

9340 急性食塩負荷時の尿中食塩排泄反応に及ぼす糸球体濾過値低下の影響

助成研究者:熊谷 裕通(静岡県立大学 食品栄養科学部)

共同研究者:大浦 正晴(浜松医科大学)

菱田 明(浜松医科大学)

(目的) 急性食塩負荷後の尿中Na排泄量(UNaV)は若年者に比し老年者で低下する。この若年者と老年者の尿中Na排泄の違いは、UNaVの時間的経過とNa排泄率(FENa)とがほぼ一致することから、尿細管でのNa再吸収の違いによって説明しうる。しかし、若年者と老年者とは糸球体濾過値(Ccr)に差があることから、老年者の尿中Na排泄の遅れにCcrの低下が関与しているか否かを調べた。

(方法) 老年者と同程度に腎機能が低下(Ccr 86.2 ± 8.0 ml/min)した若年腎疾患患者5名に生理食塩水15ml/kgを1時間で負荷し、開始後4時間にわたりUNaV、Ccr、Na排泄率(FENa)を調べて、健常若年者(Ccr 106.7 ± 4.8 ml/min)、健常老年者(Ccr 71.2 ± 7.8 ml/min)と比較した。

(結果) 投与したNaのうち、急性食塩負荷後4時間で若年健常者では $21.9 \pm 4.7\%$ 、老年者では $14.1 \pm 3.4\%$ 、腎疾患患者では $10.3 \pm 2.0\%$ が尿中に排泄された。若年健常人に比し老年者で4時間の尿中Na総排泄量が低下していたのは、若年者で生理食塩水投与後4時間までUNaVが増加したのに対し、老年者では生理食塩水投与後3時間以降UNaVが減少したことによる。

若年腎疾患患者でも生理食塩水投与後4時間の尿中総Na排泄は少なかったが、老年者に見られたような投与後3時間以降のUNaV、FENaの低下は生じず、それらの時間的経過は若年健常人とほぼ同じであった。したがって、腎機能が低下していても若年者では生理食塩水投与後のUNaVが短時間で低下することはなく、老年者で生理食塩水投与3時間以降に見られたUNaVの低下は老年者に特有のもので、Ccrが低値であることとは関連がないように思われた。

9340 急性食塩負荷時の尿中食塩排泄反応に及ぼす糸球体濾過値低下の影響

助成研究者：熊谷 裕通（静岡県立大学 食品栄養科学部）

共同研究者：大浦 正晴（浜松医科大学）

菱田 明（浜松医科大学）

1、研究目的

食塩摂取量は高血圧の発症と密接な関係を持つと考えられているが、特に日本人では従来より食塩摂取量が多いことからその関係が重視されてきた。通常、摂取された食塩はほぼ全量が腸管より吸収され、細胞外液に分布し、その後尿中へ排泄される。この尿中排泄は、腎血行動態、交感神経系や、レニン・アルドステロン系、心房性ナトリウム利尿ペプチドのような各種ホルモンによって調節されているが未解決な部分も少なくない。また、急性に食塩が負荷されたとき、全量が尿中に排泄されるまでにはかなりの時間を要することが知られているが、この理由も明らかでない。我々は従来から急性食塩負荷に対する尿中食塩排泄とその調節因子について健康な老年者と若年者で比較検討しており、食塩投与後4時間で、若年者では投与量の21%、老年者ではわずか14%しか排泄されないこと、老年者ではその排泄に心房性ナトリウム利尿ペプチドが重要な役割を担っていることを報告してきた。さらに座位で急性食塩負荷を行った場合の尿中Na排泄は、臥位と比較した時、若年者ではほぼ同等であったのに対し、老年者ではさらに低下した。これは、老年者では組織間圧が低く、また交感神経系の機能低下によって末梢血管の反応性が低下しているため、静脈還流量が減少し心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌低下をきたすことが一因と考えられた。

