

水電解質

安田 隆

はじめに

水・電解質および酸塩基平衡の維持機構解明は腎臓学の重要な基礎の一つであり、その異常への対応は臨床的にも大切な課題である。ここでは水電解質に関して、この1年間に発表された主要なトピックスを、臨床において役立てられるように周辺の知識を踏まえて概説する。たくさんのお有用な情報のなかのほんの一部のみの紹介であることを最初にお断りさせていただく。

水・ナトリウム(Na)：低 Na 血症

慢性の軽度の低 Na 血症は症状が乏しく、これまであまり臨床的な意義を有するとは考えられていなかった。しかし近年、軽度の低 Na 血症は歩行障害や注意力障害を伴うこと、そのために転倒や骨折のリスクとなることが明らかとなってきた¹⁾。Kinsella ら²⁾は、女性 1,408 例の骨密度を測定し、骨折患者では低 Na 血症を合併する頻度が有意に高いこと、骨折発症の危険因子をロジスティック解析で検討した結果、低 Na 血症は骨粗鬆症とは独立した有意な危険因子であることを示した。また Verbalis らは³⁾、ラットを用いた実験において低 Na 血症が骨粗鬆症の原因となると報告している。以上より、低 Na 血症は軽度であっても骨折のリスクの増加する決して放置できない状態と考えられるようになってきている。

低 Na 血症の原因は多岐にわたり、原因の診断が難しいことも多い。このため診断に多くのアルゴリズムがこれまで提唱されている。これらのアルゴリズムの多くで、体液量の状態が分岐点に含まれている⁴⁾。一方、低 Na 血症では臨床的な評価による体液量の過少の判断は難しいことが知

られている^{5~7)}。2010 年に Fenske らは⁸⁾、この診断アルゴリズムの有用性を検討するとともに、その限界を報告している。121 例の低 Na 血症症例を種々の検査や治療を行った後の専門家の診断を基準として、アルゴリズムを使用した経験の少ない医師と使用しない ICU 上級医との間で、診断およびその後の治療の妥当性を比較した。その結果、アルゴリズムを用いたほうが正しい診断や治療に至る率が高いことを示した。しかし、アルゴリズムを使用しても診断および治療の適性はそれぞれ 71 %、86 %であり、試験後の解析では利尿薬の使用と体液量評価が誤った判断の主な原因であった。彼らは 2008 年に低 Na 血症における SIADH の診断に、尿中 Na 濃度に加え、FENa、FEUrea、血清尿酸値、そして FEUA が有用であること、特に利尿薬使用時には FEUA が最も分別能が高いことを報告している⁹⁾。このため、今回の検討においても診断アルゴリズムに FEUA を加えることを提案している。

以上より、診断の難しい低 Na 血症では、症状の有無および急性か慢性かの判断に加えて、診断アルゴリズムを使用することが推奨される。そのうえで、病歴、身体所見、そして血液と尿の種々の検査結果とその組み合わせによる排泄率を求め、生理学的な応答機序や治療への反応を考慮したうえで、総合的に原因を判断することが必要と考えられる。

治療面に関して臨床的に有用な研究が発表された。水の再吸収は主に集合管における ADH の作用により調節されている。ADH は集合管細胞の V2 受容体と結合し、水の再吸収を増加させる。最近、vaptan と総称される V2 受容体の拮抗薬が臨床的に使用できるようになってきている。この vaptan の一つである tolvaptan の 30 日間の経口投与による血清 Na 濃度への影響が、2006 年、心不全、肝硬変、そして慢性の SIADH による低 Na 血症 (<135 mEq/L) 患者 448 例に対するランダム化試験により検討された⁷⁾。その結果、プラセボ群に比して、tolvaptan 投与群では投与 4 日後

