

第26回日本外来小児科学会

2016年8月27日

発熱と血清ナトリウムの関係 —SIADHの真実を検証する—

くさかり小児科 草刈章

にしまら小児科 西村龍夫

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

(Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone:SIADH)

- ADHは血漿滲透圧を調節するホルモン
- 肺内病変（肺腫瘍、肺炎など）や頭蓋内疾患（髄膜炎など）でしばしば低ナトリウム血症が持続する
- 滲透圧が低いにもかかわらず、ADHの分泌が持続→異常、あるいは不適合分泌

表1. 呼吸器患者の性別、年齢、病名(疑い例も含む)の分布
(2011～2012) N=175例

年齢(歳)構成		0～2	3～5	6～8	9～11	12～15	合計
性別	男	12	41	17	17	5	92
	女	16	25	21	13	8	83
肺炎		15	20	7	4	1	47
マイコプラズマ肺炎		11	43	26	22	9	111
溶連菌感染症		1		1			2
インフルエンザ			1	3	1		5
感冒			1		1		2
急性中耳炎		1					1
咽頭・扁桃炎					2		2
気管支炎				1			1
百日咳			1		1	2	4

図1. 呼吸器感染症患者の血清Na値の頻度分布
N=175

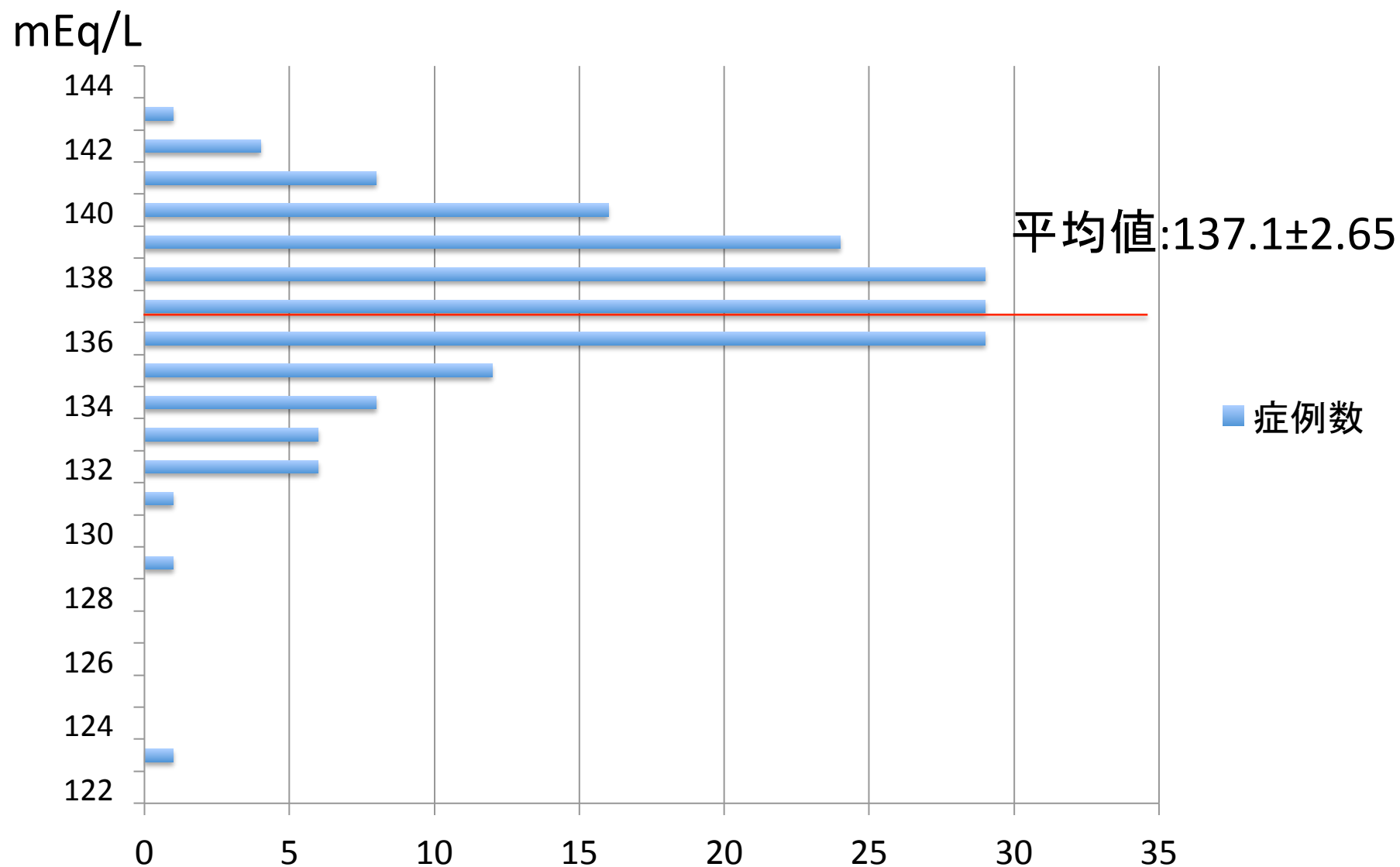


