

総説

小児における発熱と血清ナトリウムの関係

医療法人社団章仁会くさかり小児科¹⁾, にしむら小児科 (大阪府柏原市)²⁾

草刈 章¹⁾ 西村 龍夫²⁾

要旨

発熱している小児は不感蒸泄の増加で脱水症になり易いと広く信じられている。この場合、高張性脱水症になると考えられるが、肺炎や細菌性髄膜炎などの熱性疾患ではしばしば低 Na 血症が臨床上的重要な問題となる。実際に入院患者についてみると、低 Na 血症は明らかに発熱患者に多く、白血球数や好中球数、CRP 値と正の相関が認められ、また血漿 AVP の高値も確認され、SIADH が発現していると考えられている。外来患者についての報告では検査当日の体温と血清 Na は負の相関をすることが確認された。

近年、発熱、炎症性疾患における二つの AVP 分泌神経細胞の興奮の機序が明らかになった。一つは炎症性サイトカインの IL6 などに直接に刺激されること、もう一つは TRPV1 を通じて体温の上昇を感知し、その高さに応じて AVP 分泌増加を起こすことである。後者の機序は疾患の種類、重症度に関係なく、発熱している患者は AVP 分泌亢進状態にあり、低 Na 血症になり易いことを意味する。患者にとっては不利と思えるが、衛生的な水や医療の供給が十分でないときには、この仕組みは脱水症の発現を予防し、感染症などの熱性疾患からの回復、生存の機会を多くすると考えられ、適合的と言える。逆に過剰な水分摂取や低張性輸液は低 Na 血症の増悪を起こすため、治癒の阻害要因となる。医療者は発熱患者を診療するときは、このことに充分注意する必要がある。

キーワード：低ナトリウム血症、発熱、バゾプレシン (AVP)、TRPV1、
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

はじめに

「発熱している子どもは脱水症になり易いため、水分を多めに与える必要がある」とは、医療者も、また一般の人もおそらくもっとも根強く信じている医療常識の一つと思われる¹⁾²⁾。最近の母親達は育児情報をネットで得ていると思われるが、小児、発熱、水分摂取のキーワードで検索すると、ほとんど 100% のサイトで水分摂取を多めにするようにと指導している。この考え方の根拠には、不感蒸泄量という現象がある。すなわち気道や皮膚から約 12~15ml/kg/day の水分が蒸

発によって間断なく失われており、喪失量は体温が 1℃ 上がるごとに 10~15% 増えると考えられている³⁾。

体温の上昇に伴い不感蒸泄量が増加し脱水症になるということであれば、体液は濃縮されるので高張性脱水症に傾くはずであるが、実際には肺炎⁴⁾や熱性痙攣⁵⁾、細菌性髄膜炎⁶⁾、尿路感染症⁷⁾、川崎病⁸⁾などの急性熱性疾患において、しばしば低 Na 血症が問題になる。その発症機序としては抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, 以下 SIADH) が起きるためと説明されている。発熱は小児でもっとも多い主訴であり、そのために外来を受診、あるいは入院となる患者も多い。発熱患者に適切な水分摂取の指導や輸液療法を行うことは大変重要であり、医療者は発熱患者の水バランスについて正しく理解していることが必要である。発熱と血清 Na はどのような関係になっているか、また発熱が実際に脱水症の原因となっているかについて考察す

(平成 28 年 2 月 19 日受付) (平成 28 年 9 月 22 日受理)

連絡先住所：〒359-0021 所沢市東所沢 1-3-13

医療法人社団章仁会くさかり小児科

草刈 章

E-mail: mansak13@guitar.ocn.ne.jp

る。

本論文の内容については、2016年5月25日に開催された日本外来小児科学会倫理審査委員会で審査を受け、承認された。

低ナトリウム血症の原因とその危険性

低Na血症は血清Naが135mEq/L未満と定義され、小児の入院患者において最も多く認められる電解質異常であり、腎からの水の排泄障害で起こる⁹⁾。その原因として様々な病態があり、症状、所見を診察し、検査値を評価し、正しい診断に基づいた適切な治療を行う必要がある。もっとも多いのはSIADHであり、肺炎や髄膜炎、川崎病などさまざまな病態で発生し、しばしば重篤な低Na血症を起こす。中枢神経系に病変がある場合は、中枢性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome; CSWS) と鑑別する必要がある。SIADHはADH分泌亢進により体液の貯留傾向を来し、輸液治療にあたっては水制限を必要とするが、CSWSでは腎からのNaと水分の喪失をもたらすため、塩分と水分の補充を必要とする。治療法がまったく逆になるため両者を正確に鑑別する必要があるが、原因となる疾患は共通し、検査所見も共通することが多いため、鑑別はしばしば困難である。細胞外液量 (SIADH: \leftrightarrow/\uparrow , CSWS: \downarrow), Naバランス (SIADH: \leftrightarrow , CSWS: \downarrow), ヘマトクリット (SIADH: \leftrightarrow , CSWS: \uparrow), 血清アルブミン (SIADH: \leftrightarrow , CSWS: \uparrow), BUN (SIADH: $\downarrow/\leftrightarrow$, CSWS: \uparrow), 重炭酸イオン (SIADH: $\leftrightarrow/\downarrow$, CSWS: \uparrow), 尿酸値 (SIADH: \downarrow , CSWS: $\downarrow/\leftrightarrow$)などを注意深く評価し診断する¹⁰⁾。