より 30 日間の投与期間にわたり血清 Na 濃度が有意に上昇した。2010 年に発表された SALTWATER 試験はこの試験に引き続いて行われたもので、tolvaptan の長期使用による効果と安全性を検討した観察研究である¹⁰⁾。先の研究参加者中 111 例に、1 日 30 mg の tolvaptan を平均 701 日間使用した結果、50 週で 60 % の症例において血清 Na 濃度が正常化し、この効果は投与期間中継続していたことが示された。主な副作用は排尿回数の増加(10%)、口渇(9%)、倦怠感、口腔内乾燥感、多飲、多尿などで、薬剤の作用に起因するものが主であった。そのほかに低血圧、高 Na 血症、急性腎不全が 3.6 % にみられており、重篤な副作用としては肝腎症候群の悪化があった。本研究により、vaptan は長期にわたり、少ない副作用で血清 Na 濃度を正常化することが明らかとなった。これまでに発表された vaptan を用いた 15 の RCT をまとめた検討においても、vaptan の使用は血清 Na 濃度の早期からの上昇に有効であり、高 Na 血症発症は少なく、また浸透圧性脱髄症候群の発症はなかったことが報告されている¹¹⁾。試験中に自由な飲水が行われていたことが浸透圧性脱髄症候群のなかった理由の一つと思われる。しかし、本剤使用にても急激な血清 Na 濃度の上昇により浸透圧性脱髄症候群が発症する危険は十分にあるため、使用時には飲水の励行と十分な監視が必要と思われる。

SALTWATER 試験では認知能の改善も示されているが、vaptan 投与による血清 Na 濃度正常化によって得られるその他の臨床的意義は現時点では明らかではない。2007 年に低 Na 血症症例の割合は少ないが、入院中の心不全症例 4,133 例に tolvaptan を 60 日間投与した効果を検討したランダム化比較試験である EVEREST 試験が発表されている¹²⁾。中央値 9.9 カ月の観察期間において tolvaptan 投与による副作用はほとんどみられなかったものの、プラセボ群と tolvaptan 群との間に死亡、そして心血管死もしくは心不全による入院に差異はみられていない。現在のところ vaptan の適応は、腎不全が原因ではない体液量過剰を呈する低 Na 血症、すなわち心不全や肝硬変、および通常の治療に抵抗性の慢性で症状の乏しい SIADH と考えられる。体液量減少時には血圧低下の可能性があり、また症状を有するような急性低 Na 血症については利用経験の報告がないことから、これまでに行われてきた通常の治療を行うべきとされている。慢性の低 Na 血症の治療としてこれまで飲水制限が行われてきたが、実際の遵守は難しかった。vaptan の使用により水制限が緩和されることが示されており、臨床的に非常に有用な薬剤と思われる。今後、有効に

活用されるとともに、vaptan の使用により低 Na 血症に伴う死亡率の改善、ICU 滞在や入院期間の短縮、そして歩行障害や転倒などの身体機能低下の改善がみられるかどうか臨床研究により明らかにされることが期待される。

カリウム(K)

腎機能障害進行抑制を目的に RAAS 抑制薬が多用されている。これらの薬剤の使用により血清 K 濃度がどの程度変化するかが 39 の臨床研究結果を集めて報告された¹³⁾。高 K 血症の頻度は、リスクのない高血圧症例では RAAS 抑制薬 1 種類の使用で 2 % 未満であったが、RAAS 抑制薬を併用した場合にはほぼ 5 % となり、リスクの高い糖尿病や心不全症例では 5~10 % となった。しかし、血清 K 濃度の上昇の程度は 0.1~0.3 mEq/L とわずかであり、薬剤を中止した症例の割合も少なかったと述べている。しかし、心不全に対して高アルドステロン薬が広く使用されるようになった後、高 K 血症による死亡が高まった可能性が報告されている¹⁴⁾。臨床研究は通常診療以上の管理がなされ、また多くの臨床研究では K 喪失性利尿薬が併用されている。このような点を踏まえると、日常診療では高 K 血症の発症頻度や血清 K 濃度の上昇程度はこの報告より高度である可能性が高いと考えるのが妥当である。したがって、CKD をはじめ高 K 血症の危険の高い糖尿病、心不全、そして NSAIDs、カルシニューリン阻害薬、そして最近報告された SY 合剤¹⁵⁾などの薬剤併用時には血清 K 濃度に常に注意が必要と思われる。

腎機能障害の進行に伴い血清 K 濃度の上昇がみられる。この血清 K 濃度と末期腎不全への移行および死亡との関連が 820 例の CKD 症例で平均 2.6 年間の観察から検討された¹⁶⁾。その結果、透析導入および死亡のリスクは血清 K 濃度 4.0~5.5 mEq/L に比して 4.0 mEq/L 未満で有意に増加することが示された。CKD の管理には高 K 血症のみならず、低 K 血症にも注意が必要であることが示されたことは意外であった。今後は低 K 血症やその誘因となる食事摂取不良、K 喪失性利尿薬の過剰使用などに注意が必要と考えられた。

