老年者の水電解質代謝異常

齊藤 寿一

Key words：抗利尿ホルモン，低ナトリウム血症，高ナトリウム血症

(Jpn J Geriat 1994 ; 31 : 353—359)

生体における水と電解質の総量，あるいは体液中の濃度は多様に折り重なった因子により調節されている。そのため，単一の因子が病的状態で障害されても，他の因子が代償することにより結果として著しい体液異常の発生が阻止されている。しかしながら，老年者では若年者に比較してその機構に破綻を来しやすく，電解質異常の発生を招きやすい。生体を構成する電解質にはナトリウム，カリウム，カルシウムあるいはマグネシウムなどがあるが本稿では老年者におけるナトリウムの異常を中心に最近の知見を展望したい。

1. 血清ナトリウム濃度調節因子

血清ナトリウム濃度はナトリウムと水の比でありそれぞれの量によって決定される。その主要な調節因子を図1に示す。水については飲水が正出納の要因であり飲水量の増大によって血清ナトリウムは低下に，体液量は増大に傾く。老年者では口渇感の形成は抑制さ

れている。Philips ら¹⁾によれば，67歳から75歳の老年者群（7名）では20歳から31歳の若年者群（7名）に比較して24時間の水制限試験の後で口渇感や飲水量は有意に低下していた。一方，血清ナトリウム濃度維持因子としては食塩摂取量が重要であり，高齢者における慢性疾患や消化器系疾患では摂食量の低下による食塩摂取量の減少がみられ，低ナトリウム血症や脱水の原因となる。

血清ナトリウム濃度に関わる内分泌因子としては抗利尿ホルモン（ADH）が重要である。血清浸透圧の上昇や循環血液量の低下は下垂体後葉からのADH分泌を促す。血清浸透圧と血中ADH濃度との相関は，血清浸透圧275mOsm/l付近を閾値として正の直線関係がある。この相関関係に及ぼす循環血液量と血圧の影響を見ると，循環血液量の減少や血圧の低下は直線の勾配を急峻にし浸透圧閾値を低下させる²⁾。血中ADHは強い抗利尿作用を示し，腎集合管における水再吸収

図1 ナトリウム代謝調節因子の相互関係。

図2 高齢者と若年者の血漿 AVP (上段) と血漿レニン活性 (下段) に及ぼす tilting (斜台立位) の影響

を促進し尿の濃縮と体内水分の増加を招く。循環血液量の低下はまたレニン分泌を促し、アルドステロン分泌促進を介してナトリウム量の維持に働く。これによって、循環血液量は増大に傾き血圧も維持される。心房性ナトリウム利尿ホルモンは循環血液量の増大に呼応して分泌され尿中ナトリウム排泄促進因子として作動する。この負のフィードバック系を介して循環血液量の増大は抑制され、低下に傾く (図1)。

2. 高齢者における ADH 分泌調節

加齢が視床下部一下垂体後葉系機能に及ぼす影響について、tilting 試験と高張食塩水負荷に対する反応を検討した。70°に傾斜した台に20分固定して血中 ADH 濃度の変化を検討する tilting 試験では、高齢者では前値5pg/ml から15分後には15pg/ml へと上昇したのに対し、30歳以下の若年者では前値は2pg/ml で負荷後

図3 高齢者と若年者における血漿浸透圧と血漿 AVP に及ぼす5%高張食塩水静脈注射の影響

15分では4pg/ml に止まり、反応は高齢者で有意に亢進していた (図2)。tilting 試験では、負荷中の血圧上昇反応は若年者で亢進しており、高齢者では昇圧反応は抑制されていた。このような循環系の調節維持機構の減弱を代償する機構として ADH の反応は促進されているものと考えられた。高張食塩水負荷試験では5%食塩水点滴による刺激試験で高齢者では1.5pg/ml から60分後には7pg/ml へと上昇し、一方若年者では0.8pg/ml から2pg/ml への上昇に止まり推計学的な有意差は認められなかったものの、高齢者では ADH の分泌は亢進傾向にあることが浸透圧刺激試験でも認められた (図3)。Helderman ら⁸⁾は人において22歳から48歳の若年者と52歳から66歳の高齢者に3%の食塩水を2時間にわたって注入し、血漿浸透圧上昇に対する血中 ADH の上昇を検討した。その結果、若年者では血中 ADH は前値の2.5倍となるのに対し、高齢者では4.5倍に上昇、血中 ADH 増分と血漿浸透圧増分の比、即ち $\Delta ADH / \Delta Posm$ で示される浸透圧受容体感受性は、年

