

こわい低ナトリウム血症 – そのしくみと対策

石川 三衛

自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科教授

血清ナトリウム濃度の規定因子

体液の調節は、細胞外液量を保持する機能である。細胞外液とは、細胞の外側にある液体成分で、具体的には血管、毛細血管、組織間などに分布する体液をさす。これには水とナトリウムが重要な構成成分である。体の成分の約 60% は水で、その 3 分の 1 が細胞外液として存在する。たとえば、体重が 60 kg の人の場合細胞外液は 12 リットルほどになる。

ナトリウムは主に細胞外液に存在し、水とナトリウムは切っても切れない関係にあり、臨床的にはヘマトクリットや血清総蛋白とともにナトリウム濃度をみることにより細胞外液量が多いか少ないかを推測している。

体内のナトリウムは 90% 以上が細胞外液に存在し、浸透圧の構成の保持に関わる(表1)。細胞内外のナトリウムの移動はごく僅かで、腎におけるナトリウムの調節系に依存してその恒常性を維持している。同様に、細胞外液の水成分も腎の尿細管機能と下垂体後葉ホルモンのアルギニンバソプレシンにより調節される。したがって、血清ナトリウム濃度はナトリウム含量と水分量により規定される。一般にナトリウム含量は変化しないので、血清ナトリウム濃度は細胞外液量に依存することになり、水が多くなれば希釈されて低下し、水が少なくなれば濃縮して増加する。

ナトリウム濃度はナトリウム含量と水分量により規定される。一般にナトリウム含量は変化しないので、血清ナトリウム濃度は細胞外液量に依存することになり、水が多くなれば希釈されて低下し、水が少なくなれば濃縮して増加する。

ナトリウム代謝の調節系

ナトリウムの代謝は、主に腎臓で行われる。腎臓からのナトリウム排泄を調節して、生体内のナトリウム含量を一定に保持するように作動している。これに関わる因子は、表2に示すように糸球体濾過量、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、ナトリウム利尿ペプチド、腎髄質膠質浸透圧、腎交感神経系、カリクレイン・キニン系、腎プロスタグランジン系等があげられる。糸球体濾過量は循環血液量に依存して、増加すると腎からのナトリウム排泄が亢進し、減少するとナトリウム排泄が低下する。他の因子は腎尿細管に作用してナトリウムの排泄を促進するもの、ナトリウムの再吸収を促進するものなどそれぞれの特異性を有する。ほかに体外因子として、水や食塩の摂取があげられる。

表1 細胞外液内 Na 含量

体内 Na 含量の 90% は細胞外液に存在
Na の細胞内外の移動は僅か

		細胞外液(血漿)の化学的組成				
陽 イ オ ン	Na ⁺		K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	(mEq/l)
	142		4	5	3	
陰 イ オ ン	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	SO ₄ ²⁻ PO ₄ ²⁻	有機酸	蛋白	(mEq/l)
	103	27	3	5	16	

表2 腎におけるナトリウム代謝の調節系

- 1 糸球体濾過量：循環血液量に依存
- 2 レニン・アルドステロン系
- 3 ナトリウム利尿ペプチド
- 4 腎髄質膠質浸透圧
- 5 腎交感神経系
- 6 カリクレイン・キニン系
- 7 腎プロスタグランジン

水代謝の調節系

水代謝の調節は大きく二つの因子が関与する。尿濃縮機構と飲水行動である。尿濃縮機構は、体液を保つために最も重要な役割をもつもので、腎臓の機能と下垂体ホルモンのアルギニンバソプレシン(AVP)が関与する。腎臓では血液の濾過が糸球体を通じて行われ、1日に約150リットルに達する。糸球体で濾過された原尿の約90%は近位尿細管で受動的に再吸収されて血液中に還元される。

残りの10%が、集合尿細管においてAVPの作用により能動的に再吸収される。この結果、尿量は最終的に1-2リットルの間に調節される。このようにして体液量が保持されている。しかし、この機構が破綻すると体液量が枯渇したり、過剰になったりして血清ナトリウム濃度の異常をきたす。

水代謝調節の律速因子となるのが下垂体後葉からのAVPの分泌である。AVPの産生は視床下部にある視上核と室傍核と室傍核にあるAVP産生細胞で行われ、その細胞末端(軸索)に相当する下垂体後葉から血中に分泌される(図1)。このAVPの分泌は、血漿浸透圧の変化を受容する浸透圧受容器と、体液量の変化を受容する圧受容器を介して調節される。浸透圧受容器は前視床下部に存在し、血漿浸透圧が増加するとAVPの分泌を増加させる。また圧受容器は頸動脈洞、大動脈弓や左房に存在し、体液量の低下、血圧の低下や左房圧の減少に反応してAVPの分泌を促進させる。分泌されたAVPは腎臓の集合尿細管細胞のAVP受容体(抗利尿作用に関わるAVP V₂受容体)に結合して、細胞内情報伝達物質サイクリックAMP

