

Q15

ネフロン各セグメントにおけるNaと水の再吸収についてまとめてください

A ヒトの腎臓(各々のネフロン)において、Naと水の再吸収は(ほぼ)別の機構で行われ、(ほぼ)独立して調節されていると考えたほうが、臨床の現場でNa・水代謝の異常をみる時に有用であると思います。

具体的には、等浸透圧的な再吸収を行う近位尿細管は、Naと水の再吸収は同調して行われますが、以降の遠位の尿細管セグメントでは、Naと水に再吸収は別々に独立して行われています(表・図1)。これらのNaと水の再吸収パターンは、尿の濃縮(対向流増幅系)に関与してい

表 尿細管各セグメントにおけるNaと水の再吸収

	再吸収率(%)	
	Na	水
近位尿細管	65	65
ヘンレ下行脚	—	10
ヘンレ上行脚・太い上行脚	25	—
遠位尿細管	5	—
集合管	4~5	5(水負荷時) > 24(脱水時)

近位尿細管以降のネフロンではNaと水の再吸収の動態が異なっている。集合管の遠位側(IMCD)においては、水負荷時にADHが非存在下でも水の再吸収が行われる(residual water permeability)。

(文献1より引用)

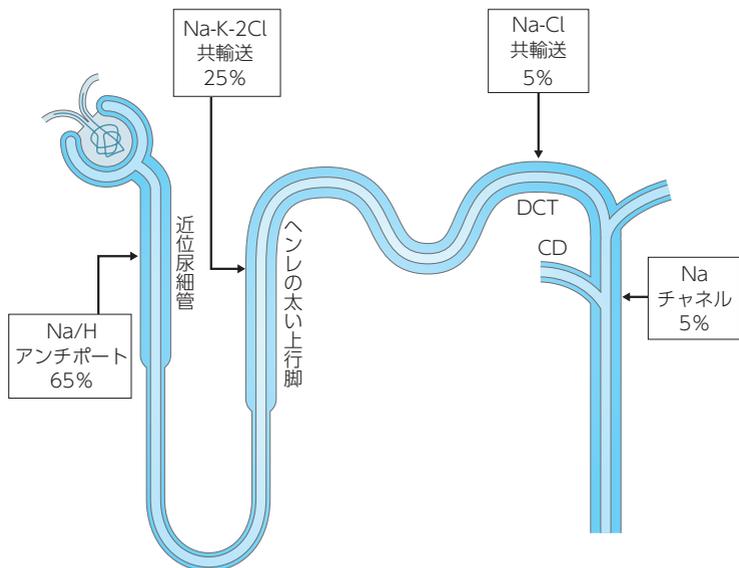


図1 ネフロン各セグメントにおけるNaの再吸収

近位尿細管ではNa/H exchanger (NHE3)，ヘンレの太い上行脚ではNa-K-2Cl 共輸送体 (NKCC 2)，遠位曲尿細管 (DCT) ではNa-Cl cotransporter (NCC)，皮質集合管 (CD, CCD) ではENaCがNaの再吸収を行っている。(文献1より作成)

と考えられていますが、生体が体内のNa含量〔細胞外液量，より正確には有効循環血漿量 (effective plasma volume)〕と体内の水含量〔血清浸透圧，血清Na濃度〕を別々に独立して調節している証拠ともなります。

図2は、濾過された原尿の量と浸透圧が各々の尿細管のセグメントで変化して排泄される過程をまとめたものです。原尿の量の変化をみると、各々のセグメントにおける水の再吸収の動態が具体的に理解できると思います。さらに、抗利尿ホルモン (ADH) が、皮質集合管以降の集合管における水の再吸収に重要であることも理解できると思います。

