

9月1日(土)
第2回TMM講座

血圧・輸液・CKD

新潟大学大学院医歯学総合研究科
新潟地域医療学講座
井口清太郎

本日の内容

- 高血圧の原因
 - その責任臓器としての腎臓
 - 腎臓の構造について
 - 塩分摂取について
 - 圧-利尿曲線、抗利尿ホルモンの話
- 輸液の話
- 塩分摂取と透析導入の話

高血圧の責任臓器：腎臓

- 尿を作る
 - － 体内の老廃物を濾して尿を作る
 - － 体内の水分量・電解質を調整する
- 血圧を調整する
 - － レニン－アンギオテンシン系を介して調整
 - － 利尿薬やNa利尿ホルモンの標的臓器
- 造血ホルモンを分泌する
 - － エリスロポエチンを分泌して造血を促す

用語説明(1)

- RAA系
 - レニンアンギオテンシン-アルドステロン系の略語
 - 腎臓の中での血圧の低下を感知し、昇圧するためもっとも効果のあるホルモン系
- CRF(慢性腎不全)
 - GFR(糸球体濾過値)によって定義され、その値により第1期～第4期に分けられる
 - GFR…最近ではeGFRとして健診でも見られる
- CKD(慢性腎臓病)
 - 蛋白尿、GFR低下により定義される

用語説明(2)

- ARB
 - アンギオテンシン受容体拮抗薬
 - 降圧剤の一種で今、一番処方されている
- ACE阻害薬
 - アンギオテンシン変換酵素阻害薬
 - 降圧剤の一種でかつてよく処方されてた
- Ca拮抗薬
 - カルシウム拮抗薬
- ADH(抗利尿ホルモン)(=バソプレッシン)
 - おしっこを少なくし、血圧を上げる作用

用語説明(3)

- Ccr(クレアチニークリアランス)
 - 腎機能の指標. 単位時間でどれだけ腎臓から尿毒素が濾されるかを示す
 - 一般的にはGFRやeGFRと同義. 単位: ml/分
- eGFR(計算された糸球体濾過率)
 - CcrやGFRを調べるのはたいへんなので血清Creと年齢から計算式で推測するもの

水・電解質摂取の許容範囲

- 水…0 L ~ 30L
- 食塩…0 ~ 500mEq(0 ~ 29.4g)
- カリウム(KCl)……0 ~ 500mEq(0 ~ 38.5g)

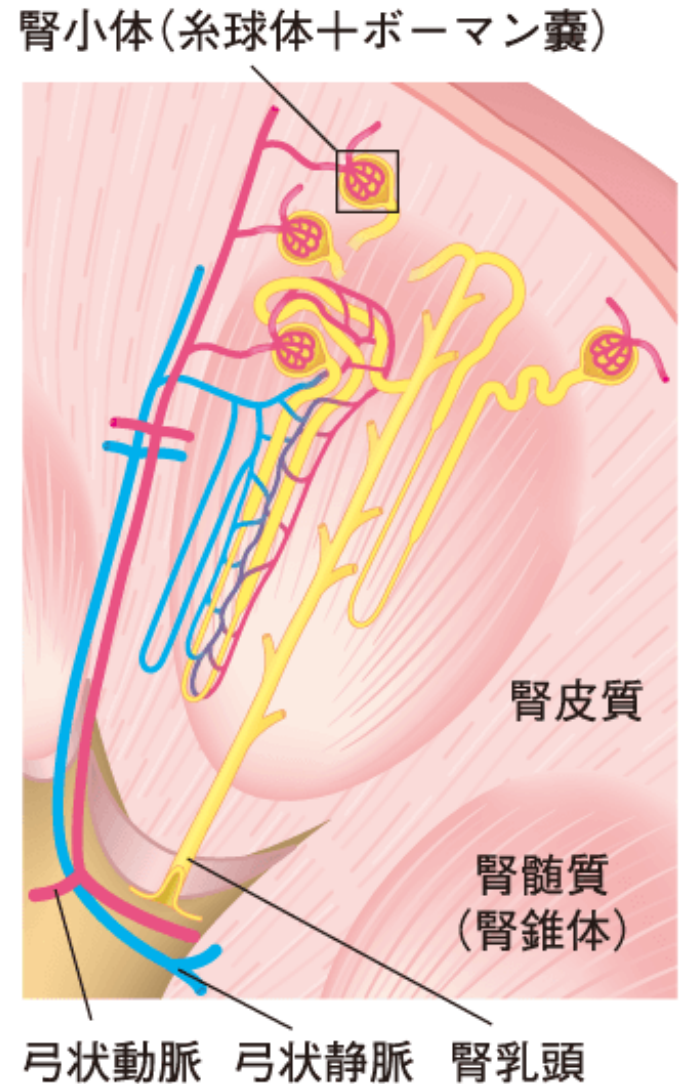
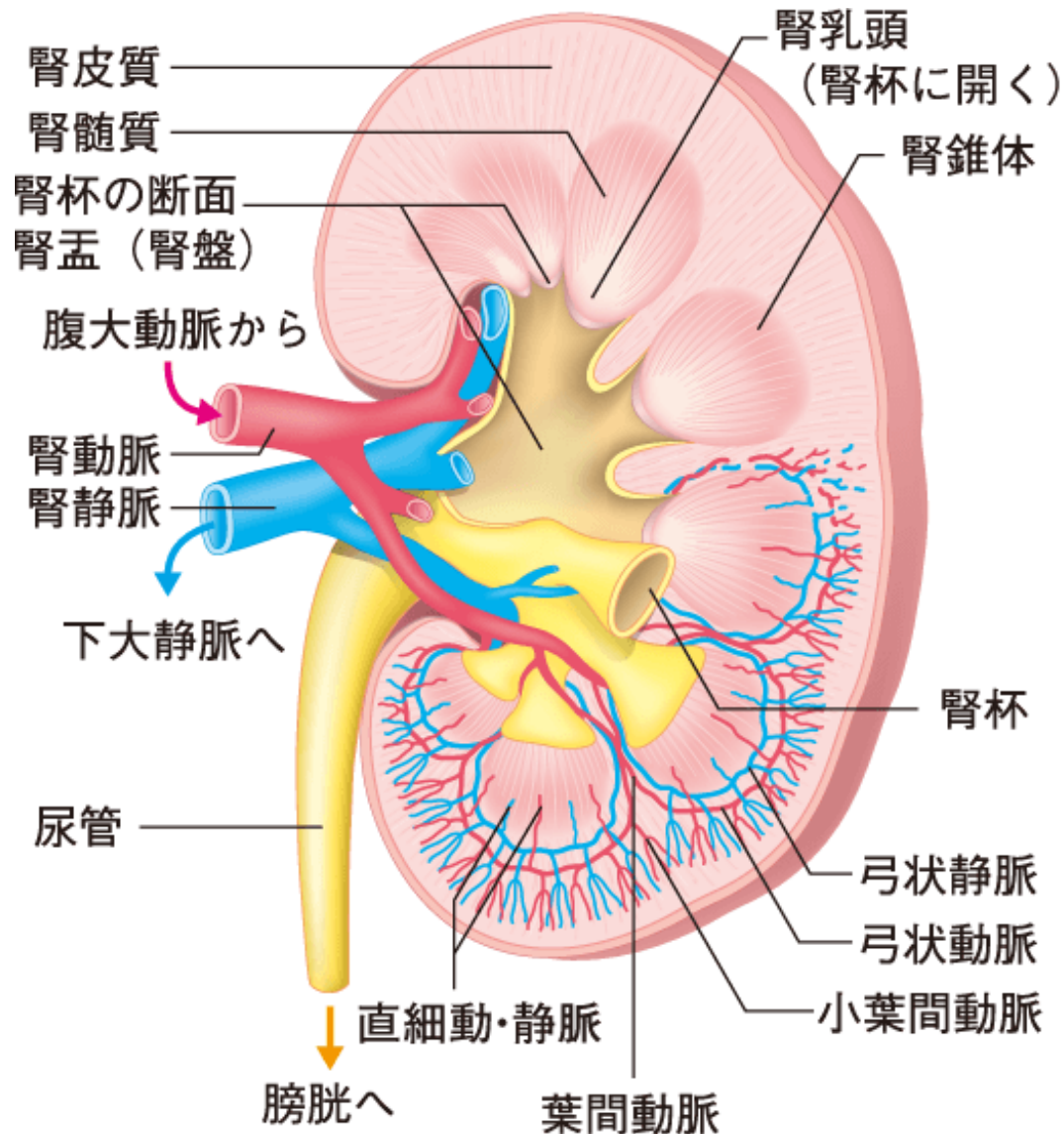
Naの絶対量＝細胞外液量

- 人体の中に細胞外液量を正確に感知する機構はない
 - － 腎機能がまったく正常であっても浮腫が出現する
- 腎におけるNa排泄は細胞外液量よりも、血圧（腎灌流圧）によって調整されている
 - － 腎が障害されると高血圧が高率に出現する
- 腎におけるNa排泄は細胞外液量を一定に維持するためではなく、血圧を一定にするために調整されている

