

第 10 回「尿量低下と浮腫を認めた 50 歳代女性」 (2012 年 10 月号)

ここでは、連載誌面ではご紹介できなかった、より詳しい解説を掲載しています。臨床推論をより深く学ぶうえで役立つ情報が載っていますので、ぜひご活用ください。

① 肝疾患での浮腫 (p.125)

この病態の本質は、低アルブミン血症（体内ではアルブミンは肝臓で作られます）や門脈圧亢進による血液の浸透圧の低下が水分の血管外漏出を引き起こすものです。この場合も血管外に水分が漏れ出るため、有効循環血漿量（血管内の血液）は減少し、結果的に腎血流低下、乏尿となります。肝硬変のような慢性病態が基礎疾患にあることがほとんどですから、病歴であたりがつきます。

② 腎障害を引き起こす薬剤 (p.127)

これについては『Choudhury D, et al : Drug-associated renal dysfunction and injury. Nat Clin Pract Nephrol, 2 : 80-91, 2006』にまとめられていますので、ぜひご参照ください（表1）。

表1 腎障害を引き起こす薬剤

関連する腎障害		薬剤名
腎前性		利尿薬、NSAIDs、ARB、シクロスポリン、タクロリムス、造影剤など
腎 性	尿細管毒性	アミノグリコシド、造影剤、シスプラチン、アムホテリシンB、タクロリムス、カルバマゼピン、γグロブリン製剤、ソレドロン酸、アデホビル、マンニトールなど
	横紋筋融解	ロバスタチン、ジアゼパム
	アレルギー間質炎症	ペニシリン、アンピシリン、リファンピシン、シメチジン、フェニトイン、アロプリノール、セファロスポリン、フロセミド、NSAIDs、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、オメプラゾールなど
腎後性		アシクロビル、メトトレキサート、インジナビル、ガンシクロビルなど

③ 浮腫を生じるさまざまな病態 (p.128)

連載誌面で述べたように、浮腫はさまざまな疾患で生じるだけでなく、その背後に心疾患や腎障害など生命に危険が及ぶ可能性のある病態が隠れていることも少なくありませんので、慎重かつ着実な全身検索が必要になることはもうおわかりですね？ しかし浮腫の病態形成では、「そんな些細なことで浮腫むのか？」といったような小さな原因がいくつも重なって浮腫を増悪させてしまっているケースをよくみます。ここでは、そんな些細な浮腫の原因について解説します。

体液の流れを簡単に復習すると、動脈を流れた血液は毛細血管に流入し、血漿の一部は毛細血管からにじみ出る形で間質へ漏れ出ます。間質液は間質の老廃物を拾い集めて、静脈に並走して走るリンパ管に吸収され、鎖骨下静脈で静脈と合流し体循環へ戻ります。連載誌面で触れたように体液量は血液中のナトリウム(Na)量に依存するため、Naの貯留は血管内の圧を高め浮腫が生じやすくなります。これも誌面で解説しましたが、心不全などで生じる浮腫にはさまざまな因子が関与するものの、静脈のうっ滞⇒リンパ管のうっ滞が原因で回収しきれない水分（イメージとしては食塩水）が間質にとどまることで生じると考えて問題ありません。

ここで体液の流れを考えると、リンパ管のうっ滞や閉塞でも浮腫が生じることは簡単に想像できますね。リンパ管のうっ滞が生じる病態が頭にあがりますか？

リンパ管は動脈のように拍動しません（正確には拍動はありますが、ごく軽微です）。リンパ管から静脈に向かってリンパ液が一方向性に流れていくのは、リンパ管内の逆流防止弁の働きのもとに、周囲の筋肉組織が自律的に収縮することで外側からリンパ管を締めつけ、リンパの流れを作っているからです。つまり高齢者で下肢の筋肉量が減っている、あるいは長期入院で筋肉が落ちてきた、脳梗塞後で片足が動かない、そんな患者さんたちではこのポンプ機能が落ち、より浮腫みやすい病態（そのみで浮腫みが生じることも多いです）が完成することになります。入院患者さんは入院ベッドに腰掛けている時間も長くなることが多く、重力の影響をより受けやすくなり、より浮腫みが増悪してしまいます。

