

座談会

Vaptan時代の低Na血症

司会 佐々木 成

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学教授

出席者 鴨井 久司

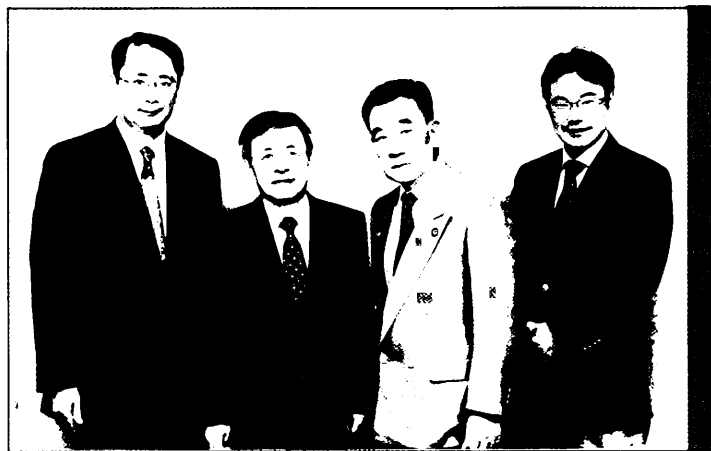
新潟県立大学人間生活学部健康栄養学科特任教授

成田 一衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学教授

森 建文

東北大学大学院医学系研究科
腎・高血圧・内分泌学分野特命教授



うっ血性心不全の治療において、水・電解質代謝の理解は非常に重要である。新たなvaptan系薬剤が登場したことで、低Na血症の臨床にもさまざまな変化が予想される。本座談会では、抗利尿ホルモン測定と水電解質疾患のこれまでの歴史を振り返り、臨床で遭遇する一般的な低Na血症の頻度・成因、検査および治療開始の基準値、診断上の問題などについてお話しいただいた。さらに、トルバプタンを中心としたvaptan系薬剤の使用法を腎血流増加と残腎機能保持の観点からご紹介いただき、効果が期待できる病態と使用上の注意点について議論いただいた。

佐々木 本座談会では、「Vaptan時代の低Na血症」をテーマに、エキスパートの先生方にお集まりいただきました。まずは、鴨井先生よりこれまでの水電解質評価の歴史についてお話しいただきます。

低Na血症の歴史

鴨井 電解質と抗利尿ホルモン(anti-diuretic hormone: ADH)測定の普及の歴史は、1952年のAmesらによるラットとエタノールを用いたADHのバイオアッセイの報告から始まります。その後、1966年にはヒトでのバソプレシンに対する放射免疫測定(RIA)が開発され、つづいてアルドステロン、レニン活性のRIAが確立され、1973年にはRobertsonがRIAを用いてヒトでのバソプレシンの動態を明らかにしました。その後レニン濃度、心房

性Na利尿ペプチド(ANP)のRIAによる測定が可能となり、1985年に櫻井らがRIAを用いたバソプレシン測定の実用化に成功しました。その後は抗体不足の問題があり、2006年になってMorgenthalerらがコペプチン測定の開発に成功しています。

一方、水電解質の歴史は1850年にSchmidtがヒト血清のNa⁺、K⁺の定量を施行したことに始まり、その後内部環境恒常維持、ホメオスタシスの概念が打ち立てられ、細胞外液量の調整に視床下部下垂体系のバソプレシンが関与していることが明らかにされました。そして、1950年にはPetersららがはじめて中枢性低塩症候群という概念を報告し、つづいて腎での皮質髄質浸透圧勾配が発見され、1957年には低Na血症とADH分泌異常症候群(SIADH)の関連性が報告されています。

さらに、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン



佐々木 成

系(RAAS)が浸透圧に関与していること、SIADHによる低Na血症ではRAASも影響を受けていることが報告されました。1981年には高張食塩水負荷試験による血中バソプレシン濃度測定の有用性が明らかにされ、われわれも同試験法を用いて肺癌の低Na血症にANPが関与していること、ANPが体液量の変動で変化することを続けて報告しましたが、のちに同試験法が必ずしもよい検査法とならないことを指摘しました。

