

# 1. 低Na血症の歴史

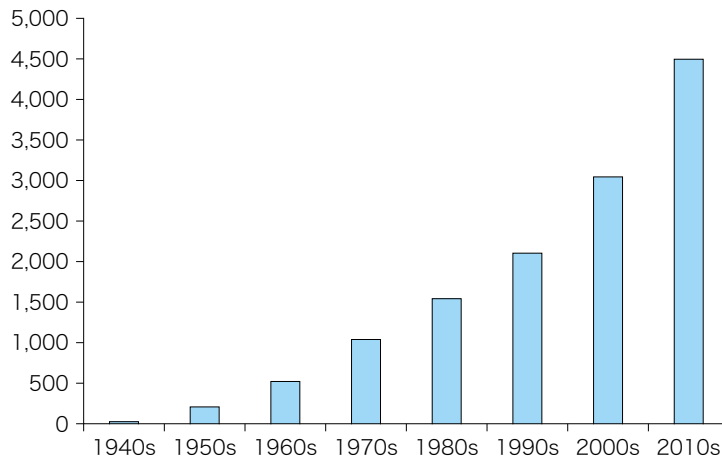
Historical Aspects of Hyponatremia

Thompson, C.J.; Peri, A.; Verbalis, J.G.

## 低Na血症の歴史の変遷

21世紀になって20年が経過したが、この間、低ナトリウム（Na）血症への関心が高まってきた結果、低Na血症に関わる論文数が著しく増加している。低Na血症の病態の発現や罹患数が増加しているかが明白でないとは言え、これは注目すべきことである。薬剤耐性の感染症あるいはがん治療における合併症などの新しい疾患と異なって、低Na血症はいつでもみられるものである。しかし、低Na血症への関心の高まりは、低Na血症の病態や死亡率への関与の解明が進展したことを反映するものであり、またこの分野への私たちの解明が半ばであることへの認識の反映でもある。増加した死亡率との関連とともに、転倒、骨折、骨粗鬆症への低Na血症の関わりが明らかになり、原因との関係を明らかにしたり、治療的介入を確実にするためさらに何が必要なのかへ照準されてきた。この結果、低Na血症の研究を行っている研究者の間で健全な議論を行う環境が育ってきたことは、さらなる低Na血症への関心を鼓舞するのに有益である。かくして1940年代以降、低Na血症に関する掲載論文は着実な増加を遂げている [図1](#)。

臨床的、学術的な低Na血症への関心は比較的最近になってからである。これまで長い間、低Na血症は雑誌の編集者や研究支援機構の間ではまだ熱く語られる話題ではなかったし、また医学の特異な専門分野に加わることもなかった。限られた内分泌学や腎臓病学の専門家が低Na血症の知識の集



[図1](#) 低Na血症に関するPubMed掲載論文の累積数

積につながる研究課題に取り組んできた。しかし、大部分の病院では低 Na 血症の患者を扱う専門家や低 Na 血症の研究や管理を標準化する専門家がない状況であった。血清 Na 濃度の調節に関わる生理学の発展や、低 Na 血症の診断や治療への臨床的アプローチへどのように知識を変容させていくかが、今後の重要な方向となる。