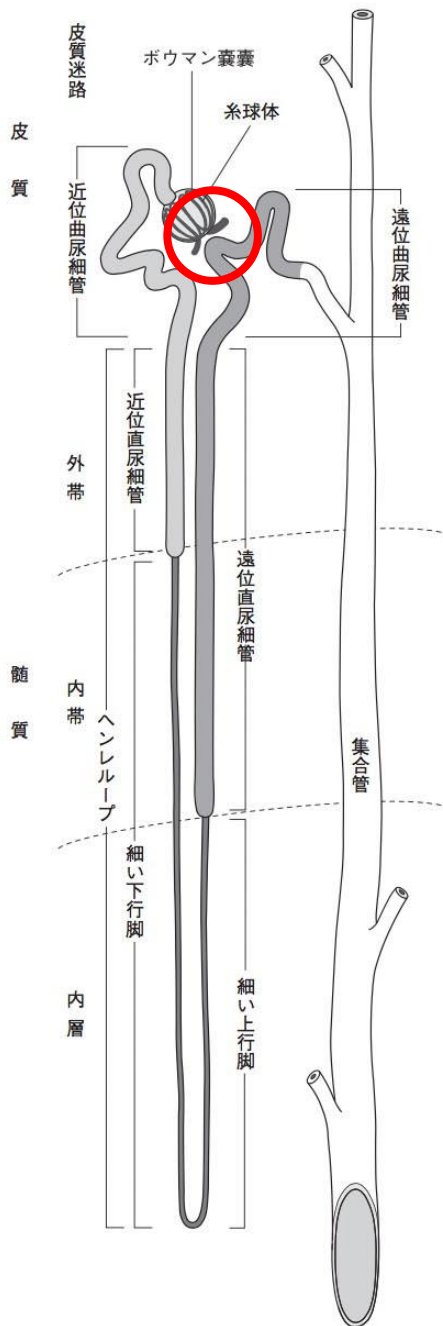
高血圧の発症には…

- 心臓から糸球体に至るまでのどこかで血管抵抗が上昇するか
- 糸球体濾過率が低下するか
 - 「糸球体濾過率(GFR)」とは…腎臓でどの程度の原尿が作られるか、ということ
 - 最終的な尿は尿細管での再吸収などの要因で変化する
- 尿細管におけるNa再吸収が亢進するか

腎臓の構造(1)

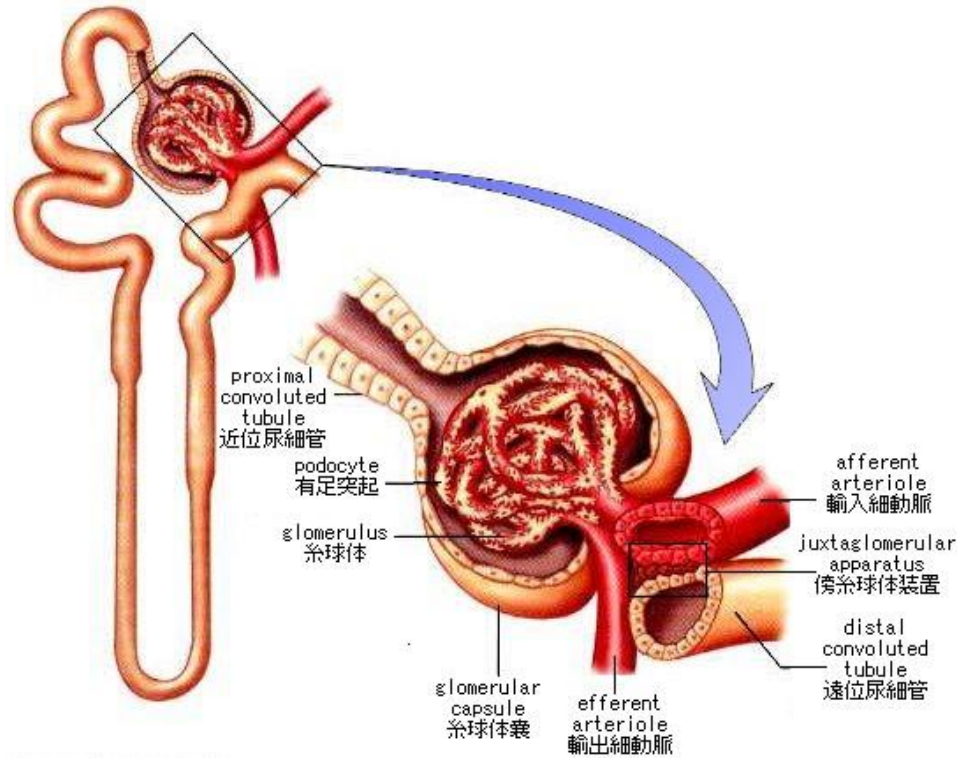


腎臓の構造(2)



- 左図のようなネフロンが数百万個集合して腎臓を形作っている
- 糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管などに別れている
- それぞれの部位における役割が異なっている
- 心拍出量の4分の1が流れている
- 血液の量や濃度(貧血、電解質)を監視している

腎臓の構造(3)



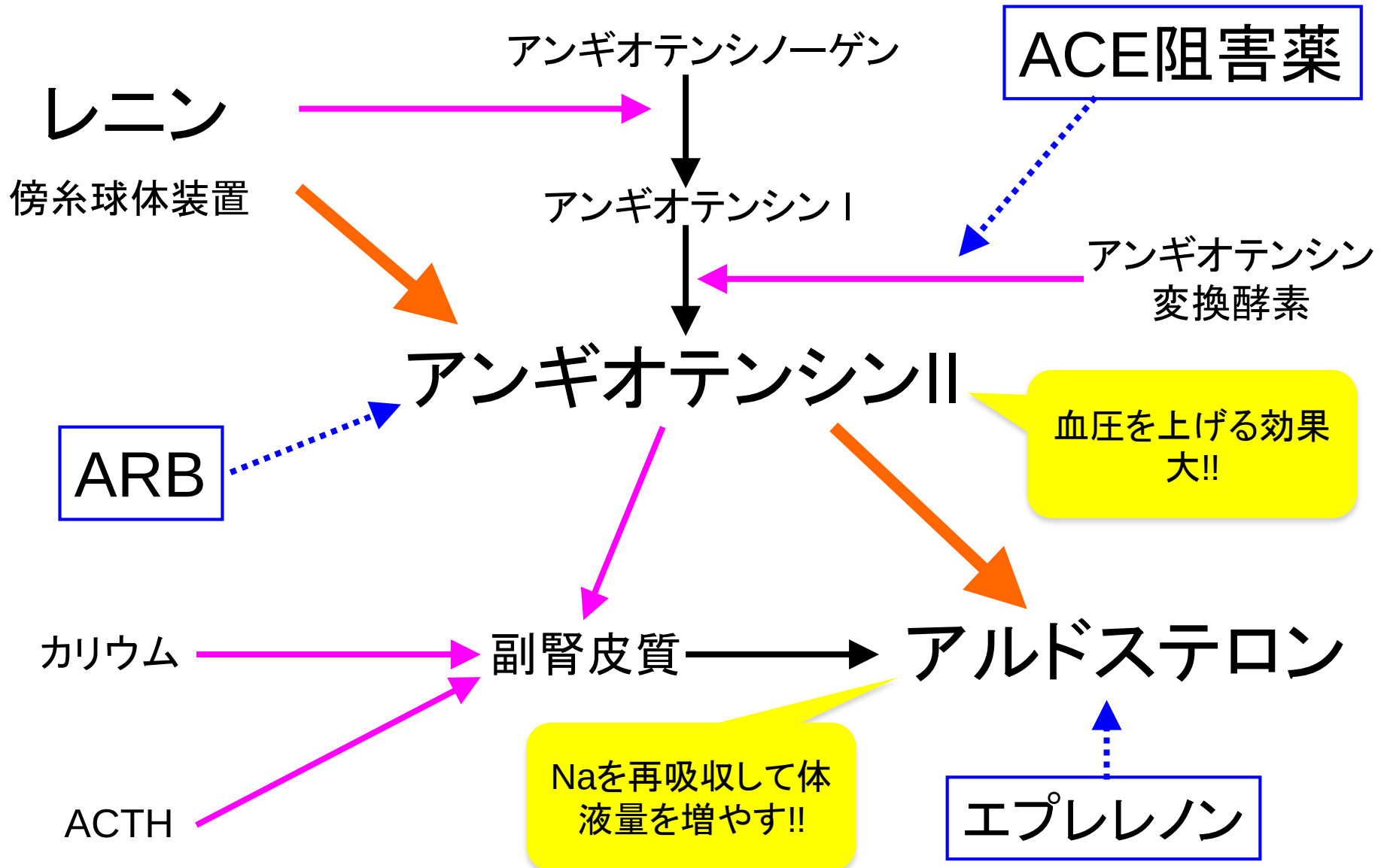
- 傍糸球体装置で血圧の低下を感知してレニンを分泌する
- レニンが増えると血圧が上昇する
- レニンが増えるとアルドステロンが増えてNa再吸収が増える
 - 浮腫っぽくなる
- もともとは陸上に上がった生物が、塩の少ない環境に適応しようとしたもの
 - 魚類には無い

なぜRAA系が発達したのか

- 海から離れた環境で生活する動物は塩分の少ない環境下で生活しなければならない
- 肉食動物は内陸にいるため、一日の塩分摂取量は2g/日を越えないといわれている
- 草食動物では0.5g/日程度
- 塩はとても重要な製品でかつては富の象徴とされた
- 「塩」の付いた地名も多い
 - 塩尻、塩釜、Salzburgなどなど
- 現在でも原始的な生活をしているアフリカの部族やアマゾンのインディオの食塩摂取量は1～3g/日程度である
- 貴重な塩を体外になるべく出さないように生物は進化してきた
- 塩が十分に摂取できるようになってきたのはここわずか100～150年ほどの間



RAA系



CRF患者は夜間のNa排泄が多い

- Ccrの低下に伴い夜間血圧の上昇、夜間のNaや尿蛋白の排泄が亢進する
- 腎機能の低下とともに血圧日内リズムがnon-dipper型となっていく
- 食塩を多く摂取するとnon-dipper型になる
 - 夜間も高血圧を維持することでNa排泄を促す

夜間高血圧の機序

- 夜間に血圧の低下しない患者(non-dipper)は腎機能の低下した場合にもみられる
 - 日中だけでは排泄されない尿毒素やNaを夜間も血圧を維持することで排泄しようとしている

Uzu T, et al. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. Circulation 100: 1635-8, 1999

- 対策としては減塩や利尿薬が有用である
 - 減塩と利尿薬はNaに関与する点において等価的な治療といえる
 - 全ての高血圧患者に減塩を勧めるように利尿剤ももっと繁用されるべき