そして1994年、ご司会の佐々木先生が腎集合管でのバソプレシン V_2 受容体に関与するアクアポリン(AQP)2のクローニングにはじめて成功されました。1997年にはわれわれがバソプレシン V_2 受容体拮抗薬がSIADHおよび不適切抗利尿症候群(SIAD)に有効であることを報告しています。2001年には脳の器質的障害がない高齢者でもSIADH様の病態をきたし、脱水に伴って中枢性塩類喪失症候群(CSW)に似た状態を示すこと、また水負荷試験ではCSWSと異なって水利尿不全が起こることが報告されました。そして2011年、コペプチンがバソプレシンと同じ動態で血中に分泌されることが証明されています。現在わが国では抗体の問題からバソプレシンの測定が難しいため、コペプチンがバソプレシンの代替として期待されています。

佐々木 では、一般臨床のなかでの水電解質疾患(低Na血症)の重要性は、近年どのように変化しているのでしょうか。

鴨井 私はバソプレシン測定第一人者であるG.L.Robertsonのもとに1975年から2年間留学し、その後長岡赤十字病院に勤務することになり、数多くの脳

外科・整形外科・呼吸器内科の水電解質疾患患者を診療しました。当院で主治医が病態に沿った治療を施行しているかを調査したところ、当院は約700床の救急指定病院ですが、救急病室で約4割、脳外科では約3割、内科でも数割が低Na血症による入院であり、年齢は80歳代の高齢者が中心です。主治医は低Na血症の原因をNa喪失によるものと考え、尿酸や尿中の電解質を測定せずに生理食塩水などの点滴でNaを補充していました。患者やその家族が何も訴えないため、症状が悪化しているにもかかわらずそのまま加療されており、尿酸や尿中の電解質を測定した症例はほとんどなく、血中のNa濃度は悪化していました。10年前よりも低Na血症例は確実に増加していますが、これは高度医療の普及により病態を考慮せず一律にNaを点滴補充することも一因かもしれません。水電解質に関する知識の重要性をより一層周知させる必要があると強く感じました。

佐々木 ありがとうございます。低Na血症増加の背景には、高度医療に加えて患者の高齢化もあるのではないのでしょうか。

森 安全管理上の理由から蓄尿検査がルーチンで行えなくなっていることも一因かもしれませんね。

佐々木 1970年代から電解質やバソプレシンが測定されるようになり、血液ガスや水電解質に関する活発な報告がなされましたが、検査機器の進歩と検査の迅速化により低Na血症の病態を知らないままでもNa補充を行えるようになったわけですね。

成田 そうですね。尿中の浸透圧や電解質を測定する習慣がないのはやはり問題です。

佐々木 水電解質疾患のマニュアルやガイドラインは、どのようなものが使用されているのでしょうか。

森 日本内分泌学会が発表している「バソプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断と治療の手引き」¹⁾、および「バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断と治療の手引き」²⁾があります。

鴨井 やはり水電解質疾患が多くみられるのは腎障害をもつ症例ですので、日本腎臓学会も関与して新しい指針が出てくればと思います。

成田 最終的に水と電解質の出納を決定する臓器は腎臓ですから、低Na血症のガイドラインは検討すべき課題

ですね。

■ 低Na血症の一般論 ■

成田 低Na血症は日常臨床で最も多くみられる電解質異常でありながら、診断・治療されていない症例も多くみられます。具体的には軽症例(130~135mEq/L)は入院患者の30%、中等症以上の例(130mEq/L未満)は入院患者の7%との報告があります³⁾。もちろんその発現頻度は年齢や診療科によっても異なり、内科や外科、また入院患者に多く、加齢とともに増加します。

低Na血症の成因は細胞外液量増加、細胞外液量減少(Na喪失)、細胞外液量正常(相対的な水の増加)、偽性低Na血症の4つに大別できます。偽性低Na血症以外はすべて低浸透圧状態にあり、細胞外液量の増減で評価されます。1958年にEdelmanらが提唱した方程式は、体液量を分母、交換可能なNaと交換可能なKの総和を分子とするもので⁴⁾、体液量に対するNa量の相対的な低下が原因となって低Na血症が起り、またKの増減もNa値に関係することがわかります。

実際の日常診療において血清Na値が何mEq/Lとなったら検査や治療を開始するかという本誌によるアンケート調査では、血清Na値 \leq 130mEq/Lで検査や治療を開始