表2. 呼吸器感染症患者の重回帰分析

目的変数Na, 有効データ数=165

次数	変数名	B	SE(β)	std β	t値	df	P
0		182.054	11.0527				
1	年齢	0.01315	0.06209	0.0187	0.21178	156	0.8326
2	男児	-0.3643	0.36016	-0.0750	1.01155	156	0.3133
3	最高体温	-0.0931	0.31274	-0.0271	0.29769	156	0.7663
4	発熱日数	0.05119	0.11028	0.0365	0.4621	156	0.6431
5	当日体温	-1.1027	0.24302	-0.4304	4.53727	156	0.0000
6	白血球数	0.00011	0.00011	0.2139	0.93675	156	0.3503
7	好中球数	-0.0000	0.00014	-0.0753	0.32513	156	0.7455
8	CRP	0.05979	0.07483	0.0633	0.79896	156	0.4255

最高体温: 発病から検査を受けるまでに、家庭で測定されたもっとも高い体温

当日体温: 検査当日に家庭で測定されたもっとも高い体温 査直前の体温とは限らない

< 回帰の適合度指標 >

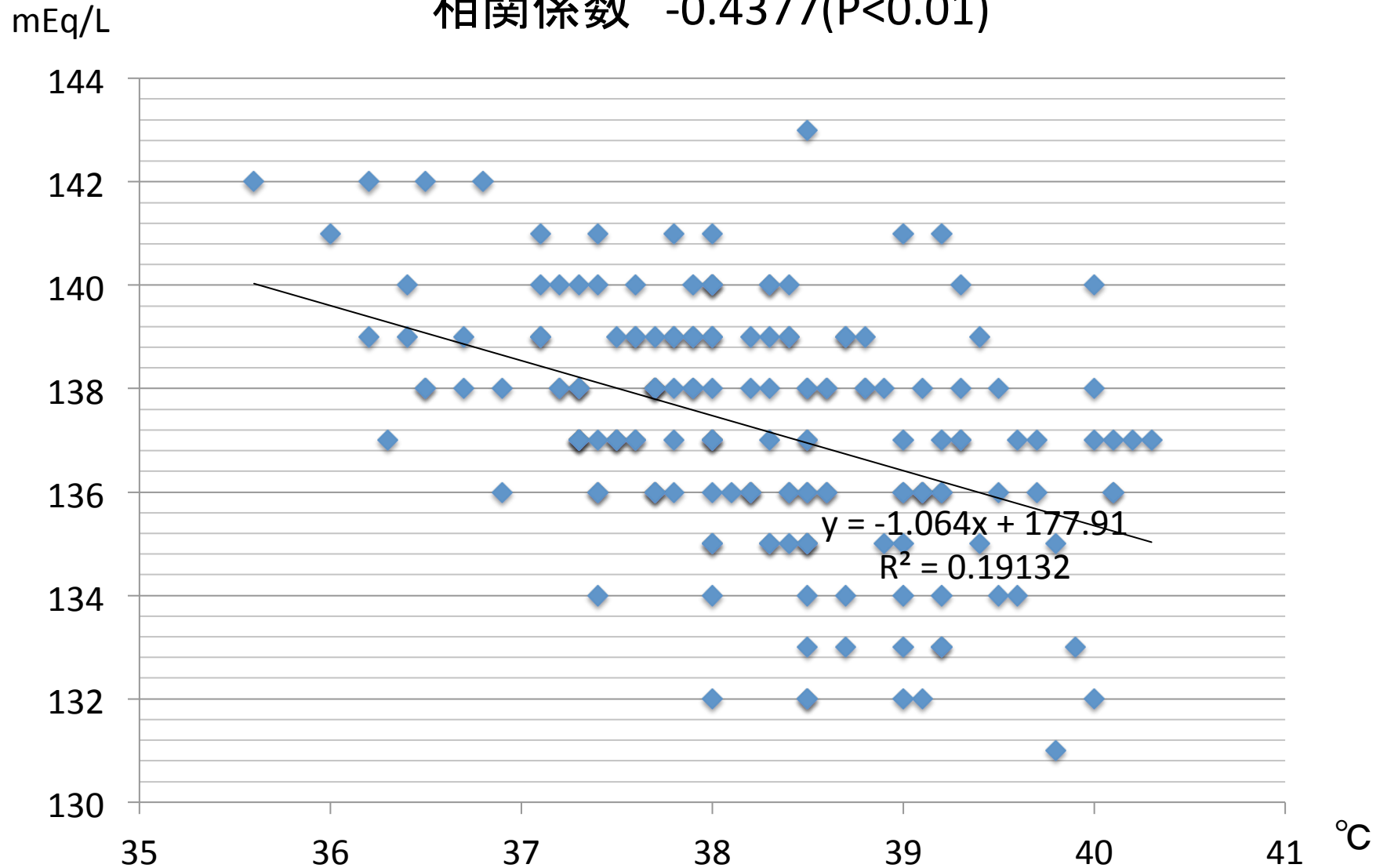
重相関係数 $R = 0.45442$ [$F = 5.07448$ ($df1 = 8, df2 = 156$) $P = 0.0000$]

