

慢性腎不全における酸塩基平衡に関する臨床的研究

千葉大学医学部第一内科学教室 (主任 三輪清三教授)

鈴木 光

AKIRA SUZUKI

(昭和44年1月7日受付)

目 次

I 緒言	i) GFR と Cl
II 対象ならびに検査方法	ii) HCO_3^- と Cl
III 成績	iii) $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$, HCO_3^- と Cl
1. 正常値	iv) 慢性腎不全末期における Cl の経過
2. 血液重炭酸緩衝系と腎機能	5. 治療による血液酸塩基平衡の変動
i) GFR と pH, Pco_2 , HCO_3^-	i) アルカリ投与
ii) HCO_3^- と Pco_2	ii) 人工腎臓
iii) 慢性腎不全における血液重炭酸緩衝系の経過	6. acidosis と K
3. 血漿 HPO_4^{--} および SO_4^{--} の検討	i) 慢性腎不全における高 K 血発現様式
i) GFR と血漿および尿中 SO_4^{--}	ii) 慢性腎疾患における全体 K 量
ii) 血漿 HPO_4^{--} と SO_4^{--}	iii) 高 K 血症に対する薬物の効果
iii) GFR と $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$	iv) 塩酸負荷動物実験
iv) BUN と $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$	v) 血液 pH と K
v) $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$ と HCO_3^-	IV 考案
4. 血漿 Cl の検討	V 結論

I. 緒 言

腎は生体の内部環境調節の最終器管であるから、これが侵される腎疾患においては体液電解質の失調が発現する。急性腎不全はこれらが一挙に全面的に傷害された病態として理解しうが、慢性腎不全においてはそれまでの期間の長短に、さらに代償機構がかみ合う結果、体液電解質異常の病態はきわめて多様となる。千葉大学第一内科においては過去10年にわたり腎疾患時における体液電解質代謝につき検討してきたが、その焦点はしだいに著明な変化をきたす慢性腎疾患末期へと集中された。この時にあたり著者は酸塩基平衡の面から慢性腎不全を見直す必要性を痛感し、以下の研究を行なった。

II. 対象ならびに検査方法

検査対象は健康人25例および、千葉大学第一内科および千葉労災病院に入院した各種慢性腎疾患63例で、うち腎不全は28例である。血液の pH, Pco_2 は第一内

科の症例はすべて安静臥床の状態で10~20分間上肢を暖めた後、抗凝固剤としてヘパリンを用い静脈採血し直ちに1Lメーターにて測定し、千葉労災病院の症例はAstrup法によった。K, Naは日立焰光々度計、ClはSchales & Schales法、 HPO_4^{--} はFiske SubbaRow法、 SO_4^{--} はLetonoff & Reinfeld¹⁾法、血清蛋白(T.P)は日立屈折計、BUNはDiacetyl Monoxime法により測定し、 HCO_3^- はVan Slyke, Sendroyのノモグラム²⁾を用いてpH, Pco_2 より求めた。GFRはCThiosulfateを用いた。全体K量(Ke)はCorsaの方法³⁾を参考にして慢性腎疾患々者10例に ^{42}K を300m μ 経口投与し、その後40時間まで蓄尿し、 ^{42}K 投与量を ^{42}Ki 、この間尿中に排泄された ^{42}K 量を ^{42}Ko 、40時間を中心に3回採取した尿中の ^{42}K および ^{39}K の平均を ^{42}Ku , ^{39}Ku とし

$$\text{Ke} = \frac{{}^{42}\text{Ki} - {}^{42}\text{Ko}}{\frac{{}^{42}\text{Ku}}{{}^{39}\text{Ku}}}$$

から求めた。

酸負荷動物実験は、健常成犬2例を用いペントバルビタールナトリウム麻酔下に5%ブドウ糖液を点滴静注し、ついで0.2Nおよび0.3N塩酸溶液にかえて点滴を続行し、経時的に血液および尿の分析を行なった。なお、以下特に記さない限りCl, HPO₄²⁻, SO₄²⁻, K, Naは血漿中濃度を表わす。

III. 成績

1. 正常値

健常成年男子25例において著者が測定した血液pH, Pco₂ およびHCO₃⁻濃度(以下pH, Pco₂, HCO₃⁻とする)はpH: 7.373±0.048 (7.325~7.421), Pco₂: 46.6±7.0 (39.6~53.6) mmHg, HCO₃⁻: 26.1±2.3 (23.8~28.4) mEq/l, 健常なる成年男子7例における血漿SO₄²⁻濃度は0.53±0.09 (0.44~0.62) mEq/lであった。血漿HPO₄²⁻濃度の正常値は¹⁵⁾ 2.10±0.22 (1.88~2.32) mEq/lを用いた。

2. 血液重炭酸緩衝系と腎機能(表1)

i) GFR と pH, Pco₂, HCO₃⁻ (図1)

各種慢性腎疾患におけるGFRとpHの関係をみると、腎機能良好群ではpHはほぼ正常域内にあるが、GFRが20ml/min以下になるとpHの低下を示す例が認められるようになる。著者の測定したpHの最低値は6.82であった。GFRとPco₂とでは、GFRが30ml/min以下になるとPco₂の低下する症例が認め

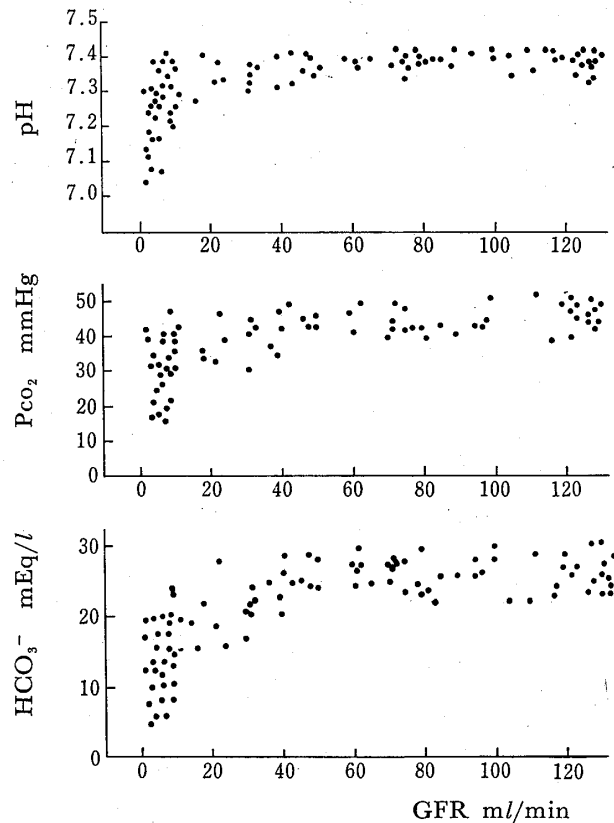
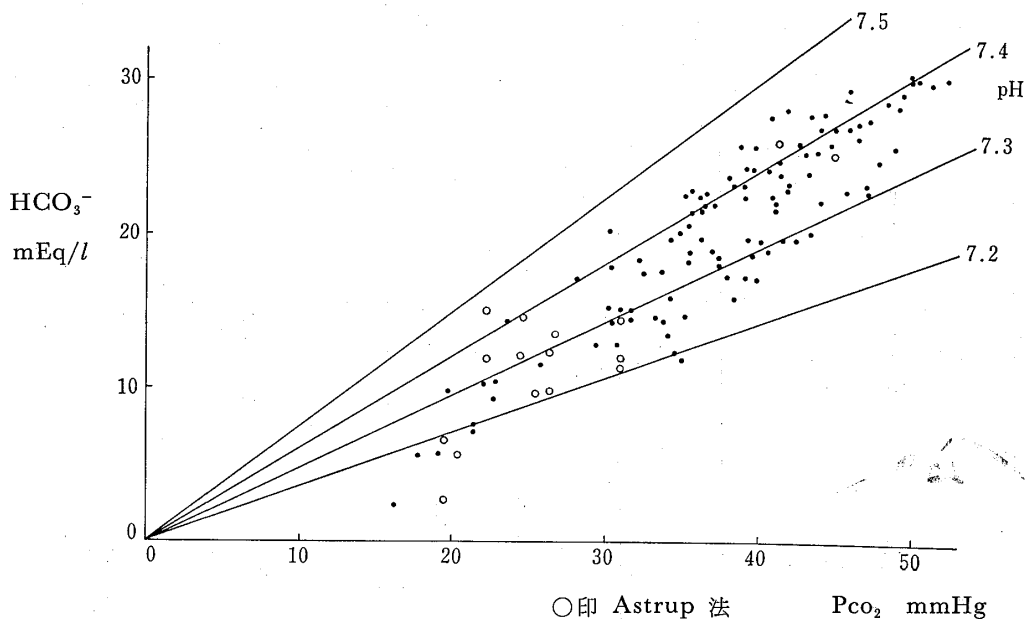


図1. 血液重炭酸緩衝系と腎機能

られた。またPco₂が30mmHg以下を示す例はほとんどがGFR10ml/min以下の症例であった。著者の経験したPco₂の最少値は16.2mmHgであった。HCO₃⁻はGFRが低下するにつれて低値を示す症例が多くなる。すなわちHCO₃⁻が20mEq/l以下を示す