最後にリンパ管の走行経路をたどってみると、そこにヒントがたくさん隠れています。例えば下肢末梢のリンパ管は左鎖骨下静脈に合流するまでに下肢を上行し、骨盤内、腹腔内を流れ、胸腔を潜り抜け、実に長い道のりを走行するのです。

例えば気胸などの病態で胸腔内圧が高い場合を想像してください。リンパ管は胸腔内を通過する際、外部から高い圧を受けるため、リンパ液の流れは悪くなります。この部分でリンパ液がうっ滞気味になれば腹腔内、骨盤内、さらには下肢を走行しているリンパ液までもが連続的にうっ滞し浮腫みが生じるのです。別の例を示すと、重度の便秘で腹腔内圧が上昇している場合もまた同様に浮腫みやすい状態が作られているのです。「たかが便秘、されど便秘」ですね。今回の症例は関節リウマチの患者さんでしたが、関節の腫脹もその部分を流れるリンパ管や静脈を圧迫し浮腫が生じやすくなりますし、過去の骨折や脱臼など、高齢者によくみられる変形性関節症などでもリンパ管や静脈の走行に影響を与えるものが少なくなく、容易に浮腫みの原因になりえます。

このように、些細な原因で浮腫みが出現している、あるいは増悪していることは決して少なくなくありません。塩分制限を指導することや睡眠時の下肢挙上などを積極的に行うほかにも、筋力低下に対しては弾性ストッキングをはいてもらったり、定期的にマッサージをしたりするなどの処置が簡単にできます。また、排便習慣の指導や薬剤による便秘の改善を図ることなども非常に大切になってくるわけです。浮腫をみたら、原因となる病態はいくつくらいあるか、すぐに治療・対処が可能な病態はないか、を考えながら診療を進めていくことが大切です。

プラスアルファの知識

●尿量減少へのアプローチ——尿がつくられるまで

まず、尿の生成と、尿として排泄されるまでの機序を簡単に解説します。血液中の老廃物や過剰な電解質などは腎臓の糸球体とよばれる濾過装置から水分とともにこし出され、原尿となります。原尿のなかには糖分や電解質など体に必要な物質も少なからず含まれているため、そのまま排泄するわけにもいかず、再度必要なもののみを体に戻す機構が働きます。また、糸球体で濾過されず血液に残ったものの、やはり体が必要としない物質は、追加排泄といって再度原尿へ排出（捨てる）機構も同時に存在します。その機構を担当するのが尿細管と腎間質です。イメージとしては、部屋の大掃除の際に目に見える何となくいらなそうなものをすべてゴミ袋に詰め込み、ある程度分別できたところでゴミ袋の中を見て改めて選別作業を行うようなものです。その際、部屋に残したものの、やはり必要ないものはゴミ袋に放り込むことになりますね。まさしく、腎臓の仕事は「大まかにより分ける（糸球体での濾過）」、「細かく選別する（尿細管での再吸収/追加排泄）」と、掃除のノウハウと共通しているのですね。

そうして生成された尿は腎臓から尿管を下り、膀胱に蓄えられ、尿道を通り排泄されます。健康な膀胱では200mL程度尿が蓄積すると排尿反射が生じはじめ、300～400mL蓄積すると強い尿意を自覚するといわれています。また、一度排尿すると膀胱内は完全に空になり、残尿が5～10mL以上残ることはないといわれています（図1）。