低Na血症では水分は細胞外から浸透圧の高い細胞内に移行し、細胞の容積増加が起こる。他の臓器では特別問題とならないが、硬い頭蓋骨で囲まれた中枢神経系では脳浮腫、脳圧亢進をきたし、頭痛や吐き気、嘔吐、無気力などの症状を表し、さらに重篤になれば脳ヘルニアに陥り、けいれんや呼吸停止 (低Na血症性脳症)、さらには重篤な神経学的後遺症を残す、あるいは死亡せしめることもある⁹⁾¹¹⁾。小児においては、成人や老人と比較して、脳—頭蓋腔の容積比率が小さく、余裕の空間が少ない。そのためわずかな体積の増加で容易に低Na血症性脳症になり得る。これは成人や老人と比較し、それほど低くない血清Na値でも脳症を起こし易いことを意味する⁹⁾。小児を診察する医師は常にこのことによく留意する必要がある。Easleyら¹²⁾は入院患者の輸液治療において低張性液を用いることは、医原性の低Na血症を起こす可能性が高く、等張性液を選択することがより安全と勧めている。

入院患者における低ナトリウム血症の発症要因

入院患者には点滴治療をすることが多く、そのためどのような病態や要因が低Na血症と関連するかを考慮することは大変重要となる。Hasegawaら¹³⁾は5年間にわたる約5,000人の患者を解析し、17%に135mEq/l未満の低Na血症がみられ、発熱患者は25.8%だったのに対し無熱患者は2.2%であり、有意に発熱患者の割合が高かったと述べた。また134mEq/l未満の発熱患者では、ほとんどの患者においてarginine vasopressin (以下、AVPと略)の高値が認められたとも報告し、発熱患者にみられる低Na血症は、発熱と非浸透圧性刺激による抗利尿ホルモン (以下ADHと略)分泌亢進によると主張した。Kivirantaら¹⁴⁾は、発熱してけいれんのある、なし、熱がなくてけいれんのある、なしの4群の患者について、血清Naと脳脊髄液の浸透圧を検討した。その結果、発熱患者の血清Naは無熱の患者に比較して有意に低いこと、また脳脊髄液の浸透圧は体温と負の相関関係になることを示し、発熱が体液と電解質障害にかかわる重要な因子であると結論した。

Sharplesら¹⁵⁾は小児において感染症で発熱している37人の患者について無熱の27人の患者を対照として、血漿、および脳脊髄液のAVPと血清Naの値を比較検討した。その結果、発熱患者の74%が低Na血症を示したのに対し、無熱の患者は8%であった。また血漿AVPの値も有意に発熱患者に高かった。AVPの値は髄膜炎とその他の疾患との間には有意な差は認められなかったことも観察した。このことは、AVPの分泌亢進は疾患の種類によらず、発熱患者一般に普遍的に見られる現象であることを示唆する。Hasegawa, Kiviranta, Sharplesらの報告は、発熱がAVP (ADH)の分泌亢進を起こし、低Na血症をきたす主要因であることを示唆している。

Donら⁹⁾は108人の外来、および市中肺炎の患者について、135mEq/l未満の低Na血症が45.4%あり、入院時の検査で正常な血清Na患者と比較すると、有意に体温、白血球数、好中球数、CRP値、血清プロカシトニンで高い値、浸透圧では低い値が認められたと報告した。そして市中肺炎に認められる低Na血症は、発熱の程度や入院の必要性、非特異的炎症の指標などで評価される重症度と関連していると結論している。Wrotekら¹⁶⁾は入院した小児の市中肺炎の312人の患者について臨床症状や所見、検査結果などを解析し、33.3%に低Na血症が認められ、血清Naが正常の患者と比較すると高い白血球値や好中球値、CRP値、プロカシトニン値と有意に関連し、また高い体温や長い

表1 外来患者の病名, 男女比, 年齢構成, 症例数 (2010年)

疾患名(疑いも含む)	性別		年齢階級 (歳)					計
	男	女	0~<3	3~<6	6~<9	9~<12	12≤	
マイコプラズマ肺炎	5	9	1	5	3	4	1	14
肺炎	7	6	9	1		2	1	13
急性胃腸炎	6	2	4		3	1		8
おたふくかぜ	3	3	1	2	3			6
菌血症	6	0	5	1				6
急性リンパ節炎	1	2		2	1			3
感冒	2	0		1	1			2
伝染性単核症	2	0		2				2
不明熱	2	0	1	1				2
自家中毒症	0	1			1			1
合計	34	23	21	15	12	7	2	57

入院期間とも相関したが, 呼吸数や心拍数, 末梢血酸素飽和度, 解熱に要した時間, 抗菌薬投与期間とは相関しなかったと報告し, 市中肺炎の患者では低 Na 血症はしばしば起こり, 病気の重症度と関連すると結論している. Don や Wrotek らの報告は, 入院を要するような市中肺炎の患者においては, 発熱の高さと非特異的炎症反応の強さで示される病気の重症度が低 Na 血症と関連することを示す.

呼吸器感染症以外の発熱性疾患の検討では, 清水ら¹⁷⁾の細菌性髄膜炎の報告がある. 18例の小児患者について 135mEq/l 未満の低 Na 血症は 55.6% になり, 低 Na 血症のある, なしのグループについて症状や発症から入院までの日数, 入院時の検査所見などの平均値を検討した結果, CRP 値が有意の関連を示したと述べている. 体温についての解析はしていないが, 炎症反応の強さが低 Na 血症と関連することを示した.