○印 Astrup 法
図2. 血液HCO₃⁻とPco₂

表 1. 慢性腎不全症例における血液電解質

症例	氏名	性	年齢	診 断	GFR	pH	Pco ₂	HCO ₃ ⁻	Cl	PO ₄ ⁻⁻ +SO ₄ ⁻⁻	PO ₄ ⁻⁻	SO ₄ ⁻⁻	BUN	TP
					m/min		mmHg	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mg/dl	g/dl
1	山○義○	♂	35	慢性糸球体腎炎	7.5	7.35	33.7	17.6	112				80	7.0
						7.30	40.6	19.0	111				79	7.6
2	石○リ○	♀	49	慢性糸球体腎炎		7.25	30.8	12.9	115				84	7.5
						7.27	33.3	14.6	95				90	7.6
3	森○存	♂	46	悪性高血圧症	10.6	7.35	35.6	18.9	114				64	6.3
						7.29	42.5	19.6	110				53	6.3
4	鶴○勉	♂	23	慢性糸球体腎炎	17.1	7.32	31.0	15.3	115				104	6.2
						7.28	33.6	15.3	111				118	7.2
5	飯○貞○	♂	46	慢性糸球体腎炎		7.13	17.8	5.6	114				96	6.0
						7.04	19.1	5.7	113					
6	小○善○郎	♂	40	慢性糸球体腎炎	23.5	7.33	39.4	19.8	111				41	7.7
7	村○吉○	♂	31	慢性糸球体腎炎	9.2	7.22	40.4	15.5	118				45	5.8
						7.22	41.3	16.2	120				55	5.2
						7.13	35.0	12.0	118				70	
						7.17	37.8	13.7	120				83	5.8
						7.19	45.8	21.2	114				64	6.3
						7.19	47.6	18.6	111				74	6.8
						7.14	15.1	16.0	113					
						6.83	16.2	2.5	97				110	
8	桜○光○	♀	32	悪性高血圧症	3.6	7.39	34.6	19.8	110				88	7.4
						7.37	38.0	20.8	106				91	
9	照○馨	♂	38	悪性高血圧症	3.9	7.18	34.6	12.4	110				91	7.8
						7.25	38.5	15.9	109				88	
10	管○千○子	♀	33	慢性糸球体腎炎	4.4	7.29	41.0	19.9	97				96	7.2
						7.32	30.2	15.3	97				97	
						7.26	33.7	14.5	92				151	6.8
						7.32	19.8	9.9	85				168	6.9
11	石○正○	♂	36	慢性糸球体腎炎		7.39	39.2	23.3	97				90	7.2
						7.32	46.2	23.5	95				110	
12	佐○正○	♂	22	慢性糸球体腎炎	21.6	7.39	46.0	26.9	107				22	6.8
						7.40	43.0	25.9	104				37	
13	芝○武○	♂	24	慢性糸球体腎炎	8.9	7.32	47.2	23.1	104					
						7.37	46.0	25.2	102				136	6.6
14	神○国○	♂	51	慢性糸球体腎炎	9.0	7.24	31.5	13.4	117	7.2	4.8	2.4	100	6.4
						7.23	33.5	13.7	117	8.2	5.2	3.0	120	6.4
15	近○ま○	♀	44	慢性腎盂腎炎	6.5	7.18	38.0	17.3	109	4.1	2.6	1.5	50	7.2
16	斉○義○	♂	32	慢性糸球体腎炎		7.17	21.3	8.0	100	12.9	8.4	4.6	178	7.0
17	遠○君○	♀	39	慢性糸球体腎炎	1.2	7.30	41.7	19.6		5.5	3.1	2.4	86	6.5
18	斉○京○	♀	32	慢性糸球体腎炎		7.31	31.7	15.2	117	4.6	3.1	1.5	70	6.2
						7.34	37.0	19.0	113	4.8	3.3	1.5	62	6.2
						7.41	33.8	21.0	102	4.8	2.9	1.9	60	7.0
19	成○孟	♂	38	慢性糸球体腎炎	9.9	7.25	35.3	14.8	121	5.7	3.2	2.6	70	5.8
						7.29	31.6	14.7	114	6.6	3.3	3.3	90	6.6
						7.24	28.5	11.8	119	5.9	3.7	2.2		6.4
20	小○せ○	♀	61	慢性糸球体腎炎	3.2	7.27	39.2	17.3	116	4.5	3.1	1.4	68	7.6
21	佐○栄○	♂	19	慢性糸球体腎炎		7.36	36.3	19.7	97	16.3	7.5	8.8	235	6.2
						7.35	32.5	17.5	94	16.3	8.5	7.8	260	7.0
						7.37	32.3	18.2	90	18.1	11.4	6.7	220	7.2
						7.36	24.0	13.0	87	17.5	10.7	6.8	290	7.0
22	鈴○も○え	♀	23	慢性糸球体腎炎	1.8	7.23	28.8	12.2	117	7.5	5.0	2.5	94	5.2
						7.19	25.9	10.2	116	7.2	4.5	2.6	86	
23	柿○よ○子	♀	25	慢性糸球体腎炎		7.17	24.2	7.8	115	8.8	6.9	1.9	98	6.0
						7.17	24.0	8.2	112	14.0	8.9	5.1	186	5.7
						7.08	17.0	4.7	116	15.0	9.9	5.1	245	6.3
						7.20	23.5	8.8	113	13.2	8.2	5.0	230	5.2
						7.15	20.0	6.6	113	17.1	10.1	7.0	250	5.4
24	美○真○	♂	50	悪性高血圧症		7.38	29.5	15.9	69				150	8.8
25	柳○	♂	57	悪性高血圧症	6.2	7.43	35.7	22.9	102	5.9	3.7	2.2		
26	山○	♂	62	慢性糸球体腎炎		7.02	21.0	5.1	121	12.3	7.7	4.6	215	
27	田○源○	♂	38	S L E		7.32	39.1	19.1	107	5.2	3.5	1.8	47	6.2
						7.32	39.5	18.2	110	5.1	3.2	1.9	48	5.6
28	小○久○	♀	40	慢性糸球体腎炎	4.4	7.43	34.3	22.1	106	5.0	4.1	0.9	74	6.0

例はそのほとんどが GFR 30 ml/min 以下であり、 HCO_3^- が 10 mEq/l 以下の高度減少例の GFR はいずれも 10 ml/min 以下であった。

ii) HCO_3^- と Pco_2 (図 2)

一般に慢性腎疾患においては HCO_3^- が減少すれば Pco_2 も低下するが、 Pco_2 の低下がより小さい傾向がみられた。すなわち両者の変動を対比すると、これらの点は図に示すように下方へのずれとして表わされ、pH の低下を意味する。そしてこの傾向は HCO_3^- の減少につれてますます増強され pH 低下例が増加した。

iii) 慢性腎不全における血液酸塩基平衡の経過

(図 3, 4)

慢性腎不全においては HCO_3^- は一般に低値を示し続けるものが多いが、必ずしも HCO_3^- の減少を示さない症例もみられた。しかしいずれも病状の進展とともに HCO_3^- はさらに低下した。pH の経過も HCO_3^- とほぼ同様であった。ただ特記すべきは pH 7.2~7.1 の値を数カ月間保ちながら一見無症状にすごし得た症例の存在である。表 2 は pH の経過の 2 代表例で図 4 の●印で表わされたものの詳細を示した。柳○例は呼吸器合併症により急速な転帰をとり、山○例はこれら増悪因子が長期にわたり避けられたものである。この例では pH は 6.82 まで低下し HCO_3^- も 2.9 mEq/l と極端に低下したが、 Pco_2 の低下は 19.5 mmHg にとどまり、 HCO_3^- の減少に対する Pco_2 の動きの遅れがことさらに目立った。図 4 の点線はアルカリ投与による pH の改善を示した。

表 2. 慢性腎不全における acidosis 発現の二代表例

山○ 62才 男			
	pH	Pco_2	HCO_3^-
40.11.24	7.32	40	20
43. 4. 8	7.21		
4.17	7.22		
6.10	7.11	19.3	6.3
6.24	7.17	25.7	8.9
8. 5	7.16	27.7	9.3
8.12	7.17	30.6	10.8
8.21	7.20	31.5	11.8
9. 2	7.19	28.5	10.3
9.25	7.09	20.5	5.8
9.30	6.82	19.5	2.9
	7.03		
	7.05		
10. 2	7.08	23.3	6.6
10. 3	7.10	25.5	7.5

←メイロン 160ml
←メイロン 100ml

柳○ 57才 男			
	pH	Pco_2	HCO_3^-
4. 8	7.44	41.4	27.3
5. 8	7.43	35.7	22.9
5.20	7.38	24.8	14.1
5.22	7.44	22.3	14.8
5.25	7.33	26.7	13.5
5.26	7.33	22.3	11.2
5.27	7.29	26.5	12.3

←メイロン
←

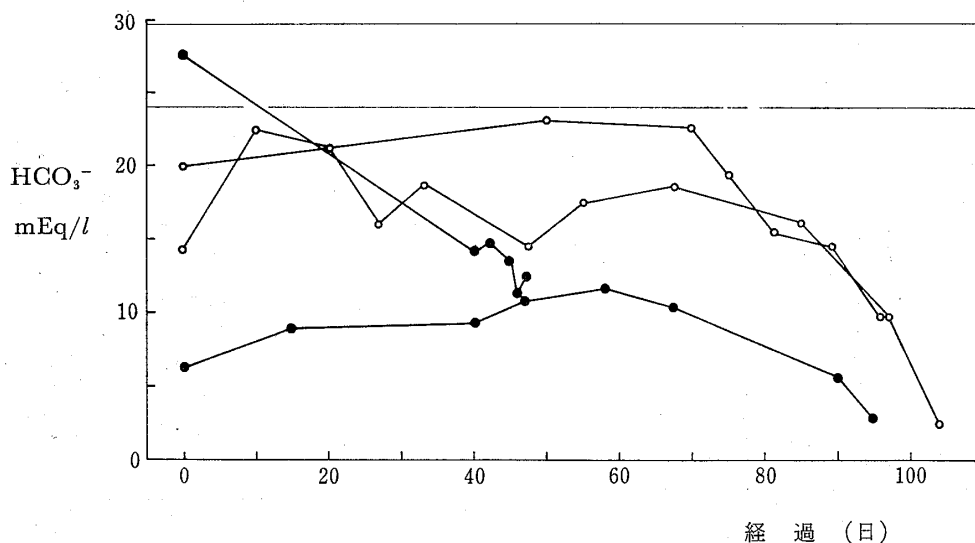


図 3. 慢性腎不全における血液 HCO_3^- の経過

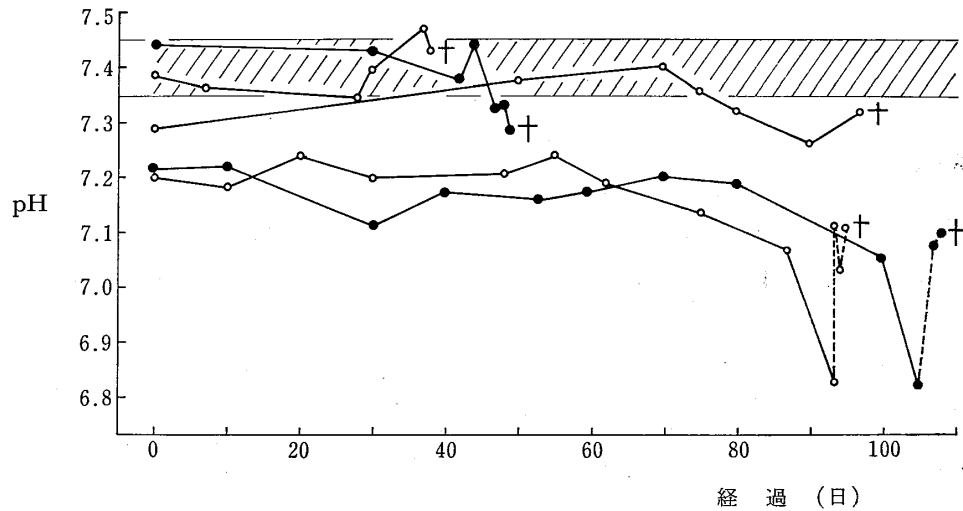


図 4. 慢性腎不全における血液 pH の経過

3. 血漿 HPO_4^{--} および SO_4^{--} の検討

i) GFR と血漿および尿中 SO_4^{--} (図 5, 6)