以上の検討で、若年者、老年者とも、尿中Na排泄の時間的経過は尿中Na排泄率（FENa）とほぼ一致したことから、若年者と老年者での尿中Na排泄の違いは主として尿細管でのNa再吸収の差によって起こると考えられた。しかし、老年者では糸球体濾過値（GFR）が若年者の約70%と大きく低下していることを考慮すると、老年者での尿中食塩排泄低下には糸球体濾過値の低下が影響を与えている可能性も否定できない。

そこで今回の検討では、糸球体濾過値低下が尿中食塩排泄に与える影響をみる目的で腎機能の低下した若年者に対して急性食塩負荷を行い、尿中Na排泄およびその調節因子を経時的に測定した。

2、研究方法

対象には健常者ボランティアに加え、若年で健常老年者と同程度に腎機能が低下した腎疾患患者を選んだ。健常者ボランティアの内訳は若年者（平均年齢 22.0 ± 0.5 才）7名と、60才以上の老年者（平均年齢 72.8 ± 1.3 才）10名であり、問診、理学所見、血圧測定、心電図検査、尿検査、腎機能および血清電解質検査に異常がないことを確認した。一方腎疾患患者（平均年齢 28.8 ± 4.9 才）5名は理学所見、血圧測定、心電図検査、血清電解質検査に異常がなく、クレアチンクリアランス値が80 ml/min前後の者を選んだ。腎疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎4名、逆流性腎症1名であった。健常者も腎疾患患者も利尿剤やその他腎機能に影響を及ぼす薬剤の服用のないことを確かめた。被検者には、検査前日の夜9時以降摂食を禁じ、当日起床時に約400ml飲水させた後来院させた。入院患者についても同様の制限を加えた。前日までの食事内容、食塩摂取量には特に制限を加えなかった。午前8時に排尿させ、1時間の安静臥床の後、採血・採尿を行いこれを前値とした。ついで、0.9%食塩水15ml/Kgを約1時間で静脈内に投与し、以降1時間毎に4回採血、採尿を行った。

Na, kは炎光法、クレアチニン、アルブミン、は自動分析装置、血漿レニン活性（PRA）、血漿アルドステロン濃度（PAC）、心房性Na利尿ホルモン（ANP）はRIA法で測定した。結果は、平均値±標準誤差で表し、検定はANOVA、sheffe検定、t検定を適宜用いた。

3、結果

生理食塩水投与前の糸球体濾過値（Ccr）は、老年者で若年健常者よりも有意に低値であった。腎疾患患者でも若年健常者よりも有意に低く、老年者よりもやや高かったが統計学的には差がなかった。若年健常者と老年者ではCcrは生理食塩水投与直後に有意に増加し、その後は前値に戻った。腎疾患患者では生理食塩水投与後の増加はみられなかった（Table 1）。

平均血圧は老年者は若年健常者よりやや高値であり、腎疾患患者も老年者とほぼ同じ程度で若年健常者より高値であったが、いずれも有意な差でなかった。3群とも生理食塩水投与後に有意な平均血圧の上昇は見られなかった。

血清Naはすべての群で有意な変化はみられなかった。

尿中Na排泄量は生理食塩水投与前には老年者、腎疾患患者で若年健常者より有意に高値であった。生理食塩水投与1時間後、若年健常者と老年者では尿中Na排泄量が著しく増加したが、腎疾患患者ではその増加は他の2群に比べ有意に小さかった（ $p < 0.01$ ）。若年者では尿中Na排泄の増加は4時間後まで続くのに対し、老年者では投与直後に尿中Naの排泄が最高となり、その後は減少に転じた。腎疾患患者では投与直後に増加が小さくその後も同程度のNa排泄が4時間後まで続いた（Fig. 1-A）。投与したNaのうち、投与

