シンポジウム うつ血性心不全の病態生理

(6) シミュレーションによるNa調節機構の解析

東京大学医学部第一内科

長坂 昌人

SYMPOSIUM ON PATHOPHYSIOLOGY OF CONGESTIVE HEART FAILURE

(6) A SIMULATION STUDY OF NA METABOLISM. THREE TYPES OF BODY FLUID VOLUME REGULATION

Masahito NAGASAKA, M.D.

The First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

1. シミュレーションとは如何なる方法か

シミュレーションとは研究の目標とする生体の特徴を部分的に抽象して、生体における過程が模型によつて予測できることを確認し、そこから逆に生体内のメカニズムを推測しようとする方法論である。そのことを図示すれば下ようになる。

このダイアグラムが成立するためにはいくつかの条件が必要である。まず生体から部分過程が必要にして十分な範囲で抽出できなければならない(分割可能性)。模型は構成要素を増せば増す程迫真性はたかまるであろうが、見通しは悪くなり模型化の第一義的な目的から外れるように思われる。次にシミュレーションによる予測が成功した際は図中の二つの射型 $f \cdot g$ と $h \cdot f$ は可換となるべきである。 f は制限写像であることは疑いなく、従つて $g \rightarrow h$ も制限写像となろう。 g および h は本来同型であることを要請されているから、結局 f が準同形射でなければならないことがわかる。

2. 今迄の研究の概略

われわれはNa負荷に対する最初の簡単な1容

量模型を昭和30年に発表し、その後この模型の上でいくつかの実験を試みた^{1)~6)}。昭和43年に、さらに細胞内外のNa分布を維持するための機構を含んだ現在の模型を作製した⁷⁾。他にわが国では古川らが昭和42年以来水および容量負荷に対する模型を發展させている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。とくに最近は測定値間の相関を模型に逐次反映させて行くという、極めて正統的な試みを行なっていることは注目されるべきである¹¹⁾¹²⁾。アメリカではGuytonらが循環の維持を目標にした体液量調節の模型を発表している¹³⁾。なおNa調節と関係ある分野としてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系について、Guytonら¹⁴⁾とDavisらの模型がある¹⁵⁾。Guytonらの最新の循環系の模型はしかし、循環調節および体液調節のいずれの面から見ても、一歩退いた啓蒙的な色彩の濃いものであつた¹⁶⁾。

3. 水, Na, 容量の調節模型

Na調節は体液量調節の中心をなすものと考えられるが、後者は水, Na, 容量の調節の3型にわけられる。以下順次に説明するが水調節の模型は三つのうち最初に確立された⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。その骨組は間脳の浸透圧レセプターが血漿(細胞外液)の浸透圧の変化に反応し、下垂体後葉のホルモンで

図1. 水負荷に対する反応

あるバソプレッシンを介して、腎から排泄される水分量を尿濃縮又は希釈を通じて調節するものである。その反応は三つの型の中で一番速やかである(図1)。

Na制限、Na負荷に対する尿中Na排泄の反応は随分と古くから報告されている²⁰⁾²¹⁾。ただし古い成績はClの測定によるものが多い²²⁾²³⁾。われわれのNa負荷に対する調節模型は、負荷後の血中Na濃度上昇 ΔP_{Na} および尿中Na排泄量 E_{Na} の、時間的経過の曲線の形の観察から始まった。その結果第1次近似として1容量系模型が採用され、実験成績から系の諸定数が算出された⁷⁾。その際特にGFRとNaコンダクタンス(尿中排泄および血中濃度上昇の比)とを比較して、後者の方が大きい点が注目された。外国のNa負荷実験の成績を整理してわれわれと同様の形式に揃えてみると、0.3前後のもの²⁴⁾²⁵⁾、1前後のもの二つのグループにわかれるようである²⁶⁾。この二つの学説の生理学的差違を考えてみると、0.3前後となるものは糸球体濾液中のNaは、GFRや血中濃度がたとえ変動しても70%は常に再吸収されることを意味し、その大きさから判断して恐らく近位尿

図2. Na負荷時の尿細管過負荷overloadと尿中Na排泄量

細管でのglomerulotubular (GT) balanceが保たれることに相当しよう。それに対し1前後となるグループはGFRの変動に際してはGT balanceが存在するが、血中濃度が変動する時には最早バランスが保たれないことを示している²⁶⁾。とくに1以上になつたわれわれの場合は血中Na濃度上昇時に、恐らく近位尿細管で代償的なNa再吸収の低下が起こる場合に相当すると思われた⁷⁾。

