

## 腎臓におけるナトリウム排泄の調節

戸村 成男<sup>\*</sup>

### 要約

ナトリウムは体にとって必須の電解質である。ナトリウムは水と結合し、体液（細胞内液および細胞外液）を維持する。ナトリウムとその塩類（例えば、塩化ナトリウム NaCl）は、細胞外液中の主要な有効浸透圧物質であるので、細胞外液にあるナトリウム総量は、細胞外液量を決定する主要な因子である。

食事中のナトリウムの大部分は、食塩から摂取される。腎臓は最適の体内環境のために、体内に貯えられるナトリウムの量のバランスをとる。腎臓は細胞外液量が増加すると、尿中ナトリウム排泄を増加させて細胞外液量の過剰を防ぎ、細胞外液量が減少すると、尿中ナトリウム排泄を減少させて細胞外液量の欠乏を防ぐ。

尿中ナトリウム排泄の調節は、まず最初に、ナトリウムの大半が確実に再吸収される（近位尿細管とヘンレループ上行脚で実施される機能）ことに依存している。次には、尿中に排泄される量がナトリウムバランスを維持するのに必要な量であるように、集合管に到達する少量のナトリウムの再吸収を調整することに依存している。

**キーワード** 尿中ナトリウム、食塩、体液、細胞外液、尿細管、再吸収

### 目次

- I はじめに
- II 尿細管の構成
- III 浸透圧とは？
- IV 細胞外液量はナトリウム量に依存している
- V 尿中ナトリウム排泄を調整するホルモンなどの各種因子
- VI 浮腫の形成
- VII 浮腫の病態生理
- VIII 尿細管における一次性能動輸送と二次性能動輸送
- IX 尿細管におけるナトリウム再吸収
- X 利尿薬
- XI 結語

## I. はじめに

私達日本人は、塩、醤油、味噌など、多くの食材に含まれている食塩（塩化ナトリウム）からナトリウムを摂取している。一般に、日本人はナトリウムを多めに摂取している（日本人の平均食塩摂取量は、10.0 g／日）。

尿中ナトリウム排泄は、大量の糸球体濾過と大量の尿細管での再吸収によって調節されている。細胞外液（例えば、血漿）のナトリウム濃度は一定であり、摂取されたナトリウム量とほぼ同等量が尿中に排泄される仕組みになっている。塩分摂取量の多少による排泄量は、尿細管でのナトリウム再吸収の多少によって調節されている。すなわち、尿細管のわずかな再吸収機能の変化によって、細胞外液のナトリウム量が調節されている。例えば、1 g程度の塩分摂取で生活している無塩文化の民族は、尿細管で99.9%以上の再吸収をしているのに対して、30gもの大量の塩分を摂取している人は、30gを排泄するために98%程度を再吸収していることになる。

食塩（ナトリウム）摂取の増加に反応して、血圧が上昇することを食塩感受性というが、慢性腎臓病（CKD）患者では、尿中ナトリウム排泄が低下しているため、食塩感受性になりがちである。そして、CKD患者では、ナトリウム制限食によって、蛋白尿が減少することや、レニン・アンジオテンシン変換酵素阻害薬の降圧作用や抗蛋白尿作用（腎保護作用）が増強される、ことが示されている。また、ナトリウム制限食は、利尿薬の効果を増強し、体液が過剰にならないようにコントロールすることを容易にする。

筆者は日本腎臓学会腎臓専門医および日本透析医学会透析専門医として、長年、腎臓病の研究・診療にたずさわってきた。今回、専門書を参考にして、「腎臓におけるナトリウム排泄の調節」を研究した。

## II. 尿細管の構成（図1）

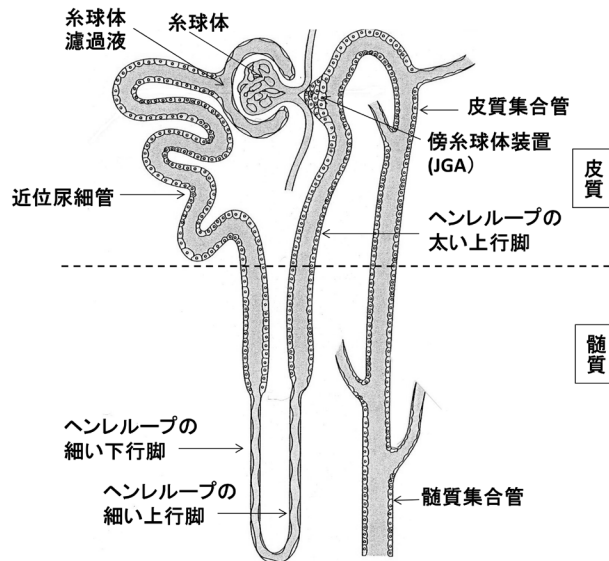
腎臓の重要な役割は、環境の変化に応じて尿の組成を変えることにより、体液の恒常性を保つことである。大量の糸球体濾過と、その後の尿細管での再吸収と分泌は、尿組成の調節能を高めるために有効に働いている。

尿細管は大きく、①近位尿細管、②ヘンレループ（Henle's loop）、③遠位尿細管、④集合管に分類される。

近位尿細管は糸球体からはじまる最初の尿細管であり、腎臓の表層（皮質）に存在する尿細管の大多数を占める。近位尿細管細胞は丈の高いミトコンドリアの豊富な細胞であり、管腔側は刷子縁構造（多くの微絨毛突起）が良く発達し、細胞膜表面積を大きく広げている。この構造により近位尿細管での大量の物質再吸収が可能となっている。

ヘンレループは皮質より髄質に向かってループを形成しており、下行脚と上行脚より成る。上行脚はさらに髄質内層に存在する細い上行脚と、髄質外層・皮質に存在する太い上行脚に分かれる。

図1 尿細管の構造



糸球体で濾過されてできた原尿は、近位尿細管へ入る。さらに、ヘンレーループの下行脚を腎髄質へ向けて流れ、ヘアピン状に曲がって上行脚を通して腎皮質へと戻る。それに続くのは、遠位尿細管であり、さらに、皮質集合管から髄質集合管へと移行する。

ヘンレーループはヘンレ上行脚終末部の緻密斑（マクラデンサ macula densa）の部分で、糸球体の血管極に接し、傍糸球体装置（juxtaglomerular apparatus ; JGA）を形成している。このJGAによって糸球体と尿細管の間での情報交換が可能になり、尿細管中の尿量とその組成に応じて糸球体濾過量が調節される、“尿細管－糸球体フィードバック”が可能となっている。緻密斑から集合管の間をつなぐのが遠位尿細管である。集合管は皮質より髄質乳頭部までを貫いている。

近位尿細管では、糸球体濾過されたナトリウムと水の50～55%が再吸収され、また、濾過されたグルコース（ブドウ糖）、リン酸、アミノ酸、その他の有機溶質がほとんどすべてナトリウム輸送と関連して再吸収される。

異なった物質を同時に同じ方向に輸送体を介して輸送する過程を共輸送（cotransport）という。濾過されたナトリウムは、他の溶質も同時に輸送する共輸送体によって近位尿細管細胞に取り込まれる。近位尿細管には、ナトリウム－グルコース、ナトリウム－リン酸、ナトリウム－クエン酸、ナトリウム－アミノ酸共輸送体が存在する。そして共輸送のエネルギーは、間接的に $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプによって供給されている（ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ によって、細胞内にナトリウムが受動的に拡散できるような電気化学的勾配がつくられている）。

また、ナトリウム－水素交換を行う輸送体も重要で、ナトリウム再吸収と水素分泌を引き起こし、分泌された水素イオンは濾過された重炭酸イオンと結合し、その約90%を再吸収する。

その後、濾過されたナトリウムは、ヘンレーループで35～40%、遠位尿細管で5～8%、集

合管で2～3%が再吸収される。

### Ⅲ. 浸透圧とは？

野菜を漬物にすると、なぜ野菜の中の水分が減るのだろうか？ また、なぜナメクジに塩をかけると退治できるのだろうか？ これらは、「浸透圧」が関与して起こる現象である。

ここで、液体に溶けている物質を「溶質」、溶かしている液体を「溶媒」、「溶質」+「溶媒」を「溶液」という。

#### 1. 物質量（モル）

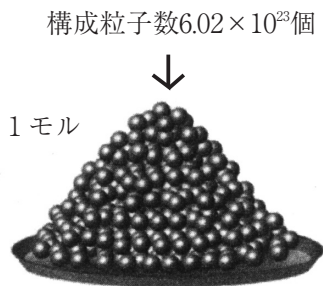
物質量（モル）について説明する。

原子量、分子量、または式量にgを付けると、それぞれ原子量なら原子を、分子量なら分子（分子は2つ以上の原子からできた物質）を、式量ならイオンを $6.02 \times 10^{23}$ 個集めた（ $6.02 \times 10^{23}$ をアボガドロAvogadro数と呼ぶ）質量（重さ）になる。

物質量（モル）の基本式は、以下の通りである。

- 物質量 1 モル (mol) = 構成粒子数  $6.02 \times 10^{23}$  個 = 質量 (原子量・分子量・式量) g

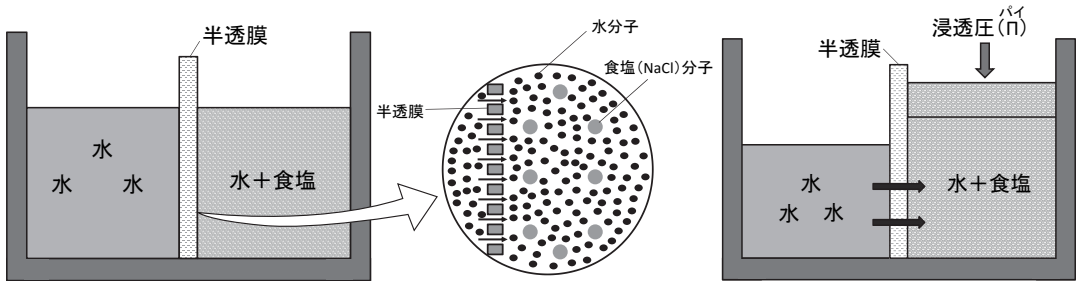
例えば、①酸素分子 ( $O_2$ ) 1 モルの分子数は、 $6.02 \times 10^{23}$  個、そのときの質量は、32g（酸素の分子量は32であるから）、②酸素分子 2 モルの分子数は、 $2 \times 6.02 \times 10^{23}$  個 =  $12.04 \times 10^{23}$  個、そのときの質量は、 $2 \times 32g = 64g$  である、③食塩、すなわち塩化ナトリウム ( $NaCl$ ) 1 モルの分子数は、 $6.02 \times 10^{23}$  個、そのときの質量は、58.5g（塩化ナトリウムの分子量は58.5であるから）である。



原子、分子、またはイオンの  $6.02 \times 10^{23}$  個を 1 モル (mol) と呼ぶ。これは、鉛筆12本を 1 ダースというのと同じである。

ビーカーのような容器の中の水が、水は自由に通すが、塩化ナトリウム ( $NaCl$ ) のような溶質分子は、通さない半透膜によって2つの区画に隔てられているとする。水分子は、溶質の濃度が低い区画から高い区画へと膜を通過し拡散する。この現象が浸透であり、浸透により溶質の濃度が高い区画の容量が増加し、液面に高低差ができる。この液面の高低差をなくすためには、上昇している液面に圧力を加えなければならない。この圧力を浸透圧という。いいかえれば、水などの溶媒の侵入を防ぐために溶液に加えなければならない静水圧という

図2 浸透圧の模式図



半透膜を隔てて水と溶液（食塩水）を接触させると、水分子が半透膜を透過して溶液側に入り込む。この現象（浸透）により液面に高低差ができる。この差をなくすためには、水溶液側に圧力（ $\pi$ ）を加えなければならない。この圧力を浸透圧という。

ことができる（図2）。

溶質によって生み出される浸透圧（水分を引き込む力）は、溶質の種類には無関係で溶質の粒子の数に比例する。1 モル（mol）はどんな物質でも  $6.02 \times 10^{23}$  個の粒子数であるので、浸透圧は、モル濃度（mol/L）によって決まる。つまり、溶質のモル濃度が高い〔体積（L）あたりの粒子の数が多い〕ほど、溶液の浸透圧が高く、水分を引き込む力が強いということになる。

