

教えて! 三浦先生! 思考の迷路脱出! ~腎・尿細管機能と酸塩基~

血清K値異常を視点とした RTAの診断・治療・ 医療連携のコツ

監修:東京女子医科大学 腎臓小児科 准教授 三浦 健一郎 先生



(2022年12月取材)

代謝性アシドーシスにおける Kの体内動態について 教えてください。

尿 細管性アシドーシス (Renal Tubular Acidosis: RTA) では、病型によってK動態が異なりますので、血清K値に注目することは鑑別・治療するうえで重要です。

Kは細胞内に98%以上が存在し、食事などで摂取したKの約90%が尿中に排泄されています。血液中のK濃度は低いので、細胞内外の移動や尿中排泄の影響を強く受け、変動しやすいといえます。中でも代謝性アシドーシスの代償機構として生じる「カリウムシフト」は、血清K値を適切に評価するうえで重要です。K⁺とH⁺はともに細胞外液での重要な陽イオンであり、細胞外液のpHを保持しようとする生体反応(代償反応)として、細胞内液のK⁺と交換にH⁺を細胞内へ取り込む反応が起こります。そのため、一般に、アニオンギャップ(Anion Gap: AG)正常の代謝性アシドーシスでは高K血症になるといわれており、このことをカリウムシフトと呼びます(図1)¹⁾。

一方で酢酸や乳酸など有機酸の増加による場合、たとえば乳酸アシドーシスなどではカリウムシフトが起こらず、高K血症にはなりません。陰イオンである酢酸や乳酸がH⁺とともに細胞内へ取り込まれ、K⁺が細胞内から出てこないためです。後述しますが、RTAの場合は、病型により異なり、I型とII型では低K血症、IV型では高K血症を呈します。アシドーシスというと高K血症のイメー

ジがありますが、病型によって、K動態は様々であると認識しておくことが重要です。

RTAにおける 血清K値の変化の特徴 について教えてください。

基 本的な病態が集合管の尿酸性化障害であるI型と、近位尿細管のHCO₃⁻再吸収障害であるII型は低K血症を、アルドステロン欠乏または抵抗性であるIV型は高K血症を呈します。

I型の場合、集合管でのH⁺分泌障害(とそれに伴うK再吸収障害)が主体ではありますが、ある程度、HCO₃⁻の尿中への喪失を伴うため、血漿HCO₃⁻はさらに低下します。II型の場合は、近位尿細管でのHCO₃⁻の再吸収障害が主体であり、I型に比較してより多くのHCO₃⁻は尿中へ失われます。尿中のHCO₃⁻はNa、Kなどの陽イオンの分泌を促すことに加えて、Na喪失による体液量の減少を起します。それに伴う二次性アルドステロン症(血漿レニン活性上昇、血漿アルドステロン濃度上昇)がさらなるK排泄を促し、低K血症を引き起こします。

IV型で血清K値が上がるのは、アルドステロンの欠乏または抵抗性により酸排泄を担うα介在細胞とK排泄を担う主細胞の働きが障害され、酸分泌と同時にK排泄が障害されるためです(図2)。

見かけ上、高K血症を呈していても背景にアシドーシスによるカリウムシフトが存在することもありますし、アルカローシスでKの欠乏がマスクされていることもあります。血清K値と血液pHはセットで評価することが重要です。

また、日常診療の中で見逃されやすいRTAとして、低レニン性低アルドステロン症や、RAA系阻害薬、K保持性利尿薬等による副作用として生じるIV型RTAがあります。

低レニン性低アルドステロン症は、軽度の腎機能低下を伴った糖尿病患者や、慢性間質性腎炎等で見られることがあります。また、糖尿病性腎症の方では高血圧を伴うことが多く、糖尿病も含めて慢性腎臓病(CKD)合併高血圧患者

