

## 特集 ■ 酸塩基平衡, 電解質異常に挑む

## Part 2 酸塩基平衡異常の原因診断を極める

代謝性アシドーシスの  
存在がわかった。  
では, その原因は?

## 非アニオンギャップ代謝性アシドーシス

五島 隆宏 GOSHIMA, Takahiro, 植西 憲達 UENISHI, Norimichi  
藤田医科大学病院 救急総合内科

はじめに 人体は生きるために代謝を続けている。その内容は、食事などの生命活動により変化するが、多くで酸がつくられ、排泄する必要がある。人体には酸を緩衝・代謝・排泄する能力が備わっており、代謝性アシドーシスは外因性の中毒を除けば酸の産生がこれらを上回った結果である。アニオンギャップ代謝性アシドーシス anion gap metabolic acidosis (AGMA) と非アニオンギャップ代謝性アシドーシス non-anion gap metabolic acidosis (NAGMA) はその点において同じともいえるし、一方で、大きな違いもある。両者が合流するような現象も知られており、どちらがどのように影響しているのか考えることで、酸塩基平衡の理解が深まると考える。本稿では NAGMA と AGMA の境界に注目しながら、病態生理について解説する。

キーワード  
アニオンギャップ (AG)  
尿細管性アシドーシス  
非アニオンギャップ代謝性アシドーシス  
高Cl性代謝性アシドーシス

## NAGMAの原因

NAGMAの原因を分類したものを表1に示す。大きく腎臓・消化管・それ以外に分けることができ、鑑別の手順としてこれらを1つずつ確認していく。「原因となる物質を証明する」作業がより重要に感じるが、NAGMAの原因はそれぞれの可能性を病歴から足し算していくイメージで考えている。まず表1からわかることとして「尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis (RTA)」と「慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD)」 「AGMA合併」以外の NAGMA 鑑別は病歴から除外される。

実際の症例を提示する。

症例 50歳の女性 (身長 155cm, 体重 50kg)。X年より両側乳癌 (HER2 陽性)、多発リンパ節転移、多発骨転移ありベルツマブ・トラスツマブ・ドセタキセルで治療を受けていた。X年+3年4月、四肢脱力症状を主訴に救急外来を受診した。その他の病歴として、人工肛門の造設歴はなく、下痢や嘔吐なし、食事摂取内容に偏りはなく、記載以外の薬物投与は否定的である。身体所見で浮腫はなく、皮膚は乾燥している。皮疹や関節圧痛はなく、胸部に異常所見なし、神経学的異常所見なし。

血液生化学・血球検査: Na 145mEq/L, K 1.5mEq/L, Cl 120mEq/L, Ca 7.1mg/dL, Alb 3.0g/dL, glucose 100mg/dL, Cr 0.93mg/dL, 白血球 3900/ $\mu$ L, Hb 10g/dL, 血小板 19.7/ $\mu$ L, 尿酸 1.3mg/dL

血液ガス: pH 7.40, PCO<sub>2</sub> 30mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17mEq/L, lactate 10.9mg/dL

尿検査: pH 8.0, 尿蛋白 0.9g/gCr 尿蛋白定性 2+, 尿赤血球 5~9/HPF, 尿糖 +



表中 ケイ・指 80%  
0.25% ケイ  
白 80% (以下同)

注用 (以下同)

1/a ロダ>DB (以下同)  
④ H

⑤ 50% + 20% 1/a ロダ>DB  
文 80% (以下同)

表1 NAGMAの原因となる5つのパターン

NAGMAの原因	臨床状況・鑑別のポイント
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> の喪失	消化管からの排泄亢進 (回腸人工肛門, 消化管ドレーナージ, 下痢), アセタゾラミドなどの薬物 腎臓からの排泄亢進 (アセタゾラミド投与, 尿細管性アシドーシス)
酸の負荷投与	HCl に代謝される物質の増加 (NH <sub>4</sub> Cl, リシン, アルギニンなどの負荷)
腎臓からの H <sup>+</sup> 排泄障害	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> 分泌能力の低下 (eGFR の低下, 尿細管性アシドーシス)
有機酸の負荷	AGMA の合併 (ケト酸, D-乳酸, 馬尿酸など)
高 Cl 輸液	高張食塩液, 生理食塩液などの大量負荷

上記に当てはまらない例外的な状況として, 呼吸性アルカローシスに伴う二次性変化がある。慢性呼吸性アルカローシスでは [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] が低下しており, そこから比較的急速な回復があると一見一次代謝性アシドーシスをきたしているようにみえる。  
eGFR: 推算糸球体濾過量  
文献 1 を参考に作成

⑤ 20%  
+ 15%  
1/a ロダ>M  
④ H  
(以下同)

76%  
104%

代謝性アシドーシスと低カリウム血症を伴う症例である。本症例は体格に比して血清 Cr 値がやや高く推算糸球体濾過量 (eGFR) が軽度低下している可能性はあるが, アニオンギャップ (AG) は開大しておらず, この時点で除外診断的に RTA の可能性が高そうである。

### NAGMAとAGMAを解釈するための生理学的背景

注用 (以下同)

#### 電解質と非電解質, 強酸と弱酸

半透膜により区分された細胞内外は, それぞれ異なる水溶液で構成される。その溶質は非電解質 (例: グルコース) と電解質 (例: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) に分けられ, 電解質のみが [H<sup>+</sup>] を放出, pH を規定し酸塩基平衡にかかわる\*1。生体内に存在する多くの有機・無機物質, アルブミン・グロブリンなどのタンパク質やアミノ酸も電解質としての性質をもつ。

[H<sup>+</sup>] を放出する能力は, 酸解離定数 acid dissociation constant (Ka) で示される。これは平衡状態に至る H<sup>+</sup> 放出量から定義され, pH と同じように

$$pK_a = -\log K_a$$
  
12.5%  
見 3 MB 31  
(以下同)

9.5% ロダ>B  
(以下同)

\*1  
本稿ではBronsted-Lowryの定義に従いH<sup>+</sup> (プロトン) を供与するものを酸acid, 受けとるものを塩基baseとする。本稿で水溶液以外における酸の性質を考える必要性は乏しく水溶液に限定して議論する。

9.5% ロダ>M  
④ H  
12% ④

(これ以上 H<sup>+</sup> を放出しない平衡状態を形成する pH) で記載できる。生体では, pH 7.4 を pKa が下回るほど H<sup>+</sup> を放出しやすく「強酸」(イオン化しやすさに焦点をあてれば強イオン), 小さければ非イオン化状態も水溶液中に残るため「弱酸」(同様に弱イオン)と表現する。ただし, Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> など水溶液中で完全に電離し, H<sup>+</sup> の受け取りに関与しない物質は強イオンではあるが強酸ではなく, pKa で表現されない。

弱酸のなかでも pKa が比較的 7.4 に近い物質 (細胞外液で HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 細胞内液では HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) は, pH が上昇する変化に対して酸として働き, 低下する変化に対して塩基として働く二面性 (緩衝作用) をもつ。

タンパク質は, 構成するアミノ酸の α-カルボキシル基 (-COOH), α-アミノ基 (-NH<sub>2</sub>), それ以外のイオン化する側鎖が, それぞれ異なる pKa を有し緩衝能力をもつ (例: ヘモグロビンのヒスチジン側鎖 pKa は 6.0) (図 1)。

多くの弱酸は代謝で増減し, 電解質としての性質が変動する。生命活動において新たな酸 [H<sup>+</sup>] をつくる代謝の多くは細胞内で行われるが, 細胞内液の pH や緩衝物質は残念ながら容易に測定できない。

$[CO_2] + [H_2O] \rightleftharpoons [H_2CO_3] \rightleftharpoons [H^+] + [HCO_3^-]$   
の平衡をもち, 「呼吸による CO<sub>2</sub> 排泄, 腎臓による HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 再吸収調節で外部に「開かれた」系」の中心を重炭酸緩衝系と考え, 細胞外液で容易に測定できる HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は, 酸塩基平衡を理解するための主役と考えられてきた。

#### 代謝性アシドーシスの形成 (図 1)

重炭酸緩衝系における代謝性アシドーシスの定義は, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] の低下, アシデミアは [H<sup>+</sup>] の増加 (=pH の低下) である。電気的中性の原則から, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] には対になる陽イオン [Y<sup>+</sup>], [H<sup>+</sup>] には対になる陰イオン [X<sup>-</sup>]

④ H  
(以下同)

⑤ 15%  
10%  
H ④ B B B  
④ H  
(以下同)

注用 (以下同)

代謝性アシドーシスの存在がわかった。では, その原因は?