さらに大量の生理食塩水を予じめ投与して4時間後に、同様のNa負荷を行なうと閾値となる血中Na濃度が対照と比較して低下した²⁷⁾。そのことも含めるとわれわれの模型は下のようにまとめられる²⁸⁾。

$E_{Na} = 1.46 \text{ GFR } (P_{Na} - P_{Na_0}) - 87.7 \pm 231.5$
 P_{Na_0} は閾値に相当する濃度であり、 $P_{Na} - P_{Na_0}$ が血中Na濃度上昇 ΔP_{Na} ということになる(図2)。このような閾値の低下はこの局面でも再びGT balanceが破綻することを意味しよう。なお制御理論から見てわれわれの模形は負荷に対して安定である。何故ならばSmith以来の古典的なバランスの存在を仮定した場合Naの排泄は逐に負荷に追付かず、負荷が続く限り血中Na濃度が不安定となることは明らかだからである²⁹⁾。

腎のNaに対する閾値を下げるメカニズムとして、積分作用の要請されることをも考慮して、細胞内のNaにその役割を賦して見た。細胞膜を横

図3. Na負荷に対する調節模型

切るNaの流れは、1) 細胞内外の濃度勾配によるpassiveの流入と、2) 細胞内のNa濃度に比例するactiveな汲み出しの2つの成分からなると考えることができる。この要素を先の1容量系模型に組合せて構成したのが図の模型である(図3)。

この模型によればNa負荷は負荷の残る限り細胞内Na濃度を高め、それが腎の閾値を負荷が終つても体内に過剰のNaが排泄しつくされるまで下げ続けることになる。このようなメカニズムに対して傍証を得るため、放射性Naを用いてcompartment analysisを行なった⁸⁰⁾。その成績によれば負荷されたNaは大部分細胞外に止まり、極く一部が細胞内に入つてシミュレーションの結果と良く一致した。

大動脈にバルーン・カテーテルを挿入し、腎動脈圧を下げるとGFRをも低下させることができる。Na負荷の後に上のようにしてGFRを低下させても、De Wardenerらの見た如くNa排泄は減少しなかつた⁸¹⁾⁸²⁾。しかしGFRが対照時の50%以下になると矢張Na排泄は低下した。それでもGFRがゼロに近くなるまでNa排泄は存続し、ここでもGTバランスの保たれないことが明らかとなつた。この成績は先に述べた模型と背馳しているが、われわれの実験もDe Wardenerらの場合

も、大きな動脈系に操作を加えているので、そのような条件下ではGFRの影響が消滅するのではないかと推測された。また大量の生理食塩水を投与した後にNa負荷を行なうと、同じ血中Na濃度に対して尿中排泄量が対照時と比較して多くなり、すなわち閾値低下の効果が見られるのであるが、この効果は2時間前に大量のアルドステロンを筋注しても抑えられなかつた。このことはNa負荷の場合アルドステロンはNa貯留効果を示さないという事実の一証明となるとと思われる²⁷⁾。

なお先の模型において興味あることは、細胞膜のpassiveの透過性或いはactiveな輸送のいずれが劣化しても、低Na血症が結果するというものである。これは低Na血症に対しPittsのいわゆるsick cell syndrome⁸³⁾、或いはElkintonのtired cell syndromeという考え方に対応するものであり⁸⁴⁾、その成因について一つのヒントとなるものであらう。

Na負荷に水が加つて容量負荷となつた時は、Na負荷のみの時と比較して排泄の遅いことは古くから知られていた⁸⁵⁾。例えばNa負荷の調節系の(見かけの)時定数は3時間前後であるのに対して、水を伴つたNa負荷の場合のそれは1日以上である²¹⁾⁸⁶⁾⁸⁷⁾。最近容量受容器の概念が繰返し提唱され、また大量の容量負荷によるNa利尿因子(第3因子)の探索が広く行なわれているので、われわれも多少の実験を試みて見た。1例を示せば図の如く、容量負荷に対する腎の反応は徐々に作動され、その反応の大きさは体内に大量のNaが残存してはいるが、新たな負荷はなくなっている注入後数時間のレベルよりずっと高くなる(図4)。このことは反応が体内のNa保有量の他に、その増分に比例する部分も存在するからと解釈できるが、そのみでは未だ負荷が終つた後のNa排泄が、徐々にしか最終レベルに達しないことの説明はできない。したがつてさらに何らかの遅延のメカニズムも組込まれていると考えられる。このような機構を仮にまとめて見ると図のようなものであらうか(図5)。なお容量受容器の刺激