図1 腎臓と糸球体

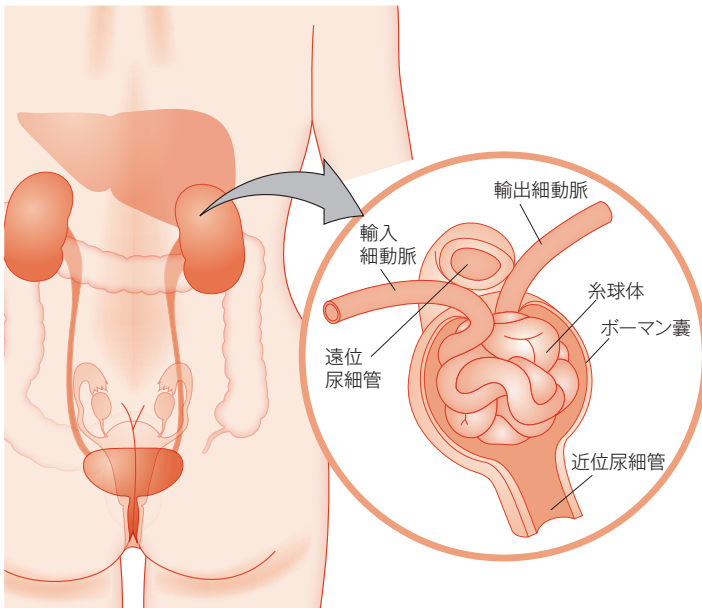
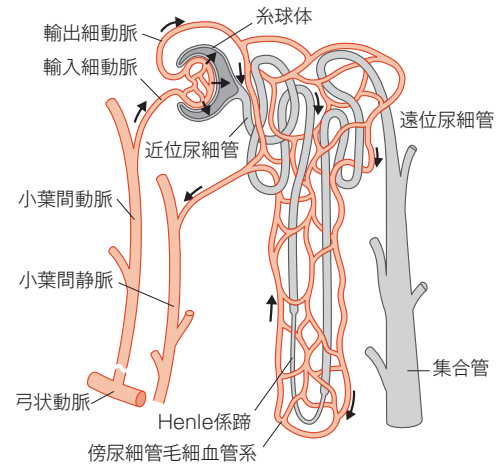


図2 ネフロンを中心とした血管と尿細管の走行



ネフロンで生成された原尿は、尿細管から集合管へと流れる間に再吸収・追加排泄の過程を経て尿になる。

〔土井研人：細胞レベルからみたAKI：虚血性AKIを中心に、INTENSIVIST, 1：463, 2009より引用〕

さて、今回の症例では加藤さんとカナコの何気ない会話のなかで「ここ数日尿が出ていない」という訴えがありました。医学的には尿量減少、あるいは乏尿（ $\leq 400\text{mL}/\text{日}$ ）、無尿（ $\leq 100\text{mL}/\text{日}$ ）などと定義づけされていますが、尿が出ないということは本来体の外に排泄しなければいけない老廃物が出ていない、体内に蓄積することで尿毒症などの重篤な病態を引き起こす可能性があります。1日に必要な尿量は、老廃物の代謝、腎臓の血流維持を考えると最低 $0.5\text{mL}/\text{kg}/\text{時}$ といわれています。つまり、体重 50kg の人なら $25\text{mL}/\text{時}$ 、24時間に換算すれば $600\text{mL}/\text{日}$ となります。これ以下では老廃物は刻一刻と体にたまっていきますので、早期に原因を突き止め、対応することが望まれます。

尿量減少をみたときには、前述した尿の生成過程を考え、どのレベルで障害されているのかを考えていきます（表2）。

表2 尿量減少の原因

主な原因	血流の減少	原尿の減少	原尿～尿管での水分調整の異常	尿管以降
機 序	脱水や腎血流低下 ＝そもそも水分が足りない	糸球体で濾過されない ＝糸球体内圧の低下により 濾過量が減少	尿管の水分調整の異常 ＝尿管機能障害、レニン・アン ジオテンシン系の亢進、抗利尿 ホルモン過剰分泌	尿管の閉塞 膀胱の排泄障害 尿道閉塞（前立腺肥大）
病 態	腎前性腎障害	腎性腎障害		腎後性腎障害
		糸球体性・ 腎動脈虚血性腎障害	尿管・間質性腎障害	

