

Neurol Med Chir (Tokyo) 17, Part II, 5~12, 1977

脳神経外科における水分・電解質代謝の問題

—1 基礎的事項と臨床への相関—

松角 康彦

Water and Electrolytes Metabolism in Neurosurgical Practice

—1 Experimental and Clinical Correlation of the Regulatory Centers in the Brain—

YASUHIKO MATSUKADO

Department of Neurosurgery, Kumamoto University

I はじめに

脳障害が原因となって、水分・電解質の代謝異常が起こることは、およそ19世紀の後半頃から記載されたことで、脳に水分代謝の中枢があるのではないかということが、経験的に頭部外傷などの症例から予測されていた。

Nothnagel (1881)¹⁰⁾は、馬に頭を蹴られた男が30分もせぬうちに、著しい渇きを訴えて多量の水を飲む現象を観察し、脳内に渇きの中枢(渇中枢)が存在することを示唆した。実験的には Bernard (1858)⁵⁾の有名な糖穿刺実験が、糖尿を誘発するのみではなく、第4脳室底の顔面神経隆起部 (facial colliculus) のレベルで脳幹を穿刺すると、尿量の増加と Na 排泄の増加が現れることを見出した。その後今世紀に入り、臨床的には種々の脳腫瘍、ことに視床下部・下垂体の腫瘍や、脳外傷・脳炎・脳血管障害などで、水分・電解質代謝異常を示すものが記載されるようになり、実験方法・手技も積極的に体液滲透圧調節機構と脳との関連を証明する方向で、種々の工夫が試みられ、脳に水分・電解質代謝の中枢が存在することが確実視されるに至った。

Magnus ら (1901)¹⁷⁾は、下垂体後葉の抽出物質が抗利尿作用を有することを初めて見出し、antidiuretic action に関する現在の概念の端緒を作り、さらに Frank

(1912)¹⁰⁾は、下垂体と尿崩症の関係について明確な示唆を与えた。Bailey ら (1921)³⁾は、イヌの下垂体柄の切断によって実験的尿崩症を作り、多尿と多飲が現れることを証明した。この際、水分摂取は必ずしも多量な水分排泄と従属的關係にあるものではないことに気づき、その他の研究者も実験的尿崩症で、異常な水分摂取が先行して現れる場合を観察し、水分の排泄と摂取に関して、それぞれ独立の中枢機構が存在しうることが想定された。さらに単純な水分の排泄や摂取という現象が複雑な体液滲透圧の調節機構によって維持されていることが明らかになり、Verney (1946)²⁸⁾は、中枢神経の滲透圧受容器説 (osmoreceptor theory) を発表した。以来、中枢性調節機構の解明がほとんどすべて、この理論に基づいて展開され、細分化された数種類の中核的概念の誕生をみるに至った。また相前後して、臨床的には Allott (1939)¹⁾は脳障害による高 Na 血症を、Peters ら (1950)²⁰⁾は同じく低 Na 血症を報告した。いずれの症例も前大脳動脈瘤やその他の血管障害による脳内血腫・脳硬塞・クモ膜下出血などで、視床下部病変や前頭葉の障害を疑わせるものであった。これらの臨床例や動物実験を経て、調節中枢の局在は当然のことながら、次第に第3脳室壁・視床下部に集中するという歴史的過程をたどり、現在に至った。以下、体液調節機構の中枢について、脳神経外科

熊本大学脳神経外科

〔連絡先：〒860 熊本市本庄 2-2-1, 熊本大学脳神経外科, 松角康彦〕

*当用漢字では滲透圧は浸透圧と替字を当てるが本稿では滲を用いた。

の立場から概説を加える。

II 水分・電解質代謝中枢の基礎的知見

1. ADH 分泌機構

ヒトをはじめ、高等な哺乳動物の血清浸透圧は著しい恒常性を示し、体内のどの体液区分にも差異がなく、血清浸透圧と同じ値となり、その値は約290 mOsm/lである。浸透圧の値を一定に保ち、変動を補正するのに主役をなすものは血清 Na 濃度であって、血清浸透圧の変化に応じて、腎細尿管での Na と水分の再吸収・排泄量に迅速な増減が起こり、浸透圧の恒常性が保たれる。

この浸透圧の恒常性が、脳に障害を加えることにより破壊されることは、動物実験により早くから証明された。Lewy と Gassman(1935)¹⁶⁾ は視床下部の“paraoptic nuclei”に電気凝固を起こし、hyperchloremia と hyper-

chloruria とを認めた。前述した Verney²³⁾ は頸動脈に少量の高張食塩水を注入すると尿量が減少し、その作用は静脈内投与では認められないほどの少量で現れる事実から、内頸動脈支配領域に osmoreceptor があることを予測した。さらにその後、内頸動脈の分枝を結紮する実験をイヌで行い¹³⁾、ついに視床下部の前部に osmoreceptor が存在することをつきとめた。現在その部位が視床下部前部の視束上核 (supraoptic nucleus) と、室傍核 (paraventricular nucleus) にある抗利尿ホルモン分泌細胞の働きによることが明らかである。この抗利尿ホルモン (ADH) を分泌する細胞は、細胞体が大きく中に神経分泌顆粒を含み、magnocellular neuroendocrine cell と呼ばれる。系統発生的には視束上核と室傍核は単一の核であって、視束前核に由来した近縁関係にある (Fig. 1)。元来、神経細胞は興奮と伝導を本来の使命とし、特

