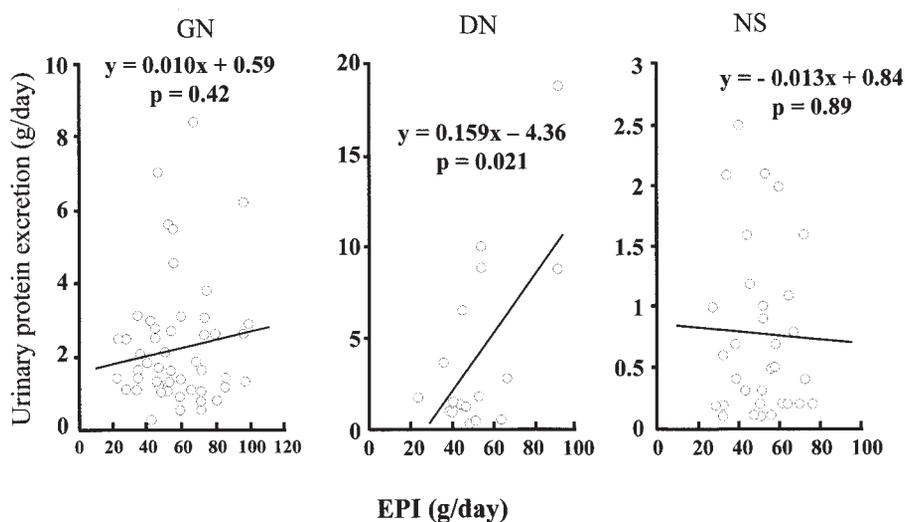


Fig. 4. Relationship between urinary protein excretion and estimated protein intake (EPI)

GN : glomerulonephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis

腎疾患進展速度と正相関すること、2) ACE 阻害薬や A II 受容体拮抗薬に代表される蛋白尿を減少させる薬理学的手段は腎保護的に作用する、ことなどがある^{1~3,7~10,14)}。実験動物モデルでは、蛋白尿は塩分感受性高血圧ラットや糖尿病性腎症モデルにおいて増強されることが示唆されている^{11~13)}。一方、高血圧が慢性腎疾患の増悪因子であることは、MRFIT 研究などから異論はなく¹⁰⁾、同時に減塩が降圧効果の増強作用があることも TONE 試験で明らかにされている¹⁵⁾。

今回の研究は、減塩の尿蛋白排泄量や腎機能に及ぼす影響を観察することを試みたものである。しかし、減塩と同時に行われた蛋白摂取制限指導によって EPI で評価した蛋白摂取量は、観察期以後には減少していた。したがって、本研究は厳密には減塩自体の腎機能に及ぼす効果を観察したものではなく、低蛋白食による影響も考慮される。血圧は、適切に降圧療法を行うことで観察および低塩・低蛋白期で差異はなかった。また、3 群間で A II 受容体拮抗薬、ACE 阻害薬、利尿薬など、塩分感受性に影響を与え

Table 3. Laboratory data in the observation and low salt & low protein period

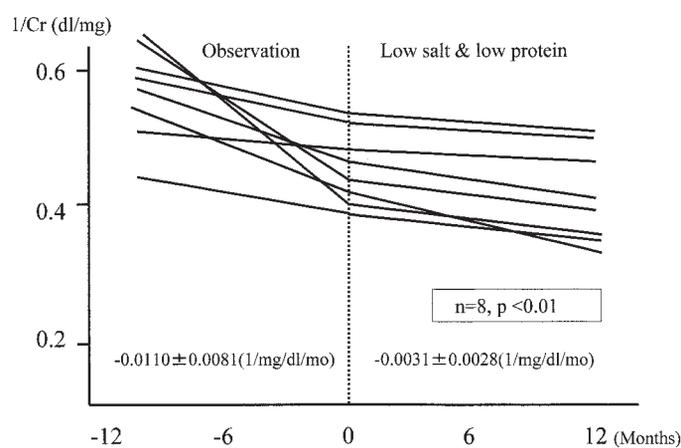
Parameters		GN (n=25)	DN (n=9)	NS (n=17)
SBP(mmHg)	OBS	143±11	144±11	144±13
	LSLP	139±13	141±9	136±10
DBP(mmHg)	OBS	87±6	87±4	85±6
	LSLP	84±7	85±6	83±5
EPI(g/day)	OBS	64.2±19.7	60.3±16.9	53.8±15.4
	LSLP	53.6±17.4 ^a	45.1±12.5 ^b	50.4±11.1 ^c
Ht(%)	OBS	41.5±5.8	35.0±2.6	40.4±6.6
	LSLP	40.3±5.8	32.3±3.9	41.0±6.5
Serum Cr(mg/dl)	OBS	1.7±0.5	3.0±1.4	1.6±0.8
	LSLP	2.1±0.9	3.3±1.6	1.8±0.7
TC(mg/dl)	OBS	224±33	250±81	203±34
	LSLP	250±30	229±78	218±40
Serum K(mEq/l)	OBS	4.4±0.4	4.8±0.6	4.6±0.4
	LSLP	4.8±0.4	4.9±0.8	4.5±0.6