高 K 血症の治療に際して、陽イオン交換樹脂の使用に関してはこれまでも議論が多い。陽イオン交換樹脂使用による腸管壊死は最近でも多数報告されている^{17,18)}。Sterns ら¹⁹⁾は陽イオン交換樹脂の使用は危険性があるばかりでなく、腸管排泄増加の有効性が動物および人間で確認されていないため、特にソルビトールとの併用はすべきではない

とコメントしている。しかし、Watson ら²⁰⁾は直ちに反論を載せ、有効性は示されており、ソルビトール併用の注腸や術後など危険性の高い場合を除き、臨床的な有用性を考慮して使用すべきと述べている。高 K 血症の危険性を考えると、陽イオン交換樹脂の危険性を認識したうえで、必要時には治療の一手段として有効活用すべき薬剤と思われる。

カルシウム (Ca) ・リン (P)

Ca・P 代謝については、今やトピックスである骨細胞より主に分泌され P 代謝にかかわる FGF23 に関して多くの研究成果が示されている。しかし、FGF23 に関してははまだ詳細が不明な部分も多い。FGF23 の作用としては、1) 近位尿管において管腔側の Na-P 共輸送体を抑制することにより P 再吸収を抑制して尿中 P 排泄を増加させる、2) 腎において 1- α hydroxylase 活性(活性型 Vit. D 産生酵素)を抑制し、また 24-hydroxylase 活性(Vit. D 分解酵素)を刺激することにより、活性型 Vit. D レベルを低下させる、3) PTH 分泌を抑制する、などがあげられる^{21,22)}。これらの作用には Klotho が細胞膜にあることが必要で、Klotho は FGF 受容体への FGF23 の親和性を増加する役割を持つ^{23,24)}。そして、Ca・P 代謝に関連する FGF23, PTH, そして活性型 Vit. D は、図 1 に示すようなお互いのフィードバック機構を有していると考えられている。しかし、PTH が FGF23 産生を直接刺激するのか、Vit. D を介しているのかは不明である。

FGF23 のレベルは経口的な P の摂取増加および活性型 Vit. D により増加し、食事中的 P 摂取制限により抑制されることが知られている。不思議なことに、静注による血清 P 濃度の上昇では FGF23 レベルは変化せず²⁵⁾、経口的な P 摂取がどのように感知され、FGF23 を分泌する骨細胞へ伝えられているかは不明で、FGF23 分泌が主として何によって調整されているのかは明らかとなっていない。FGF23 分泌を変動させる要因として、そのほかにも女性ホルモンや鉄剤などが次々と見つかっており^{26,27)}、また、P 吸着剤やシナカルセトも FGF23 レベルを低下させることが示されてきている²⁸⁾。

CKD においては、FGF23 レベルは GFR 低下に伴って上昇し、透析直前には健常者の数千倍まで増加する。FGF23 レベルの上昇は CKD ステージ 2 程度の早期からみられ^{29,30)}、それに続いて活性型 Vit. D が低下し、その後 PTH が上昇し、ステージ 4 の頃より血清 P 値が上昇する。すなわち、腎における 1- α hydroxylase 活性低下による活性型