慢性腎疾患症例において数日間連続して蓄尿の分析を行なうと、腎不全群では腎機能良好群に比し尿中 SO_4^{--} 濃度は総じて低く、かつ低値に固定されている傾向がみられた。次に同一症例について数日間の尿中 SO_4^{--} 排泄量平均値と当時の血漿 SO_4^{--} 濃度とを対比すると、尿中 SO_4^{--} 40 mEq/日以上例には血漿 SO_4^{--} 濃度増加例はみられなかったが、これ以下の症例には血漿 SO_4^{--} 濃度は増加するものも正常なものもみられた。

ii) HPO_4^{--} と SO_4^{--} (図 7)

慢性腎疾患症例において血漿 HPO_4^{--} と SO_4^{--} とは

$r=0.76$ の相関を示した。

iii) GFR と $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$ (図 8)

上記の症例において腎機能と $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$ (以下 $[\text{P+S}]$ とする) との関係を見ると、GFR が 20 ml/min 以下になると $[\text{P+S}]$ 値が増加しはじめる。著者の得たこの値の最高値は 18.1 mEq/l であった。

iv) BUN と $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$ (図 9)

BUN と $[\text{P+S}]$ とは $r=0.97$ の相関を示した。

v) $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$ と HCO_3^- (図 10)

腎機能の高度低下例では $[\text{P+S}]$ の増加に従い HCO_3^- が減少した。しかし図中●印で示した症例のように、 $[\text{P+S}]$ の高度増加にもかかわらず HCO_3^- は軽度減少にとどまる例もみられた。しかしこの例もさらに病状が

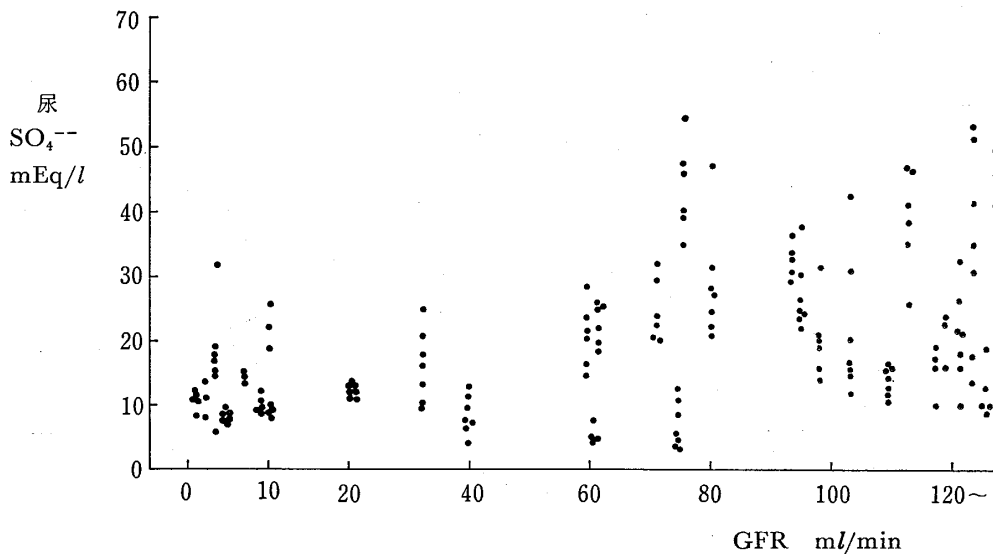


図 5. 腎機能と尿中 SO_4^{--} 濃度

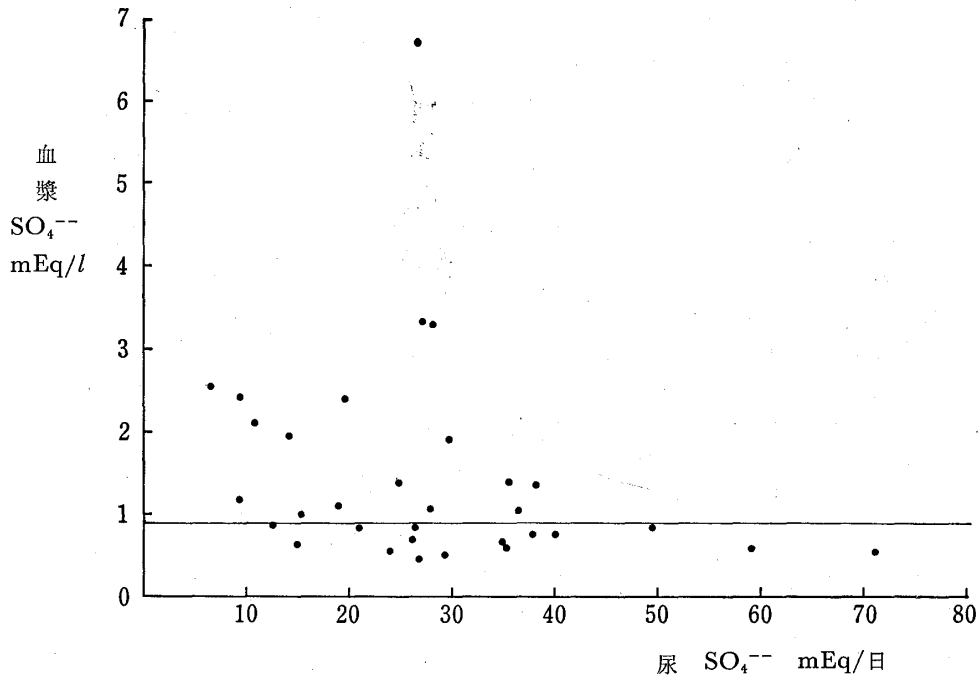


図 6. 尿中 SO_4^{--} 排泄量と血漿 SO_4^{--} 濃度

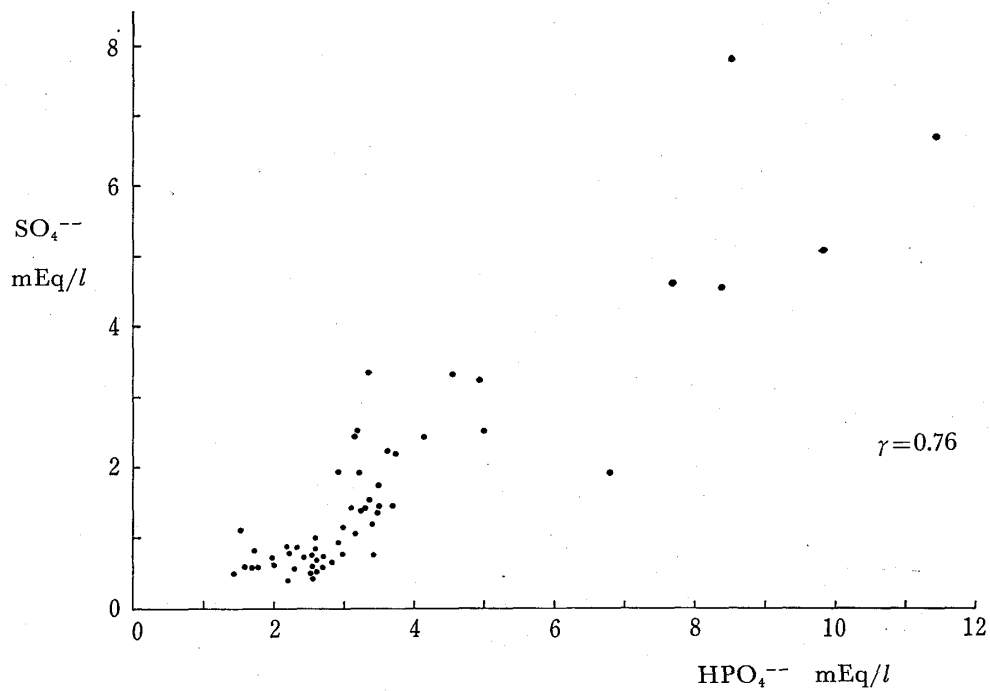


図 7. 血漿 HPO_4^{--} と SO_4^{--} との関係

進展すると他の症例と類似の動きを示した。(この例はその後人工腎臓を行なったので、これより先の変化は認め得なかった。)

4. 血漿 Cl の検討

i) GFR と Cl (図 11)