EPI : estimated protein intake calculated from urinary UN

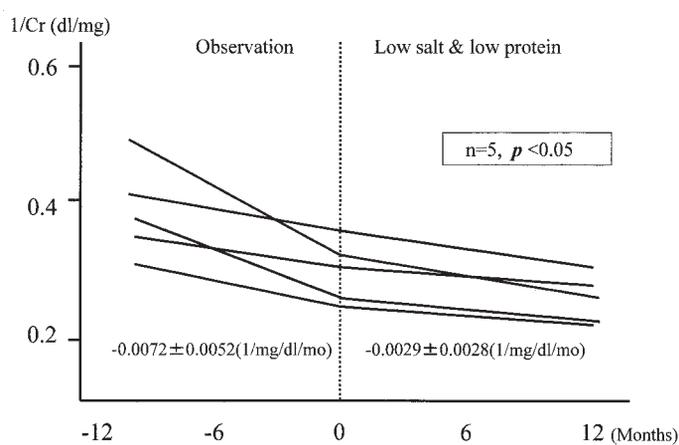
OBS : observation period

LSLP : low salt & low protein period

a : p=0.00141 vs high salt, b : p=0.0024 vs high salt, c : p=0.1141 vs high salt, by paired t-test.

**Fig. 5. Changes in the slope of reciprocal 1/Cr(GN)**

GN : glomerulonephritis.

**Fig. 6. Changes in the slope of reciprocal 1/Cr(DN)**

DN : diabetic nephropathy

る降圧薬の使用頻度に差異は認めなかった。このような条件下で得られた知見としては、1) 慢性腎炎と糖尿病性腎症では尿中塩分排泄量と尿中蛋白排泄量が正相関する、2) 慢性腎炎と糖尿病性腎症では低塩・低蛋白期に尿蛋白排泄量が減少する、3) 両群で低塩・低蛋白期に1/Crの傾きが緩徐化する、4) 糖尿病性腎症で蛋白摂取量(EPI)と尿中蛋白排泄量が正相関する、4) 腎硬化症で上記3)4)の変化は観察されない、などである。

木村は、ヒトの慢性進行性腎疾患、特に慢性腎炎と糖尿病性腎症において、病態の初期から糸球体内圧が上昇していることを示唆し、さらに塩分摂取が内圧上昇の増悪に関

与する可能性を示唆している¹⁶⁾。また、Feldsteinもこれを支持する成績を報告している¹⁷⁾。一方、Cianciarusoらは、ヒト慢性腎不全患者において高塩下(Na:200 mEq/日)から低塩下(100 mEq/日)にすることで、腎機能低下抑制と尿蛋白排泄量減少を観察し、これらの作用が降圧とは独立していたと報告している⁴⁾。同様に、Allenらは、糖尿病ラットにおいて塩分制限が糸球体過剰濾過、腎肥大、微量アルブミン尿を改善することを報告し、減塩が腎機能低下を抑制することを示唆している¹¹⁾。今回の成績は、これら既報の成績をヒトにおいて確認しえたものである。慢性腎炎と糖尿病性腎症においては、その進展抑制の意味で

厳格な減塩が重要であることが示唆された。木村は、糸球体内圧上昇がみられない腎硬化症においてはこの関連が希薄であり、塩分摂取によっても尿蛋白が増加しない可能性を示唆している¹⁶⁾。この点も今回のわれわれの成績と合致する。本研究から、糸球体内圧の上昇する慢性腎炎や糖尿病性腎症では、高血圧管理と同時に、蛋白尿減少を治療目標にして減塩指導を行うことの重要性が改めて認識された。これに対して、糸球体内圧が上昇していない腎硬化症においては、蛋白排泄量もともと少ないため、尿蛋白減少を治療目的にするのではなく、血圧レベルそのものを低下させることを治療戦略とすべきと考えられた。