1/a ロダ>B

⑤ 70%  
(以下同)

図 1 細胞内外における主要な陽イオン (cations) と陰イオン (anions)

タンパク質の等電点 (タンパク質全体の荷電が 0 となる pH): アルブミン (5.4 ~ 5.8), IgG (6.6 ~ 10.0), IgA (4.5 ~ 6.8), トランスフェリン (5.7 ~ 6.2) など, 生理的な pH 7.4 より等電点が低ければタンパク質全体として陰性に荷電 (H<sup>+</sup> 放出), 高ければ陽性に荷電する。このためアルブミンの血中濃度が変化した場合は測定されない陰イオンが変化したものとして扱う。IgG は種類によるが, 陽イオンとして扱われ得る。pKa は [H<sup>+</sup>] を放出する能力を示し, タンパク質やアミノ酸では残基ごとに値が存在するためまとめて等電点を考える。  
\* 25℃ 水溶液での値。  
(Hall JE, et al. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology, 14th ed. Philadelphia: Elsevier, 2021 および Kelly C, et al. Chiral plasmonic fields probe structural order of biointerfaces. J Am Chem Soc 2018; 140: 8509-17 を参考に作成)

⑤ H  
1/a ロダ>M  
④ H  
(以下同)

図中 ネーム  
・基本 1/a ロダ>M  
・太くするネーム  
1/a ロダ>B  
(以下同)

図版は 0.12% ケイ  
色バタ>図版  
(以下同)

(以下)  
105%  
179%  
(以下)

が必要である。これは [X<sup>-</sup>] が増加し腎臓から排泄する状況を考察するうえで重要となる。通常, 細胞外液で [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] と対になって増減する [Y<sup>+</sup>] は, [Na<sup>+</sup>] などの強イオンと考えて差し支えない。例外的に [H<sup>+</sup>] + [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] という組み合わせで同時に変化する病態は, 呼吸性変化による [CO<sub>2</sub>] 増加か, [H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>] が直接負荷される特殊な状況と考えられる\*2。

[X<sup>-</sup>] ≠ [Cl<sup>-</sup>] のとき (AGMA) 13% ロダ>B (以下同)  
⑤ 50%  
⑤ H  
(以下同)

生で, 遅れて細胞外液の酸塩基平衡に影響を与える\*3。

[X<sup>-</sup>] = [Cl<sup>-</sup>] のとき (NAGMA) ⑤ 70%  
次に [X<sup>-</sup>] が細胞外液で最も多い [Cl<sup>-</sup>] となる場合 ([H<sup>+</sup>] + [Cl<sup>-</sup>] が増加した病態, NAGMA = 高 Cl 性アシドーシス) を考える。

[Cl<sup>-</sup>] は細胞内の代謝で生み出されるわけではなく, 摂取や排泄とのバランスによる結果である。つまり, AGMA では中毒を除けば細胞内における [X<sup>-</sup>] 産生が主体であるのに対し, NAGMA は①例外的な [H<sup>+</sup>] + [Cl<sup>-</sup>] 投与 (代謝されて [H<sup>+</sup>] + [Cl<sup>-</sup>] となる物質も含める), ②腎臓や消化管からの [Na<sup>+</sup>] + [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] 喪失と同時に起こる [H<sup>+</sup>] + [Cl<sup>-</sup>] 増加, とい

\*2  
腎臓における [H<sup>+</sup>] と [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] は, それぞれ異なる仕組みで再吸収や分泌による制御を受ける。  
\*3  
「代謝性アシドーシスの存在がわかった。では, その原因は? : AG 開大性代謝性アシドーシス」(●●ページ) を参照。



代謝性アシドーシスの存在がわかった。では、その原因は？

表2 非侵襲的呼

部位	胃	十二指腸	小腸 (中間部)	小腸 (遠位部)	右側結腸	横行結腸	左側結腸	直腸
pH	1~2.5	6.6 (6.1~7.1)	7.4 (7.0~7.8)	7.5 (7.1~7.9)	6.4 (5.8~7.0)	6.6 (5.8~7.4)	7.0 (6.3~7.7)	7.0 (6.3~7.7)

文献6を参考に作成

表3 代表的な腸液の電解質組成

種類	volume (L/日)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)
普通便小腸	< 0.15	20~30	55~75	15~25	0
炎症性下痢	1~3	50~100	15~20	50~100	10
分泌性下痢	1~20	40~140	15~40	25~105	20~75
小腸ドレーナージ液 (new/adapted)	1~1.5 /0.5~1	115~140 /40~90	5~15/5	95~125/20	30/15~30

文献1より

う細胞外液⇔体外のやり取りの結果であることがわかる。後述するが、例外として生理食塩液多量投与による NAGMA はここに含めない。また腎臓からの X-排泄能力 (糸球体濾過量) が高度に低下した状態は AGMA の形成に関与するが、より大きな問題は「中毒または産生と代謝」にあると認識している。

#### アニオンギャップ (AG) (図1)

グルコース (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) を好氣的にエネルギーとして利用すると最終的に 6×([CO<sub>2</sub>] + [H<sub>2</sub>O]) を生じ、15000mmol/日もの CO<sub>2</sub> が呼吸により排泄される<sup>3)</sup>。一方で、食事のタンパク質などが代謝されると、呼吸から排泄できない [H<sup>+</sup>] + [X<sup>-</sup>] (50~100mEq/日程度) が生じる。酸負荷は食事内容により異なるが、動物性タンパク質は植物性タンパク質より大きい。一例として牛肉と代替肉 (植物性タンパク質) との酸負荷の違いを比較した研究では、腎臓から排泄を要する酸負荷は牛肉 113g (タンパク質 30g) で 14.828mEq に対し大豆タンパク質を用いた肉 113g (タンパク質 19g) で -2466mEq と測定された<sup>4)</sup>。

AG は、この X-を推定する計算式であり、Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 以外のあらゆるイオンの変化をスクリーニングする (図1)。K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>,

Ca<sup>2+</sup>, リン酸, アルブミンやグロブリンなど測定可能なイオンが計算式に含まれないのは、これらの細胞外液中濃度が大きく変化しないことを前提としている。そのなかではアルブミンの AG 補正 (1g/dL 低下ごとに AG も -2.5 mEq/L 下方修正) 計算式は広く知られている<sup>4)</sup>。理論上は K<sup>+</sup> が 4.5mEq/L から 1.5mEq/L に低下すれば、逆に AG は 3mEq/L 上昇する<sup>5)</sup>。

AG は誤差も多いので、過去の検査結果から患者個別の正常値を設定したほうが正確である。

AG を開大させる陰イオンは直接測定されないが、ケト酸や L-乳酸<sup>6)</sup>、一部の中毒物質にかぎり定量が行われる。例えば、L-乳酸 - 4mmol/L、AG が 12mmol/L と測定された場合、基準値 (通常 8mmol/L) と比較し 12-8=4mmol/L の開大と判断する。次に、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> が 16mEq/L かつ乳酸アシドーシス発症前の血液ガスで 24mEq/L の正常値が確認されていたと仮定すると、乳酸による AG 開大と別で、4mmol/L 分の NAGMA の存在が推定される。これは AG から見出される NAGMA と AGMA の混合であり、このようなケースにおける生理学的な解釈を以下で説明する。

## NAGMAの解釈

表1で示した主な NAGMA の鑑別と病態について解説する。

### 消化管からの HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 喪失

消化管からの喪失は、初めに確認すべき病態である。ICU を含めた入院患者でも頻度は高く、消化管ドレーナージを行っている場合は排便量を確認する。

まず、胃内の pH は 1~2.5 程度であり、胃液から [H<sup>+</sup>] + [Cl<sup>-</sup>] を喪失すると代謝性アルカローシスをきたす [塩酸 (HCl) の pK<sub>a</sub> は胃内 pH よりもはるかに小さい負の値をとり、すべて電離している]。しかし下痢の場合は少し複雑で、どこから腸液を失うかによって酸塩基平衡への影響が異なる。表2、3に消化管の各部位における pH と代表的な腸液の電解質組成を示す。

### 消化管 pH に関する研究

健康者 66 例における消化管内 pH を調べた研究 (表2) では、胃は高度酸性、十二指腸で弱酸性、回盲部にかけて pH は上昇し、結腸で再度 pH 6 前後の酸性となり、直腸にかけて上昇する傾向がみられた<sup>6)</sup>。この結果から、生理学的には回盲部付近の遠位部小腸から多量の腸液を失う場合 (回腸人工肛門)、体液より pH の高い腸液を失うため代謝性アシドーシスをきたしやすい。逆にその他の部位から腸液を失うときは、代謝性アルカローシスをきたす可能性もある。