## 初期の考え方

水中毒に関連して低 Na 血症の論文は数多くあるが、水と Na のバランスの異常を扱った最初の系統的な総説は、1947 年 British Medical Journal に掲載された<sup>1)</sup>。Marriott の論文は、当時広く認められていた解釈を取り上げている。血清 Na 濃度の異常は Na バランスの変化による、言葉を換えれば、Na の摂取や排泄の変化が血清 Na 濃度の変動につながる。長い間優勢を保ってきたこの考え方は、低 Na 血症の病態生理における今日の解釈とは対照的である。今日では、アルギニンバソプレシン (AVP) の抗利尿作用を介した体液保持の異常が大部分の低 Na 血症の発生に関わると考えられている<sup>2)</sup>。当時肺結核症の患者にみられた低 Na 血症の病態生理には低 Na 血症につながる水利尿不全の重要な役割がまったく欠けていた。本研究は米国 Clinical Investigation 学会の抄録として掲載されたが、進展した肺結核患者 10 例は栄養不良の状態では、低 Na 血症 (血清 Na 濃度 123~130 mmol/L) は尿中 Na 排泄の増加と関連していた<sup>3)</sup>。この研究では Levy-Power-Kepher 試験で 2 例で副腎皮質不全を認めたにもかかわらず、明らかな腎、副腎疾患を示す臨床所見は見当たらないと報告した。本研究の著者らは、4 例でデスオキシコルチコステロンを投与したところ腎性 Na 貯留を認めており、これは副腎結核によるアルドステロン欠乏の可能性を挙げている。また 2 例では結核の改善に伴って血清 Na 濃度も回復した。これは現在の解釈からするとおそらく副腎不全による不適切抗利尿症候群 (the syndrome of inappropriate antidiuresis: SIAD) の可能性が示唆される。本研究の著者らは、これらの低 Na 血症の病態生理を細胞内浸透圧が原発性に低下したことによると説明し、増加した尿中 Na 排泄亢進は低下した細胞内浸透圧と平衡を保つため細胞外液張性を抑制したものと仮説を立てた。今日、私たちが頼みの綱としているような確立された診断基準のない状況で、一部の症例は結核による副腎不全、他の症例では SIAD の可能性が高いなど、肺結核に伴う低 Na 血症は多因子的であると結論づけたのもやむをえない。このようなやや難のある臨床的考察にもかかわらず、副腎皮質不全あるいは AVP 分泌亢進による水代謝異常の可能性という、今日の低 Na 血症の病態生理の理解では真つ先に鑑別に挙がる病態はまったく論じられていなかった。

後年になって、肝硬変<sup>4)</sup>やうっ血性心不全<sup>5)</sup>における低 Na 血症が実証されるようになったが、基本は最も多い原因である SIAD をどう解釈するかという最初の報告とともに低 Na 血症の研究が発展してきた。

## SIAD の初期の考え方

低 Na 血症の病態機序の解明は 1957 年の気管支癌 2 症例にみられた低 Na 血症の臨床的観察の成績から発展した<sup>6)</sup>。入院経過中、2 症例とも血清 Na 濃度は 103~105 mmol/L の低値まで有意に低下した。1 例目では、塩分の持続的補給と軽い水分制限が低 Na 血症を改善させ、ほぼ正常な血清 Na 値を保持した。しかし、2 例目では大量の塩分補給にもかかわらず低 Na 血症が持続し、持続的な尿中 Na 喪失を伴っていた。細胞外液中の Na、細胞外液量の喪失を示す所見はなく、また両例とも腎機能、

甲状腺機能、副腎機能は正常であった。血清 Na 濃度が低下した血漿に比べて、尿は持続的に高張に保持された。大量の高張食塩水を輸液すると一過性に血清 Na 濃度は上昇するが、その後有意の利尿が引き起こされて希釈尿となった。両例とも水分制限は体内 Na の貯留をもたらし、血清 Na 濃度をほぼ基準値内に回復させた。一方、自由な飲水は Na 喪失症候群を悪化させた。

Schwartz らは、不適切な尿濃縮が血漿抗利尿ホルモンに反応して引き起こされるという仮説を立てた。血漿 AVP 濃度を測定するアッセイ系はなかったが、Schwartz らはこの病態の診断と治療の原則を定義することができた<sup>6)</sup>。この概念は今日でも SIAD のゴールドスタンダードとして脈々と生きている。興味深いことに、低 Na 血症の治療に用いられる水分制限は長年認められてきたもので<sup>7)</sup>、軽度の症候性 SIAD の治療の第一ステップとして、最近の国際的なガイドラインにも推奨されている<sup>8)</sup>。

### 血漿 AVP 濃度の測定

血漿 AVP 濃度の測定ができるようになったことは最大の進歩と言え、当初抗利尿ホルモン分泌の調節系の特徴を明らかにしていく過程で大いに貢献した<sup>9,10)</sup>。血漿 AVP 濃度測定のアッセイ系が開発される以前には、AVP の分泌や作用の解明は AVP 作用のバイオアッセイとして尿浸透圧の測定から類推されていた。1970 年代に数多くの AVP に対する特異的抗体が見出され、高感度の AVP ラジオイムノアッセイ系が開発された結果、臨床的に血漿 AVP 濃度や尿 AVP 濃度の測定に利用された<sup>11)</sup>。これらの測定系を用いて、研究者は浸透圧性、非浸透圧性 AVP 分泌の生理を明らかにした<sup>12)</sup>。低 Na 血症に関して、Robertson らは SIAD 症例の 90% 以上で血漿 AVP 濃度が上昇していることを明らかにした<sup>13)</sup>。この成果は 25 年前に Schwartz ら<sup>6)</sup>が提唱した臨床的仮説を実証することになった。