	Pre	1	2	3	4 (hrs)
Ccr (ml/min)					
young	106.7±4.8	113.8±7.0a	101.1±3.8	103.1±4.9	112.3±5.1
aged	71.2±7.8b	77.5±7.6ab	74.1±6.6b	73.6±6.2b	75.4±5.5b
renal disease	86.2±8.0b	87.1±6.6b	81.3±4.8b	86.8±8.6b	79.5±6.3b
MABP (mmHg)					
young	82.5±5.2	86.1±3.7	82.7±2.9	83.6±3.2	84.5±2.6
aged	91.3±3.5	90.4±2.8	85.9±2.0	87.4±2.0	90.3±2.7
renal disease	87.2±5.7	90.1±2.9	85.1±1.8	90.0±3.9	87.2±2.8
s-Na (mEq/l)					
young	142.4±0.5	141.9±0.4	141.6±0.3	141.4±0.5	141.0±0.3
aged	142.1±0.7	143.0±0.8	143.0±0.8	142.6±0.7	142.4±0.7
renal disease	140.2±0.7	140.4±0.7	140.8±0.7	140.0±0.3	140.4±0.7

a:p<0.05 vs pre, b:p<0.05 vs young

Table 1. Effects of saline infusion on creatinine clearance(Ccr), mean arterial pressure(MABP) and serum sodium(s-Na).

開始後4時間までに排泄されたNaの割合は若年者で21.9±4.7%、老年者で14.1±3.4%、腎疾患患者で10.3±2.0%であった。

Na排泄率(FENa)は生理食塩水投与前には尿中Na排泄と同様に老年者、腎疾患患者で若年健常者より高値であった。いずれの群も投与後に増加を示したが、増加の程度は老年者で著しく、若年健常者と腎疾患患者はほぼ同様の緩やかな増加を示した。老年者では投与直後を最高とし以後は減少し若年健常者と腎疾患患者と同レベルに低下した。(Fig. 1-B)

血清アルブミンは、生理食塩水投与前には若年健常者、老年者、腎疾患患者の順に低値を示した。すべての群で生理食塩水投与直後に低下し、以後4時間まで変化が見られなかった。その低下の程度には、3群間で差が見られなかった(Fig. 2-A)。

血漿アルドステロン値は生理食塩水投与前値では、若年健常者4.4±0.5ng/dl、老年者3.3±0.4ng/dl、腎疾患患者8.1±0.7ng/dlと血漿レニン活性と同様若年者と老年者で低

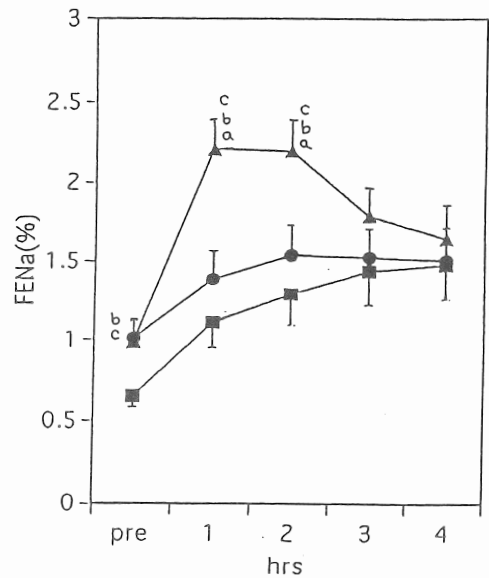
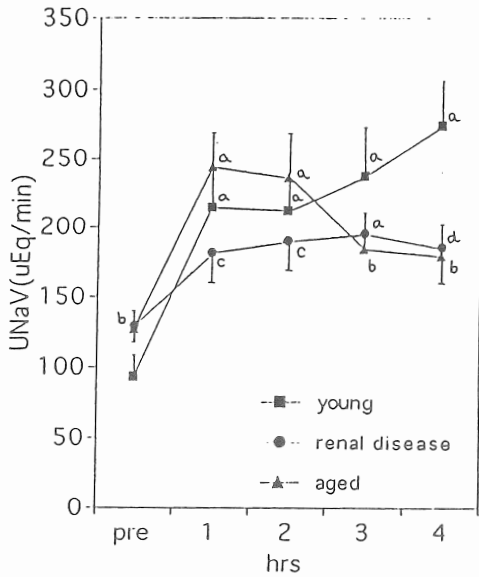


