

STRUCTURE, FUNCTION AND

MATERIALS OF THE HUMAN BODY

カラー
図解

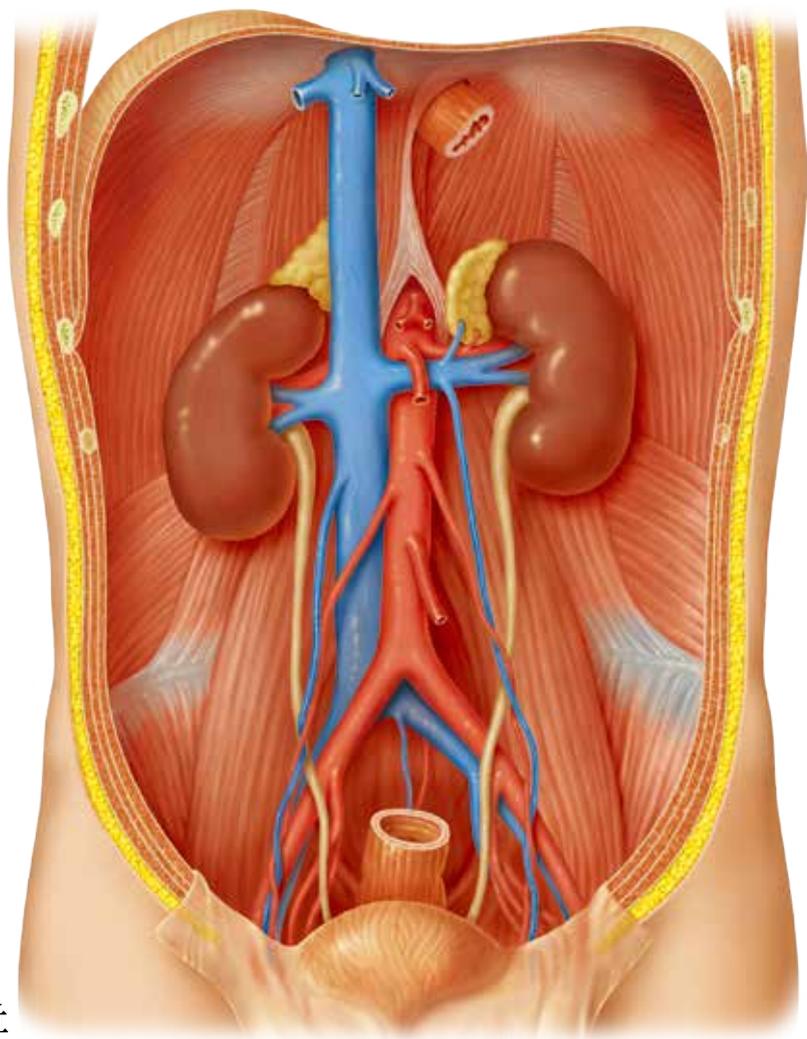
改訂
第5版

人体の 正常構造と機能

総編集 坂井建雄・河原克雅

V 腎・泌尿器

順天堂大学特任教授 坂井建雄・北里大学名誉教授 河原克雅・順天堂大学教授 市村浩一郎
千葉大学教授 安西尚彦 著



日本医事新報社

腎臓は腹膜後隙にあり、脂肪組織で守られている

腎臓と周囲との関係 8

腎臓の周囲には**腎筋膜renal fascia (Gerota 筋膜)**と呼ばれる線維性組織があり、腎臓の表面を覆う**腎被膜**との間には**脂肪被膜perirenal fat**が挟まっている。脂肪被膜は腎門のところで腎洞の脂肪につながる。また、腎筋膜の外側には**腎傍脂肪pararenal fat**があり、腎臓の後方でよく発達している。

したがって、腎臓は脂肪被膜および腎傍脂肪に包まれ、その中で動くことができる。呼吸運動に伴って位置を変えるが、腎筋膜から伸びる膠原線維の束と、腎動静脈や尿管によって固定されている。腎筋膜は、腎臓の上方では副腎を包み、腎臓の下方では、壁側腹膜を後腹壁につなぐゆるい結合組織につながっている。

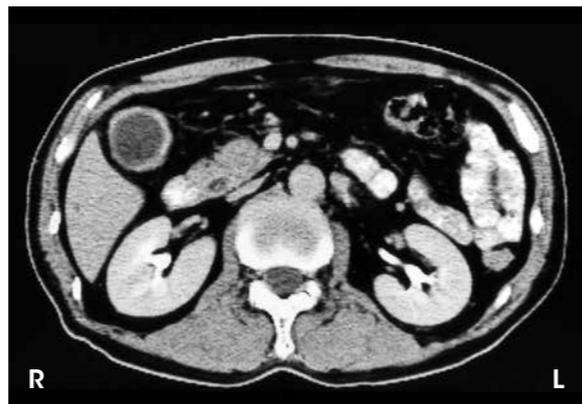
腎臓とその周囲の脂肪や筋膜との関係は、断面像で見ると理解しやすい。断面像を得る技術としては、CTやMRIがある。CTは、X線ビームを身体のみわりを一周させながら撮影し、コンピュータ処理により断面像を得る技術であるが、この場合にも尿路造影剤がしばしば用いられる。MRIは磁気共鳴画像法ともいい、身体に強力な磁場をか

けて水素原子核を励起し、その信号を取り出して画像化する技術である。

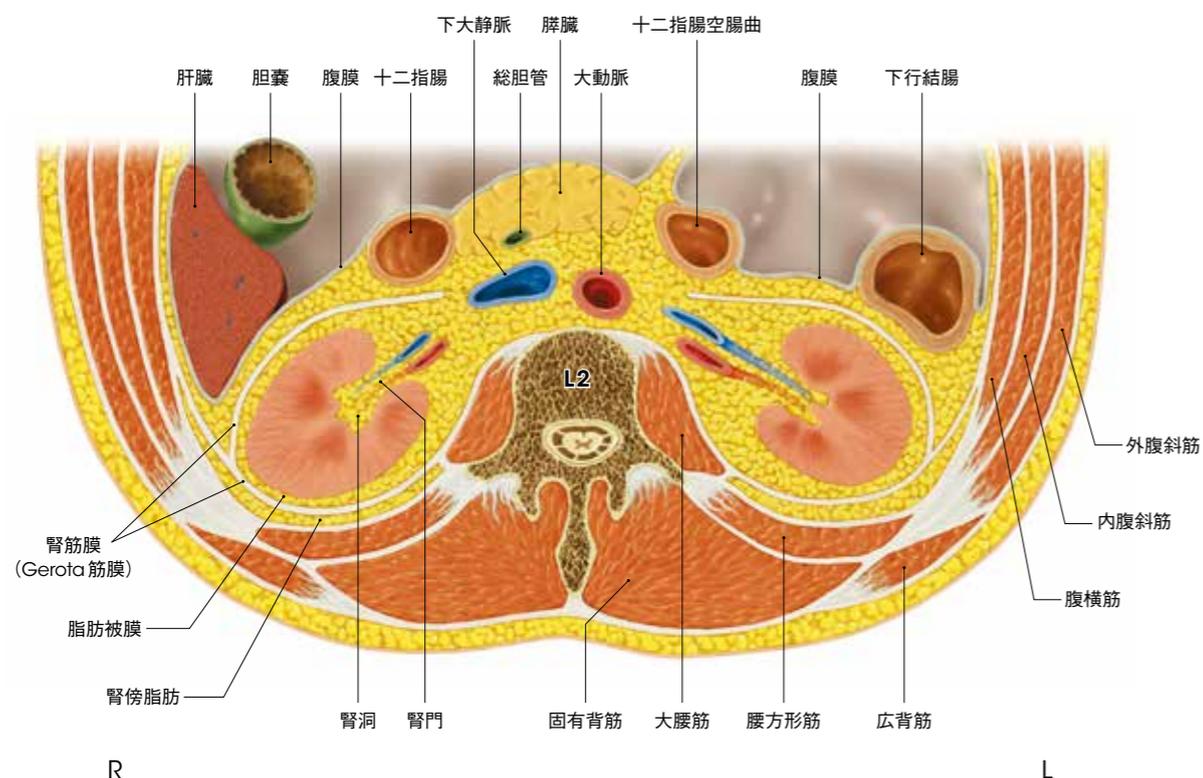
腎臓の肉眼的構造 9

左右の腎臓はソラマメに似た形をしており、それぞれ内側縁が軽く凹み、外側縁が丸く膨らんでいる。成人の腎臓

下図の断面とほぼ同じ高さのCT画像



8 横断面：第2腰椎の高さ（下方から見る）



の大きさは長さ10～12cm、幅5～6cm、厚さ4cmほどで、一側の重さは130～150gくらいである。腎臓の凹んだ内側縁には**腎門renal hilum**と呼ばれる縦長のくぼみがあり、ここから腎動脈、腎静脈、腎盤(腎盂)が腎臓の内部に出入りする。