圧-利尿曲線



From S Iguchi's

圧-利尿曲線

ナトリウム排泄量

平衡血圧

Na摂取量

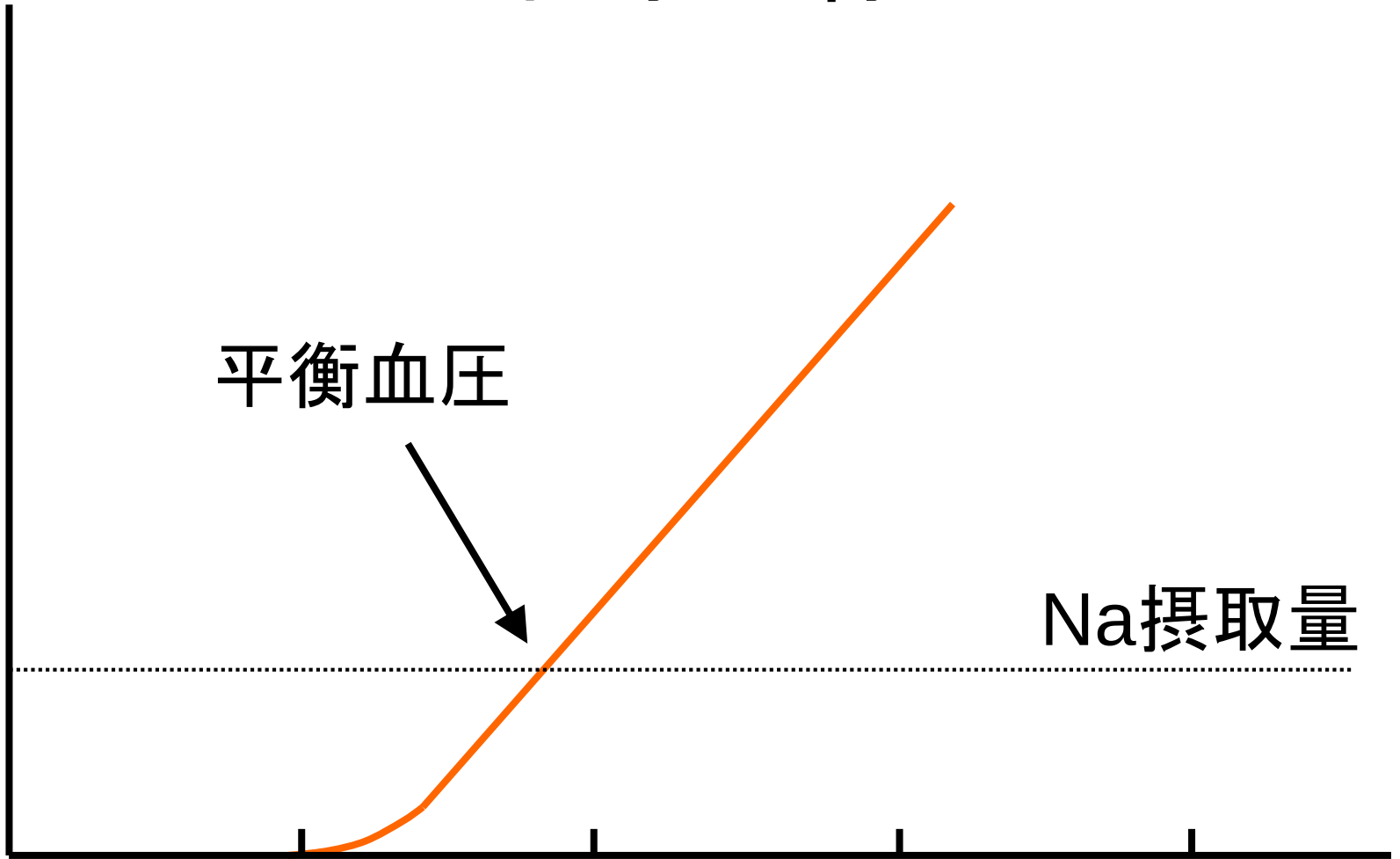
50

100

150

200

平均血圧(mmHg)



圧-利尿曲線

ナトリウム排泄量

平衡血圧

Na摂取量

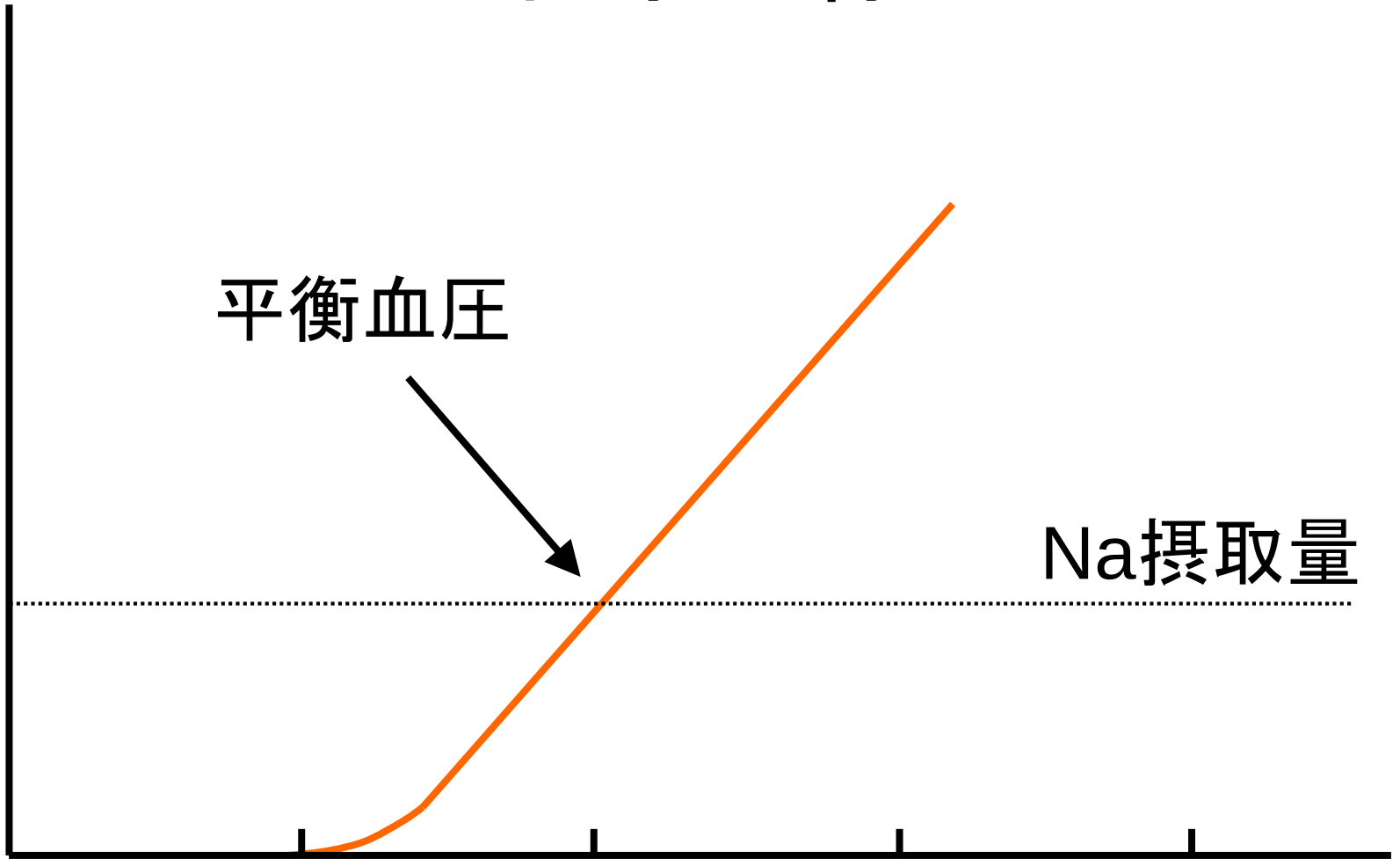
50

100

150

200

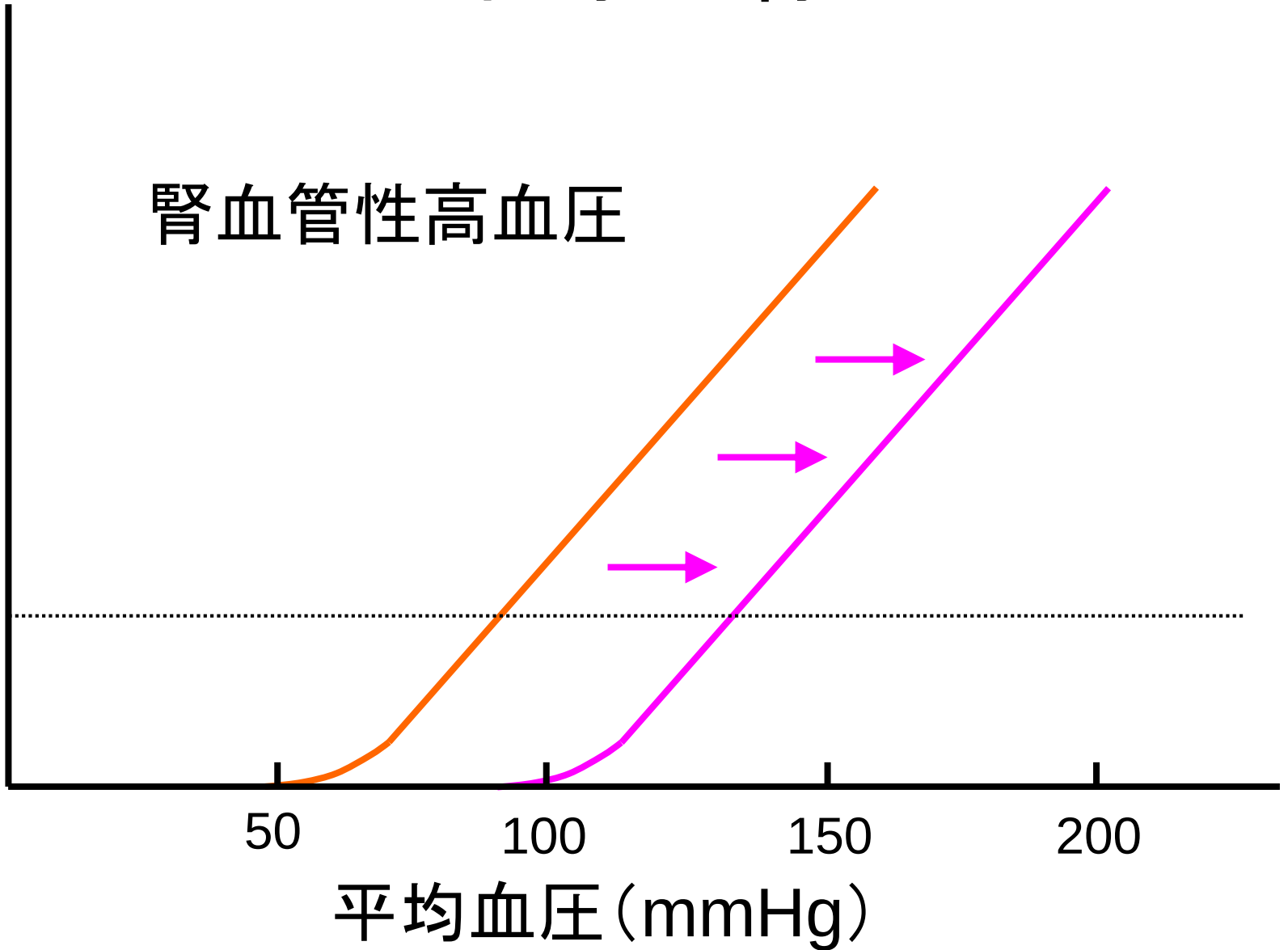
平均血圧(mmHg)