浸透圧の単位として、オスモル（Osm）が用いられる。1 オスモルは、解離しない物質の場合、グラム換算の分子量（つまり 1 mol）と定義される（1 mol = 1Osm）。また、体液のように比較的濃度が低い場合には、ミリモル（mmol、molの 1/1,000）とミリオスモル（mOsm）が用いられる（1 mmol = 1mOsm）。

ブドウ糖のように解離していない物質は、1 mmol = 1mOsmの浸透圧を形成するのに対して、塩化ナトリウム（NaCl）は、1 分子がナトリウムイオン（ $\text{Na}^+$ ）と塩化物イオン（クロライドイオン）（ $\text{Cl}^-$ ）の2つの粒子に解離するために、1 mmol = 2mOsmの浸透圧を生み出す。溶質は膜を通過できないことによって浸透圧を作り出すが、尿素などの溶質は、細胞膜を自由に通過できるために浸透圧は形成されない。

一般的に、浸透圧の測定は、氷点降下法によることが多く、単位はmOsm/kgH<sub>2</sub>Oが用いられる。ここで、mOsm/kgH<sub>2</sub>O（重量オスモル、オスモラル）は、溶液中の溶媒が水の場合の単位質量（kg）当たりの分子数を表す。

## 2. 電解質の濃度表示

水などの溶媒に溶かしたとき、溶液中でプラスのイオン（陽イオン）またはマイナスのイオン（陰イオン）とに電離（解離）して、その溶液が電気を導くようになる物質を電解質という。体内には、ナトリウムイオン（ $\text{Na}^+$ ）、カリウムイオン（ $\text{K}^+$ ）、塩化物イオン（ $\text{Cl}^-$ ）、カルシウムイオン（ $\text{Ca}^{2+}$ ）、マグネシウムイオン（ $\text{Mg}^{2+}$ ）、重炭酸イオン（ $\text{HCO}_3^-$ ）など、さまざまな電解質が存在する。

電解質は溶液中で電離して陽イオンと陰イオンになるが、イオンの数が等しくても、イオンの原子価（原子がイオンになるときに放出したり、取り入れたりする電子の数）（1価、2価……）が多ければ、電気化学的性質は異ってくる。そこで、電解質の濃度を表示するときは、化学当量（equivalent）（原子量を原子価で割った値）を用いるのが便利である。

実際の体液では、電解質濃度は低いので、当量濃度の単位として、mEq/L（溶液1Lあたりのミリ当量）が使用される。例えば、Na（Na<sup>+</sup>）=138mEq/L、K（K<sup>+</sup>）=4.4 mEq/L、Cl（Cl<sup>-</sup>）=104 mEq/Lのように表示する。また、この当量濃度（mEq/L）で表現すると、溶液中の陽イオンの和と陰イオンの和は、等しくなっている。

- 電解質の重量濃度（mg/dL）から当量濃度（mEq/L）への換算は、次式で求めることができる。
$$\text{mEq/L} = \text{mg/dL} \times \frac{\text{原子価}}{\text{原子量}} \times 10$$

〈実例〉

- Na<sup>+</sup>の当量濃度（mEq/L）への換算： $\text{mg/dL} \times \frac{1}{23} \times 10$
- K<sup>+</sup>の当量濃度（mEq/L）への換算： $\text{mg/dL} \times \frac{1}{39} \times 10$
- Ca<sup>2+</sup>の当量濃度（mEq/L）への換算： $\text{mg/dL} \times \frac{2}{40} \times 10$

〈実例〉

食塩（NaCl）の1gが1Lの溶液中に溶けている場合、この濃度を各単位で表現してみよう。

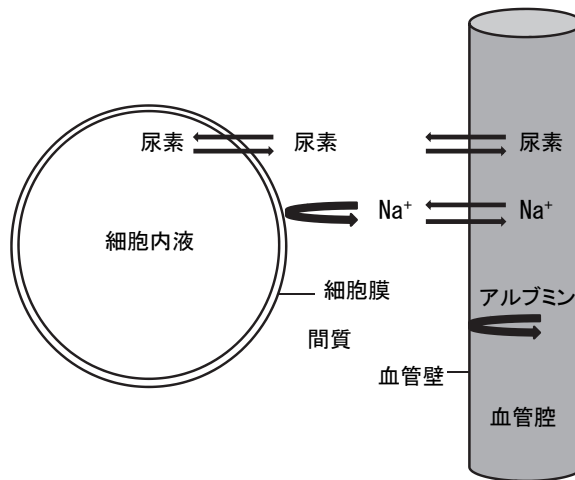
- 重量濃度は、1 g/L、すなわち1,000mg/Lである。
- モル濃度は、 $1,000 \div (23 [\text{Na}] + 35.5 [\text{Cl}]) = 17.1$ で、17.1 mmol/L（正確に表示するとmmoles/L）となる。
- NaClは水溶液中では電離して、Na<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>となるから、Na<sup>+</sup>の数とCl<sup>-</sup>の数はそれぞれ17.1である。さらに、両イオンとも原子価は1価であるから、Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>とも当量濃度は17.1mEq/Lとなる。

### 3. 浸透圧と張度の違い（図3）

- 浸透圧（osmolality）は、溶液中の全ての溶質の濃度を反映する。これに対して、細胞膜を介して移動が制限されている溶質は、細胞内外の濃度勾配（浸透圧差）を形成し、水の移動を起こす。このような細胞の容積に影響を与える浸透圧を張度（tonicity）、あるいは有効浸透圧（effective osmolality）という。
- 張度を形成する溶質を特に、有効浸透圧物質（effective osmoles）と呼ぶ。有効浸透圧物質は、細胞膜を介した水の浸透圧による移動を起こす物質である。細胞内では、主に、カリウムイオン（K<sup>+</sup>）が、細胞外では、主に、ナトリウムイオン（Na<sup>+</sup>）が、有効浸透圧物質として張度を担っている。よって、細胞内液のK<sup>+</sup>濃度と細胞外液のNa<sup>+</sup>濃度は、ほぼ同じである。細胞内外の張度に差が生じると、水が移動して両者の張度を等しくする。



図3 細胞内外と血管内外の物質の移動



- ・ 尿素は細胞内外、血管内外を自由に移動するだけで水分の移動には関与しない。
  - ・  $\text{Na}^+$ は血管壁を自由に通過し、血管内外の水の移動には関与しない。
  - ・ アルブミンは毛細血管を簡単に通過できないため、血漿中の浸透圧形成物質となる。これらの大分子が血管内に水を引き留める。
- 一方、尿素は有効浸透圧物質ではない。それは、尿素は体液の主要な浸透圧物質ではあるが、自由に細胞膜を通過できるので、細胞内外を移動し均等に分布するため浸透圧は形成されず、細胞内外の水の移動が起こらない。このため、尿素は非有効浸透圧物質といわれる。エタノールなども非有効浸透圧物質である。

#### 4. 血漿浸透圧とナトリウム濃度との関係

すべての体液区画の浸透圧は本質的には等しいので、血漿浸透圧を測定することで体液 (body fluid) の浸透圧を評価することができる。

血漿浸透圧は、血漿 1L 中の溶質の分子数であるため、血中のモル数が多い物質に影響される。すなわち、 $\text{Na}^+$ 、グルコース、尿素（尿素窒素値に 60/28 を乗ずれば尿素量となる）の 3 者でほぼ決定し、それらの血中濃度から、次のような簡便式で血漿浸透圧が求められる。

##### ■ 血漿浸透圧 (mOsm/kgH<sub>2</sub>O)

$$= 2 \times [\text{Na}^+] + \text{グルコース (mg/dL)} / 18 + \text{尿素窒素 (mg/dL)} / 28$$

特に、 $\text{Na}^+$ は濃度が高く、血漿浸透圧を主に決定する。 $\text{Na}^+$ 濃度を 2 倍にするのは、同量の陰イオン（主に、 $\text{Cl}^-$ や重炭酸イオン）を浸透圧物質として計算するからである。一方、カリウム ( $\text{K}^+$ ) などの  $\text{Na}^+$ 以外の陽イオンの濃度は低いため計算式から除外する。

血中グルコース（分子量 180 g/mol）濃度と血中尿素窒素（blood urea nitrogen : BUN、分子量 28g/mol）をそれぞれ 18 と 28 で割っているのは、臨床でよく使われる単位 mg/dL を mmol/L に変換するためである。血漿  $\text{Na}^+$ 濃度の正常値は 139～143mmol/L ( $\text{Na}^+$

は1価なのでmEq/Lと等しい)であり、体液の浸透圧の正常値は280~290mOsm/kgH<sub>2</sub>Oである。

■ 血漿張度 (mOsm/kgH<sub>2</sub>O)

$$= 2 \times [\text{Na}^+] + \text{グルコース (mg/dL)} / 18$$

$$\div 2 \times [\text{Na}^+]$$

尿素(尿素窒素)は自由に細胞内外を行き来する非有効浸透圧物質であり、張度には関与しない。

血中グルコース濃度は低い(6 mmol/L以下)ため無視でき、Na<sup>+</sup>濃度のみから簡便に張度を求めることができる。

■ 尿の張度  $\div 2 \times (\text{尿中 } [\text{Na}^+] + \text{尿中 } [\text{K}^+])$

尿には有効浸透圧物質として、Na<sup>+</sup>の他に相当量のK<sup>+</sup>が含まれているため、上記の式で計算できる。

■ 浸透圧と張度の違いは、脳浮腫の病態を考えると理解しやすい。脳浮腫は細胞外液の張度が低下することにより、より張度の高い脳細胞内に水分が流入することで生じる。細胞外液の張度が変化しなければ、いくら細胞内液の浸透圧が細胞外より高くなっても細胞内への水の流入は起こらず、細胞膜を自由に通過する浸透圧物質が細胞外へ移動するだけである。例えば、血漿Na<sup>+</sup>濃度が低下する(細胞外液の張度が低下する)と、細胞内に水が流入するが、血漿尿素窒素濃度が低下しても(細胞外液の張度は変化しない)、細胞膜を自由に通過する尿素が細胞内から細胞外へ移動するだけで水分の移動は起こらず脳浮腫は生じない。

## 5. 浸透圧と水の分布

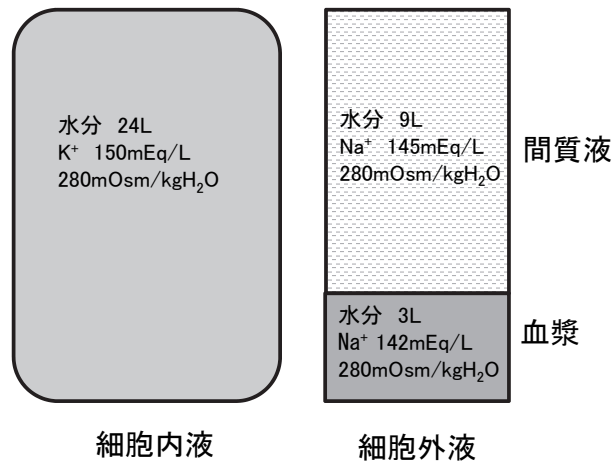
浸透圧は各区画間の水の分布を決めるという点で生理的に重要である。成人男子では、体重の約60%が水であり、成人女性では約50%が水である。体液は、水と溶解している電解質などの溶質を含み、細胞膜により分けられている2つの区画、すなわち、細胞内液(intracellular fluid: ICF)と細胞外液(extracellular fluid: ECF)に存在している。細胞外液は細胞間を満たしている間質液(組織液)と、血管内を循環している血漿中の水とに分けられる。間質液と血漿は、毛細血管壁により分けられている(図4)。

実質上、すべての細胞膜と末梢毛細血管は、水を通すので、これらの各分画の水の分布は、完全に浸透圧によって決定される。各分画には、浸透圧を形成して水分を保持するように作用する主たる溶質が存在する。細胞内はカリウム塩、間質液はナトリウム塩、循環血漿は蛋白、特にアルブミンである。ナトリウムとカリウムの分布は主として、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaseポンプがナトリウムを細胞外に、カリウムを細胞内に移動させることによって決まる。