武市¹⁸⁾らは入院した患者の検討で, 無熱群, 発熱早期群(発熱第 1, 2 病日に入院), 中期群(第 3, 4 病日に入院), 後期群(第 5 病日以降に入院)の 4 群について血清 Na を比較検討し, 無熱群と発熱早期群に比べて発熱中期, 後期群は血清 Na が低かったと報告した. また熱性けいれんを起こした患者について, 短時間(10分以内)で単発型の群と長時間(10分以上), もしくは複数回起こした群, および前述の早期群とで血清 Na を比較検討した結果, 早期群と熱性痙攣群の 2 群との間には有意差が認められたが痙攣の 2 群間には差がなかったと報告した. 低 Na 血症が熱性けいれんのリスク因子になる可能性については言及しているが, 発熱と血清 Na の関連, およびその原因についての考察はしていない. しかしこの研究は発熱の持続が長い方が低 Na 血症を起こし易いことを示唆する.

Watanabe ら⁸⁾は 114 人の川崎病の患者を解析し, 51 人(44.7%)に 135mEq/l 未満の低 Na 血症が認められ,

冠動脈病変, 脱水症, 長い発熱日数, 膿尿や血尿をともなった患者, CRP や alanine aminotransferase (ALT) の高値を示した患者に有意に多く, 低 Na 血症は強い炎症を示す患者に起こっていると述べた. Mori ら¹⁹⁾は 39 例の川崎病の患者を解析し, 27 人(69%)に低 Na 血症を認め, その内 11 人(28%)が SIADH の基準を満たしたと報告し, 川崎病では低 Na 血症の原因として SIADH はありふれた病態であると結論した. Park ら⁷⁾は発熱をともなう尿路感染症の小児において, 白血球数や CRP 値などの炎症の指標と有意に関連していると報告した. 呼吸器系以外の疾患についても, 発熱し白血球や CRP などの非特異的炎症反応の高い重症疾患の患者は, SIADH による低 Na 血症になる可能性が高いことを示している.

小児科外来患者における低ナトリウム血症の調査と研究

入院患者における発熱と血清 Na に関する調査や研究, 総説は多数あるが, 外来患者についての報告や総説は, 筆者の渉猟した範囲ではほとんどない. ここでは筆者らが行った発熱と血清 Na の調査²⁰⁾²¹⁾を述べる. 患者の診療録の臨床データを後方視的に調査, 解析したものである. いずれも病気の診断と病状把握, 病態理解のために, 保護者の同意を得て採血し, 結果は口頭で説明すると同時に書面でも手渡している. 体温は家庭で測定された数値を採録した. 体温や血清 Na 値に影響する可能性がある解熱剤使用の有無, 飲食物の摂取状況, 体重の増減などについては, 記載の基準が曖昧であり, また記載のない症例も多く, 解析の対象とはしなかった.

2010 年の 1 年間にくさかり小児科を受診し, 診断または病状把握のために血清電解質を検査した 0 歳から

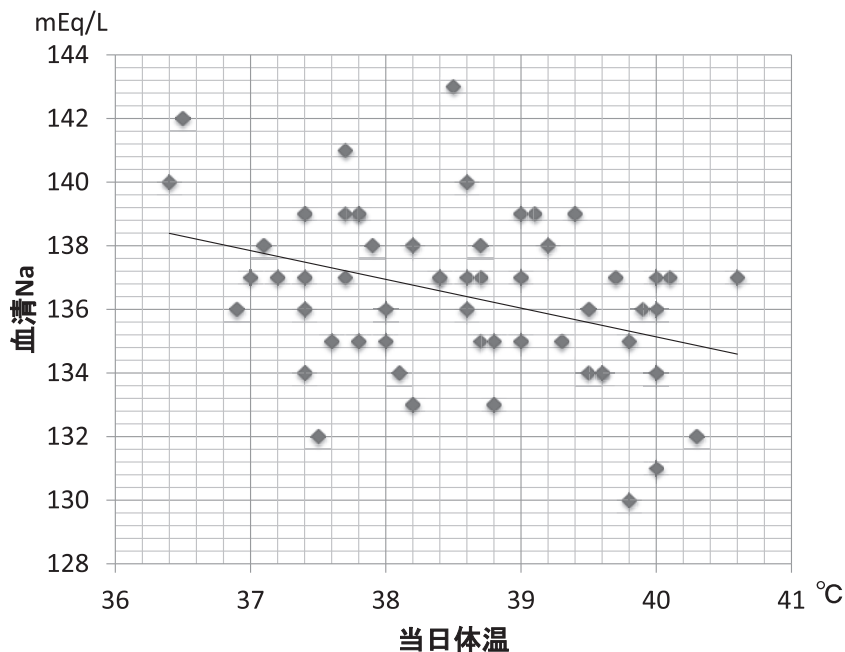


図1 当日体温と血清 Na の散布図 (2010 年, 一般患者) 相関係数 $R = -0.37$ $p < 0.01$
 2010 年の 1 年間に「くさかり小児科」で診断, および病状把握のために血液検査をした患者 57 人の血清 Na と検査当日に記録された最も高い体温 (当日体温) の散布図. 相関係数は $R = -0.37$ で, 血清と当日体温は負の相関を示した.