健康者では上記のように考えられるが、病的な下痢症をきたしている場合はどうか。各種下剤を用いて下痢状態を人工的に作り出し、便 pH を評価した研究がある。腸内細菌によって代謝を受け有機酸イオンが産生されるラクツロースやソルビトールでは、ポリエチレングリコールなどと比較して pH が低めの傾

向がみられた<sup>7)</sup>。

小児のデータが主体であるが感染性下痢症における調査では、コレラによる下痢便で [Na<sup>+</sup>]=88~140, [Cl<sup>-</sup>]=86~104, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]=30~44 (mmol/L) と、その他の原因による下痢症と比較して Na<sup>+</sup> と HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> の著明な喪失を認めていた<sup>8)</sup>。

その他、健康者においても食事内容や基礎疾患による腸内細菌叢の変化が便 pH に影響を与えると考えられるが、ここでは割愛する。

上記から、回盲部切除後の回腸人工肛門からの排便、小腸性の下痢症で遠位部小腸がかわれば代謝性アシドーシスに傾きやすい可能性がある。しかし、下痢症全体での酸塩基平衡への影響はどちらともいえない。

### 代謝されて HCl となる物質の投与

塩化アンモニウム ([NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] + [Cl<sup>-</sup>]) は、[NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] → [NH<sub>3</sub>] + [H<sup>+</sup>] の反応により H<sup>+</sup> の負荷をきたす。NH<sub>4</sub>Cl 溶液を臨床で使用する頻度は低いが、低 Cl 性代謝性アルカローシスに投与可能である。重炭酸の再吸収を阻害するアセタゾラミドと異なり、尿は酸性化する。RTA に対する負荷試験として投与されることもある。

食事性に摂取される塩基性アミノ酸のリシン、アルギニンは側鎖の影響により、生理的な pH では [H<sup>+</sup>] を受け取って陽性に荷電し、(側鎖の pK<sub>a</sub> が 10.5, 12.5<sup>2)</sup> とともに代謝によって [H<sup>+</sup>] を生じる<sup>1)</sup>。

### 腎臓に起因するアシドーシス

腎不全による代謝性アシドーシス  
腎不全により酸塩基平衡異常をきたす主な機序は、糸球体濾過量 (eGFR) 減少による H<sup>+</sup> (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 排泄低下と X-の蓄積である。

まず食事などの代謝により細胞内で [H<sup>+</sup>] と [X<sup>-</sup>] が生じた状況を考える<sup>3)</sup> (X-の排泄量は [糸球体濾過量] - [尿管からの再吸収量] であり、正常腎機能ではアシドーシス下にお

\*4 構成するアミノ酸の違いから、アルブミンはγ-グロブリンと比較し、pH 7.4 で陰性荷電が強い。

\*5 通常の測定で D-乳酸は検出されない。



5H> 図2 内因性の代謝による生成または外的に投与された  $H^+ + X^-$  緩衝・排泄の一例  
 \*糸球体濾過量低下を伴う尿細管障害、伴わない尿細管障害のいずれも同様の考え方。

(前後)  
 $115 \rightarrow 179$   
 (以内)

いて $\sim 200\text{mEq/日}$ と増加する)。細胞内  $H^+$  は、まずタンパク質やリン酸により、最終的には細胞外液  $\text{HCO}_3^-$  により緩衝され  $\text{CO}_2$  で呼吸により排泄される (図1)。一方で、残った  $X^-$  がそれ以上代謝を受けない物質なら腎臓からの排泄が必要である。電気的中性の原則から対になる陽イオンが必要だが、 $[H^+] + [X^-]$  をそのまま尿中排泄することは困難 (pH 5 まで酸性化しても  $[H^+] = 10 \mu\text{mol/L}$  にしかない) であるため、 $\text{NH}_4^+$  が利用される ( $\text{NH}_4^+$  は  $\text{HCO}_3^-$  とともに尿細管におけるグルタミンの代謝により生成) (図2)。  $\text{NH}_4^+$  を用いた腎臓からの酸排泄上限が十分にあれば  $X^-$  が適切に排泄されアシドーシスをきたさないが、**eGFRの低下や尿細管機能障害により  $\text{NH}_4^+$  産生が低下すると  $X^-$  排泄がこれを上回る。**このとき  $\text{NH}_4^+$  の代わりの陽イオンとして細胞外液に最も多く存在する

$\text{Na}^+$  が用いられる。そして  $[\text{Na}^+] + [X^-]$  の組み合わせで  $X^-$  の排泄が起こると  $\text{HCO}_3^-$  の生成は起こらず、 $\text{HCO}_3^-$  が減少した新たな平衡状態を形成する ( $[H^+]$  の緩衝によって消費された  $[\text{HCO}_3^-] >$  尿細管において  $[\text{NH}_4^+]$  とともに生成される  $[\text{HCO}_3^-]$  の状態)。失った  $\text{Na}^+$  は  $[\text{Na}^+] + [\text{Cl}^-]$  で尿細管から再吸収され、 $[\text{HCO}_3^-] \rightarrow [\text{Cl}^-]$  に置き換わった高  $\text{Cl}^-$  性代謝性アシドーシスを呈する。これは  $[X^-]$  が排泄された結果として出現する NAGMA と解釈できる。また、 **$X^-$  そのものは eGFR の低下により排泄が遅れると AG に寄与し AGMA を形成する。**この現象は体外から  $[H^+] + [X^-]$  を投与された場合も同じ考え方であり、AGMA に合併する NAGMA ともいえる (図2)。

腎不全の話に戻ると、 $H^+ (\text{NH}_4^+)$  の排泄低下による NAGMA は一般的に  $\text{eGFR} < 40\text{mL}$

/min/1.73m<sup>2</sup> で観察されるが<sup>9)</sup>、 $X^-$  の蓄積による AGMA はより高度に eGFR が低下した状況 ( $\text{eGFR} < 15 \sim 30\text{mL/min/1.73m}^2$ ) において起こり得る<sup>10)</sup>。狭義の「腎不全によるアシドーシス」は上記が eGFR の低下単独により引き起こされるものであるが、臨床では軽度の eGFR 低下 + 異化亢進 / 食事性の  $[H^+] + [X^-]$  負荷 / 中毒などを契機としてアシドーシスが顕在化する状況もしばしば経験する。腎機能を糸球体 (濾過) と尿細管 (再吸収と分泌) 機能に分けて考えたとき<sup>6)</sup>、通常 CKD において糸球体と尿細管の障害はセットで出現する (糸球体が硬化し濾過量が低下、機能しなくなった結果としても所属する尿細管は萎縮し荒廃する)。しかし症例や原疾患によって糸球体障害・尿細管障害がそれぞれ優位となるパターンが存在する。例えば、RTA は糸球体濾過量の低下ではなく尿細管機能障害による  $\text{NH}_4^+$  排泄能力低下が主体となるものの総称である。

#### ●腎不全以外の AGMA に合併する NAGMA

・ $X^-$  の種類による違い  $\rightarrow 13\text{a}$  174/175 (w6) (以下同)  
 前述のように腎不全では生理的な pH 7.4 前後で電離する尿毒症物質 (例: インドール酢酸やインドキシル硫酸など<sup>11)</sup>)、 $[H^+] + [X^-]$  が  $\text{NH}_4^+$  による  $H^+$  排泄量を容易に上回るため、 $[\text{Na}^+] + [X^-]$  として腎排泄を受け AGMA と NAGMA の合併をきたす。しかし腎機能が正常であっても、 **$[H^+] + [X^-]$  が多量であれば同様の現象が起こる。**

多量の  $X^-$  が産生される臨床状況はケトン酸、乳酸がある。ケトン酸は解糖系、L-乳酸はクエン酸回路が制限された状況における重要なエネルギー源であり、それぞれ脂肪酸、グルコースからの代謝過程で新規の  $H^+$  を生じる (メモ1)。このような物質がすべて同様に尿中排泄を受けるかというと、そうではない。

L-乳酸は肝臓や腎臓における急速な代謝を受けるため、未変化体での腎排泄は主要な

代謝性アシドーシスの存在がわかった。では、その原因は?