鴨井 久司

するという回答が最も多い結果でした(図1)⁵⁾。これについては、135mEq/L以下になれば気に留め、130mEq/L以下になれば検査や治療を始めるのが妥当だと思いますが、低Na血症が急性のものか慢性のものかによっても対処が変わってきます。

診断アルゴリズムでは、偽性のものを除けば体液量、尿中Na値の評価によって診断を進めますが⁶⁾、そもそも基本となる体液の総量の評価が難しいことも多く、基礎疾患や病歴、サイアザイド系利尿薬の内服歴、体重変化、以前の低Na血症の既往などの病歴を参照し、総合して判断することになります。ただし、臨床所見による体液量評価の正解率は45%にすぎず、評価の正確性を上げるために尿中Na値を測定すべきとの報告もあります⁷⁾。尿中Na値が25mEq/L未満であれば体液減少、利尿薬、副腎不全などが原因と考えられ、体液減少例の平均尿中Na値は18mEq/Lとされています。また、尿中Na値が40mEq/L以上であればSIADHが考えられますが、SIADH症例の平均尿中Na値は75mEq/Lと大きく異なります⁷⁾。つまり、尿中Na値は非常に有用な指標となりうるわけです。

低Na血症の症状は、頭痛や消化器症状、筋肉攣縮、失見当識、腱反射低下、意識障害、急激なNa値補正による橋中心髄鞘崩壊症(CPM)などです。同じNa濃度でも重症度は症例ごとに異なりますし、浸透圧の低下がどのくらい急性に起こったかにも依存します。そのほか、体幹部を骨折した高齢者で低Na血症が高頻度でみられることから⁸⁾、歩行時のふらつき、注意力の低下にも注意が必要です。

佐々木 ありがとうございます。低Na血症の症状に

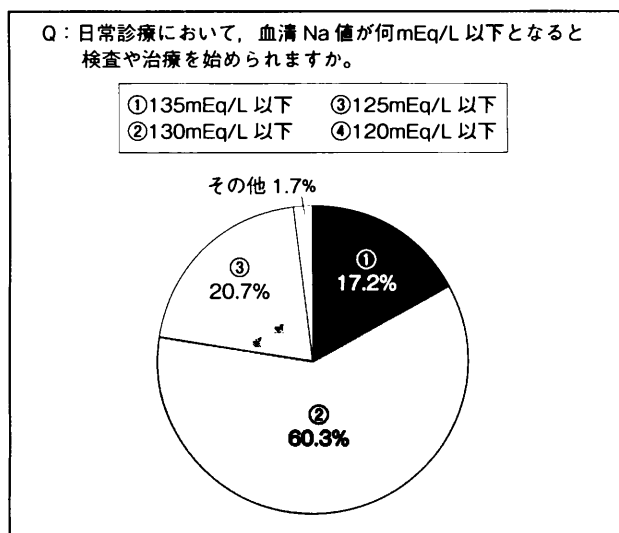


図1. 本誌アンケート調査結果

(文献5)より改変・引用)



成田 一衛

については、症状のないようにみえる患者でもよく診ると歩行のふらつき、転倒、注意力の低下が認められ、その程度はNa値に相関しないといわれていますので、患者をよく観察してその都度対処することが重要です。

低Na血症の診断、特に体液量の増減の評価は臨床医が苦勞する点かと思いますが、心エコーによる吸気時の下大静脈径の測定は指標となるでしょうか。

鴨井 実際の体液量を簡便に評価する方法がないとSIADHと類似疾患の鑑別も難しくなりますし、大きな問題です。心エコーはベーシングが入っていると正しい

結果が得られませんので、カテーテルを通して中心静脈圧を測定するのが現時点では最も的確ではないでしょうか。

森 生体電気インピーダンス検査は浮腫をよく捉えますが、体液量の評価は十分とはいえません。また、変動は捉えられても一時点の体液量の評価することは難しいですね。

成田 情報を組み合わせて判断することはもちろん、Naを補正しながら尿中Na値の変動をみるのも1つの方法です。

佐々木 低Na血症は臨床でも高頻度で遭遇するため臨床医も非常に興味をもっている病態だと思いますが、最初の体液量評価でつまずいてしまうのは問題です。体液量評価の方向性が定まれば、低Na血症の治療についても進むと思われます。

