

3 生活習慣病とエネルギー・栄養素との関連

3-1 高血圧

1 高血圧と食事の関連

1-1 概念と定義

高血圧は、収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれかが基準値を超えて上昇した状態で、診察室血圧では140/90 mmHg以上と定義されている。最近では、日常生活を行っている際の血圧値（家庭血圧）がより重要で、診察室血圧と家庭血圧に乖離がある場合には家庭血圧を重視すべきであると考えられている。通常、家庭血圧は診察室血圧より低く、135/85 mmHg以上が高血圧と定義されている。高血圧患者は脳・心・腎・血管疾患の発症・進展を来しやすいことから、血圧値を基準範囲にコントロールする必要がある。

1-2 高血圧関連疾患のリスクの層別化

高血圧は、その血圧値からI度（140～159/90～99 mmHg）、II度（160～179/100～109 mmHg）、III度（180/110 mmHg以上）に分類される¹⁾。120/80 mmHg未満が正常血圧であり、これを超える120～129 mmHg/80 mmHg未満を正常高値血圧、130～139/80～89 mmHgを高値血圧と称して食事などの生活習慣の改善が必要な高血圧予備群として位置付けている。一方、家庭血圧では、正常域血圧は115/75 mmHg未満を正常血圧としている¹⁾。

高血圧患者における高血圧関連疾患のリスク評価は、血圧値のみで行うべきではない。脳心血管病の危険因子（年齢65歳以上、男性、喫煙、脂質異常症、糖尿病）及び心房細動・慢性腎臓病などの臓器障害や脳心血管病既往についても考慮してリスク評価を行う（表1）¹⁾。

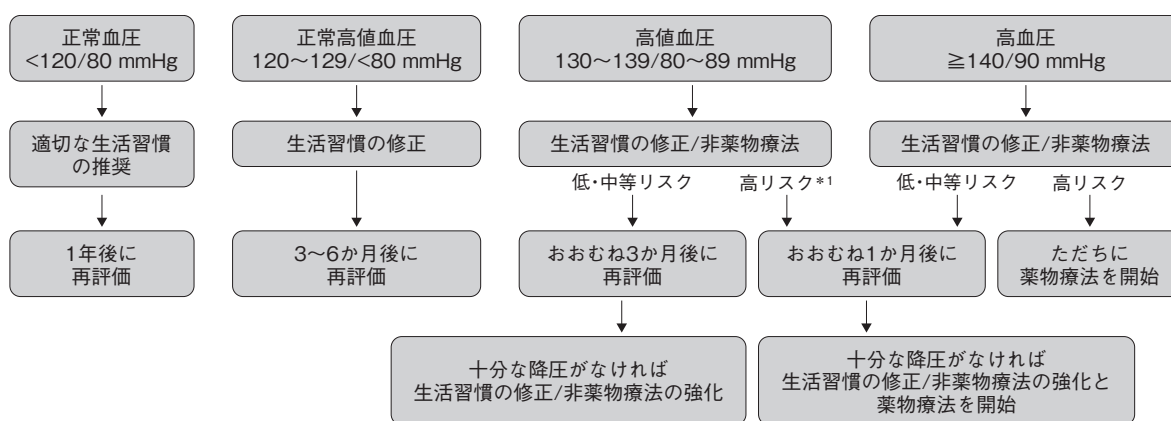
1-3 発症予防と重症化予防の基本的考え方と食事の関連

高血圧の発症・増悪は、環境要因（生活習慣）と遺伝要因の相互作用から成り立っており、食事を含めた生活習慣改善は高血圧の改善・重症化予防のみでなく、発症予防においても重要である。高血圧を認める者では、その他の脳心血管病危険因子の存在や臓器障害・脳心血管病の存在を評価した上で、リスクの層別化を行う必要がある（表1）¹⁾。リスクの高さに応じて高血圧管理計画が決定されるが、高値血圧以上の低リスク群・中等リスク群及び高値血圧の高リスク群では1～3か月間は食事を含めた生活習慣の修正を指導し、血圧の正常化を認めれば経過観察が可能である（図1）。高値血圧の高リスク群及び高血圧の者では、血圧が正常化しなければ薬物療法を開始する。正常血圧を超える全ての者では、正常血圧を保つために、以下に述べる食事の実践が推奨される。