Fig.1 Effects of saline infusion on urinary sodium excretion(UNaV, Fig1-A) and fractional sodium excretion(FENa, Fig1-B). a: $p < 0.05$ vs pre, b: $p < 0.05$ young vs aged, c: $p < 0.05$ aged vs renal disease, d: $p < 0.05$ young vs renal disease

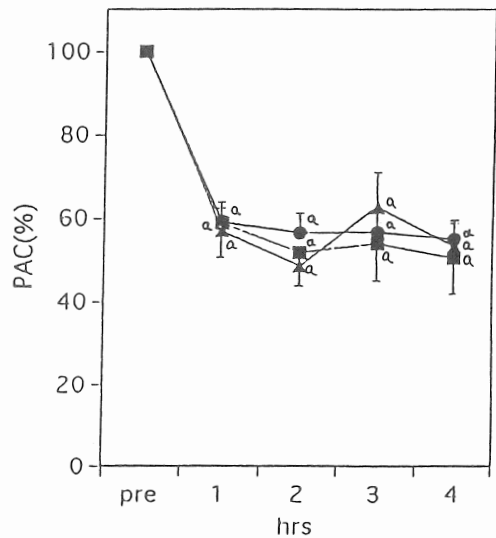
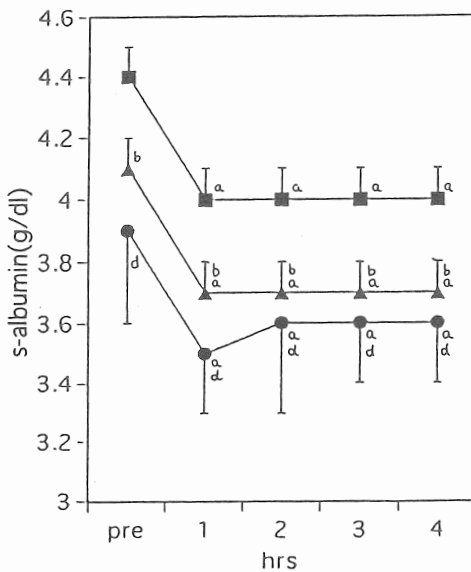


Fig.2 Effects saline infusion on serum albumin(Fig.2-A) and plasma aldosterone concentration(PAC, Fig.2-B). a: $p < 0.05$ vs pre, b: $p < 0.05$ young vs aged, c: $p < 0.05$ aged vs renal disease, d: $p < 0.05$ young vs renal disease

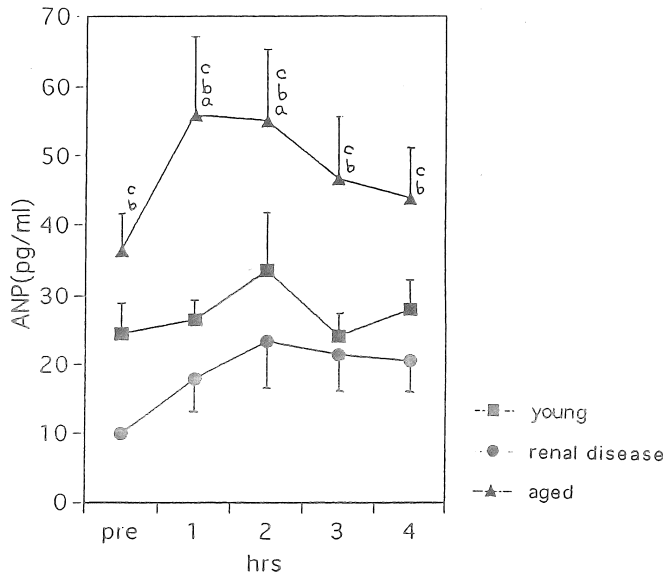


Fig.3 Effects saline infusion on plasma atrial natriuretic peptide(ANP).