#### メモ1 代謝反応における $H^+$ の生成と除去<sup>3,12)</sup>

生体内で起こる代謝反応を全体としてみると  $H^+$  を産生しているが、個々は必ずしもそうではない。例えば、グルコースから L-乳酸、脂肪酸からケトン酸、[R-S] の構造をもち硫黄元素を含むアミノ酸 (システインなど) やリシンなどの代謝は  $H^+$  を産生し、逆にグルタミン酸などのアミノ酸代謝や L-乳酸をグルコースに代謝する経路は  $H^+$  を除去している。また中性脂肪の代謝やグルコースからグリコーゲンへの変換、アミノ酸でもアラニンなどの代謝は  $H^+$  の産生や除去を伴わない。グルコースから L-乳酸をつくる経路について補足すると、**乳酸の産生経路である pyruvate  $\rightarrow$  lactate に限れば、 $H^+$  は産生されない。**しかしグルコースが代謝され L-乳酸 (lactate<sup>-</sup>) を生み出す過程全体としてみれば  $H^+$  を放出している。この経路全体で  $H^+$  が過剰となる段階でストップしている現象を lactate で評価し、乳酸アシドーシスと呼んでいる。

なお日本語では区別されないが、生理的な pH で L-乳酸 (lactic acid) はほとんど電離して  $[H^+] + [L\text{-lactate}^-]$  (L-乳酸イオン) となり、lactic acid は事実上ほとんど生体内に存在していない。

経路ではない。一方で、ケトン酸は主に脳または腎臓において酸化を受ける。特に糖尿病性ケトアシドーシス diabetic ketoacidosis (DKA) 患者では除去速度が低下しており<sup>10)</sup>、L-乳酸と比較して  $\text{NH}_4^+$  による  $H^+$  排泄量を上回る  $[H^+] + [X^-]$  負荷による NAGMA を引き起こしやすい (メモ2) (ただし L-乳酸も高濃度かつ肝障害などにより代謝が起こりにくい状況であれば理論上そのかぎりではない)。

D-乳酸は腸内細菌叢の変化や短腸症候群において増加し得る L-乳酸の光学異性体だが、体内で利用するためには肝臓で D-乳酸  $\rightarrow$  L-乳酸の代謝を受ける必要がある。このため肝臓で代謝を受けずに尿中から排泄される量が相対的に多くなり、同機序による NAGMA を呈しやすいといえる<sup>12)</sup>。

クエン酸・酢酸・ピログルタミン酸などの物質も同様に  $[H^+] + [X^-]$  となるが、これらも代謝により除去されるため L-乳酸と同様に腎臓から多量の排泄をきたす物質とはいえない。

つまり、代謝による除去が遅く、ある程度腎臓からの排泄に依存するケトン酸・D-乳酸が NAGMA を合併しやすいといえる。

\*6 代謝や内分泌の機能などもあるが、ここでは含めず議論する。



代謝性アシドーシスの存在がわかった。では、その原因は？

## メモ 2

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) における  
AGMA・NAGMA・濃縮による  $\text{HCO}_3^-$  濃度上昇の合併<sup>15)</sup>

DKA ではケトンの蓄積と  $\text{HCO}_3^-$  総量の減少に加え浸透圧利尿・ $\text{Na}^+$  排泄による細胞外液量の著明な減少をきたしている。このため血漿  $[\text{HCO}_3^-]$  濃度が一見正常でも生理食塩水の輸液で体液量が補正されると代謝性アシドーシスが顕在化し得る。

例えば、体重 50kg、女性 DKA の診断で

発症前：血漿  $[\text{HCO}_3^-]$  25mmol/L、AG 10mmol/L、細胞外液量 10L

DKA 発症後： $[\text{HCO}_3^-]$  10mmol/L、AG 25mmol/L、細胞外液量 7L (→ 3L の体液量減少)  
がみられたと仮定する。

$$\Delta \text{HCO}_3^- (\text{発症前}-\text{発症後}) = 15\text{mmol/L}$$

$$\Delta \text{AG} (\text{発症前}-\text{発症後}) = -15\text{mmol/L}$$

DKA における AG の増加 ( $\Delta \text{AG}$ ) と  $\text{HCO}_3^-$  濃度の減少 ( $\Delta \text{HCO}_3^-$ ) 比率は 1 に近いと報告されており、一見一致する。しかしこの比率は濃度であり細胞外液量の変化が大きいと誤差が出現する。実際の  $\text{HCO}_3^-$  総量の変化は以下の計算で、 $\text{HCO}_3^-$  の喪失はケトンの増加量より多く、実際には NAGMA が混在していることになる。

$$\begin{aligned} [\text{HCO}_3^-] \text{ 減少量の実測} &: [25\text{mmol/L} \times 10\text{L}] - [10\text{mmol/L} \times 7\text{L}] = 180\text{mmol} \\ \text{AG から計算するケトン酸増加} &: [0\text{mmol/L} \times 10\text{L}] + [15\text{mmol/L} \times 7\text{L}] = 105\text{mmol} \\ (\text{細胞外液量} \times [\text{HCO}_3^-] = \text{HCO}_3^- \text{ 総量}) \end{aligned}$$

このことから、DKA の治療経過で大量輸液を行ったあとに血清ケトン濃度が低下傾向であるにもかかわらず NAGMA を呈した場合、DKA の初期治療として使用された生理食塩水多量投与による変化 (後述) とも解釈され得る。実際には、治療開始時点から (細胞外液量減少により気づかれにくい) NAGMA が存在している場合がある。治療開始後は体液量補正による顕在化に加え、大量のケトン酸-の尿中排泄が進むことで、一時的に NAGMA が悪化する可能性も否定できない。

