

水電解質代謝

田部井 薫

はじめに

水電解質代謝異常は日常臨床で頻繁に遭遇する臨床的に重要な問題である。本来ならば基礎から臨床までを網羅するような総説にしたいが、本特集の主旨が「腎臓病学の進歩」であることから、一般的な成書に記載されていることは極力省略し、最近報告された論文についてのみ述べることをご容赦いただきたい。

電解質異常の発生頻度

高齢者では電解質異常の発生頻度が多いことは周知の事実である。Passareらは、75歳以上の高齢者 1,558例(女性 1,178例, 男性 380例, 平均年齢 81.4歳)で検討を行い、低ナトリウム血症が 147例(9.4%), 高ナトリウム血症が 5例(0.3%), 低カリウム血症が 39例(2.5%), 高カリウム血症が 43例(2.8%)であることを報告している。低ナトリウム血症は女性で多く、原因としては下剤, 利尿薬の使用者であった。高ナトリウム血症も下剤によるもので、低カリウム血症は、サイアザイド系利尿薬, 高カリウム血症は K 保持性利尿薬, β 遮断薬, 三環系抗うつ薬を使用している患者であった¹⁾。

また、低ナトリウム血症を伴う 204例での検討では、92例(45.1%)で他の電解質異常を伴っていた。特に低リン血症が多く(35例, 17%), 低カリウム血症は 32例(15.7%), 低マグネシウム血症 31例(15.2%), 高カリウム血症 12例(5.9%)であった。原因は利尿薬, SIADH, 脱水, 溢水であった。低カリウム血症, 低マグネシウム血症はほとんどが利尿薬投与中の患者で、高カリウム血症は溢水患者で多かった²⁾。一方、低カリウム血症の発生頻度も高く、1,178

例の入院患者での検討では 140例(12%)で血清 K 値が 3.5mmol/L 以下の低カリウム血症を認めた。そのうち 100例(71%)は入院後に発生している。原因としては、消化管からの K 喪失が 67%, 利尿薬の服用が 36%, 血液疾患が 9%であった。24%の患者で低ナトリウム血症, 61%の患者で低マグネシウム血症を合併している。23例(16%)では、カリウムの補充過多, 経管栄養, Mg 補充によりその後高カリウム血症になっている³⁾。以上のように電解質異常はきわめて多く、その原因として利尿薬が関与していることは、腎臓を専門としているわれわれが一般臨床医に大いに警鐘を鳴らさなければならないことであろう。また、電解質異常の存在が予後規定因子であることも自戒しなければならない。

興味深い電解質異常として、exercise-associated hyponatremia という言葉が使われることがある。2005年の 89-km Comrades Marathon での研究では、テントに搬入された 133例の検討で、45%が高ナトリウム血症であったが、低ナトリウム血症も 2%あったことを報告している⁴⁾。

各種疾患における電解質異常

さまざまな疾患で電解質異常の重要性が報告されており、以下にその概略を述べる。

1. 心不全

心不全患者では軽度の低ナトリウム血症を伴うことが多い。ESCAPE trial (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) では、NYHA IVで EF 30%以下の重症心不全患者 443例で検討を行い、134 mEq/L 以下の低ナトリウム血症は 103例(23%)に認められている。うち 71例(69%)は持続性であった。6カ月後の生命予後は 3 mEq/L の低下毎に 1.23倍になり、特に持続性低ナトリウム血症症例では死亡率が 31%で、血清 Na 値が正常な患者が 16%であるのに対し 2

倍であったことが報告されている⁵⁾。

Kumar さんも心不全の患者では、低ナトリウム血症 (<130 mEq/L) が 5% に認められ、死亡原因の危険因子として重要であることを強調している。入院時の血清 Na 値は入院期間の規定因子であり、退院後 60 日以内の死亡の予測因子でもある。入院後血清 Na 値が正常化すれば予後も改善したことも同時に報告している⁶⁾。

一方、acute coronary syndrome と non-ST-elevation acute coronary syndrome での検討でも、1,478 例中 341 例 (23.1%) で血清 Na 値が 135 mEq/L 以下の低ナトリウム血症を認め、低ナトリウム血症の患者では死亡が多く、30 日以内の心筋梗塞の再発も 1.98 倍 (1.35 to 2.89) であり、やはり低ナトリウム血症に留意した治療が必要であることを強調している⁷⁾。