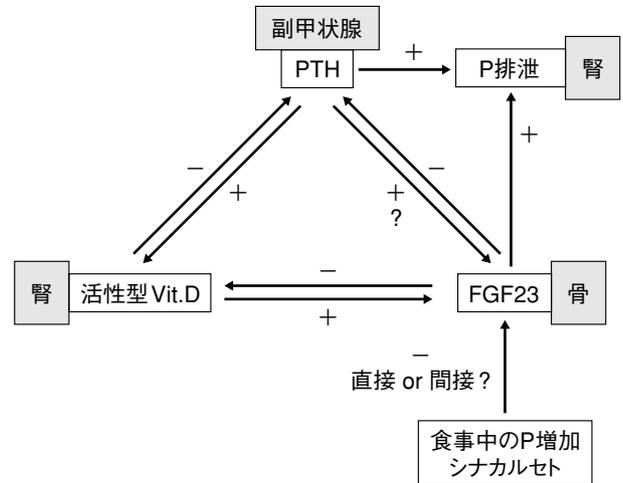


図 1 FGF23, PTH, そして活性型 Vit. D の相互作用

Vit. D の低下は FGF23 増加に伴う二次的なものと考えられるようになってきている。

FGF23 レベルの上昇は CKD の進行や心血管系疾患の発症、そして死亡のリスクを高める可能性が示されてきている^{31,32)}。したがって、血清 P 濃度が正常な時期から、FGF23 レベルを目安として、食事中的 P 制限や P 吸着剤の使用を開始することで、腎疾患の進行や心血管系疾患の発症を抑制できる可能性が考えられている。現時点では、FGF23 自体が組織や臓器障害を生じるのか、または単なるマーカーにすぎないのか明らかではない。さらに、CKD の低下に伴い、FGF23 の増加ばかりでなく、共因子である Klotho の低下も関与している可能性がある³³⁾。加えて、Klotho 自体が P 排泄を増加することも報告されている³⁴⁾。今後、CKD 各ステージにおける FGF23 の基準値が明らかとされ、FGF23 を目安とした意義のある臨床研究が進むことが強く望まれる。

酸塩基平衡

診療においては血液ガス分析により非常に有用な情報を得ることができるが、施行する際には動脈血採取の侵襲性を考慮する必要がある。酸素飽和度が簡易に測定できるようになり、酸塩基平衡状態の把握には、この値と呼吸状態、そして静脈血から採取したガス分析の値を使用することがしばしばある。この場合、動脈血とどの程度異なるのかが疑問であった。Treger ら³⁵⁾は、ICU に入室し、動脈血と中心静脈血よりガス分析を同時に複数回施行した 40 症例について、190 回分の多数のデータを解析し、 HCO_3^- は中心静脈血では動脈血より 0.80 mEq/L (95% 範囲: -2.4~4.0

mEq/L)とわずかに高いだけで、両者の値は非常によく相関することを示した。同時に、pHは動脈血が0.027(95%範囲：-0.028~0.081 L)高く、PCO₂は静脈血が3.8 mmHg(95%範囲：-4.8~12.3 mmHg)高く、これらの相関も高かったと報告している。これまでの少数例からの報告とこれらの値には大きな違いはなく^{36,37)}、また、本研究では中心静脈血と末梢静脈血にも差のないことが示されている。今後、ガス分析に静脈血を使用する場合に、この程度の差異と知っておくと利用価値が一層高まると思われる。

進行したCKDでは代謝性アシドーシスを合併する。代謝性アシドーシスの持続は筋肉・骨や栄養、そして代謝に悪影響を及ぼす³⁸⁾。さらに代謝性アシドーシスはCKD進行の悪化要因であることも知られている³⁹⁾。Phisitkulら⁴⁰⁾はアルカリ化剤としてクエン酸NaをCKD症例に投与し、血清重炭酸濃度を22 mM以上に維持することにより、透析への移行を遅らせることを報告した。さらに彼らは、治療により尿中エンドセリンレベルが減少することを示し、アシドーシスによるCKD悪化の機序にエンドセリンの上昇が関与することを示唆した。アシドーシスによる腎機能障害進行の機序として、アンモニアの上昇による補体の活性化とともに⁴¹⁾、エンドセリンが間質尿細管障害に関与していることが示されている⁴²⁾。de Brito-Ashurstら⁴³⁾も同様に、重炭酸Naの投与がCKD進行抑制および栄養状態の改善に有効であることを報告している。一方、アルカリ化剤投与はNa負荷により細胞外液量の増加を引き起こす可能性がある。かつて、CKDにおいて重炭酸NaはNaClと異なり、塩分制限下では細胞外液量に影響を及ぼさないと報告されていたが⁴⁴⁾、Phisitkulらの研究で用いられた1 mEq/kg/日の量においても細胞外液量増大による所見はみられなかったと記されている。CKDでは服用可能な場合にはクエン酸Naや重炭酸Naによるアシドーシスの改善が必要なことを強く示唆する結果である。

イオン輸送

尿細管のイオン輸送についても新しい知見が多数ある。ここではこれまでに明らかとなっていることに基づいて、そのいくつかを紹介する。非常に興味深い領域であるが、まだまだ不明の部分が多い。

ヘンレループ太い上行脚(TALH)では、管腔側でNa⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送体(NKCC)によるNaClの再吸収とKチャンネル(renal outer medullary potassium channel: ROMK)によるKのrecyclingが行われている。また、基底側にはCl