## ⑤50% ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭ ⑮ ⑯ ⑰ ⑱ ⑲ ⑳ ㉑ ㉒ ㉓ ㉔ ㉕ ㉖ ㉗ ㉘ ㉙ ㉚ ㉛ ㉜ ㉝ ㉞ ㉟ ㊱ ㊲ ㊳ ㊴ ㊵ ㊶ ㊷ ㊸ ㊹ ㊺ ㊻ ㊼ ㊽ ㊾ ㊿ ㏀ ㏁ ㏂ ㏃ ㏄ ㏅ ㏆ ㏇ ㏈ ㏉ ㏊ ㏋ ㏌ ㏍ ㏎ ㏏ ㏐ ㏑ ㏒ ㏓ ㏔ ㏕ ㏖ ㏗ ㏘ ㏙ ㏚ ㏛ ㏜ ㏝ ㏞ ㏟ ㏠ ㏡ ㏢ ㏣ ㏤ ㏥ ㏦ ㏧ ㏨ ㏩ ㏪ ㏫ ㏬ ㏭ ㏮ ㏯ ㏰ ㏱ ㏲ ㏳ ㏴ ㏵ ㏶ ㏷ ㏸ ㏹ ㏺ ㏻ ㏼ ㏽ ㏾ ㏿ 㐀 㐁 㐂 㐃 㐄 㐅 㐆 㐇 㐈 㐉 㐊 㐋 㐌 㐍 㐎 㐏 㐐 㐑 㐒 㐓 㐔 㐕 㐖 㐗 㐘 㐙 㐚 㐛 㐜 㐝 㐞 㐟 㐠 㐡 㐢 㐣 㐤 㐥 㐦 㐧 㐨 㐩 㐪 㐫 㐬 㐭 㐮 㐯 㐰 㐱 㐲 㐳 㐴 㐵 㐶 㐷 㐸 㐹 㐺 㐻 㐼 㐽 㐾 㐿 㑀 㑁 㑂 㑃 㑄 㑅 㑆 㑇 㑈 㑉 㑊 㑋 㑌 㑍 㑎 㑏 㑐 㑑 㑒 㑓 㑔 㑕 㑖 㑗 㑘 㑙 㑚 㑛 㑜 㑝 㑞 㑟 㑠 㑡 㑢 㑣 㑤 㑥 㑦 㑧 㑨 㑩 㑪 㑫 㑬 㑭 㑮 㑯 㑰 㑱 㑲 㑳 㑴 㑵 㑶 㑷 㑸 㑹 㑺 㑻 㑼 㑽 㑾 㑿 㒀 㒁 㒂 㒃 㒄 㒅 㒆 㒇 㒈 㒉 㒊 㒋 㒌 㒍 㒎 㒏 㒐 㒑 㒒 㒓 㒔 㒕 㒖 㒗 㒘 㒙 㒚 㒛 㒜 㒝 㒞 㒟 㒠 㒡 㒢 㒣 㒤 㒥 㒦 㒧 㒨 㒩 㒪 㒫 㒬 㒭 㒮 㒯 㒰 㒱 㒲 㒳 㒴 㒵 㒶 㒷 㒸 㒹 㒺 㒻 㒼 㒽 㒾 㒿 㓀 㓁 㓂 㓃 㓄 㓅 㓆 㓇 㓈 㓉 㓊 㓋 㓌 㓍 㓎 㓏 㓐 㓑 㓒 㓓 㓔 㓕 㓖 㓗 㓘 㓙 㓚 㓛 㓜 㓝 㓞 㓟 㓠 㓡 㓢 㓣 㓤 㓥 㓦 㓧 㓨 㓩 㓪 㓫 㓬 㓭 㓮 㓯 㓰 㓱 㓲 㓳 㓴 㓵 㓶 㓷 㓸 㓹 㓺 㓻 㓼 㓽 㓾 㓿 㔀 㔁 㔂 㔃 㔄 㔅 㔆 㔇 㔈 㔉 㔊 㔋 㔌 㔍 㔎 㔏 㔐 㔑 㔒 㔓 㔔 㔕 㔖 㔗 㔘 㔙 㔚 㔛 㔜 㔝 㔞 㔟 㔠 㔡 㔢 㔣 㔤 㔥 㔦 㔧 㔨 㔩 㔪 㔫 㔬 㔭 㔮 㔯 㔰 㔱 㔲 㔳 㔴 㔵 㔶 㔷 㔸 㔹 㔺 㔻 㔼 㔽 㔾 㔿 㕀 㕁 㕂 㕃 㕄 㕅 㕆 㕇 㕈 㕉 㕊 㕋 㕌 㕍 㕎 㕏 㕐 㕑 㕒 㕓 㕔 㕕 㕖 㕗 㕘 㕙 㕚 㕛 㕜 㕝 㕞 㕟 㕠 㕡 㕢 㕣 㕤 㕥 㕦 㕧 㕨 㕩 㕪 㕫 㕬 㕭 㕮 㕯 㕰 㕱 㕲 㕳 㕴 㕵 㕶 㕷 㕸 㕹 㕺 㕻 㕼 㕽 㕾 㕿 㖀 㖁 㖂 㖃 㖄 㖅 㖆 㖇 㖈 㖉 㖊 㖋 㖌 㖍 㖎 㖏 㖐 㖑 㖒 㖓 㖔 㖕 㖖 㖗 㖘 㖙 㖚 㖛 㖜 㖝 㖞 㖟 㖠 㖡 㖢 㖣 㖤 㖥 㖦 㖧 㖨 㖩 㖪 㖫 㖬 㖭 㖮 㖯 㖰 㖱 㖲 㖳 㖴 㖵 㖶 㖷 㖸 㖹 㖺 㖻 㖼 㖽 㖾 㖿 㗀 㗁 㗂 㗃 㗄 㗅 㗆 㗇 㗈 㗉 㗊 㗋 㗌 㗍 㗎 㗏 㗐 㗑 㗒 㗓 㗔 㗕 㗖 㗗 㗘 㗙 㗚 㗛 㗜 㗝 㗞 㗟 㗠 㗡 㗢 㗣 㗤 㗥 㗦 㗧 㗨 㗩 㗪 㗫 㗬 㗭 㗮 㗯 㗰 㗱 㗲 㗳 㗴 㗵 㗶 㗷 㗸 㗹 㗺 㗻 㗼 㗽 㗾 㗿 㘀 㘁 㘂 㘃 㘄 㘅 㘆 㘇 㘈 㘉 㘊 㘋 㘌 㘍 㘎 㘏 㘐 㘑 㘒 㘓 㘔 㘕 㘖 㘗 㘘 㘙 㘚 㘛 㘜 㘝 㘞 㘟 㘠 㘡 㘢 㘣 㘤 㘥 㘦 㘧 㘨 㘩 㘪 㘫 㘬 㘭 㘮 㘯 㘰 㘱 㘲 㘳 㘴 㘵 㘶 㘷 㘸 㘹 㘺 㘻 㘼 㘽 㘾 㘿 㙀 㙁 㙂 㙃 㙄 㙅 㙆 㙇 㙈 㙉 㙊 㙋 㙌 㙍 㙎 㙏 㙐 㙑 㙒 㙓 㙔 㙕 㙖 㙗 㙘 㙙 㙚 㙛 㙜 㙝 㙞 㙟 㙠 㙡 㙢 㙣 㙤 㙥 㙦 㙧 㙨 㙩 㙪 㙫 㙬 㙭 㙮 㙯 㙰 㙱 㙲 㙳 㙴 㙵 㙶 㙷 㙸 㙹 㙺 㙻 㙼 㙽 㙾 㙿 㚀 㚁 㚂 㚃 㚄 㚅 㚆 㚇 㚈 㚉 㚊 㚋 㚌 㚍 㚎 㚏 㚐 㚑 㚒 㚓 㚔 㚕 㚖 㚗 㚘 㚙 㚚 㚛 㚜 㚝 㚞 㚟 㚠 㚡 㚢 㚣 㚤 㚥 㚦 㚧 㚨 㚩 㚪 㚫 㚬 㚭 㚮 㚯 㚰 㚱 㚲 㚳 㚴 㚵 㚶 㚷 㚸 㚹 㚺 㚻 㚼 㚽 㚾 㚿 㜀 㜁 㜂 㜃 㜄 㜅 㜆 㜇 㜈 㜉 㜊 㜋 㜌 㜍 㜎 㜏 㜐 㜑 㜒 㜓 㜔 㜕 㜖 㜗 㜘 㜙 㜚 㜛 㜜 㜝 㜞 㜟 㜠 㜡 㜢 㜣 㜤 㜥 㜦 㜧 㜨 㜩 㜪 㜫 㜬 㜭 㜮 㜯 㜰 㜱 㜲 㜳 㜴 㜵 㜶 㜷 㜸 㜹 㜺 㜻 㜼 㜽 㜾 㜿 㝀 㝁 㝂 㝃 㝄 㝅 㝆 㝇 㝈 㝉 㝊 㝋 㝌 㝍 㝎 㝏 㝐 㝑 㝒 㝓 㝔 㝕 㝖 㝗 㝘 㝙 㝚 㝛 㝜 㝝 