表1 診察室血圧に基づいた脳心血管病リスク層別化（高血圧治療ガイドライン 2019）

リスク層	高値血圧 130~139/ 80~89 mmHg	I度高血圧 140~159/ 90~99 mmHg	II度高血圧 160~179/ 100~109 mmHg	III度高血圧 ≥180/≥110 mmHg
リスク第一層 予後影響因子がない	低リスク	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 年齢（65歳以上）、男性、脂質異常症、喫煙のいずれかがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 脳心血管病既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のあるCKDのいずれか、または、リスク第二層の危険因子が三つ以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

層別化で用いられている予後影響因子は、血圧、年齢（65歳以上）、男性、脂質異常症、喫煙、脳心血管病（脳出血、脳梗塞、心筋梗塞）の既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のあるCKDである。詳しくは、高血圧治療ガイドライン 2019を参照。



*1 高値血圧レベルでは、後期高齢者（75歳以上）、両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がある、または未評価の脳血管障害、蛋白尿のないCKD、非弁膜症心房細動の場合は、高リスクであっても中等リスクと同様に対応する。その後の経過で症例ごとに薬物療法の必要性を検討する。

図1 初診時の血圧レベル別の高血圧管理計画（高血圧治療ガイドライン 2019）

2 特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素摂取と高血圧との関連について、特に重要なものを図2に示す。

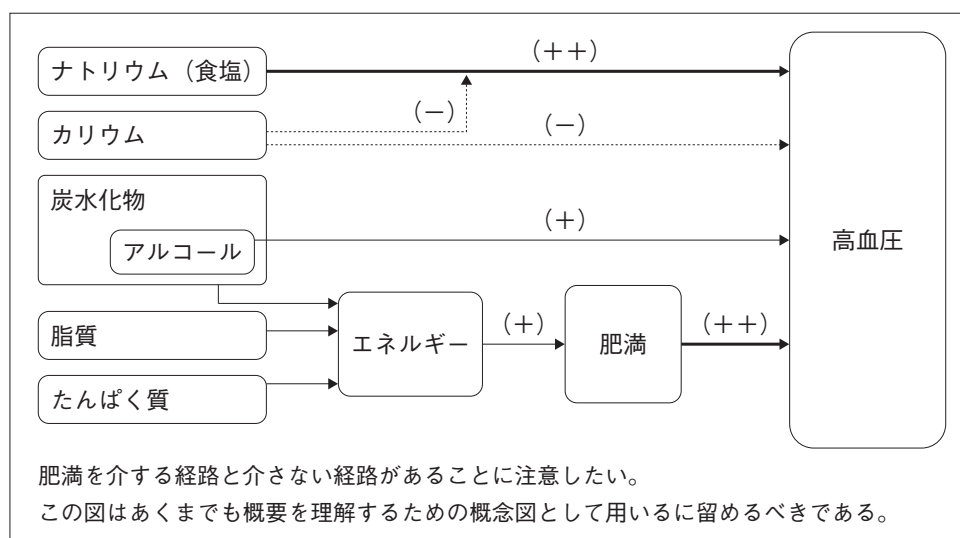


図2 栄養素摂取と高血圧との関連 (特に重要なもの)

2-1 ナトリウム (食塩)