●腎性AKIについて（図2）

ここでは上記のうち、腎性急性腎傷害（acute kidney injury；AKI）について解説します。急性腎性AKIとは、直接的に腎実質を障害する疾患によって糸球体濾過量（GFR）が低下するもので、腎血管系、糸球体、尿管のいずれかの機能、形態異常が原因となり、病態別に次の4つに大別されます。

1. 急性糸球体腎炎

糸球体そのものの器質的な変化がeGFRを減少させ、腎機能を障害する。血管炎や感染症に伴う免疫応答が原因となることが多く、肺病変や皮疹などの全身症状を呈することも多い。

2. 急性尿細管壊死

入院中のAKIの頻度としては最多。尿細管の血流低下（多くは腎前性からの移行や薬剤・代謝物による血管の目詰まり）や薬物による尿細管細胞への毒性が原因となることが多い。「尿細管壊死」と命名されているが、実際には尿細管細胞の壊死はほとんどなく、機能障害と考えられている。

3. 急性間質性腎炎

薬剤に対する過敏反応（アレルギー機序）により尿細管、間質機能が障害される。薬剤の投与2週間後～数カ月で発症。急性尿細管壊死では投与量に比例して発症リスクが高まるのに対し、間質性腎炎では投与量に無関係に発症する。①発熱、②好酸球増加（血清，尿中）、③皮疹が古典的3徴といわれるが、実際にこのような臨床像を呈するケースは少なく、確定診断は腎生検を施行し組織学的に行うことが多い。

4. 輸入細動脈の虚血

虚血性AKIともよばれる病態で、糸球体へ流入する輸入細動脈の虚血、あるいは輸出細動脈の拡張により糸球体内圧が低下することによりGFRが低下する病態。原因としてはさまざまなものがあるが、NSAIDsはプロスタグランジンの合成に関与するシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害するため輸入細動脈を収縮させ（血管収縮は選択的に輸入>>輸出）、GFRを低下させる。また、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬/ARB）は輸入細動脈よりも輸出細動脈の血管拡張作用により糸球体内圧低下、GFR低下を生じる（図3）。そのほかにカルシニューリン阻害薬なども同様の機序で腎障害を惹起することがある。また、敗血症では全身の炎症物質の影響で輸出細動脈に優位な拡張が生じ、糸球体内圧低下、GFR低下が生じ非薬剤性の虚血性AKIとして代表的な病態である（図4）。

今回の症例では、糸球体虚血、尿細管壊死、間質性腎炎を惹起しうるNSAIDsの内服量がここ2週間で増えていたこと、もともとGFRを減少しやすいACE阻害薬を内服していたことを念頭に置き診療にあたるのが大切です。利尿薬は一見尿量を増加させるため、GFRは増えているような錯覚に陥りますが、実は真逆であ