Vaptan系薬剤の使用法

佐々木 つづいて、森先生からトルバプタンをはじめとするvaptan系薬剤についてお話しいただきます。

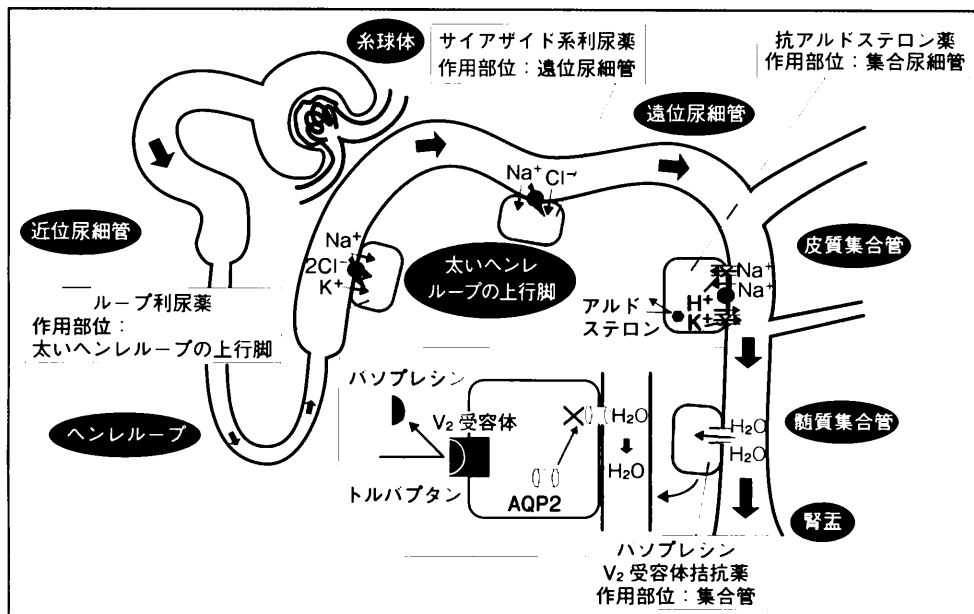


図2. 各利尿薬の作用部位

(文献9)より改変・引用)

1. 利尿薬の作用点とトルバプタンによる腎血流量増加の可能性

森 腎臓は常に低酸素状態にあり、髄質に向かうほど低酸素・低血流になります。髄質内層の細いヘンレループでは尿細管は酸素を消費しませんが、髄質外層の太いヘンレループの尿細管は酸素を消費しますので、髄質外層は虚血に弱く、腎障害をきたしやすいという特徴があります。ループ利尿薬は太いヘンレループの上行脚に、サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管に、抗アルドステロン薬は集合尿細管に作用しますが、vaptan系薬剤の1つであるトルバプタンは虚血に強い髄質内層の集合管に作用します(図2)⁹⁾。

ループ利尿薬の問題点としては、RAASの亢進や代謝異常、電解質異常、Na再吸収の亢進などが挙げられます。また、最近では慢性腎臓病(CKD)患者における低Mg血症も注目されています¹⁰⁾。さらに、ループ利尿薬抵抗性の問題もあります。ループ利尿薬は蛋白に結合して近位尿細管まで輸送され、蛋白が外れて太いヘンレループの上行脚まで流れるため、低蛋白血症であれば輸送能が低下したり、蛋白尿の場合ではループ利尿薬が蛋白に再結合し効果を十分に発揮できない可能性があります。糸球体濾過量低下や心腎不全による腎血流低下があれば輸送能低下をきたしますし、作用点であるヘンレループの上行脚が障害されていれば当然効果を発揮しにくく、経口薬では腸管浮腫やアシドーシスなどもループ利尿薬抵抗性の原因になりえます。つまり、ループ利尿薬は腎機能の影響を受けやすい薬剤といえます。一方、トルバプタンは髄質集合管の血管側に作用するため、腎機能や代謝の影響を比較的受けにくいと考えられます。

心不全患者におけるトルバプタン群、プラセボ群、ループ利尿薬(フロセミド)群の3群のクロスオーバー臨床試験では、ループ利尿薬群でプラセボ群に比しNa排泄量とK排泄量が有意に増加した一方、トルバプタン群ではプラセボ群との間に有意差を認めませんでした(図3)¹¹⁾。さらに注目すべきは、対プラセボ群の検討においてループ利尿薬群の腎血流量が有意に低下したのに対し、トルバプタン群では有意に増加していた点です(図4)。うっ血性心不全患者における尿中電解質排泄量の推移をみた国内臨床試験においても、トルバプタン



