

## イオン輸送と細胞機能

## 尿細管イオン輸送異常の臨床：

## 腎尿細管性アシドーシス

東京女子医科大学 第4内科

アン ドウ アキ トシ  
安 藤 明 利

(受付 平成元年10月20日)

## はじめに

腎は生体のホメオステシス維持のために蛋白最終代謝産物、各種電解質ならびに酸の排泄を行っている。この電解質、酸の排泄機構については、動物実験等で多くの知見が報告されており、糸球体での濾過よりも、尿細管レベルでの再吸収、分泌の機構がその主要な部分を占めている。これらの電解質の出入りは、尿細管上皮細胞の管腔側、および血管側における共輸送、逆輸送またチャネルやポンプを介する複雑に調節されたイオンの輸送により営まれている。従ってこれらの機構が正常に作動しない場合には、種々の電解質異常、酸塩基平衡異常を招来することが少なくない。

本稿では臨床的に遭遇する電解質異常について広範に言及することは不可能なので、酸の排泄障害、その内でも特に水素イオン排泄が障害される遠位尿細管性アシドーシスとその亜型の診断を中心に概説する。

## 腎尿細管における酸の排泄

人における酸の産生は、揮発性の酸( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{-CO}_3$ )として、約15,000~20,000mEq/日であり、主に蛋白代謝の結果生じた不揮発性の酸は体重1kgあたり約1mEq/日と概算される。前者は肺から排泄され、後者の不揮発性の酸は先ず生体のアルカリにより中和され、そこで消費されたアルカリは腎からの水素イオン( $\text{H}^+$ )の排泄の結果、腎

尿細管上皮細胞に生じた炭酸水素イオン( $\text{HCO}_3^-$ )により補われる。

腎尿細管における酸の排泄は、主に近位尿細管における $\text{HCO}_3^-$ の再吸収と遠位尿細管における $\text{H}^+$ の排泄により遂行されるが、肉食および雑食動物では体内ではアルカリより酸が過剰に産生されるため、糸球体で濾過された $\text{HCO}_3^-$ は殆ど全てがネフロンにおいて再吸収され、実質的な酸排泄は主に尿細管からの $\text{H}^+$ 排泄により達成される。

近位尿細管(proximal convoluted tubule, PCT)では、糸球体で濾過された $\text{HCO}_3^-$ の60~70%が再吸収を受ける(図1)。その多くの部分は尿細管上皮細胞の血管側(basolateral side)に存在するNa-K ATPaseによる一次的能動輸送の結果達成された、管腔側の上皮細胞膜内外でのNaの濃度差に基づいて行われている。すなわち管腔側で高濃度の $\text{Na}^+$ はブドウ糖、乳糖、アミノ酸、磷酸、硫酸などの数種の物質(図1のS)を伴い細胞内へと共輸送され、一方上皮細胞内で $\text{H}_2\text{O}$ と $\text{CO}_2$ より炭酸脱水酵素(C.A.)を触媒として生じた $\text{H}^+$ との逆輸送の結果、 $\text{H}^+$ は管腔内へ分泌され、 $\text{HCO}_3^-$ と結合し $\text{H}_2\text{CO}_3$ が生成される。そして最終的には刷子縁に存在するC.A.の作用で $\text{CO}_2$ と $\text{H}_2\text{O}$ を生じ、この $\text{CO}_2$ は再び細胞内へと拡散する。この輸送系はamilorideにより抑制をうける。また近位尿細管における $\text{H}^+$ 分泌は全てが

Akitoshi ANDO [Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical College] : A clinical aspect of ion transport defects in the renal tubule