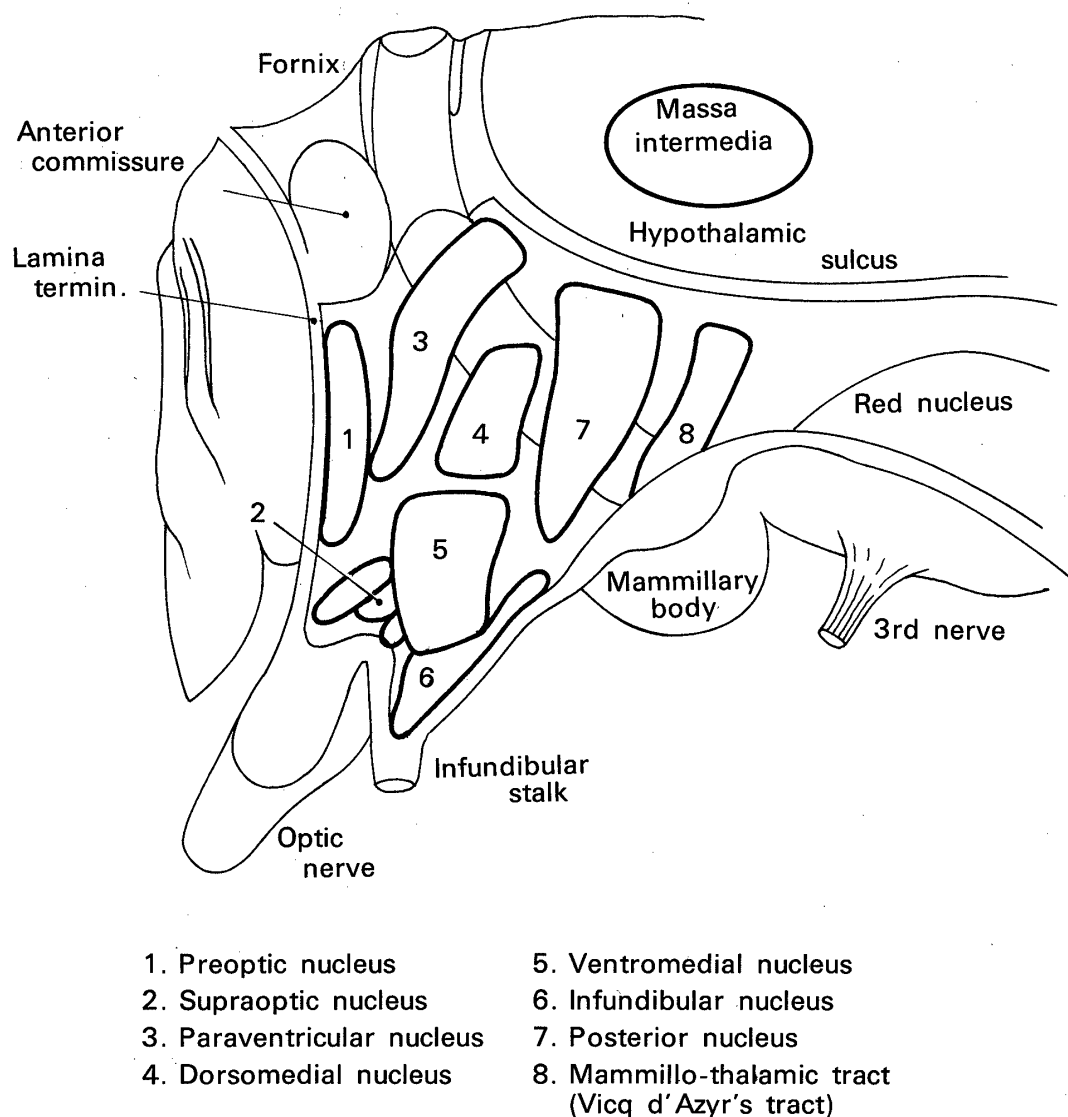


Fig. 1 Diagram of the hypothalamic nuclei (from Haymaker, W.)

定の分泌物を生産、放出する腺細胞とは異なる性質のものであるが、この神経分泌細胞 (neuroendocrine cell) は両細胞の性質を持ち、一般の腺細胞と異なる特徴は、細胞で生産された分泌顆粒が長い軸索の中を神経終末まで運ばれ、下垂体後葉に貯蔵されて放出されることで視床下部神経分泌系を形成する。

神経細胞の性質を兼ね備えるのは当然であるため、後葉を単一刺激すると、逆行的に細胞から反復して活動電位が記録され、これは分泌調節に関係していると考えられる。また大脳辺縁系および中脳網様体からも、介在ニューロンを介して抑制刺激が伝達されることが判明している。しかしながら、視床下核の ADH 分泌細胞がそのまま同時に浸透圧受容細胞 (osmoreceptor cell) であるのかどうかは証明されていない。浸透圧の変化と ADH 分泌はきわめて鋭敏に反応し、1~2%の血清浸透圧の上昇を osmoreceptor が感知し、下垂体後葉から ADH を放出し、腎からの水分排泄量が減少する。

