透析患者の食塩摂取量 ——血清〔Na⁺〕, 細胞内外液量の変化との関係——

木村 玄次郎 佐谷 誠 小嶋 俊一 長田 次夫 伊藤 敬一

国立循環器病センター内科 (腎臓部門)

(昭和56年11月25日受付)

Key words: kinetic model, interdialysis, sodium intake, prescription, body fluid compartments

〈要旨〉

体液生理学的法則に基づいて、透析間に於ける血清〔Na⁺〕濃度、細胞内外液量の変化を推定した。Na⁺ バランスを崩すことなく、高 Na⁺ 透析の望ましい効果を長期間に渡って維持するには、体重増加量に比し Na⁺ 摂取量を少なく制限すべきである。

Effects of salt intake on serum Na⁺ concentration and body fluid distribution in dialysis patients

Genjiro Kimura, Makoto Satani, Shunichi Kojima, Tsugio Osada, Keiichi Itoh

Division of Nephrology & Dialysis, National Cardiovascular Center

The changes in serum [Na⁺] concentration and transcellular body fluid distribution during interdialysis period were simulated. It may be important to restrict salt intake in patients undergoing high Na⁺ hemodialysis in order to keep the long term effects without positive sodium balance. The combined application of our models for both intradialysis and interdialysis is very useful to draw a whole picture of sodium and water metabolism in dialysis patients.

緒言

ナトリウム濃度の高い透析液を用いた血液透析では、低血圧¹⁾、不均衡症候群^{1,2)}筋肉のケイレン^{1,3)}などの透析中に発現する非生理学的な合併症が軽減することが知られている。その正確なメカニズムは明らかではないが、恐らく高 Na⁺透析によって細胞膜を介する体液の分布が異なってくるためだと考えられている^{1~4)}。最近、我々は体液生理学的法則に基づいて、血液透析終了時の血清〔Na⁺〕濃度及び細胞内除水量を予測するモデルを発表してきた^{5~8)}。このモデルを応用すると、高 Na⁺透析終了時の血清〔Na⁺〕を正常範囲に届め得る最も高い透析液 Na⁺濃度を処方することが可能である。したがって、個々の患者に於いて最も有効かつ安全な高 Na⁺透析を施行する上できわめて有用と考えられる。しかし、次回透析前血清〔Na⁺〕が予測されない限り、透析液 Na⁺濃度を毎回処方する必要がある。透析前血清〔Na⁺〕濃度と無関係に一定した Na⁺濃度の透析液を用いていると、血液透析による Na⁺除去量が減少して Na⁺バランスが正に傾くか、透析膜を介する Na⁺濃度勾配が減少し高 Na⁺透析の効果がもはや得られなくなる可能性がある。

そこで、透析間に於ける血清〔Na⁺〕濃度と細胞内外液分布の変化を推定し、次回透析前血清〔Na⁺〕、細胞内外液量を予測するモデルを考案した。このモデルに基づけば、高 Na⁺透析の効果を長期間持続的に維持し、かつ Na⁺バランスを常に0に保つのに適した Na⁺摂取量を処方することが可能である。

方法

血液透析や血液濾過施行時の血清〔Na⁺〕濃度及び細胞内外液量の変化を推定するモデルについては既に報告して来た^{5~8)}。モデルに基づいた予測値が実測値とよく一致することから、モデルに含まれる仮定が正しいと考え、透析間に適用した。

血液透析 (HD) 間に於ける血清〔Na⁺〕、細胞内外液量の変化を推定するモデルは以下の3つの関係式からなる。第1は体液量に関する質量保存の法則である。HD終了時から次回HD開始時までの総体液量の変化は、正味の水分摂取量 (体重増加量 ΔBW) に等しいから

$$\begin{aligned} ECF(t+\Delta t) + ICF(t+\Delta t) \\ = ECF(t) + ICF(t) + \Delta BW \cdots \cdots (1) \end{aligned}$$

ここに、ECF, ICF は細胞外液量及び細胞内液量である。

時刻 t は HD 終了時、 $t + \Delta t$ は次回 HD 開始時を意味する。 Δt は透析間の期間である。内因性の腎による Na^+ や水の排泄は無視してある。

