

特集：腎臓学この一年の進歩

水電解質

Fluid and electrolytes

門川俊明

Toshiaki MONKAWA

はじめに

水電解質領域は、他の腎臓病学の領域に比べると大きなブレイクスルーが出にくい領域であり、1年という短い期間でみると、学問の進歩を実感することは難しい。2015年に発表された水電解質関連の論文のなかから興味深い論文を取り上げ、それらの背景とともに解説することで、筆者に与えられた「水電解質の1年の進歩」を紹介するという役目を果たしたい。

輸液製剤として、生理食塩水とより生理的なCl濃度の緩衝晶質液のどちらが適切か

0.9%食塩液(生理食塩水)は最も使用頻度の高い輸液である。0.9%食塩液のNa濃度は血清Naよりわずかに高いだけであるが、Cl濃度は血清Clよりもかなり高く、0.9%食塩液を大量に急速投与することにより、高クロール血症やアシドーシスを起こすことが知られている。

近年、いくつかの研究において、より生理的なCl濃度の輸液に対して0.9%食塩液が有害である可能性が指摘されている^{1~4)}。具体的には、0.9%食塩液のほうが急性腎障害(acute kidney injury : AKI)の発症や腎代替療法(renal replacement therapy : RRT)の必要頻度、死亡率が高いと指摘されている。

例えば、オーストラリア、メルボルンの大学付属病院で行われたYunosらの研究⁴⁾では、標準的な輸液療法に対しCl濃度の高い輸液(0.9%食塩液, 4% succinylated gelatin液, または4%アルブミン液)を制限する代わりに、乳酸リンゲル液またはPlasma-Lyte 148, またはCl濃度の低い20%ア

ルブミン液を用いると、AKIの発症とRRTを必要とする患者数が有意に低下した。

2015年のJAMA誌においてYoungらが報告したSPLIT試験⁵⁾は、これらの研究の延長線上にあるランダム化試験である。SPLIT試験(0.9% Saline vs Plasma-Lyte 148 for ICU fluid Therapy trial)はニュージーランドの4つの施設で行われた多施設共同試験である。ICUで輸液治療が必要な患者2,278例を対象とし、0.9%食塩液とPlasma-Lyte 148の比較を行った。Plasma-Lyte 148の組成はNa 140, K 5, Cl 98, Mg 1.5, acetate 27, gluconate 23 mmol/Lであり、ソルアセトF[®]などの酢酸リンゲル液に近い組成の緩衝晶質液である。参加したICUには、7週ごとに0.9%食塩液またはPlasma-Lyte 148が割り当てられ、28週間のなかで2回のクロスオーバーが行われた。輸液のスピードや頻度は治療医に委ねられた。

主要評価項目はAKI(血清Crの2倍以上の増加, または0.5mg/dL以上の増加)の発生頻度であり、副次評価項目はRRTの必要頻度、院内死亡率であった。

90日間でのAKI発症は、Plasma-Lyte 148群9.6%, 0.9%食塩液群9.2%, RRTが必要になった患者は、Plasma-Lyte 148群3.3%, 0.9%食塩液群3.4%, 院内死亡率は、Plasma-Lyte 148群7.6%, 0.9%食塩液群8.6%で、いずれも有意な差はなかった。

結論として、本研究では、ICUにおいて輸液療法を受けられる患者において、0.9%食塩液に対して緩衝晶質液でAKIのリスクを下げることができず、これまでの研究とは異なる結果となった。その原因として、ICU在室中の輸液量の平均が2Lと少ないことが考えられる。また、対象患者の重症度がそれほど高くなく(APACHE IIスコアの中央値14)、多くの術後患者を含んでいたことも原因の一つかもしれない。より高いリスク群において更なる試験が必要であろう。