森 建文

7.5mg、15mg両群において投与後の尿中Ca、Mg累積排泄量に変化を認めていません¹²⁾。また、トルバプタンを投与した9症例(CKDステージ2~5)において、CKDステージ5で血清Cr値が高い症例でもトルバプタンの有用性が示唆されました¹³⁾。

これらの結果を受け、われわれは心不全を合併する腹膜透析(PD)患者に着目しました。PDは血液透析に比べて低分子蛋白などの除去能が劣るため、 β_2 ミクログロブリンなどを排泄するための残腎機能の保持が重要で

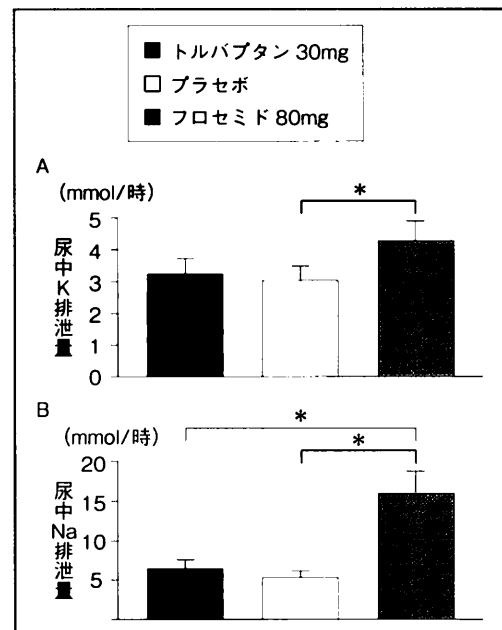


図3. 心不全患者におけるクロスオーバー臨床試験: Na, K排泄量

* : p<0.05

(文献11)より改変・引用)

座談会

す。また、ブドウ糖を含む透析液のため吸収されやすく、体液過剰になりやすい特徴もあります。このこと

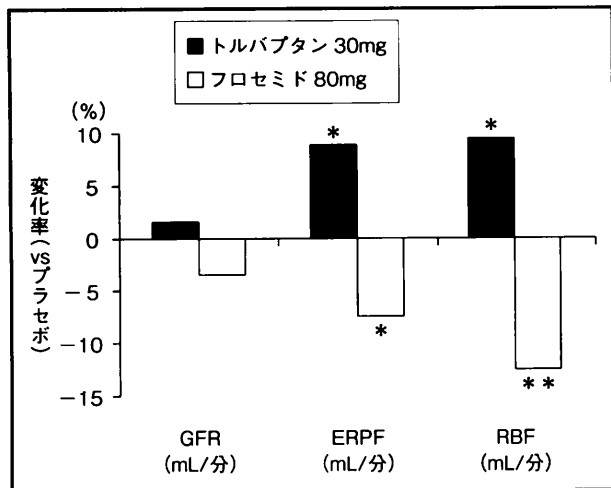


図4. 心不全患者におけるクロスオーバー臨床試験：GFR, ERPF, RBF変化量(vsプラセボ)

GFR：糸球体濾過量, ERPF：有効腎血漿量, RBF：腎血流量

*：p<0.05 vsプラセボ, **：p<0.001 vsプラセボ

(文献11)より改変・引用)

から、われわれは虚血に強い髓質内腎の集合管は腎不全患者でも機能が温存されている可能性を考え、トルバプタンでは残腎機能に影響を与えずにPD患者の体液を管理できるとの仮説のもと、PD患者におけるトルバプタン投与後の体液量変化と残腎機能を検証しました。具体的にはループ利尿薬投与中のPD患者8例にトルバプタン15mg/日を7~30日投与し、尿量、体重、血圧の測定および採血、採尿を連日行い、トルバプタン投与前後に残腎機能検査を行いました。トルバプタンのresponderの基準を400mL/日以上尿量増加とすると、8例中6例がresponderとなりました。ただし、non-responderでも尿比重は低下しています。Responderの尿量は平均600mLから2,000mL程度まで増加、透析量(Kt/V)については腹膜のKt/Vに影響を与えずに腎のKt/Vにおいて増加が認められました(図5)。注目したいのは尿中Na排泄量の著明な増加です。入院中かつ短期の測定ですので、これはトルバプタンの影響と思われます。その理由として、腎髓質血流改善によるNa利尿効果、および腎血流量増加作用によるループ利尿薬の輸送亢進の可能性