第2の関係式は細胞外液に存在する有効浸透圧の質量保存の法則である。

$$\begin{aligned} \text{ECF}(t + \Delta t) \times C_E(t + \Delta t) \\ = \text{ECF}(t) \times C_E(t) + k \times L_{\text{Na}^+} \cdots \cdots (2) \end{aligned}$$

ここに、 C_E は細胞外液の有効浸透圧である。細胞外に存在する有効浸透圧物質（主として Na^+ からなると考える）は細胞内に入ることはないから、ナトリウム摂取 (L_{Na^+}) として付加されるだけである。定数 k は NaCl の浸透圧係数で、 Na^+ 摂取量 ($\text{mEq}/\text{透析間}$) を浸透圧活性に変換するためのものである。

第3の関係式は細胞内に存在する有効浸透圧物質の質量保存の法則である。

$$\text{ICF}(t + \Delta t) \times C_I(t + \Delta t) = \text{ICF}(t) \times C_I(t) \cdots \cdots (3)$$

ここに C_I は細胞内有効浸透圧で、細胞膜を介して細胞外液と浸透圧の平衡にあるから、細胞外有効浸透圧と等しいはずである。

$$C_I(t) = C_E(t) \cdots \cdots (4)$$

細胞外有効浸透圧が $C_E(t)$ から $C_E(t + \Delta t)$ に変化すると細胞内外の有効浸透圧が等しくなるまで細胞膜を介して体液の移動が起こり、細胞内液量が変化することになる。細胞外有効浸透圧は主として Na^+ によって規定されと考えると、血清 $[\text{Na}^+]$ との間に、

$$C_E(t) = k \times [\text{Na}^+](t) \cdots \cdots (5)$$

の関係が存在する。

式(1)~(5)を解くと、透析間に於ける HD 終了時から次回 HD 開始時までの血清 Na^+ 濃度の変化 ($\Delta[\text{Na}^+]$)、細胞外液量の変化 (ΔECF)、細胞内液量の変化 (ΔICF) は：

$$\Delta[\text{Na}^+] = \frac{L_{\text{Na}^+} - [\text{Na}^+](t) \times \Delta \text{BW}}{\text{ECF}(t) + \text{ICF}(t) + \Delta \text{BW}} \cdots \cdots (6)$$

$$\begin{aligned} \Delta \text{ECF} = \\ \frac{[\text{Na}^+](t) \times \Delta \text{BW} \times \text{ECF}(t) + L_{\text{Na}^+} \times \{\text{ICF}(t) + \Delta \text{BW}\}}{[\text{Na}^+](t) \times \{\text{ECF}(t) + \text{ICF}(t)\} + L_{\text{Na}^+}} \cdots \cdots (7) \end{aligned}$$

$$\Delta \text{ICF} = \frac{\{[\text{Na}^+](t) \times \Delta \text{BW} - L_{\text{Na}^+}\} \times \text{ICF}(t)}{[\text{Na}^+](t) \times \{\text{ECF}(t) + \text{ICF}(t)\} + L_{\text{Na}^+}} \cdots \cdots (8)$$

で表わされる。従って、HD 終了時の血清 $[\text{Na}^+](t)$ 、 $\text{ECF}(t)$ 、 $\text{ICF}(t)$ 及び透析間に於ける体重増加量 ΔBW 、 NaCl 摂取量 L_{Na^+} が与えられれば、上記の変化を簡単に計算することが可能である。コンピューター (9845 T, 横河ヒューレットパッカード) を用いて結果を ΔBW の関数としてグラフ表示し、これらのグラフに与える L_{Na^+} 、 $[\text{Na}^+](t)$ 、 $\text{ECF}(t)$ 、 $\text{ICF}(t)$ の影響についても考察した。