心不全になぜ低ナトリウム血症を合併するかに関してはきわめて興味深い問題であるが、さらにその電解質異常の程度が心不全患者の予後規定因子になっていることが、腎臓専門医が積極的に心不全治療に関与し、教育していかなければならないことを示唆している。

2. 脳動脈瘤性クモ膜下出血

脳動脈瘤性クモ膜下出血の患者では、電解質異常が予後規定因子となっていることも以前から注目されている。Citerio らの検討では、350 例の脳動脈瘤性クモ膜下出血患者で低ナトリウム血症が 22%、高ナトリウム血症が 17% であると報告している⁸⁾。低ナトリウム血症はそれ自体が脳浮腫を起こすことが知られており、脳溢血、脳出血、脳腫瘍などの疾患で、脳圧亢進状態では血清 Na 値を高めに維持することが勧められている。脳動脈瘤性クモ膜下出血患者で、128 meq/L の低ナトリウム血症および軽度の脳ヘルニアを伴う患者で、血清 Na 値を正常化することにより脳ヘルニアが改善したという症例報告がある⁹⁾。脳動脈瘤性クモ膜下出血では低カリウム血症も予後規定因子で、QT 時間延長と心室性期外収縮の発生に関与している。

他の脳神経疾患でも低ナトリウム血症は多い。原因としては SIADH (ADH 不適切分泌症候群)、下垂体機能低下症、CSWS (脳性 Na 喪失症候群) などがある。298 例の retrospective 研究では、50 例 (16.8%) に低ナトリウム血症が認められ、長期入院患者に多い。低ナトリウム血症を伴う患者では予後も不良であるが、50 例中 37 例では Na 補充により改善している。13 例では通常の補正では Na 利尿により補正できなかったが、ヒドロコルチゾン投与により Na 排泄が減少し正常化していることから、脳疾患を伴う患者における低ナトリウム血症では、副腎不全も考慮する必要

がある¹⁰⁾。

3. 糖尿病

糖尿病においても電解質異常の管理が重要である。Håglin らは高血圧と type 2 糖尿病を合併する患者 2,504 例を 18 年間観察し、378 例の死亡者の危険因子を解析した。その結果、高血圧、高血糖に加え、低マグネシウム血症が重要な予後予測因子であると結論している。さらに、男性では高カルシウム血症、高リン血症、高尿酸血症も予後予測因子であると報告した¹¹⁾。

Pham さんも type 2 糖尿病患者では 13.5~47.7% の患者で低マグネシウム血症を合併していることを報告している。原因としては、Mg の摂取不足、自津神経異常、インスリン代謝異常、浸透圧利尿、糸球体過剰濾過、代謝性アシドーシス、低リン血症、低カリウム血症などが関与していると推測している。

低マグネシウム血症自体は、血糖管理、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、腎症、下肢潰瘍に関与していることから、糖尿病患者ではもっと Mg 欠乏に注目すべきであると強調している¹²⁾。

4. 薬剤性

薬剤による電解質異常の発生も多い。そのなかでも抗真菌薬に注目した論文が出された。ICU にて抗真菌薬が投与された 105 症例に関する検討である。投与された抗真菌薬は、フルコナゾールが 48%、アンホテリシン B が 46%、イトラコナゾールが 4.7%、フルシトシンが 1.3% であった。このような患者で、22 例に低カリウム血症と腎機能低下がみられたが、このような異常はアンホテリシン B 使用患者のみであった¹³⁾。

幹細胞移植による電解質異常の発生頻度の報告もある。幹細胞移植は近年急速に普及している治療であるが、自己幹細胞移植 (HSCT) 患者の検討によれば、低カリウム血症が 81% (39/48)、低マグネシウム血症が 67% (32/48)、低カルシウム血症が 49% (17/35)、低リン血症が 91% (39/43) と、どの電解質異常もきわめて高頻度に認められている。多くは、幹細胞輸注から 8~10 日後にみられる。アンホテリシン B とフロセミドが低カリウム血症や低マグネシウム血症の原因となり、高カルシウム血症は主に多発性骨髄腫にみられる¹⁴⁾。

低ナトリウム血症

低ナトリウム血症では、24 時間以内の急性に発症した場合には、低ナトリウム血症自体が致死的な脳浮腫を引起す

る。このとき脳細胞は、細胞外の低浸透圧により細胞内の浸透圧物質を細胞外に漏出して細胞容積を保とうとしている。一方、48時間以上の比較的緩徐な発症でも、補正が急速な場合には浸透圧性髄鞘崩壊症候群 (osmotic myelinolysis syndrome) を起こす。このとき脳細胞は、myoinositol を細胞内に取り込んで細胞内浸透圧を再上昇させるが、動物実験では、外因性に myoinositol を投与すると急速補正による osmotic demyelination 発生を低下できることが報告され、臨床的検討が期待される¹⁵⁾。