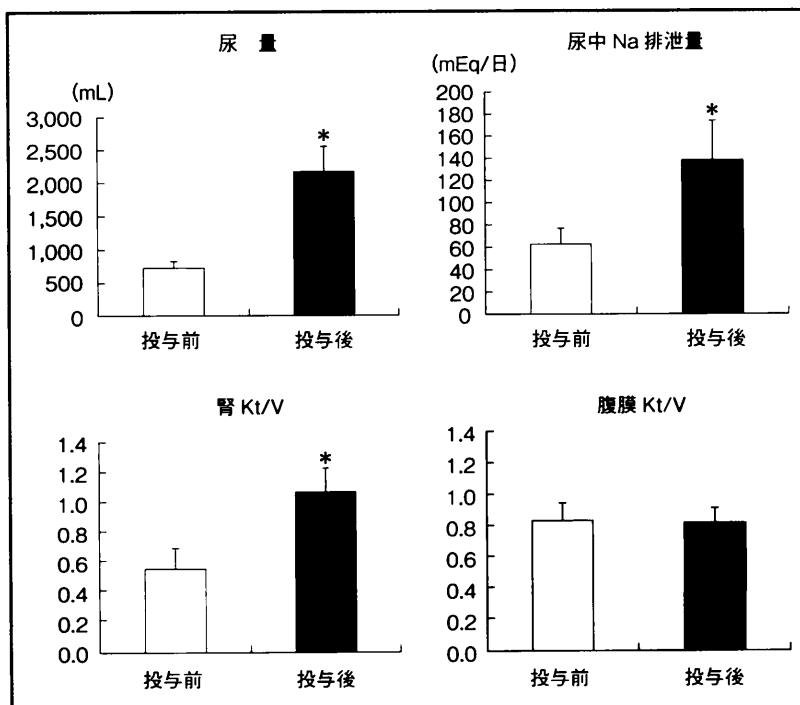


図5. 心不全を伴ったPD患者でのトルバプタンの効果

*：p<0.05

(14th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis)

が考えられます。トルバプタンの利尿効果は集合管の水チャネルの抑制、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送や尿素トランスポートの抑制による髄質の浸透圧勾配の減弱によって発揮されるもので、腎血流量増加による糸球体濾過機能、尿細管機能、利尿薬のdelivery、圧利尿の改善が期待されます(図6)。

佐々木 トルバプタン投与によってPD患者の尿量やNa排泄量が増加するのはなぜでしょうか。

森 PD患者は腹膜内に透析液を入れていますので、これがリザーバーになると考えています。

佐々木 透析液自体が水とNaを含んでいるため、それがサードスペースの体液となって水とNaを供給するということですね。

森 はい。PD患者では残腎機能改善がみられましたが、PDを行っていない腎不全患者でも同じことが起きるとは限りません。とはいえ、ご紹介した検討からトルバプタンは、慢性腎不全を伴った心不全患者に対して残腎機能を保持しながら体液量を調節できる新しい治療戦略として期待できると思います。

鴨井 トルバプタンを7.5mgで開始して利尿がつかない場合でも、血圧の低下を危惧して増量しないという意見

があります。私は増量してもよいと思うのですが、いかがでしょうか。

森 私も増量して構わないと思います。ただし、ループ利尿薬の作用が強くと出ると血圧が低下してしまう可能性がありますので、その場合はループ利尿薬の減量を検討してもよいかもしれません。

2. 腎血流量増加によるNa利尿とCPMの予防

森 では、腎血流量が増えるとなぜNa利尿が起きるのでしょうか。これには、先ほど少し触れた圧利尿の機序が関与しています。たとえば腎髄質血流が増加すると、髄質間質圧の上昇を介して皮質間質圧が上昇します。すると尿細管周囲毛細血管圧の上昇と血流増加が起こり、近位尿細管でのNa再吸収が減少してNa利尿が起こります¹⁴⁾。この一連の機序が圧利尿です。