ナトリウム (食塩) の過剰摂取が血圧上昇と関連があることは、多くの研究によって指摘されてきた。古典的なものでは、我が国のデータも含む世界各地の食塩摂取量と高血圧の頻度との関係を見た疫学研究²⁾がよく知られている。食塩摂取量の少ない集団 (エスキモー) では高血圧の発症頻度は非常に低い、食塩摂取量の多い集団 (東北地方の住民) では高血圧の頻度は極めて高いことが示されている。また、大阪・栃木・富山を含む世界の52地域より得た成績を集めた疫学研究である INTERSALT³⁾ では、各地域の食塩摂取量の中央値と加齢による血圧上昇度の中央値が正の相関を示した。減塩の降圧効果を検討した大規模臨床試験で、有意な血圧低下 (あるいはそれに匹敵する効果) を認めた成績は TOHP-I (中年で拡張期血圧 80~89 mmHg、減塩群 6.5 g/日、対照群 9.2 g/日)⁴⁾、TONE (高齢、降圧薬単剤投与時の血圧が 145/85 mmHg 未満、減塩群 6.2 g/日、対照群 8.5 g/日)⁵⁾、TOHP-I の参加者の一部 (減塩群 5.5 g/日、対照群 7.5 g/日)⁶⁾、DASH-Sodium (血圧 120~159/80~95 mmHg の者、食塩摂取量は 8.3g/日、6.3g/日、3.8 g/日の3群)⁷⁾ で、いずれも 6 g/日前半あるいはそれ未満の減塩が実施できていた。また、TONE のサブ解析⁸⁾ では、降圧薬中止後の正常血圧維持に有効であったのは、食塩摂取量 5.6 g/日以下の者であったことが示されている。我が国において軽度の減塩の効果を見た介入試験として少数例の報告があり⁹⁾、13 g/日から 7 g/日への 6 g/日の減塩では血圧は軽度に低下した (収縮期血圧: -4.3 mmHg) が統計学的に有意ではなく、3 g/日の厳格な減塩 (食塩摂取量: -10 g/日) で有意の降圧を認めた (収縮期血圧: -9.3 mmHg)。この他、中等度の減塩の降圧効果を調べた介入試験のメタ・アナリシスでは、高血圧者において尿中ナトリウム排泄量から換算した食塩摂取量で 9.5 g/日から 5.1 g/日に減塩すると、血圧は平均 5.0/2.7 mmHg 低下したと報告されている¹⁰⁾。また、世界の 103 の無作為割付比較試験のメタ・アナリシスにおいて、2.3g の減塩が 3.8mmHg の収縮期血圧低下の効果があることが示された¹¹⁾。これらの研究から、食塩摂取

量を1 g/日減らすと、収縮期血圧で約1 mmHg 強の降圧が期待でき、この傾向はどの試験でもほぼ同等であることが分かる。これら欧米の大規模介入研究⁴⁻⁸⁾の結果が、これまでの各国の高血圧治療ガイドラインの減塩目標レベルが6 g/日を下回っている根拠となっており、日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン2019」でも、高血圧者の減塩目標を食塩6 g/日未満としている。しかし、2001年発表のDASH-Sodiumにおいて3.8 g/日で安全に降圧が達成されたことから、2005年以降のアメリカ心臓協会のガイドラインでは、ナトリウム摂取量の目標値を一般成人では2,300 mg（食塩相当量5.8 g）/日未満、高リスク者（高血圧、黒人、中高年）では1,500 mg（食塩相当量3.8 g）/日未満としている¹²⁾。2003年以降、世界保健機関（WHO）の一般成人向けのガイドラインでは一般成人において食塩5 g/日未満の目標値が設定されており、現在、世界全体の目標となっている¹³⁾。一方、日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」¹⁴⁾では、食塩摂取量目標値を上限の6 g/日未満だけでなく下限を3 g/日以上としているが、上限値に比べて下限値のエビデンスは乏しい。

食塩摂取量と将来の循環器疾患リスクとの関連についても、多くの観察研究におけるエビデンスがある。2009年に発表されたメタ・アナリシスでも、食塩摂取量が高いほど脳卒中及び全循環器疾患のリスクが上昇することが示された¹⁵⁾。食塩摂取量を24時間蓄尿で評価したコホート研究からは特に強いエビデンスが得られるが、フィンランドからの研究¹⁶⁾やTOHPの対照群の観察研究^{17,18)}の結果は強いエビデンスとなっている。特に後者では、複数回の24時間蓄尿で評価された食塩摂取量と、循環器疾患リスク及び総死亡リスクとのほぼ直線的な関連が示された。近年、食塩摂取量と循環器疾患リスクや総死亡リスクとのJ字型の関連（低い食塩摂取量におけるリスク上昇）を報告したものが^{19,20)}、スポット尿による食塩摂取量の推定値を用いるなど研究方法の問題があり、信頼性は低い。