ナトリウムは自由に毛細血管膜を通過するため、間質と血管内との境界部においては、非有効浸透圧物質となる。体液・ナトリウム過剰の患者における浮腫形成は、間質におけるナトリウムの貯留を反映している。しかし、より分子量の大きい血漿蛋白は、毛細血管を簡単



図4 体重60kgの成人男性の体液の分布・組成



- ・ 体重60kgの成人男性の総体液（水分）量は、60kgの60%（36kg=36L）である。
- ・ 細胞内水分（細胞内液）量は、40%（24L）、細胞外水分（細胞外液）量は、20%（12L）である。
- ・ 細胞外液の内、9Lが間質液、3Lが血漿である。

に通過できないため、これらの大分子物質は、血漿中の浸透圧形成物質になる。これらの物質が血管内に水を引き留める力は、血漿膠質浸透圧と呼ばれる。ここで、浸透圧較差によって間質液から血管内に水が持続的に入ってきてしまうことはない。これは、毛細血管内の静水圧（心臓の収縮によって生み出される）が水を逆方向に移動させることにより、血漿膠質浸透圧に対抗しているためである。

#### IV. 細胞外液量はナトリウム量に依存している（表1）

細胞外液量がいかにナトリウム量に依存しているかを次に示す。注目すべきことは、ナトリウムを摂取すると、ナトリウム自体は細胞外液にしか分布しないが、浸透圧の影響は体内の水分全体に及ぶということである。

- ①食塩（塩化ナトリウム）のみ（水を飲まずに塩気の多い塩辛やポテトチップスを食べ

表1 食塩のみ、水のみを摂取したときの変化、および等張生理食塩液を投与したときの変化

	食塩（塩化ナトリウム）	水	等張生理食塩液 （水と食塩）
血漿ナトリウム濃度	↑	↓	→
血漿浸透圧	↑	↓	→
細胞外液量	↑	↑	↑
細胞内液量	↓	↑	→
尿中ナトリウム排泄	↑	↑	↑

↑増加 ↓減少 →不変

たときのように)を摂取、②水のみを摂取、③等張液の形で水と食塩(血漿と同等のナトリウム濃度の等張生理食塩液を点滴したときのように)を投与した場合の影響を考えてみよう。

2. ①のように、「水なしで食塩のみ」を摂取した場合は、食塩は消化管から吸収され、過剰のナトリウムは細胞外液に留まり、血漿ナトリウム濃度と血漿浸透圧を増加させる。そして、細胞内外の浸透圧が等しくなるまで、水は細胞内液から細胞外液に移動する。これが「水分を摂取しなくても細胞外液量が増加する」メカニズムである。全体としては、血漿ナトリウム濃度の増加、血漿浸透圧の増加、細胞外液量の増加、細胞内液量の減少が生じる。細胞外液量が増加すると、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が抑制され、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)の分泌が増加することで、尿中ナトリウム排泄が増加する。
3. ②のように、「ナトリウムなしで水のみ」を摂取すると、血漿ナトリウム濃度と血漿浸透圧は、ともに低下する。その結果、過剰な水は、浸透圧差がなくなるまで細胞外から細胞内に入ってくる。全体としては、低ナトリウム血症(血漿ナトリウム濃度低値)、血漿浸透圧の低下、細胞外液量の増加、細胞内液量の増加が生じる。そして細胞外液量の増加により、尿中ナトリウム排泄が増加する。
4. ③のように、「等張生理食塩液」を投与した場合、浸透圧に変化がないため、細胞外液と細胞内液との間の水の移動は起こらない。過剰なナトリウムと水はすべて細胞外液に留まり、その結果、細胞外液量が増加するが、血漿ナトリウム濃度には変化はない。細胞外液量の増加により、尿中ナトリウム排泄が増加する。

## V. 尿中ナトリウム排泄を調整するホルモンなどの各種因子(表2)

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)や脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)など、各種ホルモンによる尿中ナトリウム排泄の調節により、ナトリウム摂取量に変化しても、体液のナトリウムバランスが維持され、全身

表2 尿中ナトリウム排泄を調整するホルモン

	作用	腎臓における作用
アンジオテンシンⅡ・アルドステロン	尿中ナトリウム排泄の抑制	近位尿細管・集合管におけるナトリウム再吸収の増加
心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)	尿中ナトリウム排泄の促進	集合管におけるナトリウム再吸収の抑制、GFRの増加
脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)	尿中ナトリウム排泄の促進	集合管におけるナトリウム再吸収の抑制、GFRの増加
ノルアドレナリン	尿中ナトリウム排泄の抑制	近位尿細管におけるナトリウム再吸収の増加
ドパミン	尿中ナトリウム排泄の促進	近位尿細管におけるナトリウム再吸収の抑制

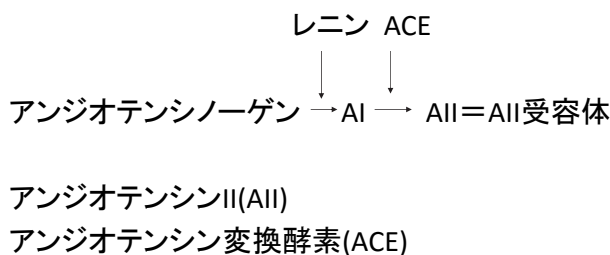
の血圧に重大な変化を生じないようにしている。

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）や脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）とは、ナトリウム排泄に関して、拮抗するシステムとして機能していると考えられる。ナトリウム調節作用を持つホルモンは、他にも数多くある。例えば、ノルアドレナリン（体液量減少によって放出され、近位尿細管におけるナトリウム再吸収を増加させる）のようなナトリウム貯留ホルモン、あるいはドパミン（ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプの活性を低下させ、近位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制する）のようなナトリウム利尿ホルモンなどがある。尿中ナトリウム排泄を調整するホルモンを示す（表2）。

### 1. レニン・アンジオテンシン系（図5）

- レニン・アンジオテンシン系は、全身の血圧、尿中ナトリウム排泄、腎血行動態の調節において重要な働きをしている。レニンは糸球体の輸入細動脈壁の顆粒細胞から分泌される蛋白分解酵素である。
- レニンはアンジオテンシノーゲン（レニン基質）をアンジオテンシン I に分解する。アンジオテンシン I は、さらに、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）によって8つのアミノ酸からなるアンジオテンシン II に変換される。
- 肝臓で主に産生されると考えられていたアンジオテンシノーゲンは、さまざまな細胞や臓器に遺伝子レベルで発現していることが知られるようになった。レニンが存在しない臓器でも、プロレニンが、（プロ）レニン受容体に結合することによって、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン I が作られていると考えられる。
- アンジオテンシン II は、主に肺循環で産生されると考えられていたが、現在では、腎臓、血管内皮細胞、副腎、脳など様々な場所で生成されることがわかってきた。例えば、腎臓の尿細管周囲毛細血管や近位尿細管には、全身の循環系の1,000倍の濃度のアンジオテンシン II があることが知られており、腎臓で生成されたアンジオテンシン II は、腎局所で作用して糸球体濾過量やナトリウム排泄を調節していると考えられている。
- アンジオテンシン II の主な作用として、血管収縮とナトリウム貯留作用がある。アンジオテンシン II は、細動脈を収縮させることで血圧を上昇させる。また、尿細管における

図5 レニン・アンジオテンシン系



ナトリウム再吸収を増大させ、細胞外液量を増加させるが、この反応には少なくとも2つの因子が関与している。すなわち、①アンジオテンシンⅡにより、近位尿細管の輸送能が直接刺激されること、②時間～日単位の長期的な作用として、副腎皮質におけるアルドステロンの合成・分泌を増加させ、集合管でのナトリウム再吸収を増加させること、である。

- アンジオテンシンⅡは、糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR）の調節においても重要な役割を果たしている。アンジオテンシンⅡは、輸出細動脈を収縮させる。同時に、輸入細動脈も収縮させるが、その程度は弱い。輸出細動脈の収縮は、糸球体内圧を上げGFRを増加させる。これは、腎灌流圧（腎動脈圧－腎静脈圧）が低下しているときには、特に重要な役割を果たし、選択的な輸出細動脈の収縮によって糸球体内圧とGFRが保たれる。

#### ■ アルドステロン分泌のコントロール

アルドステロンは、腎臓への作用を通じて体液量やカリウムのバランス調節に重要な役割を果たす。体液量減少や血漿カリウム濃度の上昇は、アルドステロン分泌の主要な刺激となっている。主としてレニン・アンジオテンシン系を介して、体液量がアルドステロン分泌を刺激する。例えば、食塩制限を行うとレニン・アンジオテンシンⅡ・アルドステロンが増加し、近位尿細管と集合管におけるナトリウム再吸収が増加して、尿中ナトリウム排泄が抑制される。カリウムによるアルドステロンの分泌刺激作用は、血漿カリウム濃度が3.5 mEq/Lを超えて上昇すると直線的に増加し、尿中カリウム排泄が増加して、血漿カリウム濃度は低下する。

## 2. 心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic peptide : ANP）

ANPは主に28個のアミノ酸からなるポリペプチドとして血中を循環し、標的細胞の細胞膜上の受容体に結合することにより作用が発揮される。

ANPは主に心房で合成され、体液量増加などによる心房壁の伸展（心房の膨張）が分泌刺激となるが、うっ血性心不全では、心室の心筋細胞からも放出される。ANPの分泌は、高食塩食、うっ血性心不全、あるいは腎不全における塩分貯留など、体液量の増加に伴う容量負荷による心臓の伸展刺激があると増加する。このANP分泌の増加は、可逆性で過剰な体液が除去されると元に戻る。

ANPは主に腎臓や血管に作用してナトリウム利尿（尿中ナトリウム排泄増加）作用、血管拡張作用、降圧作用を示すが、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の作用にも拮抗的に作用する。

ANPには、体液量調節にかかわる2つの重要な作用がある。1つは、直接的に血管を拡張させて全身血圧を下げる作用であり、もう1つは、尿中へのナトリウムや水の排泄を増加させる作用である。ANPによるナトリウム利尿作用は、輸入細動脈を拡張し、輸出細動脈を収縮させることによる糸球体濾過量（GFR）の増加と、集合管でのナトリウム再吸収を

抑制することによる。ANPによるGFRの増加は、著しい体液貯留があつて、さらにANPが高濃度になったときのナトリウム利尿に働くと考えられている。

ANPとレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は、体液量バランスの調節において、拮抗するシステムとして機能している。体液量の欠乏や低食塩食により、レニン分泌は刺激される一方、ANP分泌は抑制される。その結果、生じるアンジオテンシンⅡ・アルドステロンは、ナトリウムを貯留し、全身の血管を収縮させ、全身の血圧の低下を防ぐ。これに対して、ANPの放出は、高食塩食による体液量の増加によって刺激され、ナトリウム排泄を増加させ、全身血管を拡張させる。

### 3. 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP)

ブタ脳より発見されたアミノ酸32個からなるホルモン。主に心室において生合成・分泌される心臓ホルモンである。ナトリウム利尿ペプチド受容体を介して、ANPと同様にナトリウム利尿作用、血管拡張作用、交感神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制作用などを発揮する。

BNPの産生機序は、左室拡張末期壁応力と密接に関連し、うっ血性心不全などの心疾患において増加する。BNPの血中濃度は、心不全の重症度と相関を示すことから、心機能の生化学的検査法として一般に使用されている。

### 4. 圧ナトリウム利尿 (pressure natriuresis)

健常腎では、血圧がわずかに上昇しただけで、尿中のナトリウムと水の排泄が著しく増加する。この現象を圧ナトリウム利尿と呼ぶ。他の尿細管でのナトリウム調節機構と違い、体液量の変化は、直接、心拍出量に影響を与え、全身血圧を変化させるため、圧ナトリウム利尿では、神経あるいはホルモンなどの液性因子による感知システムを必要としない。これらのナトリウム排泄調節機構に異常が生じたときに、これを補うことのできる体液量調節の重要なバックアップシステムが、圧ナトリウム利尿である。