腎門は、正中面から5cmほど離れた位置で、胃の幽門、第1腰椎とほぼ同じ高さにある。腎門のところでは、腎静脈の後方に腎動脈があり、さらにその後方に腎盤と尿管がある。腎門は、**腎洞renal sinus**と呼ばれる腎臓内の空間につながるが、ここには腎盤、腎杯、動静脈、神経、そして脂肪が収まっている。

腎盤(腎盂)renal pelvisは、袋状に広がった排尿路の一部で、腎門に向かって細くなり尿管に移行する。腎盤の周縁部は2～3個の**大腎杯major calyx**に分かれ、それぞれがまた2～3個の**小腎杯minor calyx**に分かれる。小腎杯は、**腎錐体renal pyramid**の先端部(腎乳頭renal papilla)に被さり、ここから出される尿を受け取る。

腎動脈renal arteryは、腹大動脈から第1と第2腰椎の椎間の高さで起こる。右腎動脈は長く、下大静脈の後方を通

る。左右の腎動脈は、腎門の近くで前後2本の枝に分かれ、これがさらに分かれて5本の**区域動脈segmental artery**になり、5つの腎区域を支配する。区域動脈は互いに吻合をしない終動脈である。**腎静脈renal vein**は腎動脈の前方を通り、下大静脈に注ぐ。左腎静脈は長く、途中で左の精巣静脈testicular vein(卵巣静脈ovarian vein)が合流し、腹大動脈の前面を通過する。

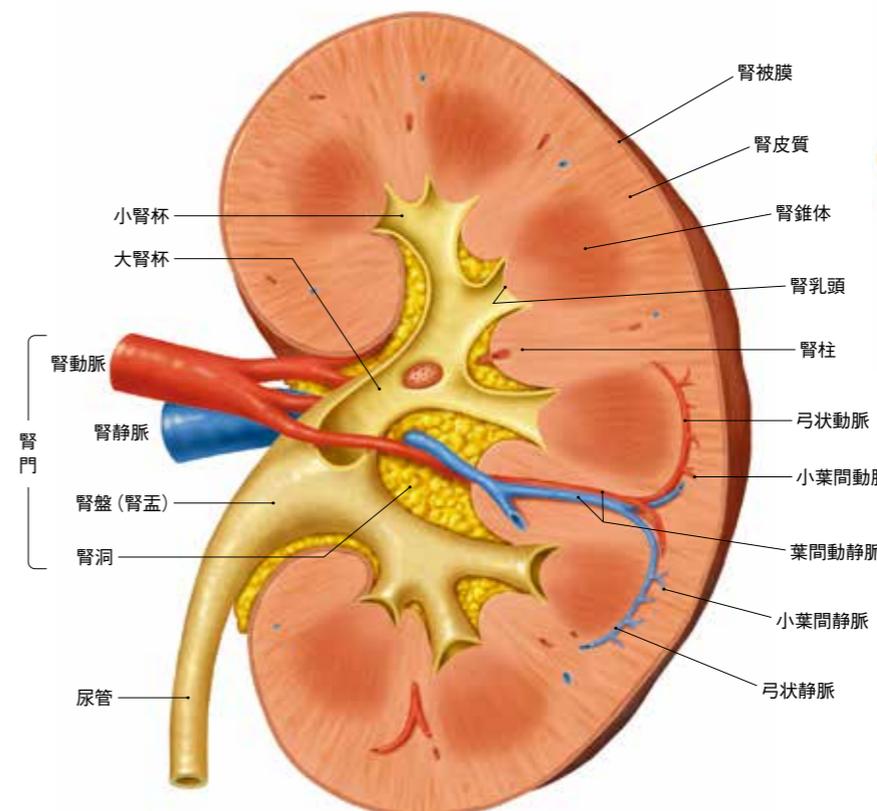
●腎下垂nephroptosisと遊走腎movable kidney

腎筋膜による腎臓の支持固定が弱いと、腎臓が正常の位置よりも低くなったり(腎下垂)、また動きやすくなって立位で位置が下がったり(遊走腎)することがある。このような状態は、男性よりも女性、太った人よりも痩せた人に起こりやすい。全く無症状のこともあるが、胃腸症状、神経症状、血尿、蛋白尿を引き起こすこともある。

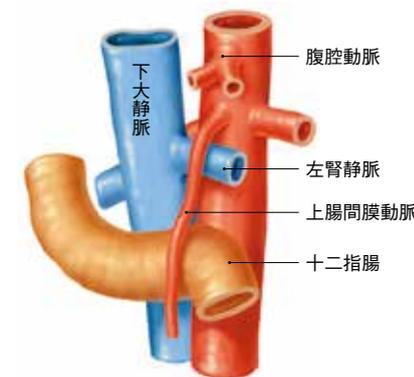
●クルミ割り現象nutcracker phenomenon

左腎静脈が腹大動脈の前面を通過する位置は、上腸間膜動脈が腹大動脈から分かれ出る少し下である。そのため左腎静脈が腹大動脈と上腸間膜動脈の間に挟まれて圧迫され、左腎静脈の血圧が上昇し、尿路の上部から肉眼的な血尿を生じることがある。超音波検査で、腎静脈がまるでクルミ割りに挟まれたように見えるので、この名が付いた。

9 右腎の前頭断面（後方から見る）



10 クルミ割り現象



糸球体とそれを包むボウマン嚢が腎小体を作る

糸球体をボウマン嚢が包む 17 18

毛細血管の糸玉である糸球体glomerulusを、ボウマン嚢Bowman's capsuleという袋で包んだものが、腎小体renal corpuscle (マルビーギ小体Malpighian corpuscle)である。ボウマン嚢は尿細管の盲端が膨らんだもので、杯状の二重壁を考えればよい。内側の上皮壁は糸球体表面を覆う足細胞podocyteの層を作り、外側の壁はボウマン腔を包む壁側上皮parietal epitheliumとなる。

腎小体を地球のようなボールにたとえて、血管極と尿管極という2つの極を区別する。血管極vascular poleは、糸球体に血管が入り出す極で、ボウマン嚢の足細胞の層と壁側上皮が互いに移行する場所になっている。この移行部は糸球体門glomerular hilusという細長い孔を囲む。糸球体門を通して、輸入細動脈afferent arterioleと輸出細動脈efferent arterioleが糸球体に入り出す。血管極の近くのいくつかの細胞は、協調して血圧や糸球体濾過を調節する働きを行うので、まとめて傍糸球体装置と呼ばれるが、

