

食 塩 と 疾 病

本 田 西 男*
(Nishio Honda)

はじめに

食物中の食塩は、食事に味を添える上で、また体内の水・ Na^+ 量、滲透圧を維持し、体内部環境の恒常性を保つ上で重要なことは今さら述べるまでもない。食事として1日摂取される水・食塩量は、地域により、また各個人により、さらに日により異なっているにもかかわらず、体内の水分量や Na^+ 量が一定の範囲に維持されるのは、摂取量に応じて、腎臓からの Na^+ 水排泄が巧く調節されているからにはかならない。腎臓の食塩調節能には限界があるが、健康成人では、1日 Na 摂取量が0~500mEqの範囲で変動しても、全身循環の異常や浮腫をおこすことはない。しかし腎機能障害が進行して腎不全の状態になると、食塩調節能も低下し、食塩摂取量を少し増やしただけで浮腫が発生し、逆に少し制限しただけで脱水症状をおこすようになる。また食塩感受性高血圧では、摂取食塩量の増加により血圧の上昇を来すが、この高血圧では腎臓からの食塩排泄能が正常人に比べ低いといわれている。したがって浮腫を来す疾患、高血圧では食塩摂取量を制限する必要がある。逆に浮腫、高血圧がない限り、腎臓の食塩排泄能の許す範囲内で食塩を摂取してもかまわない。

本稿では、第1に、腎臓はどのような機序で食塩とくに Na^+ の排泄を調節しているか、第2に、食塩制限を必要とする疾患にはどのようなものがあるか、という問題に的を絞って述べてみたい。

I. 腎臓における水・ Na 排泄とその調節^{1,2)}

健康人の体内水分量(体液量)は、年齢・性により若干異なるが、体重の60%前後と考えてよい。そのうち体重の約20%に相当する水は細胞外液として存在する。細胞外液はさらに組織間液と血漿に分かれ、前者は体重の約15.5%、後者は4.5%程度である。細胞外液中の陽イオンの約90%は Na^+ である。細胞外液中の Na^+ 濃度は、正常人では、飲水量・食塩摂取量の多寡にかかわらず135~145mEq/lの範囲に維持され、滲透圧も290

±4mOsm/kg・ H_2O に保たれている。このように体液量とくに細胞外液量、 Na^+ 濃度、滲透圧が一定に維持される機序は甚だ複雑であるが、主に腎臓からの水・ Na^+ の排泄が、水・食塩摂取量の多寡に応じて巧く調節され、その結果細胞外液量や体液滲透圧も一定レベルに維持されていると考えてよい。

形態学的にみると、健康成人の腎臓は、左右合わせて、200万個のネフロンから構成されている。ネフロンは糸球体、尿細管、集合管からなり(図1)、集合管の末端は腎杯に開口し、ついで腎盂、尿管、膀胱、尿道とつづ

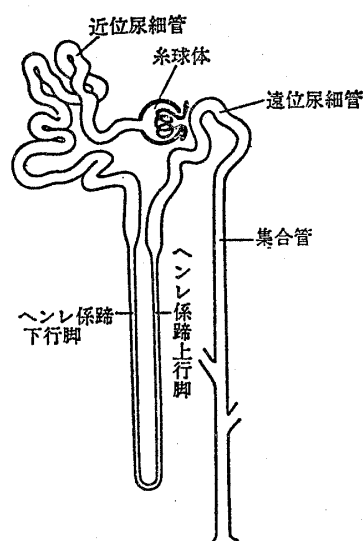


図 1. ネフロン

く。糸球体は毛細血管のかたまりで、そこでは血液循環により運ばれてきた水、晶質成分(Na^+ を含めて)が濾過され、原尿ができる。原尿が尿細管、集合管を通過する間に、原尿中の水、晶質成分は再吸収されるが、再吸収を免がれた部分が最終的に尿となる。したがって、腎臓から排泄される水、 Na^+ の量は、糸球体で濾過された水、 Na^+ 量から、尿細管で再吸収された水、 Na^+ 量を差し引いた量に等しい。尿細管における水・ Na^+ の再吸収はネフロンの部位によって一様でないが(図2)、糸球体濾過値、諸種ホルモン、腎血行動態、腎交感神経