図3 正常血圧性虚血性AKIのメカニズム

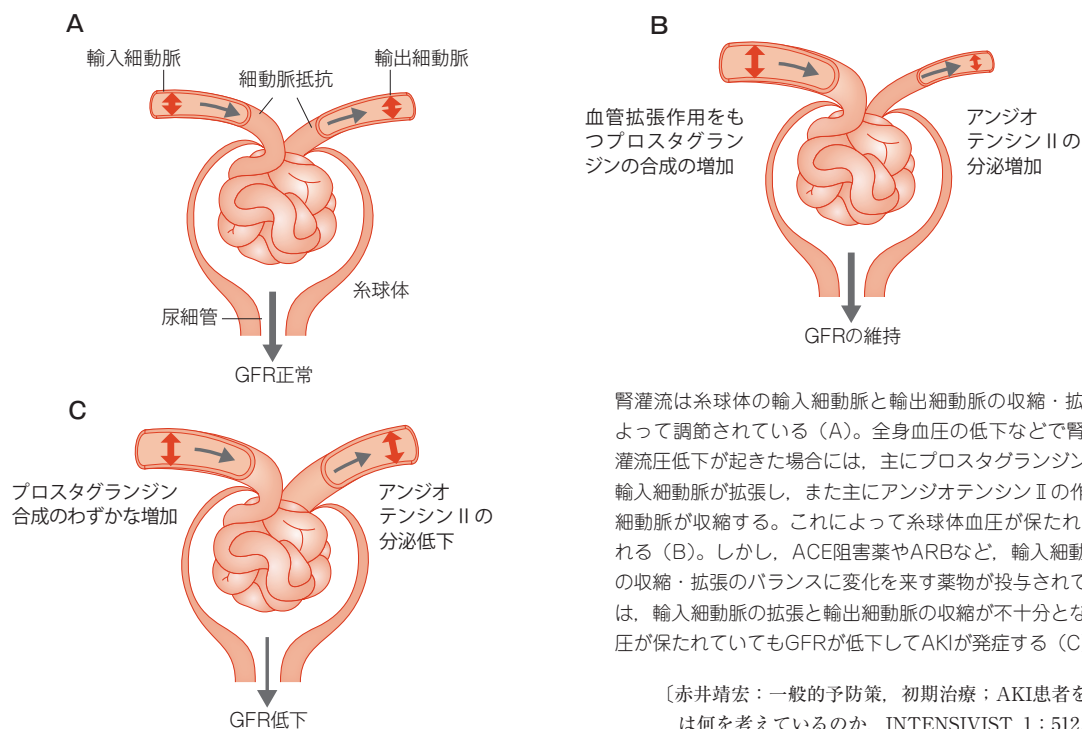
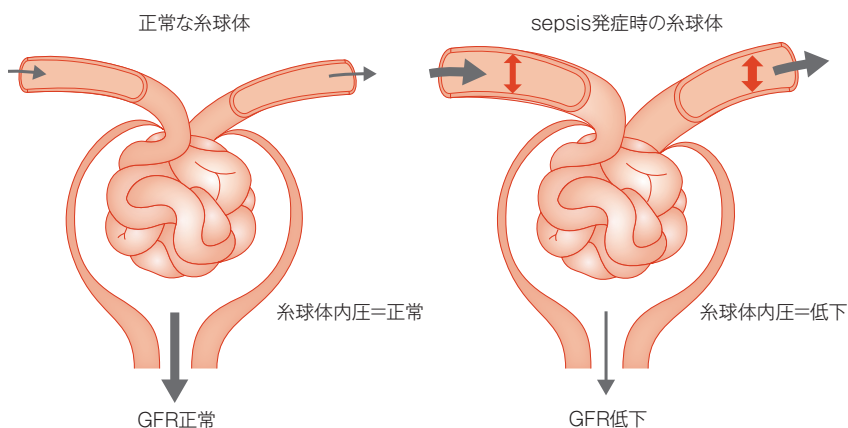


図4 septic AKIにおけるGFRの低下



輸入細動脈の拡張以上に輸出細動脈も拡張し、糸球体内圧が低下するため、GFRが低下する。

〔柴垣有吾：急性腎不全 ARF/急性腎傷害 AKIの全体像を捉える。INTENSIVIST, 1 : 434, 2009より引用〕

ることのほうが多いのです。利尿薬は主に尿細管に作用しNaの再吸収（結果的に水分の再吸収も抑制する）を抑制し、尿量を増加させますが、尿量が増加したことは尿細管の後に控える集合管などでモニターされ、尿を作りすぎないように体に司令がいきます。その結果、レニン・アンジオテンシン系が賦活され、腎血流は低下、GFRを低下させる方向にシフトします。そのため、今回のケースでもフロセミドがさらなるGFRの低下を招く一要素であったことは間違いありません。尿中好酸球の増加があれば、本症例の本質的病態は間質性腎炎の可能性が高いと示唆されますが、尿中好酸球陰性であったため、診断は難しくなります。関節病変に対する今後の治療（NSAIDsの必要性）を考えると腎生検に踏み切ってもよいのかもしれませんが、現段階では複数の薬剤により糸球体虚血と尿細管、間質障害が相乗的に生じたとすべきでしょう。