一方、減塩により将来の循環器疾患リスクが低下するかを証明するには長期間の大規模な介入試験が必要であり容易ではないが、幾つかの報告がある。18～48か月間の減塩指導群と対照群を10～15年追跡したTOHP研究では、25～30%の減塩により長期の循環器疾患リスクが30%低下したことを報告した²¹⁾。また、TOHPを含む四つの減塩介入試験のメタ・アナリシスでは、減塩が循環器疾患リスクを抑制することが示されている²²⁾。

2-2 エネルギー

エネルギー過剰摂取は、肥満を生じる。肥満が高血圧の発症・増悪に関連していることを示唆する多くのエビデンスがある。例えば、北海道における10年間の縦断研究²³⁾では、肥満者は非肥満者に比べて高血圧に進展するリスクが約2倍であった。エネルギー制限によって減量すれば血圧が低下するが、エネルギー制限をしても体重が減らなければ血圧は低下しない。また、中高年の過体重の女性高血圧患者を対象にして1,500～2,000 kcal/日から450 kcal/日に摂取エネルギーを減らして2週間経過を見た介入研究では、必ずしも全ての対象者で降圧を認めず、血圧低下の程度と関連したのは体重減少の程度であった²⁴⁾。中年の高度肥満高血圧患者（BMIが平均47 kg/m²）においては、胃バイパス手術で体重減量しても血圧の低下を認めた²⁵⁾。以上のように、肥満自体が高血圧の重要な発症要因と考えられる。

また、体重減量が高血圧を改善することについては、介入試験による報告も多く、エビデンスは確立している。高齢高血圧患者を対象としたTONE研究⁵⁾では、肥満者は4.7 kgの減量によって、降圧薬を中止後の心血管合併症発症、血圧再上昇、降圧薬再開の複合エンドポイントが約30

% 改善した。なお、この研究のサブ解析⁸⁾では、3.6 kg を超える減量を達成できれば有意な血圧低下効果が期待できるとした。このほか、近年のメタ・アナリシスでは、約 4 kg の減量により、収縮期で -4.5mmHg 、拡張期で -3.2mmHg の血圧低下効果があると報告されている²⁶⁾。正常高値血圧者の減量による高血圧予防の系統的レビューによると、5~10% の軽度の減量を持続して徐々に行うことが推奨されている²⁷⁾。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2019」¹⁾では、高血圧患者の生活習慣修正として、肥満者は BMI で 25 kg/m^2 未満を目指して減量し、非肥満者はこの BMI のレベルを維持すべきであるとしている。また、急激な減量は有害事象を来す可能性があり、4 kg 程度の減量でも降圧効果があることから、長期計画のもとに無理のない減量を行うべきとしている。さらに、内臓脂肪増加は高血圧、脂質異常症、高血糖を合併しやすいため²⁸⁾、ウエスト周囲長（男性 85 cm 未満、女性 90 cm 未満）²⁹⁾ も考慮して減量を行うべきであるとしている。

2-3 アルコール

アルコール単回投与は、数時間持続する血圧低下を来すが³⁰⁾、長期に飲酒を続けると血圧は上昇する。多くの疫学研究では、習慣的飲酒量が多くなればなるほど、血圧値及び高血圧の頻度が高く、経年的な血圧上昇も大きいことが示されている³¹⁻³³⁾。また、飲酒習慣のある男性高血圧患者において飲酒量を約 80% 減じると、1~2 週間のうちに降圧を認めた³⁴⁾。我が国の介入試験では、飲酒習慣のある軽症高血圧患者の飲酒量をエタノール換算で平均 56.1 mL/日 から 26.1 mL/日 に減じると、収縮期血圧の有意な低下を認めた³⁵⁾。介入試験のメタ・アナリシスでもアルコール制限の降圧効果が確認されており^{36,37)}、29~100% のアルコール制限で有意な血圧低下を認め、アルコール制限の程度と血圧低下には量・反応関係を認めた³⁷⁾。我が国の「高血圧治療ガイドライン 2019」¹⁾では、高血圧者の飲酒は、エタノールで男性 $20\sim 30\text{ mL/日}$ 以下、女性 $10\sim 20\text{ mL/日}$ 以下にすべきであるとされている。このアルコール摂取量の目標値は、先述の我が国の介入試験の報告³⁵⁾に近い値であり、海外のガイドラインでも同様である³⁸⁾。エタノールで $20\sim 30\text{ mL}$ はおおよそ日本酒 1 合、ビール中瓶 1 本、焼酎半合弱、ウイスキーダブル 1 杯、ワイン 2 杯弱に相当する。