圧ナトリウム利尿の機序には、傍髄質糸球体の輸出細動脈から分岐し、髄質の深部へ向かう直血管（毛細血管）により調節される髄質血流が重要である。髄質血流は自動調節能に乏しく、血圧の上昇に伴い増加する。腎臓は被膜に覆われているので、髄質血流の増加により腎間質圧（尿細管周囲の静水圧）が上昇する結果、近位尿細管および遠位尿細管におけるナトリウム再吸収が抑制され、ナトリウム利尿が生じる。髄質血流を選択的に増加させると、尿中ナトリウム排泄量が増加し、逆に、減少させると、尿中ナトリウム排泄量が減少する。

圧ナトリウム利尿は、ナトリウムの蓄積⇒体液量の増加⇒心拍出量の増加⇒血圧の上昇⇒腎灌注圧の増加⇒圧ナトリウム利尿による尿中ナトリウム排泄の増加、という過程をとる。この機序によって、尿中ナトリウム排泄が直接的に増加することから、慢性腎臓病（CKD）における体液量に依存する高血圧では、ナトリウム量のバランスを維持するために、圧ナトリウム利尿は不可欠のものであると思われる。



圧ナトリウム利尿の潜在的な重要性は、アルドステロンエスケープ現象において示される。アルドステロンと高塩分食を与えられた正常なヒトや動物では、まず、ナトリウム貯留が起こり、循環血漿量が増加して、全身血圧が軽度上昇する。また、カリウム排泄も刺激されて低カリウム血症も生じる。しかし、2～3日経つとナトリウム利尿が働き、循環血漿量は正常に向かう。その結果として、軽度の高血圧と低カリウム血症は持続したままで、ナトリウム摂取量と排泄量が釣り合った状態となる。

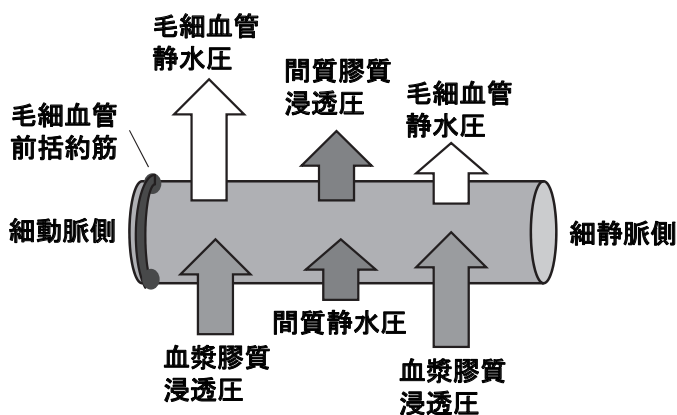
また、片側あるいは両側の腎動脈が著明に狭窄している（狭くなっている）腎血管性高血圧では、ほとんどの症例で治療不応性の重症高血圧を呈するが、これは圧ナトリウム利尿が起こりにくいことで説明される。腎動脈に著明な狭窄をきたすと、腎臓の灌流圧が低下し、まず、レニン分泌が増加し、それによってアンジオテンシンⅡが生成されて、血圧が上昇する。両側の腎動脈が狭窄している場合は、血圧上昇が腎臓に伝わらないため、圧ナトリウム利尿が起こりにくく、高度な高血圧になりやすい。腎動脈の狭窄が片側であっても、狭窄側の腎臓からのレニン分泌が促進され、アンジオテンシンⅡの生成が増加し、対側の血管を収縮させるので、非狭窄側でも圧ナトリウム利尿は生じにくい。

## VI. 浮腫の形成（図6、図7）

健康な人の皮膚は、弾力性に富んでいて、親指の腹で皮膚を押して凹みを作っても、指を離せば元の張りのある皮膚に戻る。これに対して、浮腫（edema）の患者の皮膚は、指を離しても凹みはしばらく元に戻らない。浮腫の形成において、腎臓は中心的な役割を担っている。

浮腫は、「間質液量の増加によって引き起こされた触知可能な腫脹」と定義される。間質

図6 毛細血管腔と間質との間の水分の移動を支配する血行力学的因子

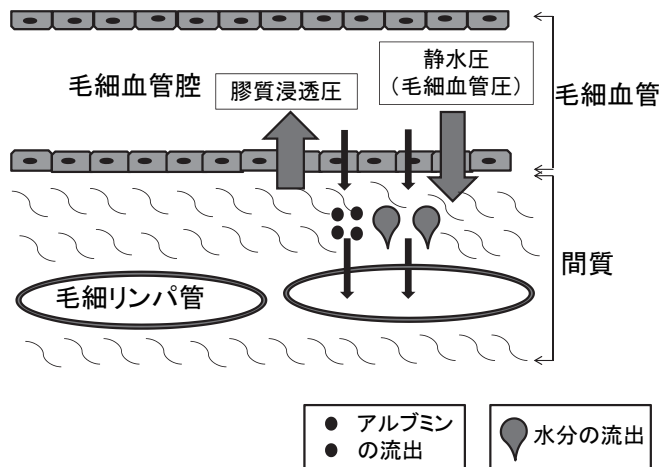


\* 矢印は水分の移動方向を示す

- ・ 毛細血管静水圧の上昇、血漿膠質浸透圧の低下（血漿アルブミン濃度の低下）や間質の膠質浸透圧の上昇により、水分が毛細血管外に出て、浮腫形成に傾く。
- ・ 一方、間質の静水圧の上昇、リンパ管による水分除去の増加により、浮腫が減弱する。



図7 リンパ管による血管から流出した水分・アルブミンの回収



- ・ 浮腫は、血管内の体液を維持する力の関係が乱れたときに生じる。この「力」には毛細血管および間質における静水圧と膠質浸透圧がある。
- ・ 血管外に流出した血漿（血液の液体成分）は、間質液となり、リンパ管の中に入り、全身循環に戻ってくる。
- ・ アルブミンは、毛細血管壁を通じて間質へ透過するが、リンパ管を介して全身循環に戻ってくる。
- ・ 毛細血管静水圧の上昇、血漿膠質浸透圧の低下（血漿アルブミン濃度の低下）、間質の膠質浸透圧の上昇により浮腫が形成される。
- ・ 一方、間質の静水圧が上昇すると、浮腫が減弱する。

液の増加は浮腫となってあらわれる。

浮腫が形成される原因としては、①血管腔から間質への水分の移動を促す毛細血管の血行力学的変化（毛細血管静水圧の増加、膠質浸透圧の低下、血管の透過性亢進など）、②ナトリウムの過剰摂取あるいは、腎臓からのナトリウムの排泄低下の結果として、細胞外液量が増加する、などがあげられる（表3）。

ここで用語について述べる。膠質浸透圧（colloid-osmotic pressureまたはoncotic pressure）とは、蛋白質などの大きな分子により形成される浸透圧をいう。低アルブミン血症が高度（血漿アルブミン濃度が2.0 g/dL未満）の場合には、膠質浸透圧が低下し、浮腫の形成に寄与する。

臨床的に浮腫と診断されるまでに、間質には少なくとも3L程度の過剰な液体が貯留する。健常成人の血漿量は、3L程度であるから、浮腫の由来が血漿からのみとしたならば、生命を脅かすような血液濃縮やショックをきたすことになる。このような重篤な合併症が起きないのは、腎臓においてナトリウムと水を再吸収し血漿量を維持しているからである。毛細血管静水圧（毛細血管圧）の上昇のために、血管腔から間質への水分の移動が増加した場合、続いて起こる血漿量の減少によって組織灌流が減り、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系および交感神経系が活性化される。これらのメカニズムにより、さらなるナト

表3 浮腫の主な原因

1. 毛細血管静水圧の上昇
  - (a) 腎臓におけるナトリウム貯留による血漿量の増加  
うっ血性心不全、慢性腎臓病 (CKD)、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、エストロゲンなどの薬物
  - (b) 静脈系の閉塞  
肝硬変における腹水、急性肺水腫、局所的な静脈閉塞
2. 血漿膠質浸透圧の低下
  - (a) ネフローゼ症候群や消化管疾患による蛋白喪失
  - (b) 肝硬変や栄養不良によるアルブミン合成の低下
3. 毛細血管透過性の亢進  
アレルギー反応、敗血症・炎症、熱傷・外傷
4. リンパ管の閉塞  
悪性腫瘍によるリンパ節腫大、乳房切除後、悪性腫瘍による腹水
5. 間質膠質浸透圧の上昇  
粘液水腫（高度に進行した甲状腺機能低下症に続発する）では、間質に過剰に蓄積したムコ多糖類に血管由来の蛋白が結合する

リウムと水の排泄が制限される。貯留した水分の一部は血管腔にとどまり、血漿量と組織灌流を正常に戻そうとする。しかし、もともとの血管内圧の上昇によって、貯留した水分の大半は間質に移行し、浮腫が出現する。結局のところ、血漿量をほぼ正常レベルに維持しつつも、細胞外液量の著明な増加が浮腫という形であらわれる。循環血漿量は確保され、組織を灌流する血漿量は回復するが、細胞外液量は必要以上に増加しており、浮腫が形成される。

静水圧 (hydrostatic pressure) は、心臓のポンプ作用によって生じる。大動脈における平均動脈圧 (血圧) は95mmHg程度であるが、末梢毛細血管では40mmHgにまで低下し、毛細血管静脈側では15mmHgになっている。

この毛細血管静水圧は、動脈圧の変化を比較的受けにくい。これは、動脈圧が変化しても、毛細血管前括約筋が毛細血管の静水圧の変動を調節しているからである。これを自動調節能 (autoregulation) という。例えば、動脈圧が上昇すると毛細血管前括約筋が収縮して、毛細血管の血行動態に大きな変化が起きないようにするため、高血圧患者は血圧が高くても、通常、毛細血管からの水分の流出は増加せず、浮腫が生じない。これに対して、毛細血管の静脈側では、このような調節を受けていないため、静脈血のうっ滞などによる静脈圧の上昇は、逆行性に毛細血管静水圧を上昇させ、間質から毛細血管静脈側に移動する水分量 (溶液量) が低下するので、しばしば、浮腫が発生する。

## VII. 浮腫の病態生理

1. 浮腫の形成には、次の2つの基本的なステップがある。

- (1) 局所因子として、毛細血管腔から間質への水分の移動を促す毛細血管の血行力学的変化
- (2) 全身因子として、食事中的ナトリウムと水の腎臓での貯留と、それに伴う細胞外液の増加

## 2. 浮腫が形成される過程を示す。

毛細血管静水圧の上昇⇒血管腔から間質への水分移動の増加⇒血漿量の減少⇒組織灌流の減少⇒レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、交感神経系、その他のナトリウム貯留因子の活性化⇒さらなる腎臓でのナトリウム・水の排泄制限⇒貯留した水分の血管腔から間質への移動⇒間質液量の著明な増加⇒浮腫

## 3. 毛細血管の血行力学

血管腔と間質との間の水分の移動量は、Starlingの法則によって、毛細血管と間質の静水圧の差、血液と間質の膠質浸透圧の差、そして毛細血管壁の透過性・有効表面積などによって決定される。

例えば、毛細血管腔から間質への水分の移動を促す主要因としては、血漿アルブミン濃度の低下、すなわち血漿膠質浸透圧の低下と、毛細血管の静水圧の上昇がある。ここで、毛細血管と間質の膠質浸透圧は、主にアルブミンによって決定される。これらに加えて、間質への水分貯留の程度は、リンパ管による水分の除去の程度によっても影響される。アルブミンは毛細血管壁を通じて間質へ透過するが、リンパ管を介して全身循環に戻ってくる。

## 4. 各種疾患での浮腫形成の病態生理

### (1) 糸球体腎疾患

一般的に、腎臓病にみられる浮腫は、腎臓で食事中的ナトリウムを適切に排泄できないことによって引き起こされる体液量過剰によるとされる。浮腫につながる腎臓でのナトリウム排泄の一次性の障害は、進行した腎不全、急性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群などのような糸球体疾患に生じうる。このような糸球体疾患では、糸球体濾過量（GFR）が低下し、濾過されるナトリウムが減少することもあるが、ナトリウム貯留が起こる主な原因は、集合管におけるナトリウム再吸収増加である。

