

教えて！ 小松先生！ CKDに伴う代謝性アシドーシスの鍵

小松先生式、 CKDに伴う代謝性アシドーシス 治療の実際

監修：聖路加国際病院 副院長／腎臓内科部長 小松 康宏 先生

CKDに伴う代謝性アシドーシスの
治療の流れについて教えてください。

第 1回、第2回で紹介してきたように、CKD(慢性腎臓病)の患者さんに代謝性アシドーシスがみられた場合、自覚症状はなくとも長期的な影響も考慮し、高血圧や糖尿病等の疾患の治療と併行して、 HCO_3^- 濃度を補正するための治療を行うこととなります。

海外の各種ガイドラインによると HCO_3^- 濃度が22mEq/L未満に低下した時点で治療を開始し、22mEq/L以上を維持することが推奨されています(表)。しかし、 HCO_3^- 濃度が1回だけ基準値をわずかに下回ったら即治療ということにはなりません。2~3回連続して22mEq/L未満を示し、かつ減少傾向がみられるような場合に、アルカリ補充療法を行ってアシドーシスの補正を図ります。ちょうど血圧が基準値を超えたらすぐに降圧薬を投与するのではなく、何回か高値が続き、かつ上昇傾向であるなど、経過も踏まえて治療開始を判断するのと同じです。

一般的に、アルカリ補充療法に必要な補充量(mEq)は、

$$[\text{目標}\text{HCO}_3^- \text{濃度} - \text{測定}\text{HCO}_3^- \text{濃度}] (\text{mEq/L}) \times \text{体重} (\text{kg}) \times 0.5$$

という計算式で求められます。3~4日程度治療を行って目標 HCO_3^- 濃度に達したあとは、1日あたりの酸の産生量と排泄量との差(通常20~60mEq/日)を補充します。この量を重曹(重碳酸ナトリウム: NaHCO_3)に換算すると約1.7~5.0g/日になります。ただし、漫然とアルカリ補充療法を続けると、逆に代謝性アルカローシスを生じる危険性があります。心疾患を有する患者が代謝性アルカローシスを来すと心不全になりやすいことが報告されていますので¹⁾、必ず定期的に HCO_3^- 濃度を評価する必要があります。

アルカリ補充療法に用いる
薬剤の選択基準はありますか。

ア シドーシスの改善を効能・効果として有する経口アルカリ化薬には、重曹とクエン酸塩製剤(クエン酸Na/クエン酸K配合剤など)がありますが、どちらを選択すべきか明確な基準はありません。透析導入直前になると血清K値は当然気になります。私が普段診ている患者さんも透析導入直前であることが多いため、私自身は、K負荷による高K血症への影響が懸念されるCKD患者さんには重曹を、GFRの低下が比較的軽度でむしろ低K血症を示すことが多い尿細管性アシドーシスの患者さんには、飲みやすさも考慮してクエン酸塩製剤を中心に用いています。

K摂取と血清K値の関係や、Na摂取と血圧の関係も今後の研究が必要な課題です。野菜やフルーツの摂取は重曹と同程度の代謝性アシドーシス改善効果を示し、血清K値にも変化がないとの研究報告があります²⁾。塩化Kと異なり、野菜やフルーツに含まれるクエン酸Kは腎臓からのK排泄を促進するためと考えられています³⁾。重曹の服用は、Na負荷による血圧上昇が気になる

表 CKDに伴う代謝性アシドーシス治療に関する海外ガイドラインの記載

- K/DOQI(米国腎臓財団)
血清 $\text{HCO}_3^- < 22\text{mEq/L}$ の患者に対し、 22mEq/L 以上を維持
- RA guideline(英国腎臓協会)およびCARI(豪州)
血清 HCO_3^- を 22mEq/L 以上に維持
- KDIGO(国際ガイドライン)
血清 HCO_3^- を基準値($23\sim 29\text{mEq/L}$)に維持するように補充

ところですが、塩化Na(食塩)と異なり、血圧にはさほど影響しないと考えられています。

代謝性アシドーシスを治療する意義と今後の課題を教えてください。

代謝性アシドーシスには自覚症状がないことが多いので、治療で改善されても患者さんが効果を実感することはないでしょう。しかし長期的な代謝性アシドーシスはさまざまなリスクをもたらすことを考えれば、その補正には大きな意義があります。第2回で述べたように、 HCO_3^- 濃度の異常が現れる前に体内への酸負荷が始まっていると考えればなおさらです。国内外のガイドラインでも代謝性アシドーシスの積極的な治療が推奨されています。生活習慣病にかかわる医師にとってCKDの進行抑制は大きな課題です。腎不全進行を抑制する治療としては、レニンアンジオテンシン系阻害薬を用いた降圧療法や蛋白制限食がありますが、新たな治療法として代謝性アシドーシスの積極的な補正があるでしょう。代謝性アシドーシスが骨折リスクや筋力低下を招くだけでなく、腎不全の進行にも関与していることを考えれば、これまで以上に代謝性アシドーシスに対する治療が重要になってくると考えられます。