表2 血清 Na を目的変数とした多変量解析
 回帰係数とその有意性 (有効データ数: 57)

次数	変数名	β	SE (β)	std β	t 値	df	P
0		170.484	13.6851				
1	年齢	0.02064	0.10280	0.0325	0.20072	50	0.84173
2	女	-0.0269	0.71337	-0.0361	0.03766	50	0.97011
3	病日	-0.1105	0.17112	-0.0912	0.64552	50	0.52154
4	当日体温	-0.8695	0.35081	-0.3416	2.47865	50	0.01661
5	嘔吐	-0.0968	0.12242	-0.1718	0.79106	50	0.43265
6	下痢	-0.3235	0.47540	-0.0725	0.68051	50	0.49932

<回帰の適合度指標>

重相関係数 $R = 0.41540$ [$F = 1.73781$ ($df1 = 6, df2 = 50$) $P = 0.13162$]

決定係数調整後 = 0.07326

赤池の情報量規準 AIC = 273.58376

13 歳, 心臓や腎臓, 内分泌系などの基礎疾患を有していない 57 例の患者を対象とした. 診療録から抽出したデータを用い, 血清 Na を目的変数とし, 年齢, 性別, 診断名, 検査日病日, 検査当日の体温, 嘔吐, 下痢回数を説明変数とし, 重回帰分析を行った. 診断名は疑い例も含めてマイコプラズマ肺炎; 14 例, 肺炎; 13 例, 急性胃腸炎; 8 例, 菌血症; 6 例, おたふくかぜ; 6 例, 他 10 例であった (表 1).

血清 Na の平均値は 136.4mEq/L であり, 135mEq/L 以下の低 Na 血症は 20 例, 35% 認められた. 血清 Na と当日体温は負の相関を示した (相関係数 $R = -0.37$

$p < 0.01$, 図 1). その他の因子は血清 Na に関係しなかった (表 2).

本調査は, 外来患者においては検査当日の体温と血清 Na は負の相関を示し, 高熱児ほど低 Na 血症を起こし易いことを明らかにした. 嘔吐, 下痢の回数とは相関しないこと, 対象とした患者は基礎疾患を有していないことなどの理由から, Sharples ら¹⁵⁾が入院の発熱患者で観察したように, これらの発熱している外来患者が低 Na 血症に傾くのも, ADH 分泌増加が原因になっている可能性が高いと考察した²⁰⁾.

次に病気の重症度と血清 Na が相関するかどうかを

表3 呼吸器患者の性別, 年齢, 病名(疑い例も含む)の分布

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

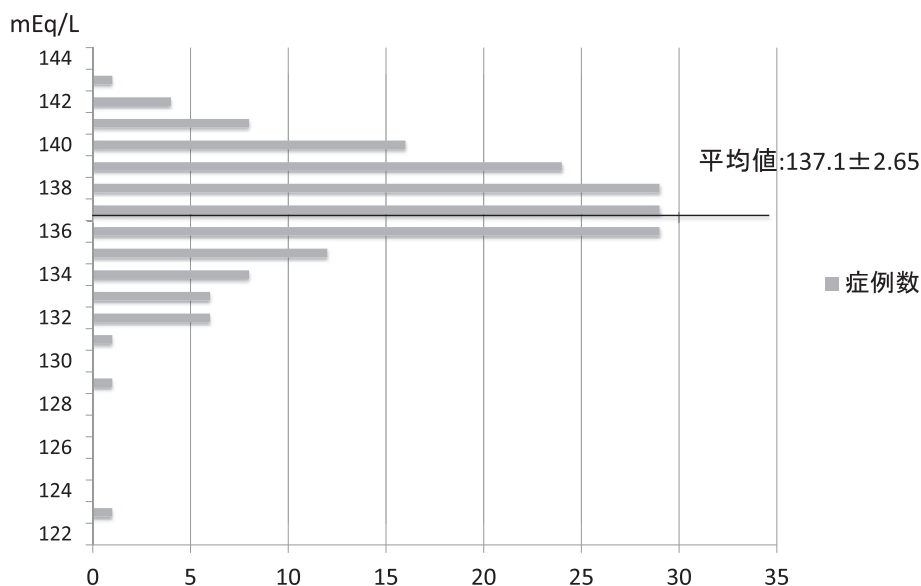


図2 呼吸器感染症患者の血清Na値の頻度分布(2011~2012, N=175)

2011~2012年の2年に診断, および病状把握のために血液検査を行った呼吸器感染症患者の血清Na値のヒストグラムと平均値を示した。平均値は正常値の140mEq/lより低Na側にあり, 発熱患者は全体として低Na側に分布していることが分かる。

確かめるために, 2011年から2012年の2年間に当院で経験した呼吸器感染症の患者について検討した²¹⁾。対象は生後3か月から15歳までの神経系, 泌尿器系, 循環器系, 内分泌系などに基礎疾患を有していない呼吸器感染症患者で, 診断と病状把握のために血清電解質を含む血液検査をした患者である。

該当例は男子92例, 女子83例の175例であり, 5歳以下は94例, 54%だった。病名は疑い例も含めて肺炎は47例, マイコプラズマ肺炎が111例, インフルエンザ5例, 百日咳4例, 溶連菌, 感冒, 急性扁桃炎がそれぞれ2例, 急性中耳炎と気管支炎が各々1例であった(表3)。