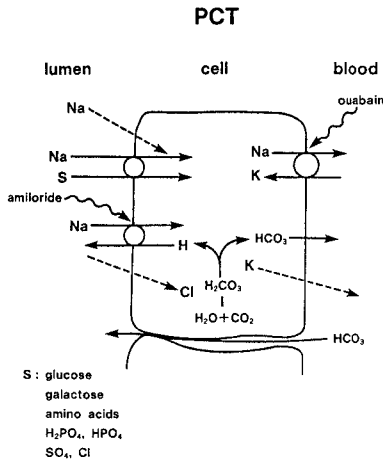


図1 近位尿細管におけるイオンの輸送  
~~~~は薬剤による阻止（以下の図も同様）

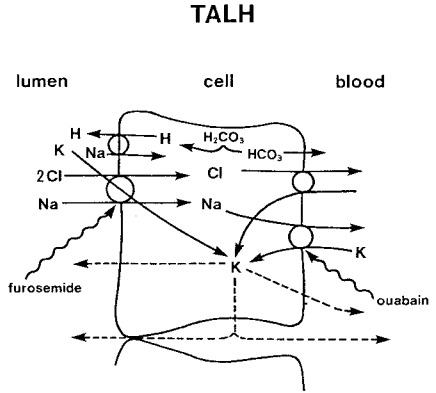


図2 ヘンレ系蹄太い上行脚におけるイオンの輸送

Na 再吸収に依存するだけでなく, Na 非依存性の分泌過程も存在するとの報告があるが, 量的にはその意義は余り大きくない. なお細胞内に生じた HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は血管側へと移行するが, その一部は細胞間を通して (paracellular pathway) 管腔内へ再びシャントするため生体に与えられた net の HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 量は H<sup>+</sup> 分泌量より少ない.

溶質を含まない水 (free water) 形成, 尿濃縮に中心的役割を果たすヘンレ上向脚の太い部分 (thick ascending limb of Henle, TALH) では 2Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> の共輸送が最も重要な機能であるが, C.A. が作動し上皮細胞内で CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O から生成された H<sup>+</sup> も Na<sup>+</sup> との逆輸送を受けて分泌されている. 分泌された H<sup>+</sup> は管腔内に存在が想定されている. 分泌された H<sup>+</sup> によってふたたび H<sub>2</sub>O と CO<sub>2</sub> に分解を受けると考えられる (図2).

皮質集合管 (cortical collecting tubule, CCT) では髄質集合管 (medullary collecting tubule, MCT) と同様な機序で間入細胞 (intercalated cell) から H<sup>+</sup> 排泄が行われている. CCT で特徴的なことは, H<sup>+</sup> と同じく間入細胞から HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> の分泌が行われていることで, 個体の酸塩基平衡の状態に応じていずれが分泌されるかが決定されている. やはり C.A. の作用により細胞質内で H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を介して生成された HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は Cl<sup>-</sup> と逆輸送され管腔内に分泌される. 一方の H<sup>+</sup> は一次的能動的

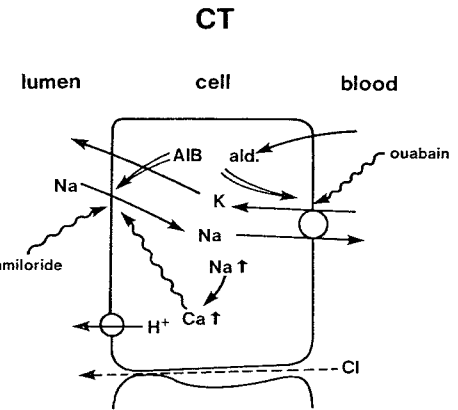


図3 集合管におけるイオンの輸送

輸送により血管側の細胞膜を通過する.

MCT では H<sup>+</sup> は一次的能動輸送を受ける結果, 管腔内電位は陽性に傾くこととなり, 一方細胞内で H<sup>+</sup> 生成の過程で生じた HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> は Cl<sup>-</sup> と血管側での逆輸送により, 間質へと移行する. 細胞内に入った Cl<sup>-</sup> は血管側に存在する Cl<sup>-</sup> チャネルを通り再び間質へと戻る. 間質の Cl<sup>-</sup> は一部細胞間隙を通り (paracellular pathway) 管腔の陽性電位に牽引され管腔内へと移行する. すなわち MCT での H<sup>+</sup> は最終的に HCl として分泌される訳である (図3).

腎尿細管における水素イオン輸送の異常

(腎尿細管性アシドーシス; renal tubular acidosis, RTA)

当教室の杉野教授は RTA を「腎尿細管機能障

害を主因とした、著しい高窒素血症を欠く高クロライド血症性代謝性アシドーシスを呈する症候群で、発生機序から尿細管での炭酸水素イオン再吸収障害（近位型）、水素イオン排泄障害（遠位型）に大別される。」と定義されている。遠位尿細管性アシドーシス（distal RTA, dRTA）はI型、近位尿細管性アシドーシス（proximal RTA, pRTA）はII型との旧称がある。遠位型の亜型としてアルドステロン欠乏性ないし抵抗性アシドーシス（IV型）がある。pRTAでは近位尿細管でのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収閾値が低下するためHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の fractional excretion (C<sub>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></sub>/GFR)は正常の近傍の血漿pHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度では15%以上を呈し、その結果血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が低下する。