慢性腎疾患において腎機能の良好な群では Cl は正常域にある。GFR が 25 ml/min 以下の症例では Cl は高

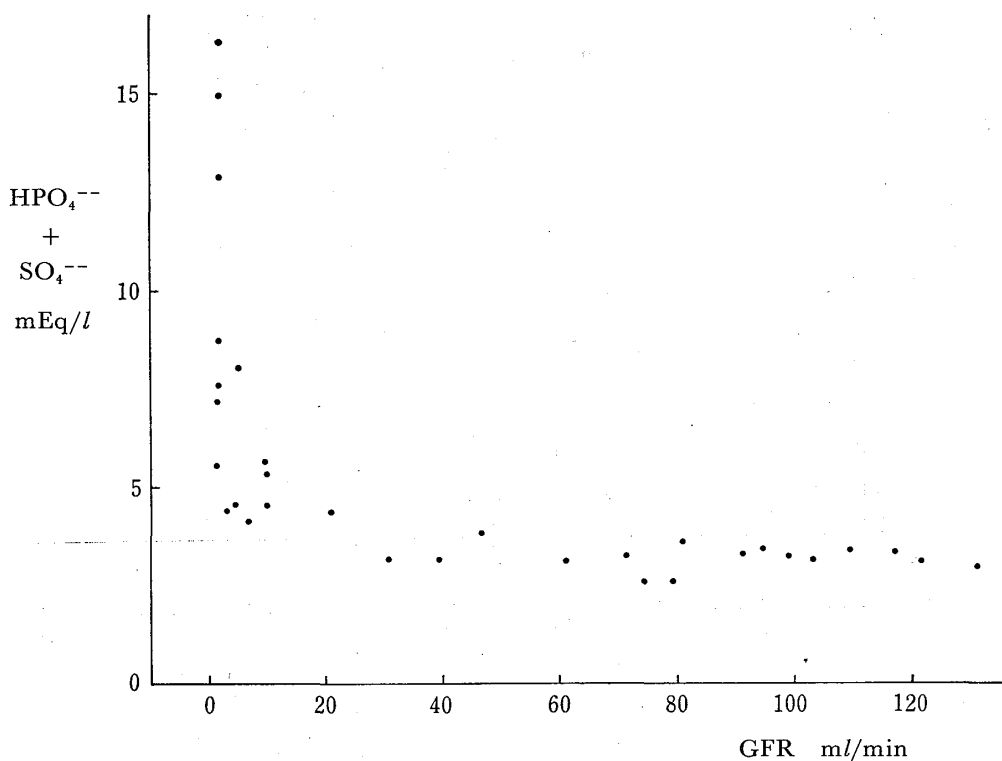


図 8. 血漿 [HPO₄⁻⁻+SO₄⁻⁻] と腎機能

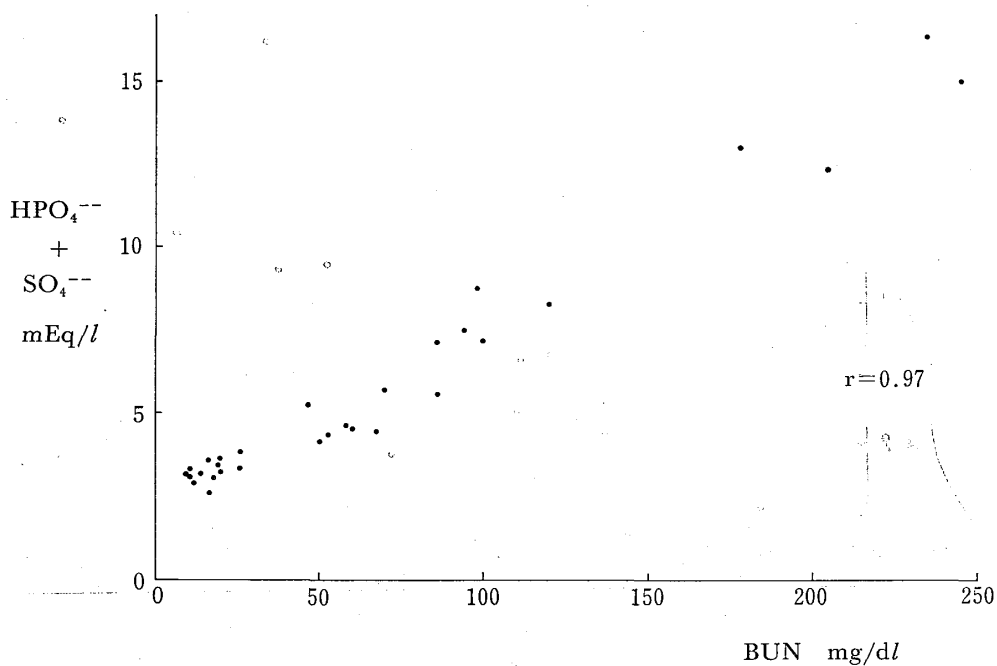


図 9. 血漿 [HPO₄⁻⁻+SO₄⁻⁻] 濃度と BUN 濃度

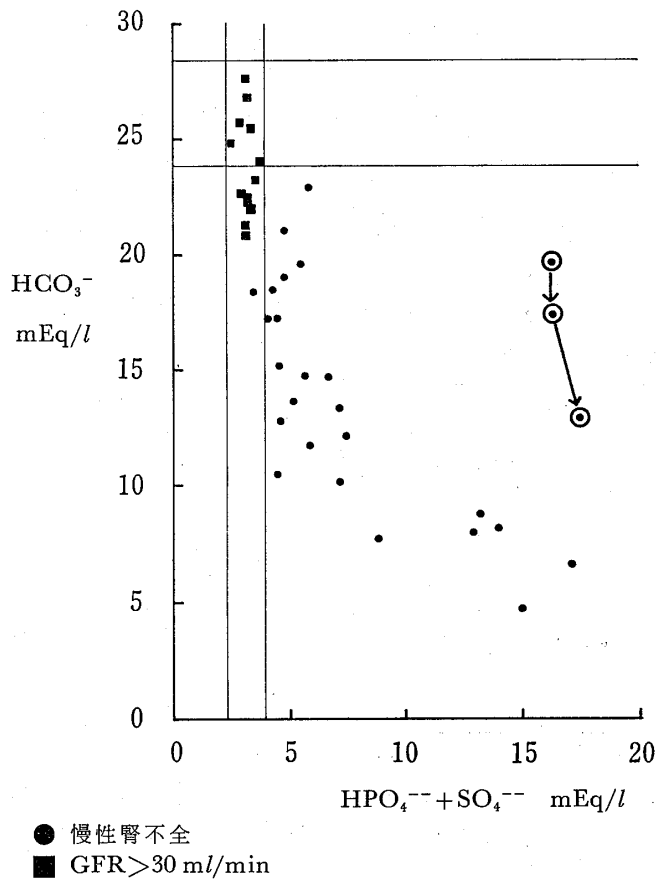
値のものも、正常値を示すものも、低値を示すものも認められ、その態度は区々であった。Cl の低下例では 69 mEq/l のものを経験した。

ii) HCO₃⁻ と Cl (図 12)

慢性腎不全例について HCO₃⁻ と Cl との関係を見る

と、HCO₃⁻ が正常域に保たれているものでは Cl はほぼ正常値を示した。HCO₃⁻ が軽度に低下した例では Cl の上昇を示す例が多くみられたが、HCO₃⁻ の高度低下例では Cl の態度は区々であった。

iii) [HPO₄⁻⁻+SO₄⁻⁻], HCO₃⁻ と Cl (図 13)



● 慢性腎不全
■ GFR > 30 ml/min
図 10. 血漿 [HPO₄⁻⁻+SO₄⁻⁻] 濃度と血液 HCO₃⁻ 濃度

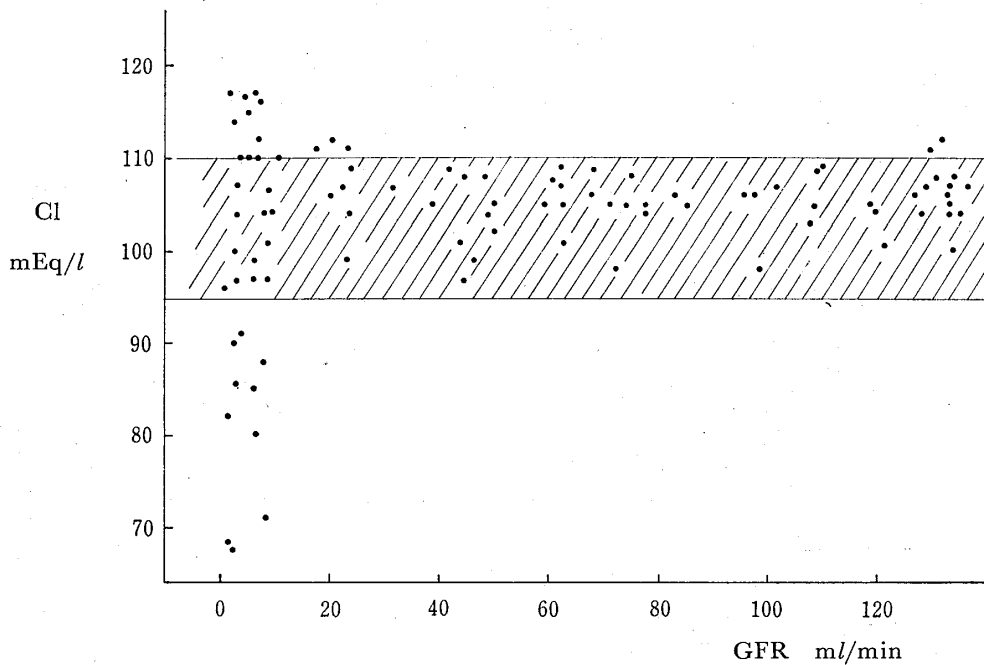


図 11. 腎機能と血漿 Cl 濃度

図 12 にさらに [P+S] を加えて検討すると, [P+S] が軽度に増加した例では HCO₃⁻ の減少に伴って Cl が増加する傾向を示した。[P+S] が 10 mEq/l 以上に

高度に増加した例では Cl は高値を示すものから低値を示すものまでみられ, 一定の傾向を示さなかった。

iv) 慢性腎不全末期における Cl の経過 (図 14)