診療録の記載から, 発症から検査日までの経過中に記録されたもっとも高い体温(最高体温), 同じく検査日までに37.5℃以上の体温を記録した日数(発熱日数), 検査当日に記録されたもっとも高い体温(当日体温), 白血球数, 好中球数, CRP値を調査し, データシートを作成し, 各因子と血清Naの関係について統計的に検討した。血清Naの平均値は137.1±2.65mEq/lであり, 135mEq/l未満の低Na血症は22例, 12.6%認められた(図2)。

血清Naと各因子との関連には重回帰分析を用い, 関連因子との間の単相関係数を算定した。その結果, 血清Naは当日体温だけと負の相関を示し, それ以外

表4 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	β	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，検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

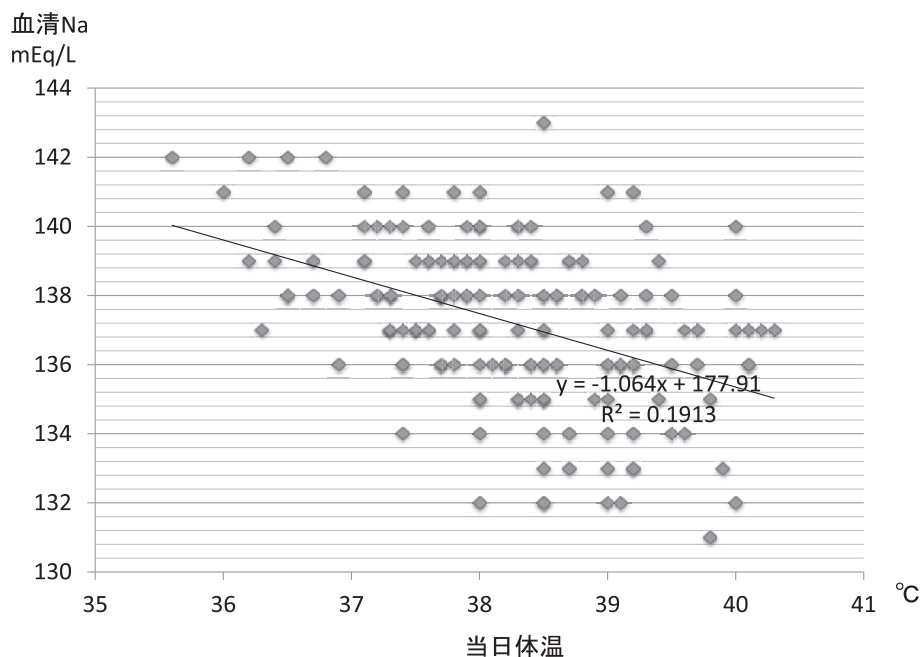


図3 当日の体温と血清 Na の散布図 (2011 ~ 2012) 相関係数 -0.4377 ($P < 0.01$)
2011 ~ 2012 年の 2 年に診断，および病状把握のために血液検査を行った呼吸器感染症患者の血清 Na 値と当日体温の散布図を示す。当日体温だけが血清 Na と相関を示し，相関係数は -0.4377 であり，体温が高いほど血清 Na は低下することが示された。

の発病から検査するまでの発熱日数，最高体温，白血球数，好中球数，CRP 値とは相関しなかった(表4)。血清 Na を縦軸，体温を横軸として散布図を作成し相関係数を求めると， -0.4377 ($p < 0.01$)であり，体温が高ければ高い程血清 Na は低くなるという関係が示された(図3)。

以上，小児科外来の一般患者，および呼吸器感染症の患者においては，血清 Na は検査当日の体温と負の

相関を示し，下痢や嘔吐の回数，白血球数や CRP 値などの非特異的炎症反応の強さとは相関しないことが分かった。このことは入院治療を要するような患者では血清 Na は白血球数や CRP などの炎症の指標と関連して低下するが，外来患者では炎症の関わりは少なく，当日の体温の高さと負の相関する傾向が強いということになる。果たしてこれは普遍的な現象といえるかという疑問が生じるが，外来患者を対象とした調査はほ

とんどなく、現時点で断定的な結論を出すことはできない。今後の検証的な研究が待たれる。

発熱、炎症性疾患における AVP (ADH) 分泌の機序

近年、発熱と炎症反応が AVP (ADH) 分泌亢進を起こす機序が明らかにされた。Swart ら²³⁾は、基礎医学、および臨床医学の論文を吟味、検証し、急性炎症疾患で中心的な役割を果たすサイトカインの一つ、Interleukin-6 (IL-6) が脳弓下器官や終板器官にある受容器を刺激し、視索上核や室傍核に局在するニューロンからの AVP の分泌を促し、低 Na 血症を起こすと論証している。すなわち炎症の強い患者程、低 Na 血症になり易いことを意味し、市中肺炎⁴⁾¹⁶⁾や細菌性髄膜炎¹⁷⁾、川崎病⁸⁾、尿路感染症⁷⁾の患者に認められた現象と合致する。しかし筆者ら²¹⁾の小児科外来の呼吸器感染症患者でみられた事実、血清 Na は検査当日の体温と負の相関を示し、白血球数や CRP 値などの炎症反応とは相関しないという結果を説明できない。発熱と血清 Na の関係を説明する他の機序が求められる。