### (2) ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は、高分子の蛋白質の糸球体透過性亢進による高度の蛋白尿（健常者の150 mg/日以下に対して、3.5 g/日以上）の蛋白排泄、低アルブミン血症、浮腫などの一連の異常がみられる糸球体疾患である。ネフローゼ症候群では、低アルブミン血症によって膠質浸透圧の低下が起こるが、これが原因で浮腫をきたすのは、血清アルブミン値が高度に低下（2 g/dL以下）した場合であると考えられている。

現在では、ネフローゼ症候群における浮腫の主因は、低アルブミン血症による血管内腔のunderfilling（血管外への水分移動により、血管内腔が水分不足となっている状態）より、腎臓での一次性的ナトリウム貯留によるoverfilling（血管内腔が水分過剰となっている状態）であると考えられている。その根拠となる知見として、①急激に発症し、通常、ステロイド治療が奏功する微小変化型ネフローゼ症候群において、血漿の膠質浸透圧と間質の膠質浸透圧の関係をみると、血漿アルブミン濃度が低下している時期でも、寛解に入って改善してい

る時期でも、間質の膠質浸透圧は、血漿の膠質浸透圧と並行して変化しており、毛細血管を隔てた膠質浸透圧較差はほとんどないことから、低アルブミン血症だけでは浮腫の原因を説明できないこと、②微小変化型ネフローゼ症候群で、ステロイド治療によって糸球体透過性亢進が改善されると、血漿アルブミン濃度が上昇を示す前に、ナトリウム排泄がかなり増加し、浮腫の改善もみられること、などがあげられる。したがって、低アルブミン血症よりもむしろ腎疾患自体が一次性的ナトリウム貯留を引き起こしている可能性が高い。

### (3) 心不全

慢性心不全でのナトリウム・水の貯留は、心拍出量の低下に基づくナトリウム貯留性の神経液性因子の活性化によるものである。その過程を示す。

心筋の機能低下⇒心拍出量の低下⇒全身血圧の低下⇒組織還流の低下⇒レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系、その他のナトリウム貯留因子の活性化⇒ナトリウム貯留による細胞外液量の増加

また、心筋梗塞や虚血による急性肺水腫では、左室機能の急激な低下が左室拡張終期圧の上昇をもたらす。この圧の上昇は、左心房や肺静脈を通じて後向きに肺の毛細血管に伝えられ、肺水腫（一種の静脈閉塞）が生じる。

右心不全では、静脈還流圧の上昇も加わって、大静脈系の圧亢進による浮腫形成（高度になると腹水や胸水もみられる）を起こす。

### (4) 肝硬変

肝硬変では、しばしば、腹水や末梢浮腫を生じる。肝硬変における最初の血行動態の変化は、血管拡張物質の分泌に伴う腹腔内臓器の血管拡張である。それに引き続く、全身血管抵抗の低下（血圧の低下）および体液量減少に反応して、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系が活性化され、尿中ナトリウム排泄が低下し、ナトリウムと水の貯留を引き起こす。多発性の動静脈瘻（皮膚のくも状血管腫など）によるシャントの形成も、糸球体を含む毛細血管循環に到達する血流量の低下に関与していると思われる。また、肝硬変では、一般的に、心拍出量は増加しているが、末期には低下する（cirrhotic cardiomyopathy）。

肝硬変では、腎臓でのナトリウムと水の貯留による血漿量の増加に加えて、肝線維症によって生じる肝類洞後の閉塞によって肝類洞圧が選択的に上昇し、過剰となった体液が肝類洞から肝被膜を通して腹膜に移動し、腹水として貯留するようになる。

難治性の腹水を伴う肝硬変患者に生じ、腎機能が低下（アルブミンを使用しても改善しない）して、きわめて予後不良の経過をとる肝腎症候群では、循環血流量が減少している上に、腹腔内臓器の血管が拡張し、腎血流量はさらに減少する。このような肝腎症候群に対して、血管収縮薬（腹腔血管を収縮させ、腎血流量を増加させる）+アルブミンによる治療が、予後を改善することが示されている。

## VIII. 尿細管における一次性能動輸送と二次性能動輸送

一次性能動輸送と二次性能動輸送について述べる。

1. アデノシントリホスファターゼ (adenosine triphosphatase : ATPase) は、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) の加水分解酵素の総称である。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ は、ATPを加水分解してエネルギーを放出する。反応式は
$$\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{リン酸} + \text{エネルギー}$$
2.  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ は、ATP 1分子を分解するときに放出されるエネルギー（水解エネルギー）により、3個のナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) と2個のカリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) が交換される。このような直接的に、ATPを消費する輸送を一次性能動輸送と呼ぶ。この能動輸送により濃度差や電位差と逆行する輸送が可能となる。
3. 「濃度差」と「電位差」の総和が、イオンの移動をもたらす駆動力となる。これを電気化学ポテンシャル勾配と呼ぶ。
4. 二次性能動輸送は、一次性能動輸送により形成された電気化学ポテンシャル勾配を利用する輸送である。ナトリウム－グルコース（ブドウ糖）共輸送体やナトリウム－リン酸共輸送体などによる再吸収は、一次性能動輸送の結果生じた $\text{Na}^+$ の電気化学ポテンシャル勾配を利用して行う二次性能動輸送である。

## IX. 尿細管におけるナトリウム再吸収

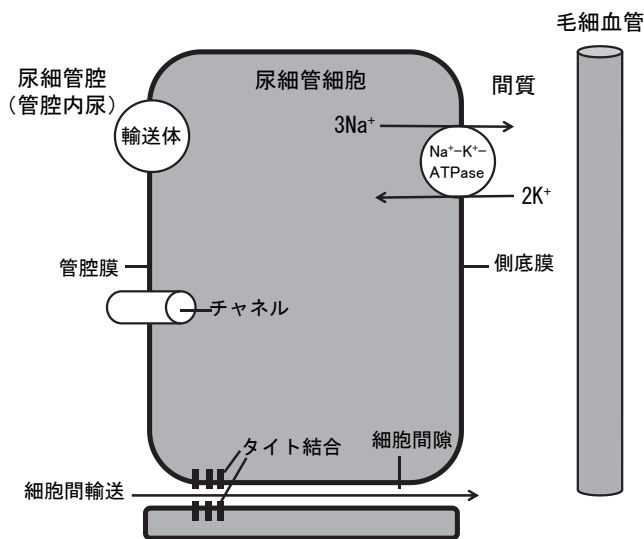
はじめに、イオンについて説明する。原子は、負荷電の（マイナスの電気を持つ）電子を放出したり、取り入れたりして、電荷している（電気を帯びた）原子となることがある。この電荷している原子がイオンである。そのうちプラスの電気を帯びた原子を「陽イオン（カチオン）」、マイナスの電気を帯びた原子を「陰イオン（アニオン）」という。イオンになることは、原子の理想の状態なので、ナトリウム原子は電子を1個放出して、プラスの電気を帯びた陽イオン ( $\text{Na}^+$ ) になる。また、塩素原子は電子を1個取り入れて、マイナスの電気を帯びた陰イオン ( $\text{Cl}^-$ ) になる。ここで、水に溶かすとイオンになる物質を電解質 (electrolyte) という。電解質は電気を通すことができる。

ナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) は、主要な細胞外の陽イオン（細胞外液中の陽イオンの約90%を占める）である。 $\text{Na}^+$ は神経インパルス（神経細胞の軸索に沿って伝導する電気信号である活動電位action potential）の伝導に必要で、また、体液バランスの維持を行っている。

糸球体で濾過された $\text{Na}^+$ は、尿細管腔から尿細管周囲の毛細血管へ2つの段階を経て再吸収される。①はじめに、 $\text{Na}^+$ が尿細管腔から管腔膜（管腔側膜、あるいは頂側膜とも呼ばれる）を通して細胞へ移動する。ここで、管腔膜は尿細管腔側にある尿細管の細胞膜である。②次に、 $\text{Na}^+$ が細胞から側底膜（血管側にある細胞膜）を通して間質や毛細血管に移動する（図8）。



図8 尿細管における溶質輸送の経細胞経路と細胞間経路



- ・ 尿細管における物質（溶質）輸送には、尿細管細胞を経由する経細胞経路（transcellular pathway）と、細胞間隙を通る細胞間経路 [paracellular (intercellular) pathway] がある。
- ・ 細胞間輸送の場合、イオン選択性をもつタイト結合（tight junction）を経由して、細胞外液スペース（間質）に物質が移動する。

$\text{Na}^+$ は細胞膜を自由に通過することはできないため、 $\text{Na}^+$ を再吸収するためには輸送体やチャンネルが必要となる。例えば、 $\text{Na}^+$ の細胞外への能動輸送には、側底膜にある $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ポンプが関わっており、3個のナトリウムイオン（ $\text{Na}^+$ ）を細胞外へ汲み出し、2個のカリウムイオン（ $\text{K}^+$ ）を細胞内へ取り入れる。この $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ポンプの働きで、細胞内の $\text{Na}^+$ 濃度が低いレベルに保たれ（ $\text{Na}^+$ 濃度は細胞外液では140mEq/Lであるのに対して、細胞内では10～30mEq/Lである）、また、細胞内の陽イオンが放出されることで、細胞内が電氣的に陰性となっている（通常、細胞内は-60mVの負電位に維持されている）。そのため、管腔膜を通して細胞内に $\text{Na}^+$ が流入するのに適した電気化学ポテンシャル勾配がつけられている。

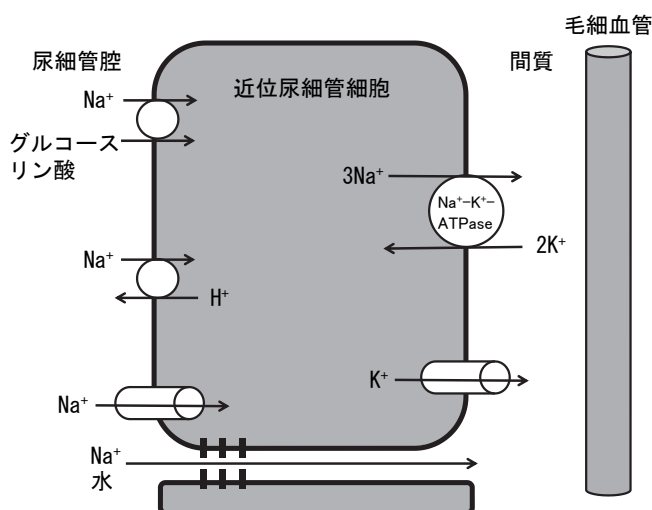
#### 1. 近位尿細管におけるナトリウム再吸収（図9）

近位尿細管では、濾過された $\text{Na}^+$ の55～60%が再吸収される。次のようなメカニズムで $\text{Na}^+$ は再吸収される。

- ① 異なった物質とともに再吸収される。他の物質を同時に同じ方向に輸送体を介して輸送する過程を共輸送（cotransport）という。例えば、 $\text{Na}^+$ -グルコース共輸送体、 $\text{Na}^+$ -リン酸共輸送体などがあげられる。
- ② 異なった物質を分泌する。例えば、 $\text{Na}^+-\text{H}^+$ 交換共輸送体は、 $\text{Na}^+$ 再吸収と $\text{H}^+$ （水素イ



図9 近位尿細管におけるナトリウム再吸収



- ・ 濾過された $\text{Na}^+$ は、 $\text{Na}^+$ -グルコース共輸送体や $\text{Na}^+$ -リン酸共輸送体、 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ 交換共輸送体、選択的 $\text{Na}^+$ チャネルなどを通じて、尿細管腔から細胞内へ入る。
- ・ 細胞内に入った $\text{Na}^+$ は、側底膜にある $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPaseポンプによって血液中に輸送される。