### 低 Na 血症の動物モデルの開発

AVP のラジオイムノアッセイ系は、AVP 分泌の生理的調節や、浸透圧調節の変化と低 Na 血症の関係性を明らかにしたが、低 Na 血症の動物モデルの開発はより複雑な病態生理の解析に有用となった。急性あるいは慢性低 Na 血症の神経後遺症や高死亡率はヒトにおける臨床研究のプロトコールには相応しくなく、モデル動物を用いた研究の必要性が示唆された。

ヒトにおける水中毒の症候の最初の記載は 1923 年であった<sup>14)</sup>。これに続いて、1926 年に考えうる神経症候の原因として脳浮腫を呈する実験動物が作製された<sup>15)</sup>。その少し後に、術後患者にみられた致命的な脳浮腫が報告され<sup>16)</sup>、さらにその 3 年後には高張食塩水による低 Na 血症性脳症の有効治療例の報告につながった<sup>17)</sup>。これが動物による基礎研究から今日でも用いられている有用な臨床的治療への架け橋となった典型的な事例である。

後年になって水負荷、とくに 5%ブドウ糖液の腹腔内投与とともに AVP 投与を行った動物を用いて多くの研究が行われてきた。低 Na 血症への適応の間にみられる脳内電解質の喪失など重要な発見があったが<sup>18)</sup>、これら初期のモデル動物は高罹患率、高死亡率で、慢性低 Na 血症モデルの作製までには至らなかった。その後、米国においてデスマプレシンによる抗利尿と液体食摂取を組み合わせ、より安定した SIAD モデルラットが開発された。このモデルラットは死亡することなくヒトの浸透圧調節のよいモデルとなって<sup>19)</sup>遷延する低 Na 血症における浸透圧調節の異常の研究に用いられてき

た<sup>20)</sup>。本モデルはヒトの SIAD の適切な動物モデルとして確立され、低 Na 血症における脳内の浸透圧物質の流出やその異常などの立証に力を発揮した<sup>21)</sup>。また、これらの研究成果は低 Na 血症の急激な補正後にみられる異常な浸透圧物質の流出を探究するためのモデルにも用いられるようになった<sup>22)</sup>。SIAD の実験的動物モデルを用いて得られた成績は、攣性対麻痺や脳神経麻痺など、浸透圧性脱髄の病態生理や慢性低 Na 血症の急激な過補正による恐しい後遺症の解明に理論的基盤となってきた<sup>23)</sup>。これらの橋渡し研究から得られた研究成果は患者にみられる観察的研究を補完するとともに<sup>24)</sup>、浸透圧性脱髄を抑えるべく低 Na 血症患者の治療のガイドラインにつながった<sup>8)</sup>。

## 最近の進歩

アクアポリン 2 (AQP2) 水チャネルの同定、とくに集合尿細管の AVP 依存性 AQP2 は尿細管からの水の再吸収における AVP 作用の解明を大きく発展させた<sup>25)</sup>。この本質的発見は、基礎研究を通じ臨床家の臨床的事象における体内の生理や病態生理の理解につながることを示すよい事例となった。AQP の遺伝子変異や後天的代謝機能の異常は低 Na 血症よりむしろ多尿を引き起こす。しかし、血漿 AVP 濃度が測定感度以下にもかかわらず、腎性抗利尿症候群 (NSIAD) を惹起する稀な遺伝子変異が低 Na 血症を呈することが明らかにされた<sup>26)</sup>。これは、AVP V2 受容体の機能獲得型変異によるもので、集合尿細管細胞内の AQP2 水チャネルを細胞質内小胞から管腔側細胞膜に集簇させる結果、AVP 非依存性に抗利尿作用を引き起こす。

AVP 受容体拮抗薬バプタンの発見は、低 Na 血症、とくに SIAD の病態の治療に大きく貢献してきた。このクラスの薬剤の適応と治療的有用性は本書の SIAD の項で詳述されることになるが、本薬が低 Na 血症の治療に有用性を示した臨床治験から明白である。またこれまでの臨床的使用経験ではほとんど重篤な副作用はみられていない。本薬のより広範な使用について慎重になっているのは一部には治療への経済的負担であり、また一部には確立した長期使用の成績がないことによると、最近の総説は推測している<sup>27)</sup>。低 Na 血症患者の診断や治療の決定に役立つ前向き研究のデータの必要性は、本書で繰り返し議論されるテーマであろう。