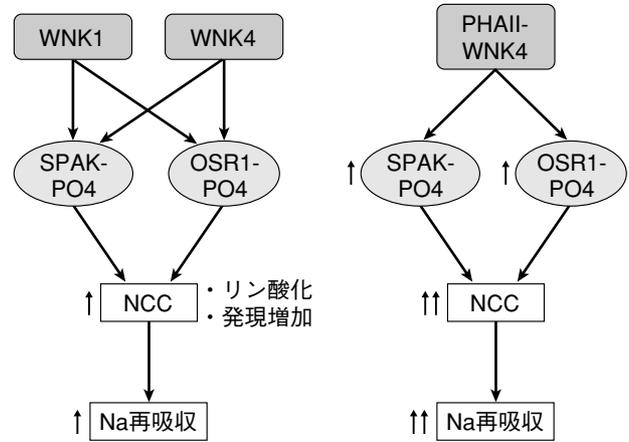


図2 WNK1 および WNK4 による NCC の活性制御機構の概念図

チャンネル(chloride channel Kb: CLCNKB)が存在し、Cl再吸収経路として働いている。NKCCにはNKCC1とNKCC2の2種類があるが、この部位のNKCCはループ利尿薬の標的である腎に特異的なNKCC2である。高レニン・高アルドステロン血症、血圧正常~低下、低K血症、代謝性アルカローシス、尿中Caは正常または増加を示すBartter症候群は主にこのNKCC2の機能低下型変異によって起こるが、ROMKやCLCNKBなどの変異によるものもある。

遠位曲尿細管(DCT)ではサイアザイドの標的であるNa⁺-Cl⁻共輸送体(sodium-chloride cotransporter: NCC)がNaCl再吸収の主要な役割を演じている。NCCの機能低下はGitelman症候群を生じ、高レニン・高アルドステロン血症、血圧正常~低下、低K血症、代謝性アルカローシス、低Mg血症、そして低Ca尿症を呈する。逆にNCC活性の増大はII型偽性低アルドステロン症(PHA II, Gordon症候群)となる。PHA IIは高アルドステロン血症以外はGitelman症候群と正反対の表現型を呈する。

NKCC, NCCはリン酸化による活性の調節と細胞表面の発現数により制御を受けている。これを制御する因子としてWNK(serin/threonine kinase with-no-lysine[K])系キナーゼであるWNK1およびWNK4が知られている。これらはセリン/スレオニンキナーゼであるSPAK(STP20/SPS1-related proline/alanine-rich kinase)やOSR1(oxidative stress-responsive kinase 1)を介してリン酸化によってNKCCやNCCの活性を高めるとされている(図2)。PHA IIではWNK1とWNK4遺伝子の変異が確認されている⁴⁵⁾。Yangら⁴⁶⁾は、WNK4をPHA IIの変異と同様に改変したマウスを用いて、SPAKとOSR1のリン酸化の増加とともにNCC活性の増加を示し、この経路の活性化の確認とともに、PHA

IIでみられる WNK4 の変異は細胞膜表面の発現数とリン酸化の増加により NCC 活性を高めていることを証明した。また、WNK4 機能喪失マウスでは、SPAK, OSR1 そして NCC のリン酸化の低下と NCC の機能低下が示され、WNK4 が NCC の機能発現に重要であることも示された⁴⁷⁾。さらに、SPAK 機能喪失マウスでは、NCC や NKCC2 の発現数とリン酸化の割合が減少し、食塩依存性の低血圧を呈することも示されている^{48,49)}。これらをまとめると、図 2 に示すような単純な系が考えられるが、実際はもっと複雑なようである。WNK4 は NCC をリン酸化し刺激する一方で、細胞表面の発現数を減少して抑制的に働くことが知られている⁵⁰⁾。これは細胞表面への輸送抑制が主因とされ、NCC の輸送には sortilin を介したリソソームへの輸送の関与が示されている⁵¹⁾。また、WNK4 の過剰発現マウスは Gitelman 症候群の表現型を呈し、NCC の減少と遠位尿管の低形成を示すことが知られている⁵²⁾。したがって、WNK4 は NCC に抑制的に働く可能性もあり、PHA II でみられる WNK4 の変異は WNK4 の NCC 活性抑制作用を低下させている可能性もある。WNK1 の働きの詳細は明らかではないが、WNK4 の抑制効果を回復して NCC を活性化していると考えられている⁵³⁾。