図1 pH変化に応じたK分布の変化

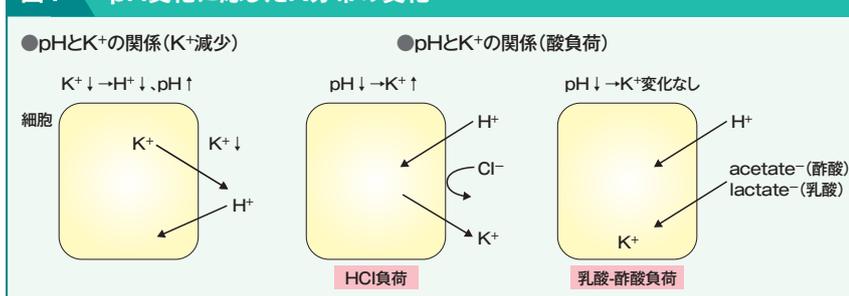
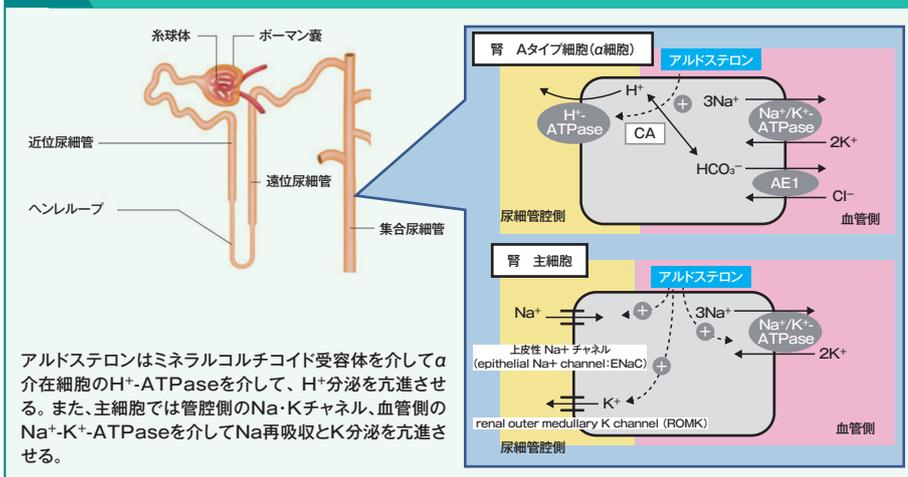


図2 遠位尿細管～集合管におけるアルドステロンの作用



インタビューを基に作図

ります。服用感を気にする患者さんもあり、検査データがなかなか改善しないので投与量を増やしていったら、実はきちんと服薬できていなかったという苦い経験を私もしています。服薬アドヒアランスを確認し、確実に服用してもらうことが薬物療法の効果を上げるうえで重要です。

IV型は血清K値が高く、また腎機能障害を伴うことがありますが、その場合はHCO₃⁻補充に加え、K吸着薬の投与やK摂取制限を行います。アルドステロンの絶対的欠乏が原因の場合は、合成鉱質コルチコイド剤が有効です。

において、ACE阻害薬やARBは第一選択薬とされています。そういった患者さんの中で、高K血症を呈する症例を目にすることは珍しくないのではないのでしょうか。ACE阻害薬やARBの副作用として、高K血症はよく知られていますが、酸塩基平衡異常はあまり知られていないように思います。糖尿病性腎症では、低レニン性低アルドステロン症やRAA系阻害薬の影響により、中にはIV型RTAが疑われる症例もありますので、可能性の一つとして知っておいても良いと思います。

なお、すぐに血液ガス分析を行うことができない場合には、血清K値だけでなく、「血清Na・Clが36から乖離しているかどうか」を確認するだけでも、診断の参考にすることができます。

RTAの治療について教えてください。

薬 剤性のものは、原因薬剤の中止を検討します。しかし、一次性・二次性の多くが根本的治療は見込めないため、対症療法が基本となります。経口のアルカリ化薬により継続的に治療を行い、同時に、Kを中心とした電解質補正も行います。