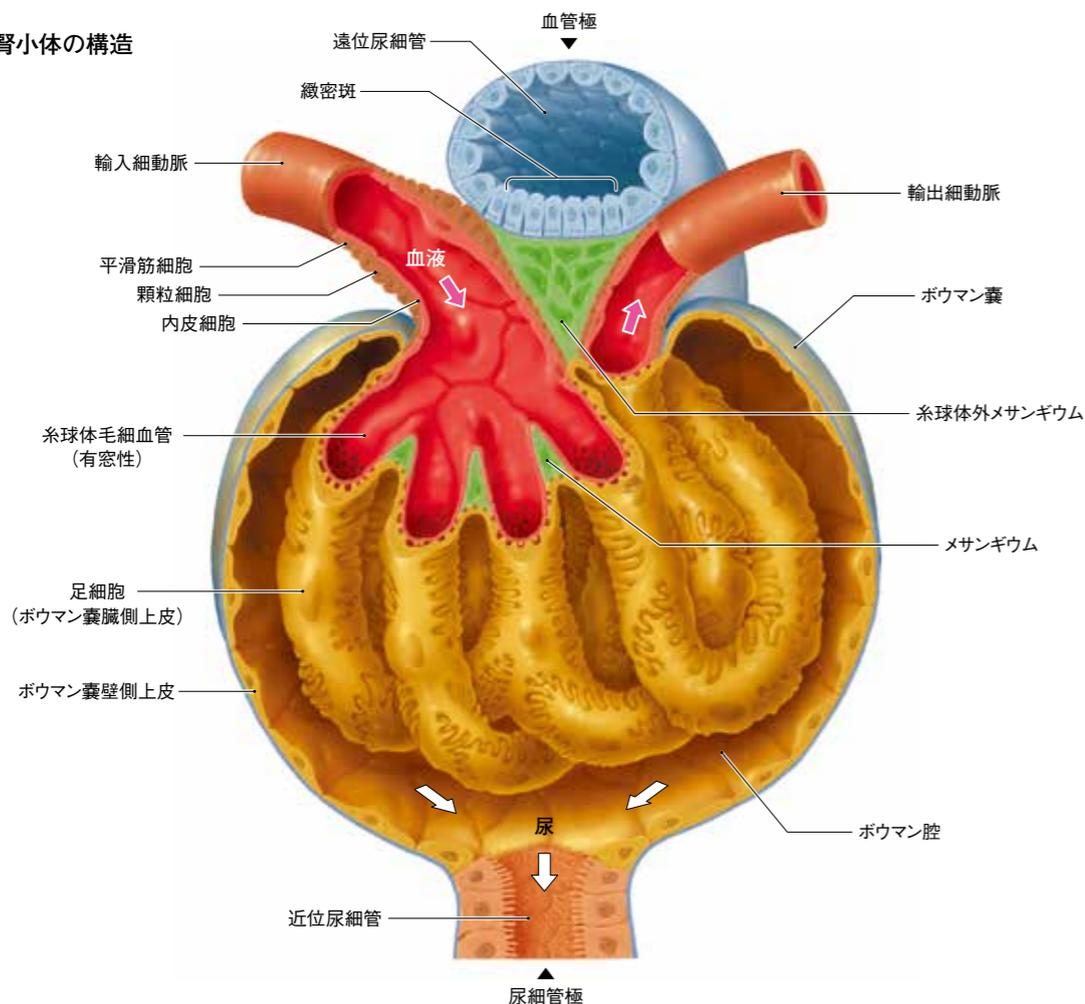
これについては後に述べる (p.52参照)。

尿管極urinary poleでは、扁平な上皮細胞からなる壁側上皮が、背の高い上皮細胞からなる近位尿管に移行する。ボウマン嚢の内腔であるボウマン腔は、近位尿管の内腔につながり、糸球体で毛細血管から濾過された尿が、尿管に流れていく。

糸球体の直径は、ヒトで200 μ m、ラットで120 μ m、マウスで100 μ m、ウサギで150 μ mほどである。皮質の深層にある傍髄質糸球体の直径は、浅層にある表在糸球体や中皮質糸球体よりも50%ほど大きい。

原則として、糸球体門から1本の輸入細動脈が入り、1本の輸出細動脈が出ていく。輸入細動脈は、糸球体に入ると直ちに毛細血管に枝分かれし、糸球体係蹄glomerular tuftの本体を作る 19。糸球体毛細血管は、輸入・輸出細動脈よりもおおむね直径が大きく、また枝分かれして本数も増えるので、糸球体毛細血管での血液の流れは緩やかになり、血管抵抗もはるかに小さくなる。

17 腎小体の構造



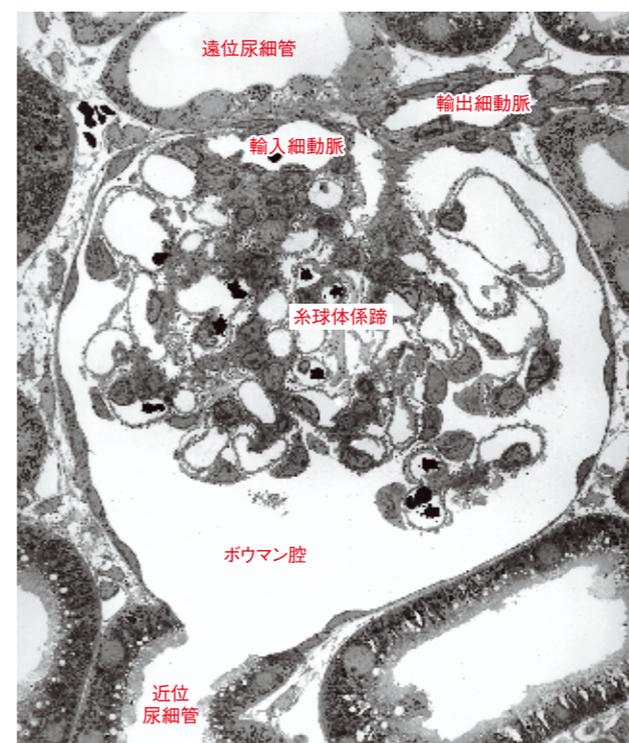
メサンギウムと基底膜が毛細血管を束ねる 20

糸球体毛細血管は、係蹄の内部で合流して1本の輸出細動脈となり、糸球体門から出ていく。糸球体門の輸入細動脈と輸出細動脈の間には、メサンギウムmesangiumという特殊な結合組織が糸球体の内外を結んでいる。

糸球体外メサンギウムextraglomerular mesangiumは傍糸球体装置の一部をなし、糸球体門の両側の壁側上皮を結んで、糸球体門を閉じる働きをしている。これに続く糸球体内メサンギウムは、血管極のところから糸球体の隅々にまで木の枝のように広がり、糸球体係蹄を支える働きをしている。

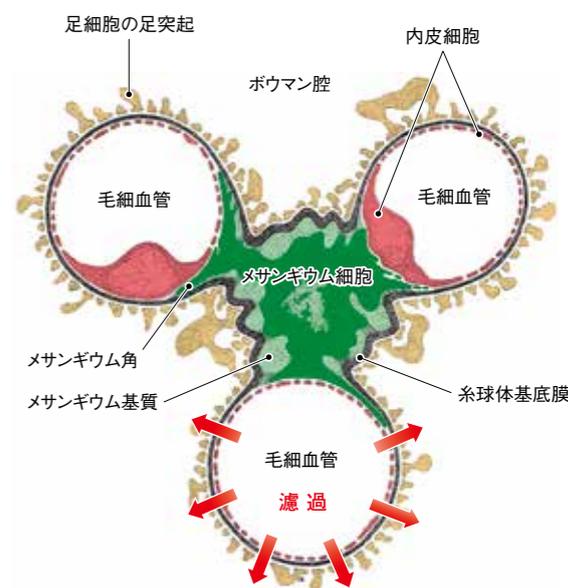
糸球体係蹄の構成要素としては、上に述べた糸球体毛細血管、メサンギウム、足細胞のほかに、糸球体基底膜glomerular basement membrane ; GBMがある。糸球体係蹄の中心部はメサンギウムからなり、その周りに毛細血管が張り付いている。この両者の表面をGBMが覆い、さらにその上を足細胞の層が覆っている。GBMと足細胞の層は、迂曲・分岐する毛細血管に合わせて、複雑な形状をした袋になっている。毛細血管とメサンギウムの間にGBMが侵入することはない、両者はじかに接している。

18 腎小体の電顕像 (17とほぼ同じ断面を見ている)



20 糸球体毛細血管、メサンギウム、基底膜3者の関係

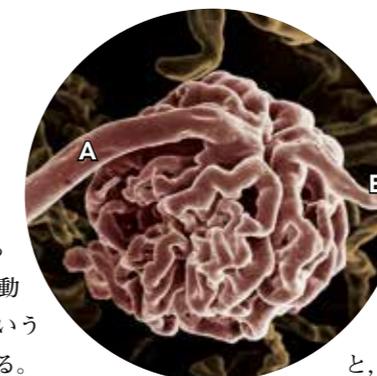
17を横断面で見たところ。メサンギウムはじかに毛細血管内皮細胞に接し、毛細血管を束ねている。それ以外の部位は基底膜で覆われ、さらにその外側を足細胞が覆う。



19 糸球体毛細血管

毛細血管に樹脂を流し込んで作製した鋳型標本を電子顕微鏡で見たところ。

A: 輸入細動脈, E: 輸出細動脈



糸球体毛細血管を顕微鏡で観察すると、その周囲の大部分は薄い壁を隔ててボウマン腔に面しているが、一部は必ずメサンギウムに接している。毛細血管とボウマン腔を隔てる薄い壁が濾過障壁filtration barrierとなり、ここを通して血液から尿が濾過される。核を含む血管内皮細胞の細胞体は、おおむねメサンギウムに面した側にある。内皮細胞のメサンギウムに面した側には基底膜がなく、内皮細胞はメサンギウム細胞および基質とじかに接している。

糸球体係蹄の内部が毛細血管とメサンギウムの2つの領域に分かれているので、GBMもそれに対応して、周毛細血管部pericapillary regionと周メサンギウム部perimesangial regionの2つに分けられる。毛細血管とメサンギウムも同様に、接する相手によってそれぞれ2つの部分に分かれる。3者が接する部分は、これらの区分の境界に一致しており、メサンギウム角mesangial angleと呼ばれる。