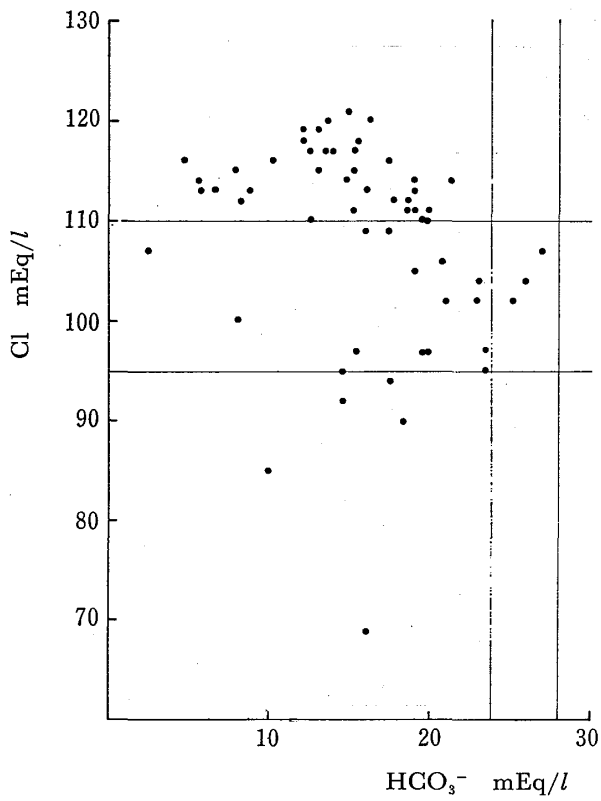
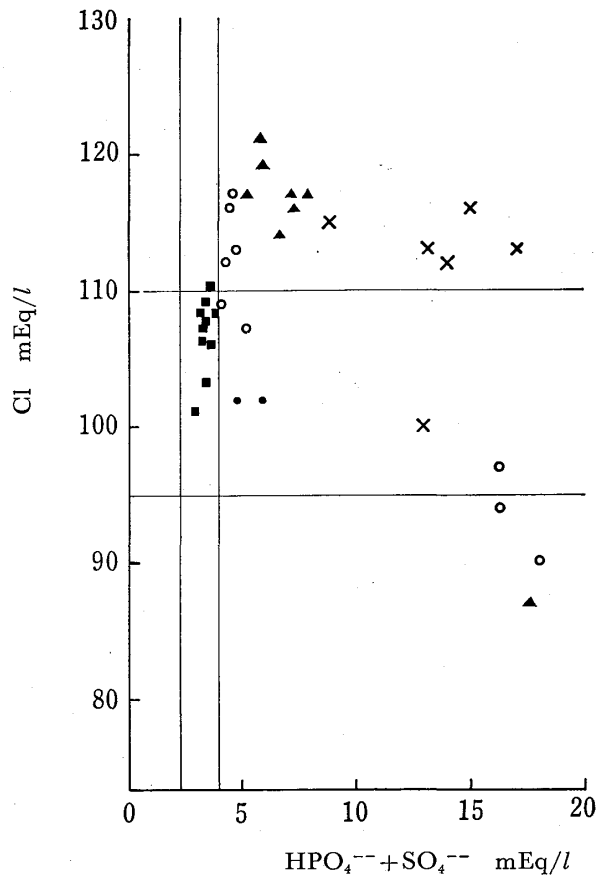


図 12. 慢性腎不全症例における血液 HCO_3^- と Cl^- 濃度



- $\text{HCO}_3^- > 20 \text{ mEq/l}$
- // 15~19
- ▲ // 10~14
- × // < 9
- $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min}$

図 13. 血漿 Cl^- 濃度と $[\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}]$ 濃度

図は死亡直前まで追跡しえた症例に限り Cl^- の経過を示した。8 例中経過のいずれかの点において Cl^- が正常値以下の値を示したのは 3 例のみである。しかしいずれの症例も末期には程度の差はあるが Cl^- の低下が認められた。

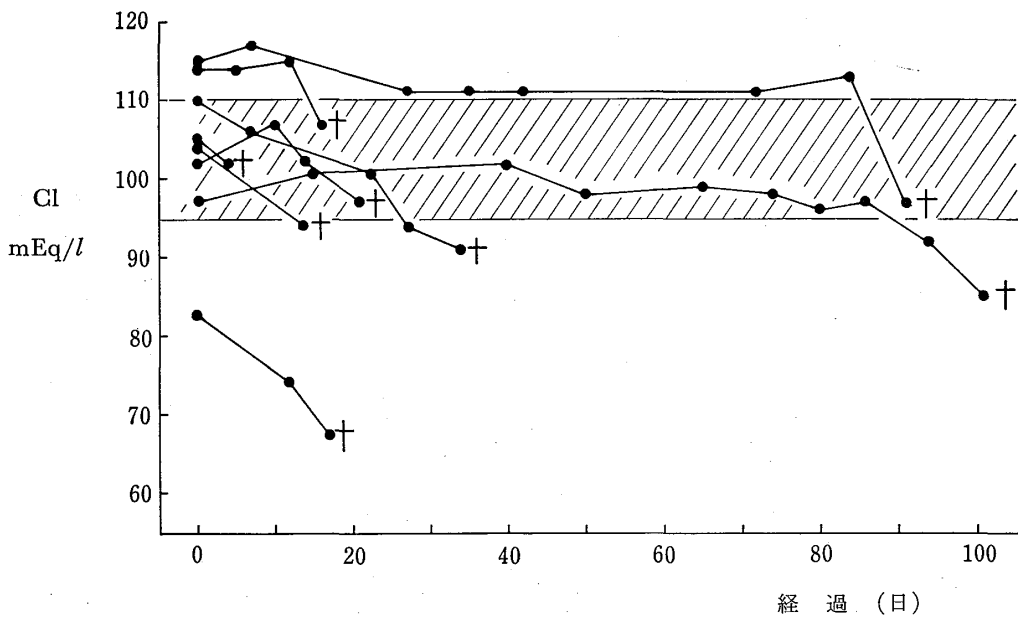


図 14. 死亡直前まで追跡し得た慢性腎不全症例における血漿 Cl^- 濃度の経過

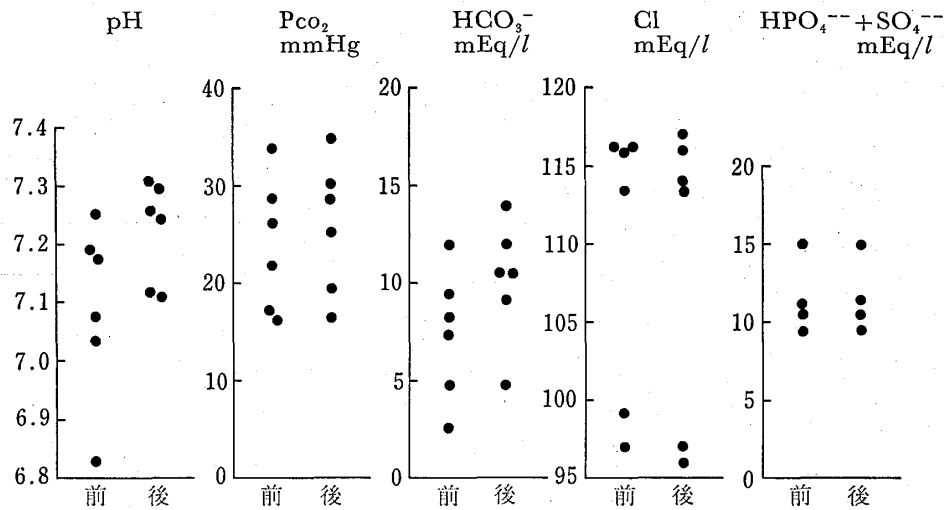


図 15. アルカリ投与による血液電解質の変動

5. 治療による血液酸塩基平衡の変動

i) アルカリ投与 (表 3, 図 15)

表 3 は 2 例の慢性腎不全末期例に 7.5% NaHCO_3^- 液を静脈内投与した際の変動である。重曹投与により pH, HCO_3^- は明らかな上昇を示したが, Pco_2 は不変ないし軽度の上昇にとどまった。[P+S] は不変, Cl もあまり変化しなかった。表 3 ※印の例は 11 時間後にテタニー症状が発現した。

ii) 人工腎臓 (表 4, 図 16)

Kolff 型人工腎臓 6 時間または Kiil 型人工腎臓 8 時間の透析により, pH は著明に上昇正常化し, 終了時にはアルカリ性を示すに至ることも多くみられた。 HCO_3^- も同様に増加したが, Pco_2 はほとんど変らなかった。Cl は正常域に向かう変動を示し, [P+S] は著明に減少した。

表 3. アルカリ投与による血液電解質の変動

氏名	投与量	pH	Pco_2	HCO_3^-	Cl	$\text{PO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}$	
			mmHg	mEq/l		mEq/l	
柿○よ○子 その 1	100	前	7.18	21.6	7.3	116	9.4
		後	7.24	25.0	10.5	117	9.6
柿○よ○子 その 2	60	前	7.19	26.0	9.4	116	11.2
		後	7.26	28.4	12.0	116	11.4
柿○よ○子 その 3	60	前	7.25	28.5	11.9	113	10.3
		後	7.29	30.0	13.9	113	10.5
柿○よ○子 その 4	250	前	7.08	17.0	4.7	116	15.0
		後	7.31	19.0	9.1	114	14.9
村○吉○ その 1	200	前	6.83	16.2	2.5	97	
		後	7.11	16.2	4.8	97	
村○吉○ その 2	80	前	7.03	33.6	8.2	99	
		後	7.11	34.6	10.5	96	

