<特 集>

腹水管理の最近の進歩
2. 腎保護をめざした腹水管理

森 建文 矢花 郁子 衣笠 哲史 佐藤 真一 岩倉 芳倫

要旨：肝硬変において体液貯留と腹水管理は予後を規定する重要な因子であるが、腎機能にも深く関与する。体液貯留により腎にうっ血が生じると腎臓の間質圧が上昇し、尿細管や血管が圧排によりナトリウム排泄が抑制され、腎虚血に陥る。体液量の是正に利尿剤が用いられるが、レニン・アンジオテンシン系の亢進や腎血流の低下によりさらに腎障害を呈することがある。腎臓はその特異的な血管構造によりつねに低酸素にさらされており、血流変化に弱い。肝硬変においても門脈圧の亢進や腹水の貯留により腎血行動態が変化する可能性がある。Na 利尿薬のプロセミドと水利尿薬のトルバプタンでは腎血行動態に対する作用が異なる。腎血流を保持するトルバプタンは腎保護の観点で優れている。フロセミドとトルバプタンは利尿作用に一部共通したメカニズムを有しており、フロセミドの大量使用はトルバプタンの効果を減弱させる。したがって、Na 利尿薬と水利尿薬の特性を適正に使い分け腹水管理を行うことが腎保護に求められる。

索引用語： トルバプタン 腎保護 フロセミド

はじめに

肝硬変の病態ではしばしば腹水の貯留が認められ、調節困難な体液貯留に悩まされる。体液貯留があると肝硬変の予後は悪化するため¹⁾、多くの種類の利尿剤が使用される。肝硬変ではしばしば腎機能の低下がみられるが、利尿剤の投与により、より一層腎機能の悪化が観察されることがある。腎機能の低下は心血管病のみならず、全死亡を増やすことが報告されている²⁾。したがって腎機能を保持することが、生命予後に重要な役割をしている。肝硬変に限らず心不全などの体液貯留でもナトリウムの排泄が低下するとともに腎機能の低下がみられる。近年、腎うっ血が体液貯留における腎機能低下に深く関与していることが話題になっている。肝硬変による腹水貯留状態においても腎うっ血は存在していると考えられる。本稿では肝硬変における腹水貯留時のナトリウム排泄低下と腎機能障害メカニズムについて考察し、腎保護をめざした体液・腹水調節方法について概説する。

腎臓は常に低酸素

肝硬変による腎障害を考える前に腎臓の生理学的特徴を復習したい。腎臓は複雑な解剖学的構造を呈しており、腎内動脈と静脈は並走し、逆向きに流れているという特徴を持つ (Fig. 1)³⁾。腎髄質では動脈成分である下行直血管が腎髄質の先端まで下りて折り返し、静脈成分である上行直血管が並走して上っていく。動脈から静脈に酸素が抜けていくため、髄質の先端は非常に低酸素になる。さらに、腎髄質の血流は総腎血流や皮質血流に比べると十分の未満である。腎髄質の尿細管や集合管はあまり酸素を必要としないが、ヘンレのループ太い上行脚はミトコンドリアが詰まっており、酸素を消費して ATP を産生し、ナトリウムを再吸収している⁴⁾。すなわち、低酸素状態にもかかわらず、酸素を消費してナトリウムを再吸収しているのである。皮質の腎血流は自動調節されているので、多少の血圧低下などでも局所血流は維持されるが、腎髄質はわずかな血圧や体液量の低下でも局所血流が低下する。したがって血圧や体液量の減少があると腎髄質外層では酸素が不足し虚血に陥る⁵⁾。さらにナトリウム負荷があると酸素消費も亢進し、腎髄質外層の低酸素は助長される。そのため、高血圧や糖尿病などの虚血性腎疾患では腎髄質外層から傷害が進行することが報告されている。

Mori et al. Hepatology Res 2016

Fig. 1 腎臓のカウンターカレントメカニズムと低酸素

腎臓内の直血管は動脈（下行直血管）と静脈（上行直血管）が並走し、動脈から静脈へ酸素が拡散する。そのため酸素が腎髄質に向かって低くなる。腎髄質外層の太いヘンレのループは低酸素でありながら酸素を消費しているため、虚血に弱い。一方、集合管は酸素をあまり消費しないので、虚血に強い。