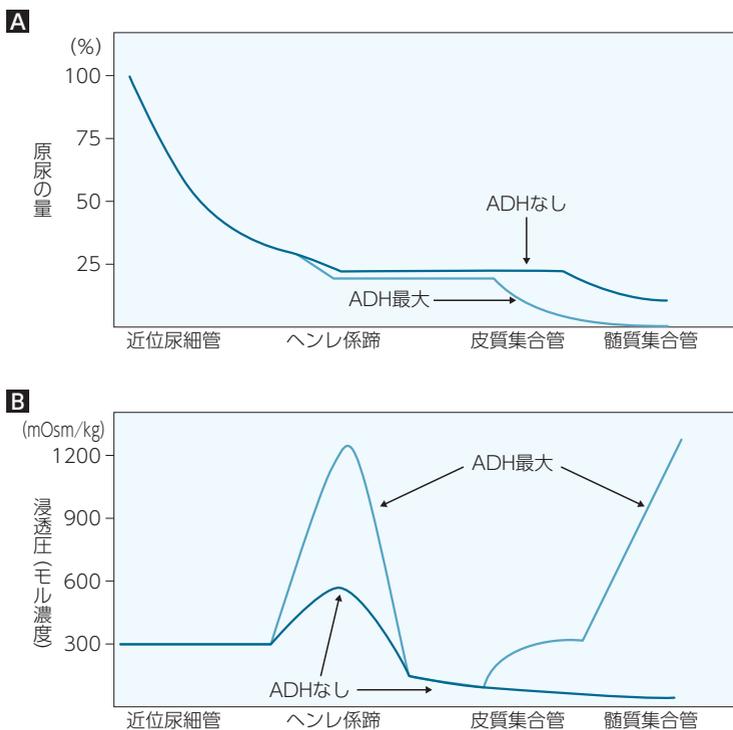


図2 各ネフロンの原尿の量とその浸透圧の変化

原尿の多くは、近位尿細管でNaと水が同調して再吸収される等浸透圧性再吸収により再吸収されることが示されている。さらに、ヘンレ下行脚は水のみの再吸収が行われるので、原尿の浸透圧の上昇がみられる。ヘンレ上行脚・遠位曲尿細管(DCT) (diluting segment) は溶質のみの再吸収が行われ、原尿の量は変化せず浸透圧が低下する。皮質集合管(CCD)以降の集合管はADH依存性に比較的多量の水(GFRを1日180Lと仮定すると、CCDに流入する原尿量は $180 \times 0.25 = 45\text{L/日}$ となる)が、管腔内と血管側(腎臓間質)との浸透圧格差に応じて再吸収される。ADH存在下に髓質に存在するヘンレ下行脚と髓質集合(IMCD)の原尿の浸透圧が高くなっているのは、IMCDからの尿素再吸収に起因する尿素リサイクルと呼ばれる尿素輸送のためである。

(文献1より作成)

▶ 文献

- 1) Eaton DC, et al:Vander's Renal Physiology 9th ed. McGraw-Hill Education, 2018.
- 2) Kamel KS, et al:Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach. 5th ed. Elsevier, 2016.

Q07

高カルシウム血症に遭遇した時の対応の基本を
教えてください

A 高カルシウム血症に遭遇した時は、まず高カルシウム血症によるバイタルサインの異常〔中枢神経症状、血圧上昇等の循環異常、腎障害（糸球体濾過量の低下、腎尿細管障害による電解質異常（低カリウム血症、代謝性アルカローシス、多尿等）等）を確認し、その異常を補正するように対応します。

同時に、高カルシウム血症の成因を解明し、その成因の改善を図ることが高カルシウム血症の対応として重要となります。高カルシウム血症の成因の鑑別として、頻度の高いものから鑑別していくことが臨床の現場に即して有用であると思います。筆者の経験からは、最もよく遭遇するのが薬剤性の高カルシウム血症であり、まずその鑑別からはじめるべきです〔ビタミンD製剤（ほとんどの症例）、Ca製剤、サイアザイド系利尿薬（本剤単独では少なく、ビタミンD製剤との併用、原発性副甲状腺機能亢進症との合併）、稀にリチウム製剤等〕。次に多いのが、外来例では原発性副甲状腺機能亢進症です。一方、入院例では悪性腫瘍に併発する高カルシウム血症に遭遇することが多いです。