Robertsonら²¹⁾によると、 $P_{apv}=0.38(P_{osm}-280)$ 、 P_{apv} : plasma arginine vasopressin (pg/ml)、 P_{osm} : plasma osmolality (mOsm/kg) の関係があり、血漿の ADH 値は血漿の浸透圧が 280 mOsm/kg 以上に上昇し、ADH の作用閾値 (浸透圧閾値) をこえると、1%の上昇に対して 1 pg ほど増加することを表す。ADH の分泌を間接的に証明する方法として、従来用いられてきた Carter-Robbins 試験がある。検査前夜夕食後、飲食を禁じ、翌早朝排尿後水 500 cc を 20 分間に飲ませる。この前後に血清・尿の浸透圧を同時測定すると、一層正確な判定が可能となる。次いで尿量・尿比重を 15 分間隔で測定し、それぞれの値が安定したところで、2.5% 高張食塩水 500 cc を 30 分で静注する。以後再び 15 分間隔で、尿量・尿比重を測定し、ADH 分泌が正常に行われれば、急速に尿比重の上昇と尿量減少が観察される。通常検査早期の 30 分から 60 分にかけて、尿量はしばしば著明に減少して採尿不能になる。ADH 分泌不全があれば、尿量の減少、尿比重の上昇は障害の度合に応じて部分的障害の様相を示す。前述の通り、検査期間中を通じて血清・尿浸透圧を定期的に測定し、腎の水クリアランスを検査すると成績判定に役立つ。検査前に減塩食を与え、夕食後、飲食を禁じ夜 10 時半排尿後、早期までの夜間尿尿量と飲水後 1 時間以内の尿量を比較し、飲水後の尿量が多ければ副腎皮質機能不全は否定される (Robinson-Power-Kepler 試験)。現在、ADH の測定は生物学的測定法 (bioassay) と免疫学的測定法 (radioimmunoassay) が用いられ、特に後者は従来困難であった ADH 測定に新しい門戸を開くものといえる。ADH 分泌は血清浸透圧の変化によって現れる

ほかに、循環血液量や細胞外液量の減少によって、分泌亢進を示し⁸⁾、吉田ら²⁶⁾によると出血が強力な ADH 分泌刺激となり、大脳皮質除去および中脳切断を行ったイヌの実験では浸透圧の変化に対する receptor は間脳にあるが、出血に対する反応には中脳と視床下部の間の神経的連絡が必要であることがわかった。そのほか精神的ストレス・疼痛など大脳辺縁系を介して、ADH 分泌を促すことが知られている。

2. 渇きと飲水反応

浸透圧が上昇すると、尿量減少を認めると同時に、意識が正常で任意に水を飲むことができる場合、渇きの感覚 (渇感) が起こり水を飲むという動作が現れる。これは浸透圧中枢の細胞自身の脱水によって渇感が起こると説明され、実験的に高張食塩水の静注により作られた浸透圧上昇と、細胞内へ入り込みやすい高張液などで浸透圧を上げた場合とでは、細胞の脱水の程度が食塩水の方が強いいため渇きが強く飲水量も多い。高張液投与により求められる視床下部神経細胞のインパルスの分布は、浸透圧感受性細胞の局在が視床下核の周辺にあることを示し、ADH 分泌の調節支配を行っていると考えられる。一方、渇きと飲水についての制御機構に、この osmoreceptor cell が関係していることは当然予測されることではあるが、実験的に高張性の非拡散性溶液を皮下や腹腔内に注入して、循環血液量を減少させ ADH 分泌亢進と飲水反応を観察すると、まだ血液量が回復しないうちに水を飲むことを止めてしまう現象が見られる。さらに水を前もって与えておくと、浸透圧低下のために循環血液量は減少したまま水を飲まないの、水を飲むという現象は、体液浸透圧の低下により抑制されることがわかる。ところが体液が高浸透圧にあると、水を飲むことにより渇きが癒やされるが、これはまだ浸透圧が正常に戻る以前にほんの短時間に水を飲むことをすませてしまうので、渇きと飲水反応との制御にはどうしても別の機構の存在が考えられ、渇中枢 (thirst center) と呼ばれる部位が浮び上がることになる。それは視床下部の腹内側核 (ventromedial nucleus) にあると考えられ、動物のこの部を破壊すると多飲・多尿が現れる。この際、多飲が最初に起こって ADH 分泌を抑制し、次いで多尿を招くと考えられ、渇中枢とは食物摂取の抑制を行う飽満中枢 (satiety center) と同等のものと推定されている。さらに視床下部の破壊や浸透圧刺激その他の実験の結果、視床下部の飲水調節系と摂食調節系は交錯しながらも、それぞれ別個の存在と考えられ、その反応は同種刺激に逆の形をとることが報告されている。尿崩症の患者が著しい渇感を訴えて水を飲むかたわら、まったく食事をとらう