決定係数調整後 $= 0.16580$

赤池の情報量規準 $AIC = 742.56512$

図2. 当日の体温と血清Naの散布図

相関係数 $-0.4377(P<0.01)$

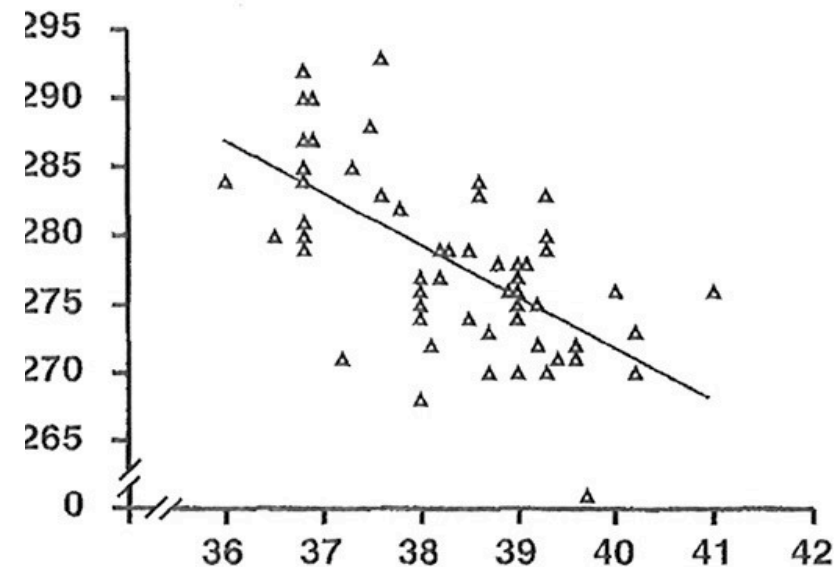
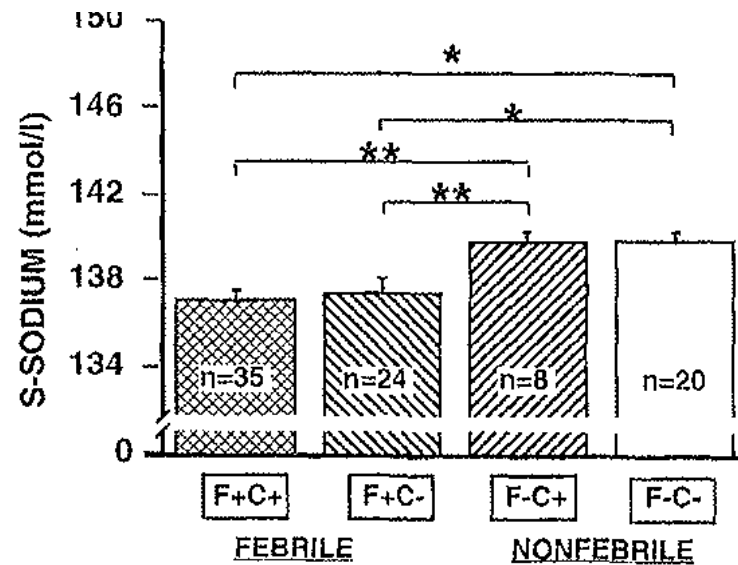


当日体温: 検査当日に記録されたもっとも高い体温

参考資料1

Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures.

[Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM](#) Eur J Pediatr. 1996 Feb;155(2):120-5. PMID: 8775227



