シンポジウム 慢性腎不全 対策の現状と将来

2. 機能と代謝面よりの対策 (5) 体液homeostasis

慶応義塾大学医学部内科 加藤暎一 和田孝雄

緒 言

慢性腎不全をめぐる医学の進歩は、実に目覚ましいものがある。冒頭に荒川教授が述べられた如く、現状の正しい把握にはその変遷を知ることは重要な手段である。著者の一人加藤はたまたま16年前の昭和45年福岡で開かれた本学会の「疾患とhomeostasis」と題するシンポジウムの中でも、「体液とhomeostasis」の頃を担当したり、当時は透析療法は未だ黎明期であり、このことは逆に今日では難しい自然経過を観察することが出来た。

慢性腎不全の進行と体液homeostasisの乱れ

慢性腎疾患の進行過程は一口にいうなら機能ネフロン数の減少であり、残存ネフロンで代償し切れなくなると体液homeostasisが乱れ、種々なる生化学的異常が生じてくる。しかしそれぞれの物質において調節系の発達の場合により、その異常の出現するGFRのレベルは異なる(図1)。殆ど無調節で機能ネフロン数の減少を示す物質ではAのカーブ(例えばクレアチニン)となる。体液

homeostasisの要めである電解質に関しては必ず何等かの調節系が存し、残余窒素の上昇より遅れて部分調節でBのカーブをとるもの(例えば PO_4^{3-} , H^+)、これと関連してB'のカーブ(例えば Ca^{++})をとるものがあり、この PO_4^{3-} と Ca^{++} に関しては小椋が既に詳細に論じられた。

保存療法で不幸な結果に終った症例ですら、その直前迄細胞内外の主な腸イオン Na^+ , K^+ に関してはCのはほぼ完全調節で血清レベルは維持され、むしろ治療によるiatrogenicな異常の方が目についた。例えば低Ca血症とacidosisに注目し、これを是正せんと炭酸カルシウムを投与する場合、GFR 20~30ml/minの例ですら2~3g/日の投与では正常化の動きが認められるが、5g/日では揺れが大きく時にCa, Pは正常範囲を逸脱し、 HCO_3^- や腎機能にも悪影響を与える例があつた。病変の進行と共に、負荷に対してのみでなく、制限に対しても体液homeostasis維持の調節系の機能が狭つていくことが分かる。

障害腎での体液homeostasis維持の努力

今GFRの減少にも拘らずNa, Kバランスが保たれている場合を想定してみると、表1のうちに各GFR ml/minに対しGFR l/日、 H_2O 過剰量mEq/日が算出される。普通食の食塩約15g/日(250mEq/日)、腎不全例に頻々指示される減塩食の食塩約5g/日(85mEq/日)で、それぞれバランスを保つ場合には排泄Na量の H_2O 過剰に対する% (FeNa)は表のようになり、図2に示されるように摂取Na量の変動(普通食⇔減塩食)に対し、腎不全腎では尿細管の再吸収を大きく変動させなければならな

図1. 慢性進行性腎疾患のさいの血中濃度の推移

Symposium on strategy of chronic renal failure. Present and future. 2. Pathophysiology and metabolic abnormalities. (5) Body fluid homeostasis.

Eiichi KATO and Takao WADA, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo

表1. GFRの減少時にもNa, K. バランスを保つには

GFR/日	144L/日 (100ml/min.)	14.4L/日 (10ml/min.)	7.2L/日 (5ml/min.)
濾過Na量 (mEq/日)	21,000	2,100	1,050
FeNa { 摂取量250mEq (NaCl約15g/日)	1.2%	12%	24%
	摂取量85mEq (NaCl約5g/日)	0.4%	4%
濾過K量 (mEq/日)	576	57	28
FeK (摂取量60mEq/日)	10%	100%	200%

図2. NaCl摂取量変動時の濾過Naの排泄率(%)とGFRの関係

い。

一方Kに関しては、障害腎では濾過量の2倍にも当る排泄量，すなわち分泌を著しく増加させなければならない。通常濾過Kは殆ど近位尿細管で，残りが遠位尿細管近位部で再吸収される。排泄されるKはより遠位部に転送されたNa量に応じ， K^+ と H^+ が競合してNaと交換分泌されたものが主と考えられているから，KバランスがNaバランスあるいは体液のpHに依存性であること，したがってNaよりKの異常の方が早期に起こり易いことが理解されよう。