としない現象にはこうした理由があるのかもしれない。

Anderssonら²⁾はヤギの視床前部内側または第3脳室内に少量の高張食塩水を注入すると、顕著な渇感と飲水反応を起こすことを観察し、Verney²³⁾の提唱した osmoreceptor そのものが ADH 分泌のほかに、強い飲水欲 (urge to drink) を招くことにも関係があると主張した。この際、あらかじめ水分を投与すると、この飲水欲は減退し、またヤギが任意に水を飲めないように拘束しておくと20分程度で飲水欲はなくなるという。また特に興味深いことは第3脳室内に高張食塩水を注入すると、同時に尿中のNa⁺とCl⁻の排泄が増加し、一時的に尿量が減少すること(すなわちADH分泌反応)が観察された。彼らはADH分泌と飲水欲の発生には一元的説明を下しえても、尿中Naの排泄量増加については納得のゆく説明を与えていない。ただこの現象が他の蔗糖液などでは現れずNaイオンによってのみ起こり、また同時に angiotensin を注入すると、その効果が数倍に増強することを認めた。その後、彼らの精細な実験により、いわゆる飲水中枢は視束上核より後方で、乳頭視床束 (Vicz d' Azyr's tract) の前縁、視床下部中央付近であることが判明している。

3. 塩分の調節中枢

先に述べた Anderssonら²⁾の実験で、第3脳室内に注入した高張食塩水は単に強い飲水反応を起こすのみではなく、Na利尿 (natriuresis) を現す。この際、脳室壁に影響を及ぼすNa⁺濃度の上昇がnatriuresisに関係していることが証明され、Naイオンが細胞内に入ってNa⁺感受細胞がADH分泌や飲水反応を現すかわら、尿中Naの排泄にも関係しているのではないかと想像される。元来、尿中Naの排泄はaldosterone効果により調節されるが、脳室の近傍にNaおよび浸透圧変化に反応し、腎のNa排泄をコントロールする脳内Na受容器 (sodium receptor) の存在を仮定する実験や考え方がある。

Keeler (1959)¹⁵⁾はラットの視床下部の室傍核を電氣的に破壊すると、24時間以内の尿中Na排泄量が3倍に達することを報告した。この際、両側腎臓の神経支配を遮断し、あるいは副腎摘出後も、尿中Na排泄は減少せず、下垂体滴出によってもわずかに影響を受けるのみであった。また、細胞外液量が減少すると通常、尿中Na排泄は減少するべきであるが、視床下部室傍核 (paraventricular nucleus) の破壊により、かえってNa排泄が増加した。興味深いことは尿中Kの排泄には何らの影響を認めなかった。以上の実験成績からKeeler¹⁵⁾は、ある種の神経分泌物質が直接腎のNa排泄に作用する可能性を提言し、中でも下垂体後葉のoxytocinを介し

てのNa排泄が室傍核破壊により促進されるとの見方を表明した。そのほか視床下部、ことに視床下部後部障害が尿中Na排泄を増加させるという成績が、Cort (1955)⁶⁾により発表されている。それによると、ラットの視床下部の前後にそれぞれ電氣的破壊を作り、Na摂取量排泄量を計測すると、後部破壊群のNa排泄は前部破壊群の5倍以上に達した。前述のKeelerの成績と対照的なことは、Kの排泄も1.7倍、Clの排泄が3倍に増加しており、多少趣を異にする。前部破壊群ではKeelerの報告したようなNaの単独排泄量増加を示さず、コントロール群とほぼ同じ値となった。この実験に先立ち、Cortは視床後部のastrocytomaの症例を経験し、視床下部後半の破壊をきたしたために著しいcerebral salt wasting症候に陥り、患者はNa喪失を補うために1日20gの食塩を必要としたという。

Verneyのosmoreceptorに血清浸透圧の変化が感知されて、ADHが分泌され、腎細尿管における水分排泄が調節を受けると同時にangiotensin-renin系の作用でaldosteroneが分泌され、Naの再吸収が浸透圧補正の方向へ変動するという基本的な塩類調節機構のほかに、脳、特に視床下部にsodium receptor cellが存在するかどうかという疑問は、現在に至るまで依然としてもっとも関心を集めるところで、最近の報告は、Naイオンに感応する第3因子 (third factor) が脳内reninの活性と中枢性体液塩類調節に関係しているものと考えられている。なお、Vogel²⁴⁾によるとcerebral salt wasting syndromeの症例において、aldosteroneの測定を行った結果、正常値または正常域内の低下が認められたが、Na喪失にaldosterone機構の異常が関与する可能性は否定された。

著者も第3脳室内の塩類代謝中枢、ことにNa代謝機構につき若干の実験を行ったので紹介する。先に述べたAnderssonはヤギの第3脳室内に高張食塩水を注入した際、利尿とNa排泄増加を報告したが、著者らはサルを使って同様の実験を行った。実験動物の性質上、任意に覚醒状態で水を飲む状態を観察できないので、全麻下に一定量のリンゲル液点滴静注を維持し (体重8kg前後、毎分3 ml)、導尿カテーテルよりの分時排尿量が、ほぼ一定になるのを待って、すでに右前角から第3脳室内に挿入された細いビニール管を通して浸透圧の異なる各種溶液を注入した。

Fig. 2の上下に示すように、サルの第3脳室内に注入した微量の蒸溜水、2.5%・5%の食塩水は、いずれも30分以内に尿中Na排泄量の変化をもたらす。この際、蒸溜水0.2 mlを注入したものではまず尿量も増加し、次の