腎臓の自己調節機構により、糸球体濾過量(GFR)は一定に保たれる

GFRの調節機構

全身の血圧は、運動、感情の変化(怒り)、体位の変化(臥位、立位)による影響を受け容易に変動する。このような体血圧の変動が、腎血流やGFRの変動に直接結びつかないように、糸球体には濾過量の変動を最小限にする安定化機構が備わっている。

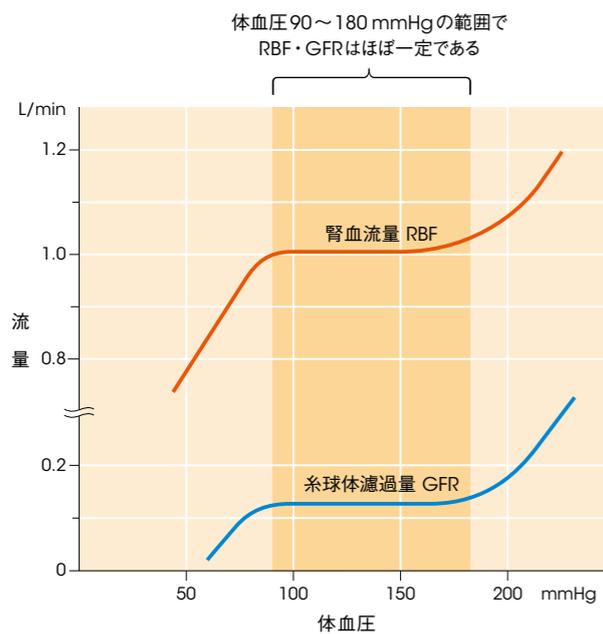
1) 血管平滑筋による自動調節

腎臓には、腎血管抵抗を変えることにより、血圧の変動に起因する血流変動を最小限に抑える自己調節機構が存在する。この働きは他臓器の血管にもみられ、血管内圧増加に対抗して収縮力を増し内径を小さくしようとする、血管平滑筋の普遍的な性質である。この筋原性の自動能により、腎血流と糸球体濾過量は、体血圧(収縮期血圧)が90~180mmHgの範囲で一定に保たれる。³³

2) 尿細管糸球体フィードバック

GFRは、ネフロン下流からのシグナルによっても調節されている。ヘンレの太い上行脚から遠位曲尿細管への移行部には、**緻密斑** macula densaと呼ばれる一群の上皮細胞があり濾液の流量をモニターしている(17)。濾液量の増減は、濾液中のCl⁻濃度に反映する。緻密斑細胞がCl⁻濃度の増加・減少を感知すると、輸入細動脈とメサンギウム細胞にシグナルが送られ、GFRを減少・増加させる。

33 全身血圧と腎血流・糸球体濾過量の関係



基本的な数値

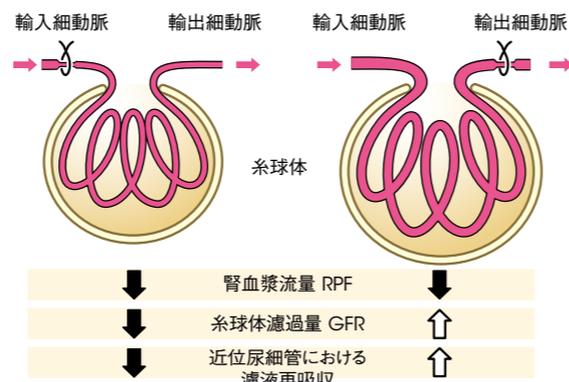
心拍出量 cardiac output = **5L/min** (体重65 kgの成人)
 腎血漿流量 renal plasma flow ; RPF = **0.6L/min**
 腎血流量 renal blood flow ; RBF = RPF × [1 / (1 - Ht)] = **1L/min**
 ただし、ヘマトクリット(Ht) = 0.4
 糸球体濾過量 glomerular filtration rate ; GFR = **0.12L/min**
 濾過率 filtration fraction ; FF = GFR/RPF = **0.2**
 尿量 = **0.7mL/min** (1L/day)
 ヘマトクリット(Ht)：血液中に占める血球成分の容積比率。成人男性39.8~51.8%、成人女性33.4~44.9%。男性は加齢により低下、妊婦は循環血漿量増加のため低下する。逆に水欠乏型脱水症では上昇する。

この働きを尿細管糸球体フィードバック tubuloglomerular feedback ; TGFといい、下流(遠位尿細管)の濾液流量を判断して、上流に位置する糸球体の濾過量を調節するという、より高次の調節能である。[p.53参照]

34 レニン-アンジオテンシン系によるGFRの確保

腎臓は、体内のすべての細胞の生命活動の結果放出されるさまざまな代謝産物を恒常的に体外に排出する使命を持っている。腎血流が何らかの原因で低下した場合においても、一定のGFRは維持されなければならない。

34 輸入・輸出細動脈の選択的収縮による濾過量の調節



GFRは、糸球体毛細血管圧、膠質浸透圧のほかに、RPFに依存する。
 ①筋原性調節：高血圧者の腎臓は、葉間動脈~輸入細動脈を収縮させ、高い血圧を下降させるので、糸球体毛細血管圧は正常血圧者とほぼ等しい。
 ②尿細管糸球体フィードバック：緻密斑からのシグナルは、輸入細動脈を選択的に収縮させる(1分間に約2回)。
 ③レニン-アンジオテンシン系：アンジオテンシンIIは輸出細動脈を選択的に収縮させ、腎血漿流量低下時にもGFRを確保する。
 このような調節はきわめて精妙に行われており、健常者の糸球体が周期的に縮小したり膨脹したりするわけではない。

レニン-アンジオテンシン系は、全身の動脈を収縮させ血圧を上げるとともに、輸出細動脈を選択的に収縮させ、巧みにGFRを確保する³⁴。したがって、腎機能が低下している高血圧患者(すでに利尿薬が投与され体液量が減少気味の患者)に降圧薬としてアンジオテンシン阻害薬を処方することは、腎機能の急速な悪化を招く危険がある。

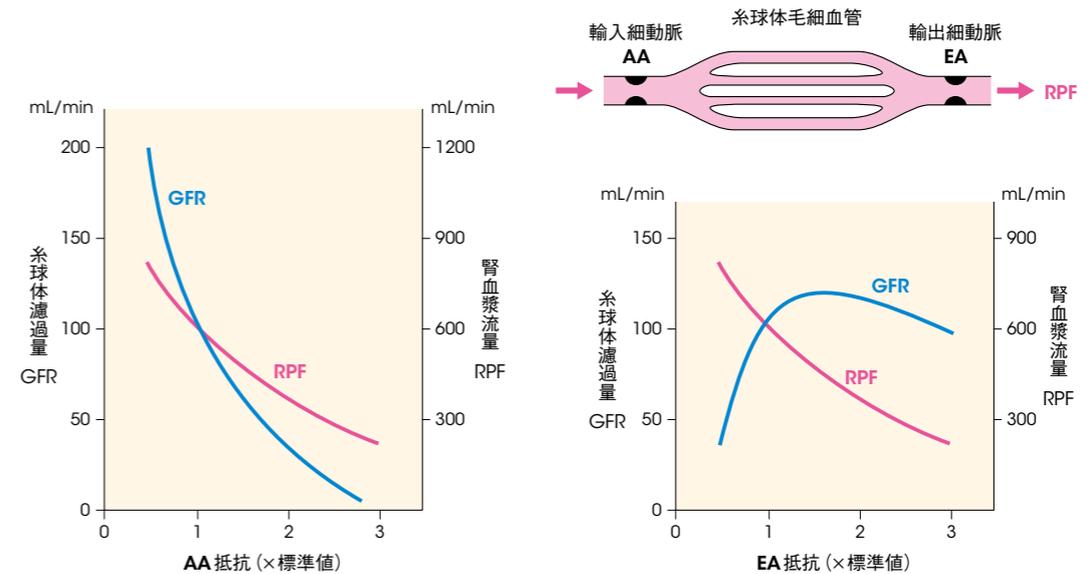
4) 交感神経系による調節

交感神経系の興奮時には、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンと副腎髄質から分泌されるアドレナリンは輸入・輸出細動脈の平滑筋に作用し、収縮させる。大出血などによる大量分泌の場合はGFRを著しく低下させるが、通常の中レベルでは輸入細動脈と輸出細動脈の双方の収縮が釣り合い、GFRはあまり変化しない。

GFRの変動因子³⁵

p.25の式2のパラメーターは、すべてGFRの変動因子になりうる。ただし、K_fの変動は糸球体濾過膜の病的変化によるところが大きく、日常の“調節的”GFR変動の原因になることは少ない。P_T(~12mmHg)も同様で、健常者の場合、P_Tの増減がGFR変動の原因になることは少ない。しかし、尿路系に閉塞があると、逆行性にボウマン腔内圧が上昇し、GFRが低下する。