低ナトリウム血症に対する尿素の使用

重症で慢性の低ナトリウム血症の治療においては、急速な過補正による浸透圧性脱髄症候群(osmotic demyelination syndrome: ODS)を起こさないようにすることが重要である。高張食塩水とともに、海外ではバソプレシン V2 受容体拮抗薬(バプタン)も低ナトリウム血症の治療薬として使われている。また、尿素はわが国では薬物として承認されていないが、2014年に発表された欧州の低ナトリウム血症の診断治療ガイドライン⁶⁾では、以下のように、抗利尿ホルモン不適切分泌症候群(SIADH)による慢性で軽症の低ナトリウム血症に対して尿素の使用を推奨している。

7.4.3.2 In moderate or profound hyponatraemia, we suggest the following can be considered equal second-line treatments: increasing solute intake with 0.25–0.50 g/kg per day of urea or a combination of low-dose loop diuretics and oral sodium chloride (2D).

尿素の低ナトリウム血症に対する治療効果は3つあると考えられる。1つは、脳浮腫の改善効果である。尿素は尿素トランスポーターによって、水と同じくらいのスピードで筋肉などの細胞膜を通過するが、blood-brain barrierはやや透過しづらい。したがって、尿素の投与による急速な血清尿素濃度の上昇は、blood-brain barrierにおいて浸透圧勾配を作り出し、脳からの水の流出を起こし、脳浮腫を改善する。2つめは、血清Na濃度の上昇効果である。尿素は糸球体を通過し、通過した約1/2が尿中に排泄され、その際に自由水の排泄も促す。これにより、血清Na濃度の上昇に働く。3つめは、尿素の高浸透圧ストレスに対する保護作用である。尿素は、細胞を高浸透圧のストレスから保護する効果がある。尿素を培地に添加すると、腎髄質尿管培養細胞は尿素なしではアポトーシスを起こすような高塩濃度でも生存可能である。慢性低ナトリウム血症における急速な補正によって起こるODSは、アストロサイトのアポトーシスが病態であると考えられている。尿毒症ラットでは、慢性低ナトリウム血症を高張食塩水で補正したときにODSを起こしにくいことが示されている⁷⁾。

2015年のKidney International(KI)誌において、Gankam Kengreらは、ラットにおいて尿素を用いて低ナトリウム血症を急速補正した場合には、高張食塩水またはバプタンを用いたときに比べてODSが起こりにくいことを報告した⁸⁾。

臨床研究では、尿素のSIADH患者への長期治療成績はバプタンと同程度であることが示されている⁹⁾が、本研究を基に、過補正によるODSの発症頻度が低いことを示すよ

うな臨床研究が必要であろう。

血清K値とCKD患者の予後

CKD患者においては、健常人に比べて血清K異常が多い。しかし、重症の高カリウム血症を除けば、血清K異常と予後の関係は不明である。これまで、eGFRの値によって血清K異常の頻度や予後との関連を詳細に調べた研究は存在しなかった。

2015年のClinical Journal of American Society of Nephrology(CJASN)誌に、LuoらはeGFRで層別化したCKD患者の血清K異常の頻度と、腎予後の関係について報告した¹⁰⁾。本試験は、米国のマネージドケアHealthCare Partnersの患者のうち、CKD(eGFR<60mL/分/1.73m²)患者で血清K値のデータが存在する55,266例を対象とした。移植患者と透析患者は除外された。

まず、血清K異常の頻度であるが、血清K値5.5～5.9mEq/Lまたは6.0mEq/L以上はeGFR低値群に多く、eGFR50～59mL/分/1.73m²ではそれぞれ1.7%と0.2%であり、30mL/分/1.73m²未満では7.6%と1.4%であった。低カリウム血症(血清K3.5mEq/L未満)はすべてのeGFR群に1.2～1.4%いた。高カリウム血症は糖尿病の合併、冠動脈疾患の合併、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAAS)阻害薬の使用と相関があった。また低カリウム血症は女性に多く、サイアザイド系利尿薬の使用と相関があった。