3. CSF and serum sodium concentrations (mean $\pm$ SEM) of

血清ナトリウムについては発熱群は無熱群に比較し、
有意に低い

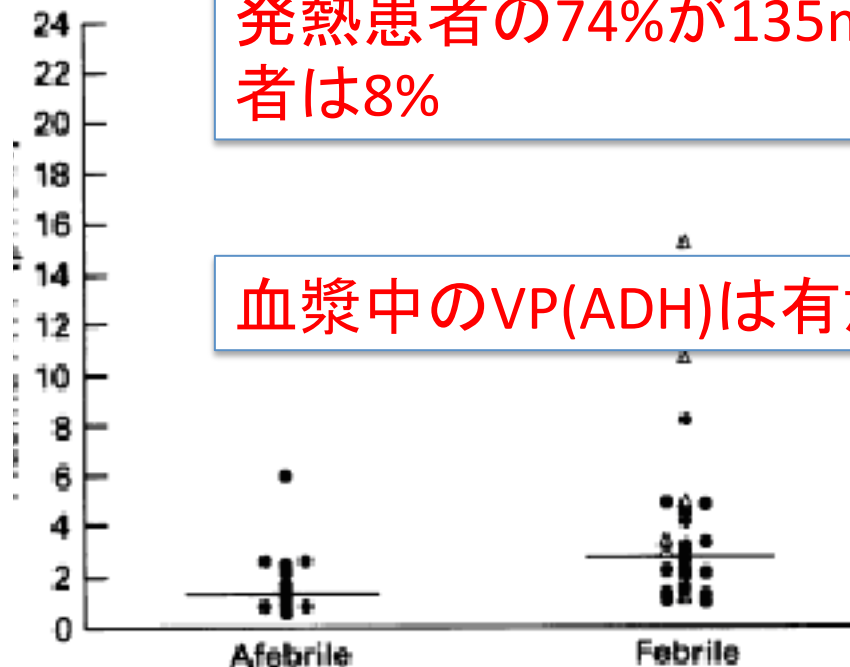
脳脊髄液の浸透圧は体温が高ければ高いほど低くなる
すなわち、体液は希釈される

emj
21,

意に低い

Plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with and without fever.

PM Sharples et al; Arch Dis Child. 1992 August; 67(8): 998–1002



発熱患者の74%が135mEq/l未満の低Na血症、無熱患者は8%

血漿中のVP(ADH)は有意に発熱患者に高い

natraemic (serum sodium less than 135 mmol/l) compared with only 8% of the afebrile controls. Plasma AVP

higher in the febrile patients (median 2.92 pmol/l, range 1.0-23.25, n = 28) than in controls (median 1.67 pmol/l, range 0.57-6.0, n = 14) but there was no significant difference in cerebrospinal fluid AVP

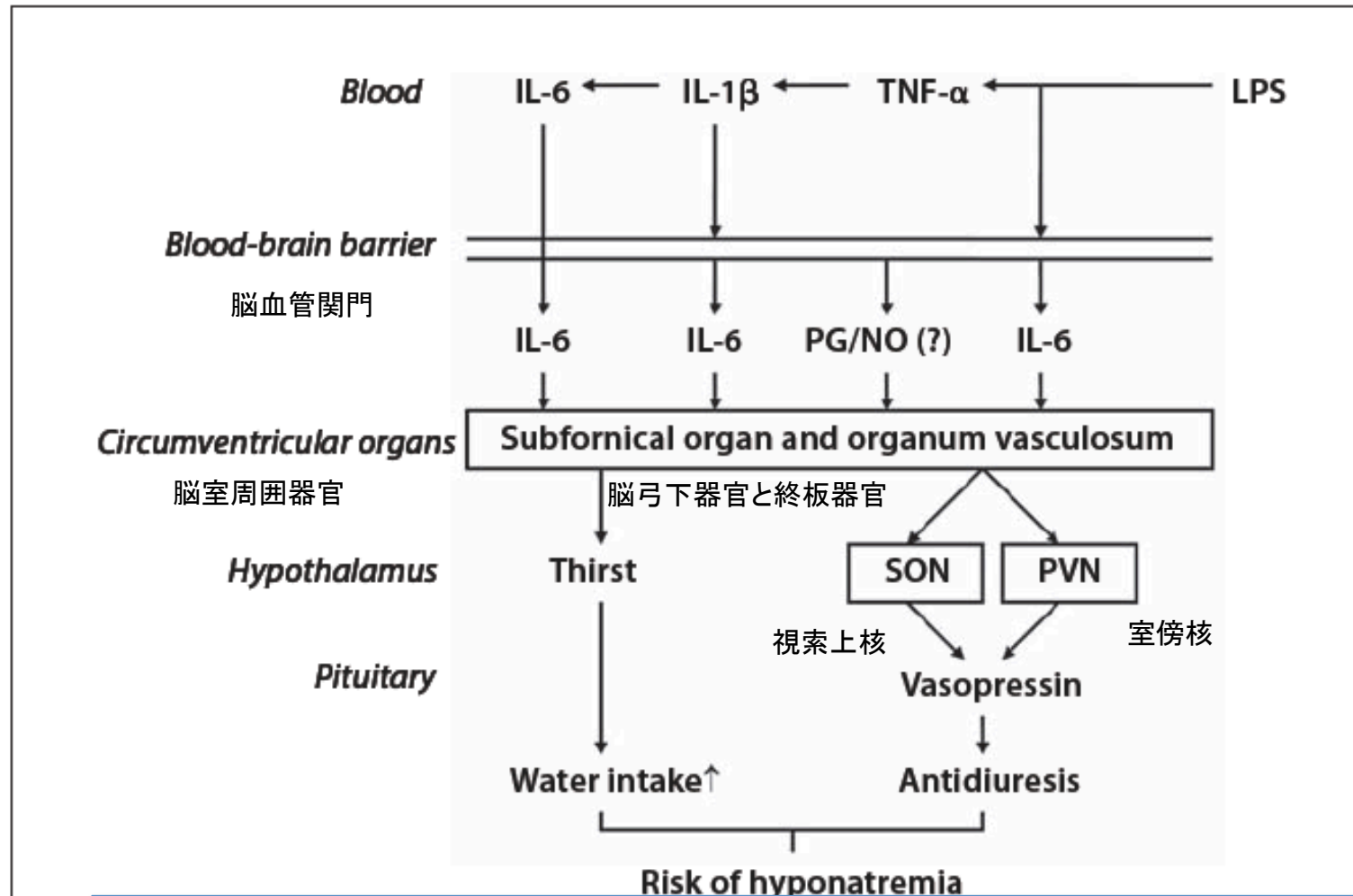
Figure 1 Plasma arginine vasopressin (AVP) levels in children with and without fever. Among the febrile patients, those with a regular symbol