35 輸入・輸出細動脈の血管抵抗変化に伴うGFR, RPFの変化



腎内の血管抵抗の約70%は、輸入細動脈(AA)および輸出細動脈(EA)の血管抵抗である。GFRは、AAとEAの血管抵抗の和が一定であっても、両者のバランスの変化により大きく変動する。たとえば、AAの抵抗が増加しEAの抵抗が低下すると、GFRは著しく低下する(図左)。逆に、体液量減少時にAAの抵抗が低下しEAの抵抗が増加すると、GFRは現状を維持(やや増加)することができる(図右)。

36 GFRに影響する因子

糸球体濾過圧に影響する因子	
1. 腎血流量の変化	
2. 糸球体毛細血管圧の変化 (全身血圧の変化, 輸入・輸出動脈の狭窄)	
3. ボウマン嚢内圧の変化 (尿管結石, 尿管狭窄, 間質圧の上昇)	
4. 膠質浸透圧の変化 (脱水, 低蛋白血症)	
糸球体濾過係数に影響する因子	
1. 糸球体毛細血管透過性の変化 (炎症, 変性, 硬化)	
2. 糸球体毛細血管表面積の変化 (収縮, 炎症, 腎摘除)	
神経伝達物質・局所液性因子	GFR
ノルアドレナリン(交感神経)	— (大量分泌で↓)
アドレナリン(副腎髄質)	— (大量分泌で↓)
エンドセリン(血管内皮)	↓
一酸化窒素(血管内皮)	↑
アンジオテンシンII(腎)	—
PGE ₂ (腎)	↑

これに対し、 π_{GC} は、輸入細動脈から流れ込む血漿の約20%が糸球体毛細血管を通過中に濾過される(血漿蛋白は残る)ので、輸出細動脈に到達する前に π_{GC} は20%以上増加する(24→32mmHg)。血漿アルブミン濃度の増減とは別に、GFRの増減が π_{GC} の値を直接左右する。さらに、P_{GC}(~45mmHg)は、輸入細動脈と輸出細動脈の間(糸球体毛細血管)における低下は小さいが、それぞれの平滑筋収縮の程度がGFRを大きく左右する。³⁵

ヘンレーループの下行脚と集合管で水が再吸収される

朝、目覚めてすぐにトイレに立つと、濃い色の尿が出る。これとは逆に、ビールをがぶがぶ飲んだ後で出る尿の色は薄い。このことから、「ヒトは摂取する水の量の違いにより、尿を濃く(高浸透圧に)したり、薄く(低浸透圧に)したりする能力を持っている」ことがわかる。では、腎臓が尿を濃縮したり希釈したりするメカニズムはどうなっているのだろうか。

尿を濃縮するための基本ユニット

腎臓で濃縮尿を生成するためには髄質構造が必要であることは、容易に理解される。脊椎動物の中で、髄質構造を持つ鳥類と哺乳類だけが、尿を濃縮できる(尿の浸透圧を血漿浸透圧より高くできる)からである。

鳥類と哺乳類の腎臓は、解剖学的に皮質と髄質という2つの部分からなる。それぞれのネフロンのうち、近位尿管細管と遠位尿管細管をつなぐ部分は、腎臓の表層(皮質)から深部(髄質)に向かって下行し、Uターンして上行し皮質に戻る。このループ構造は、発見者のF.G.J. Henle (1809-1885) にちなんで、ヘンレーループと呼ばれる。ヘンレーループを構成する尿管の分節は走行の順に、近位直尿管、細い下行脚、細い上行脚、太い上行脚である(18)。

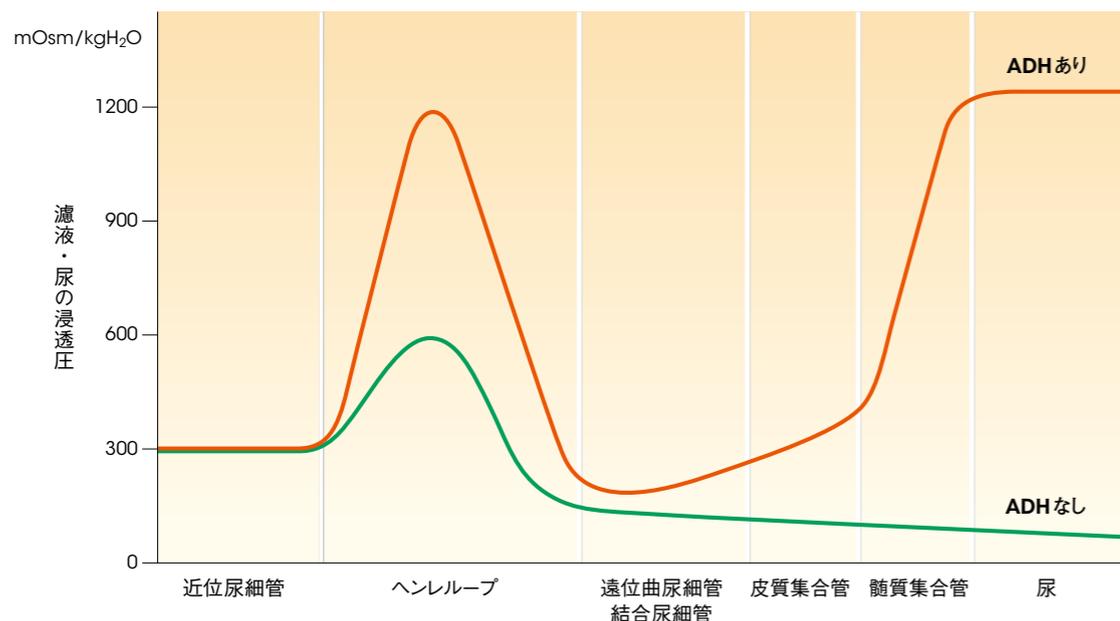
糸球体を出た濾液は、ネフロンを通過する間に徐々に濃

くなっていく(浸透圧が増加していく)のだろうか? 実際には、糸球体濾液の浸透圧をネフロンの各部で測定すると、ヘンレーループの先端でいったん濃くなった(高張)尿が、上行脚をのぼるにしたがって薄く(低張)になっていることがわかる(56)。さらに、遠位尿管細管・結合尿管を経て集合管に入った尿は、抗利尿ホルモン(ADH)の有無によって、濃くなったり薄くなったりする。これらの事実を合理的に説明するために、髄質における対向流機構の理論が用いられている。対向流機構については次項で解説する。

水チャネルとその調節機構(57)

水分摂取量が制限されると、動物は脱水状態になる(血漿浸透圧↑、ECF↓)。これに対応して、血漿浸透圧(Na⁺濃度)のわずかな上昇を視床下部の浸透圧受容器が感知し、下垂体後葉からADHが放出される。ADHは集合管細胞の血管側に存在するV₂受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化して、細胞内cAMP濃度を増加させる。これによってcAMP依存性のリン酸化酵素(PKA)が活性化され、細胞膜に水チャネルを組み込んでチャネル数を増やしたり(1)、水チャネル蛋白を直接リン酸化(2)したりして、膜の水透過性を上げる。この結果、水は細胞膜を通して拡散することができるようになる。

56 尿管の各部で測定した糸球体濾液・尿の浸透圧



水チャネル蛋白であるアクアポリン aquaporin ; AQPは、MIP (major intrinsic protein) ファミリーに属し、6回膜貫通ドメインを持つ。尿素やグリセロールなどの小分子の透過性は、AQPのアイソフォームにより異なる。集合管細胞の管腔膜に発現する水チャネルAQP2は、Aキナーゼ(PKA)によるリン酸化により活性化される。PKAはまた、細胞質に存在する水チャネルを含む小胞の管腔膜への移動を促進する。いずれの場合も、管腔膜の水透過性が増加する。一方、側底膜に発現する水チャネルは、ADHの調節を受けないタイプの水チャネル(AQP3, AQP4)である。このタイプの輸送体は、house-keeping型(家事労働型)と呼ばれる。AQP3は、大腸、小腸、脈絡叢、網膜にも発現する。

抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone ; ADH) 別名バソプレシン (arginine-vasopressin ; AVP) は、下垂体後葉から分泌されるペプチドホルモンである。生理的濃度(10⁻¹¹ M)では、集合管細胞の管腔膜の水透過性を上げ、尿を濃縮する作用(抗利尿作用)がある。薬理的濃度(10⁻⁸ M以上)では、V_{1a}受容体を刺激し細胞内Ca²⁺濃度を増加させ、血管平滑筋を収縮させる。血圧上昇作用があるので、バソプレ

