

柴垣有吾

著

聖マリアンナ医科大学
腎臓・高血圧内科 主任教授

より理解を深める！

体液電解質異常と輸液

改訂
4版

改訂第4版の序

本書を初めて上梓したのは今から20年前にもなる。それまでは臨床の実践的な本が黒川清先生の「水・電解質と酸塩基平衡—step by step で考える—」（南江堂）くらいしかなかった。その意味で本書はより詳細かつ広範囲な領域をカバーした臨床実践書として多くの先生方に受け入れて頂いたのだと考えている。しかし、その後、次々と酸塩基・電解質関係の良書が発刊されたことに加え、私も多忙を理由に長年にわたり改訂を怠ってしまった。

しかし、当然ながら、日進月歩の医療において酸塩基・電解質にも新しい知見が増え、また、多くの講演をするなかで自分自身でも教授法に工夫を重ね、また、聴者からのフィードバックによって、多くの読者の疑問点が明らかになるにつれ、大幅な改訂の必要性を感じてきた。このたび、中外医学社のご協力を得ることができ、何とか重い腰を上げやと数年がかりで改訂を完了することが可能となった。

本改訂では医学的進歩や知識量の増加により、前版と比較して、大幅なページ数の増加となっている。つまり、本書は臨床現場で持ち歩いて使用する Quick Reference というより、“理解を深める”ための教科書として利用することを想定したものとなっている。その意味では、Quick Reference としては手前味噌であるが、中外医学社より出版されている「これで心配ない電解質異常（久道三佳子著）」や電解質の大御所である藤田芳郎先生、志水英明先生らが編集された「研修医のための輸液・水電解質・酸塩基平衡 改訂2版」を推薦したい。

また、本書には内容的に同じものが繰り返し記載されていることがある。この理由として、本書は通読する利用法ではなく、その時々で気になった箇所のみを振り返る目的で使用されることが多いことを見据え、その部分だけ読んでも重要なことがインプットされるために、敢えて重複的な記載にしているものである。ご了承頂ければ幸いである。

本書の完成には亀の進みの私の改訂にもめげずに忍耐強い支援とご協力を頂いた中外医学社の方々（特に、上岡里織さん）の力がなければ不可能であり、心からの感謝を伝えたい。また、大変に残念なことに急逝された前東海大学教授の深川雅史先生にはこれまでの厚いご支援に心より感謝申し上げ、また、謹んでお悔やみ申し上げる次第である。

2025年初春

柴垣有吾

B 腎臓と体液恒常性維持（人はどの位水を飲むことができる？）

なぜ、腎臓は1日約150 Lもの血液を濾過して原尿を生成し、その約99%をも再吸収するという一見無駄なことを行っているのでしょうか？

人間が摂取する水や電解質・蛋白質などの溶質の量は常に変動していて、多い場合も少ない場合もある。しかし、体液は質・量ともに一定である（恒常性が維持される）必要があるため、このような膨大な糸球体濾過量がセーフガードとなって、必要なら再吸収し、不要なら排泄する余裕を作っているのである。つまり、このシステムによって、人はどんなに多く水や電解質を摂取しても、また、どんなに少なく摂取しても、体内の水電解質バランスを一定に維持することが可能になっている。これは、糸球体において、不必要なものをその時々で取捨選択して最終尿を作るよりも余程効率の良い仕組みなのであり、また、老化に伴い、糸球体濾過量が若干低下しても、生理的な範囲であれば、元々の余裕が大きいので、大きな問題にはならないのである。

このシステムの素晴らしさ・凄さを理解するためには人がどれ位、水電解質の摂取量に許容範囲（allowance）をもっているかを考えてみるとよい。

例1

水分摂取量の許容範囲

人は体液の恒常性を維持したまま、どの位の水を飲むことができるのでしょうか？ 尿は約50 mOsm/Lまで希釈することができるが、1日の平均的な尿中の溶質排泄量（摂取した電解質や蛋白質の代謝によって生じた尿素がそのほとんどである）は600～1000 mOsm（平均的な西洋食摂取で、体重1 kgあたり、約10 mOsmと言われている）であるから、これだけの溶質を排泄するのに必要な最大希釈尿（50 mOsm/L）の量は $(600 \sim 1000) \div 50 = 12 \sim 20$ Lである。よって、平均的な食事（溶質摂取）をしている場合、最大で12～20 Lもの水を飲んでも、全て尿中に排泄することが可能である。さらに、食事（塩や蛋白質）摂取量が増え、排泄される溶質（NaやK、尿素）の量が倍になれば、25～40 Lもの尿を理論的には排泄できることになる。