図4 老年者と若年者の尿濃縮力。水負荷による水利尿発現後、0（時間）にデスモプレシンを点鼻したときの尿浸透圧。

位変動についての成績は Rowe らのそれと異なっている。負荷様式が立位と tilting で異なることが一因として関与している可能性がある。老年者では低ナトリウム血圧が発症しやすく、その成因として ADH の相対的分泌亢進の傾向が想定される。

老年者の腎における ADH の反応性を水負荷とそれに続くデスモプレシン点鼻により若年者と比較した（図4）。それによれば、水負荷後の尿浸透圧は老年者において高値に止まり水利尿反応が低下していること、一方デスモプレシン点鼻後の尿浸透圧の上昇は抑制されている。即ち老年者では、尿中への水排泄の幅が腎のレベルにおいても狭められていることがわかる。

3. レニン・アルドステロン系

老年者のレニンとアルドステロンの分泌は低下傾向にあることが知られている。連続的な採血によって、食事および活動に制限を加えない正常人の血漿レニン活性と血中アルドステロンの24時間の平均値を9歳から50歳迄の被験者について測定すると、血漿レニン活性と血中アルドステロンはいずれも加齢と共に低下し年齢とは負の相関を示す⁵⁾。また健康人において20歳から30歳までの若年者と、62歳から70歳までの老年者について血漿レニン活性と血中アルドステロン値を臥位で測定すると、1日120mEq/l のナトリウム摂取下では両群間に有意の差を認めないものの、1日10mEq の減塩食で3日ないし10日間観察すると老年者では若

齢と正の相関を示し、加齢とともに上昇すると報告している。また、Powe ら⁹⁾は19歳から31歳迄の若年者と62歳から80歳迄の老年者において8分間起立した時の血中 ADH の変動を検討し、ADH の最高値は若年者において老年者を有意に上回り、また ADH の最高値が3pg/ml をこえる反応者と3pg/ml を下まわる無反応者の比較では、若年者において反応者は有意の高頻度に認められた。

今回の我々の検討成績は浸透圧刺激に対する ADH 反応性では、老年者で亢進傾向を認め Helderman らの成績とほぼ一致すると考えられる。これに対し、体

図5 老年及び若年の糖尿病患者入院時の空腹時血糖、血漿レニン活性、血漿アルドステロン及び ADH

図6 老年及び若年の糖尿病患者退院時の空腹時血糖、血漿レニン活性、血漿アルドステロン及びADH

年者の値を有意に下回り、生理的なレニン分泌刺激に対する応答は加齢とともに低下することが報告されている⁶⁾。同時に、Hegstad等⁷⁾も、血中または尿中アルドステロンの加齢による相対的低下がみとめられるのは、フロセミド投与または1日20mEqの食塩制限食によってレニン分泌刺激が加わった時であると報告しており、Craneら⁸⁾の成績もこれらをうらづけている。

レニン・アルドステロン系の機能の加齢による影響を病的状態で観察する目的で、治療前の高血糖をもつ糖尿病患者について検討した。血糖値が高い状態では浸透圧利尿の結果、脱水傾向にあり循環血液量は低下している。入院時に早朝空腹時の値を55歳以上の高齢群と54歳以下の若年群についてみると、いずれも血糖値は平均160mg/dlを上回って上昇しており、血漿レニン活性と血中アルドステロン濃度は老年者では若年者に比較して低下しており、循環血液量の低下に呼応するレニン分泌反応は老年者で低下していることが分かる(図5)。一方、血糖値が正常化した退院時にはこれらの指標について老年者と若年者の間に有意の差はみられなくなる(図6)。これらの事実は老年者におけるレニン・アルドステロン系の反応低下が特に循環血液量の低下を伴う病的状況下で顕著となることを示している。