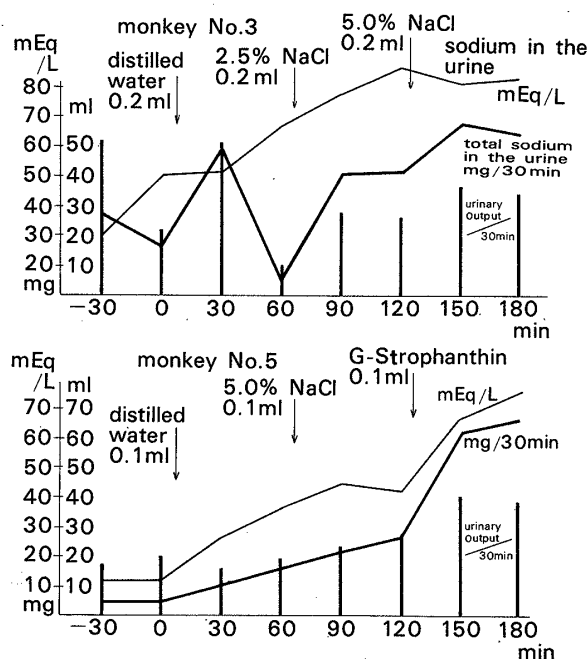


Fig. 2 Osmotic stimulation of the anterior third ventricle wall

で尿量が著明に減少した。実験は可及的に尿量を一定に保つようにして行われたので、蒸留水注入によるこの変化は、第3脳室壁近傍の浸透圧受容細胞が低張化して一時的に利尿を招き、次いで尿量減少を起こしたと推定される。尿中Naの増減を尿量の変化と比較すると、尿量増加につれてNa排泄量が増えるが、分時当たりNa排泄量の増加と浸透圧の上昇は、その後の高張食塩水を注入した場合の方が顕著に現れる。この際に、強い抗利尿作用が起こらないでば尿量は一定しており、この尿中Na排泄量の増加は、ADH分泌細胞とは別の機構によって現れたものと想像される。

注入された食塩水の濃度が高張であるほどNa排泄量は増加したが、尿量の変化は蒸留水注入の場合には及ばない。またFig. 2下段に示すように、注入液の量、または濃度を下げると反応の度合は減るか、ほぼ同一の傾向を示し、ATPase阻害剤を注入すると、著しい反応を現し、第3脳室壁近傍へのNaイオンの取り込みが増加し強い反応が現れたものと考えられる。

Fig. 3にはビニール管の挿入部位を第3脳室前部から外して、モンロー孔を目標に側脳室と第3脳室と同時に注入液が作用する形と、視交叉部髄液槽内に注入したものとの2種の成績を図示した。第3脳室・側脳室注入例でも類似の傾向が現れたが、注入量を5~10倍にして尿量増加とNa排泄量増加を認めたが、Naの単位尿量当たりの濃度は著しい変化を示さず、Na排泄の亢進は認められなかった。同じく視交叉部髄液槽への注入例では傾向として尿量減少を示したが、同様にNaの濃度はほ

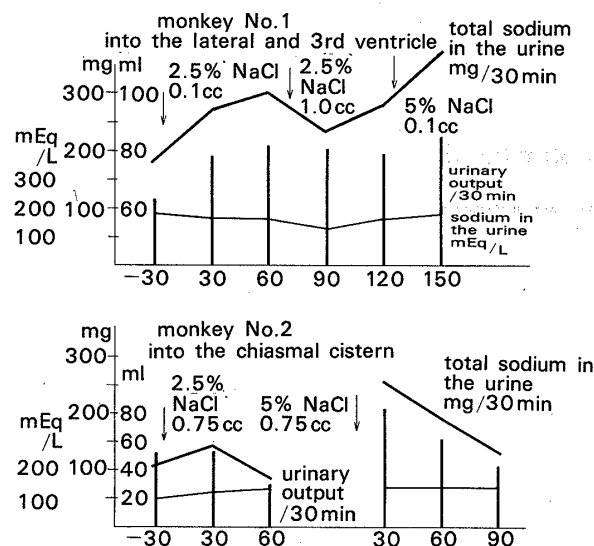


Fig. 3 Osmotic stimulation of the places out of the third ventricle

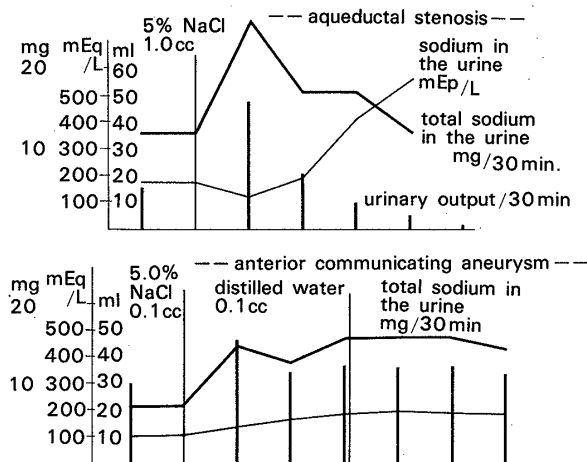


Fig. 4 Osmotic stimulation of the anterior third ventricle wall of the human brain (survey was done with permission)