これらの高カルシウム血症の成因の鑑別には、各々の症例の病歴の確認が最も重要ですが、血清中のintact PTH (iPTH) が抑制されているかどうかを確認することが検査的な鑑別の基本となります(☒) (iPTHの抑制に関してはいまだ定義されていないが、高カルシウム血症にもか

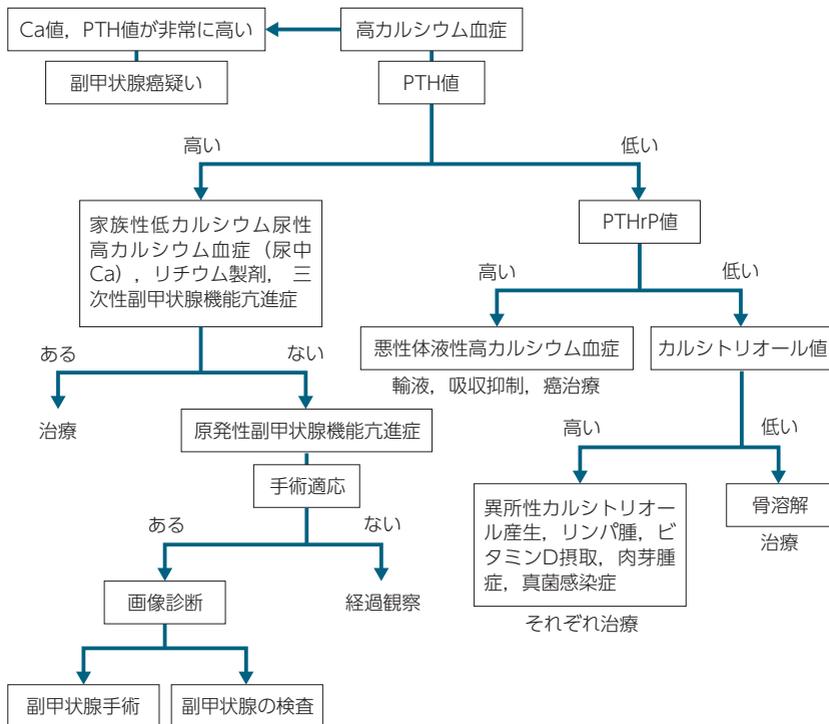


図 高カルシウム血症への対応の基本

血清Ca濃度の上昇が、副甲状腺ホルモン(PTH)に依存しているかが鑑別の基本となる(抑制されていない血清iPTH濃度 $> 20\text{pg/mL}$ とする)。引用した論文では、以前は「PTHrP濃度測定精度が低く注意すべき」という記載があった。原発性副甲状腺機能亢進症は、PTHが近位尿管でのリンの再吸収抑制から代謝性アシドーシスを起こすので、血液中Cl:リン(濃度比)が33:1を超えることが多いとされている。(文献1より作成)

かわらずiPTH $> 20\text{pg/mL}$ であれば、抑制されていないと考えるべきとされている)。

iPTH濃度の抑制がみられなければ、原発性副甲状腺機能亢進症等の、副甲状腺ホルモン(PTH)の作用が亢進している病態を鑑別する必要があります。

一方、iPTH濃度の抑制がみられる病態であれば、副甲状腺ホルモン関連ペプチド(parathyroid hormone-related peptide: PTHrP)や活性

型ビタミンD(カルシトリオール)を測定し、病態の鑑別を行います。一般的には、PTHrPが上昇している病態はhumoral hypercalcemia of malignancyと呼ばれ、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の一因として重要です。一方、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症として、PTHrPの上昇を伴わない病態は、骨転移した悪性腫瘍が分泌するサイトカイン等の液性因子による破骨細胞の活性亢進からのosteolysisによる高カルシウム血症が主たる要因と考えられています。

活性型ビタミンD(カルシトリオール)活性亢進の高カルシウム血症は、薬剤性を除くと、リンパ腫等の肉芽腫が局所で活性型ビタミンDを合成する病態であり、高カルシウム血症の成因としては比較的稀なものと考えられています。