肝硬変における腎機能障害

肝硬変ではバゾプレッシンやレニン・アンジオテンシン系、カテコラミンなどの血管収縮性の体液因子が賦活する⁶⁾。これには血清アルブミン濃度の低下による膠質浸透圧の低下が血管内の体液保持を阻み、動脈内の体液量低下をもたらすと、圧・容量受容体を介してバゾプレッシンが分泌される⁶⁾。腎血流が低下するとレニンが産生され、レニン・アンジオテンシン系が亢進する。これらの体液因子は腎臓内の小動脈を収縮させることから、腎血流の低下がさらに進行する。さらにアルドステロンが亢進すると体液貯留が促進されるとともに尿へのカリウム排泄の亢進により低カリウム血症が惹起されると尿細管間質障害が発生する。また、C型肝炎による肝硬変ではクリオグロブリン血症を伴った膜性増殖性糸球体腎炎が報告されており、肝硬変による腎機能障害には様々な機序が存在し得ることが明らかになっている。

体液貯留と腎うっ血

心不全の体液貯留において、心不全による腎機能の低下や予後に中心静脈圧が深く関与していることが知

られている⁷⁾⁸⁾。この原因の一つに腎うっ血によるナトリウム排泄の低下と腎障害に関与しており、着目されている。腎臓は体液貯留があると糸球体濾過の増加と上述の腎髄質血流の増加によりナトリウムと水の排泄が亢進し、体液を調節している (Fig. 2)。しかしながら心不全などの体液貯留性の疾患で中心静脈圧が上昇すると腎静脈圧が上昇する。腎臓は被膜で包まれた風船の中に水があり、糸球体、尿細管、血管が浮いている状態で存在しているとイメージすると腎うっ血が理解しやすい。バッグの中の水は実際には集合管から水の再吸収が間質流として流れ髄質から皮質に向かい静脈系にそそぎ、腎静脈から体循環に戻る (Fig. 3)⁵⁾。被膜はゴム風船と異なり、あまり伸長することができないため、腎静脈圧が上昇するとこの腎間質流にうっ滞が生じ、間質圧が上昇する。その結果、尿細管や直血管などの網細血管が押しつぶされてしまう。尿細管が押しつぶされるとその上流に糸球体があることから糸球体濾過が低下する。一方、直血管がつぶされると腎髄質血流が低下する。上述のように体液貯留の是正には糸球体濾過と腎髄質血流の増加が必要なのにも関わらず、腎うっ血の状態では障害され、ナトリウムと水が

Cowley AW. Jr., Phys. Rev., 1992

Ross EA., J Card Fail. 2012

Mori T et al., Hepatology Res. 2016

Fig. 2 体液貯留に対する腎臓の反応

正常状態では体液貯留による糸球体の増加や腎髄質血流量の増加があると尿細管でのNa再吸収の抑制と水排泄の増加によりNa利尿が亢進し、体液は是正される。うっ血状態では腎静脈圧の上昇により腎間質圧が上昇し、血管および尿細管が圧排される。これらにより糸球体濾過および腎髄質血流量の増加は起きなくなり、Na利尿が阻害される。

Fig. 3 腎間質上昇メカニズム

A 正常状態：集合管からの水の再吸収は間質流となり髄質から皮質へ流れ静脈にそそぎ、体循環に戻る。腎うっ血状態にあると下流の静脈にうっ滞が生じ、腎間質圧が上昇する。

体外に出ていきにくくなる。さらに腎髄質血流の低下により上述のように腎髄質の低酸素は助長され、虚血を介して腎障害が進行する。

この腎うっ血メカニズムにより、心不全においてなぜ体液貯留になるのか、なぜ腎機能が進行するのかを説明することができる。腎血流は動脈系の増減がイメージしやすいが、静脈系もまた独立して関与していることをイメージする必要がある。血圧の低下があり、腎動脈血流が少ない患者にただ補液して体液量を増やしても腎静脈圧の上昇があれば、利尿はつかないのである。

肝硬変における腎血行動態

肝硬変の病態で腎うっ血がおき得るか明確なエビデンスは存在しない。しかしながら、肝硬変の複数の病態において腎静脈圧が上昇し得る。門脈圧の亢進がおきると胃腎シャントや脾腎シャントが開き、これらは腎静脈にそそぐため腎静脈圧の上昇がおき得る (Fig. 4)。さらにアルドステロンの上昇により体液貯留を助長する。カテコラミンの上昇がおきると静脈のコンプライアンスが低下し、腎静脈圧も上がり得る。さらに腹水貯留した病態では物理的に下大静脈を圧排し、腎静脈圧を圧排し得るとともに腎臓自身も被膜の外から圧排を受ける可能性がある。腹水による利尿障害は臨床においてしばしば経験するものであり、腹水を抜き腹腔内圧を減らすと利尿がつくことがある⁸⁾。このメカニズムの少なくとも一部に腎うっ血があることが知られている。