Sharif-Naeini ら²³⁾はラットの視索上核にあるバゾプレシン分泌ニューロン (VP ニューロン) について巧妙な灌流装置を用いて温度変化に対する活動電位を調べると、温度の上昇に対してほぼ直線的に活動電位の放射が増加するが、その近傍にある非分泌のニューロンはそのような増加は認められないことを確認した。またこの温度に対する反応性は、生命体において化学的、あるいは物理的刺激に対するセンサーとして働く TRP (Transient Receptor Potential) チャンネル²⁴⁾の一つ、TRPV1 によって介在されているかどうかを確認する実験を行った。野生型のネズミ (wild type; WT) の AVP ニューロンは温度変化に対し明らかな電気的变化を示すのに対し、TRPV1 の機能をブロックする物質 SB366791 を投与したネズミ、およびそれをコードする遺伝子をノックアウトしたネズミ (Trpv1^{-/-}) では、温度変化に対する電気的变化を認められなかったことから、AVP ニューロンの温度変化に対する興奮は TRPV1 によって介在されていると結論した。さらに WT と Trpv1^{-/-} のネズミをそれぞれ加温群と非加温群 (対照) に分け、体温、血清浸透圧、および血清 AVP 濃度を測定した。その結果、両ネズミとも加温によって体温は上昇するが、対照と浸透圧の変化はないこと、WT においては体温の上昇とともに血清 AVP が増加するのに対し、Trpv1^{-/-} では AVP の増加はみられないことを確認し、TRPV1 チャンネルが VP の温度依存性の分泌に主要な役割を果たしていることを結論した。

TRP イオンチャンネルと低ナトリウム血症の発現

Sharif-Naeini らの研究は、発熱患者における低 Na 血症発現において TRPV1 が決定的な役割を果たしていることを明らかにした。この現象の意味を理解する上で、TRP イオンチャンネルの理解は欠かせないので、ここで簡単に解説する。

TRP イオンチャンネルとは細胞膜に存在して、さまざまな刺激によって活性化し、陽イオンを透過させ細胞を脱分極にさせるための蛋白構造体である。TRP (Transient Receptor Potential) という名称は、シヨウジョウバエの光学受容器の異常変異株の原因遺伝子として同定された *trp* 変異株で光応答電位が一過性で持続せず、細胞外からの Ca²⁺ 流入が減弱し視覚に異常があることから付けられた。近年、TRP イオンチャンネルの研究が進展し、外部環境の化学的・物理的刺激を感知するセンサーとして主要な役割を果たし、機能的多様性を有している大きなイオンチャンネルファミリーを形成していることが分かってきた。生体がさまざまな環境下で最適な活動を行うための不可欠な装置で、酵母菌からゼブラフィッシュ、線虫、シヨウジョウバエ、鳥類、哺乳類など、広く動物界の生物に存在している²⁴⁾²⁵⁾。

TRP は7つの下部グループ、TRPC (canonical), TRPV (vanilloid), TRPM (melastatin), TRPP (polycystin), TRPML (mucopolin), TRPA (ankyrin) and TRPN (NOMPC-like) に分類され、最後の群は非脊椎動物と魚類にだけ発現している。また TRP はさまざまな物理、化学的刺激やイオン、多種のリガンドに反応する性質がある。ほとんどは非特異的な陽イオンチャンネルとして働くが、少数のものは Ca²⁺ や Mg²⁺ に特異的に透過性を示すものもある。温度感受性を有する TRP は9種知られており、それぞれ反応する温度域が異なる (表5)。また複数の臓器、組織に重複して存在し、温度のみならずカプサイシンやアリシンなどの植物由来の成分も含めて様々な刺激でも活性化することが確認されている。

言うまでもなく自分の体温、そして環境温度は生体の死活を左右する最も重要な要因であり、生物はこのような複雑な刺激受容装置を用いて得た情報をもとに、その温度に適応した生理・生化学的反応、行動を起こし、自己保存と種族の維持を図る。これは長い進化の歴史の過程で獲得されてきた仕組みであり、AVP 神経細胞が TRPV1 チャンネルを通して体温の変動を感知し、興奮して AVP を分泌するのもこの一環である。

TRPV1 は 43°C 以上の高温領域で活性化するとき

表5 温度感受性 TRP チャンネルの性質

熱い温度で活性化するチャンネル, 温かい温度で活性化するチャンネル, 冷たい温度で活性化するチャン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・睪臓	カルシウム
TRPM2	36℃ <	脳・睪臓・免疫細胞など	Cyclic ADP-ribose・H ₂ O ₂ ・β-NAD ⁺ ・ ADP-ribose など
TRPM8 TRPA1	<25-28℃ <17℃ (?)	感覚神経・前立腺 感覚神経 エンテロクロマフィン細胞	メントール・イシリン・膜リン脂質など 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・ 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²⁵⁾

れているが、リン酸化などのタンパク質修飾によって温度閾値が変化することが知られている。すなわち感染症などの組織の炎症が起こると、炎症関連メディエーター (ATP; adenosine triphosphate, プロテアーゼ, ブラジキニン, プロスタグランジンなど) が産生・放出されるが、それらが各々の蛋白受容体に作用してタンパク質リン酸化酵素 (PKC; protein kinase C や PKA; protein kinase A) が活性化されて TRPV1 がリン酸化される²⁵⁾。その結果、活性化温度閾値が大幅に低下し、43℃ 以下の発熱でも TRPV1 チャンネルが活性化し、AVP 神経細胞から ADH が分泌され、低 Na 血症が起こると理解される。すなわち発熱性疾患における ADH 分泌亢進は、複雑ではあるが精妙に制御された適応的反応と言える。