シンと命名された。

集合管細胞には2種類のAVP受容体が存在する。V_{1a}受容体は細胞内Ca²⁺を増加させ、V₂受容体は細胞内cAMP濃度を増加させる。細胞内ではそれぞれイノシトール三リン酸(IP₃)-Ca²⁺系、cAMP系がセカンドメッセンジャーである。V_{1a}受容体を介するIP₃-Ca²⁺系はCキナーゼ(PKC)を活性化し、V₂受容体を介する水透過性増加を抑制する。

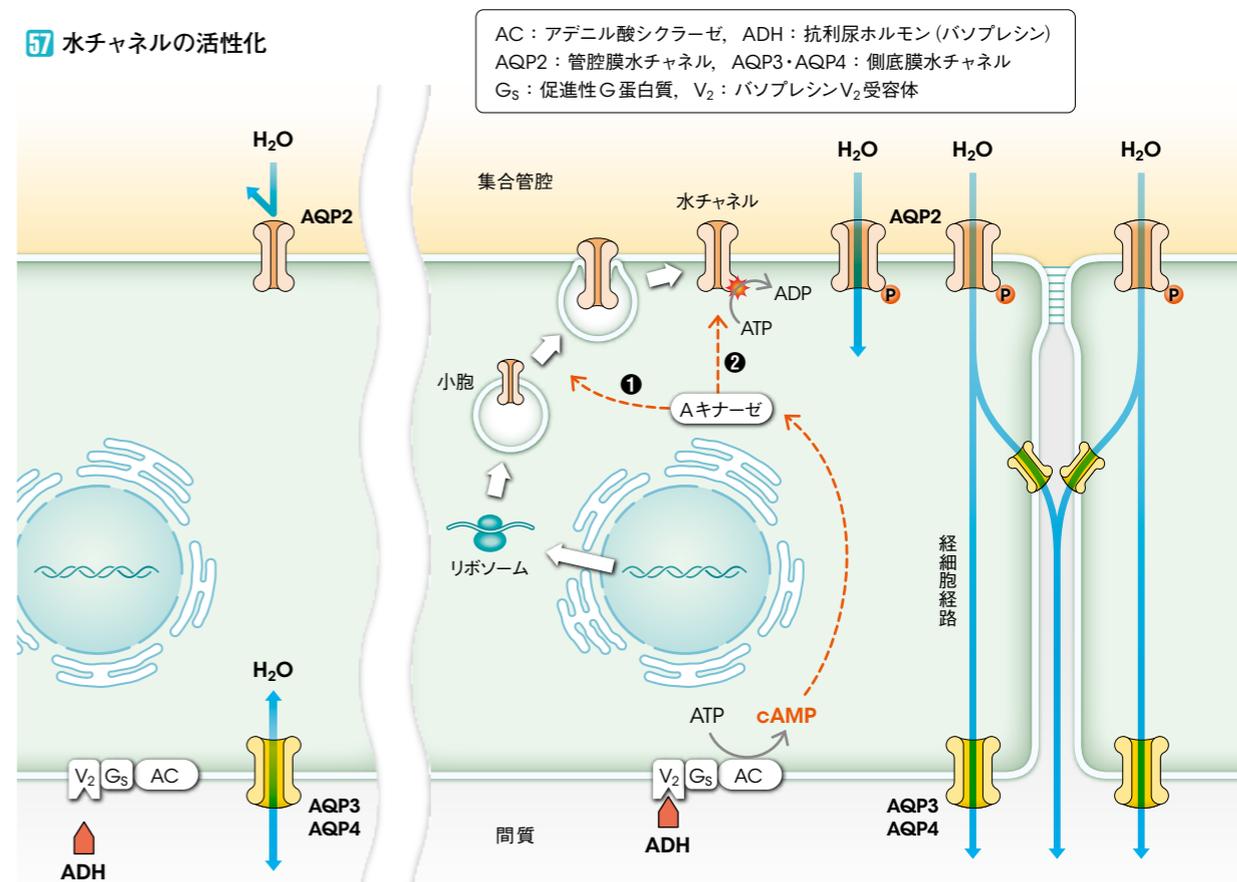
腎性尿崩症 nephrogenic diabetes insipidus

ADH分泌不足に起因する中枢性尿崩症(まれ)と異なり、集合管細胞のADHに対する応答の欠陥による尿崩症。遺伝性原因として、①V₂受容体と細胞内シグナル伝達系の異常(X染色体劣性)、②水チャネルAQP2の異常(常染色体優性、劣性)が考えられる。尿の濃縮が障害されるため、患者は多飲多尿となる。後天性原因として、リチウム薬服用、低K血症、高Ca血症などがある。1日に3~15Lの低張尿を排泄するので、水電解質の補給は必須である。塩分制限(3g/日)、サイアザイド利尿薬が集合管での水再吸収増加(尿量減少)に効果がある。

水利尿薬(トルバプタン)

集合管主細胞(側底膜)のV₂受容体阻害薬。ADH依存性の細胞内cAMP産生を阻害する。AQP2(管腔膜)活性が低下し水再吸収が阻害されるので、水利尿を引き起こす(71)。

57 水チャネルの活性化



体内ナトリウム量が体液量を決定する

細胞外液量はNa⁺量に依存する

血漿浸透圧は、下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモン (ADH) により、ごく狭い正常範囲 (280~290mOsm/kgH₂O) に調節されている。下式に示すように、血漿浸透圧を構成する主な浸透圧成分はNa⁺である。したがって、経口摂取されるNa⁺量 (NaCl量) や腎臓から排泄されるNa⁺量の増減は体液量を左右する。

$$\text{血漿浸透圧} = 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{血漿}} + \frac{[\text{グルコース}]_{\text{血漿}}}{18} + \frac{\text{BUN}}{2.8}$$

BUN: 血中尿素窒素 (2.8で割って、単位をmg/dLからmmol/Lに変換)

人体を構成するほとんどすべての細胞はAQP1を発現しており水透過性は十分に高い。そのため、定常状態では細胞内液と細胞外液の間に浸透圧差は存在しない。したがって、体液浸透圧は血漿浸透圧にほぼ等しい。

細胞外液量がいかにNa⁺量に依存しているかは、次の例で明らかである。水を飲まずに塩辛やポテトチップスを食べた場合、食塩 (NaCl) は消化管粘膜から吸収され、細胞外液の浸透圧は上昇する (血生化学検査では正常域内のわずかな変化)。細胞膜はNa⁺に対して不透過でかつ水透過性が高

いので、水は浸透圧差がなくなるまで細胞内液から細胞外液へ移動する。これが、「水分を摂取しなくても細胞外液量が増加する」メカニズムである。過剰なNa⁺は、尿細管におけるNa⁺再吸収量を減らす (尿中へのNa⁺排出量を増やす) ことにより処理され、細胞外液量は徐々に元の量に復帰する。同様に、水を飲んだ場合、生理食塩水 (等張液) を飲んだ場合の体液区分の変化を66にまとめた。

一般に、過剰なNa⁺摂取は血漿浸透圧を上昇させるので (正常域内のわずかな変化だが)、動物は「のどの渇き」を感じ、水分の摂取量を増やす。このように渴中枢が正常な動物は、浸透圧保持に見合う水を摂取するので、体液が持続的に高浸透圧になることはない。しかし、細胞外液量が常に多い状態が続くので、高血圧症になりやすい。疫学的には、食塩摂取量が多い地方に高血圧症の人が多いといえる。

食塩を過剰に摂取するには数秒で足りるが、過剰に摂取されたNaClを腎臓がすべて排泄するには数日かかる。これとは反対に、水の過剰摂取に対しては腎臓は1~2時間で処理できる。ビアホールで飲んだ大ジョッキ1杯のビールの水分は、帰り支度を始める前にトイレに放出される。