ぼ一定していた。以上の成績は、第3脳室内に注入された高張食塩水が直接脳内のsodium receptorを刺激したという証明にはいまだ不十分であるが、osmoreceptor cellを介してADH分泌機構と別の調節機構へ間接的に作用したという考え方を否定できない。その後、著者らは臨床例でヒトの第3脳室内へ注入された高張食塩水がいかなる反応を示すかを検討する機会に恵まれた。中脳水道閉塞症、前交通動脈瘤破裂によるクモ膜下出血、第4脳室内腫瘍の4例に、selective third ventriculographyあるいは外髄液瘻の目的でそれぞれ第3脳室前部にチューブが挿入され、Fig. 4に示すように蒸留水および高張食塩水を微量注入した。2例の成績が図示されているが、1例中脳水道閉塞症においては5%食塩水0.1 cc注入に

よって著しい利尿に続く抗利尿効果が現れ、尿中 Na 濃度が上昇した。他の 3 例では尿量の軽度増加と相応の Na 排泄を示したが、成績はいまだ結論的なものではない。ただサルに認められた反応とほぼ同様の反応が期待されるものと考えられた。Fig. 4 の上段に見られる抗利尿効果と Na 濃度の上昇は、一見 ADH 分泌と関係した現象のように考えられるので、同一患者の vasopressin に対する反応を調べ比較検討する必要がある。この点 Na 排泄の絶対量が ADH の抗利尿作用に基づく Na 排泄量より多いことが明らかとなり、積極的な natriuresis が起こっていると考えられた。

以上はサルを用いた第 3 脳室壁近傍の sodium receptor の存在を推測せしめる実験と、臨床例における経験であるが、いまだ排泄の抑制と高 Na 血症の実験モデルとして検討に価する逆向きの反応は得られていない。少なくとも中枢性の Na 代謝機構によって、Na の喪失が起こりうることを示唆するもので、中枢性の塩類喪失 (cerebral salt wasting)²⁰⁾ や hyponatremia を、ADH 分泌異常 (syndrome of inappropriate ADH secretion) によってのみ理解するには疑問がある (ADH 分泌異常症候群

(SIADH と略) については後述する)。

なお高 Na 血症の実験モデルとしては、Dorn⁷⁾ がネコの perichiasmatic subarachnoid cisterns に 5% silver nitrate (AgNO_3) を注入し、著明な血漿滲透圧上昇と hypernatremia を作製している。高 Na 血症は 2 カ月に及ぶ持続的経過をとり、脱水を認めず、ADH 分泌も正常であったため、本態性高 Na 血症として評価できるものであった。

組織学的検索では視束上核に近い前部視床下部で脳底部に薄く広い障害が認められた。

臨床的に観察される高 Na 血症は、脳腫瘍・脳動脈瘤、ことに前交通動脈瘤など視床下部障害のほかに前頭葉底面の病変でも認められる。また松果体腫瘍で視床下部後半から中脳・後交連付近の障害によっても頻発する。

Gilbert¹¹⁾ は後交連・中脳水道の天井に近い脳室上衣細胞に神経分泌顆粒を見出し、Na の貯溜や体液の Na-volume 調節の作用があるとして subcommissural organ と名づけた。これは脳内に体液の容積受容器の存在を示唆する考え方であって、同時に Na の代謝に関係する神経内分泌系の仮説であるが、脳内に volume receptor が

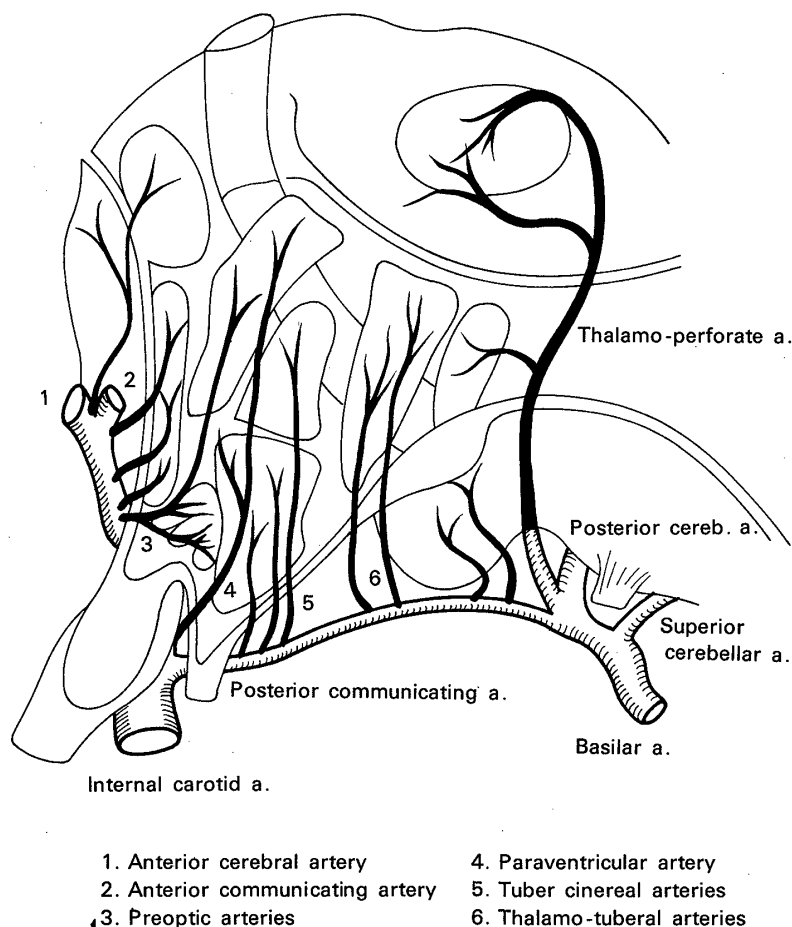


Fig. 5 Diagram of the vessels supplying hypothalamic nuclei (hypothalamic nuclei are shown in the same fashion as Fig. 1 (from Haymaker, W.))