結果

血液浄化療法を受けている患者の透析間に於ける血清 $[\text{Na}^+]$ 及び細胞内外体液分布の変化を体重増加量の関数として表現することを試みた。透析間に於ける体重増加量 ΔBW は、HD 終了時から次回 HD 開始時までの血清 Na^+ 濃度の変化 ($\Delta[\text{Na}^+]$) と負の非直相関にあり (図1)、細胞外液の変化 (ΔECF) や細胞内液の変化 (ΔICF) とは正の直相関にある (図2)。図1, 2のy切片は、もし水分を摂取せず ($\Delta \text{BW} = 0$)、透析間に於ける全 NaCl 摂取量を完了した場合、どの程度 $[\text{Na}^+]$ が上昇し (図1)、どの程度細胞内から細胞外へ体液移動が起こる (図2) かを定量的に示している。このような仮想状態では血清 $[\text{Na}^+]$ が上昇して細胞内から細胞外へ体液移動が起こるため、細胞内液量は減少、細胞外液量は増

図1 透析間体重増加と血清 $[\text{Na}^+]$ 濃度

横軸は透析間に於ける正味の飲水量（体重増加量 ΔBW ）、縦軸は HD 終了時から次回 HD 開始時までの血清 Na^+ 濃度の変化 $\Delta[\text{Na}^+]$ である。一定量の Na^+ を摂取し、飲水量のみが変化する場合を仮定してある。経時変化でないことに注意してもらいたい。

図2 透析間体重増加と体液分布

透析間に於ける体液増加が細胞内外いずれで起こっているかを示す。横軸は図1と同じ、縦軸の上方には細胞外液の増加 (ΔECF) を、下方には細胞内液の増加量 (ΔICF) をとってある。

加する。飲水量が増加し、透析間体重増加量が大きくなればなる程、透析間に於ける血清 $[\text{Na}^+]$ の上昇が図1のY切片より小さくなり、遂には負となって透析間に血清 $[\text{Na}^+]$ が低下することになる。このとき、体液は細胞内外両者に分配され、細胞内外液量共に図2のY切片より増加する。このように、透析間に於いて、細胞外液量はHD終了時より常に増加しているのに対し、細胞内液量は体重増加量によってはHD終了時より減少していることもある。増加していることもある。

NaCl 摂取量が多い場合、図1, 2の傾きに有意な変化を与えることなくY切片が増大し、血清 $[\text{Na}^+]$ は上昇、細胞内から細胞外への体液移動を促進する。HD終了時血清 $[\text{Na}^+]$ の絶対値が変化しても図1, 2のグラフに与える影響は無視し得る程でしかない。HD終了時の総体液量が大きい患者では、図1のX切片を中心として回転し傾きが小さくなる。その結果、Y切片は小さくなり、水分を摂取しないで NaCl 摂取量を完了した状態に於ける血清 $[\text{Na}^+]$ の上昇が軽度で留まる。この場合、総体液量が $\pm 10 \text{ l}$ 異なっても、血清 $[\text{Na}^+]$ の変化は通常 0.5 mEq/l 以内である。HD終了時の総体液量が細胞膜を介する体液分布に与える影響は無視し得る程度である。総体液量が一定である限り、HD終了時の細胞内外液量の比率が変化しても、血清 $[\text{Na}^+]$ の変化は全く同じであり、細胞膜を介する体液分布に与える影響も無視し得る程でしかない。透析間の血清 $[\text{Na}^+]$ 濃度、細胞内外体液分布に与える様々な要因の影響については表1に要約した。

パラメーター	$\Delta[\text{Na}^+]$	ΔICF
Na^+ 摂取量	$\uparrow$	$\uparrow$
血清 $[\text{Na}^+]$	N	N
総 体 液 量	—	N
細胞内外液量の比	O	N

(図1) (図2)

表1 透析間の血清 $[\text{Na}^+]$ 、体液分布に影響を与える因子

それぞれの因子が増加した場合、図1, 2のグラフ上で、どのような変化が出現するかを示している。“O”, “N”はそれぞれ理論的に変化が全くない、あっても無視し得ることを示す。“ $\uparrow$ ”は曲線が上方へ平行移動することを、“—”は傾きが小さくなることを意味する。

以上のように、透析間に於けるHD終了時から次回HD開始時までの血清 $[\text{Na}^+]$ や細胞膜を介する体液分布の変化は、主として NaCl と水分摂取量の両者によって決定されている。式(6)と(8)に基づく、透析間に於ける Na^+ 摂取量(mEq)と正味の水分摂取量(l)との比がHD