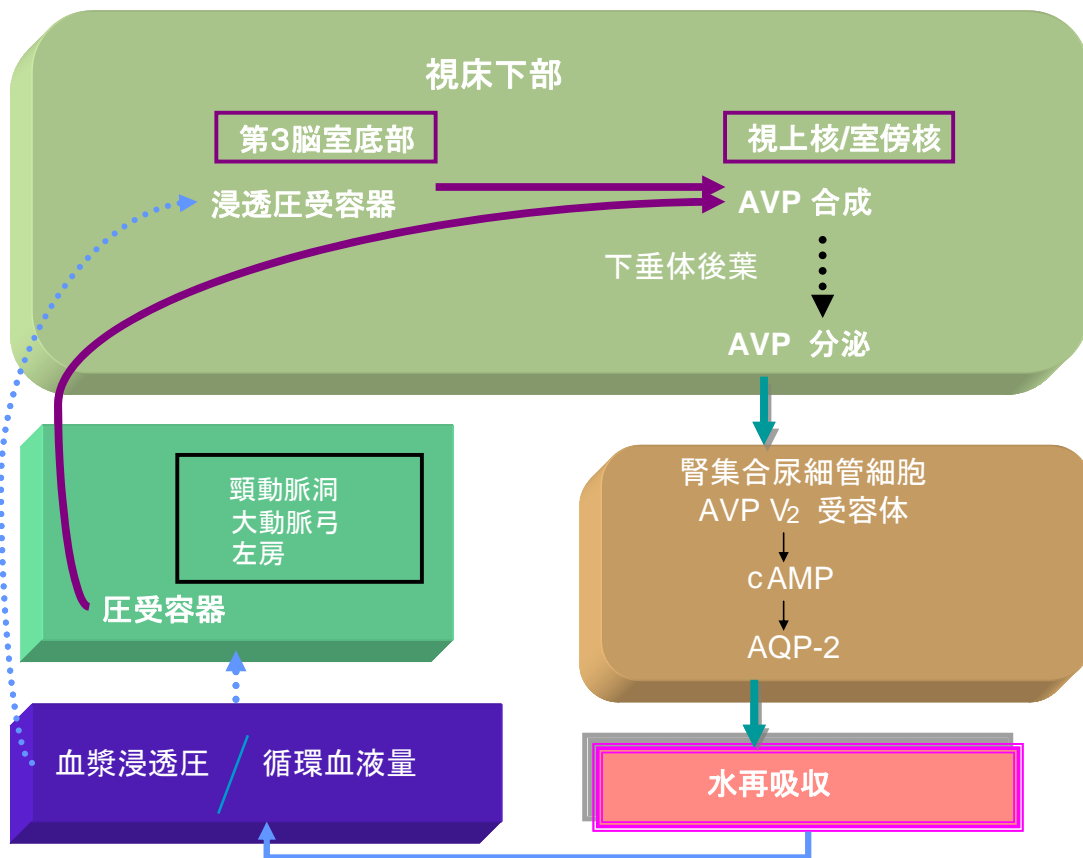


図1 AVPの分泌と腎作用

(cAMP)を増加させてアクアポリン-2 (AQP-2)水チャネルを動員し、水の再吸収を促進する。この結果、水の再吸収が促進されて体液量が増加して血漿浸透圧が低下すると、AVPの分泌刺激は抑制される。血漿浸透圧と血漿AVP濃度の間には正の相関がみられ、臨界浸透圧を 280 mmol/kg として AVP の分泌が増加する(臨界浸透圧以下では AVP の分泌刺激はおこらない)。

低ナトリウム血症の病型

ナトリウムは生体内では主に細胞外液に存在するので、血清ナトリウム濃度は細胞外液のナトリウム含量と水によって規定される。低ナトリウム血症の病態は次の3型に分類される。体液量の減少を伴う低ナトリウム血症、体液量のほぼ正常な低ナトリウム血症、そして体液量の増加する低ナトリウム血症である(図2)。体液量の減少を伴う低ナトリウム血症は、腎性あるいは腎外性にナトリウムを喪失して、このため細胞外液量が減少して低ナトリウム血症となる病態である。水分の喪失とそれを上回るナトリウムの喪失をきたすもので、理学的に体液量減少の所見をみる。皮膚や口腔粘膜、舌の乾燥、低血圧、頻脈等が認められる。その原因は腎性ナトリウム喪失と腎外性ナトリウム喪失に分けられる。前者は、鉍質コルチコイド欠乏、ナトリウム喪失性腎炎などのため尿中ナトリウム排泄が持続的に亢進