われわれは V_2 受容体拮抗薬による腎髄質血流の変化を検討するため、Sprague Dawleyラットをトルバプタンの同効薬であるモザバプタン群とループ利尿薬群に分け、光ファイバー先端の血流をレーザードブラで測定しました。両群とも尿量の増加を認めたため、体液量とともに髄質血流も減少を認めるはずですが、ループ利尿薬群では予想どおり髄質血流が減少しましたが、モザバプタン群では髄質血流が維持されました。このように、フロセミドと同様にモザバプタンも体液量を減少させる一方でそれに伴う髄質血流の減少がみられなかった理由として、モザバプタンの腎血流量増加作用によって体液量の減少による髄質血流の減少が相殺されたことがあるのではないかと考えています。

最後に、低Na血症の急激な是正によって起こるCPMについてです。Naの調節機序は横軸が血漿浸透圧、縦軸が血漿バソプレシン濃度のグラフで理解されます(図7)¹⁵⁾。飲水によりバソプレシンが抑制されるとNa濃度は左に移動しますが、バソプレシンを抑制しきると水が排泄されて再び右方へ移動します。水排泄によってバソプレシン分泌が起き利尿の抑制に働きますが、バソプレシンだけでは抑制できずに過剰な利尿が起こることもありえます。それを抑制するのが口渇感です。浸透圧293mOsm/kgになると口渇感から飲水行動を起こすため、Na値は常時135~147mEq/L前後で推移します。Na

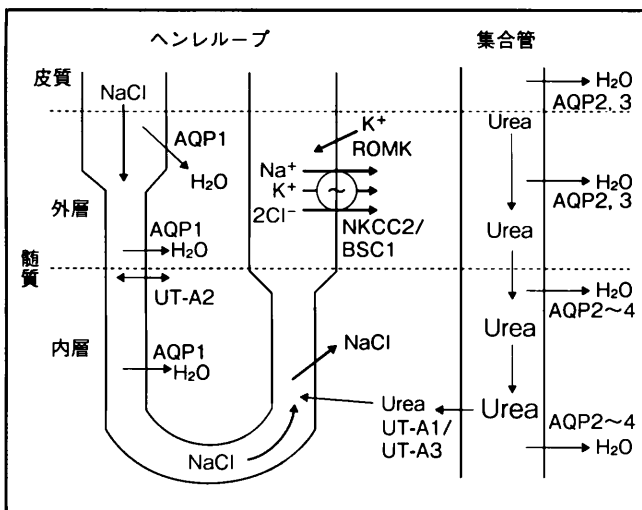


図6. トルバプタンの利尿効果

- ・集合管の水チャネルの抑制。
- ・ヘンレーループの $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送や尿素トランスポートの抑制による髄質の浸透圧勾配の減弱。
- ・腎血流量の増加により①糸球体濾過機能が改善、②尿細管機能が改善、③利尿薬のdeliveryが改善、④圧利尿が改善。

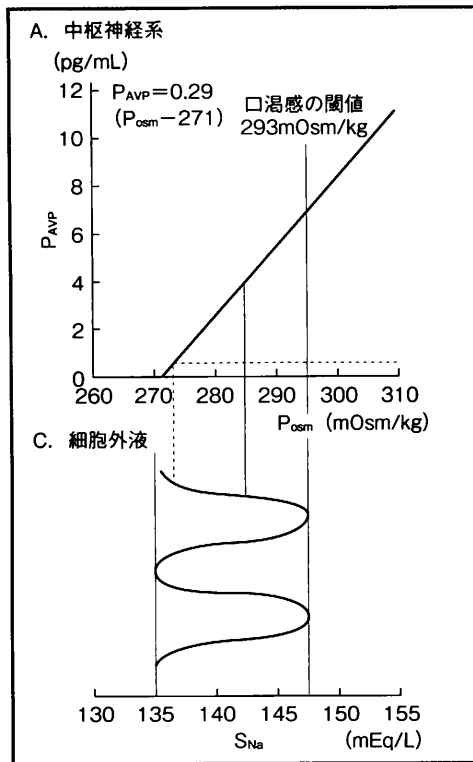


図7. 水の調節

P_{AVP} : 血漿ADH濃度, P_{osm} : 血漿浸透圧, S_{Na} : 血清Na濃度
 (文献15)より改変・引用

調節において飲水は非常に重要であり、CPMを防ぐためにトルバプタン投与時の飲水制限解除は必ず守っていただきたいと思います。またCPMのほか、Na値是正後48時間では意識低下などの諸症状が出現するためNa投与後のモニタリングが必要です。