㝞 㝟 㝠 㝡 㝢 㝣 㝤 㝥 㝦 㝧 㝨 㝩 㝪 㝫 㝬 㝭 㝮 㝯 㝰 㝱 㝲 㝳 㝴 㝵 㝶 㝷 㝸 㝹 㝺 㝻 㝼 㝽 㝾 㝿 㞀 㞁 㞂 㞃 㞄 㞅 㞆 㞇 㞈 㞉 㞊 㞋 㞌 㞍 㞎 㞏 㞐 㞑 㞒 㞓 㞔 㞕 㞖 㞗 㞘 㞙 㞚 㞛 㞜 㞝 㞞 㞟 㞠 㞡 㞢 㞣 㞤 㞥 㞦 㞧 㞨 㞩 㞪 㞫 㞬 㞭 㞮 㞯 㞰 㞱 㞲 㞳 㞴 㞵 㞶 㞷 㞸 㞹 㞺 㞻 㞼 㞽 㞾 㞿 㟀 㟁 㟂 㟃 㟄 㟅 㟆 㟇 㟈 㟉 㟊 㟋 㟌 㟍 㟎 㟏 㟐 㟑 㟒 㟓 㟔 㟕 㟖 㟗 㟘 㟙 㟚 㟛 㟜 㟝 㟞 㟟 㟠 㟡 㟢 㟣 㟤 㟥 㟦 㟧 㟨 㟩 㟪 㟫 㟬 㟭 㟮 㟯 㟰 㟱 㟲 㟳 㟴 㟵 㟶 㟷 㟸 㟹 㟺 㟻 㟼 㟽 㟾 㟿 㠀 㠁 㠂 㠃 㠄 㠅 㠆 㠇 㠈 㠉 㠊 㠋 㠌 㠍 㠎 㠏 㠐 㠑 㠒 㠓 㠔 㠕 㠖 㠗 㠘 㠙 㠚 㠛 㠜 㠝 㠞 㠟 㠠 㠡 㠢 㠣 㠤 㠥 㠦 㠧 㠨 㠩 㠪 㠫 㠬 㠭 㠮 㠯 㠰 㠱 㠲 㠳 㠴 㠵 㠶 㠷 㠸 㠹 㠺 㠻 㠼 㠽 㠾 㠿 㡀 㡁 㡂 㡃 㡄 㡅 㡆 㡇 㡈 㡉 㡊 㡋 㡌 㡍 㡎 㡏 㡐 㡑 㡒 㡓 㡔 㡕 㡖 㡗 㡘 㡙 㡚 㡛 㡜 㡝 㡞 㡟 㡠 㡡 㡢 㡣 㡤 㡥 㡦 㡧 㡨 㡩 㡪 㡫 㡬 㡭 㡮 㡯 㡰 㡱 㡲 㡳 㡴 㡵 㡶 㡷 㡸 㡹 㡺 㡻 㡼 㡽 㡾 㡿 㢀 㢁 㢂 㢃 㢄 㢅 㢆 㢇 㢈 㢉 㢊 㢋 㢌 㢍 㢎 㢏 㢐 㢑 㢒 㢓 㢔 㢕 㢖 㢗 㢘 㢙 㢚 㢛 㢜 㢝 㢞 㢟 㢠 㢡 㢢 㢣 㢤 㢥 㢦 㢧 㢨 㢩 㢪 㢫 㢬 㢭 㢮 㢯 㢰 㢱 㢲 㢳 㢴 㢵 㢶 㢷 㢸 㢹 㢺 㢻 㢼 㢽 㢾 㢿 㣀 㣁 㣂 㣃 㣄 㣅 㣆 㣇 㣈 㣉 㣊 㣋 㣌 㣍 㣎 㣏 㣐 㣑 㣒 㣓 㣔 㣕 㣖 㣗 㣘 㣙 㣚 㣛 㣜 㣝 㣞 㣟 㣠 㣡 㣢 㣣 㣤 㣥 㣦 㣧 㣨 㣩 㣪 㣫 㣬 㣭 㣮 㣯 㣰 㣱 㣲 㣳 㣴 㣵 㣶 㣷 㣸 㣹 㣺 㣻 㣼 㣽 㣾 㣿 㤀 㤁 㤂 㤃 㤄 㤅 㤆 㤇 㤈 㤉 㤊 㤋 㤌 㤍 㤎 㤏 㤐 㤑 㤒 㤓 㤔 㤕 㤖 㤗 㤘 㤙 㤚 㤛 㤜 㤝 㤞 㤟 㤠 㤡 㤢 㤣 㤤 㤥 㤦 㤧 㤨 㤩 㤪 㤫 㤬 㤭 㤮 㤯 㤰 㤱 㤲 㤳 㤴 㤵 㤶 㤷 㤸 㤹 㤺 㤻 㤼 㤽 㤾 㤿 㥀 㥁 㥂 㥃 㥄 㥅 㥆 㥇 㥈 㥉 㥊 㥋 㥌 㥍 㥎 㥏 㥐 㥑 㥒 㥓 㥔 㥕 㥖 㥗 㥘 㥙 㥚 㥛 㥜 㥝 㥞 㥟 㥠 㥡 㥢 㥣 㥤 㥥 㥦 㥧 㥨 㥩 㥪 㥫 㥬 㥭 㥮 㥯 㥰 㥱 㥲 㥳 㥴 㥵 㥶 㥷 㥸 㥹 㥺 㥻 㥼 㥽 㥾 㥿 㦀 㦁 㦂 㦃 㦄 㦅 㦆 㦇 㦈 㦉 㦊 㦋 㦌 㦍 㦎 㦏 㦐 㦑 㦒 㦓 㦔 㦕 㦖 㦗 㦘 㦙 㦚 㦛 㦜 㦝 㦞 㦟 㦠 㦡 㦢 㦣 㦤 㦥 㦦 㦧 㦨 㦩 㦪 㦫 㦬 㦭 㦮 㦯 㦰 㦱 㦲 㦳 㦴 㦵 㦶 㦷 㦸 㦹 㦺 㦻 㦼 㦽 㦾 㦿 㧀 㧁 㧂 㧃 㧄 㧅 㧆 㧇 㧈 㧉 㧊 㧋 㧌 㧍 㧎 㧏 㧐 㧑 㧒 㧓 㧔 㧕 㧖 㧗 㧘 㧙 㧚 㧛 㧜 㧝 㧞 㧟 㧠 㧡 㧢 㧣 㧤 㧥 㧦 㧧 㧨 㧩 㧪 㧫 㧬 㧭 㧮 㧯 㧰 㧱 㧲 㧳 㧴 㧵 㧶 㧷 㧸 㧹 㧺 㧻 㧼 㧽 㧾 㧿 㨀 㨁 㨂 㨃 㨄 㨅 㨆 㨇 㨈 㨉 㨊 㨋 㨌 㨍 㨎 㨏 㨐 㨑 㨒 㨓 㨔 㨕 㨖 㨗 㨘 㨙 㨚 㨛 㨜 㨝 㨞 㨟 㨠 㨡 㨢 㨣 㨤 㨥 㨦 㨧 㨨 㨩 㨪 㨫 㨬 㨭 㨮 㨯 㨰 㨱 㨲 㨳 㨴 㨵 㨶 㨷 㨸 㨹 㨺 㨻 㨼 㨽 㨾 㨿 㩀 㩁 㩂 㩃 㩄 㩅 㩆 㩇 㩈 㩉 㩊 㩋 㩌 㩍 㩎 㩏 㩐 㩑 㩒 㩓 㩔 㩕 㩖 㩗 㩘 㩙 㩚 㩛 㩜 㩝 㩞 㩟 㩠 㩡 㩢 㩣 㩤 㩥 㩦 㩧 㩨 㩩 㩪 㩫 㩬 㩭 㩮 㩯 㩰 㩱 㩲 㩳 㩴 㩵 㩶 㩷 㩸 㩹 㩺 㩻 㩼 㩽 㩾 㩿 㪀 㪁 㪂 㪃 㪄 㪅 㪆 㪇 㪈 㪉 㪊 㪋 㪌 㪍 㪎 㪏 㪐 㪑 㪒 㪓 㪔 㪕 㪖 㪗 㪘 㪙 㪚 㪛 㪜 㪝 㪞 㪟 㪠 㪡 㪢 㪣 㪤 㪥 㪦 㪧 㪨 㪩 㪪 㪫 㪬 㪭 㪮 㪯 㪰 㪱 㪲 㪳 㪴 㪵 㪶 㪷 㪸 㪹 㪺 㪻 㪼 㪽 㪾 㪿 㫀 㫁 㫂 㫃 㫄 㫅 㫆 㫇 㫈 㫉 㫊 㫋 㫌 㫍 㫎 㫏 㫐 㫑 㫒 㫓 㫔 㫕 㫖 㫗 㫘 㫙 㫚 㫛 㫜 㫝 㫞 㫟 㫠 㫡 㫢 㫣 㫤 㫥 㫦 㫧 㫨 㫩 㫪 㫫 㫬 㫭 㫮 㫯 㫰 㫱 㫲 㫳 㫴 㫵 㫶 㫷 㫸 㫹 㫺 㫻 㫼 㫽 㫾 