オン) 分泌を引き起こす。

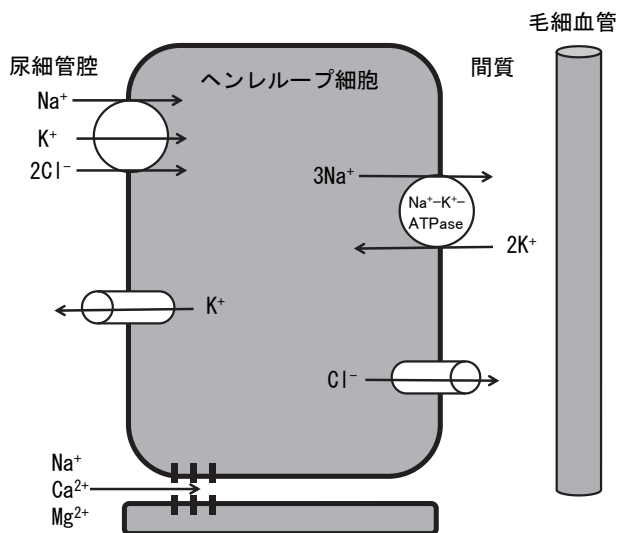
- ③ 選択的ナトリウムチャネルを通じて、 $\text{Na}^+$ は管腔膜から細胞内へ入る。
- ④ 細胞内に入った $\text{Na}^+$ は、続いて、側底膜に存在する $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPaseポンプによって全身の体循環に戻される。
- ⑤ 近位尿細管では、糸球体濾過液の約2/3が再吸収されているが、近位尿細管終端部の管腔内尿の浸透圧は、起始部にほぼ等しい（血漿浸透圧に比べほぼ等張である）。これは、近位尿細管の細胞膜は、管腔膜、側底膜ともに水チャネル（AQP1）が大量に発現しており、かつ、細胞間隙の水透過性が高いためであり、イオン・有機溶質輸送に伴って形成される浸透圧差（管腔内尿に比べ間質液の浸透圧が高い）に従って水が直ちに移動する（再吸収される）ためである。

## 2. ヘンレループの太い上行脚におけるナトリウム再吸収（図10）

糸球体で濾過された $\text{Na}^+$ と塩化物（クロライド）イオン（ $\text{Cl}^-$ ）のうち35～40%は、ヘンレループの太い上行脚で再吸収される。ヘンレループでは、水に比べて多くの $\text{Na}^+$ が再吸収される。これは近位尿細管には存在しているアクアポリン（水チャネル）が上行脚では欠落しているため、上行脚の管腔膜には水に対する透過性がないことによる。ヘンレループの太い上行脚における $\text{Na}^+$ ・ $\text{Cl}^-$ 輸送のメカニズムを以下に示す。

濾過された $\text{Na}^+$ と $\text{Cl}^-$ は、管腔膜に存在する $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ 共輸送体（NKCC2）によって

図10 ヘンレループの太い上行脚でのナトリウム再吸収



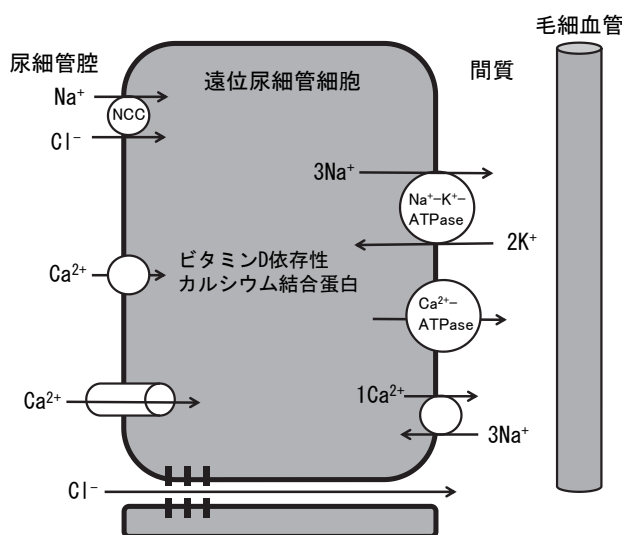
- ・ 濾過された $\text{Na}^+$ と $\text{Cl}^-$ は、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体（NKCC2）によって細胞内に入る。細胞内に取り込まれた $\text{Na}^+$ は、側底膜にある $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ポンプによって血液中に輸送され、細胞内の $\text{Na}^+$ 濃度は低く保たれている。 $\text{Cl}^-$ は側底膜の $\text{Cl}^-$ チャネルを通して細胞外へ出ていく。
- ・  $\text{K}^+$ は管腔からも間質からも細胞内に能動輸送され、細胞内 $\text{K}^+$ 濃度は非生理的な高濃度となるために、濃度勾配に従って管腔内に $\text{K}^+$ が流出する。この管腔内の陽性荷電が $\text{Ca}^{2+}$ や $\text{Mg}^{2+}$ の再吸収の駆動力となる。
- ・ フロセミドに代表されるループ利尿薬は、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体の $\text{Cl}^-$ 結合部位に競合的に結合することによって塩化ナトリウム（ $\text{NaCl}$ ）再吸収を阻害する。

細胞内に入る。ここで、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送のエネルギーは、細胞内へ向けての $\text{Na}^+$ 勾配による。取り込まれた $\text{Na}^+$ は、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ ポンプの働きによって血管側に汲み出され、細胞内の $\text{Na}^+$ 濃度は低く保たれている。 $\text{Cl}^-$ は側底膜 $\text{Cl}^-$ チャネルを通して細胞外へ出ていく。

一方、 $\text{K}^+$ は尿細管腔からも血管側の間質からも細胞内に取り込まれるため、細胞内 $\text{K}^+$ は高濃度となるが、管腔膜 $\text{K}^+$ チャネルを通じて管腔内へ戻る [カリウムのリサイクル（再循環）]。このため管腔内は電氣的に陽性になる。この $\text{K}^+$ のリサイクルによってつくり出される管腔内の陽性電位（正電位）と細胞間経路の高いイオン透過性により、多くの陽イオン（ $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ ）は、細胞間経路を拡散して再吸収される。

フロセミドに代表されるループ利尿薬は、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体の $\text{Cl}^-$ 結合部位に競合的に結合することによって、塩化ナトリウム（ $\text{NaCl}$ ）再吸収を阻害する薬物である。また、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体を抑制するとカリウムの再循環も阻害され、管腔内の陽性電位が減少するため、二価陽イオンの再吸収も減少する。その結果、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ の排泄が著しく高まり、ループ利尿薬の副作用として、低カルシウム血症・低マグネシウム血症が起こる。

図11 遠位尿細管におけるナトリウム・カルシウム再吸収



- ・ 遠位尿細管では、Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体（NCC）がNa<sup>+</sup>輸送の主要なメカニズムである。
- ・ 副甲状腺ホルモン（PTH）により調節される再吸収機構により、カルシウムが管腔から細胞内へ流入する。

### 3. 遠位尿細管におけるナトリウムの再吸収（図11）

遠位尿細管では、Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体（NCC）が主要な塩化ナトリウム（NaCl）輸送体であり、濾過されたNaClの5～8%が再吸収される（尿細管腔より能動輸送）。サイアザイド系利尿薬（thiazide diuretic）は、遠位尿細管において、Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体を阻害することにより、Na<sup>+</sup>の排泄を促進する。遠位尿細管では、ヘンレループの上行脚に引き続き水の透過性が低いため、塩化ナトリウムの再吸収に伴い管腔内尿の塩化ナトリウム濃度が低下する。

ヘンレループや遠位尿細管での塩化ナトリウムの再吸収を低下させるのは、Cl<sup>-</sup>濃度の低下であり、以下の2つの作用を介して塩化ナトリウムの輸送が抑制される。

- （1）Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体の活性は、管腔内尿のCl<sup>-</sup>濃度によって規定され、Cl<sup>-</sup>濃度の低下によって細胞内に取り込まれる塩化ナトリウム量は減少する。
- （2）管腔内尿の濃度低下によって、Na<sup>+</sup>やCl<sup>-</sup>がタイト結合（tight junction）を通して逆流するのに好都合な濃度勾配が形成される。細胞内へのNa<sup>+</sup>取り込み量と逆流量が等しくなると再吸収は止まる。

ループ利尿薬の服用によって遠位尿細管に、より多くの尿細管腔液が運ばれた場合、より多量の塩化ナトリウムが再吸収される。この作用によってループ利尿薬によるナトリウム排泄の増加は抑制されるが、サイアザイド系利尿薬によって遠位尿細管におけるNa<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送を阻害すると、ループ利尿薬による尿中ナトリウム排泄は著しく増加する。

#### 4. 遠位尿細管におけるカルシウム輸送（図11）

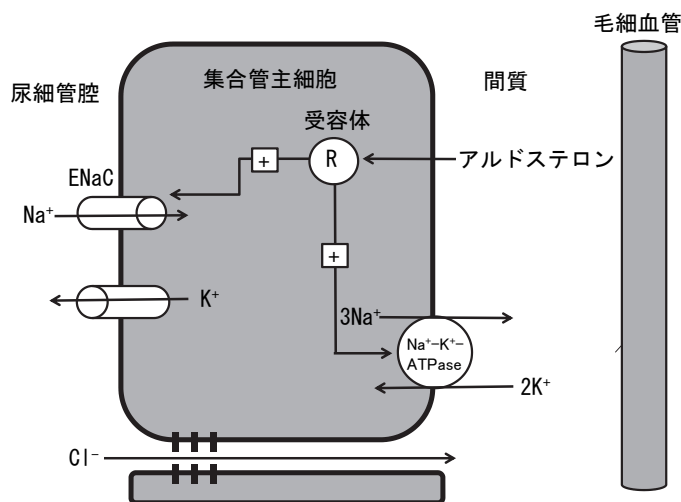
遠位尿細管では、最も活発に尿中カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 排泄の調節が行われている。特に、 $\text{Ca}^{2+}$ の欠乏や過剰に反応して、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) によって調節されているという点で重要である。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ によって電氣的に負である細胞内環境が維持されるため、 $\text{Ca}^{2+}$ は管腔膜のカルシウムチャネルとビタミンD依存的カルシウム結合蛋白を介して細胞内へ移動する。側底膜における $\text{Ca}^{2+}$ 再吸収は、主に、ナトリウム-カルシウム交換体 ( $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  exchanger) である  $3\text{Na}^+ - 1\text{Ca}^{2+}$ 交換体を介して行われる。この交換体では、内向きに流入する $\text{Na}^+$ 濃度勾配が $\text{Ca}^{2+}$ 再吸収に用いられる。 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ を通じて再吸収される $\text{Ca}^{2+}$ もある。

#### 5. 集合管におけるナトリウム再吸収（図12）

集合管は濾過された $\text{Na}^+$ の最後の2～3%を再吸収することによって、 $\text{Na}^+$ 排泄の最終的な調節を行っている。皮質集合管の主細胞と髄質内層集合管の細胞は、 $\text{Na}^+$ と水の再吸収、 $\text{K}^+$ の分泌に重要な役割を果たしている。

集合管における $\text{Na}^+$ の再吸収は、主細胞管腔膜の選択的ナトリウムチャネル（輸送体ではなく）を通して行われる。この $\text{Na}^+$ 流入路は、アミロライド感受性の上皮性  $\text{Na}^+$ チャネル (ENaC) であり、ENaCを介する $\text{Na}^+$ 輸送は、アルドステロンによって促進される。この $\text{Cl}^-$ を伴わない $\text{Na}^+$ の輸送は、管腔側が負の電氣的勾配をつくり、タイト結合での $\text{Cl}^-$ 再吸収と選択的Kチャネルを通しての $\text{K}^+$ 分泌を促進する。

図12 皮質集合管におけるナトリウム再吸収



- ・ 集合管における $\text{Na}^+$ の再吸収は、主細胞管腔膜の選択的ナトリウムチャネルを通して行われる。
- ・ 上皮性  $\text{Na}^+$ チャネル (ENaC) を介する $\text{Na}^+$ 輸送は、アルドステロンによって促進される。
- ・ この $\text{Cl}^-$ を伴わない $\text{Na}^+$ の輸送は、管腔側が負の電氣的勾配をつくり、タイト結合での $\text{Cl}^-$ 再吸収と選択的Kチャネルを通しての $\text{K}^+$ 分泌を促進する。