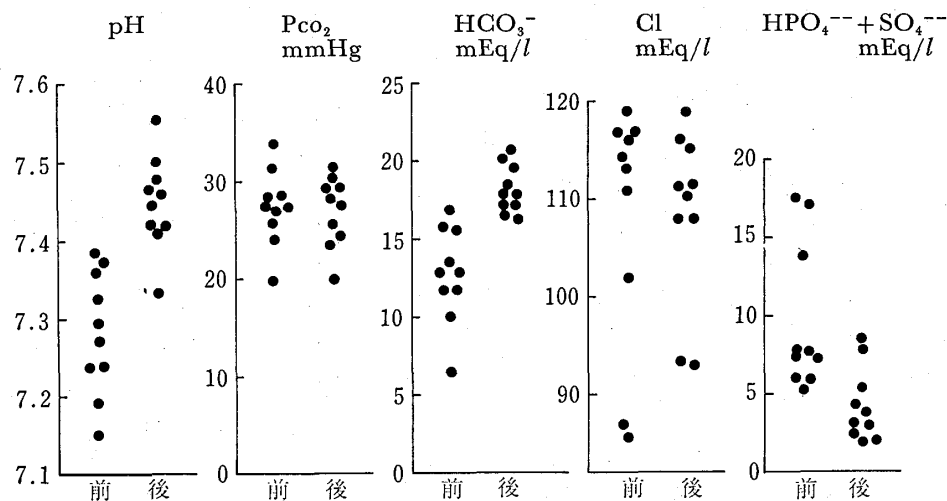


図 16. 人工腎臓による血液電解質の変動

表 4. 人工腎臓による血液電解質の変動

氏名	術式時間		pH	Pco ₂	HCO ₃ ⁻	Cl	PO ₄ ³⁻ +SO ₄ ²⁻
				mmHg	mEq/l	mEq/l	mEq/l
神○国○ その24	Ko.6	前	7.24	31.5	13.4	117	7.2
		後	7.41	30.0	18.3	119	3.0
神○国○ その25	Ko.6	前	7.27	28.5	13.1	117	7.6
		後	7.42	28.2	17.8	116	4.2
鈴○も○え その1	Ko.6	前	7.19	25.9	10.2	116	7.2
		後	7.34	31.7	16.4	112	2.9
鈴○も○え その5	Ko.6	前	7.33	33.8	17.0	111	6.0
		後	7.46	29.5	20.1	116	1.9
佐○栄 その1	Ko. ※6	前	7.36	24.0	13.0	87	17.5
		後	7.47	29.4	20.7	93	7.8
佐○栄 その2	Ko.4.5	前	7.39	27.3	15.8	90	13.7
		後	7.48	24.2	17.7	93	8.5
成○孟 その1	Ko.6	前	7.24	28.5	11.8	119	5.9
		後	7.50	25.7	19.7	108	2.0
成○孟 その2	Ko.6	前	7.30	27.5	12.8	102	5.3
		後	7.46	23.6	16.3	108	2.3
柿○よ○子 その1	Ki 6.5	前	7.15	20.0	6.6	113	17.1
		後	7.56	20.1	17.3	111	5.4
柿○よ○子 その2	Ki 6	前	7.38	27.5	15.5	112	7.8
		後	7.42	27.7	17.4	111	3.8

Ko: Kolff 型人工腎臓装置 Ki: Kiil 型人工腎臓装置
※ 一層のみ使用

6. acidosis と K

i) 慢性腎不全における高K血発現様式 (図 17)

著者のこれまでの検討によれば、慢性腎不全において高K血を認める病態には、二つの代表的様式が存在する。すなわち一見無症状にみえてKが持続的に高値を示すもの(A)と、死亡数日前から急速にKが上昇しはじめるもの(B)である。後者の場合Kは8~9 mEq/l となることもあるが、多くの場合Kの上昇は両者とも7 mEq/l 前後にとどまる。これら二つの群の間で臨床上前に測定できる差は毎日の尿量であり、B群においてはKの上昇と反対に尿量は急速に減少した。

ii) 慢性腎疾患における全体K量 (図 18, 表 5)

慢性腎疾患におけるKeはGFRが10 ml/min以下と高度に低下した3例においてのみ正常の約半分の値を示した。しかしKeがこのように高度に低下していても、Kには著変は認められなかった。なお症例 H, T,

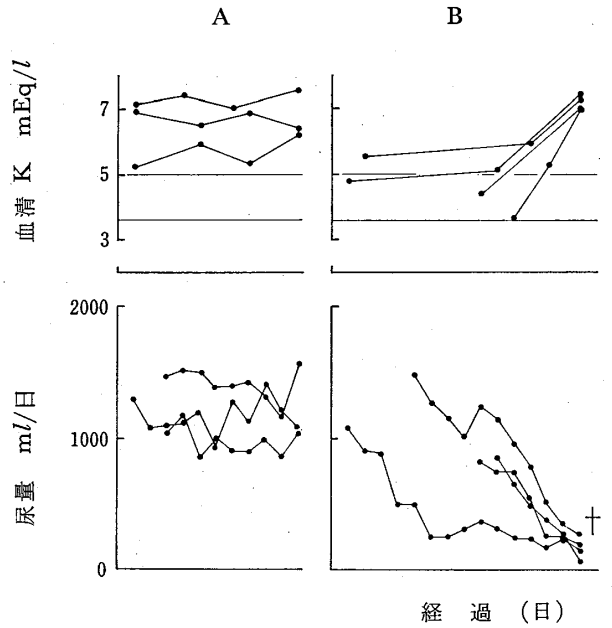


図 17. 慢性腎不全における高K血発現様式

H. K, は前述のB群に属するが、Kは末期には5.7及び5.9 mEq/l まで上昇した。

iii) 高K血に対する薬物の効果 (図 19, 20)

図 19 の No 1~3 例には図 17 における AB 両群がともに存在する。これらの症例に20%ブドウ糖200 ml に regular insulin 16 単位を混じて点滴静注すると、

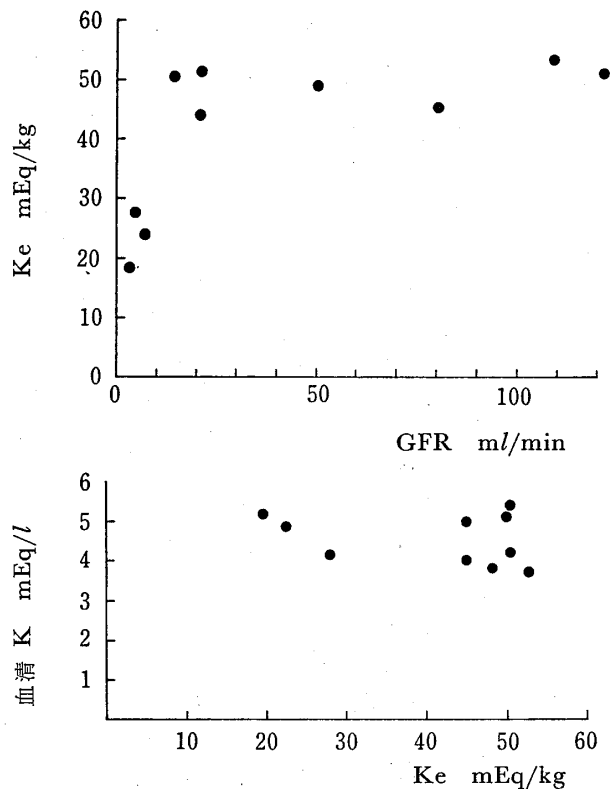


図 18. 慢性腎疾患における全体K量と腎機能および血清K濃度との関係

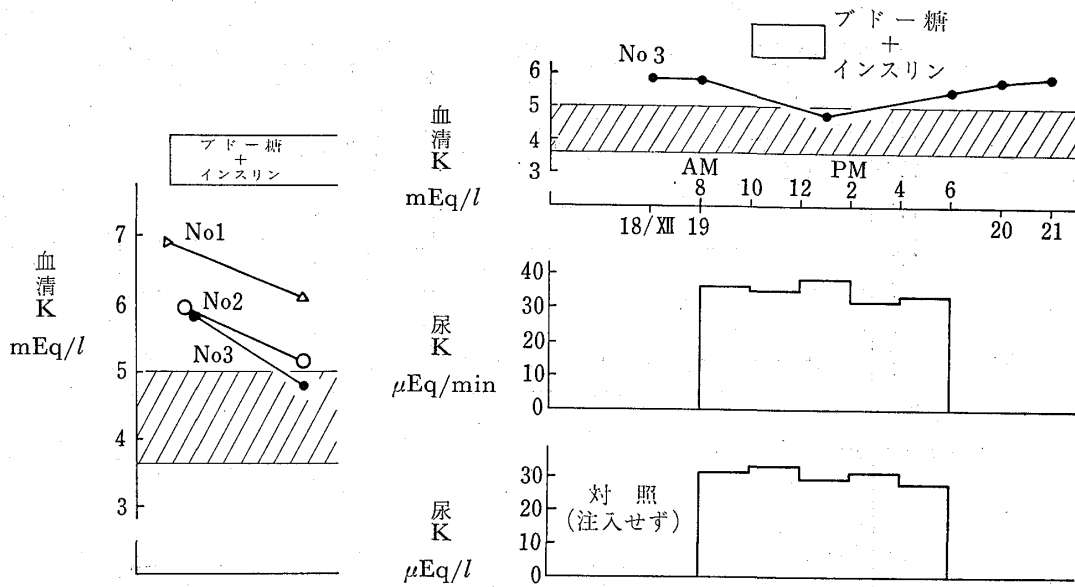


図 19. 高 K 血症に対するブドウ糖+Insulin 液静注の効果

表 5. 腎機能と全体 K 量および血清 K 値

	GFR	血清 K	Ke
	ml/min	mEq/l	mEq/kg
S. I.	107.6	3.8	53.0
H. T.	6.9	4.9	23.7
S. K.	2.3	5.2	19.8
M. F.	122.4	4.2	50.9
S. S.	21.1	5.4	51.3
H. K.	13.6	5.1	50.5
H. K.	2.4	4.2	28.3
H. K.	50.0	3.8	48.6
S. S.	21.0	5.0	44.3
N. S.	80.0	4.0	45.0