しかしこの際HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が閾値以下になればもはや尿中へのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の喪失は認められなくなる。また結果として生じた代謝性アシドーシスのため遠位尿細管でのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収、H<sup>+</sup>分泌は亢進し、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>、滴定酸として排泄される酸が増加するため、代謝性アシドーシスの程度は進行性でなくpHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度も多くは15mEq/l以上である。しかしpHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が上昇すると直ちに近位尿細管での再吸収を免れて尿中へ排泄されてしまうためアルカリによる治療への反応は乏しく、大量のアルカリが必要となる。一方dRTAの主要な病態として、①一次性能動輸送に関わるポンプの障害(pump failure)、②分泌されたH<sup>+</sup>ないしは管腔内に形成されたH<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の逆拡散(back leak)、③H<sup>+</sup>分泌促進に働く管腔内の陰性電位形成要因であるNa<sup>+</sup>再吸収不全(voltage dependent)があげられる。

dRTAの詳細な亜分類を行うため数種の指標および負荷試験が有用である。それらには以下のような尿pH、U-BpCO<sub>2</sub>、中性磷酸負荷試験、硫酸ナトリウム負荷試験とfurosemide負荷試験がある。

### 1. 尿pH

dRTAで明かな代謝性アシドーシスがあるか、酸(NH<sub>4</sub>Cl, CaCl<sub>2</sub>)が負荷された場合でも5.5以下とならない。しかしIV型RTAではpHはほぼ正常域まで低下する。

### 2. 尿一血液二酸化炭素分圧隔差(U-BpCO<sub>2</sub>)

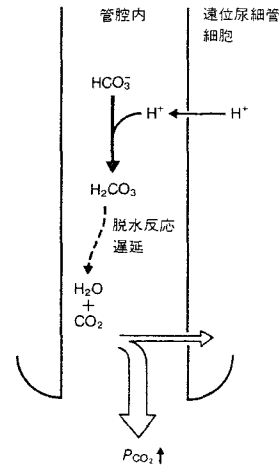
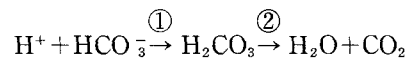


図4 アルカリ尿下での尿二酸化炭素分圧上昇の模式図

通常尿細管上皮細胞から分泌されたH<sup>+</sup>は管腔液中に存在するHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>と反応し



との反応が速やかに進行する。この際発生したCO<sub>2</sub>は直ちに尿細管上皮細胞を通り血中に拡散する。しかし②の反応はC.A.が存在しない場合は著しく遅延し、従ってC.A.を欠く遠位尿細管管腔内では図4のように②の反応は腎盂、膀胱に至るまで持続する。ところが尿細管上皮細胞と異なりこれらの尿路の上皮細胞はCO<sub>2</sub>の透過性が低く、従ってCO<sub>2</sub>が尿中に存在したまま排泄される。その結果血液のCO<sub>2</sub>分圧とに隔差を生じ、これが遠位尿細管でのH<sup>+</sup>分泌の半定量的指標となる(図4)。

遠位尿細管で正常な酸排泄が営まれていれば、UpCO<sub>2</sub>は通常70mmHg以上に上昇しU-BpCO<sub>2</sub>は20以上、通常30mmHg以上に達する。U-BpCO<sub>2</sub>が20mmHg以下であれば遠位尿細管での酸排泄障害のある可能性が高い。代謝性アシドーシスが存在しU-BpCO<sub>2</sub>が正常の反応を示す場合は、近位尿細管性アシドーシス、またはアルドステロン欠乏性ないしは抵抗性遠位尿細管性アシドーシスが疑われる(表1)。

なおUpCO<sub>2</sub>は尿中のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度と相関して上昇するため、UpCO<sub>2</sub>による遠位尿細管の酸性化能

表1 遠位尿細管性アシドーシスの分類 (2)より引用改変)

|                              | 血漿K濃度   | K排泄(基礎値) | U-BP <sub>CO<sub>2</sub></sub><br>(NaHCO <sub>3</sub> 負荷時) | U-BP <sub>CO<sub>2</sub></sub><br>(中性リン酸負荷時) | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 負荷時 |         | 血漿アルドステロン |
|------------------------------|---------|----------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|---------|-----------|
