コ　ラ　ム

炉辺談話：腎臓学（続）

――電解質代謝の課題：Chloride の復活？――

杉野信博

序　論

ご年輩の先生達は第 2 次世界大戦前後の頃の電解質測定は専ら chloride（以後 Cl）であったことを覚えておられるでしょう．

未だ中央検査室など無いので，筆者等若い研修医は医局の隣の小さな検査室で受持患者の検体を自分で測っていた．血液，尿の Cl は Schales-Schales（Biol Chem, 140; 579, 1941）法の硝酸水銀滴定法で測り，電解質代謝の代表として扱っていた．Na，K などは外部の特殊検査機関に依頼するしかなかった．したがって結果は数日後に知らされる．今日の中検での特殊選択的電極法（ISE）で Na，K，Cl などが即時にわかるのとは雲泥の差である．

本稿では最近の Cl 研究の現状と展望について私感を述べる．

1　Cl の生物学的意義

内，外の textbook を見ても，電解質の項は Na，K，Ca，P などと比較して Cl の頁数は少く，欧米でも「Chloride : The queen of electrolytes」（Berend K, et al. : Eur J Int Med, 23; 203, 2012）と呼ばれ Na が王様であった．

高血圧についても，NaCl としてよりも主に Na sensitivity が課題となり Cl の存在は無視されがちである．Cl の代わりに他の陰 ion（bicarbonate，acetate，citrate，etc）が Na に結合すると血圧はむしろ低下する．何故 Cl が要るのか詳細は判然としていない．

NaCl はまた体液の質，量の恒常性維持に不可欠である．

2　Cl と血圧

既述のごとく，NaCl と高血圧の関係は種々の角度から検討され，近年有力な降圧薬が開発され臨床面も大きな進歩を遂げている．

しかし両者の間にも未解の面がいくつかあり，特に Cl との関連性が注目される．例えば Na sensitivity が腎遠位尿細管に存在する Na-Cl cotransporter（NCC）の機能亢進により起こることが特に Gordon 症候群や pseudohypoaldosteronism（PHA II）で明らかとなり，また Na の epithelical channel（ENaC）活性上昇が Liddle 症候群の血圧上昇の病因となる．

Cl の channel（複数）も次々と確認され，低血圧を呈する Bartter 症候群がその代表例として指摘され，正常血清 Mg，正常ないし高 Ca 尿の有無で Gitelman 症候群と区別されている．遺伝型 Bartter 症候群は下記の 2 個の gene の突然変異によるとされている．

① bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter

② ATP-sensitive K channel（ROMK）

正常の Henle loop の上行脚太い部（TAL）では濾過 NaCl の約 30% が再吸収されるが，この部位の障害で尿中 Na 喪失が起こり種々の病態を呈す．この部位の Na，Cl 輸送略図を示す（図 1）．

図に示すごとく，NaCl は 2 個の生体膜を介して輸送され，尿細管腔から apical membrane（管腔側膜）を通って細胞内に入り，Na と Cl は別々に basolateral

東京女子医科大学名誉教授

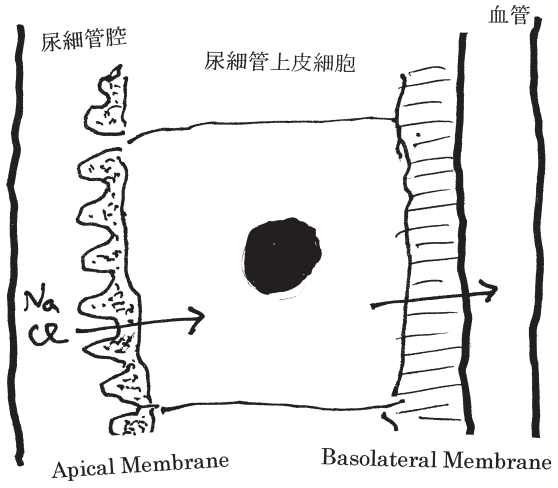

図 1　尿細管上皮細胞での Na，Cl 輸送見取り図

membrane（血管側膜）を通って血管内に入る．この場合に Na/K-ATPase と Cl-channel とが作動する．これらとは逆に K は尿細管腔に向かって ROMK によって運ばれる．

この輸送機構が突然変異などで障害されると，TAL での Na，Cl 再吸収が阻害され低血圧が起きる．高 Ca 尿については尿 Ca/Creatinine 率の変動を随時点検すべきであろう．この病態の代表として既述した Gitelman 症候群では Thiazide-sensitive の NCC に突然変異が起こり，低血圧，alkalosis，尿中 Na 喪失，低 Mg 血，低 Ca 尿などが起こる．

3　展望と結語

Cl 代謝の基礎と臨床の進展を省みると，Na，K などに比し長い間脇役を演じてきた感が深い．しかし近年，分子生物学，遺伝学，proteomics などの分野の進歩により Cl を取り巻く種々な生物学的活性因子が明らかになり，Cl の機能，役割が見直されてきた．

例えば第 54 回日本腎臓学会総会（会長：佐々木成教授，2011）での招請講演で Dr. Brown D（Harvard Medical School）が，「New insights into the dynamic regulation of water and acid base balance by renal epithelial」の主題の下で，腎集合管の培養主，副細胞を対象に endocytosis や細胞の環境変化による影響の変化を動的に観察され，その一部を video で示され多大な感銘を与えられた．

今後 Na，Cl などの個々の transporter，receptor，その調節因子（例：Cl-channel の subunit Barrtin）などの性能や相互関係が新しい動的手法で一層明確になることを期待したい．