終了時血清 $[\text{Na}^+]$ (mEq/l)に等しいとき、血清 $[\text{Na}^+]$ は変化せず、細胞膜を介して体液移動も起こらないことが理解される。 Na^+ 摂取量と水分摂取量の比が、この比より大きい場合、透析間に血清 $[\text{Na}^+]$ は上昇し細胞内から細胞外への体液移動が起こる。その結果、細胞外液量のみ増加し、細胞内液量は減少する。一方、正味の水分摂取量(体重増加量)が Na^+ 摂取量に比し多い場合、体液は細胞内外両者に分配される。

考案

体液生理学的法則に基づいた考察から、透析間に於ける血清 $[\text{Na}^+]$ 濃度の変化及び細胞膜を介する体液分布は主として Na^+ 摂取量と体重増加量(正味の水分摂取量)によって決定されていることが明らかである。 Na^+ 摂取量と体重増加量の比がHD終了時血清 $[\text{Na}^+]$ に等しい場合、透析間に血清 $[\text{Na}^+]$ の変化や細胞膜を介する体液移動が起こらない。 Na^+ 摂取量が正味の水分摂取量に比し多い場合、透析間に血清 $[\text{Na}^+]$ は上昇し、細胞内から細胞外へ体液が移動する。その結果、細胞内液量は減少、細胞外液量は増大する。この状態では、細胞外液量のみが増大している。一方、正味の水分摂取量が Na^+ 摂取量に比し多い場合、血清 $[\text{Na}^+]$ はHD終了時よりも低下し、体液は細胞内外両者に分布する。このように、たとえ体重増加量が同じであっても、細胞外液量は Na^+ 摂取量の多い患者の方が増大していることに注目したい。

定常状態にある慢性透析患者では、透析中と透析間とで血清 $[\text{Na}^+]$ 及び細胞内液量の変化が互いに反対で、その大きさは等しいはずである。通常の血液透析を受けている患者では、透析液 Na^+ 濃度が血清レベルより低いため、血液透析によって血清 $[\text{Na}^+]$ は低下し、細胞外から細胞内へ体液が移動している⁴⁾から、透析間には血清 $[\text{Na}^+]$ が上昇、細胞内から細胞外へ体液が移動していると予想される。したがって、このような患者では正味の水分摂取量に比し、 Na^+ を多く摂取していると考えることができる。例えば、透析間に14, 28gの食塩を摂取している患者の体重増加は、それぞれ1.6, 3.2kg以下でなければならない。

最近、高 Na^+ 透析では透析中に起こる低血圧¹⁾、不均衡症候群^{1,2)}などの非生理的な症状が軽減することが明らかになってきた。そのメカニズムは今なお明らかではないが、恐らく細胞膜を介する体液分布が異なるためであろうと考えられている¹⁻⁴⁾。高 Na^+ 透析では透析中、血清 $[\text{Na}^+]$ が上昇し、細胞内から細胞外へ体液が移動する。この細胞内除水によって細胞外液ひいては循環血漿量の急激な減少が抑制され、低血圧が軽減するものと考えられている。細胞内除水はまたurea reverse effectに基づく脳浮腫・脳圧亢進を抑制し、不均衡症候群とも軽減す