低 Na 血症の話題を取り扱った本書を紹介することは大きなよろこびである。それぞれ私たちの内分泌学の研究や臨床業務は魅惑的な話題への興味に支えられてきた。図 1 に示したように、過去 20 年間における低 Na 血症への興味や学術論文の増加を立証することはうれしいものである。本書の各節は編者が選んだもので、学術論文となった最新の話題を取り入れた低 Na 血症の最新研究の中で重要な分野の進歩をまとめたものである。この目的のためにこれらの重要な話題をカバーできる専門家チームを組んできた。本書が私たちの展開してきた低 Na 血症の理論について有用でしかも重要なまとめとなるとともに、この分野で残された未解決の数多くの疑問を解くべき今後の研究を賦活させることを期待している。

図 1 における大まかなグラフを一見しても、低 Na 血症の研究が着実に増加してきたことは明白であり、2017 年末までに 4,000 以上の論文が掲載された。編者は、この傾向が今後も継続されるばかりでなく、Na や水代謝の基礎的、橋渡しそして臨床的研究のさらなる増加に向けて加速することを期待してやまない。

## References

- 1) Marriott HL: Water and salt depletion. *BMJ* 1947; 1: 328-332.
- 2) Sterns RH, Silver SM: Complications and management of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 114-119.
- 3) Sims EA, et al: Asymptomatic hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *J Clin Invest* 1950; 29: 846-847.
- 4) Nelson WP 3rd, et al: Hyponatremia in hepatic cirrhosis following paracentesis. *J Clin Invest* 1951; 30: 738-744.
- 5) Elkinton JR, Squires RD: The therapeutic significance of hyponatremia in congestive heart failure. *Trans Stud Coll Physicians Phila* 1951; 18: 145.
- 6) Schwartz WB, et al: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-542.
- 7) Schrier RW: Treatment of hyponatremia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1121-1123.
- 8) Verbalis JG, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126(10 suppl 1): S1-S42.
- 9) Baylis PH, Heath DA: The development of a radioimmunoassay for the measurement of human plasma arginine vasopressin. *Clin Endo* 1977; 7: 91-102.
- 10) Rooke P, Baylis PH: A new sensitive radioimmunoassay for plasma arginine vasopressin. *J Immunoassay* 1982; 3: 115-131.
- 11) Robertson GL, et al: Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973; 52: 2340-2352.
- 12) Robertson GL: The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33: 333-385.
- 13) Robertson GL, et al: Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-353.
- 14) Rowntree LG: Water intoxication. *Arch Int Med* 1923; 32: 157-174.
- 15) Rowntree LG: The effects on mammals of the administration of excessive quantities of water. *Pharmacol Exp Ther* 1926; 29: 135.
- 16) Helwig FC: Water intoxication: report of a fatal human case, with clinical, pathologic and experimental studies. *JAMA* 1935; 104: 1569.
- 17) Helwig FC, et al: Water intoxication. Moribund patient cured by administration of hypertonic salt solution. *JAMA* 1938; 110: 644-645.
- 18) Yannet H: Changes in the brain resulting from depletion of extracellular electrolytes. *Am J Physiol* 1940; 128: 683-689.
- 19) Verbalis JG: An experimental model of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: E540-E553.
- 20) Verbalis JG, et al: Osmotic regulation of plasma vasopressin after sustained hyponatremia. *Am J Physiol* 1986; 250: R444-R451.
- 21) Verbalis JG, Gullans SR: Hyponatremia causes large, sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 1991; 20: 274-282.
- 22) Verbalis JG, Gullans SR: Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolytes and electrolyte accumulation in rats. *Brain Res* 1993; 19: 19-27.
- 23) Verbalis JG: Control of brain volume during hypoosmolality and hyperosmolality. *Adv Exp Med Biol* 2006; 576: 113-129.
- 24) Sterns RH, et al: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-1542.
- 25) Agre P: Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 764-777.
- 26) Feldman BJ, et al: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1884-1890.
- 27) Rondon-Berrios H, Berl T: Vasopressin receptor antagonists in hyponatremia: uses and misuses. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4: 141.

訳：石川三衛