村○ 16 才 男
慢性腎不全
GFR 83 ml/min

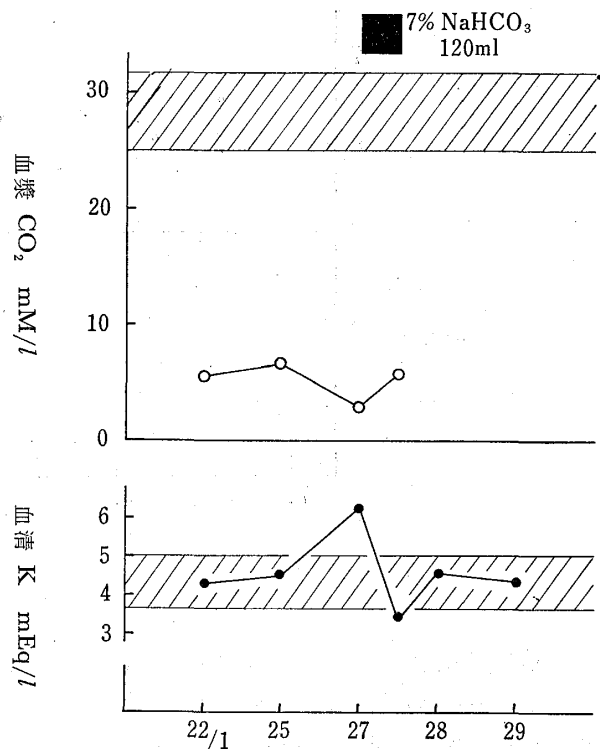


図 20. 高 K 血症に対する重曹投与の効果

K はいずれも約 1 mEq/l 宛低下した。No 3 の例は B 群に属するが、K は注射前 5.9 mEq/l で点滴終了時には 4.7 mEq/l と 1.2 mEq/l だけ低下したが、その後 4 時間で既に上昇を認め 6 時間では元の値に戻っていた。この間 2 時間おきに尿を採取してその中の K を測ったが、この間ほとんど動揺はなく、対照とした前日同時刻の値とも大差は認められなかった。図 20 は B 群に属する症例であるが、重曹液 120 ml の静脈内投与により、K は 6.2 mEq/l から正常値を下まわる 3.3 mEq/l まで低下した。

iv) 塩酸負荷動物実験 (図 21)

健常成犬に塩酸を負荷すると血液 pH および CO₂ 含量がしだいに低下し尿量も増加し始めたが、0.2 N 液負荷犬では血清 K の動きは軽度であった。0.3 N 液負荷犬

においては、尿中 K 排泄量の著明な増加にもかかわらず、血清 K の増加を認めた。

v) 血液 pH と K (図 22)

各種慢性腎疾患症例において pH と K との関連をみ

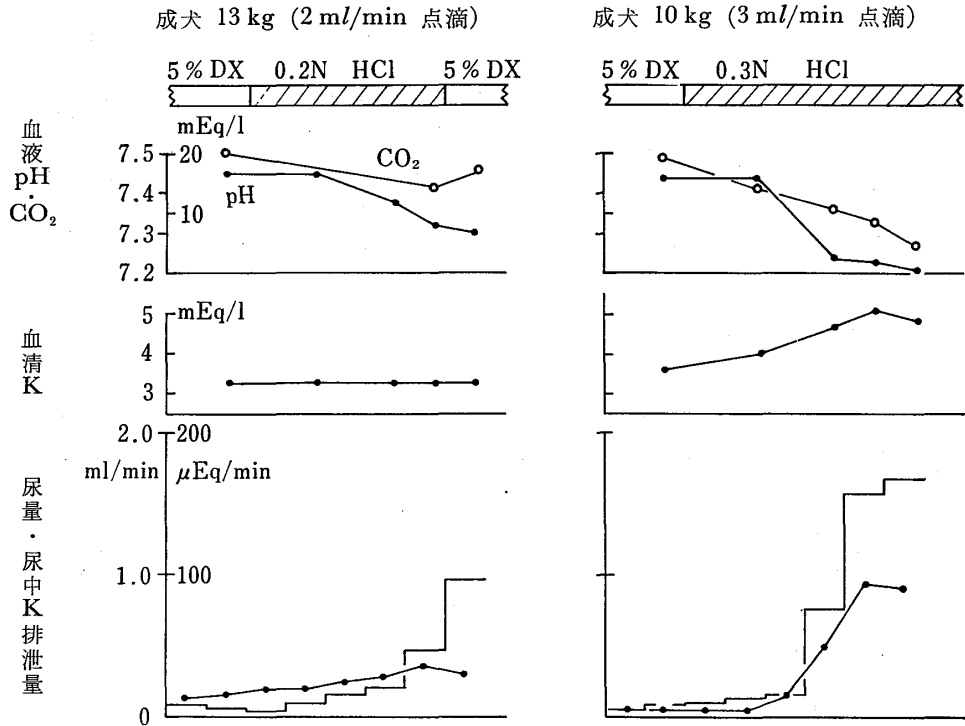


図 21. 健康成犬に塩酸を負荷した際の変動

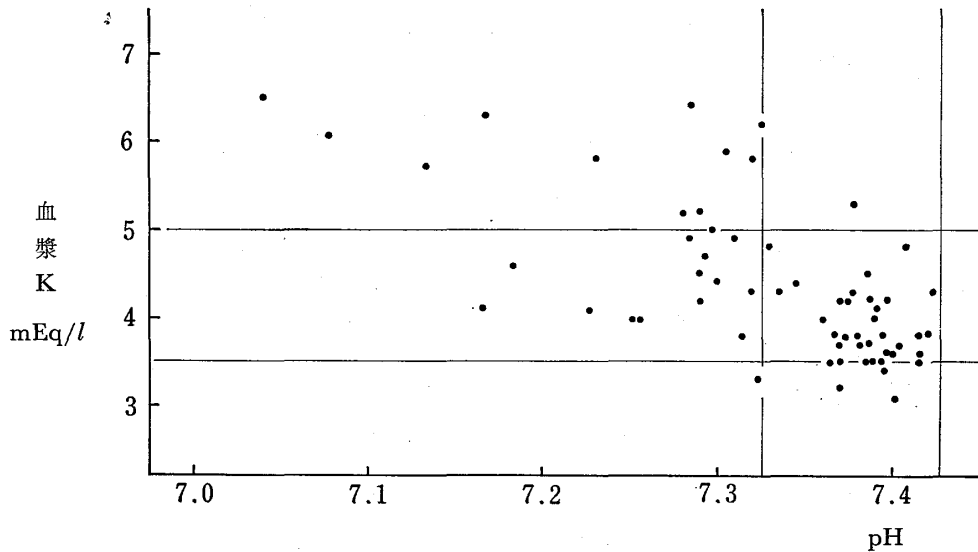


図 22. 血液 pH と血漿 K 濃度

ると、pH が正常域にあるものでは K はほぼ正常値を示したが、pH が 7.3 になると K の上昇が認められた。しかし pH がさらに低値でも K が正常域にあるものも多かったが、pH の高度低下例ではいずれも高 K 血を示した。

IV. 考 案

まず pH, Pco₂ 測定の問題であるが、第一内科の例

は静脈血を用いた。それは腎不全末期の患者に対し動脈を頻回に穿刺するのは困難なためである。静脈血は動脈血に比し pH は 0.03 低く Pco₂ は 6~7 mmHg 高いといわれるが⁴⁾、一方皮膚温を 35°C 15 分間暖めて表在血管血液の動脈血化をはかることにより pH は 0.018、Pco₂ は 3.5 mmHg の差となり⁴⁾、検査前から臥床安静にさせればこの差はさらに小さくなるという⁵⁾⁷⁾。Gambrio⁶⁾ も駆血帯は 5 分までならば静脈血 pH を変化させないと述べている。また pH と Pco₂ から HCO₃⁻

を算出する際には上述の関係からこの差が相殺される。著者の得た正常値は上述の報告に比し少し差が大きかったが、著者は静脈血を用いるのも臨床的に意義があると考えた。

次に体液酸塩基平衡緩衝系について述べる。体液の緩衝系には重炭酸緩衝系・磷酸緩衝系・血色素緩衝系・血漿蛋白緩衝系がある。著者はその中で重炭酸緩衝系のみを対象とした。そしてこれのみでも、かなり臨床と合致した興味ある所見を得た。まず腎機能と重炭酸緩衝系との関係を検討すると pH, P_{CO_2} , HCO_3^- にはっきりとした変動を認めはじめたのは、GFR が正常の 1/4 以下になった時である。これら三者のうちで最初に減少するのは HCO_3^- である。後述の動物実験の際、体液への H^+ の負荷（腎不全では H^+ の増加）は体液 HCO_3^- で中和されて HCO_3^- （実験では CO_2 含量）の減少として認められた。慢性腎不全における特徴ある変化としては衆知のごとく尿細管細胞からの NH_3 分泌の低下がみられるが⁹⁾¹⁰⁾、その結果腎における HCO_3^- の再吸収が減弱し HCO_3^- の減少をきたすといわれる。この HCO_3^- の減少は、CFR は同じ程度の例でも症例により区々であった。このような違いの生ずるのは、患者のそれまでの経過や腎尿細管病変の違いなどに影響されるためと考える。

従来臨床上 pH 低下の指標としては Kussmaul 呼吸しか知り得なかったが、著者の成績ではまだ症状を示さない慢性腎不全例においてもかなりの頻度に pH の低下を示す症例がみられた。この pH の低下は HCO_3^- の減少に比し H_2CO_3 (P_{CO_2}) の低下が少ないためにおこるものであり、呼吸性代償は不十分であることを認めた。この所見は Gamble¹¹⁾、Poppel¹²⁾ の成績を肯定するものである。鶴沢¹³⁾ は慢性腎不全における P_{CO_2} 低下の限界は 11~13.5 mmHg であると報告している。著者はこの P_{CO_2} 値に比し著者がかつて得た CO_2 含量 2.6 mM/l という値は低すぎると感じていたが、今回の成績および表 2 における山○例の pH 6.82 の際の諸数値から、呼吸性代償は不完全ということを知って納得がいった。慢性腎不全における acidosis は患者の「馴れ」もあり、 HCO_3^- が 12 mEq/l 以上の時には無症状のことが多いといわれる。表 2 の山○例や表 1 の村○例は pH 7.2~7.1 の値を半年にわたり続けていながら無症状であった。Schwartz¹⁴⁾ は HCO_3^- が低値を保つ症例をさして“a new steady state”にあると述べているが、腎不全の悪化に介入する因子を防ぎうると、pH についても同じことがいえるのではないかと考える。次に acidosis の成因について考察を加える。陰イオンの中 HCO_3^- , Cl