|                              |         |          |                                                            |                                              | 尿pH                                 | K排泄     |           |
| アシドーシス存在下での尿pH低下障害のある症例      |         |          |                                                            |                                              |                                     |         |           |
| 1. H <sup>+</sup> イオン単独の分泌障害 | 正常または低下 | 正常または増加  | 低下                                                         | 低下                                           | >5.5                                | 正常または増加 | 正常または上昇   |
| 2. 酸の逆漏出*1                   | 正常または低下 | 正常または増加  | 低下                                                         | 正常                                           | <5.5                                | 正常または増加 | 正常または上昇   |
| 3. 電位差依存型*2                  |         |          |                                                            |                                              |                                     |         |           |
| DTでのNa輸送障害(高度)               | 上昇      | 減少       | 低下                                                         | 低下                                           | >5.5                                | 減少      | 正常または上昇   |
| DTでのNa輸送障害ないしDTへのNa流入量低下(軽度) | 上昇      | 減少       | 低下                                                         | 正常                                           | <5.5                                | 正常      | 正常または上昇   |
| アシドーシス存在下では尿pH低下が可能な症例       |         |          |                                                            |                                              |                                     |         |           |
| 1. 排泄量依存型*3                  | 正常      | 正常       | 低下                                                         | 正常                                           | <5.5                                | 正常      | 正常        |
| 2. アルドステロン単独欠損症              | 上昇      | 減少       | 正常                                                         | 正常                                           | <5.5                                | やや減少    | 低下        |
| 3. アルドステロン抵抗型                | 上昇      | 減少       | 正常                                                         | 正常                                           | <5.5                                | やや減少    | 上昇        |

\*1 acid back-leak type