結合尿細管や集合管では、アルドステロン感受性の上皮型 Na チャネル (epithelial sodium channel: ENaC) により Na の再吸収が、ROMK により K の分泌が行われている。ENaC は、集合管ばかりでなく結合尿細管にあるものも Na 代謝に重要な役割を持つことが示された⁵⁴⁾。Liddle 症候群はこの ENaC の機能亢進型変異によって生じ、高血圧、低 K 血症、代謝性アルカローシスを呈する。Liddle 症候群の正反対の表現型を呈する I 型偽性低アルドステロン症 (PHA I) は体液量減少 (塩類喪失)、低 Na 血症、高 K 血症、代謝性アシドーシス、高レニン・高アルドステロン血症を示すが、この疾患の原因の一つは ENaC の変異による部分的な機能低下である。また、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) の変異によるものもある。

アルドステロンは基底膜側の Na/K ATPase 活性、管腔側の ENaC と ROMK 活性を高める。この作用の仲介は完全には明らかとなっていないが、アルドステロンの下流においてリン酸化により活性化する SGK1 (serum and glucocorticoid-regulated kinase 1) があることが知られている。SGK1 の活性化にはセリン/スレオニンキナーゼであ

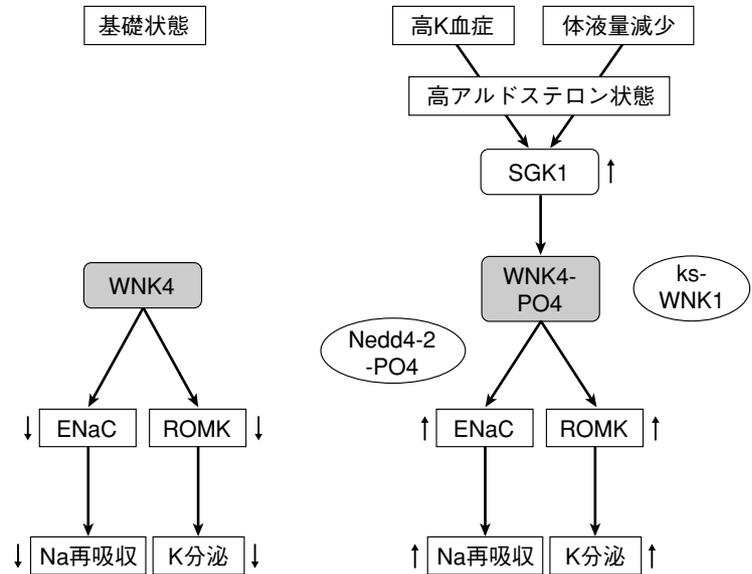


図 3 WNK4 による ENaC および ROMK の活性制御機構の概念図

る mTOR (mammalian target of rapamycin), 特に mTORC2 が関与していることが示された⁵⁵⁾。そして、SGK1 のさらに下流には WNK1 と WNK4 が位置することが示されてきている。刺激のない状態では WNK4 は ENaC および ROMK を抑制しているが、SGK1 によりリン酸化されると WNK4 は ENaC や ROMK の抑制作用が減弱する⁵⁶⁾ (図 3)。WNK1 には L-WNK1 と呼ばれる種々の組織に存在する full-length WNK1 と ks-WNK1 と呼ばれるキナーゼドメインを有さない short transcript とがある。アルドステロンは ks-WNK1 を増加させることも知られている。ENaC や ROMK はさらにこれを分解に導くユビキチンリガーゼである Nedd4-2 などによっても調節されている⁵⁷⁾。SGK1 はこの Nedd4-2 などをリン酸化することによっても ENaC や ROMK を活性化しているとされている。このように、これまでさまざまなことが明らかとなってきたが、いまだアルドステロン値が変動する病態における作用表現型の差異がどのような機構であるのかははっきりしていない。すなわち、高 K 血症と体液量減少はともにアルドステロンを増加させるが、高 K 血症の場合には体液量の過剰を起こすことなく K 分泌が増加し、体液量減少時には低 K 血症を生じることなく Na 再吸収が増加するからである。高 K 血症によるアルドステロン増加時の Na 再吸収が増加しない要因として、体液量減少時にはアンジオテンシン II が WNK4 を抑制して NCC 活性を増強し、Na 喪失を防いでいるという考え⁵⁸⁾や、高 K 食では CYP2C23 の腎での発現が亢進して ENaC 抑制作用を有する 11,12-EET 産生が増加することにより Na 排泄が抑制される⁵⁹⁾という可能性が示されて