圧-利尿曲線

腎血管性高血圧

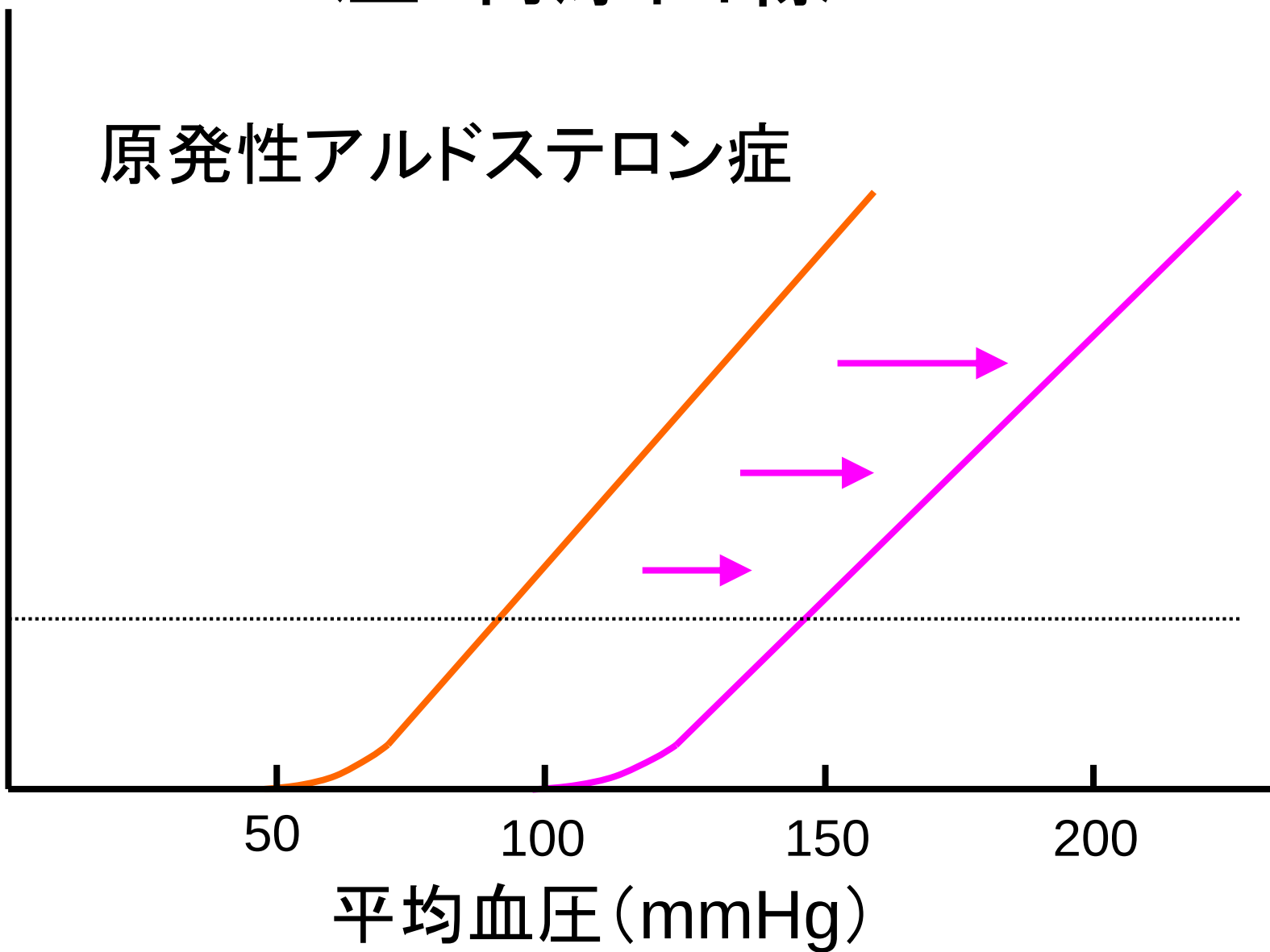
ナトリウム排泄量



圧-利尿曲線

ナトリウム排泄量

原発性アルドステロン症



圧-利尿曲線の決定因子

圧-利尿曲線	決定因子	主要因子
血圧軸に沿った偏位度 血圧軸-切片	心臓から血管に至るまでの圧低下と 糸球体でろ過に抗する圧の和	輸入細動脈抵抗
食塩感受性の逆数 傾き	糸球体-尿細管における Na分泌-再吸収のバランス	濾過係数 尿細管再吸収

降圧剤は一般的に圧-利尿曲線を左方偏移させ、利尿薬は傾きを多くしてNa排泄を多くする

圧-利尿曲線が成り立つ理由

- Naは細胞外液量を決定する
- 血清Na濃度はADH、腎集合管などでかなり厳密に調整されている
- 細胞外液量を決定しているのは細胞外液中に存在するNaの絶対量である
- しかし細胞外液量を正確に感知する機構は存在しない…（間接的には血圧）

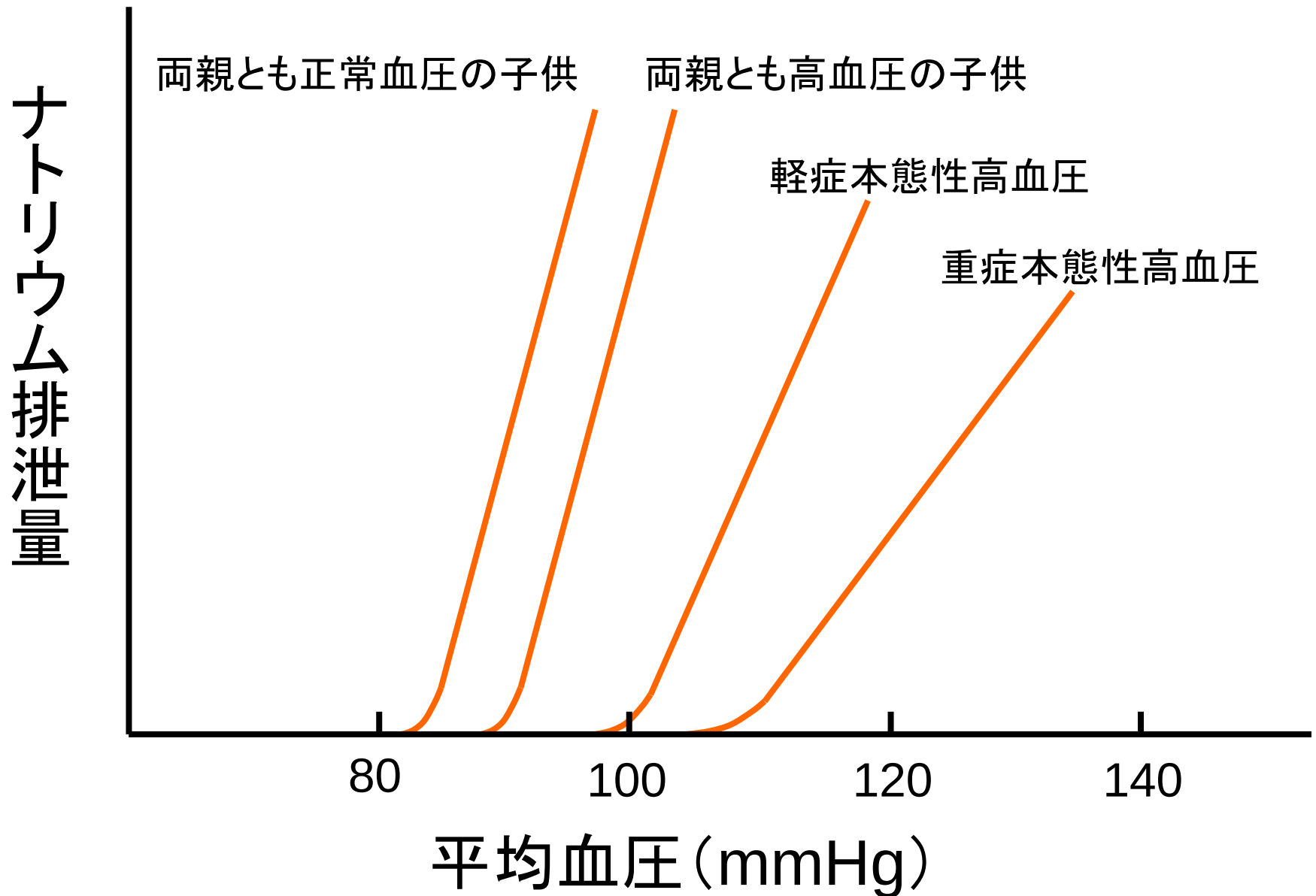
Na制御の不思議(1)

