

利尿薬の考え方, 使い方

[監修]

藤田芳郎

中部ろうさい病院副院長
腎臓・リウマチ膠原病・感染症科部長

柴垣有吾

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科主任教授

[編著]

龍華章裕

リウゲ内科小田井クリニック副院長

谷澤雅彦

横浜総合病院内科副部長/腎センターセンター長代理
聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科准教授

1

正常な体液量の維持機構

Summary

- 体液恒常性の維持は腎臓におけるナトリウム調節機構と水（自由水）調節機構に分けられる。
- ナトリウム調節機構は有効循環血流量（EABV）を圧受容器が感知し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA系）を中心としたさまざまな神経液性因子が作用し、腎臓での Na^+ 排泄が調整される。
- 水調節機構は、有効血漿浸透圧を浸透圧受容器が感知し、バソプレシンを介して、腎臓での自由水排泄が調整される。
- また、腎臓は動脈圧の変化に対して、腎血流量とGFRを一定に保つ自己調節能である尿細管糸球体フィードバック機構を有している。
- さらに近年は従来の腎臓生理学の常識を覆すような新たな研究結果が報告されている。

はじめに

腎臓の重要な機能の1つとして、ナトリウムと水（自由水）のバランスの調節がある。いずれの調節もナトリウムや水を感じ取る受容器（sensor）とその調節を行う神経液性因子（effector）に分かれて機能している。さまざまなsensorとeffectorが働くことで体液（ナトリウムと水）の恒常性が維持される。本稿では腎臓を中心とした体液量の維持機構について解説する。

A ナトリウム調節機構¹⁻³⁾

「ナトリウム量の異常は細胞外液量の異常」とされ、ナトリウム過剰は細胞外液量過剰となり、ナトリウム欠乏は細胞外液量減少となる。よって、ナトリウム調節とは細胞外液量の調節を意味する。しかしながら、ナトリウム調節のsensorで

ある圧受容器（baroreceptor）は、細胞外液量ではなく、組織を灌流する動脈血液量である有効循環血液量（effective arterial blood volume: EABV）を感知している。

圧受容器は低圧循環系を感知する低圧受容器と体循環系を感知する高圧受容器に分けられる。低圧受容器は右心房や右心室、中心静脈、肺血管壁に存在し、体液の充満度を感知し主に体液過剰を防ぐ役割を担う。一方で、高圧受容器は腎糸球体の輸入細動脈や頸動脈洞、左心室、大動脈弓に存在し、心拍出量の低下や血管抵抗の低下を感知し、主に EABV の減少に対応している。

EABV の減少は、これらの圧受容器で感知され、さまざまな神経液性因子が活性化され腎臓からの Na^+ 排泄が抑制される。主な神経液性因子は交感神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（renin-angiotensin-aldosterone system: RAA 系）、心房性ナトリウム利尿ペプチド（atrial natriuretic peptide: ANP）、およびバソプレシンである。EABV が増加した場合は、ANP は上昇し、その他の神経液性因子は抑制され、腎臓からの Na^+ 排泄が増加する。

臨床 MEMO 細胞外液量と有効循環血液量

通常、EABV は細胞外液量と同方向に変化するが、細胞外液量が増加していても EABV が減少する病態がいくつか存在する。心不全では心拍出量の低下により EABV が減少する。肝硬変や敗血症では末梢血管拡張により EABV が減少する。これらの疾患では、EABV の減少により腎臓での Na^+ 排泄が抑制され、細胞外液量がさらに過剰となり浮腫や肺水腫をきたす。体液恒常性を維持するはずのナトリウム調節機構が不適切に働いているため、これらの疾患の体液管理は難しくなる。

1) 交感神経系

EABV が減少すると圧受容器を介して交感神経系が活性化される。腎臓は交感神経の広範な支配を受けている。腎交感神経の活性化は、尿細管上皮細胞に直接作用し尿細管での Na^+ 再吸収を亢進するだけでなく、傍糸球体細胞からのレニン放出によるアンジオテンシン II の産生増加を引き起こす。また、EABV が著しく減少すると強い腎動脈収縮が起こり、腎血漿流量と糸球体濾過量（glomerular

filtration rate: GFR) が低下し、腎からの Na^+ 排泄が抑制される。一方で、EABV が増加した場合、交感神経系は抑制され、 Na^+ が腎臓から排泄される。

2) レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAA 系)

ナトリウム調節機構において中心的な役割を担っており、カリウム調節にも関わっている。その合成は輸入細動脈の傍糸球体細胞から、蛋白質分解酵素であるレニンが放出されることから始まる (図1)。レニンは、圧受容器が感知した EABV の減少だけでなく、前述の腎交感神経の活性化や、後述する傍糸球体装置の 1 つである遠位尿細管の緻密斑に存在する Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2) に到達する Na^+ と Cl^- の減少によっても放出される。レニンは、主に肝臓で合成される高分子蛋白質であるアンジオテンシノーゲンを切断して、アンジオテンシン I を形成する。アンジオテンシン I は、肺および腎臓で生成されるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) によってアンジオテンシン II に変換される。なお、アンジオテンシン I と II はいずれも膜貫通蛋白質である ACE 2 によって分解される。レニンはアンジオテンシン II 形成の律速段階のため、レニンの血漿濃度がアンジオテンシン II の血漿濃度に大きく関わる。アンジオテンシン II は、近位尿細管における