いる。

NCC, ROMK, そして ENaC の活性調節機構にはこれまで述べた以外の因子も複雑にかかわっていると考えられる。しかし、これらの調節機構の解明は高血圧をはじめとする臨床に有用な情報を提供するため、今後の進歩が非常に楽しみである。

おわりに

2009年12月より2010年11月の間に報告された論文のなかから、興味深いものを中心として概説した。基礎的な研究の進歩に伴って臨床活用できる事柄が増してきていることを改めて再認識するとともに、解決しなければならない問題がますます増えていること、当たり前と思っている事柄にも多くの疑問があることを実感した。この概説により読者の理解が深まり、診療の一助となれば幸いである。

文 献

1. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006 ; 119 : 71.e1, 71.e8.
2. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 275-280.
3. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, Resnick HE. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 : 554-563.
4. Schrier RW. Body water homeostasis : Clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1820-1832.
5. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987 ; 83 : 905-908.
6. Hoom EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia : Traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005 ; 98 : 529-540.
7. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C, SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2099-2112.
8. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Stork S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia : A diagnostic study. *Am J Med* 2010 ; 123 : 652-657.
9. Fenske W, Stork S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, Allolio B. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 2991-2997.
10. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS, SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 705-712.
11. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafer U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia : Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 325-337.
12. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr, Grinfeld L, Muggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C, Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure : The EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007 28 ; 297 : 1319-1331.
13. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 531-548.
14. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004 5 ; 351 : 543-551.
15. Weir MA, Juurlink DN, Gomes T, Mamdani M, Hackam DG, Jain AK, Garg AX. Beta-blockers, trimethoprim-sulfamethoxazole, and the risk of hyperkalemia requiring hospitalization in the elderly : A nested case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1544-1551.
16. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Pitt B, Saran R. Serum potassium and outcomes in CKD : Insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 762-769.
17. Thomas A, James BR, Landsberg D. Colonic necrosis due to oral kayexalate in a critically-ill patient. *Am J Med Sci* 2009 ; 337 : 305-306.
18. Trottier V, Drolet S, Morcos MW. Ileocolic perforation secondary to sodium polystyrene sulfonate in sorbitol use : A case report. *Can J Gastroenterol* 2009 ; 23 : 689-690.
19. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia : Are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 733-735.
20. Watson M, Abbott KC, Yuan CM. Damned if you do, damned if you don't : Potassium binding resins in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1723-1726.
21. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 2206-2211.
22. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T.

- FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 429-435.
23. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 ; 444(7120) : 770-774.
24. Huang CL. Regulation of ion channels by secreted klotho : Mechanisms and implications. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 855-860.
25. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Takeda S, Suzuki H, Yamashita T, Fujita T. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF) 23 levels in humans. *J Bone Miner Metab* 2007 ; 25 : 419-422.
26. Carrillo-Lopez N, Roman-Garcia P, Rodriguez-Rebollar A, Fernandez-Martin JL, Naves-Diaz M, Cannata-Andia JB. Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2009-2017.
27. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose : A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2332-2337.
28. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moyses RM. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients : A new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 286-291.
29. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, Fukagawa M. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 250-256.
30. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 975-980.
31. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F, MMKD Study Group, Kuen E, Konig P, Kraatz G, Mann JF, Muller GA, Kohler H, Riegler P. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease : The mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2600-2608.
32. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlstrom H, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3125-3131.
33. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu K, Nakagawa K, Tsugawa N, Okano T, Kitazawa R, Fukagawa M, Kita T. Depressed expression of klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 232-238.
34. Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, Razzaque MS, Rosenblatt KP, Baum MG, Kuro-o M, Moe OW. Klotho : A novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010 ; 24 : 3438-3450.
35. Treger R, Pirouz S, Kamangar N, Corry D. Agreement between central venous and arterial blood gas measurements in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 390-394.
36. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. Agreement between bicarbonate measured on arterial and venous blood gases. *Emerg Med Australas* 2004 ; 16 : 407-409.
37. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO2 and PO2 in initial emergency department assessment. *Emerg Med J* 2007 ; 24 : 569-571.
38. Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol* 2006 ; 19(Suppl 9) : S70-75.
39. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease : A cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 270-277.
40. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, Wesson DE. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 617-623.
41. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 667-675.
42. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 192-199.
43. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2075-2084.
44. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO3 and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1975 ; 56 : 414-419.
45. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001 ; 293(5532) : 1107-1112.
46. Yang SS, Morimoto T, Rai T, Chiga M, Sohara E, Ohno M, Uchida K, Lin SH, Moriguchi T, Shibuya H, Kondo Y, Sasaki S, Uchida S. Molecular pathogenesis of pseudohypoadosteronism type II : Generation and analysis of a Wnk4(D561A/+)