あるという証明は現在のところ確実ではない。

4. 中枢機構の基礎的知見と臨床の相関

体液代謝の異常として、高電解質血症・低電解質血症、ならびに尿崩症の3種を基本的障害型としてあげることができる。その原因疾患として、脳腫瘍・脳外傷・脳炎などがあることは周知の通りである。中でも前交通動脈瘤によるクモ膜下出血、あるいは根治手術後に約30%の頻度で、高Na血症または低Na血症が現れることから、前掲の脳組織の腫瘍などによる破壊性病変と同様に視床下部の循環障害も局所的影響が大きいと考えられる。

Fig. 5は視床下部の血行分布を示すが¹²⁾、前述した各種の浸透圧調節中枢がほとんど前大脳動脈・前交通動脈ならびに後交通動脈の穿通枝によって血流を受けていることがわかる。

高Na血症は本態性高Na血症 (essential hypernatremia) と、脱水や尿崩症を契機として現れる症候性高Na血症を区別できる。本態性高Na血症は通常160 mEq/l以上の血清Naと高浸透圧が持続し、脱水がなく正常の循環血漿量を維持し、正常のADH分泌機構が保持されていて、腎細尿管はvasopressinによく反応するなどの条件を満たすもので、原則として高度の高Na血症にもかかわらず意識障害を欠く。このような高Na血症・高浸透圧血症がなぜ発生し持続するかという説明として、osmo-resettingがある¹⁴⁾¹⁸⁾²⁵⁾。これはosmoreceptorの機能的障害によって異常に高い閾値にresetされたと考えられるもので、水分負荷やvasopressinの投与によって一時的に血清Na値を正常域に近づけても、再び高値に戻るという現象がある。ほかにNa-volume調節機構の障害によりvolume receptor-aldosterone系の機能の異常をきたしたものの、Gilbertのsubcommissural organの障害説、渴中枢の障害にpartial diabetes insipidusを合併したものなどを原因としてあげるものもあるが、これらは症候性高Na血症の原因と考えるべきで、循環血漿量、細胞外液量の縮小やADH分泌機構の障害が伴う。

次に低Na血症の発症機序についてはすでに述べたように、ADH異常分泌によるsyndrome of inappropriate secretion of ADH, SIADH⁴⁾がもっとも話題となる。

血漿浸透圧の上昇や循環血液量の減少はADH分泌を促し、逆に浸透圧低下や細胞外液量の増加があれば、ADH分泌は抑制され利尿が現れるのが正常であるが、脳腫瘍やその他の脳障害・脳血管障害などでADH分泌が抑制されなければ、水代謝は貯溜傾向に偏して、低Na血症を招く。この際、次の条件を満たすことが必要である。1) 低浸透圧血症、低Na血症が持続する。2) 尿

は濃縮されていて通常血漿浸透圧より高い浸透圧となる。3) 尿中にNaの排泄が持続する。4) 腎および副腎機能は正常である。そのほか尿の濃縮については必ずしも血漿浸透圧と対比せず低浸透圧血症にもかかわらず、尿が十分稀釈されていないことを条件とするものや、臨床的に脱水の症状を欠くことがあげられる。また逆にADH分泌異常にもかかわらず、体重の増加や水分の貯溜、浮腫を認めるとは限らない。血清中ADHの定量ではADHの量は増加するもの、正常域内のものなど一定しないが、むしろADH分泌抑制があるべき状態でADHが存在することがinappropriateといえる。

本症候群は最初Schwartzら²²⁾により肺癌患者のADH分泌異常が報告された(1957)。現在まで中枢神経系の種類の疾患のほか、他臓器の悪性腫瘍や薬物の副作用、肺感染症などでも報告されている。低Na血症でありながら、投与した食塩を体内に保持せず排泄してしまう理由として、体液の貯溜がvolume receptorを刺激し、体液量調節の機序としてnatriuresisによる水分排泄を招いたものという考えのほか、第3因子の腎細尿管でのNa再吸収抑制説、aldosterone分泌障害説などがあるが、実際の測定ではaldosteroneは減少していない。Cerebral salt wasting syndromeと本症候群についての異同は、すでに著者の考えを述べたが、本症候群を含め何らかの原因で急速に水分負荷が起こると、水中毒(water intoxication)という現象に陥り、意識障害・痙攣を招く。不用意なvasopressinの投与や腎透析灌流後に遭遇する合併症である。この場合、血清Na値は、120 mEq/l以下の強い稀釈性低Na血症(dilutional hyponatremia)を示す。

ADH分泌が障害されると、尿崩症(diabetes insipidus)を招く。Fisher, IngramとRanson (1938)⁹⁾は実験的に視束上核・下垂体路を障害すると尿崩症が起こることを証明したが、臨床的には下垂体柄の切断で著しい尿崩症が現れることが知られている。そのほか、下垂体腺腫術後や視床下部腫瘍、頭蓋底骨折などで現れるが、実験的成績と臨床的事実には興味ある相関が見られる。これらは次回の水分・電解質代謝の臨床の項に譲る。