\*2 voltage-dependent type

\*3 rate dependent type: この型は軽度の電位差依存型などによる, 軽症の分泌低下型など, いくつかの機序により起こりうる。

評価の必要条件は尿が十分アルカリ化されていることである。すなわち尿中HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が80mMol/l以上, または尿pHが7.5以上が基準となる。

また糸球体濾過値の低下を伴う場合, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の糸球体濾過量も減少するため血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が充分上昇しても尿中濃度の上昇は乏しいことが多く, 尿アルカリ化の程度を考慮して結果の評価を行う必要がある。

また顕性の代謝性アシドーシスの明かな所見を欠く例, または代謝性アシドーシス下で尿pHの低下を認める例でも, この試験によって軽度の酸性化障害の検出が可能である。しかしこの試験は遠位尿細管性アシドーシスの診断的価値は高いものの, その機序を明かにするまでには及ばず, 障害機序に基づいた亜分類(subtype)には他の方法による検討が必要である。

呼吸性アシドーシスのように血漿pCO<sub>2</sub>の増加があると, 遠位尿細管での尿酸性化は正常に行われていてUpCO<sub>2</sub>の上昇が十分でも, U-BpCO<sub>2</sub>は正常域までの上昇を示さないことがある。そのためU-BpCO<sub>2</sub>の代わりにNaHCO<sub>3</sub>点滴静注前後におけるUpCO<sub>2</sub>の差による評価も提唱されているが, 呼吸機能異常等, 特殊な場合を除けば, その差はほぼU-BpCO<sub>2</sub>と等しい。

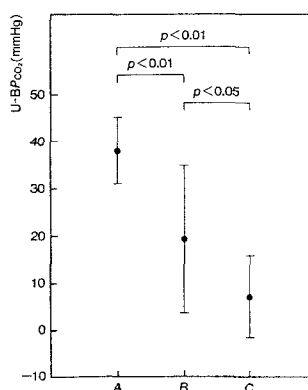


図5 健常者(A), 腎機能低下を伴う慢性腎炎患者(B)およびBと同程度の糸球体機能低下を伴うdRTA患者(C)でのNaHCO<sub>3</sub>投与時の尿二酸化炭素分圧(原図:水上政美先生)

図5にNaHCO<sub>3</sub>負荷時のU-BpCO<sub>2</sub>を示した。正常対照と比較し, 遠位尿細管アシドーシスを伴う症例では上昇が認められない。一方明らかな尿細管機能異常を伴わない糸球体濾過値低下の症例では, 尿中のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が充分上昇すれば, U-BpCO<sub>2</sub>はほぼ正常域まで上昇する。

### 3. 中性磷酸負荷試験

磷酸緩衝系のpK, すなわち6.8の近傍に尿のpHがあれば, UpCO<sub>2</sub>は尿中の磷酸濃度に比例し

て上昇する。その機序は、遠位尿細管より分泌された  $H^+$  が  $HPO_4^-$  に捕捉され  $H_2PO_4^-$  となるが、尿流に従い  $H_2PO_4^-$  は再び  $H^+$  を放し  $HPO_4^-$  となる。この  $H^+$  は  $HCO_3^-$  と反応し  $H_2CO_3$  を形成して、 $H_2O$  と  $CO_2$  を生じ、 $pCO_2$  は上昇する。

この試験では、①正常の酸排泄があっても、逆拡散により尿中への総酸排泄量が低下している型 (back-leak type)、および、②障害が軽度な電位差依存型 (voltage-dependent type) においては  $U-BpCO_2$  は正常域まで上昇するとされており、遠位尿細管性アシドーシスの亜分類の判定に有用である (表 1)。

また糸球体濾過値低下により  $HCO_3^-$  の尿中濃度が十分に上昇しない例でも尿中濃度の上昇を得やすく、尿細管の酸排泄機能の評価が可能であるとの結果を我々は得ている。

#### 4. 硫酸ナトリウム負荷試験あるいはフロセミド負荷試験

硫酸ナトリウム ( $Na_2SO_4$ )、ないしフロセミド投与下では遠位尿細管へのナトリウム流入量が増加し、この部位でのナトリウムの再吸収が亢進して管腔内の電気的陰性度 (electro-negativity) が増す。さらに再吸収を受けにくい硫酸イオン ( $SO_4^-$ ) や塩素イオン ( $Cl^-$ ) が存在すると  $K^+$ 、 $H^+$  の分泌が促される。このような状況下でも、電位差依存型の酸排泄障害があると、尿の pH は正常域 ( $pH < 5.5$ ) まで低下しないことが知られている。この負荷試験と、前述の  $U-BpCO_2$  による検査の組み合わせで、遠位尿細管性アシドーシスの亜分類が可能である。

IV型 RTA すなわちアルドステロン欠乏性ないしは抵抗性腎尿細管性アシドーシスでは遠位尿細管での  $Na$  再吸収が妨げられる結果、 $H^+$ 、 $K^+$  分泌を促す管腔内電気的陰性度が充分達成されず、 $H^+$ 、 $K^+$  分泌が共に低下し代謝性アシドーシス、高  $K$  血症を呈するにいたる。この型の RTA のもう一つの特徴はアシドーシスの存在下で尿 pH が相応した低下を示すことである。これはアルドステロンが集合管の遠位側では主に  $H^+$  のコンダクタンス促進に働き、たとえこのホルモンの作用が無くてもある程度の  $H^+$  分泌は保たれるためである