佐々木 ありがとうございます。

成田先生、多発性嚢胞腎(ADPKD)に対するvaptan系薬剤の使用についてはいかがでしょうか。

成田 ADPKDは細胞内 Ca^{2+} の低下と環状アデノシンリン酸(cAMP)が引き金となって起こります¹⁶⁾。さらにAQP2が正常に管腔側に運ばれず水の再吸収障害が起きるためバソプレシンと V_2 受容体が増加し、これにより細胞内cAMPがさらに増加するという悪循環が形成されることが考えられます。この下流でアポトーシスが起って嚢胞が形成されるため、バソプレシンシグナルを抑制するトルバプタンなら悪循環を断ち切って進行を抑制することができるとの期待が寄せられています。

佐々木 ADPKDでは高用量のトルバプタンを投与しますが、高Na血症などの問題はありますか。

成田 心不全の15mgに対してADPKDでは120mgまで投与しますので、尿浸透圧が低下して非常な多尿になり、QOLが一時的に低下します。ただ、高Na血症をきたした症例はまだ経験していません。

佐々木 それでは、心不全症例で報告されている高Na血症は管理上の問題でしょうか。

森 高Na血症をきたした理由の1つとして、心不全症例における飲水制限が考えられます。トルバプタン投与時には飲水制限の解除を徹底すべきですね。

成田 心不全では有効循環血漿量は減少していますので、バソプレシン分泌ならびに過剰な利尿が起きることも一因と考えられます。

佐々木 ADPKDに対するトルバプタンについてはまだまだ今後の研究が必要だと思いますので、今後の動向に注目しましょう。

おわりに

佐々木 トルバプタンの臨床使用によりvaptan時代を迎え、低Na血症の評価や治療においても課題や期待が出てまいりました。本日は臨床で活用すべき知見や新たな可能性をご紹介いただき、非常に有意義な座談会になったと思います。

本日は、ありがとうございました。

References

- 1) 日本内分泌学会：バソプレシン分泌過剰症(SIADH)の診断と治療の手引き. (<http://square.umin.ac.jp/endocrine/tebiki/001/001008.pdf>)
- 2) 日本内分泌学会：バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)の診断と治療の手引き. (<http://square.umin.ac.jp/endocrine/tebiki/001/001015.pdf>)
- 3) Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE : Epidemiology of hyponatremia. Semin Nephrol **29** : 227-238, 2009
- 4) Edelman DH, Leibman J, O'meara MP, et al : Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. J Clin Invest **37** : 1236-1256, 1958

- 5) 佐々木成：低Na血症. *Fluid Manag Renaiss* **2** : 79-84, 2012
- 6) Kumar S, Berl T : Sodium. *Lancet* **352** : 220-228, 1998
- 7) Chung HM, Kluge R, Schrier RW, et al : Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* **83** : 905-908, 1987
- 8) Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, et al : Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* **41** : 733-737, 2009
- 9) Sands JM : Urinary concentration and dilution in the aging kidney. *Semin Nephrol* **29** : 579-586, 2009
- 10) Van Laecke S, Van Biesen W, Vanholder R : Hypomagnesaemia, the kidney and the vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 (Epub ahead of print)
- 11) Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al : Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* **290** : F273-F278, 2006
- 12) Inomata T, Izumi T, Matsuzaki M, et al : Phase III clinical pharmacology study of tolvaptan. *Cardiovasc Drugs Ther* **25** (Suppl. 1) : S57-S65, 2011
- 13) 森 建文, 大場郁子, 小泉賢治, 他 : トルバプタン処方例の症例報告の分析 : 慢性腎臓病の9症例から学ぶトルバプタンの適応. *医薬ジャーナル* **48** : 756-759, 2012
- 14) Cowley AW Jr : Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* **72** : 231-300, 1992
- 15) 木村時久 : SIADH. *老と疾* **18** : 52-58, 1995
- 16) Torres VE, Harris PC : Mechanisms of Disease : autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* **2** : 40-45, 2006