●FENaとFEUNの感度・特異度・尤度

—— Scott D.C.Stern, 他・著, 竹本 毅・訳：急性腎不全. 考える技術；臨床的思考を分析する 第2版, 日経BP社, pp524-541, 2011より抜粋

- ・腎前性腎不全を急性尿細管壊死から区別することに関して、尿Na値<20mEq/Lは感度90%，特異度82%，LR+5, LR-0.12。
- ・腎前性腎不全を急性尿細管壊死から区別することに関して、ナトリウム部分排泄率（FENa）<1%は感度96%，特異度95%，LR+19, LR-0.04（利尿薬の影響を受ける、循環血漿量が増加している患者は除外された研究でのデータ）。
- ・利尿薬の影響を受けないとされる尿素窒素部分排泄率（FEUN）の基準値を35%とすると、FEUN<35%は腎前性腎不全に対して感度90%，特異度96%，LR+22.5, LR-0.10（Carvounis CP, et al : Kidney Int, 62 : 2223-2229, 2002）。
- ・腎後性の急性腎不全に対し、超音波検査による検出は感度80～85%。
- ・FENaは腎前性腎不全では<1%，急性尿細管壊死では>2%となる。
- ・間質性腎炎における尿中好酸球は感度67%，特異度83%，LR+3.9, LR-0.39。

—— KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, March, 2012より抜粋

- ・尿沈渣について、腎性AKIの検査前確率の高い患者においては、円柱も尿路上皮細胞も高い陽性所見となり、否定できなくなる。検査前確率の低い患者においては、最終的に腎前性高窒素血症の診断に対し、円柱または尿路上皮細胞がないという所見は感度73%，特異度75%。
- ・99人の患者で試験されたFENa（≤1%）とFEUN（≤35%）の正確性：利尿薬の投与を受けていない患者

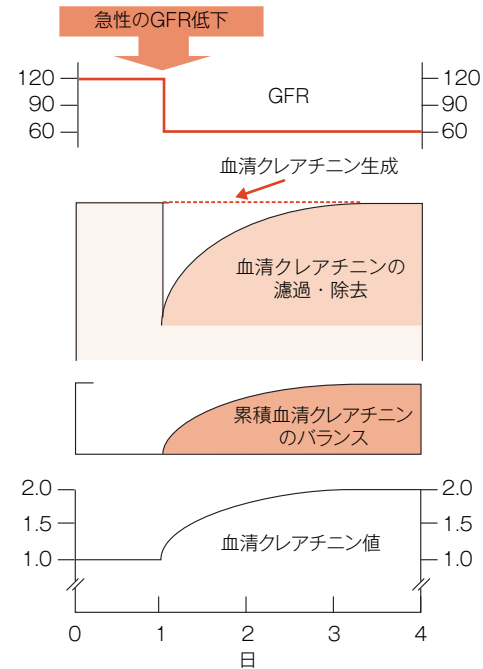
において、FEUNは感度48%、特異度75%。利尿薬の投与を受けている患者では感度79%、特異度33%。利尿薬の投与を受けていない患者でのFENaは感度78%、特異度75%。利尿薬の投与を受けている患者においては感度58%、特異度81%。