VP濃度は髄膜炎と他の発熱性疾患の間に有意差なし
高VP(ADH)による低Na血症は発熱患者の普遍的現象

infections not involving the central nervous system.

Fig. 3. Possible Pathways Connecting IL-6 to Vasopressin Release

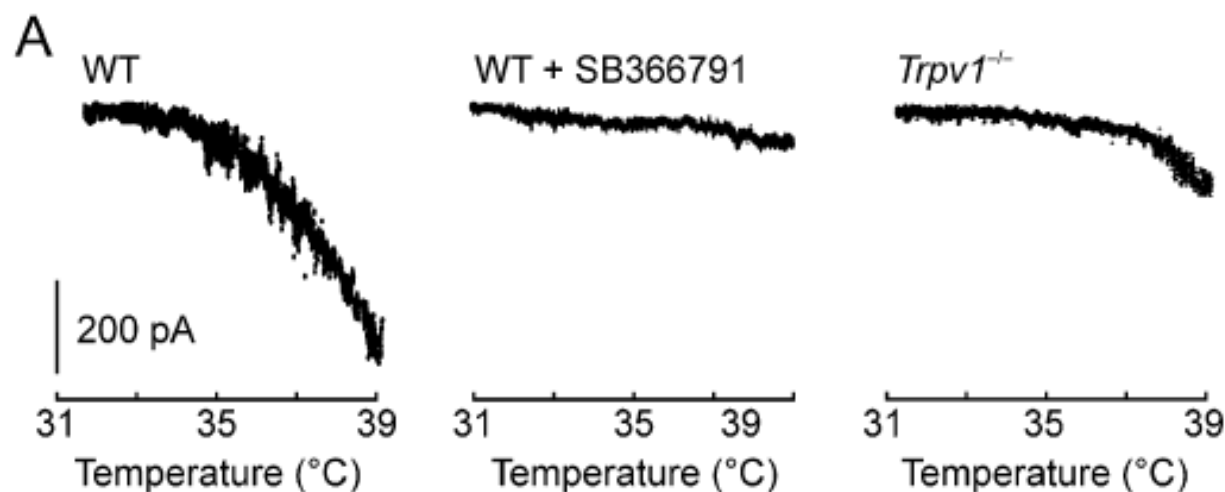
Swart RM et al: Hyponatremia and Inflammation: The Emerging Role of Interleukin-6 in Osmoregulation. Nephron Physiol 2011;118:p45–p51



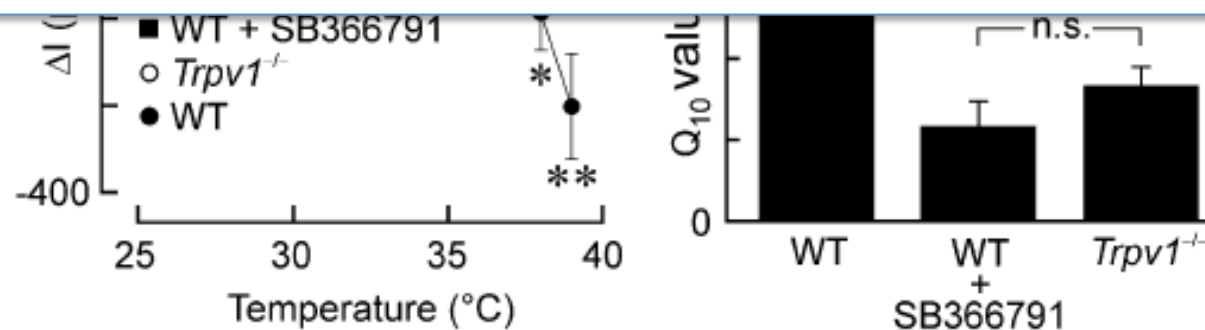
IL-6が直接にVP(ADH)分泌細胞を刺激する

Figure 2. The *trpv1* Gene Contributes to Thermosensitivity in Isolated Mouse VP Neurons