一方、少量から中等量の飲酒により冠動脈疾患リスクが低下することが、内外において報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。しかしながら、飲酒量が増加するほど脳卒中、特に脳出血のリスクが上昇することも報告されており⁴¹⁻⁴³⁾、脳卒中の多い日本人では高血圧予防の意味でも飲酒をしない者には少量の飲酒を勧めるべきではない。

2-4 カリウム

野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な食事パターンである DASH 食^{7,44)}は、その血圧低下効果が証明されているが、カリウムはその主要な栄養素の一つである。介入試験のメタ・アナリシスでは、カリウム摂取量増加は高血圧者では有意な血圧低下効果を認めた⁴⁵⁻⁴⁷⁾。コホート研究のメタ・アナリシス⁴⁷⁾では、カリウム摂取量が高いほど脳卒中のリスクが低下したが、冠動脈疾患のリスクには有意の関連はなかった。一方、近年、ナトリウム/カリウム摂取比あるいは尿ナトリウム/カリウム排泄比が循環器疾患リスクと関連することが報告されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。すなわち、カリウムは、食塩過剰摂取の血圧上昇などの作用に拮抗していると考えられている。2012 年の WHO のガイドライン⁵¹⁾では、血圧低下及び脳卒中リスク低下のためにカリウム摂取量 90 mmol ($3,510\text{ mg}$)

/日以上を推奨しており、また、WHO ガイドラインの推奨摂取量を達成した場合、ナトリウム/カリウム摂取比はほぼ1対1（単位は mmol/mmol）になり、健康への好影響をもたらすとされている。なお、腎障害を有する者では高カリウム血症を来し得るので、カリウムの積極的摂取は避けるべきである。以上の点から「高血圧治療ガイドライン 2019」¹⁾では、野菜・果物の積極的摂取を推奨している（カリウム制限が必要な腎障害患者を除く）。

2-5 カルシウム

カルシウムも、DASH 食^{7,44)}の主要な栄養素の一つである。これまで多くの疫学研究で、カルシウム摂取量の増加に伴い血圧が低下することが示されている^{52,53)}。2006年のメタ・アナリシス⁵⁴⁾では、平均1,200 mg/日のカルシウム摂取量で有意な血圧低下を示すことが報告されている。また、同年の別のメタ・アナリシス⁵⁵⁾でもカルシウム投与による有意な血圧低下作用は示されているが、その程度は大きくなく、我が国を含む各国の高血圧ガイドラインでは血圧低下のためのカルシウム投与は推奨されていない。

2-6 マグネシウム

マグネシウムも DASH 食^{7,44)}の主要な栄養素の一つである。2012年の介入試験のメタ・アナリシス⁵⁶⁾ではマグネシウム補充による軽度の血圧低下を認めているが、別のメタ・アナリシスでは有意な血圧低下は認めなかった^{57,58)}。

2-7 n-3 系脂肪酸

DASH 食^{7,44)}では魚を増加させており、魚油由来の長鎖 n-3 系脂肪酸〔エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA) など〕は要素の一つとなっている。これに関連して「高血圧治療ガイドライン 2019」¹⁾では、多価不飽和脂肪酸の積極的摂取が推奨されている。INTERMAP からの報告⁵⁹⁾などの観察研究で、n-3 系脂肪酸の摂取量が多い者は血圧が低いことが示されている。また、EPA、DHA、DPA の総和の血中レベルが高い者は血圧が低いという報告もある⁶⁰⁾。介入試験のメタ・アナリシスでは、中央値 3.7 g/日の魚油の投与で有意な血圧低下が認められた⁶¹⁾。特に、45 歳以上、血圧が 140/90 mmHg 以上の者で、その効果は顕著であった。有意な血圧低下を得るには、3 g/日以上 n-3 系脂肪酸の摂取が必要と考えられる⁶²⁾。INTERMAP では、植物油由来の α -リノレン酸を含む n-3 系脂肪酸摂取量は日本人では約 3 g/日、EPA と DHA の合計が約 1 g/日であり、欧米に比べるとかなり摂取量が多い⁵⁹⁾。