* 東京専売病院

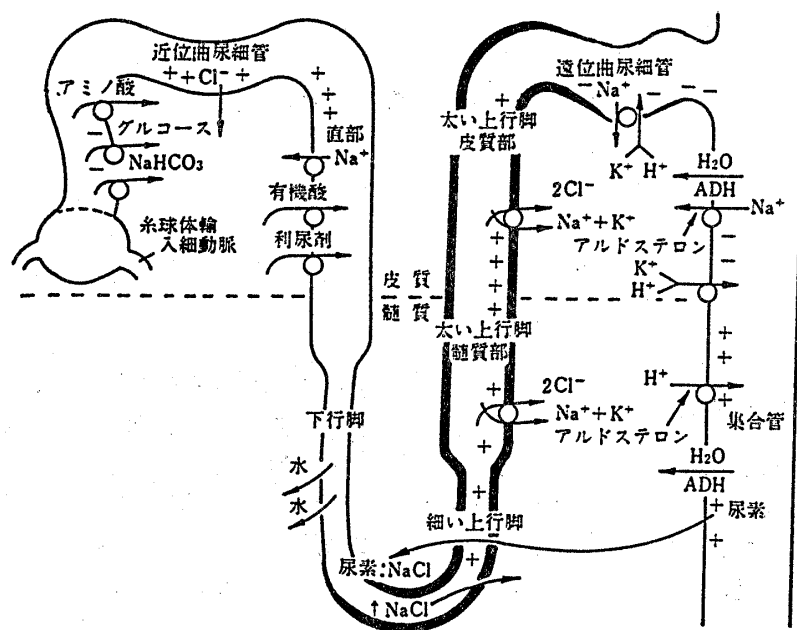


図 2. 哺乳動物のネフロンにおける主な電解質輸送過程
尿細管腔内の+および-は管腔内電位が+および-であることを示す。
太い線で囲った部分は水不透過性である

などにより調節されている。

1. 水, Na の糸球体濾過とその調節

糸球体で濾過される溶液量(糸球体濾過値という)は、健常成人で、両側の腎臓を合わせて、約 100ml/分、糸球体で濾過される Na^+ 量は約 14mEq/分である。そのうち 99% 以上が尿細管で再吸収され、残りが尿となる。

糸球体濾過値は、健常人では、著しい血圧の変動が起らない限り、腎血流量とともにほぼ一定レベルに維持される(腎臓の自動調節という)が、ショック、心不全、進行性腎疾患では低下する。また多少糸球体濾過値が増減しても、尿細管における水・ Na^+ 再吸収も同じ方向に増減する(糸球体-尿細管バランスと呼ぶ)ので、尿中水・ Na^+ 排泄量はそれほど増減しない。

2. 尿細管における水, Na^+ 再吸収とその調節

尿細管では、上記の糸球体-尿細管バランス機構のほか、諸種ホルモン、腎内循環動態、腎交感神経活動などが、水、 Na^+ の再吸収を調節している。

1) ホルモン

腎尿細管における Na^+ 、水の再吸収を調節するホルモンとして以前から知られているのは、アルドステロンと抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone, 以下 ADH と略)である。

アルドステロンは副腎皮質から分泌され、遠位尿細管、集合尿細管に働いて、 Na^+ の再吸収を促進する(図 2)。アルドステロン分泌を調節しているのはレニン・アンジオテンシン系(後述)で、アンジオテンシン II はアルド

ステロン分泌を促進する。また細胞外液量の減少もアルドステロン分泌を促進し、逆に細胞外液量が増加すると分泌は抑制される。

ADH は、主に集合管に働いて水透過性を高め、水の再吸収を促進する(図 2)。このホルモンは、脳視床下部の視束上核、旁室核で生成され、下垂体後葉に運ばれる。細胞外液の浸透圧が上昇すると、下垂体後葉からの ADH 分泌は亢進し、逆に浸透圧が下がると分泌は抑制される。さらに循環血液量が減少した場合にも ADH 分泌が亢進する。

また循環血液量が減少すると、腎糸球体の輸入細動脈壁に存在する旁糸球体細胞からのレニン分泌を促進する。レニンは、肝臓で生成されたアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシン I を生成し、さらにそれにアンジオテンシン変換酵素が働いてアンジオテンシン II ができる。アンジオテンシン II は、強い血管収縮作用をもつとともに、脳の視床下部に存在する渇中枢に働いて飲水行動を促し、他方では近位尿細管に働いて Na^+ 再吸収を促進する。また、前述のように、アンジオテンシン II は副腎皮質からのアルドステロン分泌を促す。