4. 老年者におけるナトリウム代謝異常

血清ナトリウム濃度を規定する内分泌因子としては、下垂体後葉からのADH分泌系とレニン・アルドス

テロン系が重要な役割を果たしている。循環血液の体内分布異常、とりわけ胸腔内虚血を招くtilting試験では老年者ではADH分泌反応性はむしろ亢進しており、循環血液量の低下に反応してADH分泌過剰に陥り易い傾向が示唆される。一方、レニン・アルドステロン系においては老年者では循環血液量の低下に呼応したレニン分泌が低下しており、ナトリウム欠乏の傾向に陥り易いことが示唆される。それでは、老年者では血清ナトリウムの異常はどのような特性を持っているだろうか。

(1) 低ナトリウム血症

血清中のナトリウムと水の比率が低下し135mEq/lを下回った状態である。自治医科大学病院に入院した患者4209名について低ナトリウム血症の発症頻度を年齢別にみると、加齢と共に発症頻度が増加し男女とも70歳代を頂値としてこの年代では平均35%に達している(図7)。男女の比較では男性における発症頻度が高い。老年者でより高頻度に低ナトリウム血症が発生し易いことがわかる。

低ナトリウム血症は臨床的にADH不適切分泌症候群(SIADH)とそれ以外の低ナトリウム血症(非SIADH)とに分類される。SIADHは、5項目の陽性所見と5項目の陰性所見から臨床的に診断される⁹⁾。血清ナトリウム濃度が125mEq/l以下の中程度以上の低ナトリウム血症46例についてその原疾患を見ると、SIADHと非SIADHとは同数でありSIADHがかなりの高頻度で発生していることがわかる。疾患の内訳

図 7 大学病院入院患者4209名における入院中の低ナトリウム血症の発症頻度：年齢分布

表 1 SV-DH を来す原疾患の現度：1957年から1990年迄413例の報告

1. 中枢神経疾患	138	3. 薬剤	57
(34%)		(14%)	
急性ボルフィリア	27	ビンクリスチン	15
頭部外傷	23	クロルプロバミド	8
脳血管障害	20	サイアザイド薬	5
髄膜炎	17	アミトリプチリン	5
脳腫瘍	12	イミプラミン	2
Guillan-	7	カルバマゼピン	2
Barré 症候群		ハロペリドール	2
脳炎	5	フルオキセチン	2
その他	31	フルフェナジン	2
		その他	14
2. 悪性腫瘍	127		
(31%)		4. 胸腔内疾患	47
肺癌	93	(肺癌を除く) (11%)	
肝癌	4	肺炎	16
前立腺癌	3	肺結核	9
Hodgkin 病	3	気管支喘息	3
大腸癌	2	肺膿瘍	3
膀胱癌	2	その他	16
白血病	2		
中皮腫	2	5. その他	40
その他	16	(10%)	
		精神疾患	9
		特発性	8
		その他	23

としては、SIADH は中枢神経疾患と呼吸器疾患が多く、非 SIADH では消化器疾患、肝疾患などが認められる。1957年に Schwartz らにより SIADH の最初の症例が提示されてから、1990年までに調べ得た範囲で413例の SIADH が報告されている(表 1)。その内訳では中枢神経疾患が34%と最も多く、急性ボルフィリアのほか脳血管障害が多い。呼吸器疾患では肺癌とりわけ小細胞癌が多くその殆どは異所性 ADH 産生腫瘍である。最近その頻度が増加しているのは薬剤による SIADH で血糖降下薬クロルプロバミドや抗悪性腫瘍薬ビンクリスチンによるものが多い。老年者で多い SIADH として最近報告が増加しているのは明らかな原疾患を認めないのに SIADH の症状が持続する特発性 SIADH である。現在までに特発性 SIADH として報告された13例についてみると、このうち10例は50歳以上で若年者には少ない病態であることがわかる。