発熱による AVP 分泌の臨床的意義

Sharif-Naeini らの実験結果は筆者らの観察した外来の呼吸器感染症患者の発熱と血清 Na の関係、血清 Na は検査当日の体温と負の相関をするという現象とよく符合する。発熱して状態が悪くなっているのかかわらず、あえて AVP を分泌して生存にむしろ不利となるような低 Na 血症になるというのは何故かという疑問が生じる。この臨床的意義を考察したい。

生物にとって命を維持するために水の存在は不可欠

なものであり適宜に摂取する必要があるが、陸上に棲息する動物は環境や状況によってはそれが適わないこともあり、できるだけ水を確保し、あるいは節水するためにそれぞれの環境に適応した様々な形態や生態、機能を進化させてきた。脊椎動物におけるその中核的な仕組みは視床下部一下垂体からの AVP (非哺乳類ではバソトシン (VT)) 分泌と腎尿管細胞における水チャンネル、アクアポリン (AQP) からの水再吸収による尿濃縮システム (AVP/VT-AQP 系) であり、両生類、爬虫類、哺乳類に広く存在していることが確かめられている²⁶⁾。今野ら²⁷⁾はより原始的な肉鱗類の肺魚においても、乾季の夏眠中に発現し機能していることを確認した。肺魚は雨期には淡水中で活動し、乾季には泥中にもぐって夏眠をする。この間 AVP/VT-AQP 系が機能し、腎からの水分喪失を抑制し、数か月間の乾燥に耐える。すなわち AVP/VT-AQP 系は 4 億年前の古生代、デボン紀から出現した陸上に棲息する脊椎動物に共通する基本的な水保持システムと言える。

野生動物が感染症にかかった場合、体の動きは緩慢となり、水を求めて移動したとすれば捕食者の餌食になる可能性が高くなる。安全な場所で安静にしていることが、生存のチャンスを大きくする。動物にとってその間の水の確保が重要な課題となるが、他者から与えられるということはない。そのため発熱や炎症反応に敏感に反応し、AVP、あるいは VT (ADH) を分泌

し、腎臓からの水分の喪失を最小限にすることは、病状からの回復のための必要不可欠の防衛的生理反応と言える。このような反応は、体液が失われ脱水症が進行してから作動するようでは、生存のチャンスが少なくなる。感染症の兆候に即座に反応する仕組みこそ、より有効に働くと考えられる。AVPは浸透圧調節や血圧上昇だけでなく、生体の危機的状況に際しては水を確実に保持することを最優先とする二面性の作用を持つホルモンと理解した方が、現実には起きている様々な現象を説明できる。

ヒトといえども陸上脊椎動物の一員であり、このような基本的な生理反応が起こることは当然と言える。感染症や炎症の強い病気ではしばしば自律的、そして適宜に水分を摂取することが困難になり、さらに不感蒸泄や発汗の増加などで腎以外からの水の喪失が増大する。そのため輸液治療が一般に行われる以前には、ADHが分泌されて腎からの水喪失を制限するという水分保持機構の作動は、病状からの回復や生存に有利に働いていたと考えられる。現代においても紛争や災害、未開発などの理由で、衛生的な飲料水の確保や輸液治療の実施が困難な地域もあり、そのような人々にとっても事情は同じである。輸液治療が広く行われるようになって、このようなAVP分泌亢進はSIADHと認識される病態を惹き起こし、時に病状回復の阻害要因になり得るようになったのである。発熱や炎症反応が続いている間は、脱水症どころか水過剰になっている恐れもある。しかも体温が高ければ高いほど、その可能性は大きくなる。入院してからの患者の低Na血症は低張液輸液、あるいは過剰輸液などの不適切な治療による医原病であると認識されるようになってきており²⁸⁾、医療者はこのことをよく理解し、適切な水分摂取の指導や輸液治療を行う必要がある。

結 論

発熱している小児は脱水症になり易いと信じられているが、肺炎や髄膜炎などの入院患者のみならず、外来患者においても、発熱や炎症反応によってADH分泌亢進が起こり、低Na血症になっている可能性がある。このような状態における水の負荷は、細胞外液から細胞内への水の移動を起こし、脳圧亢進による中枢神経系の機能障害を起こしかねない。発熱患者や炎症の強い患者に輸液治療を行う場合は、血液や尿の電解質検査を行い、低Na血症やSIADHの有無を確認し、慎重に行う必要がある。この場合、等張性液で行うことが望ましい。中枢神経系に病変がある場合には、CSWSと鑑別する必要がある。

外来患者には嘔吐、下痢などの体液の喪失をとともな

う症状がなければ水分摂取を強く勧める必要は無い。保護者には「水分は無理に与える必要はないですよ。本人が欲しがらる程度に与えるだけで充分ですよ。嘔吐、下痢をしているときは塩分の入っている水分、たとえば経口補水液などを与えてくださいね。」と指導することが適切と思われる。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者の役割