このようにアルドステロン、ADH、アンジオテンシン II が尿細管における Na^+ 、水の再吸収を促進するのに拮抗して、プロスタグランジン E_2 及び I_2 、カリクレイン・キニン系、心房性ナトリウム利尿ペプチドは尿細管での Na^+ 再吸収を抑制する。このようにホルモン系に限ってみても、尿細管での Na^+ 再吸収は二重にも

食塩と疾病

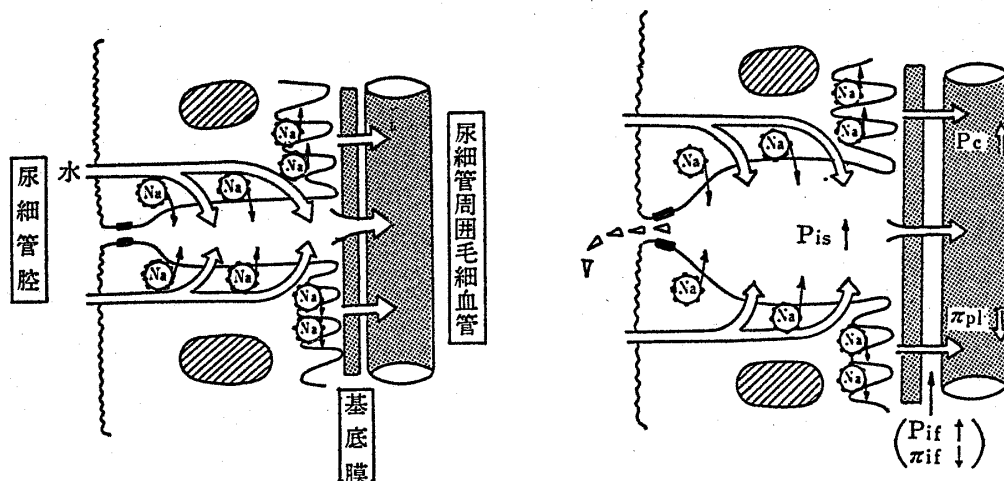


図 3. 近位尿細管溶液再吸収に対する尿細管周囲毛細血管圧 (P_c), 膠質浸透圧 (π_{pl}) の影響。左図は生理的狀態。右図は P_c 上昇 ($\uparrow$), π_{pl} 減少 ($\downarrow$) した場合は示す。 P_{if} : 間質液静水圧, π_{if} : 間質液膠質浸透圧, P_{is} : 細胞間隙の静水圧。

三重にも調節を受けていることが理解できよう。これらホルモンは、単独で作用しているのではなく、互いに作用し合いながら Na^+ 再吸収を調節しているのが特徴である。

2) 腎血行動態

尿細管とくに近位尿細管での“正味”の水・ Na^+ 再吸収は、尿細管周囲毛細血管圧および血漿膠質浸透圧の影響を受ける。近位尿細管で再吸収された水、 Na^+ は、最終的には、組織間質を通過して尿細管周囲毛細血管内に入る。この間質と毛細血管との間の溶液移動量 (V) は、次の Starling の式で示すことができる。

$$V = K_f [(P_c - \pi_p) - (P_{if} - \pi_{if})] \quad (1)$$

K_f : 毛細血管透過係数 (= 水力学的コンダクタンス $\times$ 毛細血管表面積); P_c, P_{if} : それぞれ毛細血管, 組織間質の静水圧; π_p, π_{if} : それぞれ毛細血管血漿膠質浸透圧, 組織間質液の膠質浸透圧。 $V > 0$ であれば血管内から間質への液の漏出が起こり, $V < 0$ であれば間質から毛細血管へ液が吸収されることを示す。

尿細管周囲毛細血管領域では, $(P_c - \pi_p) < (P_{if} - \pi_{if})$ のため間質液が毛細血管に吸収される (図 3, 左)。従って, 毛細血管静水圧 (P_c) の上昇, 血漿膠質浸透圧 (π_p) の低下, またはその両方が起こると, 間質液は毛細血管に吸収されにくくなり, 尿細管細胞間隙を通過して尿細管腔に逆流する (図 3, 右)。その結果正味の水, Na^+ の再吸収量は減少する。