SIADH と非 SIADH について内分泌機能や血清生化学所見を比較すると、血漿レニン活性は非 SIADH において高値の傾向にあり、有効循環血液量が非 SIADH で低下の傾向にあることがわかる⁹⁾。更に、SIADH では血清ナトリウム濃度と血漿 ADH 濃度とは負の相関があり正常者が正の相関を示すのに対比的である。正常者で血漿鉍浸透圧の上昇に呼応して ADH 分泌が促進されるのに対し、SIADH では下垂体後葉または異所性 ADH 産生腫瘍からの原発的 ADH

分泌亢進がありその結果として血漿浸透圧や血清ナトリウム濃度の低下が発生したことが明らかである。一方、非 SIADH では、血清ナトリウム濃度と血漿 ADH 濃度との間には正常人と同様に正の相関関係があるが、その回帰直線は正常者に比較して左方に変移しており、ADH の分泌調節がより低浸透圧域で行われていることを示している。この事実は非 SIADH において血漿レニン活性が高い症例が多いこと、ADH の分泌調節が血漿浸透圧と共に循環血液量によって規定されており、循環血液量の減少が血漿浸透圧—血中 ADH の回帰直線を左方に変移させることと併せて、非 SIADH では有効循環血液量の低下に由来する ADH の相対的分泌亢進が低ナトリウム血症の促進因子となっていることを示している。

老年者では、今回の検討でも明らかな如くレニンとアルドステロンの分泌低下があり、体液量減少を補充、防止するナトリウムの維持機構が低下している。一方、老年者では下垂体後葉からの ADH 分泌はむしろ亢進しており、脱水発現を抑止する代償機能として作動していると考えられる。その場合、合目的論的に見れば、血清ナトリウム濃度や血漿浸透圧の犠牲において体液量が維持されていると考えることも可能であろう。

低ナトリウム血症の治療は、SIADH では原疾患にかかわらず水制限が有効で 1 日の水摂取量を体重 1 kg あたり 10~15ml に制限する。高度の低ナトリウム血症があり意識障害や筋痙攣を伴う水中毒の状態では高張食塩水の点滴とフロセミドの併用により速やかな血清ナトリウム濃度の上昇が可能である。この場合、非可逆的中枢神経障害である橋中心髄鞘溶解の発生を防止するため血清ナトリウムの上昇速度は 1 日 10 mEq/l 以下に止め、しかも血清ナトリウム濃度が 125 mEq/l を越えたら水制限などのより緩徐な治療に切り替える必要がある。

非 SIADH の低ナトリウム血症治療は原疾患の改善に主力を注ぐ一方、食塩欠乏型では十分な食塩摂取を処方し、副腎皮質機能低下を伴う症例ではハイドロコルチゾンの投与が有効である。

老年者の低ナトリウム血症では、しばしば腎におけるナトリウム保持力、とりわけアルドステロン作用の低下が原因の一つとなっている場合が多い。このような病態では 1 日 200mEq を越える大量のナトリウム投与によっても尿中へのナトリウム排泄の増加を招くのみで、血清ナトリウム濃度の改善をみないことが少なくない。このような機序が想定される時には、鉱質コルチ

図8 大学病院入院患者4214例における高ナトリウム血症(上段)と低ナトリウム血症(下段)の年齢別頻度

コイド薬, 9 α fludrocortisone acetate (フロリネフ) を 0.1~0.2mg 投与することがしばしば有効である¹⁰⁾。

(2) 高ナトリウム血症

血清中で水に対するナトリウムの濃度の上昇を招いた病態で、150mEq/l 以上の値を示す。この発生頻度を入院患者について見ると、図7に示す様に50歳までは加齢と共に増加するものの、以後はむしろ低下傾向にあることがわかる。臨床的には高ナトリウム血症は急性及び慢性の2群に大別することが出来る。何れも、脱水傾向が随伴し特に老年者では虚脱や血圧低下が見られることが多い。

急性高ナトリウム血症は、大量の低張液輸液により比較的速やかに血清ナトリウム濃度が正常化する病態である。意識障害、中枢神経疾患あるいは消化器疾患などで、水分摂取が困難でしかも大量の水が嘔吐、多尿、下痢あるいは発汗で失われた時に発生する。この状態では通常血中の ADH は著しく上昇する。老年者では夏季の発汗の多い状態での、消化管疾患や中枢神経系の血管障害で意識障害のある状態で水分供給が不十分である時に発生する。5%ブドウ糖液や5%ブドウ糖液と生理食塩水の等量混合液(1/2生理食塩水)