㫿 㬀 㬁 㬂 㬃 㬄 㬅 㬆 㬇 㬈 㬉 㬊 㬋 㬌 㬍 㬎 㬏 㬐 㬑 㬒 㬓 㬔 㬕 㬖 㬗 㬘 㬙 㬚 㬛 㬜 㬝 㬞 㬟 㬠 㬡 㬢 㬣 㬤 㬥 㬦 㬧 㬨 㬩 㬪 㬫 㬬 㬭 㬮 㬯 㬰 㬱 㬲 㬳 㬴 㬵 㬶 㬷 㬸 㬹 㬺 㬻 㬼 㬽 㬾 㬿 㭀 㭁 㭂 㭃 㭄 㭅 㭆 㭇 㭈 㭉 㭊 㭋 㭌 㭍 㭎 㭏 㭐 㭑 㭒 㭓 㭔 㭕 㭖 㭗 㭘 㭙 㭚 㭛 㭜 㭝 㭞 㭟 㭠 㭡 㭢 㭣 㭤 㭥 㭦 㭧 㭨 㭩 㭪 㭫 㭬 㭭 㭮 㭯 㭰 㭱 㭲 㭳 㭴 㭵 㭶 㭷 㭸 㭹 㭺 㭻 㭼 㭽 㭾 㭿 㮀 㮁 㮂 㮃 㮄 㮅 㮆 㮇 㮈 㮉 㮊 㮋 㮌 㮍 㮎 㮏 㮐 㮑 㮒 㮓 㮔 㮕 㮖 㮗 㮘 㮙 㮚 㮛 㮜 㮝 㮞 㮟 㮠 㮡 㮢 㮣 㮤 㮥 㮦 㮧 㮨 㮩 㮪 㮫 㮬 㮭 㮮 㮯 㮰 㮱 㮲 㮳 㮴 㮵 㮶 㮷 㮸 㮹 㮺 㮻 㮼 㮽 㮾 㮿 㯀 㯁 㯂 㯃 㯄 㯅 㯆 㯇 㯈 㯉 㯊 㯋 㯌 㯍 㯎 㯏 㯐 㯑 㯒 㯓 㯔 㯕 㯖 㯗 㯘 㯙 㯚 㯛 㯜 㯝 㯞 㯟 㯠 㯡 㯢 㯣 㯤 㯥 㯦 㯧 㯨 㯩 㯪 㯫 㯬 㯭 㯮 㯯 㯰 㯱 㯲 㯳 㯴 㯵 㯶 㯷 㯸 㯹 㯺 㯻 㯼 㯽 㯾 㯿 㰀 㰁 㰂 㰃 㰄 㰅 㰆 㰇 㰈 㰉 㰊 㰋 㰌 㰍 㰎 㰏 㰐 㰑 㰒 㰓 㰔 㰕 㰖 㰗 㰘 㰙 㰚 㰛 㰜 㰝 㰞 㰟 㰠 㰡 㰢 㰣 㰤 㰥 㰦 㰧 㰨 㰩 㰪 㰫 㰬 㰭 㰮 㰯 㰰 㰱 㰲 㰳 㰴 㰵 㰶 㰷 㰸 㰹 㰺 㰻 㰼 㰽 㰾 㰿 㱀 㱁 㱂 㱃 㱄 㱅 㱆 㱇 㱈 㱉 㱊 㱋 㱌 㱍 㱎 㱏 㱐 㱑 㱒 㱓 㱔 㱕 㱖 㱗 㱘 㱙 㱚 㱛 㱜 㱝 㱞 㱟 㱠 㱡 㱢 㱣 㱤 㱥 㱦 㱧 㱨 㱩 㱪 㱫 㱬 㱭 㱮 㱯 㱰 㱱 㱲 㱳 㱴 㱵 㱶 㱷 㱸 㱹 㱺 㱻 㱼 㱽 㱾 㱿 㲀 㲁 㲂 㲃 㲄 㲅 㲆 㲇 㲈 㲉 㲊 㲋 㲌 㲍 㲎 㲏 㲐 㲑 㲒 㲓 㲔 㲕 㲖 㲗 㲘 㲙 㲚 㲛 㲜 㲝 㲞 㲟 㲠 㲡 㲢 㲣 㲤 㲥 㲦 㲧 㲨 㲩 㲪 㲫 㲬 㲭 㲮 㲯 㲰 㲱 㲲 㲳 㲴 㲵 㲶 㲷 㲸 㲹 㲺 㲻 㲼 㲽 㲾 㲿 㳀 㳁 㳂 㳃 㳄 㳅 㳆 㳇 㳈 㳉 㳊 㳋 㳌 㳍 㳎 㳏 㳐 㳑 㳒 㳓 㳔 㳕 㳖 㳗 㳘 㳙 㳚 㳛 㳜 㳝 㳞 㳟 㳠 㳡 㳢 㳣 㳤 㳥 㳦 㳧 㳨 㳩 㳪 㳫 㳬 㳭 㳮 㳯 㳰 㳱 㳲 㳳 㳴 㳵 㳶 㳷 㳸 㳹 㳺 㳻 㳼 㳽 㳾 㳿 㴀 㴁 㴂 㴃 㴄 㴅 㴆 㴇 㴈 㴉 㴊 㴋 㴌 㴍 㴎 㴏 㴐 㴑 㴒 㴓 㴔 㴕 㴖 㴗 㴘 㴙 㴚 㴛 㴜 㴝 㴞 㴟 㴠 㴡 㴢 㴣 㴤 㴥 㴦 㴧 㴨 㴩 㴪 㴫 㴬 㴭 㴮 㴯 㴰 㴱 㴲 㴳 㴴 㴵 㴶 㴷 㴸 㴹 㴺 㴻 㴼 㴽 㴾 㴿 㵀 㵁 㵂 㵃 㵄 㵅 㵆 㵇 㵈 㵉 㵊 㵋 㵌 㵍 㵎 㵏 㵐 㵑 㵒 㵓 㵔 㵕 㵖 㵗 㵘 㵙 㵚 㵛 㵜 㵝 㵞 㵟 㵠 㵡 㵢 㵣 㵤 㵥 㵦 㵧 㵨 㵩 㵪 㵫 㵬 㵭 㵮 㵯 㵰 㵱 㵲 㵳 㵴 㵵 㵶 㵷 㵸 㵹 㵺 㵻 㵼 㵽 㵾 㵿 㶀 㶁 㶂 㶃 㶄 㶅 㶆 㶇 㶈 㶉 㶊 㶋 㶌 㶍 㶎 㶏 㶐 㶑 㶒 㶓 㶔 㶕 㶖 㶗 㶘 㶙 㶚 㶛 㶜 㶝 㶞 㶟 㶠 㶡 㶢 㶣 㶤 㶥 㶦 㶧 㶨 㶩 㶪 㶫 㶬 㶭 㶮 㶯 㶰 㶱 㶲 㶳 㶴 㶵 㶶 㶷 㶸 㶹 㶺 㶻 㶼 㶽 㶾 㶿 㷀 㷁 㷂 㷃 㷄 㷅 㷆 㷇 㷈 㷉 㷊 㷋 㷌 㷍 㷎 㷏 㷐 㷑 㷒 㷓 㷔 㷕 㷖 㷗 㷘 㷙 㷚 㷛 㷜 㷝 㷞 㷟 㷠 㷡 㷢 㷣 㷤 㷥 㷦 㷧 㷨 㷩 㷪 㷫 㷬 㷭 㷮 㷯 㷰 㷱 㷲 㷳 㷴 㷵 㷶 㷷 㷸 㷹 㷺 㷻 㷼 㷽 㷾 㷿 㸀 㸁 㸂 㸃 㸄 㸅 㸆 㸇 㸈 㸉 㸊 㸋 㸌 㸍 㸎 㸏 㸐 㸑 㸒 㸓 㸔 㸕 㸖 㸗 㸘 㸙 㸚 㸛 㸜 㸝 㸞 㸟 㸠 㸡 㸢 㸣 㸤 㸥 㸦 㸧 㸨 㸩 㸪 㸫 㸬 㸭 㸮 㸯 㸰 㸱 㸲 㸳 㸴 㸵 㸶 㸷 㸸 㸹 㸺 㸻 㸼 㸽 㸾 㸿 㹀 㹁 㹂 㹃 㹄 㹅 㹆 㹇 㹈 㹉 㹊 㹋 㹌 㹍 㹎 㹏 㹐 㹑 㹒 㹓 㹔 㹕 㹖 㹗 㹘 㹙 㹚 㹛 㹜 㹝 㹞 㹟 㹠 㹡 㹢 㹣 㹤 㹥 㹦 㹧 㹨 㹩 㹪 㹫 㹬 㹭 㹮 㹯 㹰 㹱 㹲 㹳 㹴 㹵 㹶 㹷 㹸 㹹 㹺 㹻 㹼 㹽 㹿 㺀 㺁 㺂 㺃 㺄 㺅 㺆 㺇 㺈 㺉 㺊 㺋 㺌 㺍 㺎 㺏 㺐 㺑 㺒 㺓 㺔 㺕 㺖 㺗 㺘 㺙 㺚 㺛 㺜 㺝 㺞 㺟