腎不全腎でも適応の努力は行なわれている

腎不全の進行と共に多くの例で食塩3~5g/日でバランスが維持されるといわれるが，確かに腎の濃縮・希釈力と溶質排泄能をもとに作図すると図3のように，輸液実施に当って正常人（斜線部分）に比べ安全域が極めて狭く，組成，量に関してきめ細い配慮が必要となる²⁾。

しかし病腎の調節機構に関してtrade off theoryあるいはadaptive nephronなど一つの考えを持つBricker³⁾一派は，透析直前のGFR 10~15ml/minの例でも食塩の段階的負荷，制限(10~1gの範

図3. 水・電解質欠乏のない場合の安全限界（斜線）慢性腎不全の場合（太線）

表2. 慢性腎不全時水, Na, K異常と対策

Na	1. 浮腫, 高血圧	Na制限 ループ利尿薬
	2. 循環血漿量不足	Na制限緩和
水	1. Hyponatremia (溢水)	水摂取又は低張液注入制限 ループ利尿薬と喪失Na補充 (重症例)
	2. Hypernatremia (脱水)	水制限緩和, 低張液注入
K	1. Hyperkalemia	経口的K摂取制限 イオン交換樹脂 Na制限緩和, ループ利尿薬 K節約性利尿薬中止 透析
	2. Hypokalemia	利尿薬中止 Kの注意深い補充

囲内で) に対して勿論正常人より緩徐に，しかも時間をかけるならGFRの変動なしに，バランスを保ち得ることを示した。このことはGFR減少時にも尿細管をめぐって，ゆつくりではあるが正常人と同様のphysical, humoralの適応が起こり，バランス維持の努力が行なわれていることが理解される。

上述の事実をふまえて，透析前の保存療法の経過中に水，Na，Kバランスが崩れた場合の対策を要約すると表2のようになる。

透析例での体液homeostasisの変遷

腎不全がさらに進行しhomeostasisの乱れが高度になつても，殆どの例が適切な透析療法の導入により，患者は正常とは異なつた内部環境下でも

一応homeostasisを維持し社会復帰が可能となつた。約 8 年前の透析例の検討では各種の parameter がなお可成り正常よりの逸脱が認められ、とくに完全社会復帰例にその傾向が強かつた。当院最近 5 年間の完全社会復帰 50 例では、週 2 回の透析にも拘らず透析器機、手技の進歩、患者の啓蒙などの総合的成果として、血清電解質は N 系に比べ透析前後の変動の幅が極めて狭くなっている。

新しい手技によるデータ解析

透析症例を各個に血液検査データを長期に観察すると、可成り複雑な動きをしている。この動きが homeostasis 維持機構によつて惹起されているか否かを調べるために、複雑な曲線をスペクトルに分解して解析を行なうわけであるが、生体内ではフィードバック機構が働いているために、従来のスペクトル解析法ではうまくいかない。文部省統計数理研究所の赤池博士が考案した自己回帰モデルを用いる方式を採用した⁴⁾。

細い点は省略するが(表 3)、この方法により得られる知見の中心となるのは、パワー寄与率(ある変数の変動が他の変数の変動によつてどの程度説明されるか)という概念である。

透析患者の血清重炭酸の変動つまり代謝性アシドーシスの程度の変動が、どのような因子の変動によつてもたらされるかをパワー寄与率を用いて示してみる。各症例の検査データをスペクトルに

図 4. 透析患者の血漿 HCO_3^- 変動に寄与する諸因子

図 5. 透析患者の血圧変動に寄与する諸因子

表 3. ホメオスタシスとスペクトル解析

1. 原理: 複雑な曲線をスペクトルに分解して解析を行なう。

2. フィードバック系への適用 (赤池による方法)。

- 自己回帰モデルの係数を最小自乗法により決定する。
- 残差部分を算出する。
- これらのフーリエ変換からパワー寄与率を求める。

$$\hat{x}_i(s) = \sum_{m=1}^M \sum_{j=1}^k a_{ij}(m) x_j(s-m) + \epsilon_i(s) \quad (i=1, 2, \dots, k)$$