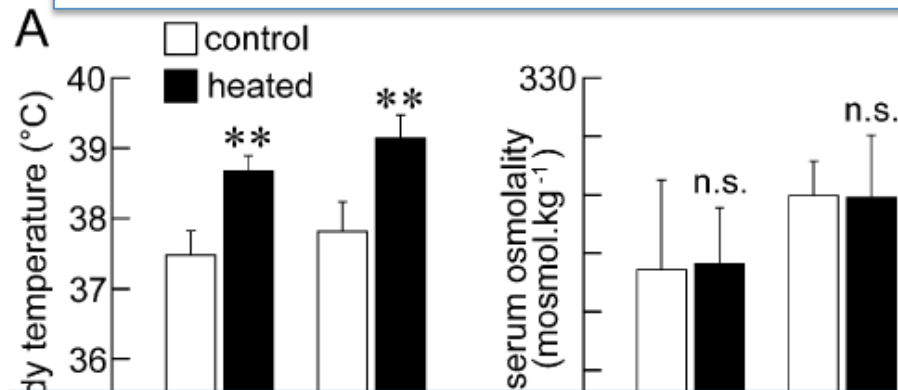
Sharif-Naeini R et al: *TRPV1 Gene Required for Thermosensory Transduction and Anticipatory Secretion from Vasopressin Neurons during Hyperthermia* *Neuron*. 2008 Apr 24;58(2):179-85



AVP(ADH)分泌細胞の温度変化に対する興奮はイオンチャンネルTRPV1によって介在されている

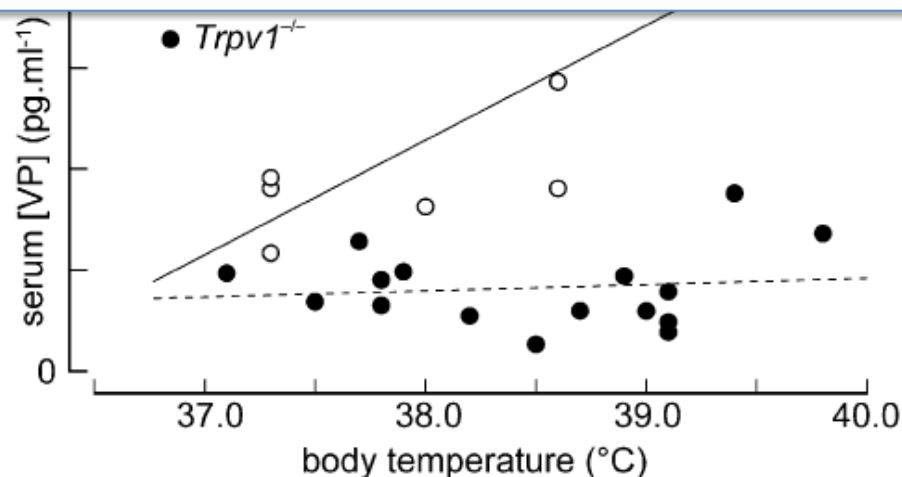


正常なネズミ(WT)とTRPV1ノックアウトネズミ($Trpv1^{-/-}$)で
加温して体温が上昇するが、滲透圧は変化しない



(B) Linear regression analysis of the relation between serum [VP] and core body temperature in the WT (open circles) and $Trpv1^{-/-}$ mice (filled circles) reported in (A). The solid line is the best fit through the WT

正常なネズミでは体温の上昇に応じて血清中のVP(ADH)が増加
TRPV1が介在して起こる現象
滲透圧の関与は必ずしも必要としない



from $Trpv1^{-/-}$ mice (slope = 0.007, 0.001 pg.C.ml⁻¹, n = 16, r² = 0.015). The slopes of the lines are statistically different (p = 0.0046).