利尿剤による腹水管理と腎機能障害

肝硬変の腹水コントロールには多くの利尿剤が使用される。アルドステロンが亢進していることからアルドステロン拮抗薬が用いられる。さらに他の体液貯留疾患と同様にフロセミドを代表としたループ利尿薬も多く用いられる。近年、これらに加えトルバプタンが使用されるようになった。フロセミドは強いナトリウムおよび水利尿作用があるが、肝硬変の病態において不利な点もある⁹⁾。フロセミドはレニン・アンジオテンシン系、バゾプレッシン系、カテコラミンなどの賦活が知られている。低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症などの電解質異常もまたフロセミドで知られる代表的な副作用である。肝硬変では高アンモニア血症もその病態管理において重要であるが、フロセミドはアンモニア排泄の低下により、高アンモ

Fig. 4 肝硬変における腎血行動態

肝硬変において門脈圧が上昇すると胃腎シャントと脾腎シャントが開通し、腎静脈にそそぐ。これにより腎静脈圧が上昇し、腎うっ血が生じる可能性がある。また、腹水の貯留により下大静脈や腎が圧排され、腎うっ血と腎間質圧が上昇し得る。

ニア血症を惹起し得る。フロセミドは腎血流の低下を引き起こすことが知られており¹⁰⁾、これが腎障害に関与するとともに上述の低カリウム血症による尿細管障害の懸念もある。フロセミドは上述のように腎髄質外層にあるヘンレのループの太い上行脚においてナトリウム排泄を抑制することにより酸素消費を減らす作用があり、一見腎保護に働く様に考えられるが、短時間作用であるために効果が切れると強いリバウンドによるナトリウム再吸収により、酸素消費を増やしてしまう。これにより腎機能はより一層障害を受けやすくなる。

トルバプタンによる腹水・体液調節

バゾプレッシン V2 受容体にバゾプレッシンと拮抗し、水利尿薬であるトルバプタンは従来のナトリウム利尿薬とは異なる作用機序がある¹⁰⁾。ネフロン最終に位置する集合管に作用する薬剤であり、血管側に存在する V2 受容体に作用する。バゾプレッシンと拮抗するとアクアポリンによる水の再吸収は抑制され、水利尿がおきる。作用する集合管は高血圧や糖尿病といった虚血性の腎疾患においては比較的温存されており、トルバプタンは効果を発揮しやすいことが推察される。そのため、末期腎不全においても作用することが示されている¹²⁾。さらに V2 受容体は血管側にあり、フロセミドが尿細管側に効果を発揮しているために糸球体濾過に依存しているのに比べ、尿量に依存することが少ない可能性がある。トルバプタンはフロセミドに比べ腎血

Fig. 5 トルバプタンの腹水減少作用

トルバプタンは水利尿作用により溶質が血管内に残され、水が優先的に排出される。Na などの小分子が血管内に取り残されると血管内の晶質浸透圧が上昇し、腹水から血管内に水を引き込む。しかしながら、これらの小分子は細胞内外を移動しやすい。しかしながら、アルブミンのような中大分子は容易に血管外に出ないため、血管内の膠質浸透圧が上昇する。これにより、さらに血管内に水が引き込まれ腹水は減少する。

Fig. 6 フロセミドとトルバプタンの利尿作用

A : フロセミドの利尿作用

フロセミドはNa-K-2Cl共役輸送体(NKCC2)をブロックすると間質へのNaの取り込みが減り、間質の浸透圧が減るとともに尿素トランスポーターも抑制し、尿素的取り込みも減り、間質の浸透圧がさらに減少する。間質の浸透圧が減少するとアクアポリン2は賦活され、水利尿も起きる。