尿細管でのNaCl再吸収路

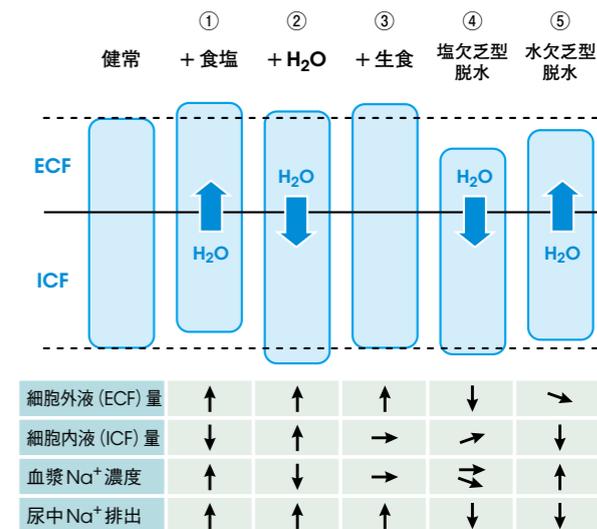
腎臓は、体液量の恒常性を維持するために、経口摂取した食塩量に見合うNa⁺を正確に腎臓から排出している (汗や便中に喪失する量も計算に入れて)。この調節能がいかに高い精度で行われているか、簡単な計算をしてみよう。

$$[\text{Na}^+]_{\text{血漿}} \times \text{GFR} = 145 \text{ mEq/L} \times 170 \text{ L/day} = 24,650 \text{ mEq/day}$$

である。1日当たりの食塩摂取量6gは103mEqに相当するから、食塩ひとつまみ0.4gの増減は、糸球体で濾過されるNa⁺量のわずか0.03%にすぎない。

糸球体で濾過されたNa⁺は、ネフロンを通過する間にその99%が能動的に再吸収される。尿細管におけるNa⁺輸送の駆動力はすべて尿細管細胞の側底膜に存在するNa⁺/K⁺ ATPase活性に依存しているが、管腔膜にある流入路は尿細管の各分節に特異的な輸送体によっている。各分節でのNa⁺およびCl⁻の再吸収路 (経細胞経路・細胞間経路) を67に図示した。

66 食塩・水・等張液負荷時、各種病態での体液区分

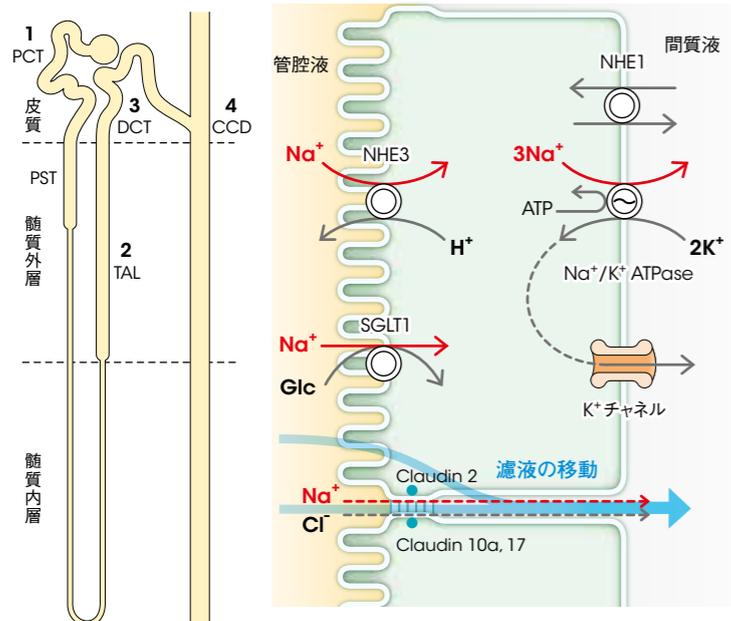


(④⑤の斜め矢印は変化の程度が小)

- ① 食塩の過剰摂取、アルドステロン分泌増加
- ② 大量飲水、ADH分泌増加 (SIADH)
- ③ 生理食塩水 (等張液) 負荷、心不全、腎不全
- ④ 下痢、嘔吐、出血、Na利尿
- ⑤ ADH欠乏 (尿崩症)、浸透圧利尿、水利尿

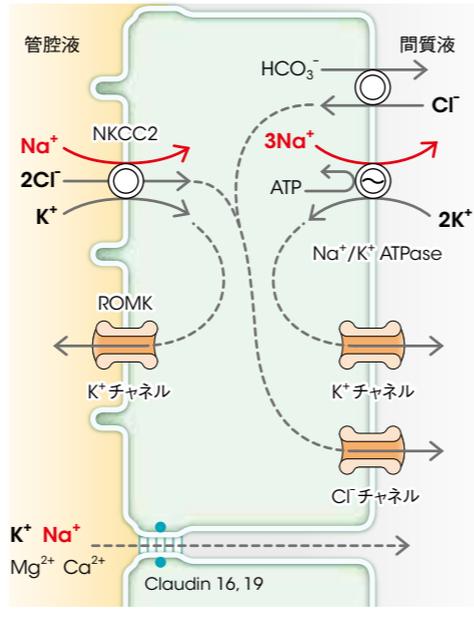
67 尿細管の各分節におけるNaCl再吸収路

1 近位尿細管 (PT)



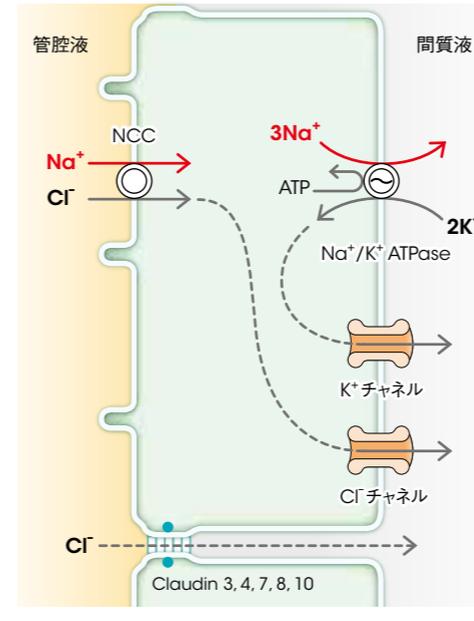
Na⁺は、Na⁺/H⁺交換輸送 (NHE3) およびグルコース、アミノ酸、リン酸との共輸送で細胞内に入る。濾液の再吸収に伴って、Na⁺とCl⁻が細胞間経路で間質に移動する。なお、側底膜のNa⁺/H⁺交換輸送 (NHE1) は、管内HCO₃⁻の再吸収には直接寄与しないが、細胞内pH調節に重要な働きをする。

2 太い上行脚 (TAL)



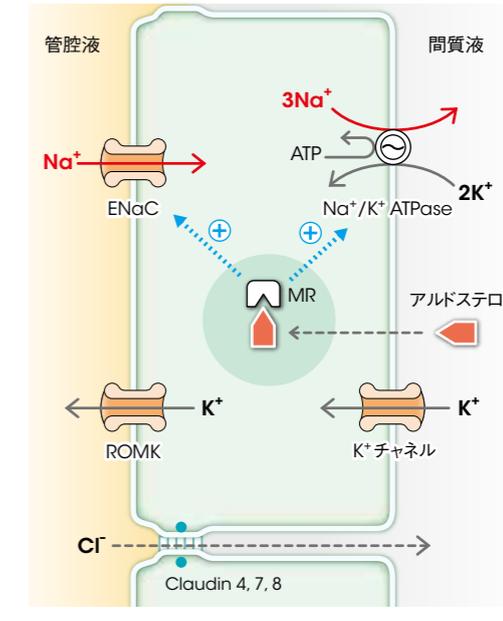
Na⁺/K⁺/2Cl⁻共輸送体 (NKCC2) により、Na⁺は細胞内に運ばれる。細胞内に入ったK⁺は管腔膜のK⁺チャネル (ROMK) から濾液中に分泌され、循環する。ROMK: renal outer medullary K⁺ channel

3 遠位曲尿細管 (DCT)



Na⁺/Cl⁻共輸送体 (NCC) がNa⁺を運ぶ。Cl⁻の再吸収は経細胞経路 (CFTR, Cl⁻チャネル, NKCC2, NCCなど) と細胞間経路 (クローディン claudin) による。CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) は、それ自身がCl⁻チャネルとして機能すると同時に、他のイオンチャネルや輸送体の調節因子として働く。

4 皮質集合管 主細胞 (CCD-PC)



Na⁺は上皮型Na⁺チャネル (ENaC) を通って細胞内に入る。アルドステロンはNa⁺輸送 (吸収) とK⁺輸送 (分泌) を促進する。集合管における溶液再吸収 (水輸送) については67参照。ENaC: epithelial Na⁺ channel, MR: ミネラルコルチコイド受容体

尿細管はH⁺を尿中に排出し、血漿pHを一定に保つ

尿細管のH⁺分泌能

腎臓が尿細管でH⁺を分泌する第一の目的は、糸球体で濾過された血漿HCO₃⁻の回収である。次に、不揮発性酸との緩衝作用で消費された血漿HCO₃⁻の補充も重要な役割である。このように尿細管の酸分泌能を知ることは非常に重要であるが、尿中にはさまざまなpH緩衝系が存在するので、単純に尿pHだけで尿細管の酸分泌能を推定することはできない。尿細管から分泌されたH⁺は、以下の3つの反応に利用される。