表5 尿細管性アシドーシスの概要

種類	1型 RTA (遠位)	2型 RTA (近位)	4型 RTA
病態生理	遠位尿細管での尿酸性化障害	近位尿細管での HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 再吸収減少	アルドステロン抵抗性・欠乏
尿 pH	> 5.3	さまざまな値 再吸収値を超えていると > 5.3	< 5.3
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	さまざまな程度 (重症例は < 10mEq/L)	14 ~ 20mEq/L 程度	通常 > 15mEq/L (17 ~ 21 mEq/L 程度)
血清 K 濃度	低下 (または正常、一部で上昇)	正常 ~ 低下	上昇
重炭酸投与への反応性	高い	低い	さまざま
合併症	腎結石 腎石灰化	骨軟化症 くる病	なし

文献 1 より

NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 分泌障害をきたすことが主病態である。通常、アルドステロンに依存せず H<sup>+</sup> を排泄する機序 [近位尿細管の Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 交換体 (NHE) や H<sup>+</sup>-ATPase など] が保たれるため、尿の酸性化能力は保たれ代謝性アシドーシスは軽度 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17 ~ 21mEq/L 程度) となりやすい<sup>3)</sup>。eGFR (糸球体濾過量) の軽度 ~ 中等度低下が存在していることが多く、高カリウム血症そのものが NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 産生を低下させる。腎機能が十分に保たれる場合アルドステロン欠乏による代謝性アシドーシスはわずかな影響と考えられている<sup>3, 12, 18)</sup> (アルドステロン欠乏が関与するものが狭義の 4 型 RTA であり、アルドステロンの欠乏を伴わない電位依存性 RTA と呼ばれる病態では、皮質集合管における K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> 分泌障害により尿の酸性化が障害される)。

RTA の概要を表 5 にまとめる。

- NH<sub>4</sub><sup>+</sup> の排泄障害を検出するその他の検査
- ・尿アニオンギャップ → 80% + 20% = 40%
- 尿中陽イオンと陰イオンを

$$[Na^+ + K^+ + NH_4^+ + Y^+] = [Cl^- + HCO_3^- + X^-]$$

で表すと、

$$[Na^+ + K^+] - [Cl^-] = [HCO_3^- + X^-] - [NH_4^+ + Y^+]$$

である。アシドーシス下では HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 排泄が

抑制されるため、尿中 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> の分泌を間接的に推定できると考えられている。NAGMA<sup>29)</sup> に対する正常な反応では尿 AG の値は < 0 (負) となるが、尿中 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 産生が障害されていると > 0 (正) の値をとる。ただし、尿 pH > 7 のようにアルカリ性に近いと HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> が尿中に排泄されて正の値になるため、尿 AG が NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 産生の判断に使えない。また有機酸などの X<sup>-</sup> が尿中排泄されている (血清 AG が高値の場合) も正の値となり同様である<sup>17)</sup>。さらに、ナトリウム再吸収が亢進する脱水状態においても酸分泌能が障害され得る<sup>3)</sup>。

- ・尿浸透圧ギャップ

$$\text{実測した尿浸透圧} - \text{計算による尿浸透圧} = \frac{2 \times [\text{尿 Na}^+ + \text{K}^+] + \text{尿 BUN (mg/dL)}}{28} + \frac{\text{尿 グルコース (mg/dL)}}{18}$$

上記の式により NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 産生を推定する。80 ~ 150mEq/L が正常とされ、NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 産生増加によりこの値は上昇する。ただし、有機酸などの X<sup>-</sup> が尿中排泄されている場合、アルコールやマンニトールなどの浸透圧物質が投与されている場合にも上昇するため、NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 産生についての判断には使えない<sup>17)</sup>。

● 尿細管性アシドーシス (RTA) の原因<sup>3, 17, 19)</sup> 遺伝性・薬剤性・膠原病など原因は多岐にわたるが、代表的なものを表 6 に記載する。薬

\*9 生体内の遊離アミノ酸約 40 種類の分画を分析する。血中濃度、尿中排泄量の解析は先天性代謝疾患の診断において有用である。Fanconi 症候群においては非特異的にアミノ酸排泄が増加する汎アミノ酸尿の所見がみられる。

\*10 7% 製剤 250mL/NaHCO<sub>3</sub> 17.5g, 8.4% 製剤 20mL/NaHCO<sub>3</sub> 1.68g

代謝性アシドーシスの存在がわかった。では、その原因は?

表6 RTA の代表的な原因

	1型 RTA (遠位)	2型 RTA (近位)	4型 RTA
原因	遺伝性 薬剤性: アムホテリシン B, リチウムなど Sjogren 症候群 電解質異常: 高カルシウム尿症	遺伝性 薬剤性: イホスファミド, テノホビルなど 悪性腫瘍: 多発性骨髄腫, MGUS	遺伝性 (偽性低アルドステロン症) 薬剤性: ST 合剤 (トリメトプリム), ヘパリン, アルドステロン拮抗薬, NSAIDs, ACEI/ARB, ペンタミジン, トリアムテレン

ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, MGUS: monoclonal gammopathy of renal significance, NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

剤性の 4 型 RTA は ICU においても頻度が高く重要である。血清 K 値やアシドーシスの程度が許容できない程度となる場合は、薬物の中止や重炭酸ナトリウムの補充を検討する。

#### 生理食塩液 (高 Cl 輸液) 多量投与による代謝性アシドーシス<sup>19, 20)</sup>

[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] に着目した酸塩基平衡解釈 (いわゆる古典的アプローチ, physiological approach) ではないいわゆる dilution acidosis と解釈される。多量の生理食塩液投与により起こる変化は、細胞外液の希釈 ([HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]/[H<sup>+</sup>] 濃度の低下) である。Stewart 法 (physicochemical approach) による酸塩基平衡解釈では①強イオン差 strong ion difference (SID), ②弱イオン ([Alb<sup>-</sup>] + [リン酸イオン]) の総和, ③ CO<sub>2</sub> 分圧, を独立した変数と考える。このとき [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] は従属変数ととらえる。電気的中性の原則から細胞外液における SID は

$$SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] + [\text{その他強陽イオン}]) - ([Cl^-] + [\text{その他強陰イオン}])$$

で表され、輸液の SID が生体の SID より小さければ (生理食塩液の SID = 0) 大量輸液により細胞外液の SID にも影響を与えると考えられる<sup>8)</sup>。

上記 2 つの解釈とは別に、生理学的な機序についての仮説を紹介する。生理食塩液の pH を測定すると 5.5 程度<sup>20)</sup> で、大気中の CO<sub>2</sub> 0.036% [0.034mol/L/atm (25°C)] の溶解度 (CO<sub>2</sub> 0.012mmol/L が水に溶解, 0.1% が H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) から計算する理論上の pH

#### メモ 4 NAGMA におけるカリウム異常のパターン

細胞外液から腎臓を介して、または消化管から [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] を喪失すると、先に [H<sup>+</sup>] の増加が起こる (L-乳酸やケト酸は細胞内で産生)。過剰な [H<sup>+</sup>] は細胞内にも移動して緩衝されるが、[H<sup>+</sup>][Cl<sup>-</sup>] として細胞内に移動させられる量は限られる。多くは [H<sup>+</sup>] と交換で [Na<sup>+</sup>][K<sup>+</sup>] が細胞外に移動することで電気的中性が保たれるため、NAGMA では細胞外シフトによる高カリウム血症をきたしやすい (細胞外液の pH が 0.1 低下すると平均 0.6mEq/L の血清 K 濃度が上昇) と考えられている<sup>3)</sup>。

ルポン酸トランスポーター (MCT) を介して細胞内外に [H<sup>+</sup>] + [L-乳酸- / ケト酸-] で輸送、肝細胞などに取り込まれ代謝を受ける (細胞外シフトによる血清 K 濃度の上昇が起こりにくい) と考えられている<sup>12)</sup>。臨床床では DKA における治療前血清 K 値は高いことが多く、これはインスリン欠乏により細胞内シフトが起こらないことが問題と推測される。高度の循環不全や心停止後、腫瘍崩壊症候群など特殊な状況における L-乳酸アシドーシスでも血清 K 値が高いことがあり、細胞の破壊が起こるような状況ではそのかぎりではないかもしれない。

5.65 と近い。これは酸性だが、大量投与しても重炭酸緩衝系の存在下では pH 7.4 近くに保たれる。

しかしここに呼吸性、腎性に体外に開かれた系での変化を加えると状況が変化する。急速な細胞外液希釈で [CO<sub>2</sub>][H<sup>+</sup>][HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] はすべて低下、CO<sub>2</sub> 濃度のわずかな減少に対して腎臓を介する [H<sup>+</sup>] の排泄や [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] の生成より早く呼吸性代償 (分時換気量の減少) が起こる。結果として [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] が低下したまま [CO<sub>2</sub>] がもとの値になり、[H<sup>+</sup>] が増加した新たな平衡状態ができる (メモ 4)。この解釈は、physiological approach と physicochemical approach のいずれにも矛盾しないものである (自発呼吸のない完全な調整換気の患者でどのような結果となるか比較したデータはなく不明)。

\*8 「Stewart 法ってよく聞くけど、実際どう使うの?」 (〇〇ページ), 「コラム: 輸液剤の酸塩基平衡への影響は気にしたほうがよい?」 (〇〇ページ) を参照。