低ナトリウム血症の補正

低ナトリウム血症の急速な補正で問題となるのが、中心性橋部髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis : CPM) で、治療速度は24時間で12 mEq/L以下、48時間で18 mEq/L以下にすべきであるといわれている。補正速度が8 mmol/L/day以下では起こらないと信じられているが、37歳の女性でアルコール中毒、血清Na値105 mmol/Lの症例に対して、補正速度を8 mmol/L/day以下で補正したが、臨床的にも放射線画像的にもCPMが発症した例が報告されている¹⁷⁾。このことから、最近では補正速度はできるだけ緩徐で、8 mmol/L/day以下にすることが推奨されている。

低ナトリウム血症の治療として最近注目されているのはAVP受容体拮抗薬であるが、satavaptan (SR121463B) は、長時間作用型の経口V2受容体拮抗薬で、34例のSIADHを対象としたrandomized, double-blind研究では、副作用もなく、6~12カ月にわたり良好な血清Na維持が可能であったことが報告され、臨床応用が期待されている¹⁸⁾。

高ナトリウム血症

高ナトリウム血症の治療は、急ぐと脳浮腫をきたし、痙攣や昏睡を起こすことから、できるだけ緩徐に行うことが原則である。一般的には、0.45%生食を用いて1時間にNa補正速度を1 mEq/L以下に行うことが原則である。

57例の胃腸炎による高ナトリウム血症の小児で、平均血清Na濃度が165 mmol/L (145~199)での検討では、補液量は6 mL/kg/h (144 mL/kg/day)、補液のNa濃度は61 mmol/L (0~154 mmol/L)としたが、40例 (70%)で補液中に痙攣をきたし、4例 (7%)が死亡、5例 (9%)が神経学的異常を残した。重症高ナトリウム血症患者での、Na濃度補正速度は0.63 mmol/L/h以下が望ましく、補液のNa濃度は61 mmol/Lが望ましいことを報告している¹⁹⁾。

低カリウム血症

電解質の発生頻度の項でも低カリウム血症に低マグネシウム血症を伴うことを述べたいくつかの論文を紹介したが、Mg欠乏では逆に頻繁に低カリウム血症を伴う。また、低カリウム血症の治療に不応性の原因としてMg欠乏は重要な位置を占めている。では、なぜMg欠乏が低カリウム血症になるのか、Huangらの総説が詳細を述べている。Mg欠乏はヘンレ上行脚にあるROMK channelsを抑制してK排泄を増加させる。その結果、遠位尿細管へのNa到達量を増加させ、アルドステロンの血中濃度を上昇させることに起因する²⁰⁾。

低カリウム血症の原因疾患として、Bartter症候群が有名である。血圧が正常で、低カリウム血症を伴い、代謝性アルカローシス、高レニン血症、高アルドステロン症を伴うことを特徴とし、ヘンレ上行脚の輸送異常が原因である。遺伝子異常が報告され、フロセミド感受性のNa⁺-K⁺-2Cl共輸送体の遺伝子異常、ROMKといわれるKチャンネルの遺伝子異常、CLCNKBと呼ばれるClチャンネルの遺伝子異常、さらにBattinというCLCNKBの活性調節を行う蛋白の遺伝子異常の4種類が報告されている²¹⁾。

一方、Gitelman症候群はBartter症候群に低マグネシウム血症と低カルシウム尿症を伴う点異なるが、原因は接合尿細管にあるサイアザイド感受性NaCl共輸送体(NCCT)の異常で、NCCT遺伝子の異常とCLCNKB遺伝子異常の報告がある²²⁾。

Gitelman症候群とBartter症候群は遺伝子解析にてほぼ診断できるが、遺伝子異常の多型が多く、経済的にも問題がある。臨床的に鑑別する方法として経口サイアザイド負荷テストがある。45例を対象に、50 mgのヒドロクロチアジドを経口投与し、Gitelman症候群ではClクリアランスが2.3%以下の低反応であるのに対し、Bartter症候群では低反応を示す例はなく、きわめて有用な試験であることが確認された²³⁾。