- knockin mouse model. *Cell Metab* 2007 ; 5 : 331-344.
47. Ohta A, Rai T, Yui N, Chiga M, Yang SS, Lin SH, Sohara E, Sasaki S, Uchida S. Targeted disruption of the *Wnk4* gene decreases phosphorylation of Na-Cl cotransporter, increases Na excretion and lowers blood pressure. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 3978-3986.
 48. Yang SS, Lo YF, Wu CC, Lin SW, Yeh CJ, Chu P, Sytwu HK, Uchida S, Sasaki S, Lin SH. SPAK-knockout mice manifest Gitelman syndrome and impaired vasoconstriction. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1868-1877.
 49. Rafiqi FH, Zuber AM, Glover M, Richardson C, Fleming S, Jovanovic S, Jovanovic A, O'Shaughnessy KM, Alessi DR. Role of the WNK-activated SPAK kinase in regulating blood pressure. *EMBO Mol Med* 2010 ; 2 : 63-75.
 50. Subramanya AR, Liu J, Ellison DH, Wade JB, Welling PA. WNK4 diverts the thiazide-sensitive NaCl cotransporter to the lysosome and stimulates AP-3 interaction. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 18471-18480.
 51. Zhou B, Zhuang J, Gu D, Wang H, Cebotaru L, Guggino WB, Cai H. WNK4 enhances the degradation of NCC through a sortilin-mediated lysosomal pathway. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 82-92.
 52. Lalioti MD, Zhang J, Volkman HM, Kahle KT, Hoffmann KE, Toka HR, Nelson-Williams C, Ellison DH, Flavell R, Booth CJ, Lu Y, Geller DS, Lifton RP. *Wnk4* controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubule. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1124-1132.
 53. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1039-1045.
 54. Christensen BM, Perrier R, Wang Q, Zuber AM, Maillard M, Mordasini D, Malsure S, Ronzaud C, Stehle JC, Rossier BC, Hummler E. Sodium and potassium balance depends on α ENaC expression in connecting tubule. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1942-1951.
 55. Lu M, Wang J, Jones KT, Ives HE, Feldman ME, Yao LJ, Shokat KM, Ashrafi K, Pearce D. mTOR complex-2 activates ENaC by phosphorylating SGK1. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 811-818.
 56. Ring AM, Leng Q, Rinehart J, Wilson FH, Kahle KT, Hebert SC, Lifton RP. An SGK1 site in WNK4 regulates Na⁺ channel and K⁺ channel activity and has implications for aldosterone signaling and K⁺ homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 4025-4029.
 57. Pavlov TS, Chahdi A, Ilatovskaya DV, Levchenko V, Vandewalle A, Pochynyuk O, Sorokin A, Staruschenko A. Endothelin-1 inhibits the epithelial Na⁺ channel through betaPix/14-3-3/Nedd4-2. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 833-843.
 58. San-Cristobal P, Pacheco-Alvarez D, Richardson C, Ring AM, Vazquez N, Rafiqi FH, Chari D, Kahle KT, Leng Q, Bobadilla NA, Hebert SC, Alessi DR, Lifton RP, Gamba G. Angiotensin II signaling increases activity of the renal Na-Cl cotransporter through a WNK4-SPAK-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 4384-4389.
 59. Sun P, Lin DH, Yue P, Jiang H, Gotlinger KH, Schwartzman ML, Falck JR, Goli M, Wang WH. High potassium intake enhances the inhibitory effect of 11,12-EET on ENaC. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1667-1677.