n-3 系脂肪酸摂取による循環器疾患リスク低下を示す観察研究の報告は国際的に多く、血圧低下以外のメカニズムも推測されている。魚油由来 n-3 系脂肪酸摂取が世界でも特に多い日本人においても、コホート研究において心筋梗塞、脳卒中、心不全などのリスク低下が報告されている⁶³⁻⁶⁵⁾。一方、n-3 系脂肪酸投与を行う大規模介入試験においては、循環器疾患リスク改善効果が必ずしも一定していない⁶⁶⁻⁶⁹⁾。n-3 系脂肪酸摂取の長期にわたる循環器疾患予防効果については、更なる知見の集積が必要である。

2-8 その他の脂質

血圧低下効果を有する食事パターンである DASH 食^{7,44)}では、総脂肪、飽和脂肪酸、食事性コ

レステロールを減少させている。我が国を含む国際共同研究 INTERMAP では、食事性コレステロール摂取量と血圧の正の関連、n-6系脂肪酸（リノール酸）摂取量と血圧の負の関連が報告されている^{70,71)}。30歳以上の120～159/80～99 mmHgの者を対象にした介入試験である OmniHeart 研究⁷²⁾では、炭水化物が豊富な食事に比べて不飽和脂肪酸が豊富な食事において血圧低下を認めている〔炭水化物が豊富な食事は炭水化物58%、脂肪27%（一価不飽和脂肪酸13%、多価不飽和脂肪酸8%）、不飽和脂肪酸が豊富な食事は炭水化物48%、脂肪37%（一価不飽和脂肪酸21%、多価不飽和脂肪酸10%）〕。不飽和脂肪酸（一価及び多価）が降圧作用を有する可能性がある。以上を受けて、「高血圧治療ガイドライン2019」¹⁾では、飽和脂肪酸、食事性コレステロールの摂取を控え、多価不飽和脂肪酸を積極的に摂取することを推奨している。

2-9 食物繊維

DASH食^{7,44)}では、野菜と果物を増加させており、食物繊維は要素の一つとなっている。「高血圧治療ガイドライン2019」¹⁾では、野菜・果物の積極的摂取を推奨している。介入試験のメタ・アナリシスでは平均10.7 g/日の摂取量の増加で血圧は低下傾向を示し、高血圧者対象の研究や8週間以上の介入期間の研究で有意な血圧低下を認めた⁷³⁾。

2-10 たんぱく質

INTERMAPでは、植物性たんぱく質摂取量と血圧の負の関連、また、植物性たんぱく質に多いアミノ酸であるグルタミン酸の摂取量と血圧の負の関連が報告されている^{74,75)}。OmniHeart研究⁷²⁾では、食事の炭水化物の一部をたんぱく質で置き換えると、軽度であるが有意な血圧低下を認めた（炭水化物が豊富な食事は炭水化物58%、たんぱく質15%、たんぱく質が豊富な食事は炭水化物48%、たんぱく質25%）。この研究では、特に植物性たんぱく質の増加の程度が大きかった。未治療で120～159/80～99 mmHgの者を対象にしたPREMIER研究のサブ解析⁷⁶⁾でも、植物性たんぱく質の摂取量増加が18か月後の高血圧リスクを減らした。同様の血圧レベルの者で、40 g/日の大豆たんぱく又は40 g/日の乳たんぱくの負荷は40 g/日の炭水化物負荷（対照群）に比べて、収縮期血圧の軽度の低下を示した⁷⁷⁾。大豆たんぱくの血圧低下効果についてはメタ・アナリシス⁷⁸⁾があり、大豆たんぱくの中央値30 g/日で有意な血圧低下を示した。乳製品や低脂肪乳製品は、疫学研究のメタ・アナリシスで高血圧リスクを抑えることが示された⁷⁹⁾。DASH食事パターン^{7,44)}において野菜や低脂肪乳製品が増加されていることは、以上の知見と整合性がある。たんぱく質は、他の食事性因子との組合せも考えて、バランスよく摂取すべきである。