以外のすべてを R とすると、このうち HPO_4^{--} については教室の佐藤¹⁵⁾ の報告があるので、著者は SO_4^{--} につき検討してみた。まず尿中排泄の面では GFR 高度低下例では尿中 SO_4^{--} 濃度の変動が少なく、尿細管処理能力の低下を認めた。しかし尿中排泄量が少なくても、必ずしも高 SO_4^{--} 血は認められなかった。これは和田¹⁶⁾¹⁷⁾ らが示しているように、食餌の問題が介入してくるからであろう。著者は SO_4^{--} と HPO_4^{--} とを同時に検討してみたところよく似た動きを示したので、R としての動きをみる意図もあり [$HPO_4^{--} + SO_4^{--}$] ($[P+S]$) として扱った。その結果 $[P+S]$ は BUN と高い相関を示した。したがって $[P+S]$ は BUN で類推できるともいえる。なおこの際 pH にかかわりなく HPO_4^{--} 1 mMol を 1.8 mEq/l として換算した。これは人工透析により pH が大きく変わった時にも比較し易いことと、pH による違いは pH 7.0 のとき 1 mMol = 1.62 mEq, pH 7.5 のとき 1 mMol = 1.84 mEq と、たかだか 10% にすぎぬからである。ところで $[P+S]$ と HCO_3^- との関係であるが、著者の成績では慢性腎不全において $[P+S]$ は HCO_3^- の失なわれた量をそのまま埋め合わせているのではなく $[P+S]$ の軽度増加例では一般に HCO_3^- の減少の方がはるかに大であり、一方○印の例のように $[P+S]$ の増加に比し HCO_3^- の減少が少ないものも見られた。これは $[P+S]$ と HCO_3^- とは直接には関係していないことを示唆している。さらに重曹による pH の改善は $[P+S]$ には無関係で HCO_3^- の増加によることも確認した。これらは HPO_4^{--} , SO_4^{--} を慢性腎不全における acidosis の主因とみない Schwartz の説を是認するものである。Schwartz の根拠は¹⁴⁾ ¹⁸⁾ Na_2HPO_4 や Na_2SO_4 を負荷して血中 HPO_4^{--} , SO_4^{--} を腎不全相当まで増加させても acidosis はおこらないこと、および慢性腎不全における低 HCO_3^- 血を正常化させ、再度 HCO_3^- が減じ pH が低下する際にも R に大きな変化がないことなどであった。さらにまた HPO_4^{--} の増加は、酸の排泄にはむしろ有利とさえいわれる¹⁹⁾。一方 Gamble¹¹⁾ は R の増大は HCO_3^- の減少をおこし acidosis の原因になるといっており、その後も $[P+S]$ 増加を acidosis 発現の因子と認める意見も多い^{20), 21), 22)}。この意見の違いは $[P+S]$ が腎における HCO_3^- 再吸収、ひいては血中 HCO_3^- の恢復増加に対しいかなる影響を与えているかにあると考える。著者は Schwartz の説により共感を覚えるのであるが、この問題に関してはさらに追求して検討したい。治療の面として人工腎臓による変動をみると $[P+S]$ の減じた部分は HCO_3^- により占められたようにみえる。人工

腎臓によるこの変化の機序は物理化学的なものであろう。

以上述べてきた問題をさらにすすめると、次には Cl の果たす意義についての追及が必要となる。慢性腎不全末期においては、低 Cl 血症は著明な変化の一つである。しかし従来 Cl の生理的意義は少なく、Cl が大幅に変動しても Na や K のように重大な臨床的危機はおこらないといわれている。著者は Cl の変動を HCO_3^- 、[P+S] の三者から検討してみた。慢性腎不全において Cl が軽度増加の原因は [P+S] 軽度増加例において HCO_3^- 減少の方がより大であるものが多いこと、および慢性腎不全において血清蛋白は減少しているものが多いことである。三上²⁴⁾は慢性腎不全における血清蛋白は $5.9 \pm 0.14 \text{ g/dl}$ であったと報告しており、著者の平均は 6.6 g/dl であり A/G 比も 19 例中 12 例が 1.0 以下であった。血漿 Cl の低下は [P+S] 高度増加に比し HCO_3^- 減少の少ない例でみられたが、著者は Cl が 70 近くまで減少した例の [P+S] はまだ検討していない。Hamburger²⁵⁾ は急性腎不全において SO_4^{--} のみで 44 mEq/l に達したというが、著者の BUN と [P+S] との相関から推測すると、慢性腎不全においては [P+S] はこのような高値をとり得ず、Cl が $70 \sim 80 \text{ mEq/l}$ のときの陽イオンとの差をうめるのは無理である。この Cl 低下の一因として chloride shift, transmineralisation などの細胞膜内外の移動も考慮してみたが、すべてにみられた軽度の Cl 低下はまだしも、極端な低 Cl 血症までもこれで説明することはできない。Cl 低下機序の一部は dilution によるといえるかも知れないが²³⁾、この低 Cl 血の解明には低 Na 血の場合と同じく balance study の必要性を痛感した。最後に K について述べる。図 18 については教室の森²⁶⁾ がすでに発表しており、A のごとき一見安定した患者においては、K を正常に保持するには少なくとも一日 2l の尿量が望ましいといっている。著者の成績では、慢性腎不全の末期には K は正常であっても細胞内 K は減少していた。しかしこのような病態においても、最後にはやはり高 K 血がおこった。ブドー糖+insulin またはアルカリ投与により高 K 血が是正されるのは、K が細胞内に戻されるためである²⁸⁾、²⁹⁾。アルカリ投与の際には軽度の低 K 血さえおこった⁽²⁷⁾。塩酸負荷動物実験では pH の低下とともに高 K 血の発現をみたが、二匹の犬の経過を対比すると、acidosis の程度および尿中排泄量いかに高 K 血発現を左右することが示唆される。このことは pH が明らかに低下していても、K が正常値を示すもののみみられた臨床的事実を説明するものと考えられる。

V. 結 論

慢性腎不全における体液酸塩基平衡につき血液重炭酸緩衝系および血漿 Cl, HPO_4^{--} , SO_4^{--} , K 代謝の面から検討した結果、次の結論を得た。

1. 慢性腎不全においては、まだ呼吸器症状(Kussmaul 呼吸)の認められないうちから pH の低下が認められるものも多い。慢性腎不全における pH の低下は、 HCO_3^- の低下に比し Pco_2 低下が不十分なために発現する。
 2. 血漿 [$\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}$] の増加と HCO_3^- の減少とは、直接には関連していないことを示唆する所見を得た。
 3. 慢性腎不全時にみられる高 Cl 血症は HCO_3^- の減少によることが主因である。血清蛋白の減少もこれを助長する。
- 慢性腎不全において低 Cl 血症がみられる時には HPO_4^{--} , SO_4^{--} の増加は著明であるがそれらの増加には限度があり、Cl の軽度減少例はともかく、高度に減少している場合にはさらに他の因子の検討が必要である。
4. [$\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}$] は BUN と高度の相関があり、また [$\text{HPO}_4^{--} + \text{SO}_4^{--}$] の増加時には HCO_3^- の減少がみられた。したがって acidosis を人工腎臓の大きな目標とするとき、BUN を以て透析開始の指標とすることは有意義である。
 5. 慢性腎不全末期には細胞内 K 量が減じているにもかかわらず、高 K 血がみられる。この血漿 K の増加と pH の低下には密接な関連が認められた。

終わりに臨み、御指導、御校閲を賜った三輪清三教授、ならびに東条静夫講師に深謝するとともに、終始御指導、御協力をいただいた上野正和博士に感謝の意を表します。また加藤繁夫博士をはじめ第五研究室各位に謝意を表します。

(本論文の要旨は第 8, 第 9, 第 10, 第 11 回日本腎臓学会において発表した。)

文 献

- 1) Letonoff, T. V. & T. G. Reinfeld: J. Biol. Chem., 114, 147, 1936.
- 2) Van Slyke, D. D. & Sendroy, J.: J. Biol. Chem., 79, 781, 1928.
- 3) Corsa, L. J. Jr., et al.: J. Clin. Invest., 29, 1280, 1950.

- 4) Andersan, O. S.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 15, suppl. 70, 1963.
- 5) Brooks, D. & Wynn, V.: Lancet, 276, 227, 1959.
- 6) Gambrio, S. R.: Am. J. Clin. Path., 32, 298, 1959.
- 7) Austin, W. H.: Am. H. J., 69, 691, 1965.
- 8) Pitts, R. F.: Physiology of the kidney and body fluid, Year Book Publ., Chicago, 1963.
- 9) Pitts, R. F.: Science, 102, 49, 1945.
- 10) 吉村寿人・藤本守: 最新医学, 19, 3115, 1964.
- 11) Gamble, J. S. (吉利和訳): 水と電解質, 医歯薬出版, 東京, 1957.
- 12) Poppel, J. P. et al.: J. Lab. Clin. Med., 47, 885, 1956.
- 13) 鶴沢毅: 日本内科学会誌, 52, 772, 1963.
- 14) Schwartz, W. B. & A. S. Relman: New Eng. J. Med., 256, 1184, 1957.
- 15) 佐藤文比古: 千葉医学会誌, 35, 1216, 1959.
- 16) 和田正久, ほか: 日本腎臓学会誌, 9, 195, 1967.
- 17) 和田正久, ほか: 同, 10, 76, 1968.
- 18) Schwartz, W. B. et al.: J. Clin. Invest., 38, 39, 1959.
- 19) 高須照夫・小椋陽介: 日本腎臓学会誌, 4, 5, 1964.
- 20) Briggs, A. P. et al.: Metabolism, 10, 749, 1961.
- 21) Elkinton, J. R.: Am. J. Med., 28, 165, 1960.
- 22) Findley, T.: Am. H. J., 66, 142, 1963.
- 23) 和田孝雄: 日本腎臓学会誌, 10, 519, 1968.
- 24) 三上朝芳: 同, 10, 443, 1968.
- 25) Hamburger, J., Clin. Chem., 3, 332, 1959.
- 26) 森博志: 千葉医学会誌, 42, 123, 1966.
- 27) Schwartz, W. B. & A. Polak: J. Chron. Dis., 11, 319, 1960.
- 28) Scribner, B. H. & J. M. Burnell: Metabolism, 5, 468, 1956.
- 29) Burnell, J. M. et al.: J. Clin. Invest., 35, 935, 1956.