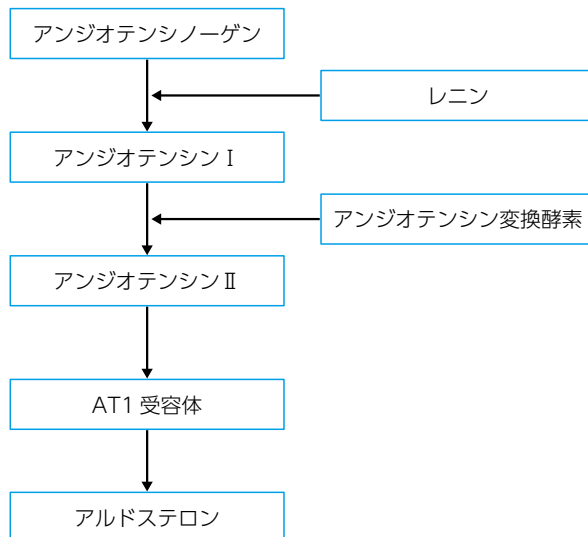


図1 RAA 系

6

心不全患者におけるうっ血腎
の病態生理とその解決方法

Summary

- 心不全における腎機能障害は、心拍出量の低下による腎灌流の低下とそれに伴う神経やホルモンの変化に起因すると考えられてきた。
- しかし、最近になって持続的なうっ血の関与が指摘され、うっ血腎という呼称が提唱されている
- うっ血腎診断の一助として、腎静脈のドプラ波形が有用である。
- うっ血の解除が治療の要であるが、利尿薬抵抗性を伴っている場合にはループ利尿薬以外の利尿薬の併用や限外濾過を要する。

はじめに

心臓と腎臓は、体内のホメオスタシス、主に適切な有効循環血液量を維持するために重要な役割を果たしている。このホメオスタシスを維持する機構は、自律神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system: RAA 系)、エンドセリン、アルギニン-バソプレシン、ナトリウム利尿ペプチドなどの神経ホルモンフィードバック、容積-圧センサー、血管作動性物質、トランスポーターなど複雑なネットワークを通して達成される。これらのシステムが適切に機能していれば、血行動態や細胞外液量の変化に迅速に対応し、組織灌流や酸素供給、体液恒常性の維持が可能になる。これら2つの臓器障害を起こす要因の多くは共通しており、相互依存적である。

A 心不全に伴う腎機能障害におけるうっ血の重要性

かつて、心不全に伴う腎機能障害は、心拍出量低下の結果として腎臓が低灌流となり、糸球体濾過量 (GFR) が低下するものと考えられていた。心拍出量低下により低血圧になると、腎灌流圧低下により腎機能障害を引き起こす。急性非代

償性心不全 (acute decompensated heart failure: ADHF) 患者を対象として肺動脈カテーテルの有効性を評価した ESCAPE 試験の解析によると、収縮期血圧の低下が腎機能悪化と関連することが示されている (オッズ比 1.3/10 mmHg 低下)¹⁾。ただし、ADHF 患者において収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者は 2% 未満とほとんどおらず、約半数が収縮期血圧 140 mmHg 以上であり、この病態には当てはまらない²⁾。一方で、心拍出量の指標である心係数 (cardiac index: CI, 心拍出量を体表面積で除したもの) とベースラインの eGFR または治療中の腎機能悪化との間に相関関係はなく、CI を上昇させても退院後の腎機能が改善しなかったことが報告されている³⁾。このことから、心拍出量の低下が ADHF 患者における腎機能障害の主な要因ではないことが示唆される。

最近になって、うっ血が心不全における腎機能障害の重要な因子であることが明らかになり、注目を集めている。Worsening renal function (入院中にクレアチニンが 0.3 mg/dL 以上上昇) を呈した ADHF 患者は、そうでない患者よりも入院時および治療後の中心静脈圧 (CVP) が高く (入院時 18 ± 7 vs 12 ± 6 mmHg, $p < 0.001$ 。治療後 11 ± 8 vs 8 ± 5 mmHg, $p = 0.04$)、CVP は他の血行動態因子である血圧・肺毛細血管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP)・CI と独立した腎機能悪化の危険因子と考えられる⁴⁾ (図1A, B)。また、CI が低い患者ほど CVP 上昇に伴う腎機能低下の程度が大きいことが示されている⁵⁾。