2-11 炭水化物

食事の炭水化物の一部をたんぱく質や不飽和脂肪酸で置き換えると血圧が下がるという OmniHeart 研究⁷²⁾の結果は、見方を変えると炭水化物が血圧を上げる可能性を示す。観察研究では、思春期女兒においてグリセミック・インデックス、グリセミック負荷、炭水化物摂取量、糖類摂取量、果糖の摂取量は血圧上昇と正の相関を示したという報告がある⁸⁰⁾。また、INTERMAPでは、甘味飲料に多い果糖の摂取量と血圧の正の関連を報告している⁸¹⁾。

2-12 栄養素の複合的な摂取

単独では血圧低下効果が弱い栄養素でも、組み合わせて摂取することによって大きな血圧低下効

果を示すと考えられる。野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な食事パターンである DASH 食事パターン^{7,44)} は飽和脂肪酸と食事性コレステロールが少なく、カリウム、カルシウム、マグネシウム、食物繊維が多いが、大きな血圧低下効果のエビデンスがあり、多くの高血圧治療ガイドラインで取り上げられている。DASH 食事パターンは、更に減塩と組み合わせることにより相乗的な作用を有している⁷⁾。ただし、本食事パターンはアメリカの食事を想定して作られており、我が国の食事における同様の食事パターンの確立は不十分である。類似の食事パターンとして地中海食があるが⁸²⁾、血圧低下効果のエビデンスは乏しい。

参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019). 日本高血圧学会 2019.
- 2) Dahl LK, Love RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *AMA Arch Intern Med* 1954; **94**: 525-31.
- 3) Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; **297**: 319-28.
- 4) The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992; **267**: 1213-20.
- 5) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, *et al.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; **279**: 839-46.
- 6) He J, Whelton PK, Appel LJ, *et al.* Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; **35**: 544-9.
- 7) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *N Engl J Med* 2001; **344**: 3-10.
- 8) Espeland MA, Whelton PK, Kostis JB, *et al.* Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. TONE Cooperative Research Group. Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. *Arch Fam Med* 1999; **8**: 228-36.
- 9) Ito K, Kuroda K, Tsuchiya M, *et al.* Gradient salt reduction and its antihypertensive effect in patients with essential hypertension. *Magnesium* 1982; **1**: 224-31.
- 10) He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; **16**: 761-70.
- 11) Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, *et al.* Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2014; **371**: 624-34.
- 12) Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; **129** (25 Suppl 2): S76-99
- 13) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO). 2012; 1-46.
- 14) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社, 2018.
- 15) Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, *et al.* Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; **339**: b4567.
- 16) Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, *et al.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; **357** (9259): 848-51.

- 17) Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014; **129**: 981-9.
- 18) Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**: 1609-17.
- 19) O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, *et al.* Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; **371**: 612-23.
- 20) Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, *et al.* Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; **388**: 465-75.
- 21) Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, *et al.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; **334**: 885-8.
- 22) He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; **378**: 380-2.
- 23) Saitoh S, Takagi S, Takahashi H, *et al.* Epidemiology of obesity: an epidemiological study in rural communities of Hokkaido, Japan. *Intern Med* 1999; **38**: 195-7.
- 24) Kawamura M, Adachi T, Nakajima J, *et al.* Factors that affect calorie-sensitive and calorie-insensitive reduction in blood pressure during short-term calorie restriction in overweight hypertensive women. *Hypertension* 1996; **27**: 408-13.
- 25) Hinojosa MW, Varela JE, Smith BR, *et al.* Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2009; **13**: 793-7.
- 26) Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, *et al.* Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **7**: CD008274.
- 27) Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000; **8**: 270-8.
- 28) Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; **116**: 39-48.
- 29) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究 2011; **17** (臨時増刊号).
- 30) Kawano Y, Abe H, Kojima S, *et al.* Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2007; **20**: 219-26.
- 31) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, *et al.*; NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res* 2007; **30**: 663-8.
- 32) Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, *et al.* Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; **308**: 1263-7.
- 33) Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, *et al.* Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005; **23**: 1485-90.
- 34) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; **1**: 647-51.