一方、血清K異常と予後(フォローアップの中央値2.76年)の相関であるが、血清K値と死亡率にはU字型の相関があり、死亡率は、血清K3.5mEq/L未満で3.05倍、血清K6.0mEq/L以上で3.31倍高かった。各eGFR群においては、重大な心血管イベント、入院、RAAS阻害薬の中止と、血清K濃度にはU字型の相関が認められた。

以上の結果より、透析を行っていないCKD患者においては、高カリウム血症、低カリウム血症とも独立に、死亡、心血管イベント(MACE)、入院、RAAS阻害薬の中止と相関があると結論づけた。今後、血清K値を正常に保つことで予後がどのように改善されるのか調べる必要があるだろう。

Gitelman 症候群の治療

Gitelman 症候群は Bartter 症候群類似の遺伝性疾患であり、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低血圧ないし正常血圧を呈する。遠位尿管に存在し、サイアザイ

ド系利尿薬の標的である Na-Cl 共輸送体 (SLC12A3) の遺伝子異常により惹起される。Bartter 症候群より軽症であり、通常、成人になってから発見されることが多い。

Gitelman 症候群では、低カリウム血症、低マグネシウム血症の症状を除けば比較的予後が良いため、K 補充、Mg 補充を中心とした治療が行われる。しかし、ときに K 製剤だけでは K 補正が十分にはできないときがあり、その場合には K 保持性利尿薬、非ステロイド抗炎症薬などが追加される。しかし、Gitelman 症候群は稀な遺伝性疾患であるゆえ、これらの治療に関するエビデンスはなかった。

2015 年の Journal of American Society of Nephrology (JASN) 誌において、Blanchard らが、Gitelman 症候群に対するインドメタシン、エプレレノン、アミロライドの効果と安全性に関する比較試験を行った結果を報告した¹¹⁾。本試験は、open-label, randomized, crossover 試験であり、30 例の Gitelman 症候群患者に対し、標準的な K および Mg の補充に加え、インドメタシン徐放薬 75mg、エプレレノン 150mg、またはアミロライド 20mg を 6 週間追加した場合の有効性と安全性を試験した。ベースラインの血清 K 値は 2.8 ± 0.4 mmol/L であり、インドメタシンによって血清 K 値は 0.38 mmol/L 上昇、エプレレノンによって 0.15 mmol/L 上昇、アミロライドによって 0.19 mmol/L 上昇した。インドメタシンは有意に eGFR を減少させ、血清レニン濃度を減少させた。エプレレノンとアミロライドは血清アルドステロン濃度を 3 倍に増加させ、血清レニン濃度をわずかに上昇させたが、eGFR には影響しなかった。8 例の患者が投薬を中止した。6 例はインドメタシンによる胃腸障害のため、2 例はエプレレノンによる低血圧のためであった。結論として、いずれの薬も Gitelman 症候群患者の血清 K 濃度を上昇させた。インドメタシンは最も有効であったが、胃腸障害と eGFR の低下をもたらした。アミロライドとエプレレノンは同程度であるが、効果は低く、Na 欠乏を誘発した。

尿中 Ca 排泄と血清 Ca・血清ビタミン D との関連

Na と異なり Ca の場合、骨に大量のリザーバーがあるため血清 Ca と尿中 Ca 排泄には相関がないと考えられている。大規模なコホート研究で尿中 Ca 排泄がデータとして取られていることが少ないこともあり、血清 Ca と尿中 Ca の相関を詳細に調べた研究はない。

2015 年の CJASN 誌に、Rathod らは、Swiss Survey on Salt Intake Study (SSS study) のデータを用いて尿中 Ca 排泄と血清 Ca、血清ビタミン D 値の相関を調べ報告した¹²⁾。それ

によると、血清 Ca と尿中 Ca 排泄の正の相関は女性では認められるが、男性では認められなかった。また vitamin 25 (OH)D₃ は、尿中 Ca 排泄と男性では相関するが女性では相関しなかった。本研究からは、ホルモン、食事による尿中 Ca 排泄が性別により大きく異なっていることが示唆される。