図4. 容量負荷に対する反応

図5. 容量負荷の調節系, 図3の模型に重ねること

となるものが果して何であるかについて見るために、図4の如き生理食塩水負荷に引き続き同量の5%ブドウ糖液を負荷して見た。その場合体液量の拡大、血液希釈等はそのまま生理食塩水を続けて負荷した場合と変わらないにもかかわらず、Na排泄は図4の場合と全く同様の経過で減少した。このことは容量受容器のNaにかんする分岐の刺激となるのは矢張Naであつて、よく誤解されるように体液量によるもの(例えば左心房の受容器の場合)でないことを示しているといえよう。

さらに循環血液量の変化の影響をみるために、血液 100ml または マクロデキストラン 200ml を注入して見たが、尿量はいくらか増大したように

見たが、尿中Na排泄量は殆ど不変であつた。この成績は先の実験と併せ考えて、Gauerらの唱える如く、循環系の中の受容器はADHを作用物質とするという観察と一致している⁸⁸⁾。すなわち容量負荷は循環血液量増大のみでは説明できない。また容量負荷の反応に体液性因子の関与している可能性を見るために、供血イスに負荷を与え1,500mlおよび3,000mlに達した時に受血イスと100mlの交換輸血を行なつて見た。しかし結果は否定的であり少なくとも100mlの血液に含まれる体液性因子の量では、容量負荷に対する腎の反応を他のイスに移すことができないことを確認するに止まつた。

4. 内分泌因子とNa調節系

生体におけるNa代謝はただ単に体液量の維持のためのためにあるとは考え難い。それは循環機能の維持、とくにその中でも血圧の維持に対して体液量を介するのみでなく、もつと直接的に関与しているように見える。そのことはNa代謝に異常を来す二、三の疾患、例えばADHやアルドステロンの異常を示すような内分泌疾患を考えて見れば明らかである。この事実から先ず水やNaの調節にADHやアルドステロンが、組込まれているかも知れないと考えられたのは当然の成行であつたといえよう。しかしNaの代謝についてはこれらのホルモンは、過剰に投与してもエスケープ現象によつて浮腫を形造るに到らないことがわかつて来た。エスケープ現象の成立機転は、今迄にNa調節に関係するといわれた諸因子が、次々とすべて比定されて来たが、Na調節がわからないようにエスケープ現象の真の成因も矢張わかつていないようである。したがつて現在いえることはADHやアルドステロンの作用圏が、Na調節系と重なりを持つているという点のみではないかと思われる。

5. 心不全と利尿

以上までに述べて来たNaの調節機構についての考察を概観すれば、直ちに気付かれることはそれを構成している諸要素が、決してNa調節のた

めだけにつかえているとは考え難いことであろう。例えばGFRは確かにNaの負荷、若しくは欠乏に際して増減することが知られているが、時時刻々のNa調節の要請にのみ従属しているわけではない。内分泌性因子については既に述べた。第3因子群についてはその生理学的役割は今後の検討にまつところが多い。1例をあげれば動脈圧がNa調節を第一義的な目標としていることはなからう。むしろNa調節機構が血圧ないし広くは循環系のために、つかえているという考え方がより自然であり妥当と思われる。

心不全という臨床の局面にシミュレーションの技法を応用するに当つて、現在までの試みはすべてFrank-Starlingの法則を媒介として循環系とNa調節系を結びつけている¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。すなわち心不全によつて心送血量が低下するのを防ぐために、Na貯留が起こつて究極的に右心房圧が高められるというのである。これをジギタリスによる利尿に適用すれば、ジギタリスは心筋の収縮性を昂めて必要とされる右心房圧のレベルを下げ、その結果不要となつた細胞外液中のNaが排泄されるというシェーマが可能である。そうすると強心薬は許さ

れるが、利尿薬による利尿は心送血量を低下させるので禁忌という結論になる。ところが現実の臨床の経験では心不全の患者に利尿薬を投与して、心送血量は不変または低下しても患者の症状は改善の見られる場合があるとされている³⁰⁾⁴⁰⁾。患者の自覚症状はうつ血の結果と思われるものが多いのであるから、心不全患者のうつ血には或いは必要以上の部分があるのではなからうか。著者はかつて、心不全は自律的なNa貯留のメカニズムの引き金をひくのかも知れないと述べたことがあつた⁴¹⁾。現在のシミュレーション模型では、未だこのような機転を説明するのに成功していない。しかし臨床的事実がシミュレーションに先行すべきであることは疑いない。したがつて心不全は明らかにNa貯留を誘発し、その間にFrank-Starlingの法則が働く局面があると考えられるが、ジギタリス薬や利尿薬がその利尿効果によつて症状の改善を促している可能をも、同時に考える必要があるのではなからうかというのが本稿の結論となろう。

文献希望の方は著者に御申越下さい。