3) 腎交感神経

古くから, 腎の除神経を行うと尿中 Na^+ 排泄量が増加することはよく知られ, 糸球体濾過値や腎血流量の変化を介して二次的に起こる現象と考えられていた。しかし近年, 近位尿細管における Na^+ 再吸収は腎神経活動

の直接の影響を受けることが判明した。腎交感神経が刺激されると Na^+ 再吸収が亢進する。また神経末端から分泌されるノルアドレナリンにも近位尿細管での Na^+ 再吸収を促進する作用があることが示されている。

II. 食塩摂取と疾患

食塩が体内環境の恒常性を維持する上で極めて重要なことは, 前項で述べた通りであるが, 疾病によっては水, 食塩が十分に排泄されず体内に貯留することがあり, 食塩制限が必要となる。臨床で, 食塩制限を要する主な疾患は, 浮腫を来す疾患と高血圧である。一方, 脱水症のように, 水, 食塩が欠乏した病態では, 不足分を補うことが重要である。

1. 浮腫^{3,4)}

浮腫は, 組織間質の水・ Na^+ が異常に増加した状態であるが, 血漿・循環血液量の増加は通常伴わない。浮腫には全身性におこるもの (全身性浮腫という) と, 局所のみにおこるもの (局所性浮腫という) があり, このうち食塩摂取制限の対象となるのは全身性浮腫である。

全身性浮腫における水, Na^+ 貯留の機序を大別すると, 腎障害による水, Na^+ 排泄障害が最初の引き金になって起こる場合と, 循環血液 (または血漿) 量の減少が引き金となって二次的に腎臓からの水, Na^+ 排泄が低下する場合とがある。前者による浮腫を一次性浮腫 (primary edema または overflow type edema), 後者による浮腫を二次性浮腫 (secondary edema または under-fill type edema) という。全身性浮腫を来す主な疾患のうち, 急性糸球体腎炎, 急性腎不全, 慢性腎不全の浮腫は一次性浮腫であり, うっ血性心不全や肝硬変の浮腫は二次性浮腫である。ネフローゼの浮腫は, 一次性的なこともあり, また二次性的なこともある。一次性浮腫では,

糸球体濾過値の低下が腎臓からの水、 Na^+ 排泄障害の主な原因であり、尿細管での水、 Na^+ 再吸収を促進するアルドステロン、アンジオテンシンⅡ、交感神経活動の増加ないし亢進は通常みられない(表)。これに対し二次性浮腫では、糸球体濾過値は正常か減少し、アンジオテンシンⅡの生成、アルドステロンおよびADHの分

表 1. 一次性浮腫と二次性浮腫の特徴

	一次性浮腫		二次性浮腫	
細胞外液量	増	加	増	加
循環血液量	増	加	減少	増加
血 圧	正常	～上昇	正常	～低下
心拍出量	正常	～増加	低下	～増加
糸球体濾過値	減	少	正常	～減少
血漿レニン活性	低	下	上	昇
血漿アルドステロン	減	少	増	加
血漿ADH	?		増	加
腎プロスタグランディン	?		増	加
交感神経活動	正	常	亢	進
腎 Na 排泄率*	低	下	低	下

* 糸球体で濾過される Na 量のうち、腎から排泄される Na 量の割合

(Humphreys & Rector⁴⁾より、一部改変)

泌が増加し、腎交感神経活動も亢進する結果、尿細管での水、 Na^+ 再吸収が亢進し、腎臓からの水、 Na^+ 排泄が減少する。

このようにして体内に貯留された水、 Na^+ は、細胞外液相、とくに組織が疎である部位、たとえば眼瞼、手背、下肢、足背、陰のう、外陰部にたまり、浮腫を呈する。また胸腔、腹腔にたまり、胸水、腹水となる。こういった水、 Na^+ は、まず局所の毛細血管壁を透過して組織間質液となる。この毛細血管壁を介する溶液の移動は、先に述べたStarlingの式で示すことができる(式(1)を参照のこと)。“むくみ”が通常あらわれやすい上記の部位でも、正常では、 $(P_c - \pi_p) \div (P_{if} - \pi_{if})$ で、正味の組織間質液量には変化がない。またたとえ毛細血管壁を介する溶液の漏出量が少しぐらい増加しても、リンパ管が閉塞されていない限り、余分の間質液はリンパ管により静脈へ運ばれるので浮腫は起らない。しかし P_c (毛細血管静水圧)の上昇(うっ血性心不全の浮腫の場合)、 π_p (血漿膠質浸透圧)の低下(ネフローゼ、肝硬変の浮腫、腹水の場合)などにより $(P_c - \pi_p)$ が $(P_{if} - \pi_{if})$ に比べ著しく増加すると、毛細血管から組織間質への溶液漏出量も、リンパ循環による間質液の除去量をこえる程度に増加し、組織間質に水、 Na^+ が貯留して浮腫が生ずる。