実はアルカリ補充療法には、未解決の課題が3つあるといわれています。1つ目は、どの時点で治療を始めるか。1回でも HCO_3^- 濃度が低値を示したら治療を開始してよいのか、どのくらいの期間低値が続いたら治療すべきなのか、議論が続いているところです。2つ目は腎臓への酸負荷の程度を HCO_3^- 濃度だけで判断してよいのか。その理由は、腎障害によってネフロン数が減少しても、ネフロン1本あたりの酸排泄量が増えれば HCO_3^- 濃度は正常なままだからです。そして3つ目は、どのアルカリ化薬を使い、どの程度の HCO_3^- 濃度を目指すべきか。これらの課題は代謝性アシドーシスを治療するうえで重要なものばかりであり、今後の研究で結論が得られることを期待しています。

最後に、CKD患者を適切に管理・治療していくためには、血圧や糖代謝、K、リン、Ca、貧血などの治療と同等に、代謝性アシドーシスもしっかり補正しなくては片手落ちになってしまいます。高齢のCKD患者さんではpolypharmacyの問題もあり、どの薬を増やすかは難しいものの、代謝性アシドーシスの臨床的意義は、以前考えられていたものより広く、重要性が増しているといえます。CKDにおける代謝性アシドーシス補正の重要性をご理解いただき、 HCO_3^- 濃度の定期的な評価とアルカリ補充療法を中心とした治療を積極的に進めていただきたいと思います。

参考文献)

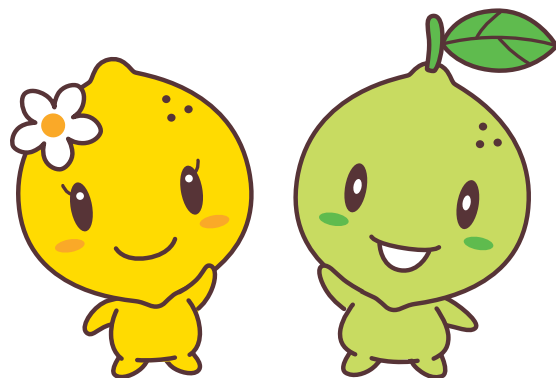
- 1) Dobre M, et al.: J Am Heart Assoc 4(4), 1-10, 2015
- 2) Goraya N, et al.: Clin J Am Soc Nephrol 8(3), 371-381, 2013
- 3) Carlisle EJ, et al.: Kidney Int 39(6), 1206-1212, 1991

アルカリ化療法剤 -酸性尿・アシドーシス改善-
処方箋医薬品^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

ウラルリット® 配合錠 ウラルリット®-U 配合散

Uralyt® <クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤>



●禁忌(次の患者には投与しないこと) ヘキサミンを投与中の患者

- 効果又は効果
痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善、アシドーシスの改善

●用法及び用量 ウラルリット-U 配合散

痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善 通常成人1回1gを1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2から6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。
アシドーシスの改善 原則として成人1日量6gを3~4回に分けて経口投与するが、年齢、体重、血液ガス分析結果などから患者の状況に応じ適宜増減する。

ウラルリット 配合錠

痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善 通常成人1回2錠を1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2から6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。
アシドーシスの改善 原則として成人1日量12錠を3~4回に分けて経口投与するが、年齢、体重、血液ガス分析結果などから患者の状況に応じ適宜増減する。

●使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)腎機能障害のある患者[カリウムの排泄低下により、高カリウム血症があらわれやすい。] (2.重要な基本的注意) (2)肝疾患・肝機能障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある。] (3)尿路感染症の患者[感染を助長するおそれがある。]
2. 重要な基本的注意 (1)本剤の投与に際しては、患者の血清電解質の変化に注意すること。特に、腎機能障害のある患者に投与する場合や、長期間投与する場合には、血中のカリウム値、腎機能等を定期的に検査すること。また、高カリウム血症があらわれた場合には、投与を中止すること。 (4.副作用)の

項参照) (2)リン酸カルシウムは、アルカリ側で不溶性となることが知られているので、結石防止のため過度の尿アルカリ化は避けるべきである。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| ヘキサミン(ヘキサミン注) | ヘキサミンの効果を減弱することがあるので併用は避けること。 | ヘキサミンは酸性尿下で効果を発現するので、尿pHの上昇により効果が減弱することがある。 |

(2)併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 水酸化アルミニウムゲル | 他のクエン酸製剤との併用でアルミニウムの吸収が促進されたとの報告があるので、併用する場合には2時間以上投与間隔を置くこと。 | クエン酸がアルミニウムとキレート化合物を形成し、アルミニウムの吸収を促進させるとの報告がある。 |

4. 副作用

ウラルリット-U 配合散(承認時・再審査時)及びウラルリット 配合錠(承認時)の調査症例13,226例中192例(1.45%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は、下痢・軟便20件、胃不快感15件、悪心10件等の消化器症状0.60%であった。また、臨床検査値異常は、血清カリウム値の上昇28件、ALT(GPT)上昇23件、AST(GOT)上昇18件が主なものであった。

(1)重大な副作用 高カリウム血症(0.21%):高カリウム血症があらわれることがある。また、高カリウム血症に伴い、徐脈、全身倦怠感、脱力感等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意につきましては添付文書をご参照下さい。

製造販売元(資料請求先)
日本ケミファ株式会社
東京都千代田区若本町2丁目2-3



提携
マダウス社 (ドイツ)