- ・閉塞性の腎症が疑われた場合は超音波検査を行う。感度は高く（90～98%）、しかし特異度は低い（65～84%）。

●AKI時におけるGFRと血清クレアチニン値の変動

AKI発症時、GFRは急激な低下を起こす一方で、血清クレアチニン値は緩徐に上昇することが知られています。AKI発症時は、血清クレアチニン値はGFRを表現しないことがわかっています（図5）。

図5 AKI発症時のGFRと血清クレアチニン値



●AKI診断基準

AKI診断基準はここ数年で微妙に変化しています。AKIN（Acute Kidney Injury Network）分類、RIFLE（Risk Injury Failure Loss End-Stage Kidney Disease）分類から、現在はKDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）のAKI分類が提唱されています。分類を細かく覚えるのも大切ですが、血清クレアチニンのわずかな上昇や尿量減少から、AKIを早期に管理することが重要と言えます（表3）。

●シスプラチン腎症（表4）

シスプラチンの腎毒性は投与量依存性で、50mg/m²の1回投与のみで約20%の症例に1～2週間後に腎障害が起こるとされています。動物実験のデータでは、ゲンタマイシンの腎毒性は高齢であるほど強いが、このシスプラチンによる腎毒性は若年者に強いという傾向があるようです。

シスプラチン腎症では、近位尿細管障害によるアミノ酸尿、β₂-ミクログロブリン尿、多尿を呈します。ポイントの一つはこの多尿ですね。多尿症状は2峰性で、投与開始後24～48時間にはプロスタグランジン産生を刺激して抗利尿ホルモン（ADH）作用を抑制するために多尿を来します。しかし、この段階ではGFRは変化しません。投与開始後72～96時間たつと、シスプラチンが尿素サイクルを抑制し、腎髄質部の尿素濃度が低下します。その結果、集合尿細管周囲の浸透圧低下のため利尿が起こり、ここでGFRが低下しはじめます。

シスプラチン投与時には輸液負荷もありますし、上述したような多尿も起こりうるため、腎障害発症時に尿量低下を必ずしも認めません。また、GFRの低下も時間差で出てくることが考えられています。副作用のモニタリングを考えるうえでは、クレアチニンの変動を注意深く見守る必要がありますね。

【参考文献】 田部井薫：薬剤性急性腎不全、日腎会誌，52：534-540，2010

表3 AKIの診断基準(KDIGOの分類より)

	血清クレアチニン値による分類	尿量による分類
Stage 1	1.5～1.9倍に上昇、0.3mg/dL以上上昇	0.5mL/kg/時以下が6時間
Stage 2	2～2.9倍に上昇	0.5mL/kg/時以下が12時間
Stage 3	3倍に上昇、または4mg/dL以上上昇、または透析の開始、または18歳以下の入院患者におけるeGFRが35mL/min/1.73m ² への低下	0.3mL/kg/時以下が24時間または無尿が12時間

表4 CTCAE ver4.0における急性腎傷害*, クレアチニン増加のGrade定義

急性腎傷害	
Grade 1	クレアチニンが $>0.3\text{mg/dL}$ 増加；ベースラインの1.5～2倍に増加
Grade 2	クレアチニンがベースラインの $>2\sim3$ 倍に増加
Grade 3	クレアチニンがベースラインよりも >3 倍または $>4.0\text{mg/dL}$ 増加；入院を要する
Grade 4	生命を脅かす；人工透析を要する
クレアチニン増加	
Grade 1	$>1\sim1.5\times$ ベースライン； $>\text{ULN}\sim1.5\times\text{ULN}$
Grade 2	$>1.5\sim3.0\times$ ベースライン； $>1.5\sim3.0\times\text{ULN}$
Grade 3	$>3.0\times$ ベースライン； $>3.0\sim6.0\times\text{ULN}$
Grade 4	$>6.0\times\text{ULN}$

ULN：（施設）基準値上限

*：CTCAEでは「急性腎不全」と訳されているが、英表記はAcute Kidney Injuryであるため、ここでは急性腎傷害とした。