開口しているNaチャネルの数は、アルドステロンや心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) などの影響を受ける。アルドステロンは細胞内受容体に結合し、開口しているNaチャネルの数を増加させることによって、 $\text{Na}^+$ 再吸収を促進する。一方、ANPは開口しているNaチャネルの数を減少させることによって、 $\text{Na}^+$ 再吸収を減少させる。

腎臓からK排泄が増加するのは、アルドステロンによって、①管腔膜のNaチャネルが開くとともに、②側底膜の $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性が増加する ( $\text{Na}^+$ が細胞外へ汲み出され、細胞内へ取り込まれる $\text{K}^+$ が増加して、細胞内の $\text{K}^+$ 貯留が増加する) ととき、利尿薬などによって集合管へのNaの流入が増加したときである。腎臓からの大量のK排泄は、アルドステロンとNa流入の増加の両方が存在するときに生じる。

## 6. 先天性尿細管疾患

### ■ バーター (Bartter) 症候群

バーター症候群は、腎臓からのNaCl喪失を病態とする先天性疾患である。低カリウム血症、代謝性アルカローシス、高カルシウム尿症、腎石灰化を主徴とする先天性尿細管疾患であり、その病態はヘンレループの太い上行脚でのNaCl再吸収不全である。患者家系の遺伝子解析の検索の結果、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体 (NKCC2)、 $\text{K}^+$ チャネル、 $\text{Cl}^-$ チャネルに対応する異なる遺伝子の変異が発見されている。

バーター症候群では、ヘンレループの太い上行脚でのNaCl再吸収障害により細胞外液量が低下し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化され、皮質集合管細胞における $\text{Na}^+$ の再吸収および $\text{K}^+$ 、 $\text{H}^+$ の分泌が促進され、結果として、低カリウム血症、代謝性アルカローシスを呈する。またカルシウムの再吸収も阻害されるため高カルシウム尿症を示し、腎石灰化をきたす。 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体は、ループ利尿薬の作用部位でもあり、その副作用と病態がバーター症候群と類似する。

### ■ ギッテルマン (Gitelman) 症候群

ギッテルマン症候群は、遠位尿細管における $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ 共輸送体 (NCC) の機能異常に起因する先天性疾患である。従来、遺伝形式は常染色体劣性遺伝とされてきたが、最近では、常染色体優性遺伝のものも報告されている。つまり、NCCの変異がホモ (同形) 接合体 (homozygote) になっている症例だけでなく、ヘテロ (異形) 接合体 (heterozygote) になっている症例も報告されている (両親からもらう、形質を支配する特定の遺伝子が同じ場合をホモ、異なる場合をヘテロという)。このため、NCCの機能低下 (loss of function) や、変異遺伝子により作られる病的な変異蛋白が正常蛋白の機能を抑制するdominant negative効果の可能性も示唆されている。

NCC障害により $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、の再吸収が抑制 (尿細管細胞内の $\text{Na}^+$ 濃度が低下) される一方、 $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の機能が促進され、 $\text{Na}^+$ を尿細管細胞内に流入させると同時に、 $\text{Ca}^{2+}$ の再吸収は促進される。低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低マグネシウ

ム血症、低カルシウム尿症を呈する。遠位尿細管での糸球体濾過されたナトリウムの再吸収率は、5～8%と少ないため症状は軽度であり、成人以降に診断されることが多い。また、NCCはサイアザイド系利尿薬の作用部位でもあり、その副作用と病態が類似する。

#### ■ リドル (Liddle) 症候群

リドル症候群は、集合管における $\text{Na}^+$ チャネルの機能亢進に起因する先天性疾患（常染色体優性遺伝）であり、ナトリウム再吸収亢進から重篤な高血圧が若年から発症する。アルドステロンが過剰のような臨床像（高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシス）を示すが、体液量の増加に伴い血中アルドステロン濃度は低値である。集合管におけるENaC（上皮性 $\text{Na}^+$ チャネル）の遺伝子異常により、ナトリウム再吸収が亢進するが、この異常はスピロラクトンのようなアルドステロンの受容体拮抗薬では軽快せず、ENaCの阻害薬であるアミロライドやトリウムテレンで改善する。ENaCは細胞内で合成された後、管腔側に発現し、その後、細胞質内に取り込まれて不活性化される。しかし、遺伝子変異によって、ENaCが管腔側にとどまるためチャネル活性が持続する。集合管はネフロン最終部分に位置するので、ここでの微妙な機能異常は、明確な臨床症状となって現れる。リドル症候群は、その好例である。

### X. 利尿薬（表4、図13）

利尿薬は、ナトリウムと水の排泄増加によって、体液貯留（浮腫）を改善させる。慢性腎臓病（CKD）では、ネフローゼ症候群などの浮腫の改善、腎機能低下に伴う体液量の増加や血圧の上昇の軽減を目的として使用される。

主な利尿薬には、ループ利尿薬（loop diuretic）、サイアザイド系利尿薬（thiazide diuretic）、カリウム保持性利尿薬（potassium-sparing diuretic）がある。これらの利尿薬は、それぞれ異なるネフロン分画（尿細管部位）で、尿細管腔から管腔膜を通じて尿細管細胞へのナトリウムの移動を低下させ、ナトリウム再吸収を阻害する。

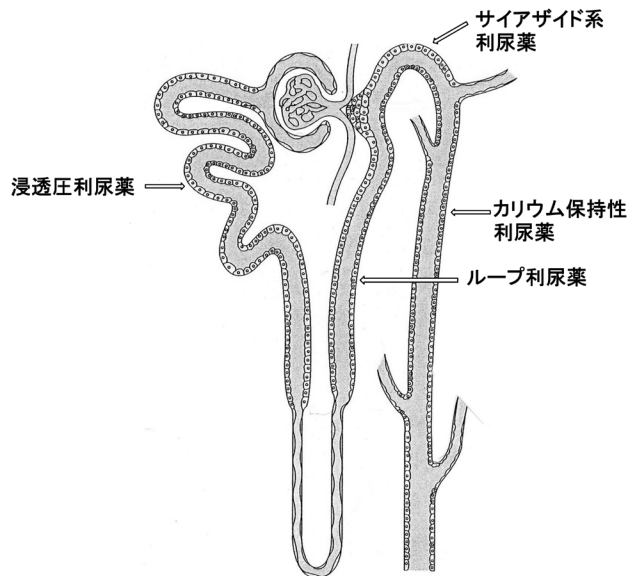
■ ループ利尿薬：フロセミド（ラシックス®）、ブメタニド（ルネトロン®）、トラセミド

表4 日常よく使用される利尿薬の特徴

種類	作用を受けるネフロン分画	阻害される部位	濾過されたNaに対するNa排泄率	主な副作用
ループ利尿薬	ヘンレループの太い上行脚	管腔膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体の $\text{Cl}^-$ 結合部位に競合	35～40%	低K血症、低Na血症、低Mg血症、高尿酸血症
サイアザイド系利尿薬	遠位尿細管	管腔膜 $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ 共輸送体の $\text{Cl}^-$ 結合部位に競合	5～8%	低K血症、低Na血症、低Mg血症、高尿酸血症
カリウム保持性利尿薬	集合管	管腔側のNaチャネル閉鎖	2～3%	高K血症
水利尿薬（トルバプタン）	集合管	集合管主細胞のバソプレシン $\text{V}_2$ 受容体を阻害	Na排泄量は増加しない	高Na血症、高K血症



図13 利尿薬の作用部位



(ルブラック®) など

- サイアザイド系利尿薬：ヒドロクロチアジド（ダイクロライド®）、トリクロルメチアジド（フルイトラン®）、ベンチルヒドロクロチアジド（ベハイド®）など
- カリウム保持性利尿薬：スピロラクトン（アルダクトンA®）、エプレレノン（セララ®）、トリウムテレン（トリテレン®）など
- その他に、炭酸脱水素酵素抑制薬（アセタゾラミド）、浸透圧利尿薬（D-マンニトール）、水利尿薬（トルバプタン）などの利尿薬がある。

#### 1. 利尿薬の作用機序と効果

健常者では、糸球体で濾過されたナトリウムの99%以上は、尿細管で再吸収される。55～60%は近位尿細管、35～40%はヘンレループの太い上行脚、5～8%は遠位尿細管、2～4%は集合管でナトリウムが再吸収される。ループ利尿薬がサイアザイド系利尿薬やカリウム保持性利尿薬よりも強力なのは、作用部位であるヘンレループにおけるナトリウムの再吸収量が多いためである。糸球体濾過量（GFR）が30mL/分未満の腎機能低下例では、サイアザイド系利尿薬は有効ではなく、ループ利尿薬がよく用いられる。

- ループ利尿薬は、ヘンレループの太い上行脚において、管腔膜に存在する $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体（NKCC2）の $\text{Cl}^-$ 結合部位に競合することによって、塩化ナトリウムの再吸収を抑制する。
- サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管において、管腔膜に存在する $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 共輸送体（NCC）の $\text{Cl}^-$ 結合部位に競合することによって、塩化ナトリウムの再吸収を抑制する。
- 利尿薬はそれぞれ特定の尿細管の部位に作用して利尿効果を発現する。一般的に、ナト

リウム再吸収の割合の多い部位に作用する利尿薬ほど利尿効果が高い。最も効果が高いのは、ループ利尿薬であり、次いでサイアザイド系利尿薬である。

- 多くの利尿薬は、管腔側からナトリウム輸送体を阻害して利尿効果を発揮するので、管腔内尿に存在しなければならない。一般的に、利尿薬は、血中に入るとアルブミンに結合し、腎臓に運ばれて、近位尿細管でアルブミンから離され、管腔内に分泌される。例外は、アルドステロン受容体拮抗薬のスピロノラクトンとエプレレノンである。これらの薬物は、集合管細胞内に基底膜側から入り、細胞質のアルドステロン受容体と結合する。
- カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、エプレレノンなど）は、集合管において、細胞内のアルドステロン受容体と結合して、その作用を遮断し、管腔膜に存在する上皮性ナトリウムチャネル（ENaC）の開口能や数を調節することによって、 $\text{Na}^+$ の再吸収を抑制する。正常では、これらのチャネルを通じて $\text{Na}^+$ が移動することで、尿細管腔が電氣的陰性になるため、電気勾配が形成されて細胞内から尿細管腔への $\text{K}^+$ の分泌が促進される。カリウム保持性利尿薬によるナトリウムチャネル閉鎖は、間接的に $\text{K}^+$ の分泌を阻害する。このように、 $\text{K}^+$ 排泄の調節は、主に皮質集合管で行われていることから、カリウム保持性利尿薬の副作用として、高カリウム血症が問題となる。
- ループ利尿薬は、利尿作用の発現が速いが、効果持続時間が約6時間と短い。ループ利尿薬のフロセミドは、腸管での吸収率に個人差があり、10%しか腸管で吸収されない場合もある。また、肝硬変などでは、フロセミドの静注は急激に腎機能を低下させることがあるので使用しない方がよい。サイアザイド系利尿薬は効果発現に時間がかかるが持続が長く、1日1回投与で効果を発揮する。サイアザイド系利尿薬は、カルシウム再吸収を増加させ、尿中カルシウム排泄を減少させる効果があるので、腎・尿路結石を再発する患者に用いると有効であることがある。カリウム保持性利尿薬のスピロノラクトンとエプレレノンの作用は、ゆっくりと発現し消褪する（24～72時間）。
- 腎不全やネフローゼ症候群では、ループ利尿薬がまず使用される。サイアザイド系利尿薬は、腎機能が低下している患者（ $\text{GFR} < 30\text{mL/分}$ ）では、効果は少ないが、このような患者でも、ループ利尿薬と併用すると効果を発揮することがある。また、カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、エプレレノンなど）は、腎機能が低下している患者では、少量でも高カリウム血症を起こすことがあるため慎重に投与する必要がある。
- 難治性腹水を伴う肝硬変では、フロセミドとともに、100mg/日までのスピロノラクトンが使用される。また、連日、血液・尿を注意深くモニタリングしながら、100mg/日以上スピロノラクトンを使用する専門施設もある。アルコール性肝障害では、血清カリウム値が比較的低いのでスピロノラクトンの使用量が多くなる。
- なお、難治性腹水を伴う肝硬変におけるトルバプタンの効果をみた研究では、フロセミドと併用するスピロノラクトンの使用量が100mg/日以下では、トルバプタンの上乗せ効果がみられたが、フロセミドを増量させるとともにスピロノラクトンをさらに増量