表3. 温度感受性TRPチャネルの性質

熱い温度で活性化するチャネル、温かい温度で活性化するチャネル、冷たい温度で活性化するチャネルでグループ化した

受容体	活性化温度 閾値	発現部位	他の活性化刺激
TRPV1	43℃<	感覚神経・脳	カプサイシン・酸・カンフル・アリシン・脂質 2-APB・NO・バニロトキシン・レシニフェラトキ シンなど
TRPV2	52℃<	感覚神経・脳・脊髄・肺・肝臓・脾臓・大腸 膀胱上皮・筋肉・免疫細胞	機械刺激・成長因子・2-APB・プロベネシド リゾリン脂質など
TRPV3	32～39℃<	皮膚・感覚神経・脳・脊髄・胃・大腸	2-APB・サイモール・メントール・オイゲノール・カルバクロール・不飽和脂肪酸など
TRPV4	27～35℃<	皮膚・脳・膀胱上皮・腎臓・肺・内耳・血管内皮	低浸透圧刺激・GSK1016790・脂質・機械刺激・4α-PDDなど
TRPM4 TRPM5	warm	心臓・肝臓など 味細胞・腭臓	カルシウム
TRPM2	36℃<	脳・腭臓・免疫細胞など	Cyclic ADP-ribose・H ₂ O ₂ ・β-NAD ⁺ ・ADP-ribose など
TRPM8	<25-28℃	感覚神経・前立腺	メントール・イシリン・膜リン脂質など
TRPA1	<17℃(?)	感覚神経 エンテロクロマフィン細胞	アリルイソチアネート・アリシン・シナモアル デヒド・機械刺激？・2-APB・カルバクロール・ アリシン・カルシウム・細胞内アルカリ化・ H ₂ O ₂ など

アリシン(ニンニクの辛味成分)、アリルイソチアネート(ワサビの辛味成分)、シナモアルデヒド(シナモンの辛味成分)
カルバクロール(オレガノの主成分)、サイモール(タイムの主成分)