- 血清浸透圧の上昇に対してはわずか2%の変動でADHの分泌が促される
- 一方、血液量では10%以上の減少がなければADH分泌は促されない
- 人の腎臓は渇きに対して良く対策されている
- 一方、血液量（細胞外液量）の増加、血清浸透圧の低下に対しては意外と鈍感で短期的に抗する術があまりない
 - 長期的にはANPなど（血液量を減少させる）

Na制御の不思議(2)

- 正常な腎機能を有する人に自由水（5%ブドウ糖溶液）を急速に点滴すると…
- 短期的には尿中のナトリウム排泄が増加し、尿量を増加、血清Na濃度をある程度犠牲にして循環血漿量を正常範囲内に維持させようとする
- 腎臓は水だけを排泄することができない
 - 塩分摂取を0とすると人は生きていけない

本態性高血圧における圧-利尿曲線の自然経過



腎におけるNa排泄

- 細胞外液量よりはむしろ血圧（腎灌流圧）によってフィードバックを受けている
- 腎におけるNa排泄の意味は、細胞外液量を一定にするため、ではなくむしろ血圧を一定に維持するために調整されている



血圧を調整するためにNa排泄を調整するのは
論理的に正しい

なぜならNa量が細胞外液量を規定し、細胞外液量が血
圧に間接的に関与するから

圧-利尿曲線を理解すると…

- 血圧とNa排泄（=Na摂取）は極めて重要な相関がある
- 血圧のコントロールをはかる際、Naの動態は重要な意味を持つ



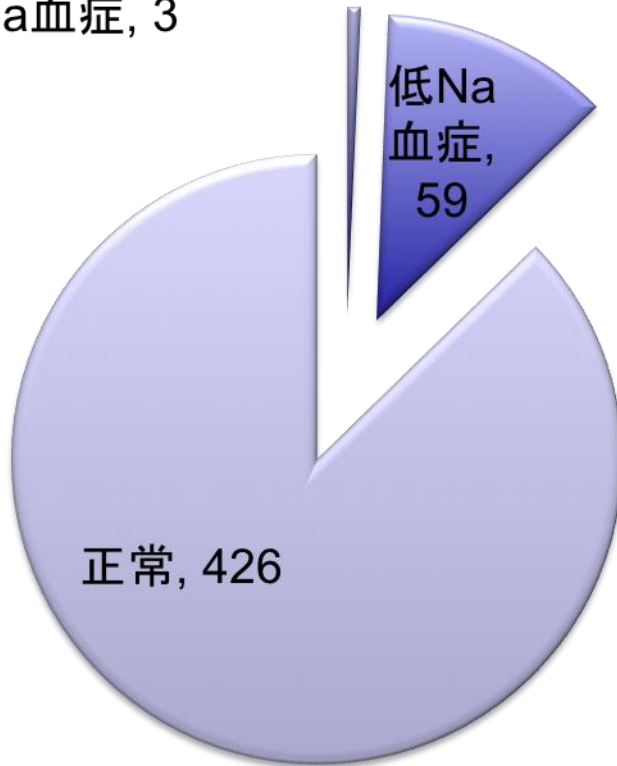
Na排泄を促す利尿剤の使用は理にかなっている
血圧を下げるためにNa制限をするのも同様



From K Matsuyama's
photo

マラソンランナーの低Na血症

重度の低
Na血症, 3



Na 135mEq/L以下の低Na血症やNa 120 mEq/L以下の高度低Na血症が見られた。

マラソンランナーの低Na血症とそれに伴う合併症（脳浮腫、非心原性肺水腫）は以前より指摘されていた。

- ・ 汗自体は低張であること
- ・ 補給するドリンクのほとんどが低張であること
- ・ 脂肪・炭水化物の燃焼による代謝水がかなりあること

などから過量の水分摂取が主因とされている。

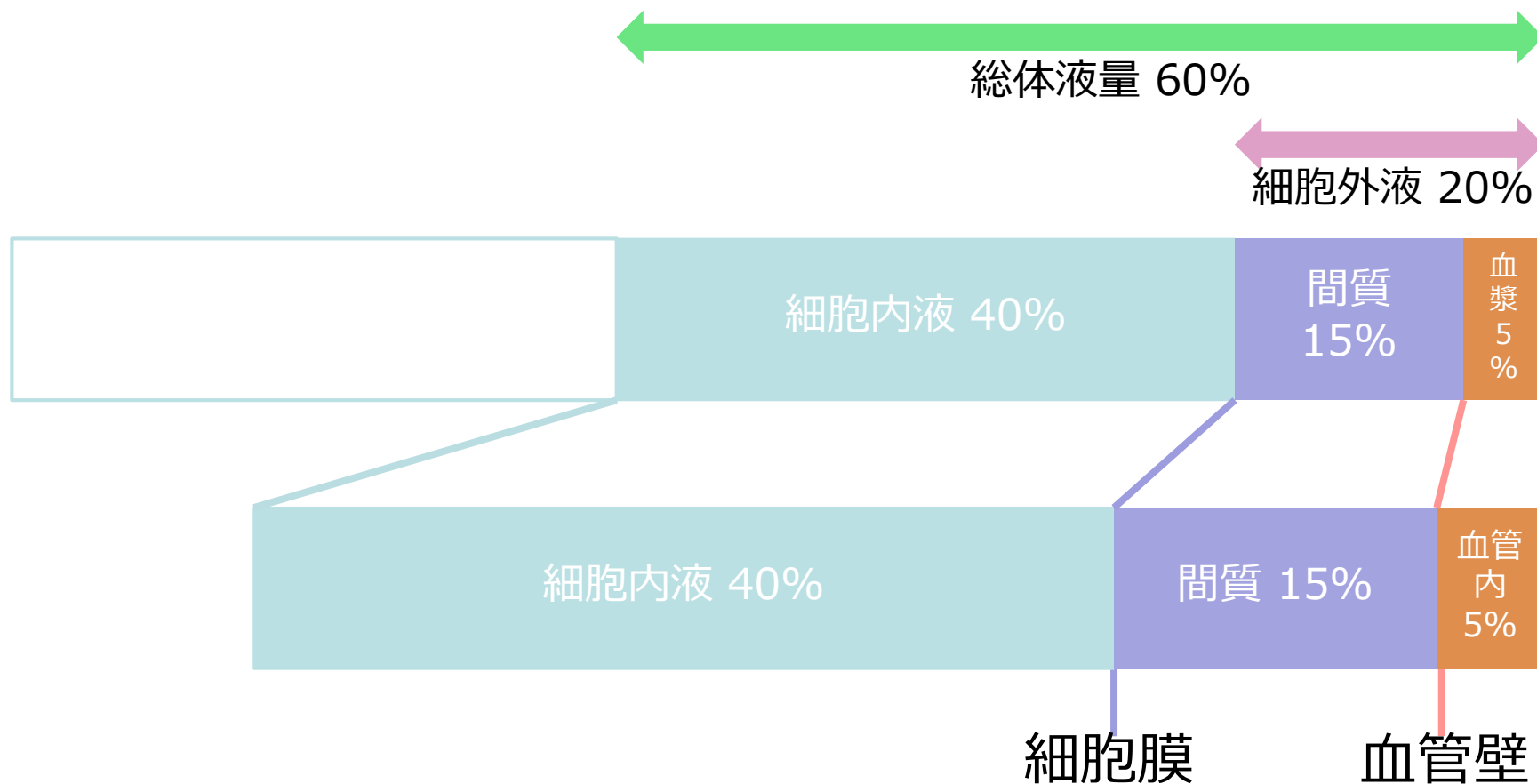
輸液

From M Iguchi's
photo

■体液量欠乏の身体/検査所見

	体液欠乏の指標
症状や病歴	経口摂取不良、嘔吐・下痢、易疲労感・脱力、めまい・ふらつき、意識障害などの中枢神経症状
バイタルサイン	頻脈、血圧低下、起立性低血圧($\Delta HR > 30\text{bpm}$ 上昇、 $\Delta SBP > 20\text{mmHg}$ 低下)、体重減少、尿量減少
身体所見	皮膚ツルゴールの低下、腋窩や口腔粘膜や舌の乾燥、眼球陥凹、毛細血管再充満時間の延長(>4秒)
循環モニタリング	中心静脈圧 $< 5\text{cmH}_2\text{O}$ 、エコーによる下大静脈系の呼吸性変動や虚脱、動脈圧モニターのベースから 5mmHg 以上の低下
検査所見	相対的なHtやAlbやBUNの上昇、 $BUN/Cr\text{比} > 20$ 、尿浸透圧 $> 500\text{mOsm/L}$ 、尿比重 > 1.020 、 $FE_{NA} < 0.1\%$ 、 $FE_{UN} < 35\%$ 、尿Cl $< 20\text{mEq/L}$

人間の身体の60%は水分でできている



血管壁…アルブミンは通過させない(透過性は変化する)

細胞膜…Naは選択的に通過させない

■ 血管透過性の変化する病態

- 組織細胞から分泌されるヒスタミン、ブラジキニン、サブスタンスPなどにより血管透過性が亢進する
- 大きな手術による侵襲後
 - － 大血管の術後に循環血漿量が減少する
- 重症感染症
- 糖尿病、ARDS

100



点滴製剤の用途

	Na	K	Cl	ブドウ糖	用途	備考
0.9%生理食塩水	154		154		ECF補完	
細胞外液 (ヴィーンDなど)	130	4	109	5%	ECF補完	経口摂取できないときに、 アミノ酸製剤など共に用い やすい
5%ブドウ糖				5%	ECF補完 ICF補完	
1号液	90		70	2.6%	開始液	状況の分からないときに、 先ず用いる点滴としては使 いやすい
3号液	35	20	35	4.3%	維持液	経口摂取できないときに、 経口を補完する目的で使う には不適切
4号液	30		20	4.3%	術後回 復期に	これまでに2度ほどしか見 たことがない