草刈章は論文の着想、および構想、デザイン、データの収集・分析、作成および解釈において貢献をした。

西村龍夫はデータの統計学的解析、有意差検定、研究デザインの妥当性や倫理面での問題、論文作成または重要な知的内容に関わる批判的校閲に関与した。

文 献

- 1) 原田佳明. 小児のかぜ症候群. 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 今日の治療指針 2014年版. 東京: 医学書院, 2014: 1236—1237.
- 2) 西野郁子. 発熱時のホームケア. 田原卓浩, 黒崎知道編. プライマリ・ケアの感染症—身近な疑問に答えるQ&A. 東京: 中山書店, 2013: 211.
- 3) 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一. 不感蒸泄・代謝水. 五十嵐隆編. 小児科学レクチャー—小児の酸塩基平衡—異常へのアプローチ—. 1. 東京: 総合医学社, 2011: 20—24.
- 4) Don M, Valerigo G, Korppi M, et al. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2247—2253.
- 5) Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC. Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 403—405.
- 6) Shann F, Germer S. Hyponatremia associated with pneumonia or bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 963—966.
- 7) Park SJ, Oh YS, Choi MJ, et al. Hyponatremia may reflect severe inflammation in children with febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2261—2267.
- 8) Watanabe T, Abe Y, Sato S, et al. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 778—781.
- 9) Moritz ML, Ayus JC. Disorder of Water Metabolism in Children: Hyponatremia and Hypernatremia. *Pediatrics in Review* 2002; 23: 371—380.
- 10) Kim DK, Joo KW. Hyponatremia in Patients with Neurologic Disorders. *Electrolyte Blood Press* 2009; 7: 51—57.
- 11) Agrawal V, Agarwal M, Joshi SR, et al. Hypona-

- tremia and hypernatremia : Disorder of water balance. *J Assoc Physicians India* 2008 ; 56 : 956—964.
- 12) Easley D, Tillman E. Hospital-Acquired Hyponatremia in Pediatric Patients : A Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013 ; 18 : 105—111.
- 13) Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y, et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 507—511.
- 14) Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM. Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 : 120—125.
- 15) Sharples PM, Seckl JR, Human D, et al. Plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin in patients with and without fever. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 998—1002.
- 16) Wrotek A, Jackowska T. Hyponatremia in children hospitalized due to pneumonia. *Adv Exp Med Biol* 2013 ; 788 : 103—108.
- 17) 清水正樹, 中川裕康, 酒 忍, 他. 細菌性髄膜炎に合併する低ナトリウム血症のリスク因子に関する臨床的検討. *日小児誌* 2011 ; 115 : 1531—1534.
- 18) 武市知己, 稲井憲人, 小谷治子, 他. 発熱後の血清ナトリウム濃度と熱性痙攣との関連. *日小児誌* 2005 ; 109 : 377—380.
- 19) Mori J, Miura M, Shiro H, et al. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2011 ; 53 : 354—357.
- 20) 草刈 章, 西村龍夫. 小児科外来患者における発熱と血清 Na の関係. *外来小児科* 2014 ; 17 : 152—155.
- 21) 草刈 章, 西村龍夫. 小児科外来の呼吸器感染症患者における発熱と血清 Na の関係. *外来小児科* 2015 ; 18 : 221—225.
- 22) Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, et al. Hyponatremia and inflammation : The emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011 ; 118 : 45—51.
- 23) Sharif-Naeini R, Ciura S, Bourque CW. TRPV1 gene required for thermosensory transduction and anticipatory secretion from vasopressin neurons during hyperthermia. *Neuron* 2008 ; 58 : 179—185.
- 24) Nilius B, Owsiank G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biology* 2011 ; 12 : 218.
- 25) 富永真琴. TRP チャンネルと感覚—痛みと温度感覚に焦点をあてて—。顕微鏡 2011 ; 46 : 222—226.
- 26) 鈴木雅一, 田中慈康. アクアポリンの構造, 機能, その多様性—脊椎動物を中心として. *生化学* 2014 ; 86 : 41—53.
- 27) 今野紀文. バソプレシン/バソトシンの浸透圧調節作用からみた脊椎動物の環境適応と進化. *比較生理学生化学* 2014 ; 31 : 68—74.
- 28) Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1225—1238.

Relationship between Fever and Serum Sodium Level in Children

Akira Kusakari¹⁾ and Tatsuo Nishimura²⁾

¹⁾ Kusakari Pediatric Clinic

²⁾ Nishimura Pediatric Clinic

It is widely believed that febrile children are prone to suffer from dehydration due to the increase of insensible perspiration. In this case, it is considered to be a hypertonic dehydration, but febrile diseases such as pneumonia and bacterial meningitis hyponatremia often becomes a clinically important issue. In fact, as for hospitalized patients, hyponatremia was obviously found in a lot of febrile patients, and a positive correlation was observed between hyponatremia and white blood cell count, neutrophil count, and CRP value. Febrile patients also presented high concentration of plasma AVP and it is considered that SIADH occurred. It was confirmed that body temperature and serum sodium level had a negative correlation.

Recently, two mechanisms of excitation of the AVP-secreting neurons in febrile and inflammatory diseases were revealed. One is direct stimulation by inflammatory cytokines, such as IL6, the other is to cause increased secretion of AVP in response to elevation of body temperature through TRPV1 channel. Regardless of the type and severity of the disease, the latter mechanism means that a febrile patient is in the AVP hypersecretion condition and prone to suffer from hyponatremia, due to impairment of water excretion from the kidneys. When sufficient clean water and medical care cannot be supplied, this mechanism serves to prevent the development of dehydration and promote recovery from the febrile illness, such as infectious diseases, and to increase the chance of survival. Conversely, intake of excessive water in febrile patients or hypotonic infusion to them can cause exacerbation of hyponatremia and become an impediment to healing. When the medical staff examines febrile patients, it is necessary to pay careful attention to this point.