a:p<0.05 vs pre, b:p<0.05 young vs aged, c:p<0.05 agedvs renal disease, d:p<0.05 young vs renal disease

く、腎疾患患者で有意に高い値を示した。生理食塩水投与後にはいずれの群も同じように抑制がみられた (Fig.2-B)。

血漿ANP濃度は生理食塩水投与前値は老年者で他の2群に比し有意に高値であった。腎疾患患者では若年健常者と比べても有意に低値を示した。若年健常者、腎疾患患者では生理食塩水投与後に血漿ANP濃度の上昇が見られたが有意のものでなかった。しかし、老年者では投与直後から2時間後までは有意に上昇しその後低下した (Fig.3)。

4、考察

我々は既に、老年者と若年健常者に臥位にて比較的少量 (15ml/kg) の生理食塩水を1時間かけて投与し、尿中Na排泄量の経過と排泄調節因子の検討を行い結果を報告した。

生理食塩水投与開始後4時間で排泄された尿中Na量は若年健常者で投与量の21.9±4.7%に過ぎず、老年者では14.1±3.4%とさらに低く、急性投与された食塩のかなりの量が体内に留まっていた。尿中Na排泄量は、糸球体におけるNaの濾過量と尿細管におけるNaの再吸収量によって決定されるが、これまでの急性食塩負荷時における検討では、尿中Na排泄率の変化が尿中Na排泄量と平行して変化していることから、主として尿細管におけるNa再吸収の変化が尿中Na排泄量に強く影響しているものと思われた。若年者でも老年

者でも、生理食塩水投与後に尿中Na排泄は速やかに増加したが、投与開始2時間以降、若年者では尿中Na排泄が引き続き増加するのに対し、老年者では尿中Na排泄を維持することができずに減少した。老年者におけるこの尿中Na排泄の早期の減少は血漿ANP濃度の変化と一致しており、また尿中Na排泄量と血漿ANP濃度の間には有意な相関が見られたことから、老年者ではANPが尿中Na排泄に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。そして、体内にNaが多く留まっているにも関わらず血漿ANP濃度が減少したのは、老年者では組織間圧が低いために静脈還流量が早期に低下するためであることが示唆された。

一方、老年者では若年者に比し糸球体濾過量が有意に低値であり、それが急性食塩負荷後の尿中Na排泄量減少の原因になっている可能性がある。しかし、これまでの検討ではこの糸球体濾過値が低値であることが、老年者に見られた尿中Na排泄の減少と関連があるか否かは明らかでなかった。そこで今回は、糸球体濾過値の低下が急性食塩負荷後の尿中Na排泄に与える影響を明らかにするため、若年者で腎機能が老年者と同程度に低下した腎疾患患者に生理食塩水を負荷し、尿中Na排泄ならびにその調節因子について検討した。

老年者と腎疾患患者では、生理食塩水投与前には糸球体濾過値だけでなく、平均血圧、尿中Na排泄量、尿中Na排泄率もほぼ同じであった。腎疾患患者では、生理食塩水投与後4時間に投与したNaのわずか $10.2 \pm 2.0\%$ と老年者よりも少ない量が排泄されたにすぎなかった。そして、その排泄の時間経過を老年者と比較してみると、老年者では生理食塩水投与直後に、Na排泄率の増加を伴って尿中Na排泄増加が生じ、2時間持続したが、その後その尿中Na排泄を維持できずに減少した。それに対し、腎疾患患者では生理食塩水投与直後のNa排泄量の増加は小さかったが若年者と同様の時間的経過を示し、投与後4時間までNa排泄量がそれ程減少することはなかった。Na排泄率の時間的経過もまた、腎疾患患者と若年健常人との間では差が見られないことから、生理食塩水投与後3時間以降に見られた尿中Na排泄やNa排泄率の減少は、腎機能が低下していても若年者では認められることはなく、老年者に特有の現象であると思われた。