減塩が、尿蛋白排泄量減少に結びつく機序に関しては、今回の検討からは不明である。しかし、Weirらは、黒人の高血圧において塩分負荷により糸球体過剰濾過が惹起されることを確認し¹⁴⁾、さらに Alvarezらは、protein overload proteinuria と塩分感受性の関連性を示唆している¹²⁾。このことから、塩分負荷が体液量増加を介し糸球体過剰濾過を惹起し、塩分感受性亢進に寄与し、これがさらに糸球体内圧亢進に結びつく一連の悪循環が形成されている可能性が示唆される。この機序の可能性として Kataokaらは、減塩により組織 RAS 系活性亢進を介し、内因性 NO の関与が腎保護的に作用する可能性を想定している¹⁸⁾。これに対して Baldonciniらは、高レニン活性と尿中アルブミン排泄量が相関することから、レニン活性と腎障害の関連性を示唆している¹⁹⁾。

本研究で、減塩と同時に行われた蛋白制限食が、尿蛋白排泄量低下や腎機能保持に結びついた可能性は否定できない (Table 1)。現在、慢性進行性腎疾患における低蛋白食の腎機能保持作用の EBM に関しては、いまだ肯定論²⁰⁾、否定論²¹⁾があり、見解が一致していない。したがって、本研究において低塩・低蛋白期にみられた腎機能保持や尿蛋白排泄量低下が、食事の蛋白摂取低下によって惹起された可能性は否定できないものの、肯定する根拠も希薄である。一方、糖尿病性腎症においては、EPI と尿蛋白排泄量が正相関することから (Fig. 4)、本疾患では減塩に加え、低蛋白食を導入することが腎障害進展抑制に有効である可能性は示唆された。

以上、慢性腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症において低塩・低蛋白による影響を観察した結果、前二者では塩分摂取量と尿蛋白排泄量の相関が確認され、同時に減塩が腎障害進展抑制に作用する可能性が示唆された。したがって、慢性腎炎と糖尿病性腎症では、適切な降圧療法とともに十分な減塩指導により腎保護を図る必要がある。特に、糖尿

病性腎症では、減塩に加え低蛋白食も尿中蛋白排泄量低下と関連することから、本疾患では低塩・低蛋白が腎症進展抑制に有効である可能性が示唆された。また、腎硬化症でも減塩が重要であろうことに異論はないが、まず十分な降圧が優先されるべき疾患であろうと思われた。

本論文の要旨の一部は、第46回日本腎臓学会総会にて発表した。

文 献

1. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(5): 899-919.
2. Praga M, Morales E. Renal damage associated with proteinuria. *Kidney Int* 2001; 82: 42-46.
3. Bakris GL, Slowers JR. Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Curr Diab Rep* 2002; 2(3): 258-262.
4. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Tavera A, Capuano A, Conte G, De Nicole L. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24(4): 296-301.
5. Weinstock BW, Keane WF. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl a): S8-S13.
6. Bakris GL, Weir MR. Salt intake and reductions in arterial pressure and proteinuria. Is there a direct link? *Am J Hypertens* 1996; 12(Pt2): 200S-206S.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
10. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 4: 334: 13-18.
11. Allen TJ, Waldron MJ, Casley D, Jesum G, Cooper ME. Salt restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental diabetes. *Diabetes* 1997; 46(1): 19-24.
12. Alvarez V, Quiroz Y, Nava M, Pons H, Rodriguez-Inturb B. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells. *Am J*

- Physiol 2002 ; 283(5) : F1132-1141.
13. Dworkin LD, Benstein JA, Tolbert E, Feiner HD. Salt restriction inhibits renal growth and stabilizes injury in rats with established renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 (3) : 437-442.
 14. Weir MR, Dengel DR, Behrens MT, Goldberg AP. Salt induced increases in systolic blood pressure affect renal hemodynamic and proteinuria. *Hypertension* 1995 ; 25 (6) : 1339-1344.
 15. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. *JAMA* 1998 ; 279(11) : 839-846.
 16. 木村玄次郎. 腎を中心に据えた降圧療法. 腎と高血圧, 病態生理からのアプローチ. 東京:東京医学社, 1998 : 127-147.
 17. Feldstein CA. Salt intake, hypertension and diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 2002 ; 16(Suppl 1) : S48-51.
 18. Kataoka H, Otsuka F, Ogura T, Yamauchi T, Kishida M, Takahashi M, Mimura Y, Makino H. The role of nitric oxide and the renin angiotensin system in salt-restricted rats. *Am J Hypertens* 2001 ; 14(3) : 276-285.
 19. Baldoncini R, Desideri G, Bellini C, Valenti M, De Mattia G, Santucci A, Feri C. High plasma renin activity is combined with elevated urinary albumin excretion in essential hypertension. *Kidney Int* 1999 ; 56(4) : 1499-1504.
 20. Becker BUI, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1773-1777.
 21. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker H, Kusek JW, Striker G. The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-884.