逆に、人間はどの位少ない水分摂取で体内の恒常性を維持したまま、生きていくことができるのでしょうか？ 尿は最大で約1200 mOsm/Lまで濃縮可能である。よって、平均的な食事摂取における溶質（600～1000 mOsm）の排泄に必要な尿量は $(600 \sim 1000) \div 1200 = 0.5 \sim 0.8$ Lである。ただし、不感蒸散（皮膚や呼吸中への水分放散）や便中排泄で約1000 mL（体重1 kgあたり15 mL程度と言われている）の水を失うので、1日に必要な最低限の水分量は約1.5～1.8 Lとなる。

例2

塩分（ナトリウム）摂取量の許容範囲

塩分はどうだろうか？ 1日に糸球体から濾過されるナトリウム（Na）は多く見積もると140 mEq/L（血清Na濃度） $\times$ 150 L/day（糸球体濾過量）=21,000 mEq（NaCl 1 gはNa 17 mEqに相当するので、約1200 g）である。このうち、約7割は近位尿細管で再吸収され、残りの3割がヘンレ・ループに到達する。ここでNaは約1/6の濃度になるまで再吸収を受けて減少するので、約5%のみ（約1000 mEq: 60 g）が遠位尿細管以降に送られることになる。Na再吸収は遠位尿細管・皮質集合管でのK排泄との交換のために若干生じるが、これが限りなく少なければ、最終的に尿中に

は 1000 mEq（約 60 g）近く理論的には排泄が可能である。逆に，Na 欠乏の際には再吸収が全てのネフロンで亢進し，糸球体で濾過された量の 99.9%以上が再吸収されうる。よって，Na 摂取量が約 20 mEq（約 1 g）程度でも人は Na バランスを保つことができるのである。実際にエスキモーの人々の塩分摂取量は 1 g 程度であり，また，旧石器時代と同等の食生活をしているヤノマミ族の塩分摂取量に至っては 0.1 g 程度とまで言われている²⁾。

このように 1 日の水電解質には摂取許容量（体液恒常性を維持したまま摂取可能な量: Daily Allowance）というものがある。上記したように水は 1.5～40 L，Na は 10～1000 mEq であり，同様にカリウム（K），酸（プロトン H^+ ）などにも Daily Allowance がある **表 1-1**。このような大きな Daily Allowance を維持するためには，このような膨大な糸球体濾過を行う必要があるのである。

表 1-1 1 日の摂取許容量（Daily Allowance）

水	1.5～40 L
Na	10～1000 mEq
K	20～500 mEq
H^+	0～500 mEq

One Point

水をたくさん飲めば腎機能は良くなるのか？

よく脱水予防を目的に「いっぱい水を飲んで下さい」と，患者に指導することがあるが，それは理に合っているのだろうか？ また，造影剤の投与時に輸液を負荷する理由は「造影剤を Wash out（洗い流す）するため」と言うことがないだろうか？ これは現時点で脱水がある人には理に合っていると思われるが，現時点で脱水のない人においても，必要な対応策なのであろうか？

このような説明をする背景には，飲水量や輸液量を増やすことで糸球体濾過量が増えて（つまり，腎機能を良くして），尿量が増加するような錯覚に陥っていることがあるように思えてならない。しかし，120 mL/min/1.73 m²という糸球体濾過量は人間が進化の過程でやっと獲得した最大限の量であって，これをさらに増やすことは不可能である。

例えば，通常 1 日 1.5 L 出ている尿を 3 L に増やすにはどうしたら良いであろうか？ 上記したように，尿量が倍に増えるのは，糸球体濾過量が倍になっているからではない。糸球体では約 150 L の血液を濾過しているが，その 99%を尿細管で再吸収することで尿量を 1.5 L にしている。よって，尿細管での再吸収率を 98%にたった 1%減らすだけで，尿量は倍の 3 L になるのだ。輸液や飲水量を増やすことで腎機能が良くなることで尿が増えるのではなく，単に余分な水分を腎での再吸収を減らすことで対処しているだけなのである。

健康な人においても³⁾，腎機能低下患者においても^{4,5)}，高容量の飲水の利益は示されていない。

一方で，腎尿路結石症の再発・予防や，常染色体顕性多発性嚢胞腎（ADPKD）の進行抑制（バソプレシン抑制を介して）には尿量が 1 日 3 L 程度となるような飲水が効果がある可能性が示唆されている⁶⁾。

個人的に飲水励行をすすめるのは以下の場合に限られる。

- ① 再発をくり返す腎尿路結石症
- ② ADPKD（トルバタタン使用例含め）
- ③ 脱水ハイリスク（高温・多湿下での運動，夏にエアコンのない部屋に長時間いる場合など）