する。後者は、食事摂取量の低下、下痢や嘔吐などによる消化管からのナトリウム喪失によるものである。

体液量の増加する低ナトリウム血症は、浮腫性疾患による低ナトリウム血症で、臨床的に最もよく遭遇するものである。うっ血性心不全、非代償期肝硬変、ネフローゼ症候群等に伴ってみられる。体内の水分量は増加しているが、いわゆる有効循環血液量が減少するため圧受容器を介してレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系、AVP、交感神経系が賦活される。このため、腎におけるナトリウムや水の再吸収が亢進して、体液量が増加する。水貯留がナトリウム貯留を上回るため希釈性低ナトリウム血症に陥る。これらの病態では、原疾患の病歴とそれぞれに特有な身体所見、浮腫、胸腹水を認めることが多い。また、尿中ナトリウム排泄は減少する。

体液量の正常な低ナトリウム血症は、浮腫も脱水もない低ナトリウム血症で体液量は±10%以内におさまるものである。バソプレシン不適切分泌症候群(SIADH)、下垂体前葉機能低下症、甲状腺機能低下症、鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症(MRHE)などが含まれる。SIADHや下垂体機能低下症ではAVPの不適切分泌が低ナトリウム血症の招来に大きな役割をもつ、これに対して、MRHEは軽度の体液量減少を示すものと考えられる。

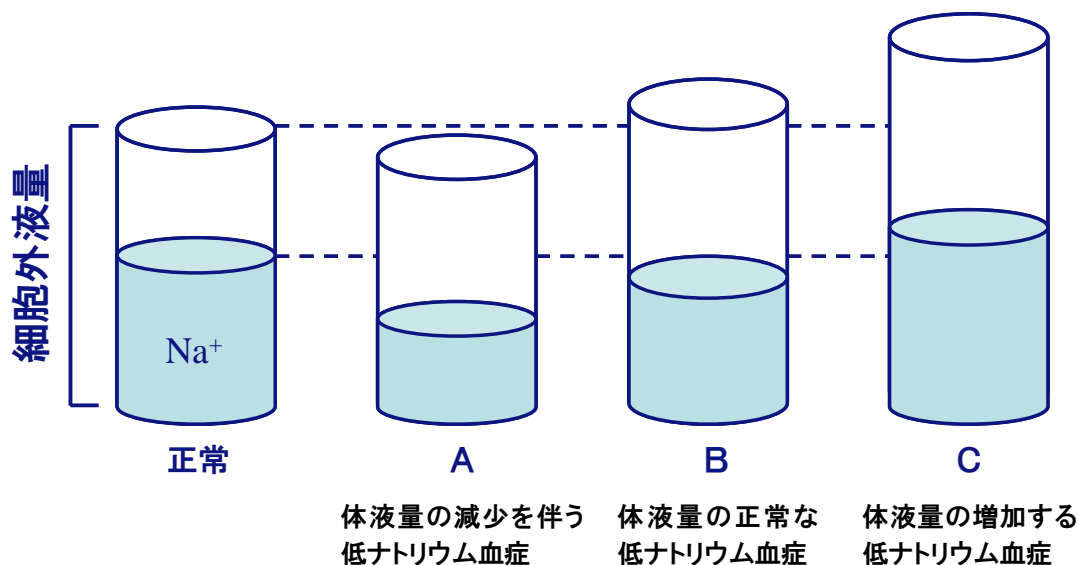


図2 低ナトリウム血症の3型

低ナトリウム血症の病態

(1) 体液量の減少を伴う低ナトリウム血症（例、副腎不全）

副腎皮質機能低下症は糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドホルモンの分泌低下により著しい低ナトリウム血症を生ずる。鉱質コルチコイドであるアルドステロンは腎臓の遠位尿細管と皮質部集合尿細管に作用してナトリウムの再吸収を促進するが、この分泌が低下するためナトリウムの再吸収が障害されて体内のナトリウムの不足が引き起こされる。また、食欲低下など二次的要因によるナトリウム摂取の減少などもこれに加担することになる。ナトリウム不足に伴って細胞外液の浸透圧が保持できず、細胞外液量が減少する。したがって副腎不全では脱水をとまらぬ低ナトリウム血症となる。

(2) 体液量の正常な低ナトリウム血症（例、SIADH）

SIADH では AVP の不適切な分泌により腎集合尿細管からの水の再吸収が亢進して、体内水分量が増加する。AVP の分泌には、異所性ホルモン産生腫瘍と下垂体後葉由来の分泌亢進に分けられる。前者は、肺癌などの悪性腫瘍から AVP が異所性に産生、分泌されるため血中 AVP が高値になるものである。後者は、中枢神経疾患や胸腔内疾患などの原因で分泌刺激された AVP が下垂体後葉から分泌されるものである。いずれも腎集合尿細管における AVP の作用が増強されて、水の再吸収が亢進して体内水分量が増加して希釈性低ナトリウム血症を惹起する。この病態が完成する頃には体液量の増加は僅かになり、体液量の増加をとまらぬ低ナトリウム血症となる。