必要となるHCO₃⁻補充量は病型により異なり、I型とIV型は2～4mmol/kg/日、II型は10～15mmol/kg/日が目安です。I型は尿酸性化障害(H⁺排泄障害)なので、最初にアシドーシスが補正されれば、体内で1日に産生される不揮発酸を中和できる量を補充すれば補正できるため維持量は少量で済むことが多いです。一方、II型はHCO₃⁻再吸収障害なのでHCO₃⁻が次々と失われていくだけでなく、アシドーシスの補正に伴い尿中への排泄も増えるため、多量の補充が必要になります。

小児の場合は成長(体重の増加)とともにアルカリ化薬の絶対量が増えていきますが、体重あたりの補充量は年少時がより多く必要です。特に乳幼児期は血清HCO₃⁻濃度をしっかり保つことが重要で、基準値は24mEq/L前後ですが少なくとも22mEq/L以上に保持することが望ましいとされています。代謝性アシドーシスをよくコントロールできているほうが、身長や推算糸球体濾過量(eGFR)のアウトカムが良好との報告もあるため、静脈血で構いませんので、常に血液ガスの値を見ながら補充量を調整し、適切な血清HCO₃⁻濃度を維持し、合併症を防ぎます。また、I型およびII型はカリウムシフトにより見かけ以上に高度なK欠乏が存在することもあるため、アシドーシスの治療と同時に、血清K値の補正も必要ですが、補正に用いる有機酸塩製剤には独特の塩味があ

他医療機関との連携や小児科から成人診療科への移行期医療について教えてください。

血 液ガス分析が実施できる施設であれば、RTAは診断が困難な疾病ではありませんが、希少疾患なので、合併症の予防などについて、一度専門医(小児の場合は小児腎臓医)に相談し、治療方針などを共有しながら診療を継続していくと安心でしょう。I型の場合には、小児期から腎石灰化/腎結石が生じ、成人後に慢性腎臓病(CKD)を発症する頻度も高く、II型の場合、近位尿細管再吸収全般の障害を伴ったFanconi症候群の形をとることが多いです。また、IV型RTAでは高K血症が存在し、また腎機能低下を伴っていることもあるため、いずれの病型においても長期的なフォローが非常に重要です。

小児期に診断された患者さんは、成長に伴い成人診療科への移行を考慮する必要もあります。腎臓内科は二次性の尿細管性アシドーシスを日常的に診療しているので、移行のハードルは高くありません。患者さんの意向や、連携できる医療機関の存在などを総合的に考え、移行の時期などをよく話し合しましょう。適切な医療連携、移行期医療により長期フォローが可能になり、良好な予後が実現します。

先天性的RTAは、小児では健診において、低身長・低体重のフォローがしっかりとできるようになってきたので、見過ごされることは少なくなってきました。一方で、成人でみられる続発性のものや薬剤の副作用で発症するもの、不完全型I型RTAなどに関しては、血液ガス分析を行うことができる施設が限られていること、報告されている症例数が少ないことなどから、腎結石や血清K値異常に気を取られて、気づかれにくい部分があるのではないのでしょうか。腎臓内科や代謝内分泌・自己免疫疾患を専門とされている先生方では、これまで同様に感じられた経験があるのではないかと思います。

近年の遺伝子解析技術の発展に伴い、遺伝性的のものに関しては、病態・尿細管機能異常について、理解が進んできました。RTAの患者さんに出会うことは多くはありませんが、血清K値異常や、腎石灰化/腎結石を繰り返し原因が特定できない症例があれば、可能性の一つとして、尿細管機能や酸塩基平衡に目を向けていただき、必要があれば専門医への紹介も検討いただければと思います。

参考文献)

1) 飯野靖彦: 目でわかる血液ガス第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, p.68, 2013