B うっ血腎

●うっ血腎のメカニズム

上記のようなうっ血を伴う腎灌流の低下に関連する腎機能障害をうっ血腎 (congestive nephropathy) と呼ぶ⁶⁾。うっ血が腎機能障害を引き起こすメカニズムについてはまだ明らかでないところもあるが、以下のように考えられている^{6,7)} (図2, 3)。静脈の血管抵抗は無視できるほど小さいため、CVP の上昇は腎静脈圧、傍尿細管毛細血管圧、そして輸出細動脈圧の上昇を意味する。CVP が上昇すると、GFR は最初わずかに増加した後に急激に減少することが報告されているが、この早期の GFR 増加は、おそらく輸出細動脈圧の上昇に伴う糸球体静水圧の上昇によるものと考えられる。腎臓は硬い腎被膜に覆われており、静脈圧が

9 高齢者へ利尿薬を使用する際に 注意すること

Summary

- 高齢者において利尿薬の処方頻度は高い。
- 高齢者で利尿薬が処方されているケースは、①本当に必要、②心不全や急性病態が改善されたにもかかわらず漫然と継続されている場合、③処方カスケードの一部として処方されていること、などがあげられる。
- 利尿薬は処方カスケードの上流にも下流にもなりうる。
- 高齢者特有のフレイル/サルコペニアとループ利尿薬使用の関連があるが、フレイル自体は心不全再発リスクでもあり安易にループ利尿薬を減量・中止するかについては十分検討する必要がある。
- 高齢者は、転院や在宅診療など主治医が変わる機会が多い。利尿薬が使用された経緯、中止の可能性、副作用への注意点などを紹介状に申し送るべきである。

はじめに

筆者の現在所属している病院は令和2年国勢調査による市区町村別平均寿命ではTop10のうち、男性は3市区町村、女性は2市区町村が該当している地域に位置しており、とにかく高齢患者が多い¹⁾。また2次救急を標榜しているために、自宅あるいは療養施設からの発熱、呼吸苦、食思不振などを主訴とする高齢患者の搬送も多く受けている。昨今では便利なマイナンバー制度にて、また当地域では高齢者の多くはお薬手帳を持参しており、外来あるいは入院時には内服歴を確実にチェックすることができる。実感的に利尿薬は降圧薬、便秘薬、認知症・せん妄対策薬、排尿調整薬などに並び、高齢者の処方ラインナップにおいて頻度の高い薬剤に位置している。当たり前のことだが、年齢に比例して併存疾患（心不全、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧など）が増加し、通院頻度が増え、疾患自体に対しての利尿薬の使用、高血圧に対しての利尿薬の使用、症状（特に浮腫）に対

しての利尿薬の使用の頻度が増加した結果であると考えられる。またその利尿薬の使用に伴う副作用に対しての処方が増える処方カスケード（高尿酸血症＝尿酸降下薬，低カリウム血症＝カリウム製剤，高カリウム血症＝カリウム吸着薬など）の上流であることも多く見受けられる。利尿薬使用に伴う代謝性アルカローシスは気がつかれることもなく $[\text{Na}-\text{Cl}]$ が36を超えると代謝性アルカローシスの可能性がある：「利尿薬の副作用」の項（p.219）を参照），代謝性アルカローシスは，高齢者に多い骨粗鬆症で使用される活性型ビタミンD製剤による高カルシウム血症を助長する。紹介状の中の既往歴に「心不全」という記載があり，fantastic fourと呼ばれる薬剤やその痕跡があれば，HFrEF（heart failure with reduced ejection fraction）や心不全を繰り返したことがある患者であると想像ができるが，ループ利尿薬だけが処方されている場合，その「心不全」は本当に心不全であったのか？ 高齢者であり副作用を懸念された結果fantastic fourが休業となりループ利尿薬だけが残ったのか？ など様々な想像を掻き立てられる。患者に浮腫がなければなおさら，また $[\text{Na}-\text{Cl}]$ が36をはるかに超えていた場合，このループ利尿薬はそもそも本当に必要なのか？ と，外来で初めて会った瞬間に，最初に中止しようとする筆頭薬剤となる。本稿では高齢者への利尿薬処方の実際，注意すべきこと，中止の判断について概説する。

A 高齢者への利尿薬の処方の実際

慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）のコホートからの報告では，平均66歳， $\text{eGFR } 48 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ のCKD患者は約30%が利尿薬を使用している²⁾。我々が調べた多施設研究からは $\text{eGFR } 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の75歳以上のCKD患者は53%が何かしらの利尿薬を内服しており，75歳未満のCKD患者（43%）より有意に多かった（データ未公表）。心不全患者では平均86～87歳，左室駆出率（left ventricular ejection fraction: LVEF） $>50\%$ が約半数を占める集団においては，心不全入院時にはループ利尿薬は63～70%が内服していた³⁾。副作用が多く，本書でも散々注意点などを記載してきた利尿薬であるが，疾患・浮腫や労作時呼吸苦などの症状に対して，特に高齢者において使用せざるを得ない，また使用頻度が高い薬剤であることは実臨床のデータが物語っている。しかし，本当にそれほど多くの患者が必要であるのか？ と疑問を持