- 35) Ueshima H, Mikawa K, Baba S, *et al.* Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993; **21**: 248-52.
- 36) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, *et al.* Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; **24**: 215-33.
- 37) Xin X, He J, Frontini MG, *et al.* Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; **38**: 11127.
- 38) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al.* 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; **71**: 1269-324.
- 39) Makita S, Onoda T, Ohsawa M, *et al.* Influence of mild-to-moderate alcohol consumption on cardiovascular diseases in men from the general population. *Atherosclerosis* 2012; **224**: 222-7.
- 40) Kitamura A, Iso H, Sankai T, *et al.* Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 59-65.
- 41) Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, *et al.* Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; **391**: 1513-23.
- 42) Iso H, Baba S, Mannami T, *et al.* Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004; **35**: 1124-9.
- 43) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, *et al.* The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke* 1995; **26**: 368-72.
- 44) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1117-24.
- 45) Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; **9**: 465-73.
- 46) Whelton PK, He J, Cutler JA, *et al.* Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; **277**: 1624-32.
- 47) Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, *et al.* Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; **346**: f1378.
- 48) Yang Q, Liu T, Kuklina EV, *et al.* Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011; **171**: 1183-91.
- 49) Okayama A, Okuda N, Miura K, *et al.* Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ Open* 2016; **6**: e011632.
- 50) Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, *et al.* Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 32-40.

- 51) Geneva, World Health Organization (WHO). WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. 2012 ; 1-42.
- 52) Wang L, Manson JE, Buring JE, *et al.* Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; **51**: 1073-9.
- 53) Ruidavets JB, Bongard V, Simon C, *et al.* Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variations at a population level. *J Hypertens* 2006; **24**: 671-81.
- 54) van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, *et al.* Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006; **20**: 571-80.
- 55) Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, *et al.* Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **19**: CD004639.
- 56) Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012 ; **66**: 411-8.
- 57) Mizushima S, Cappuccio FP, Nichols R, *et al.* Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. *J Hum Hypertens* 1998; **12**: 447-53.
- 58) Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, *et al.* Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **19**: CD004640.
- 59) Ueshima H, Stamler J, Elliott P, *et al.*; INTERMAP Research Group. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension* 2007; **50**: 313-9.
- 60) Virtanen JK, Nyantika AN, Kauhanen J, *et al.* Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, methylmercury and blood pressure in an older population. *Hypertens Res* 2012; **35**: 1000-4.
- 61) Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, *et al.* Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; **20**: 1493-9.
- 62) Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr* 2012; **107**: S195-200.
- 63) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, *et al.*; JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; **113**: 195-202.
- 64) Yamagishi K, Iso H, Date C, *et al.*; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 988-96.
- 65) Miyagawa N, Miura K, Okuda N, *et al.* Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis* 2014; **232**: 384-9.

- 66) ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, *et al.* n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; **367**: 309-18.
- 67) Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, *et al.* n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1800-8.
- 68) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.*; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1090-8.
- 69) Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, *et al.*; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; **172**: 686-94.
- 70) Sakurai M, Stamler J, Miura K, *et al.* Relationship of dietary cholesterol to blood pressure: the INTERMAP study. *J Hypertens* 2011; **29**: 222-8.
- 71) Miura K, Stamler J, Nakagawa H, *et al.* Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure. *Hypertension* 2008; **52**: 408-14.
- 72) Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, *et al.* ; OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; **294**: 2455-64.
- 73) Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, *et al.* Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005; **23**: 475-81.
- 74) Elliott P, Stamler J, Dyer AR, *et al.* Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 79-87.
- 75) Stamler J, Brown IJ, Daviglus ML, *et al.* Glutamic acid, the main dietary amino acid, and blood pressure: the INTERMAP Study. *Circulation* 2009; **120**: 221-8.
- 76) Wang YF, Yancy WS Jr, Yu D, *et al.* The relationship between dietary protein intake and blood pressure: results from the PREMIER study. *J Hum Hypertens* 2008; **22**: 745-54.
- 77) He J, Wofford MR, Reynolds K, *et al.* Effect of dietary protein supplementation on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2011; **124**: 589-95.
- 78) Dong JY, Tong X, Wu ZW, *et al.* Effect of soya protein on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011; **106**: 317-26.
- 79) Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, *et al.* Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2012; **60**: 1131-7.
- 80) Gopinath B, Flood VM, Roachchina E, *et al.* Influence of high glycemic index and glycemic load diets on blood pressure during adolescence. *Hypertension* 2012; **59**: 1272-7.

- 81) Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, *et al.* Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. *Hypertension* 2011; **57**: 695-701.
- 82) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.*; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1279-90.