おわりに

本総説では、2007年に報告された論文を中心に電解質異常に関して概説した。なかでも興味深いことは、さまざまな疾患で電解質異常が予後規定因子であるとの報告が増加してきていることである。今後腎臓専門医は、ますます院内での電解質異常に関心を示し、若い臨床医に、電解質異常の原因検索と治療法を教育することが結果的にさまざま

な疾患の予後を改善することにつながるという事実を広く知らしめていただきたい。

文 献

1. Passare G, Viitanen M, Törning O, Winblad B, Fastbom J. Sodium and potassium disturbances in the elderly : prevalence and association with drug use. *Clin Drug Investig* 2004 ; 24 (9) : 535-544.
2. Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V, Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Intern Med* 2007 ; 46 (11) : 685-690. Epub 2007 Jun 1.
3. Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Sep ; 10 : [Epub ahead of print]
4. Hew-Butler T, Sharwood K, Boulter J, Collins M, Tucker R, Dugas J, Shave R, George K, Cable T, Verbalis JG, Noakes T. Dysnatremia predicts a delayed recovery in collapsed ultramarathon runners. *Clin J Sport Med* 2007 Jul ; 17 (4) : 289-296.
5. Gheorghiadu M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL, Fonarow GC, Demarco T, Pauly DF, Rogers J, Disalvo TG, Butler J, Hare JM, Francis GS, Stough WG, O'connor CM. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1998-2005.
6. Kumar S, Rubin S, Mather PJ, Whellan DJ. Hyponatremia and vasopressin antagonism in congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2007 Sep ; 10 : [Epub ahead of print]
7. Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF. Effect of hyponatremia (<135 mEq/L) on outcome in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007 Aug 1 ; 100 (3) : 406-408. Epub 2007 Jun 8 PMID : 17659918
8. Citerio G, Gaini SM, Tomei G, Stocchetti N. Management of 350 aneurysmal subarachnoid hemorrhages in 22 Italian neurosurgical centers. *Intensive Care Med* 2007 Sep ; 33 (9) : 1580-1586. Epub 2007 Jun 1
9. Carpenter J, Weinstein S, Myseros J, Vezina G, Bell MJ. Inadvertent hyponatremia leading to acute cerebral edema and early evidence of herniation. *Neurocrit Care* 2007 ; 6 (3) : 195-199.
10. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury : incidence mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol* 2007 ; 68 (4) : 387-393.
11. Håglin L, Törnkvist B, Bäckman L. Prediction of all-cause mortality in a patient population with hypertension and type 2 DM by using traditional risk factors and serum-phosphate, -calcium and -magnesium. *Acta Diabetol* 2007 ; 44 (3) : 138-143.
12. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Mar ; 2 (2) : 366-373. Epub 2007 Jan 3.
13. Depont F, Vargas F, Dutronc H, Giauque E, Ragnaud JM, Galpérine T, Abouelfath A, Valentino R, Dupon M, Hébert G, Moore N. Drug-drug interactions with systemic antifungals in clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Sep ; 19 : [Epub ahead of print]
14. Philibert D, Desmeules S, Filion A, Poirier M, Agharazii M. Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Aug ; 25 : [Epub ahead of print]
15. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006 Jul ; 119 (7 Suppl 1) : S12-16.
16. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia : Risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 1110-1117.
17. Georgy V, Mullhi D, Jones AF. Central pontine myelinolysis following 'optimal' rate of correction of hyponatraemia with a good clinical outcome. *Ann Clin Biochem* 2007 Sep ; 44 (Pt 5) : 488-490.
18. Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Nov ; 1 (6) : 1154-1160. Epub 2006 Oct 11.
19. Robertson G, Carrihill M, Hatherill M, Waggie Z, Reynolds L, Argent A. Relationship between fluid management, changes in serum sodium and outcome in hypernatraemia associated with gastroenteritis. *J Paediatr Child Health* 2007 Apr ; 43 (4) : 291-296.
20. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 Oct ; 18 (10) : 2649-2652. Epub 2007 Sep 5.
21. 林 松彦. Bartter 症候群. *Medicina* 2003 ; 40 : 1907-1909.
22. 竹内和久. Gitelman 症候群. *Medicina* 2003 ; 40 : 1910-1912.
23. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S, De Ferrari ME, Syrén ML, Borsa N, Mattiello C, Casari G, Bianchetti MG. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 May ; 2 (3) : 454-460. Epub 2007 Mar 14.