単位:指示無いものはmEq/L

点滴製剤を使うと…

	Na	K	Cl	ブドウ糖	500ml点滴すると…
0.9%生理食塩水	154		154		水 500ml、塩4.5g
細胞外液 (ヴィーンDなど)	130	4	109	5%	水 500ml、塩3.7g、100kcal
5%ブドウ糖				5%	水 500ml、100kcal
1号液	90		70	2.6%	水 500ml、塩2.6g、52kcal
3号液	35	20	35	4.3%	水 500ml、塩1g、86kcal
4号液	30		20	4.3%	水 500ml、塩0.8g、86kcal

単位:指示無いものはmEq/L



CKD

From Taro's photo

CKD診療ガイド2012より

- CKDでは食塩の過剰摂取により高血圧を来しやすい。GFRの低下した状態では食塩の過剰摂取により細胞外液量の増加を招き、浮腫、心不全、肺水腫などの原因となる。
- CKD患者の食塩摂取量は3g/日以上、6g/日未満とするのが基本である。但しCKDステージG1～G2で高血圧や体液過剰を伴わない場合には、食塩摂取量の制限緩和も可能である。逆にステージG4～G5で、体液過剰の徴候があれば、より少ない食塩摂取量に制限しなければならない場合がある。この場合、腎臓専門医に相談することが望ましい。。

CKD診療ガイド2012より

- 一日の食塩摂取量の推定
 - 24時間蓄尿を用いた評価は、より精度が高い
 - 推定食塩摂取量(g/日)=蓄尿でのNa排泄尿(mEq/日)/17
- 一日食塩摂取量の推定式
 - CKD患者の早朝第一尿から以下の式で一日食塩摂取量を推定できる

24時間尿中Na排泄量(mEq/日)=

$$21.98 \times \frac{\text{尿Na(mEq/L)}}{\text{尿Cr(g/L)}}$$

$$\times (-2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重(kg)} + 16.14 \times \text{身長(cm)} - 2244.45)^{0.392}$$

平均余命

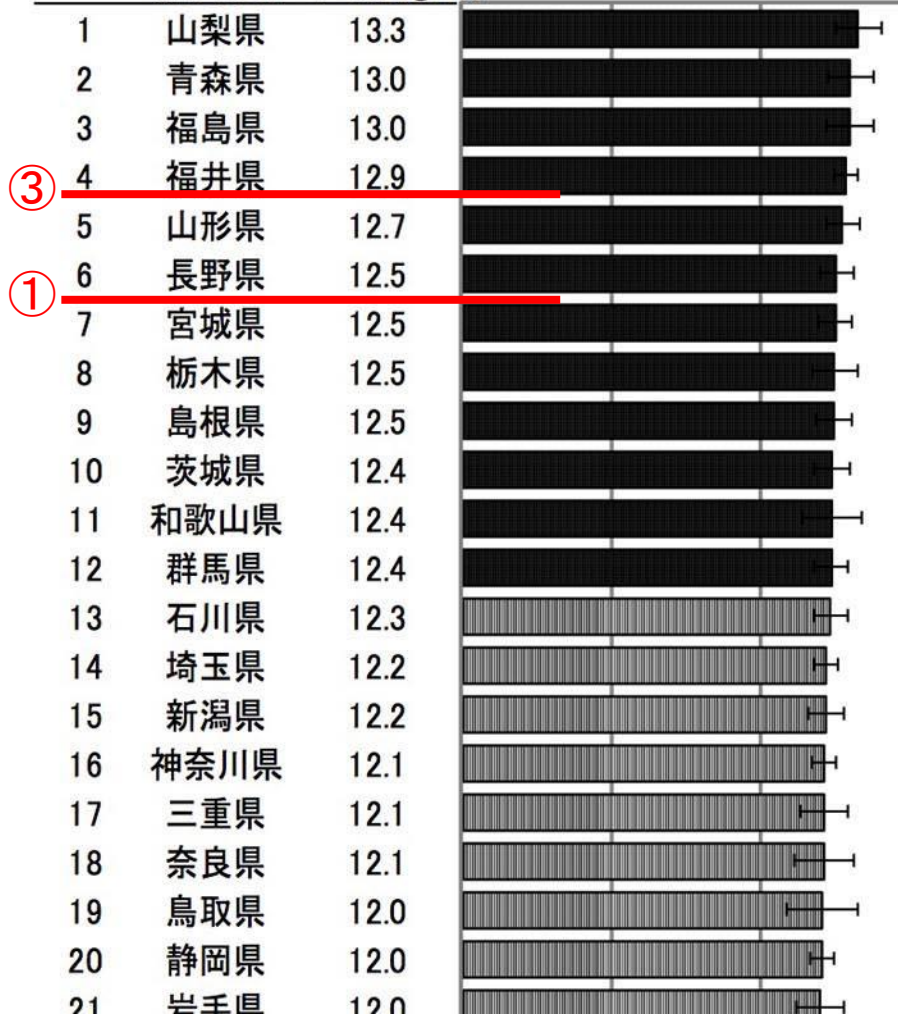
(単位:年)

順位	男		女	
	都道府県	平均寿命	都道府県	平均寿命
...	全 国	79.59	全 国	86.35
1	長 野	80.88	長 野	87.18
2	滋 賀	80.58	島 根	87.07
3	福 井	80.47	沖 縄	87.02
4	熊 本	80.29	熊 本	86.98
5	神奈川	80.25	新 潟	86.96
6	京 都	80.21	広 島	86.94
7	奈 良	80.14	福 井	86.94
8	大 分	80.06	岡 山	86.93
9	山 形	79.97	大 分	86.91
10	静 岡	79.95	富 山	86.75
11	岐 阜	79.92	石 川	86.75
12	広 島	79.91	滋 賀	86.69
13	千 葉	79.88	山 梨	86.65
14	東 京	79.82	京 都	86.65

食塩摂取量

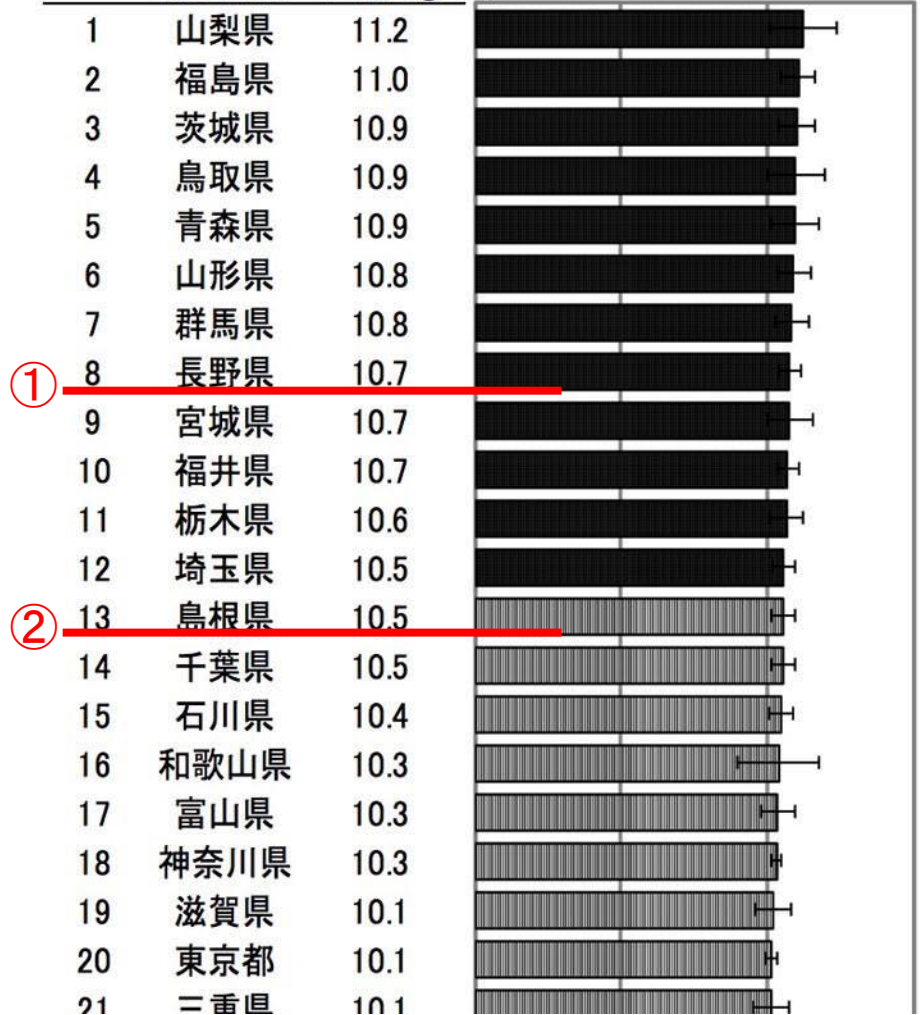
男性(20歳以上)

都道府県 平均値(g/日)*



女性(20歳以上)