臨床で頻度の高い全身性浮腫を来す疾患には、うっ血性心不全、急性糸球体腎炎、ネフローゼ、急性腎不全、

慢性腎不全、肝硬変のほか、特発性浮腫がある。特発性浮腫は、多くが神経質で情緒不安定な小肥りの中年女性にみられる。通常、月経周期と関係なく出現し、朝にくらべ夕方では体重増加が著しく、立位で浮腫が増強するという特徴がある。原因は不明であるが、軽度の血清アルブミン量の低下、立位での毛細血管透過性の亢進、自律神経異常による静脈うっ血、なかにはレニン・アンジオテンシン系活性の亢進、アルドステロン分泌の亢進がみられることから、立位では循環血液量が減少し、それが引き金となって、二次性浮腫と類似の機序により腎臓からの水、 Na^+ 排泄が減少し、浮腫が生ずると考えられる。

上記の全身性浮腫はすべて、体内に水、 Na^+ が過剰に貯留している状態であるので、治療では、まず食塩摂取の制限が重要である。食事の添加食塩量は、1日5g以下に抑え、浮腫が完全に消退すれば増量してよい。食塩制限を行っても尿量が増加せず、従って浮腫も改善しない場合には利尿薬を使用し、腎臓からの水、 Na^+ 排泄の増加を計らなければならない。

2. 高血圧⁵⁾

高血圧を来す疾患のうち最も多いのは本態性高血圧症である。この原因は今日なお未解決であるが、広く知られている仮説はPageのモザイク説である。この仮説では、血圧調節異常すなわち高血圧を来す因子として循環血液量、心拍出量、血管反応性、その他の多くの因子があげられているが、大別すると遺伝因子と環境因子になる。環境因子のうち、血圧上昇に最も重要なのが食塩摂取量であると考えられている。しかし、食塩を過剰に摂取してもすべての人が高血圧になるわけではない。高血圧素因をもつ人、つまり“食塩感受性”の高い人が高血圧になる。では食塩感受性の高い人では、なぜ食塩過剰摂取により高血圧を来すのだろうか?

一般に、心臓のポンプ作用により大動脈に送り出される血液量、すなわち心拍出量(cardiac output, CO)と血圧(P)の関係は次の式で示すことができる。

$$P = CO \times R \quad (2)$$

Rは血管抵抗と呼ばれるもので、血管が拡張すると低下し、収縮すると増加する。

食塩感受性高血圧では、心拍出量(CO)の増加と血管抵抗(R)の上昇が血圧(P)の上昇を来すと考えられている。心拍出量の増加は、腎臓の水、 Na^+ 排泄能の低下にもとづく細胞外液量および循環血液量の増加による。しかし、血管収縮などの調節機構が働いて心拍出量は元に戻る。また、食塩感受性高血圧では、食塩の過剰摂取により交感神経系活動の亢進、ノルアドレナリンやバゾプレッシンなどの血管収縮因子の過剰分泌、ノルエピネフリンに対する血管感受性の亢進がおこる。これ

食塩と疾病

らの諸因子はすべて、血管収縮を増強し、血管抵抗を増強するさい、血圧を上昇させる。

高血圧には本態性高血圧症のほか、腎臓疾患やホルモン異常による二次性高血圧がある。二次性高血圧のうち頻度が多いのは腎臓疾患による腎性高血圧である。事実、多くの腎臓疾患で高血圧が発症するが、その機序は一樣でない。急性糸球体腎炎、慢性腎不全の多くでは、糸球体濾過値の減少による水、 Na^+ 貯留が高血圧発症の主な原因となっている。腎動脈狭窄または閉塞による腎血管性高血圧では、発症初期の血圧上昇にはレニン・アンジオテンシン系活性の亢進が関与し、その後の高血圧維持には水、 Na^+ 貯留が関与していると考えられている。