ると想像されている⁶⁾。

しかし、高 Na^+ 透析の長期効果については疑問点も残されている。高 Na^+ 透析を長期間受けている患者では、極端なことを考えれば2種類の危険性を秘めている。もし、高 Na^+ 透析をくり返し施行していると透析前血清 $[\text{Na}^+]$ が透析液 Na^+ のレベルに向かって徐々に上昇するとすれば、再度、透析液 Na^+ 濃度をさらに高いレベルに上げない限り低血圧や不均衡症候群を予防する効果が得られなくなる可能性がある。一方、もし透析前血清 $[\text{Na}^+]$ が常に元のレベルに戻るとすれば、 Na^+ バランスが正に傾いて行く危険性がある。我々のモデルは、これらの疑問に明解な解答を与えてくれる。高 Na^+ 透析の望ましい効果を長期間に渡って持続させ、かつ Na^+ バランスを維持するには、 Na^+ 摂取量に比し、正味の水分摂取量が多くなるようにしなければならないと云うことである。これには、 Na^+ 摂取量を少なくするか、水分摂取量を多くするか、のいずれかが考えられる。いずれの場合でも、高 Na^+ 透析によって HD 終了時には上昇していた血清 $[\text{Na}^+]$ が次回 HD 開始時には再び元のレベルまで低下し、透析膜を介して存在する透析液と血清との間の Na^+ 濃度勾配を一定に維持することができる。したがって、高 Na^+ 透析を施行すると、細胞内から細胞外へ体液が移動し、常に前述した望ましい効果を期待することができる。 Na^+ バランスについても一定に維持することが可能である。血液透析による Na^+ 除去量は拡散による成分と限外濾過による成分とに分けて考えると理解しやすい(図3)。高 Na^+ 透析のように透析膜を介する Na^+ 濃度勾配が増大すると、拡散による Na^+ 除去量は減少し、 Na^+ はむしろ付加されることになる。したがって拡散による Na^+ 除去量が減少した分だけ Na^+ 摂取量を減らすか、そうでなければ水分摂取量を多くして、限外濾過に基づいた Na^+ 除去量をその分だけ増加させる必要がある。このように、 Na^+ 摂取量を減少させるか、 Na^+ 摂取量をそのままにして水分摂取量を増加させることによって、高 Na^+ 透析下でも Na^+ バランスを長期に渡って維持することが可能である。通常の血液透析を受けていたときの習慣に従って、水分摂取量に比し Na^+ 摂取量が多いままであると、透析前血清 $[\text{Na}^+]$ が上昇したり、 Na^+ バランスが正に傾くことが予想される。高 Na^+ 透析終了時の細胞外液量は低 Na^+ 透析終了時に比し増加している⁴⁾ から、 Na^+ 摂取量を制限し、細胞外液を余り増大させないような努力が必要と考えられる。通常の低 Na^+ 透析では、むしろ Na^+ 欠乏状態が引き起こされていたと考えられる⁹⁾ が、高 Na^+ 透析後には正常化しているはずである。以上より、高 Na^+ 透析を長期間受けている患者に、 Na^+ 制限を加えることは正当な治療法と考えられる。

二重盲検交叉試験に基づいて、高 Na^+ 透析後に水分摂取量は変化せず Na^+ 摂取量が減少した¹⁾と云う報告があるのは興味深い。事実とすれば、高 Na^+ 透析後には体内の Na^+ 含量が正常化し、そのため、salt appetite (ナトリウム欲) が低下したものと考えられる。 Na^+ 摂取量は変化せず、口渴 thirst (水分欲) が刺激され水分摂取量が増加したと云う報告も多い^{3,10)}。実際には、両者が同時に起こり、 Na^+ 摂取量は減少、水分摂取量は増加しているのではないかと考えられる。いずれにせよ、 Na^+ バランスを崩すことなく高 Na^+ 透析の望ましい効果を長期間に渡って持続させるには、正味の水分摂取量に比し Na^+ 摂取量を少なく制限することが重要と考えられる。高 Na^+ 透析を効果的に、かつ安全に施行するには、個々の患者で透析液 Na^+ 濃度を処方することが望ましいと考えられている。少なくとも、それぞれの施設で透析条件に応じて透析液 Na^+ 濃度を調整することが必要であろうと思われる。これに加えて、前述したように透析間に於ける Na^+ 摂取量を処方(制限)し、HD 前血清 $[\text{Na}^+]$ 濃度及び細胞内外液量を可及的一定化させる努力も重要と考えられる(図4)。処方透析によって HD 終了時を制御し、かつ摂取量を処方することによって HD 開始時を制御することにより、透析中、透析間を合わせて時間的に平均した値を望ましい値に保つことが可能である。恐らく、HD 開始時の血清 $[\text{Na}^+]$ 濃度は正常下限の 136 mEq/l 程度が適当ではなかろうか。これによって、透析