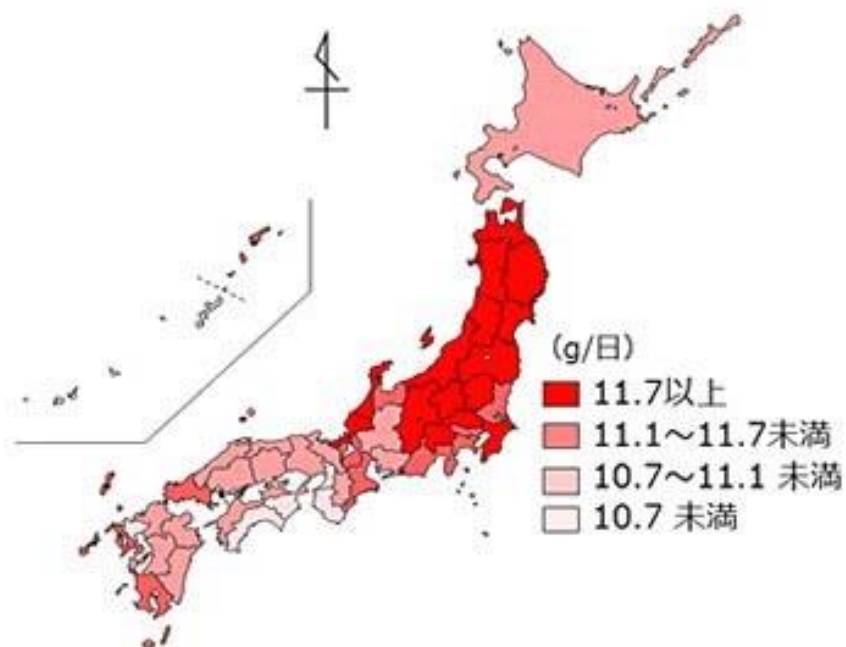
都道府県 平均値(g/日)*



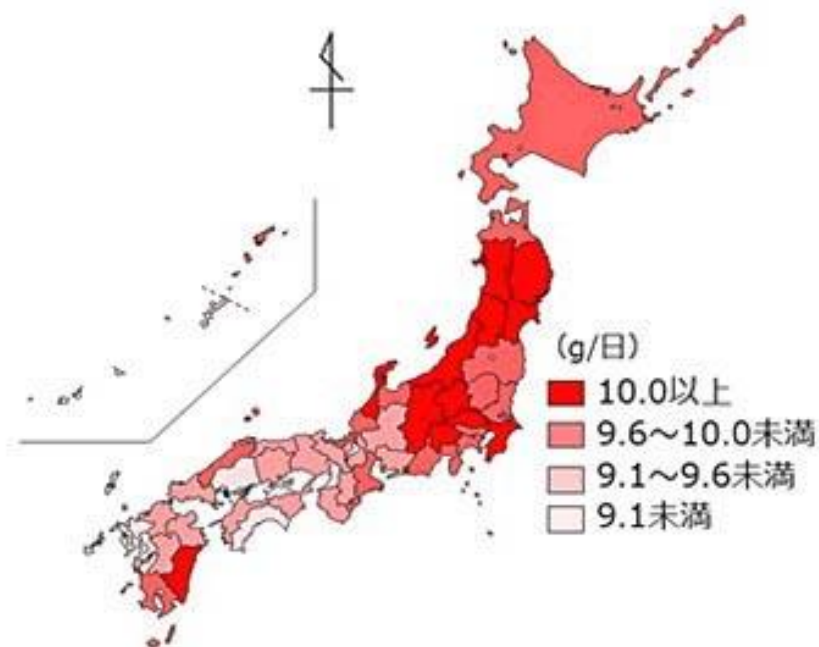
平成18年～22年の結果に基づいて年齢調整したもの

食塩摂取の平均値

食塩摂取量の平均値
男性（20歳以上）



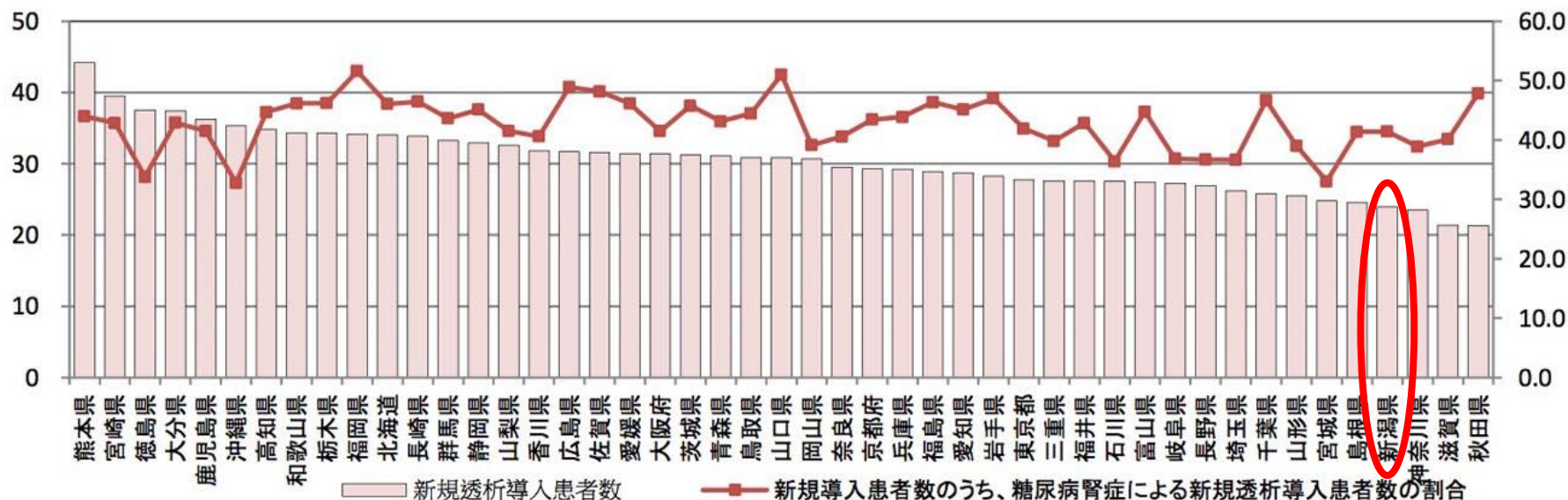
食塩摂取量の平均値
女性（20歳以上）



注) 小数点以下2桁を丸めており、区切りの値が同じ場合がある。

「平成24年 国民健康・栄養調査結果について」より
基本的には東日本で食塩の摂取量が多い（特に北陸、東北）

都道府県別新規透析導入患者数



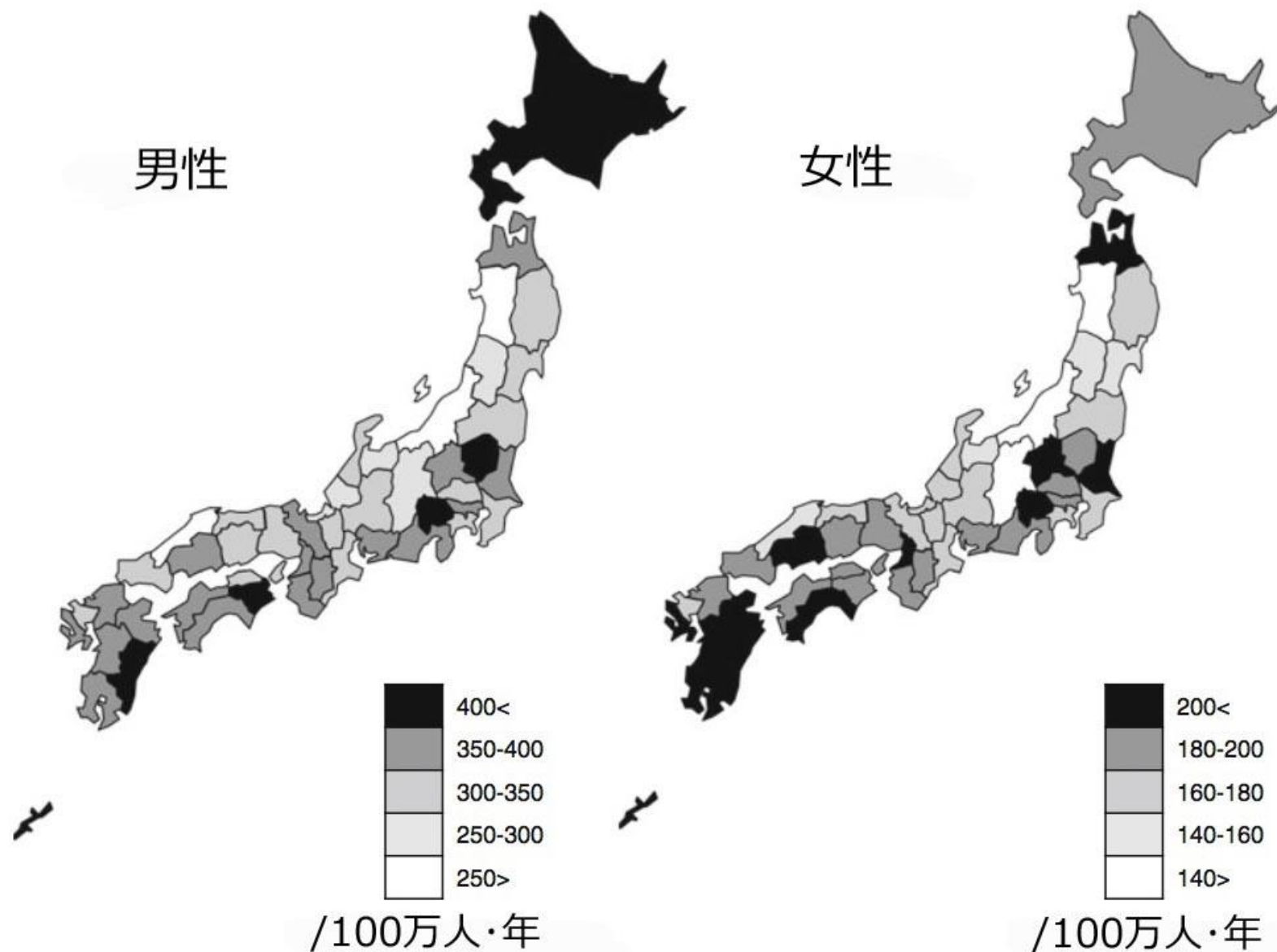
[資料] 新規透析導入患者の状況は、社団法人日本透析医学会統計調査委員会「わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在) CD-ROM版」表50、76