これらのことから、若年健常者と比較したときに見られた急性食塩負荷後の老年者の尿中Na排泄量減少の原因は、老年者の糸球体濾過値の低値であることが直接の原因ではなく、低い糸球体濾過値を代償するように働いていたNa排泄率の増加を維持できなくなったことによると考える方が妥当と思われた。

一方、若年健常人と腎疾患患者とを比較すると、Na排泄率は生理食塩水投与前後に変わりなく常に腎疾患患者で高値であった。それにもかかわらず、尿中Na排泄量が腎疾患患者で常に低値であったのは、腎疾患患者の糸球体濾過値が低値であること、あるいは生理食塩水投与による糸球体濾過値の増加がなかったことに起因すると思われる。

老年者では生理食塩水投与直後、Na排泄率と糸球体濾過値の増加がみられたのに対し、

腎疾患患者ではいずれの値の増加も見られなかった。生理食塩水投与前の糸球体濾過値が同じように低下しているにもかかわらず、このように生理食塩水投与によるネフロン反応が異なるのは糸球体濾過値の低下をきたした病変の違いによる可能性がある。老年者では残存ネフロンが若年者と同様に反応するのに、腎疾患患者のネフロンではその反応が欠如しているためとも考えられる。このような容量負荷に対するネフロンの反応性の違いを考慮すると、今回、腎疾患患者を対象として検討したのは必ずしも適切だったとはいえない可能性は残った。

以上の結果をまとめると、

1、急性食塩負荷後にみられる尿中Na排泄反応は若年健常人に比し老年者で低下していた。この主な原因は、若年者では生理食塩水投与後4時間まで尿中Na排泄が増加したのに、老年者では生理食塩水投与後3時間以降尿中Na排泄が減少したことによる。この若年者と老年者との尿中Na排泄反応の違いに、老年者における腎機能の低下がどの程度関与しているかを明らかにするため、老年者と同程度に腎機能が低下した若年の腎疾患患者に急性食塩負荷を行った。

2、若年腎疾患患者でも生理食塩水投与後4時間の尿中総Na排泄は少なかったが、老年者に見られたような投与後3時間以降の尿中Na排泄、Na排泄率の低下は生じず、それらの時間的経過は若年健常人とほぼ同じであった。したがって、老年者で生理食塩水投与3時間以降に見られた尿中Na排泄の低下は老年者に特有のもので、糸球体濾過値が低値であることとは関連がないと思われた。

The role of glomerular filtration rate on the natriuretic response to acute saline infusion.

Hikomichi Kumagai, Masaharu Ohura* and Akira Hishida*

Department of Clinical Nutrition, School of Food and Nutritional Sciences, University of Shizuoka

*First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Summary

We have reported that the natriuretic response to acute saline infusion, 15ml/kg BW for 1 hour, was decreased in the aged and the attenuated natriuretic response was associated with the early decline of fractional sodium excretion(FENa), an index of tubular sodium reabsorption. However, the role of glomerular filtration rate(GFR) on the decreased natriuretic response to acute saline loading in the aged was remained unsolved. To answer this question, we compared the natriuretic response to acute saline loading between the aged, the young healthy subjects and the young patients with renal disease whose GFR were significantly less than the young healthy subjects and comparable with the aged.

The total amounts of UNaV for four hours after starting the infusion were $21.9 \pm 4.7\%$ of the infused sodium in the young healthy subjects, $14.1 \pm 3.4\%$ in the aged and $10.3 \pm 2.0\%$ in the young patients. UNaV showed a sluggish increase following acute saline infusion and maintained lower values for four hours in the young patients when compared with other two groups. In the young patients and the young healthy subjects, however, UNaV and FENa exhibited almost similar time courses without a downfall as shown in the aged. Therefore, the early decline of UNaV and FENa is not related to the low GFR and might be specific in the aged. The early decline of natriuretic response in the aged might be caused by the concomitant decline in plasma ANP.