III 小 括

水分・電解質代謝、浸透圧調節機構の中枢について現在すべてが解明されたわけではなく、ADHの実際の動きを例にとっても、その測定法はようやく最近完成された段階にある。代謝の中枢についても事実を説明するには矛盾も多く、臨床像の解釈には一層の基礎的知見の補足を必要とし、低Na血症と尿中Na排泄の亢進を例に問題点を指摘した。今回は中枢性障害の臨床像と体液管

理に起因する二次的な諸問題を紹介したい。

(次号に続く)

文 献

- 1) ALLOTT, E. N.: Sodium and chlorine retention without renal disease. *Lancet* I: 1035-1037, 1939
- 2) ANDERSSON, B., JOBIN, M. & OLSSON, K.: A study of thirst and other effects of an increased sodium concentration in the 3rd brain ventricle, *Acta Physiol. Scand.* 69: 29-36, 1967
- 3) BAILEY, P. & BREMER, F.: Experimental diabetes insipidus. *Arch. Internal. Med.* 28:773-803, 1921
- 4) BARTTER, F. C. & SCHWARTZ, W. B.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 42: 790-806, 1967
- 5) BERNARD, C.: "Lecons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux", Cort, J. H.: Ballière, Paris, 1858, 121pp
- 6) CORT, J. H.: Electrolytes, fluid dynamics and the nervous system, Academic Press, New York, 1965, pp121-123
- 7) DORN, J., & ROTHBALLER, A. B.: Essential hypernatremia—the experimental model. *Arch. Neurol.* 28: 83-90, 1973
- 8) DUNN, F. L., BRENNAN, T. J., NELSON, A. F. *et al*: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J. Clin. Invest.* 52: 3212-3219, 1973
- 9) FISHER, C., INGRAM, W. R. & RANSON, S. W.: Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance: A contribution to the structure and function of the hypothalamico-hypophyseal system, Edwards Brothers Inc., Michigan, 1938, 212pp
- 10) FRANK, E.: Ueber beziehungen der hypophyse zum diabetes insipidus, *Berl. Klin. Wschr.* 49: 393-397, 1912
- 11) CILBERT, G. J.: The subcommissural organ. *Neurology* 10: 138-142, 1960
- 12) HAYMAKER, W., ANDERSON, E. & NAUTA, W. J. H.: The hypothalamus, C. C. Thomas, Springfield, 1969
- 13) JEWELL, P. A. & VERNEY, E. B.: An experimental attempt to determine the site of the neurohypophysial osmoreceptors in the dog. *Phil. Trans. Roy. Soc.* 240: 197-324, 1957
- 14) KASTIN, A. J., LIPSETT, M. B., OMMAYA, A. K. *et al*: Asymptomatic hypernatremia. *Amer. J. Med.* 38: 306-315, 1965
- 15) KEELER, R.: Effect of hypothalamic lesions on renal excretion of sodium. *Amer. J. Physiol.* 197: 847-849, 1959
- 16) LEWY, F. H. & GASSMAN, F. K.: Experiments on hypothalamic nuclei in the regulation of chloride and sugar metabolism. *Amer. J. Physiol.* 112: 504-510, 1935
- 17) MAGNUS, R. & SCHAEFER, E. A.: The action of pituitary extracts upon the kidney. *J. Physiol. Proc.* 27: IX, X, 1901, cited from 藤本 守: 体液水分塩分の調節, 吉村寿人編: 代謝の生理学, 生理学大系, IV-2 補, 医学書院, 東京, 1974, pp 48-63
- 18) MAHONEY, J. H. & GOODMAN, D.: Hypernatremia due to hypodipsia and elevated threshold for vasopressin release. *New Eng. J. Med.* 279: 1191-1196, 1968
- 19) NOTHNAGEL, H.: Virchows. *Arch. Path. Anat.* 86: 435, 1881, CHRISTIE, S. B. M. & ROSS, E. J.: Ectopic pinealoma with adipsia and hypernatremia. *Brit. Med. J.* 2: 669-670, 1968
- 20) PETERS, J. P., WELT, L. G., SIMS, E. A. H. *et al*: A salt wasting syndrome associated with cerebral disease, *Trans. Assoc. Am. Physicians* 63: 57-64, 1950
- 21) ROBERTSON, G. L., MAHR, E. A., ATHAR, S. *et al*: Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Invest.* 52: 2340-2352, 1973
- 22) SCHWARTZ, W. B., BENNETT, W., CURELOP, S. *et al*: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 23: 529-542, 1957
- 23) VERNEY, E. B.: Absorption and excretion of water: The antidiuretic hormone. *Lancet* II: 739-744, 781-783, 1946, Croonian Lecture, the antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc. Med.* 135: 25-106, 1947
- 24) VOGEL, J. H. K.: Aldosterone in cerebral salt wasting. *Circulation* 27: 44-50, 1963
- 25) WELT, L. G.: Hypo- and hypernatremia. *Ann. Intern. Med.* 56: 161-164, 1962
- 26) 吉田 尚: 視床下部症候群抗利尿ホルモン分泌とその異常. pp 225-236, 井村裕夫, 宮井 潔編: 脳とホルモン, 医歯薬出版, 東京, 1976