(3) 体液量の増加する低ナトリウム血症（例、うっ血性心不全）

低ナトリウム血症を起こす頻度の高い病態は、浮腫性疾患に伴うものである。この代表が心不全で、低ナトリウム血症の発症機序は以下ようになる。全体の循環血液量は増加しているが、心拍出量が低下するためいわゆる有効循環血液量が減少する。有効循環血液量は実際に測定することはできないが、概念的には圧受容器が体内の血漿量を認識する重要な指標となる。有効循環血液量が低下すると、頸動脈洞、大動脈弓や左房にある圧受容器が体液量が少ないと誤認して AVP の分泌を促進させる。通常は圧受容器は AVP の分泌を抑制するように働いているが、体液量が減少したり、血圧が下がったり、左房圧が低下すると、その抑制が解除されて AVP の分泌を促進するように働く（図 3）。また同時に交感神経系やレニン・ア

ンジオテンシン・アルドステロン系が賦活される。カテコラミンやアンジオテンシンなどの血管収縮物質が増加するため、腎臓の血漿流量が低下しまた近位尿細管でのナトリウムの再吸収が高まる。また、糸球体濾過量の減少とあいまって遠位尿細管に流れるナトリウムや水の量が減少して、遠位尿細管や集合尿細管でのアルドステロンや AVP によりナトリウムや水の再吸収がさらに助長される結果浮腫の病態が形成される。

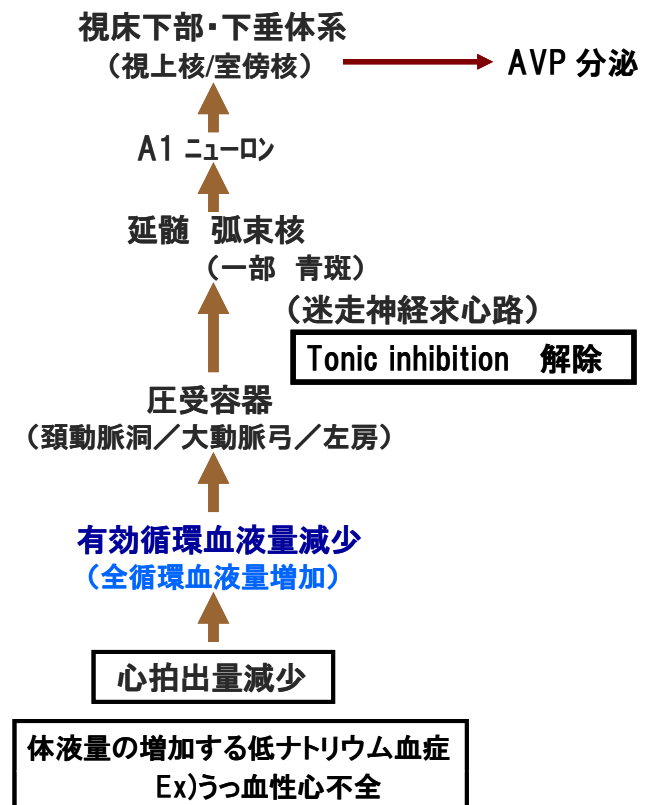


図 3 うっ血性心不全における AVP 分泌亢進の機序

低ナトリウム血症の治療と対策

前述したように低ナトリウム血症の原因は多岐にわたるので、原因をきちっと診断することが先決で、これによって治療法は自ずと決まってくる。基本的に低ナトリウム血症の大部分は水代謝の異常によるので、水の管理が重要になる。体液量の減少を伴う低ナトリウム血症の場合のみナトリウムの補充や保持を助長する薬剤での治療が行われる。体液量のほぼ正常な低ナトリウム血症では、分泌過剰の AVP の作用を阻害する治療がキーとなる。ここに AVP V₂ 受容体拮抗薬の臨床応用が切望される。体液量の増加を伴う浮腫性疾患の低ナトリウム血症では、同様に不適

切に分泌過剰となる AVP の作用を阻害することと同時に原疾患の治療を行うことは必須である。

講演者プロフィール

自治医科大学附属さいたま医療センター教授 医学博士
1949年生まれ。1975年群馬大学医学部卒業。1976年より自治医科大学内科レジデント。1980年米国コロラド大学医学部へ留学、水電解質代謝の基礎研究を開始。1982年より自治医科大学で研究、教育、診療に携わる。助手、講師、助教授を経て2002年現職。専門は、内科、内分泌代謝、腎臓学。これまで30年間一貫して水電解質代謝調節、尿細管機能の解析に関する研究を行ってきた。