表 2

|                     | 症例 1 28歳男性 | 症例 2 24歳男性       |
|---------------------|------------|------------------|
| UpH                 | 4.49       | 4.88             |
| B-pH                | 7.39       | 7.35             |
| Ccr                 | 33.0       | 28.2 ml/min      |
| S-Na                | 143        | 141 mEq/l        |
| S-K                 | 3.8        | 5.1 mEq/l        |
| S-Cl                | 108        | 112 mEq/l        |
| AG                  | 9          | 10 mEq/l         |
| PRA                 | 1.2        | 1.0 ng/ml/h      |
| PAC(A/K)            | 22.5(6.42) | 13.3(2.25) ng/dl |
| FENa                | 2.8        | 5.7 %            |
| FEK                 | 61.9       | 25.7 %           |
| *U-pCO <sub>2</sub> | 38.0→78.0  | 47.1→51.7 mmHg   |
| ΔpCO <sub>2</sub>   | 40         | 4.6 mmHg         |
| U-BpCO <sub>2</sub> | 38.5       | 15.5 mmHg        |
| U-HCO <sub>3</sub>  | 73         | 51 mEq/l         |

\*NaHCO<sub>3</sub> loading test

と説明されている。表 2 に示した 2 症例は 28 歳と 24 歳の共に男性の慢性腎不全患者で、クレアチニンクリアランスは 33, 28ml/min とほぼ同程度であるが、第 2 例には明かな酸血症と高  $K$  血症が認められる。双方とも陰イオンギャップは正常範囲内で、尿の pH は十分に低下している。一方血漿アルドステロン濃度は第 2 例では高  $K$  血症が存在するにもかかわらず 13.3ng/ml でアルドステロン/血漿  $K$  濃度比は 2.25 と低下している (通常 4 前後, 少なくとも 3 以上)。すなわちこの例の代謝性アシドーシスはアルドステロン欠乏性の尿細管性アシドーシスといえることができる。なお一般に IV 型の RTA では  $U-BpCO_2$  はアルカリ尿下で正常例近くまで上昇するとされ、その機序は不明のまま疑問として残されているが、本例では  $NaHCO_3$  負荷時、中性リン酸溶液負荷時にも  $U-BpCO_2$  および負荷前後の  $UpCO_2$  隔差とも正常な上昇を見ていない。これがアルドステロン欠乏に加え何等かの  $H^+$  分泌障害が有るのかについては明かでない。

#### おわりに

以上、腎尿細管の  $H^+$  輸送異常に主たる病態を

示す腎尿細管性アシドーシスについてのべた。これらの疾患は日常の臨床で必ずしも頻繁に遭遇するわけではないが、特に遠位尿細管性アシドーシスは長期に亘る低K血症、筋力低下、腎石灰化、尿路結石症の合併等、放置されれば予後に大きな問題を残すこともあり、病態の把握と共に十分な治療と経過観察が必要であろう。

杉野信博教授の御校閲を感謝致します。

#### 文 献

- 1) 星 猛：腎生理学の進歩と新しい用語。腎と透析 26：895-900, 1989
- 2) **Battle DC, Kurzman NA**： Distal renal tubular acidosis: Pathogenesis and classification. *Am J Kid Dis* 1：328, 1982
- 3) **Sugino N, Suzuki M, Okamoto K et al**： Clinical and experimental study on renal tubular acidosis. *In Coupled Transport in Nephron: Mechanisms and Pathophysiology* (Hoshi T ed) pp215-219, Miura Medical Research Foundation, (1982)
- 4) 安藤明利, 岡本玖美, 杉野信博：酸塩基平衡とanion gap. 腎と透析 15：17-23, 1983
- 5) 荒井純子, 水上玖美, 杉野信博：尿細管性アシドーシス. 総合臨床 37：248-251, 1988
- 6) 安藤明利, 水上玖美：尿CO<sub>2</sub>分圧. 医科学辞典補遺巻6「診断・検査法の進歩1989」(岡 博, 和田 攻編), pp153-155, 講社, 東京(1988)
- 7) 杉野信博, 湯村和子, 荒井純子ほか：尿細管性アシドーシス. 日本臨床 47：1603-1610, 1989