富永真琴²⁴⁾;TRPチャネルと感覚一痛みと温度感覚に焦点をあてて. 顕微鏡2011;46:222-226

炎症性メディエーターによるTRPV1活性化温度閾値の変化

富永真琴：生体はいかに温度をセンスするかーTRPチャンネル温度受容体ー. 日生誌2003 :65:130-137

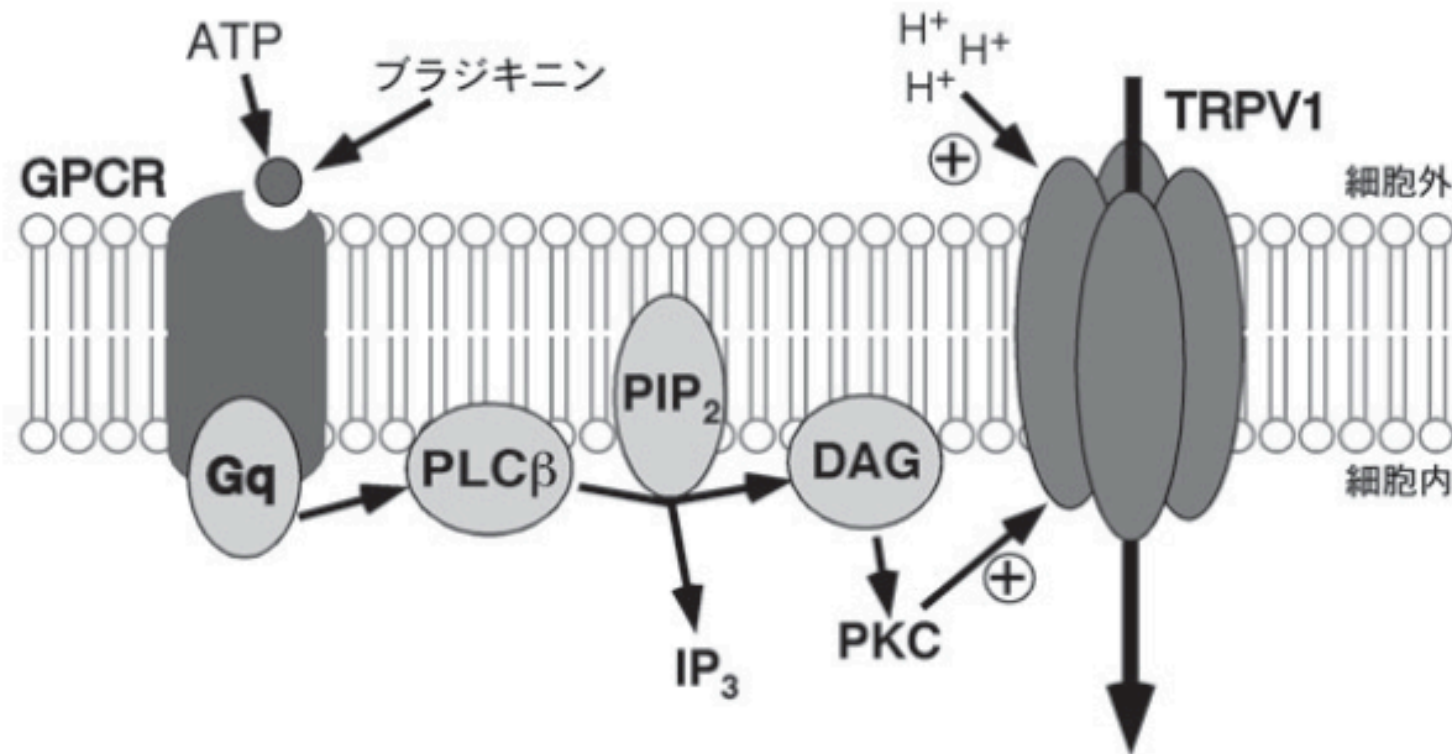


図5. TRPV1機能の制御機構

G-蛋白結合型受容体 (GPCR: G-protein-coupled receptor) に結合

炎症の存在下では、TRPV1がリン酸化され、
活性化の閾値が低下し、より低温で細胞が脱分極する

PKC, 酸 (H^+) は TRPV1 活性を増大させる. + ; 活性化

バソプレシン／バソトシン(ADH)の浸透圧調節作用からみた脊椎動物の環境適応と進化

炎症性サイトカイン
体温上昇

今野紀文; 比較生理生化学 2014;31:68-74

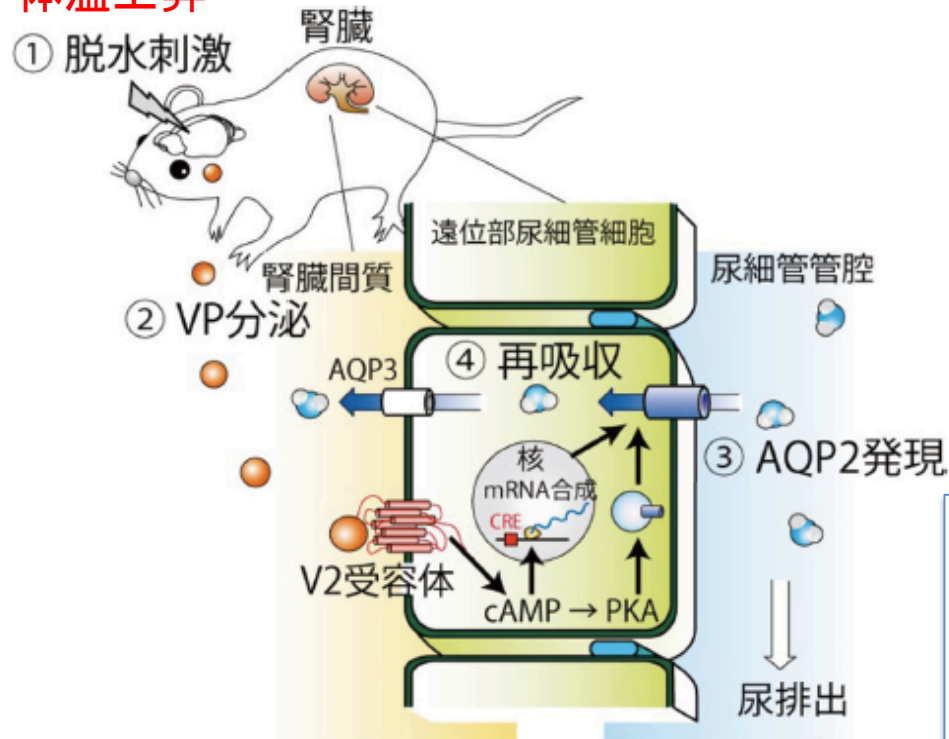


図1 四肢動物のV2受容体を介した水保持機構 脱水刺激によって脳下垂体から放出されたバソプレシン(VP)は、腎臓に発現するV2受容体を介して尿細管管腔側膜上のAQP2発現を増加させ、尿からの水の再吸収を促進する。

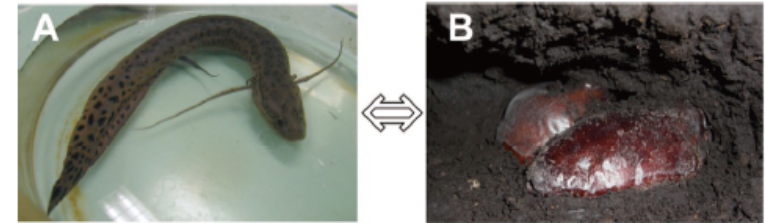


図2 肺魚の夏眠 (estivation) 淡水飼育した肺魚 (A) と3ヶ月間夏眠させている肺魚 (B)。体表から分泌された粘液で繭を作り、乾燥した土の中で数ヶ月も夏眠することができる。

ADHは水を適宜に摂取できないとき(病気、怪我、環境変化など)、腎からの喪失を制限し、体内に水を確保することを最優先に働くホルモンとして生命進化の歴史に登場した

抗利尿ホルモン(ADH)二面性説とまとめ

- ADHは平時は血液浸透圧の調節、危機時(水分を適宜に摂取できない状況)では水確保を優先
- 脊椎動物は安心して陸上に生活圏を広げることができるようになり、大繁栄の基礎となった
- 輸液治療が普及する前は、感染症患者の治療に有利に作用
- SIADHは点滴治療が一般化して発現するようになったのであり、医原病的側面がある
- 発熱患者には輸液は等張液で慎重に行い、外来患者には無理に水分摂取を勧める必要はない