このように、食塩の過剰摂取がすべての人で高血圧を来すわけではないが、本態性高血圧にしろ腎性高血圧にしろ、水、 Na^+ 貯留による細胞外液量や循環血液量の増加が高血圧の一因となりうるし、また食塩負荷により交感神経系活動の亢進、血管作動物質に対する血管感受性の増加がおこる可能性もあるので、高血圧患者の治療では、降圧薬を投与する以前に、食塩摂取量を減らしてみる必要がある。通常、添加食塩量を6~8g/日に抑えてみる。効果なければ諸種降圧薬を使用する。

3. 脱水症

体内の水、 Na^+ 欠乏はいろいろな病態でおこりうるが、そのなかでも臨床上しばしば遭遇するのは脱水症である。脱水症は、水、 Na^+ が体外に失われて細胞外液量が減少した病態であるが、水と Na^+ の喪失量の兼ね合いから、次の3つに分類することができる。

1) 低張性脱水症

水分に比べ Na^+ が余計に失われた場合で、血清中の Na^+ 濃度の低下(低Na血症という)がおこり、体液の浸透圧が減少する、すなわち体液は低張になる。低張性脱水症は、利尿薬や副腎不全により腎臓からの Na^+ 排泄が増加した場合、嘔吐・下痢により消化管から Na^+ が失われる場合、火傷により皮膚から Na^+ が喪失する場合におこる。

2) 等張性脱水症

水と Na^+ が同じ割合で失われた場合で、大量の細胞外液が急激に喪失したようなとき(例えばコレラ、出血)におこる。

3) 高張性脱水症

Na^+ にくらべ水が余分に喪失すると、高Na血症となり、体液の浸透圧は上昇する、すなわち高張となる。これを高張性脱水症と呼ぶ。この型の脱水症は、意識障害や嚥下障害のため水を摂取できない場合、ADH分泌低下によりおこる尿崩症、糖尿病などで Na^+ よりも水が余計に腎臓から排泄される場合、嘔吐・下痢による消化

管からの水喪失、激しい発汗のため皮膚からの水分喪失が強い場合などでおこる。

いずれの脱水症でも、多少の差はあるが Na^+ 欠乏が起こるので、程度に応じ水のみならず Na^+ を補給することが重要である。

おわりに

健常な成人では、摂取食塩量が0~30g/日変動しても、体液の水分量、 Na^+ 濃度、浸透圧はほぼ一定に維持される。それは、神経系、諸種ホルモン、血行動態を介して腎臓からの食塩排泄が巧く調節されているからにほかならない。しかし高齢者では、腎臓の機能の衰えとともに食塩排泄の調節も低下し、食塩制限により容易に脱水症や食塩欠乏の状態になる。また腎機能の低下、交感神経系活動の亢進、アルドステロンやADHの分泌亢進、循環動態の異常を来す疾病では、腎臓からの水・食塩の排泄が障害され、浮腫が発生する。急性糸球体腎炎、腎不全、ネフローゼ、うっ血性心不全、肝硬変などの浮腫・腹水は、そのよい例で、日常屢々遭遇する疾患である。さらに高血圧のうち食塩感受性のものでは、腎臓の食塩排泄能の低下があるほか、食塩過剰摂取により交感神経系活動が亢進し、体液中の血管収縮因子に対する血管感受性が亢進し、血圧上昇の一因となっている可能性がある。

一方、水・食塩が欠乏する疾患は、種々の原因・疾患によっておこる脱水症である。

従って、このような疾病では、個々の病態に合わせて食塩、水の摂取量をきめ細く考慮していく必要があるが、一般に、浮腫・高血圧がない限り、厳しい食塩制限の必要はない。むしろ、慢性腎不全のように、厳しい食塩制限により病態が悪化することすらある。

文 献

- 1) 本田西男: 総合臨牀, 27 (4), 2657 (1978)
- 2) Raymond, K.H. & Stein, J.H.: Body Fluid Homeostasis, Contemporary Issues in Nephrology (edited by Brenner, B.M. & Stein, J.H.), 33, Churchill Livingstone, New York (1987)
- 3) 本田西男: 臨牀と研究, 67 (9), 2812 (1990)
- 4) Humphreys, M.H. & Rector, F.C. Jr.: The Kidney: Physiology and Pathophysiology. Vol. 2 (edited by Seldin, D.W. & Giebisch, G.), 1163, Raven Press, New York (1985)
- 5) 藤田敏郎: 食塩と高血圧, ライフ・サイエンス, 東京 (1984)