させると、効果の差はほとんどなくなったとされている。

- 生命の危険性がある重症の高カルシウム血症（悪性腫瘍によって引き起こされる）に対しては、生理食塩水などの輸液（細胞外液量減少を改善する）とともに、大量のフロセミド（カルシウム再吸収を抑制する）の使用が有効である。

## 2. 利尿薬の副作用

利尿薬の代表的な副作用として、過度の水分除去による体液減少、血中カリウム値の異常、低ナトリウム血症、高尿酸血症などがある。

### ■ 過度の水分除去

利尿薬治療の初期には、ナトリウムと水が排泄され、これによって血漿量の減少、すなわち、静脈や毛細血管の静水圧が低下する。毛細血管内圧の低下は、水分の血管腔への移動を促進して、浮腫が軽減する。しかし、大量の体液が除去されると、血漿量が低下し、最終的には、心拍出量や組織灌流が低下する。臨床的に、腎血流量の低下は、血中の尿素窒素（BUN）やクレアチニン値の上昇によって評価される。浮腫のある患者に利尿薬治療をするときに、これらの値が安定しているならば、腎血流量の低下は起きていないと考えられる。一方、これらの値が上昇したときには、利尿薬の減量や中止を考慮すべきである。

### ■ 血清カリウム値の異常

糸球体濾過されたカリウムの大部分は、近位尿細管およびヘンレループで再吸収される。一方、尿中カリウム排泄は、主として皮質集合管細胞から尿細管腔へのカリウム分泌に由来する。このカリウム分泌は、主にアルドステロンの作用と、ナトリウムと水の遠位ネフロン（集合管）への到達量に依存している。

ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬は、それぞれ、ヘンレループおよび遠位尿細管でのナトリウムと水の再吸収を低下させるため、遠位ネフロンへのこれらの到達量が増加する。そして、体液喪失によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化されるため、尿中カリウム排泄は増加し、低カリウム血症（血清カリウム値の低下）がしばしば起こる。

カリウム保持性利尿薬（カリウム分泌部位で作用する）では、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬とは異なり、尿中カリウム排泄の低下と血清カリウム値の上昇が生じる。そのため、カリウム保持性利尿薬は、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬によるカリウム喪失を最小限に抑える目的でしばしば用いられる。

高血圧のコントロール、蛋白尿の減量あるいは慢性腎臓病（CKD）の進行抑制の目的で、CKD患者にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬（これらはカリウム保持性薬物である）が投与されることが多く、しばしば、カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、エプレレノンなど）も投与される。CKD患者は上記の薬剤を同時に2種類併用されていることがあり、いわゆるレニン・アンジオテンシン系の二重遮断（dual renin-angiotensin blockade）と呼ばれるが、これには利点がある一方、複数のカリウム保持性薬物を内服している患者は、潜在的に致命的な高カリウム血症のリスクがあるため、血

清カリウム濃度を注意深くモニタリングしなければならない。血清カリウム濃度が正常上限に達したならば、食事による“カリウム摂取の制限”を厳格にしなければならない。それに加え、非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID）や $\beta$ （ベータ）遮断薬のような血清カリウム濃度を上昇させることが知られている薬物を使用しないようにすべきである。

また、高カリウム血症を伴うCKD患者では、カリウムの便中排泄を促進する、陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸ナトリウム〔ケイキサレート®（Kayexalate®）〕やポリスチレンスルホン酸カルシウム〔カリメート®（Kalimate®）〕が、しばしば、処方される。その使用によって、消化管機能が低下する手術直後などのリスクの高い条件下で、重篤な消化管の副作用症例が報告されているが、臨床的に有効性があり、比較的安全であることが指摘されている。

### ■ 低ナトリウム（Na）血症

ループ利尿薬は濾過されたNaの35～40%が再吸収されるヘンレ係蹄の上行脚において、その再吸収を阻害し、サイアザイド系利尿薬は濾過されたNaの5～8%が再吸収される遠位尿細管において、その再吸収を阻害することから、ループ利尿薬のほうがNa排泄効果が大きい。

このように、ループ利尿薬のNa排泄作用がサイアザイド系利尿薬よりも大きいため、ループ利尿薬のほうが低Na血症をきたしやすいと考えられがちであるが、実際はその逆である。低Na血症は細胞外液のNaと比べて水の過剰の結果として生じること、低Na血症はNaの喪失ではなく、水貯留の結果として生じingことを理解することが重要である。

ループ利尿薬は細胞外液の水とNaの組成と同じような割合で、Naと水を排泄させるので、血清Na濃度は変化しない。一方、サイアザイド系利尿薬による利尿は、Naの排泄に比べて水が少ない割合で排泄される結果、Naに対して水が比較的貯留されやすくなり、細胞外液の水とNaの構成が変化し、血清Na濃度が低下しやすくなる。実際、サイアザイド系利尿薬は低Na血症を生じさせることが多いことが知られている。

### ■ 高尿酸血症

利尿薬による高尿酸血症の発症には、次のような機序が考えられる。

- ① 循環血流量減少に伴い、近位尿細管での尿酸再吸収が亢進する。
- ② 糸球体濾過量が低下し、濾過される尿酸が減少することで尿酸排泄が低下する。
- ③ 尿細管において尿酸分泌が阻害される。尿酸は管腔側にある有機アニオン輸送体を介して尿細管へと分泌（排泄）される。最近の研究で、この輸送体はNPT4（sodium phosphate transporter 4）であること、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬は、NPT4を介して尿酸分泌を直接阻害することが示されている。
- ④ 高尿酸血症が出現したときには、利尿薬を減量した上で、尿酸低下作用を持つ降圧薬であるロサルタン（ニューロタン®）やシルニジピン（アテレック®）を併用するとよい。

## XI. 結語

腎臓の最も重要な役割は、種々の状況の変化に応じて尿の組成を変えることにより、体液の恒常性を保つことである。糸球体では毎分120mLもの大量の血漿成分が濾過され原尿となるが、この原尿は尿細管を通過する間に、その約99%が再吸収される。大量の糸球体濾過と、その後の尿細管での多量の再吸収は、尿組成の調節能を高めるために有効に働いている。

ナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) は、細胞外液中に最も多く存在する陽イオンである。 $\text{Na}^+$ の再吸収は、各種の尿細管部位で、異なったメカニズムで再吸収されている。その再吸収は水の再吸収と関連しており、生体の体液量調節に深く関与している。

謝辞 本浦和論叢論文を校閲していただいた、新渡戸記念中野総合病院腎臓内科部長 野田裕美先生および市立柏病院副院長 酒井英樹先生に深謝いたします。

## 参考文献

1. 日野原重明・井村裕夫（監修）.“尿細管機能の概略” 看護のための最新医学講座 腎疾患と高血圧. 中山書店, 2000. P19-27.
2. 坂井建雄, 河原克雅（総編集）.“尿細管” カラー図解人体の正常構造と機能. V腎・泌尿器. 改訂第2版. 日本医事新報社, 2012, P32-47.
3. 坂井建雄, 河原克雅（総編集）.“水・電解質・pHの調節” カラー図解人体の正常構造と機能. V腎・泌尿器（改訂第2版）. 日本医事新報社, 2012, P54-59.
4. 菱田 明・藤垣嘉英（監訳）.“水・電解質代謝と酸塩基平衡の基本” 超入門！ 水電解質、酸塩基平衡－「演習問題」で学ぶ実践的なアプローチ法－（ACID-BASE, FLUIDS, AND ELECTROLYTES made ridiculously simple by Richard A. Preston）. 総合医学社(株), 2011, P1-28.
5. 柳澤輝行・丸山 敬（監訳）.“利尿薬” カツツング薬理学 エッセンシャル（Katzung & Trevor's Pharmacology. Examination & Board Review. 9th edition）. 丸善出版(株), 2012, P147-158.
6. 南学正臣（監訳）.“ナトリウムとカリウムの摂取” CKDブック 慢性腎臓病管理の手引き（Handbook of Chronic Kidney Disease Management）. メディカル・サイエンス・インターナショナル(株), 2013, P64-73.
7. 南学正臣（監訳）.“食事中的ナトリウム・カリウム制限：栄養士の視点から” CKDブック 慢性腎臓病管理の手引き（Handbook of Chronic Kidney Disease Management）. メディカル・サイエンス・インターナショナル(株), 2013, P74-89.
8. 医療情報科学研究所（編集）.“利尿薬” 病気がみえる 腎・泌尿器. Vol.8（第2版）. メディックメディア社, 2014, P67-71.
9. 医療情報科学研究所（編集）.“体液と浸透圧” 病気がみえる 腎・泌尿器. Vol.8（第2版）. メディックメディア社, 2014, P72-77.
10. 医療情報科学研究所（編集）.“浮腫” 病気がみえる 腎・泌尿器. Vol.8（第2版）. メディックメディア社, 2014, P82-83.



11. 深川雅史（監修）・柴垣有吾（著）.“水代謝・ナトリウム代謝異常の診断と治療”より理解を深める！ 体液電解質異常と輸液. 中外医学社, 2015, P7-33.
12. 小澤澪司・福田康一郎（監修）.“有機物質の尿細管再吸収と分泌”標準生理学. 改訂第8版. 医学書院, 2014, P742-755.
13. 小澤澪司・福田康一郎（監修）.“尿細管の $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 輸送”標準生理学. 改訂第8版. 医学書院, 2014, P756-760.
14. 黒川 清（監修）.“腎生理の総説”体液異常と腎臓の病態生理. 第3版（RENAL PATHOPHYSIOLOGY The Essentials. Fourth Edition by Helmut G. Rennke & Bradley M. Denker）. メディカル・サイエンス・インターナショナル(株), 2015, P1-30.
15. 黒川 清（監修）.“水・ナトリウムの調節”体液異常と腎臓の病態生理. 第3版（RENAL PATHOPHYSIOLOGY The Essentials. Fourth Edition by Helmut G. Rennke & Bradley M. Denker）. メディカル・サイエンス・インターナショナル(株), 2015, P31-64.
16. 黒川 清（監修）.“浮腫と利尿薬の使用法”体液異常と腎臓の病態生理. 第3版（RENAL PATHOPHYSIOLOGY The Essentials. Fourth Edition by Helmut G. Rennke & Bradley M. Denker）. メディカル・サイエンス・インターナショナル(株), 2015, P95-119.
17. 高久史磨（監修）. 臨床検査データブック2015-2016. 医学書院, 2015, 1059P.
18. 酒井英樹.“難治性腹水、肝腎症候群の治療—アメリカ留学より学んだこと.” お茶の水医学雑誌. 2016, 64巻, 1号, P27-36.



## Summary

### The Control of Sodium Excretion in The Kidneys

Shigeo Tomura, PhD, MD

Sodium is a crucial electrolyte in the body. Sodium binds water and maintain intracellular and extracellular fluids. Most of the sodium in the diet comes from salt. The kidneys naturally balance the amount of sodium stored in the body for optimal health. When extracellular fluid volume (ECFV) is high, the kidneys increase urine sodium excretion and prevent a surplus of ECFV. When ECFV is low, the kidneys decrease urine sodium excretion and prevent a deficiency of ECFV.

The control of urinary sodium excretion depends, first, on ensuring that the bulk of the sodium is reabsorbed, a function which is carried out in the proximal tubule and ascending loop of Henle. Second, it depends on adjusting the reabsorption of the small quantity of sodium which is delivered into the collecting duct so that the amount excreted in the urine is that required to maintain sodium balance.

**Keywords** urinary sodium, salt, body fluid, extracellular fluid (ECF), tubule, reabsorption

(2016年5月19日受領)