 One Point

尿張度とは？ 尿浸透圧とは？ 尿糖はどう考えるのか？

尿張度は上述のように以下の式で定義される。

●尿張度 (Urine Tonicity) ($\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$) $= 2 \times \{[\text{Na}^+] + [\text{K}^+]\}$

血液（細胞外液）の張度と違い、Na 濃度だけでなく、K 濃度も考慮するのは、血液と違い、尿では Na 濃度に比して K 濃度が無視できない高さで存在しうからである。

しかし、そもそも張度の概念は半透膜を介した水の自由移動に用いる概念なのであるのに対し、尿が移動する尿管では、Na や K などのミネラルも、さらには水さえも輸送体・チャネルを介した制御されたものであって、尿張度は尿管を介した水の移動には関係のないものである。

例えば、髄質集合管では水以外の溶質はほぼ全て不透過性であるため、バソプレシン（抗利尿ホルモン）作用時に水のみ透過性となった場合、水の髄質集合管を介した移動は、髄質間質の浸透圧（1200 mOsm/kg と高い）と、髄質集合管内の尿浸透圧（尿中の全溶質が有効浸透圧物質なので、ここでは浸透圧＝張度）の勾配が規定する。

尿張度という概念は、あくまでも低 Na 血症などの張度（有効浸透圧）異常症を考える上で、有効浸透圧物質と水の出納を計算するための便宜的なツールとして利用される。そのため、張度物質の中でも、さらにブドウ糖のように体内で代謝を受けるような物質でなく、体内外のバランスのみで量的関係が規定されるミネラル（Na と K）のみが尿張度を形成する溶質として計算される。

例えば、コントロール不良の糖尿病での高度尿糖の状態では、尿浸透圧は高度尿糖のために高いが、尿張度（尿 Na+K 濃度）は低い。よって、高浸透圧尿のため、髄質集合管での水再吸収は抑制され、多尿となるが、その尿張度は低いため、薄い体液を多量に喪失することで血液張度（Na 濃度）は上昇する。

7 細胞外液量・細胞内液量と Na・水の関係

Na (effective osmoles) を摂取し、それが体内に留まると、Na は有効浸透圧物質であるため細胞外液の張度が増加し、これにより細胞内液から細胞外液への水の移動が起こる。また、脳の細胞外液物質の増加により ADH 分泌増加、口渴感上昇が生じることで、それぞれ水の排泄低下と摂取増加が起こる。摂取した水（自由水）の約 2/3 は細胞内液に約 1/3 は細胞外液に移動し、細胞内液の不足は補われ、細胞外液の水はさらに増加することとなる。よって、Na の負荷は最終的に細胞外液量の増加をもたらす。細胞外液の主要な溶質は Na であり、細胞内液の溶質の量は固定されている（細胞内液量は細胞自体の大きさによってある程度規定されるため、それに溶ける溶質量も規定される）ために、Na の負荷は細胞外液の溶質量の増加に直結する。よって、**体内の総 Na 量は細胞外液量を反映することとなる。**

つまり、体内総 Na 量が増えれば浮腫性疾患となり、浮腫（細胞間質液量↑）や高血圧（循環血漿量↑）として表れるし、総 Na 量が減少すれば、脱水症（細胞外液欠乏）となり皮膚乾燥・ツルゴール低下（細胞間質液量↓）、頻脈・低血圧（循環血漿量↓）として表現される。

一方、細胞内液の溶質量が一定であれば、生理的および多くの病的状況において短期的には張度（≡血清 Na 濃度）が細胞内液量調節の唯一の因子となる。水のインプット（食事、飲水、輸液）、アウトプット（尿、便、汗、不感蒸泄）によって起こる張度の変化は外界と接している細胞外液からまず起こる。細胞外液の張度が低くなれば、細胞外液中の水（自由水）の一部は細胞内液へ移動し、細胞内液量は増加する。逆に細胞



尿細管糸球体フィードバック TGF の異常と高血圧・糖尿病の関係

TGF は高血圧や糖尿病の病態にも関与している可能性が指摘されている。

高血圧の有名な仮説として、高血圧の腎原性説がある。つまり、高血圧は全身的な異常と言うよりも腎自体の異常によって発症するという仮説である。実際、高血圧ラットの腎臓を生来健康なラットに移植すると高血圧が発症し、逆に、高血圧ラットの腎を摘出して、生来健康なラットの腎臓を移植すると高血圧が改善することがその傍証である^{3,4)}。