臨床的に注意すべきは、悪性腫瘍例に併発した高カルシウム血症であっても、薬剤性のような医原性のもや原発性副甲状腺機能亢進症のことがある(内分泌代謝疾患において、糖尿病、甲状腺疾患に次いで多いのが原発性副甲状腺機能亢進症)ため、適切に高カルシウム血症の成因を鑑別することが重要です。

▶ 文献

- 1) Zagzag J, et al:Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. CA Cancer J Clin. 2018;68(5):377-386. [PMID: 30240520]

Q09

酸塩基平衡異常の解釈の過程が米国と日本で異なっているというのは本当ですか？

A 米国の代表的な教科書に記載されている酸塩基平衡異常の解釈の過程については、前述しました(③3章① Q06の表2参照)。step 1に「動脈血液ガス分析(arterial blood gas: ABG)と電解質を同時に測定する」、step2に「 HCO_3^- 濃度についてABGと電解質検査とを比較する」という記載があります。米国では、静脈血血清電解質検査とは、Na, K, Cl, CO_2 の検査を指します。この CO_2 は、静脈血総 CO_2 濃度(TCO_2)を意味し、静脈血中の HCO_3^- と、溶存している CO_2 を同時に実測する検査です。溶存している CO_2 の濃度は、

$$0.03\text{mEq/L/mmHg} \times 46\text{mmHg} = 1.38\text{mEq/L}$$

程度なので、 TCO_2 は静脈血 HCO_3^- 濃度とみなされます。

一方、ABGの HCO_3^- 濃度は、Henderson-Hasselbalchの式から計算されたものです。よって、step 1は、「ABG検査と静脈血電解質検査を同時に行え」ということを指し、step2は、「計算 HCO_3^- 濃度と実測 HCO_3^- 濃度を比較せよ」ということを意味します。当然のことながら、アニオンギャップ(AG)の計算は静脈血電解質検査を用いて行います。

*米国糖尿病学会の糖尿病性ケトアシドーシスの診療ガイドラインは、重症度や治療経過をAGの推移で行う。この中で、「病態が安定すれば血液ガスの検査は静脈血でも代用可」という推奨があるが、これは「静脈血 PvCO_2 でも Paco_2 の代用になる」という意味である。 TCO_2 からAGを計算している米国で、AGの計算にABG

は不要であることは明白であり，記載される理由がない。最近，日本の診療の現場は，この点が盲点となっていると筆者は考える。

米国においては，患者の病態把握をより早期に行うために救急室の検査(point of care analysis)を重要視する傾向にあり，救急室のABGの機械による電解質濃度測定(point of care analysis)と中央検査室における血清電解質測定とを比較し，診断精度が同様かどうかを比較した研究もあります。

日本においては，この点がほとんど知られておらず，医師，施設，電解質の教科書において，一定していないことが問題であると筆者は考えます(救急の症例等で，計算に用いる電解質検査によってAGの値が大きく異なることがある)。

▶ 文 献

- 1) DuBose TD:Chapter 51: Acidosis and Alkalosis. Harrison's Principle of Internal Medicine. 10th ed. McGraw-Hill, 2018.
- 2) Martin L:All You Really Need to Know to Interpret Arterial Blood Gases. 2nd ed. LWW, 1999.
- 3) Morimatsu H, et al:Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of electrolyte concentrations on calculations of the anion gap and the strong ion difference. Anesthesiology. 2003;98(5):1077-1084. [PMID: 12717128]
- 4) 梅枝愛郎, 他:第105巻第7号掲載「今月の症例」『手指膿瘍に起因した劇症型溶血性連鎖球菌感染症の1剖検例』について. 日内会誌. 2017;106(5):1040-1041.
➡ABGの電解質検査を用いたAGの計算値と，静脈血血清電解質濃度を用いたAGの計算値が大きく異なっていたことが問題となった1例。本例で用いている HCO_3^- はABGからの計算値であり，本来であれば，AGの計算はABGの電解質濃度を用いるべきであると筆者は考える。この議論において， HCO_3^- 濃度に測定に関する問題が認識されていないことが，日本の電解質・酸塩基平衡の診療の問題点の1つであると筆者は考えている