

低ナトリウム血症の脳への影響

藤沢 治樹

藤田医科大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科学 講師

血清ナトリウム(Na)濃度は、口渇による飲水行動と、下垂体から分泌されるバソプレシンによる腎集合管での水再吸収によって調節されている。これらの調節機構の破綻は血清 Na 濃度異常として現れ、血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の状態は低 Na 血症と定義される。

低 Na 血症は、不適切抗利尿症候群(syndrome of inappropriate antidiuresis: SIAD)、心不全、肝不全などに伴って認められ、電解質異常症の中で最も頻度の高い病態である。約 12 万人を対象とした解析では、血清 Na 濃度 135 mEq/L 未満の頻度は救急外来・入院患者で 22.1%、外来患者で 14.7%と報告されており、特に高齢者でその有病率が高い (Clin Chim Acta. 2003;337:169-172)。

低 Na 血症は発症後 48 時間以内の急性期には脳浮腫を来し、頭痛、傾眠、痙攣、昏睡などの重篤な神経症状を呈して生命を脅かすことがある。一方、慢性期には後述のように神経細胞の容量調節機構が働くため、従来は症状に乏しいと考えられてきた。しかし近年、軽度の慢性低 Na 血症患者においても、注意機能低下、歩行時の平衡障害、転倒および骨折リスクの増加が報告されている。また、バソプレシンの V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンによる低 Na 血症の補正に伴い、孤独感、抑うつ気分、活力、社会的機能など、神経精神的側面の QOL が改善することも示されている(N Engl J Med. 2006;355:2099-2112)。すなわち、従来、ほぼ無症候とみなされてきた慢性低 Na 血症においても、脳機能や QOL が障害されている可能性がある。

低 Na 血症では、血漿浸透圧の低下に伴って水が神経細胞内へ流入し、細胞膨化を介して脳浮腫が生じる。これに対し、神経細胞は電解質や有機浸透圧物質を細

胞外へ排出することで細胞内の水分量を減少させ、細胞容積を正常化する。慢性低 Na 血症ではこの適応により明らかな脳浮腫は回避される一方、細胞内の浸透圧物質は減少する。これには電解質に加え、グルタミン酸、グルタミン、クレアチン、タウリンなどが含まれる。特に、神経伝達に重要なグルタミン酸は、慢性低 Na 血症ラットの脳内で約 40%減少すると報告されている(Brain Res. 1991;567:274-282)。このことは、慢性低 Na 血症に適応した脳では脳浮腫がなくても、シナプス伝達や神経可塑性が変容し、行動異常につながる可能性を示唆する。しかしながら、慢性低ナトリウム血症による神経症状の発症機構について検討した研究は少ない。

そこで、我々は、SIAD による慢性低 Na 血症ラットモデルを用いて行動解析を行い、慢性低 Na 血症が失調性歩行および記憶障害を引き起こすことを明らかにした。さらに、電気生理学的解析、in vivo microdialysis、アストロサイト培養実験により、慢性低 Na 血症がアストロサイトによるグルタミン酸取り込みを障害し、細胞外グルタミン酸濃度を上昇させること、ならびに記憶の基盤である海馬の長期増強(LTP)発現を抑制することを示した。また、トルバプタンによる低 Na 血症の補正は、歩行障害および記憶障害を改善した(J Am Soc Nephrol. 2016;27:766-780)。

さらに、我々は慢性低 Na 血症マウスモデルを開発し、行動解析を行った。その結果、オープンフィールドテストおよび明暗選択テストにおいて、慢性低 Na 血症マウスで不安様行動の増強を認めた。また、脳の各部位で神経伝達物質を測定した結果、慢性低 Na 血症マウスの扁桃体ではセロトニンおよびドーパミン含有量が有意に低下していた。低 Na 血症の補正により、不安様行動の

増強と扁桃体におけるセロトニン・ドーパミン含有量の低下はいずれも改善した (Mol Neurobiol. 2025;62:12078-12093)。

また、我々は、物忘れ外来を受診した 70 歳以上の男女 4,617 人を対象とした疫学研究を行い、低 Na 血症が筋肉量低下、抑うつ症状、身体機能低下と関連していることを明らかにした (BMC Geriatr. 2021;21:15)。さらに、低 Na 血症と高齢者のフレイルとの関連も認められた (Exp Gerontol. 2022;163:111778)。

以上より、慢性低 Na 血症は単なる検査値異常ではなく、歩行、記憶、不安様行動などの神経精神機能や、高齢者の身体機能・フレイルと関連することが明らかとなった。適切な塩分摂取を含めた低 Na 血症の予防、適切な評価、および原因に応じた治療は、神経精神機能と QOL の維持という観点からも重要である。



(演者近影)

演者プロフィール

藤沢 治樹(ふじさわ はるき)

藤田医科大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科学
講師

2006 年名古屋大学医学部医学科卒業、2015 年名古屋大学大学院 医学系研究科修了、同年シカゴ大学

Postdoctoral Scholar、

2019 年より現職。1981 年生まれ。