実は、高血圧自然発症ラット SHR の TGF 曲線は Ang II 作用が亢進した状態と同様となることが示されており⁵⁾、黒川は腎における TGF 異常による NaCl バランス調節異常が塩分感受性高血圧の成因であるという仮説を立てている⁶⁾。

また、早期糖尿病腎症では糸球体過剰濾過という現象が認められ、これが、糸球体障害を生じさせることが指摘されている。この現象を説明するメカニズムの 1 つが、近位尿細管における SGLT2 受容体を介した Na-Glucose 再吸収亢進である。これにより、distal Na (Cl) delivery が低下することで、TGF を介して GFR が増加しているとされている。最近、この SGLT2 受容体阻害薬 SGLT2i による腎保護効果が話題となっているが、SGLT2i による distal Na (Cl) delivery の回復（増加）が TGF による GFR 低下（過剰 GFR の抑制）を介して、長期的な糸球体障害抑制に繋がっていると説明されている⁷⁾。



有効循環血漿量 (effective circulating volume) とは何か？

前出の **図 2-15** にあるように、Na バランスは“有効循環血漿量 (effective circulating volume)”をセンサーが感知し、エフェクターを介して腎臓での調節を行う仕組みになっている。これらセンサーは腎の輸入細動脈や心臓、頸動脈などに存在し、“量”そのものよりも、圧や伸展刺激を感知している。つまり、有効循環血漿量とは細胞外液のうち、動脈系に存在し、体液量感知センサーの存在する部位を有効に還流する循環（圧）を意味する。しかし、一部の病態では細胞外液量と有効循環血漿量はパラレルな関係にはない。つまり、細胞外液量が増えていても、有効循環血漿量が減っていることはある。例えば、心不全では細胞外液量は増大しているが、心拍出量の低下により、腎還流圧や頸動脈圧が低下しているため、Na 排泄量が低下し、さらに細胞外液量を増やす結果となる **表 2-8**。

表 2-8 細胞外液量と有効循環血漿量の関係

	細胞外液量	心拍出量	有効循環血漿量
脱水症	↓	↓	↓
重症心不全	↑	↓	↓
動静脈シャント	→	↑	↓
ネフローゼ症候群	↑	→	↑～↓
肝硬変	↑	↑または→	→または↓

e. Na 利尿ペプチド，サクビトリル（ARNI），SGLT2 阻害薬

効果的な併用利尿薬として、また、腎保護的な薬剤としての Na 利尿ペプチドやその作用を持つ、ARNI、そして SGLT2 阻害薬への期待は高い。しかし、利尿薬抵抗性の Na 過剰症への効果は、十分に検証されていない。Na 利尿ペプチド自体は腎保護的ではあるが、持続静注が必要である点、血圧が低下する可能性がある点が問題となりうる。SGLT2 阻害薬の急性心不全での使用は安全性が担保され、臨床的アウトカム（死亡や心不全）への利益があることが示されており³⁴⁾、ARNI も ADHF 入院での血行動態安定後の開始は NTproBNP の改善度が ARB に比較して高かったことから、AHF においても使用が可能な薬剤であり、Na 過剰症治療の観点での評価には今後の更なる検討が必要であるが、期待できる薬剤であると思われる。

利尿薬抵抗性に対する利尿薬併用のストラテジー

* 腎機能や代謝（酸塩基電解質、尿酸）の問題が少なければ、サイアザイド

例: トリクロルメチアジド 2~4 mg (GFR<20 なら 4~8 mg)

* 代謝性アルカローシスが高度の場合には、アセタゾラミド

例: ダイアモックス 125~500 mg 経口あるいは静注

* 腎機能低下・酸塩基電解質異常やそのリスクが高い場合は腎保護的利尿薬

例: ハンブ 0.0125~0.05 $\gamma = \mu\text{g/kg/分}$ (血圧低下に注意)

トルバプタン 3.75~15 mg (GFR<30 では 15 mg)

6 各病態における利尿薬による治療の実際

どのような病態においても、Na 過剰症に対する利尿薬の主役はその効果の観点からループ利尿薬である。

また、ループ利尿薬抵抗性に対する対処も前出の通りで、病態による違いは大きくない。よって、各病態で違いがあるとすれば、病態特異的な効果のある利尿薬や利尿薬以外の利尿・除水法の使い方であろう。

a. 心不全

心不全における利尿薬抵抗性の背景として、(絶対的・相対的) 低血圧や RAA 系抑制薬使用、うっ血、心拍出量低下などの PK の問題の要素が大きいことに注意が必要である。よって、適正な血圧の維持、RAA 系抑制薬の一時的な中止の検討、強心薬使用や利尿薬以外の除水(限外濾過)を閾値低く検討するべきである。