図3 透析液 Na^+ 濃度と体内 Na^+ 含量

横軸は透析膜を介する Na^+ の濃度勾配 ΔDNa^+ で、透析液と HD 前血清との差。縦軸は HD による体内 Na^+ 含量の変化 ΔQNa^+ である、限外濾過量 QF が 0 のとき、拡散によって QNa^+ がどのような影響を受けるかを示している。HD 前血清 $[\text{Na}^+]$ より約 4 mEq/l 以上高い Na^+ 濃度の透析液を用いると、拡散によって体内に Na^+ が付加され、それ以下では拡散によって Na^+ 除去が起こる。限外濾過が ΔQNa^+ に与える影響は大きく、直線をほぼ下方に平行移動させて Na^+ 除去量を増大させる。

図4 処方透析—処方摂取モデル

長期効果から見た場合、透析間についての考慮が必須である。血清 $[\text{Na}^+]$ 、体内 Na^+ 含量、細胞内外液量についてもこのことは明らかである。透析中、透析間を合わせて時間的に平均した値を目標に近づけるべき努力が大切ではなかろうか。

膜を介する Na^+ の濃度勾配を最大に確保できると共に、透析経過中、血清 $[\text{Na}^+]$ が正常上限の 145 mEq/l に向かって最大限に上昇し、尿素に基づく浸透圧の低下を大部分代償することが可能と考えられる。

摂取量を処方しても、その通り正確に実行できるかは別問題である。透析療法では、HD 終了時をほぼ予測通りに制御できるのとは対照的である。しかし、透析療法を長期効果の面から見た場合、時間的比重の重い透析間をコントロールすることが必須である。モデルに基づいて望ましい摂取量を算出して処方し、一方、モデルによって実際の摂取量を推定し、両者が一致するまで根気よく栄養指導していくことが大切と考えられる。この意味でも我々のモデルが活用されることを期待したい。

結論

既に報告した血液透析及び血液濾過施行中に於ける血清 $[\text{Na}^+]$ 、細胞内外液量の変化を推定する生物学的モデルと今回の透析間モデルを合わせると、透析患者の水・ Na^+ 代謝を理解する上で有用である。高 Na^+ 透析は透析液 Na^+ 濃度だけでなく、透析間 Na^+ 摂取量も処方されて初めて、長期に渡って有効かつ安全に施行し得ると考えられる。

文献

- 1) Ogden, D.A. : A double blind crossover compar-

ison of high and low sodium dialysis Proc. Dial. Transpl. Forum 8 : 157-165, 1978.

- 2) Port, F.K., Johnson, W.J. & Klass, D.W. : Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. Kidney Intern. 3 : 327-333, 1973.
- 3) Stewart, W.K., Fleming, L.W. & Manuel, M.A. : Benefits obtained by the use of high sodium dialysate during maintenance haemodialysis. Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 9 : 111-118, 1972.
- 4) Van Stone, J.C., Bauer J. & Carey, J. : The effect of dialysate sodium concentration on body fluid distribution during hemodialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 26 : 383-386, 1980.
- 5) 木村玄次郎, 黒田一明, 小嶋俊一, 佐谷誠, 入江章子, 葛野公明, 久城英人, 児玉順三 : 血液濾過施行時の細胞膜を介する物質動態。人工透析研究会誌 13 : 531-538, 1980.
- 6) Kimura, G., Satani, M., Kojima S., Kuroda K., Itoh, K. & Ikeda, M. : A computerized model to analyze transcellular fluid shift during hemofiltration. Artif. Organs 6 : 31-36, 1982.
- 7) 木村玄次郎, 佐谷誠, 黒田一明, 小嶋俊一, 伊藤敬一 : 高 Na^+ 透析の処方理論。膜 6 : 419-426, 1981.
- 8) Kimura, G., Van Stone, J.C., Bauer, J.H. & Keshaviah, P.R. : Individualized prescription of dialysate sodium concentrations based on computer modeling. (in preparation).
- 9) Gotch, F.A., Lam, M.A., Prowitt, M. & Keen, M. : Preliminary clinical results with sodium-volume modeling of hemodialysis therapy. Proc. Dial. Transpl. Forum (in press).
- 10) Redaelli, B., Sforzini, S., Bonoldi, G., Dadone, C., Di Filippo, F., Filoramo, F., Limido, D., Mimmo, R., Pincella, G. & Vigano M.R. : Hemodialysis with 《adequate》 sodium concentration in dialysate. Intern. J. Artif. Organs 2 : 133-140, 1979.