- ① HCO₃⁻の再吸収(近位尿細管)
- ② HPO₄²⁻ + H⁺ → H₂PO₄⁻
- ③ NH₃ + H⁺ → NH₄⁺

したがって尿細管の酸分泌能は、以下の式で表現される。

$$\text{尿細管総酸分泌量} = \text{HCO}_3^- \text{再吸収量} + \text{滴定酸尿中排出量} + \text{NH}_4^+ \text{尿中排出量}$$

肺からのCO₂排出量(15,000mmol/日)に比べ、腎臓の尿中への酸分泌量(50~100mEq/日)はいかにも少ないように思える。しかし、尿細管におけるHCO₃⁻再吸収量の存在を忘れてはいけない。1日に糸球体で濾過されるHCO₃⁻量は、

血漿HCO₃⁻ × GFR = 24 (mEq/L) × 170 (L) = 4,080mEqであるが、これを回収するのに必要な酸分泌能は、胃腺細胞のHCl分泌能の約10倍に相当する。

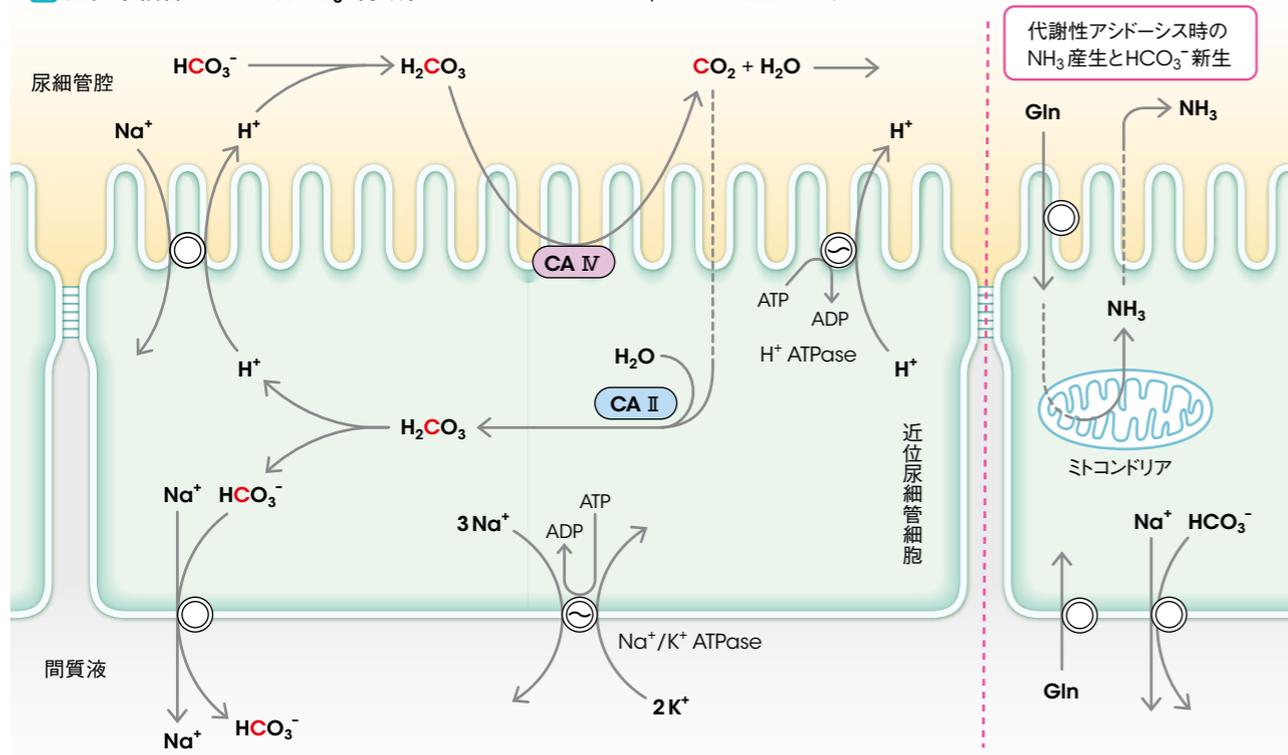
近位尿細管におけるHCO₃⁻の再吸収

濾液中のHCO₃⁻は細胞膜透過性が低いので、①膜輸送体(HCO₃⁻/Cl⁻, Na⁺/HCO₃⁻)を介して、または②CO₂として再吸収される。近位尿細管細胞の管腔膜にはNa⁺/H⁺交換輸送体(二次性能動輸送)とH⁺ ATPase(一次性能動輸送)があり、尿細管腔にH⁺を分泌している。H⁺分泌の主役はNa⁺/H⁺交換輸送体である。

H⁺と反応したHCO₃⁻すなわち炭酸(H₂CO₃)から水(H₂O)を除き、CO₂を取り出す反応には、炭酸脱水酵素 carbonic anhydraseが必要である。炭酸脱水酵素は、HCO₃⁻を活発に再吸収する尿細管の分節に多く発現している。複数のアイソフォームがあり、細胞膜に結合して存在するタイプ(IV型)と細胞内に存在するタイプ(II型)がある。

炭酸脱水酵素の働きで遊離したCO₂は、細胞内へ拡散する。このようにして、糸球体で濾過されたHCO₃⁻の90%は近位尿細管を通過する間に再吸収され、濾液のpHは7.4から6.7に低下する。

85 近位尿細管におけるHCO₃⁻再吸収 CA: carbonic anhydrase 炭酸脱水酵素, Gln: グルタミン



遠位曲尿細管、集合管における酸分泌(HCO₃⁻の新生) 86

遠位尿細管細胞および集合管間細胞の管腔膜にはH⁺ ATPase(プロトンポンプ)があり、細胞内の炭酸脱水酵素の働きで生じたH⁺を管腔内に分泌している。

尿細管細胞から分泌されたH⁺の緩衝物質として有効なのは、濾液中の滴定酸(主にリン酸、そのほかに尿酸、クレアチニン)とアンモニア(NH₃, NH₄⁺)である。リン酸のpKaは6.8なので、濾液のpHが5.8以下に下がると、H⁺と反応してH₂PO₄⁻になる。通常の代謝状態では、尿中への滴定酸排出量(10~40mEq/日)とNH₄⁺排出量(30~40mEq/日)にあまり差はないが、過剰な酸負荷に対応できるのはNH₃/NH₄⁺緩衝系である。

体液が酸性に傾くと、近位尿細管細胞においてグルタミンからNH₃産生が促進される。NH₃は細胞膜透過性が高いので濾液中に拡散し、尿細管から分泌されたH⁺と反応してNH₄⁺になり、尿中に排出される。アンモニウムイオン排出により、1日最大300mEqの酸負荷に対応する。

尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis; RTA)

RTAの病型は大きく2つに分けられる。なぜなら、近位尿細管は糸球体で濾過された大量のHCO₃⁻を再吸収する

のが主な役目だし、遠位尿細管と集合管はHCO₃⁻の新生による尿の酸性化が主な役目だからである。

遠位尿細管型(RTA I型):酸分泌障害の原因として、①H⁺/K⁺ ATPase異常、②H⁺ ATPase異常、③Na⁺/K⁺ ATPase異常、④Na⁺チャネルの異常などがある。患者の尿pHは高く、血漿HCO₃⁻濃度が低下するが、Cl⁻濃度が増加するのでアニオンギャップは正常である(84)。患者の多くは尿濃縮力障害のため多飲多尿となる。また、代謝性アシドーシスの結果、尿中Caの排出は正常の4~8倍に亢進する。このためリン酸Caやシュウ酸Caの結晶が尿細管に沈着し、腎結石、尿路結石をきたす。骨軟化症、くる病、低カルシウム血症、二次性高アルドステロン症を合併する。

近位尿細管型(RTA II型):近位尿細管におけるHCO₃⁻の再吸収障害である。遠位ネフロンに対するHCO₃⁻の負荷が大きくなるが、H⁺分泌が正常のため尿の酸性化は正常である。血漿HCO₃⁻濃度が20mEq/Lになると、多くの場合尿中へのHCO₃⁻の排出は止まる。この再吸収閾値は、重症度に依存する。遺伝子レベルの異常として、炭酸脱水酵素II欠損症、Lowe症候群などがある。Fanconi症候群に合併するものでは、HCO₃⁻の尿中漏出以外に低分子蛋白尿、糖尿、アミノ酸尿、リン酸尿、尿酸尿がみられる。

86 集合管におけるHCO₃⁻新生とH⁺分泌