特に、トルバプタンなども含む利尿薬併用療法での利尿薬抵抗性が解除できない場合に、限外濾過施行を検討することは重要であると考ええる。限外濾過に関しては十分なエビデンスはなく、WRF を合併する ADHF を対象に高用量ループ利尿薬と限外濾過を比較し、腎機能や体重減少をアウトカムとした CAR-RESS 試験³⁵⁾でも否定的な結果となっている。しかし、DOSE 試験同様、本試験の対象患者はループ利尿薬を増量する群で腎機能の改善(おそらく、うっ血腎の改善)と利尿が得られており、そもそも我々が限外濾過を検討するような重度のループ利尿薬抵抗性ではないのが問題であり、本試験の結果をもって、限外濾過の有益性を否定するものではないことは明らかである。

また、重症心不全では低 Na 血症を合併することが多く、低 Na 血症自体が心機能や腎機能を低下させ^{36,37)}、結果として利尿薬抵抗性を悪化させている³⁸⁾。実際、高張食塩水の少量投与(1.7% 500 mL)が、心不全の利尿薬抵抗性を改善させるという RCT が本邦を含め報告されている^{39,40)}。高張食塩水を心不全に投与する勇気がなくても、トルバプタンであれば、低 Na 血症と除水をより安全に行える可能性がある。

(1) 高張性低 Na 血症 (hypertonic hyponatremia, translocational hyponatremia)

血漿浸透圧が 300 mOsm/L 以上であれば、疑う必要がある。

高濃度のマニトールやグリセオール、高用量の造影剤の投与や、高血糖などはそれらが effective osmoles であるため、細胞内外の浸透圧格差を生じ、細胞内から外への水の移動を引き起こし、低 Na 血症を生じえる。高張性低 Na 血症 (hypertonic hyponatremia) はその病態生理（細胞内⇒外への水移動）から translocational hyponatremia とよばれる。高浸透圧の場合、血漿浸透圧ギャップが高値であれば、血糖以外の外因性物質（マニトールなど）の存在を疑う。

高血糖では以前は glucose が 100 mg/dL 上昇する毎に約 1.6 mEq/L の Na の低下を認めるとされていたが、最近の報告では glucose level が 400 mg/dL を超えるとこの補正式は不正確となり、ブドウ糖 100 mg/dL の上昇につき 2.4 mEq/L の Na の低下と考えたほうがより正確であるとされる¹⁾。臨床的には、**ブドウ糖 100 mg/dL の上昇につき Na は 2 mEq/L の低下**と覚えれば充分である。表 2-27 の例 2 および 3 が代表例である。

高張性低 Na 血症では血漿はいわゆる低張あるいは低浸透圧にはなっておらず、低 Na 血症特有の脳細胞浮腫は生じていない。逆に、細胞外液の高張によって水の細胞内から外への translocation による細胞萎縮が病態となっていることに注意が必要である。つまり、低 Na 血症の是正は、高張食塩水投与や自由水排泄促進などによって行うべきではない。例えば、高血糖による低 Na 血症はインスリンや等張液投与（もともと、腎機能が良い場合は、高血糖の成因のほとんどは細胞外液量欠乏⇒GFR 低下⇒尿糖排泄障害であるため）による高血糖の是正で速やかに改善する（後出のコーヒーブレイク「補正すべきは Na 濃度か？ 張度か？」, 147 頁参照）。

症例**58 歳男性**

特記すべき既往なし

年末の宴会後、下痢・嘔吐、体調不良となり、近医にて腸炎疑いにて救急受診した。

緊急検査にて、Na 120 K 6.8 BUN 56 Cre 1.7 と低 Na 血症、高 K 血症、AKI を認めた。

高 K 血症に対し、グルコース・インスリン療法施行も血清 K は下がらず、K 7.5 まで悪化した。

血漿浸透圧未測定・血糖が未測定であり、検査追加したところ、血漿浸透圧 340 mOsm/kg、血糖 950 mg/dL であることが分かり、劇症 1 型 DM と診断された。

本例は不要な（場合によっては有害な）“低 Na 血症”の治療やその他の病態の見逃しを防ぐ意味でも、低 Na 血症において初回は血漿浸透圧（推定でなく、凝固点降下法による実測）や血糖値の測定が重要であることを示している。血漿浸透圧が高く、血糖が高値でなければ、あるいは血漿浸透圧 Gap が高値であれば、マニトールなどの外因性浸透圧物質の存在を疑うことになる。