を3～5リットル輸液することにより比較的速やかに軽快する。

特殊な病態としては特に軽症 NIDDM の急性合併症として老年者に頻度が多い非ケトン性高浸透圧性昏睡もしくは急性高ナトリウム血症を招く。著しい高血糖の結果、浸透圧利尿に伴った脱水があり高ナトリウム血症となるが、一部の症例では高血糖に伴う低ナトリウム血症に陥ることもある。何れにしても、速効性インスリンの少量持続的投与により12～24時間かけて緩徐に血糖を下降させる一方、大量の低張液輸液を行う、大量の輸液と原疾患の治療を必要とする急性高ナトリウム血症にはこのほか高カルシウム血症がある。

慢性高ナトリウム血症は大量の低張液輸液や飲水督促によっても容易に軽快しない病態である。下垂体後葉系の器質的障害がある尿崩症での水保持力が低下しており、併せて視床下部の器質的病変で口渇感の形成が低下している。最近、特発性尿崩症の原因として下垂体後葉の単核球の浸潤や線維化を伴う非特異的慢性炎症が報告されており¹¹⁾、この様な病態が老年者での慢性高ナトリウム血症の原因となった症例も認められ、輸液療法に抵抗する老年者の慢性持続性高ナトリウム血症の原因の一つとして下垂体後葉炎の存在が想定される。この場合には、脱水や高浸透圧血症にもかかわらず血漿 ADH 濃度は低下している。高ナトリウム血症はそれ自体意識レベルを低下させ、飲水量を抑えて高ナトリウム血症を維持する悪循環のループを形成する。治療はこの悪循環を断ち切ることが重要で、低張液輸液や飲水督促とともにデスモプレシン点鼻や水溶性ビトレッシンの少量持続点滴により抗利尿作用を維持することが重要である。

5. むすび

老年における水とナトリウムの代謝は腎、下垂体後葉 ADH 系およびレニン・アルドステロン系の何れについても調節力の低下があり、体液恒常性維持機構の幅が狭くなっている。その結果、血清ナトリウム濃度に影響する或る因子が障害される時に作動する支援系の認容力は低下し、全身状態の悪化につながる低ナトリウム血症や高ナトリウム血症が発生し易くなる。

老年者の診療においては、これらの特性を踏まえた病態解析がとりわけ適切な治療法の選択上必須である。

文 献

- 1) Philips PA, Phil D, Rolls BJ, Ledingham JG, Forsling ML, Morton JJ, Crowe MJ, Wollner L: Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly man. *N Engl J Med* 1984; 311: 753—759.
- 2) Robertson GL, Shelton RL, Athar S: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976; 10: 25—37.
- 3) Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW, Tobin JD, Andres R, Robertson GL: The response of arginine vasopressin to intravenous alcohol and hypertonic saline in man: The impact of aging. *J Gerontol* 1978; 33: 39—47.
- 4) Rowe JW, Minaker KL, Sparrow D, Robertson GL: Age related failure of volume-pressure-mediated vasopressin release. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 661—664.
- 5) Zodik Z, Kowarski AA: Normal integrated concentration of aldosterone and plasma renin activity: Effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 867—869.
- 6) Weidmann P, De Myttenaere-Bursztejn S, Maxell MH, De Lima J: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 1975; 8: 325—333.
- 7) Hegstad R, Brown RD, Jiang NS, Kao P, Weinshilboum RM, Strong C, Wisgerhof M: Aging and aldosterone. *Am J Med* 1983; 74: 442—448.
- 8) Crane MG, Harris JJ: Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 947—959.
- 9) 齊藤寿一: 低ナトリウム血症の臨床。日内会誌 1991; 80: 1514—1520.
- 10) Ishikawa S, Saito T, Kaneko K, Okada K, Kuzuya T: Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Int Med* 1987; 106: 187—191.
- 11) Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, Yamate H: Lymphocytic infundibulohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993; 329: 683—689.