血清 Mg 値と CKD の進行

高リン血症が CKD の進行を促進するというデータは数多く示されている^{13~16)}。Mg はリンによって誘発される血管平滑筋細胞のアポトーシスを抑え、血管石灰化を防ぐ効果が知られている。大阪大学のグループは日本透析医学会が所有する維持透析患者のレジストリーを解析し、血清 Mg 濃度高値の透析患者では、血清リン濃度の上昇に伴う心血管死亡リスクの有意な上昇が認められないことをすでに報告している¹⁷⁾。

2015 年の KI 誌に Sakaguchi らは、保存期 CKD において、CKD の進行と血清リンの関係が血清 Mg によってどのような影響を受けるかを明らかにし報告した¹⁸⁾。大阪大学附属病院の 311 例の非糖尿病性 CKD 患者を対象とし、対象患者を血清 Mg と血清リンの値で 4 群に分けた。カットオフ値はそれぞれの中央値で、血清 Mg は 2.1 mg/dL、血清リンは 3.6 mg/dL であった。中央値 44 カ月の追跡期間のなかで、135 例の患者が末期腎不全に進行した。さまざまな臨床要因を補正すると、Mg 低値・リン高値群は Mg 高値・リン高値群に対して 2.07 倍の末期腎不全発生率があり、eGFR の低下スピードも速かった。Mg 高値・リン高値群、Mg 低値・リン低値群、Mg 低値・リン低値群では腎予後には差がなかった。培養尿細管細胞を高リン、低 Mg 培地で培養するとアポトーシスが 증가、腎臓の線維化および炎症にかかわるサイトカインのうち TGF- β と IL-6 の mRNA 発現が増加した。これらの変化は、Mg の濃度を増加させることで抑えられた。

本研究の結果から、リン過剰により惹起される腎障害や腎不全進行リスクに対して Mg が保護的に作用する可能性が示唆された。そのメカニズムについてはまだ詳細な検討が必要と考えられる。また今後、血中リン濃度の高い CKD 患者に対して Mg の補充が腎予後の改善につながるかも検証する必要があると考えられる。

酸塩基平衡異常と CKD の進行

CKD 患者において代謝性アシドーシスを補正すること

が腎機能低下の抑制につながる事が想定されており、近年報告された2つのRCTによってエビデンスが確立された。de Brito-Ashurstらの研究¹⁹⁾によれば、末期CKD患者の代謝性アシドーシスに対して重炭酸ナトリウムを投与すると、腎代替療法の開始を遅らせることができた。また、Mahajanらの研究²⁰⁾によれば、早期のCKDで明らかな代謝性アシドーシスがない患者において、重炭酸ナトリウムの投与がGFR低下のスピードを抑えた。これらの結果を受けて、CKD診療ガイドライン2013においても「重曹などで血中重炭酸濃度を適性にすると、腎機能低下、末期腎不全や死亡リスクが低減するため、代謝性アシドーシスの補正を推奨する」となっている。

しかし、なぜ代謝性アシドーシスを補正することによってCKDの進行が抑制されるのかは明らかでない。一つは、代謝性アシドーシスそのものが有害であるという可能性である。もう一つは、酸負荷に見合う酸排泄ができていないことにより、皮質アンモニア濃度の上昇や腎臓のエンドセリン産生の亢進、RAA系の活性化などが起こり、線維化が促進される可能性が考えられている。もし前者であれば、明らかな代謝性アシドーシスが現われるCKD末期の患者が治療対象になる。後者であれば、血清重炭酸濃度低下が明らかでない早期のCKD患者も治療対象となる。