※ 年齢調整をしていない値なので都道府県間の比較等の解釈をする場合には注意を要する

新潟県は透析導入の少ない県である

理由はハッキリ分らないが、塩分摂取が多いからといって腎機能が悪化しやすいというわけではなさそうだ

都道府県別新規透析導入患者数



透析患者人口

■人口10万人あたりの透析人口
[多い] TOP10

第1位	熊本県	325.3人
第2位	宮崎県	318.8人
第3位	徳島県	317.1人
第4位	大分県	314.1人
第5位	沖縄県	295.5人
第6位	高知県	290.5人
第7位	鹿児島県	279.6人
第8位	栃木県	273.2人
第9位	和歌山県	269.5人
第10位	福岡県	265.2人

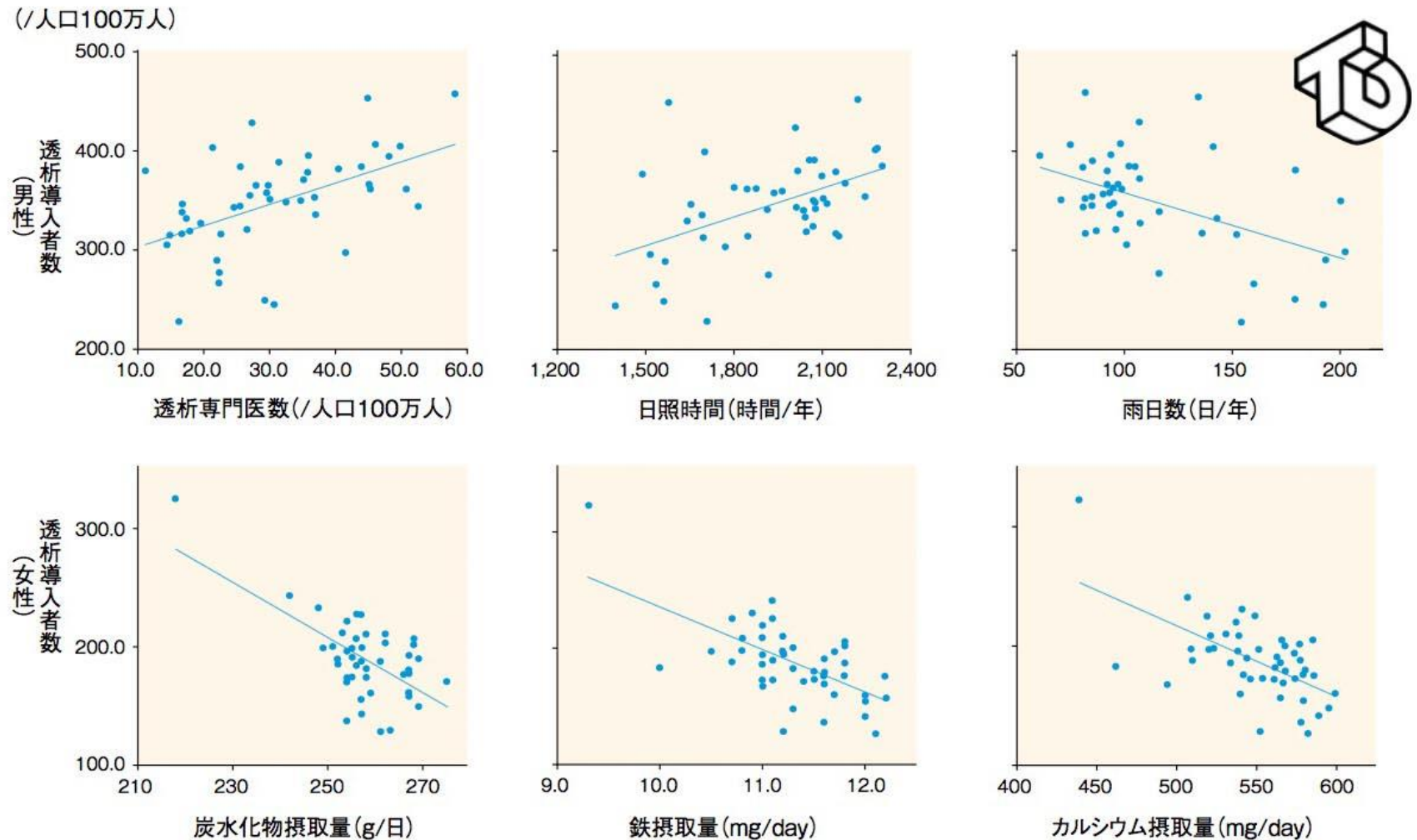
■人口10万人あたりの透析人口
[少ない] TOP10

第1位	秋田県	169.5人
第2位	滋賀県	199.6人
第3位	宮城県	200.0人
第4位	福島県	201.2人
第5位	新潟県	201.8人
第6位	神奈川県	202.4人
第7位	山形県	202.8人
第8位	島根県	203.3人
第9位	千葉県	206.4人
第10位	岐阜県	207.9人

上記は年齢調整を行っていない値のため、都道府県間の比較をする際には注意が必要である
全国の平均値は252.3人

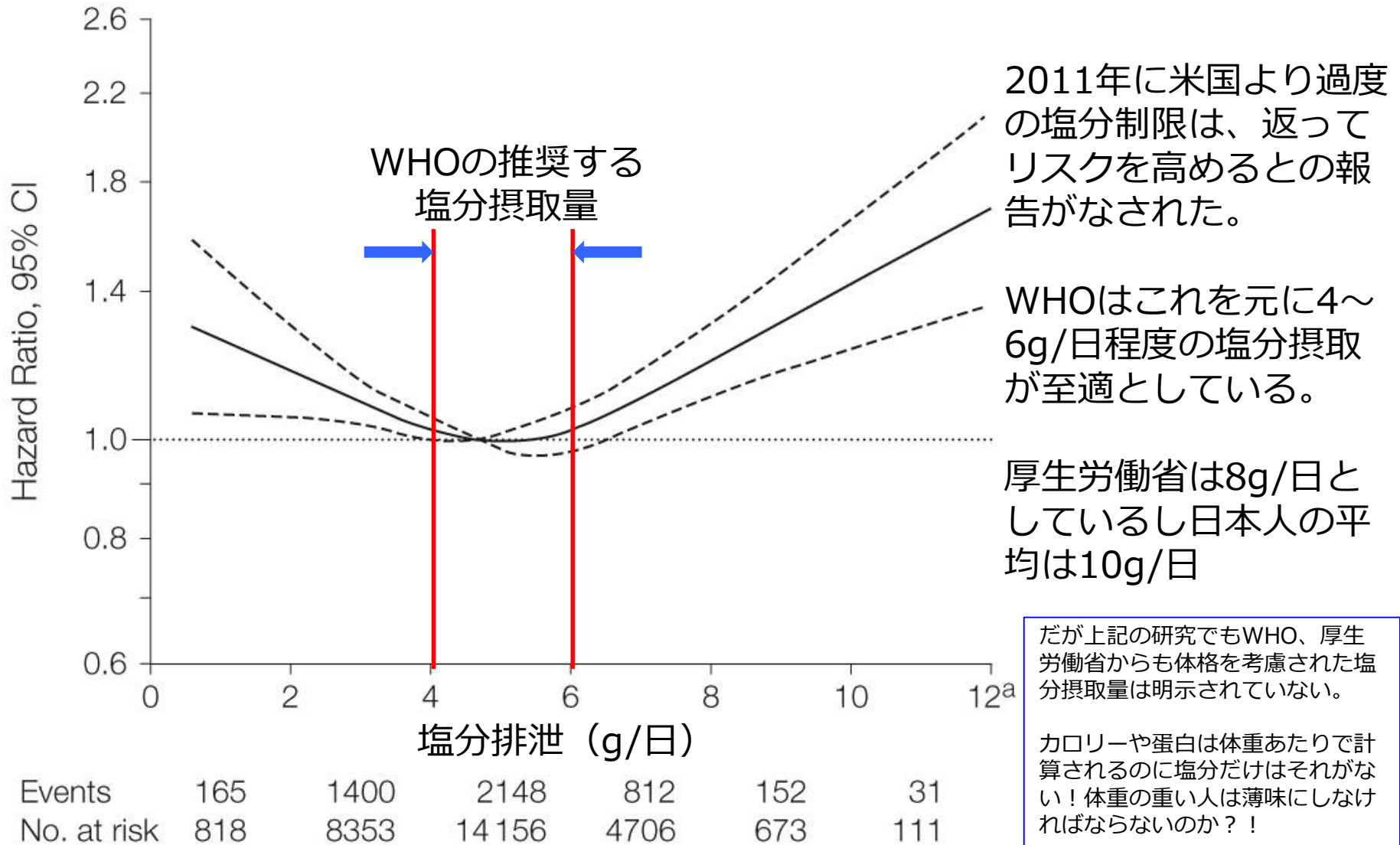
透析患者は基本的に西高東低となっていて、東北地方は意外と少ない
食塩摂取量とあまり関係ない？

都道府県別新規透析導入患者数と関連する 因子



単回帰分析で有意となった項目のうちp値の低い男女別上位3項目と単位人口あたり都道府県別透析導入患者数の関係
(許諾を得て引用・改変)

塩分排泄(=塩分摂取)と心血管死、脳卒中、心筋梗塞、 うっ血性心不全による入院の危険度



課題

- 血圧を下げるために塩分制限は重要
- でも平均寿命や透析の導入とはあまり関係ないかも…
- 輸液をするときにも塩分はある程度必要
- 過度の塩分制限はRAA系を活性化し腎機能を悪化させるかも知れない
 - 実際に塩分制限が少ないと寿命が縮む報告有り
- 高齢者では過度な塩分制限が食欲の減退を招く例もあり、全体としてみた至適摂取量は個々で違うのかも知れない…
- 塩分摂取については体重差が考慮されていない



新潟はコメ王国です

- コメ産出額日本一！
 - 全国比 8.4%
- 水稻作付面積
 - 全国比7.5%
- 清酒消費量
 - 一人13.3L(全国5.5L)
- 米価出荷額
 - 全国比54.8%
- おかずが塩っぱいと食が進む



From Taro's photo