図 6. 諸因子のインパルスが血圧に及ぼす反応

表4. 体液homeostasisに関する考え方の今昔

(左) 16年前		(右) 今 回 (1986年)	
総	括	結	論
1.	Homeostasisはdynamic equilibrium 両方向の調節が備わる 各因子の調節機構は密接に関連	1.	透析患者は健常人とは異なつた内部環境下にあるが、 そのホメオスターシス維持機構の本質は健常人のそれ と同じである。
2.	疾患で調節の幅は狭くなる shiftには不都合で是正すべきものと resetting or new steady stateもある	2.	ホメオスターシスという抽象的概念を制御理論の立 場からみなおすことによつて、より具体的なものとし て把握することが可能となつた。
3.	主役のshiftを先づは正 全く正常迄は急速に戻さない 生体の復元力が動き出すレベル迄	3.	自己回帰モデルを用いたスペクトル解析法により、今 後腎不全患者や腎移植患者の病態を解析したり、予測 したりすることが、比較的容易に可能になると思われ る。
4.	治療の対象は患者で、血清化学ではない 症例々々で考慮が必要		

分解すると、様々な周波数のsine-curveが生ずるが、図4のように0.1cycle/weekの周波数の附近では、重炭酸の変動の少なくとも65%はいろいろな代謝因子の変動によつてひき起こされていることが分かる。とくに透析患者ではClやKなどの電解質よりは、むしろ蛋白やアミノ酸などが大きな因子となつている可能性がある。

また透析患者の高血圧が如何なる因子によりひき起こされるかを、この方法で調べてみたのが図5である。とくに0.05cycle/week以下のかかなりゆつくりした血圧の動きには各種の代謝因子が関与しており、なかでもPRAや血清重炭酸、血清蛋白濃度、体重の変動などが割合に大きな役割りを果たしていることが分かる。この所見は古くPageが提唱したMosaic theoryを裏付けるものである。

これらの因子が実際に血圧にどう影響を及ぼしているかを調べるために、自己回帰モデルを利用してインパルス応答を求めて見たのが図6である。システムを静止状態に置いて、PRAのインパルスを加えると血圧は一過性に上昇するが、それに対してさまざまなフィードバック機構が加わり、むしろこの症例ではその後血圧は低下している。したがつてモザイク仮説といつても単に多くの因子が血圧に関係しているというだけでなく、それがフィードバック系としてネットワークを形成していると推測される。このことは既にPeartらによつて指摘されたところである。次に血清重

炭酸変動のインパルスを加えると、血圧は一時的に低下しついでreboundで逆に前値を上廻る。

Homeostasisという概念のPioneerであるCannon教授⁵⁾は晩年のエッセーの中で、決して一方向性の調節力の強弱ではなく、反対方向から作用するそれぞれ少なくとも一つ以上の力によつて、homeostasisが巧みに維持されている筈であると示唆している。

結 語

表4左は16年前のシンポジウムで用いた総括であり、右は今回のものである。一見甚だ異なるようであるが、実は基本概念は全く同一である。解析法の手技の進歩により慢性腎不全患者の透析管理、あるいは移植の適否、病態の予測も可能になるであろう。

文 献

- 1) 加藤暎一：疾患におけるHomeostasis (4) 血清電解質, 日内会誌 59: 1173, 1970.
- 2) 加藤暎一, 野本保夫：輸液量の決定, 治療 54: 1593, 1972.
- 3) Danovitch GM, et al: Reversibility of the "salt-losing" tendency of chronic renal failure. New Engl J Med 296: 14, 1977.
- 4) 和田孝雄, 他：透析患者における酸塩基平衡の特殊性—スペクトル解析の立場より, 透析会誌 19: 95, 1986.
- 5) Cannon WB: The Way of an Investigator Hafner Inc, 1968, p114.