これらのメカニズムを明らかにするために、2015年、KI誌にValletらは、尿中アンモニア排泄量と腎機能低下との関係を明らかにし報告した²¹⁾。対象はNephroTest研究の患者(CKDステージ1~4)の1,065例であり、総静脈CO₂濃度(tCO₂)、尿中アンモニア排泄と長期のCKDの予後について調べた。患者の腎機能は、⁵¹Cr-EDTAを用いて実測され(mGFR)、中央値は37.6mL/分/1.73m²であった。尿中アンモニア排泄はmGFRとともに減少したが、総体内酸産生(net endogenous acid production: NEAP)は変化しなかった。4.3年間の長期フォローアップにおいて、201例の患者が末期腎不全となり、114例の患者が末期腎不全に至る前に死亡した。26%の患者のmGFR低下は年10%を超えた。尿中アンモニア排泄高値群に比べて低値群では有意に末期腎不全のリスクが高く、mGFR減少のスピードも速かった。tCO₂低値群では有意にmGFR低下のスピードが速かったが、末期腎不全のリスクは明らかではなかった。死亡率はいずれも相関しなかった。これまでの多くの研究は、酸バランスのサロゲートマーカーとして重炭酸濃度を用いていたが、本研究は、尿中アンモニア排泄の減少が腎機能低下の予測因子になりうることを示したといえる。

おわりに

2015年の水電解質関連の論文で興味深いものを紹介したが、誌面の都合でトランスポーター関連の基礎的な腎生理の論文は紹介できなかった。この分野は、JASN, CJASN, KIという腎臓関連の代表的なジャーナルを見ても論文数が少なく、ブレイクスルーというものはなかなかない。しかし、New England Journal of Medicine誌では、2014年10月より、“DISORDERS OF FLUIDS AND ELECTROLYTES”シリーズとして、質の高い総説を毎月掲載している。CJASN誌においても、2014年7月から、“Renal Physiology”シリーズとして毎号、腎生理の総説を掲載している。そういう意味で、常に注目を集めている領域であることは間違いない。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, Kellum JA. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery : 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012 ; 255 : 821-829.
2. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, Setoguchi S, Beadles C, Lindenauer PK. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 1585-1591.
3. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 : 1897-1905.
4. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012 ; 308 : 1566-1572.
5. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrrens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R, Bellomo R, Bellomo R. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit : the split randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 1701-1710.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 Suppl 2 : i1-i39.
7. Soupart A, Silver S, Schroöeder B, Sterns R, Decaux G. Rapid

- (24-hour) reaccumulation of brain organic osmolytes (particularly myo-inositol) in azotemic rats after correction of chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1433-1441.
8. Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 323-331.
 9. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 742-747.
 10. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. In press 2015.
 11. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, Dubourg L, Monge M, Bergerot D, Baron S, Essig M, Bridoux F, Tack I, Azizi M. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 468-475.
 12. Rathod A, Bonny O, Guessous I, Suter PM, Conen D, Erne P, Binet I, Gabutti L, Gallino A, Muggli F, Hayoz D, Pèchère-Bertschi A, Paccaud F, Burnier M, Bochud M. Association of urinary calcium excretion with serum calcium and vitamin D levels. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 452-462.
 13. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 825-831.
 14. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011 ; 305 : 1553-1559.
 15. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, Boeschoten EW, Huisman RM, Krediet RT, Dekker FW, Dekker FW. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2909-2916.
 16. Chue CD, Edwards NC, Davis LJ, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2576-2582.
 17. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Iseki K, Tsubakihara Y, Isaka Y, Isaka Y. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis : a cohort study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e116273.
 18. Sakaguchi Y, Iwatani H, Hamano T, Tomida K, Kawabata H, Kusunoki Y, Shimomura A, Matsui I, Hayashi T, Tsubakihara Y, Isaka Y, Rakugi H. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 833-842.
 19. 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.
 20. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Weston DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 303-309.
 21. Vallet M, Metzger M, Haymann JP, Flamant M, Gauci C, Thervet E, Boffa JJ, Vrtovsniak F, Froissart M, Stengel B, Houillier P, Houillier P. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 137-145