B : トルバプタンの利尿作用

V₂受容体でパソプレッシンと拮抗すると尿素トランスポーターを抑制し間質の浸透圧を減少させ、アクアポリン2を賦活し、水利尿を起こす。

このようにフロセミドとトルバプタンはともに尿素トランスポーターを抑制することによる腎間質浸透圧の減少を介した水利尿メカニズムを共有している。

流の低下がすくない点も腎機能の低下予防には非常に役立つと思われる。肝硬変患者においてもトルバプタンは利尿作用があり、新たな体液調節法となった¹⁴⁾。

トルバプタンは水を優先的に対外に出すことから真つ先に血管内外の晶質浸透圧格差を形成する。これにより第一段階の除水が期待できる。この作用はナトリウムも出すフロセミドよりも強い作用があると考えられる。しかしながらナトリウムなどの小分子は血管外に容易に抜けていくことから、晶質浸透圧格差は比較的短時間で是正される。その後に働くのがアルブミンを代表とした中高分子であり、膠質浸透圧格差を形成し、さらに除水される (Fig. 5)。このようにトルバプタンはフロセミドに比べ血管内へ水を取り込みながら腎臓へ体液を送り体外へ除水する作用が強いと考えられる。この作用もフロセミドに比べトルバプタンが腎血流を保持～増加する¹⁰⁾ことを説明し得る。

Na 利尿薬とトルバプタンの有効的な使用方法

上述のようにトルバプタンは腎保護に優れた利尿剤ではあるが、ナトリウム摂取もしくは貯留の多い症例ではナトリウム利尿薬を有効に活用する必要がある。フロセミドはヘンレのループ太い上行脚の NKCC2 共役トランスポーターを抑制するが、Fig. 6 に示すように集合管での尿素の吸収も抑制するため、腎髄質間質の濃度勾配を減らす¹³⁾。その結果、集合管からのアクアポリン 2 による水の再吸収が抑制され、水利尿を引き起こす。すなわち、トルバプタンとフロセミドは水利尿機序は共有しているのである。したがって、ナトリウムの排泄については腎血流を低下させない程度のスピロノラクトンや少量のフロセミドを使用し、水利尿は腎血流を減らさないトルバプタンを使用するのが有効であると考えられる。腹水貯留のある肝硬変患者がナトリウムの貯留が多いのか、水の貯留が多いのか、ナトリウムや水の摂取も参考にする必要がある。さらに漫然と利尿剤を投与するのではなく、下大静脈径や腎静脈径、腎の大きさ、FeNa などの情報をもとに体液分布を評価することが求められる。心不全において近年腎内小静脈の波形パターンが中心静脈圧を反映し、心血管イベントに関連することが報告されている。現在、臨床的に簡易に腎血流や腎うっ血をモニターできる確定的な指標は使用されていないが、今後、これらをモニターしながら利尿剤の投与を決められるようになることが求められている。

終わりに

肝硬変の腹水調節に新たな利尿剤ツールが使用できるようになり、今までにナトリウム利尿薬が主体であった利尿剤治療に異なるメカニズムの体液・腹水調節が可能となった。しかしながら、肝硬変におけるトルバプタンの腹水調節機序や腎保護効果についてはエビデンスやメカニズムの解明が不十分であり、今後のエビデンスの構築が期待される。

文 献

- 1) PLANAS, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4 (11): 1385—1394
- 2) Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (7): 1910—1915
- 3) Sands JM. Urinary concentration and dilution in the aging kidney. Semin Nephrol 2009; 29 (6): 579—586
- 4) Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. Kidney Int 1972; 2 (4): 214—223
- 5) Mori T, Osaki Y, Oba-Yabana I, et al. Diuretic Usage for Protection against End-Organ Damage in Liver Cirrhosis and Heart Failure. Hepatol Res 2016
- 6) Bansal S, Lindenfeld J, Schrier RW. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? Circulation Heart failure 2009; 2: 370—376
- 7) Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 53 (7): 589—596
- 8) Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. J Card Fail 2012; 18 (12): 930—938
- 9) Laffi G, La Villa G, Carloni V, et al. Loop diuretic therapy in liver cirrhosis with ascites. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 3): S51—58
- 10) Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemody-

- namics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (2): F273—278
- 11) Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287 (3): 860—867
- 12) Mori T, Oba I, Koizumi K, et al. Beneficial role of tolvaptan in the control of body fluids without reductions in residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2013; 29: 33—37
- 13) Esteva-Font C, Anderson MO, Verkman AS. Urea transporter proteins as targets for small-molecule diuretics. *Nature reviews Nephrology* 2015; 11: 113—123
- 14) Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44: 73—82

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Renal protection on ascites control

Takefumi Mori, Ikuko Yabana, Satoshi Kinugasa,
Shinichi Sato, Yoshitsugu Iwakura

Key words: tolvaptan kidney protection furosemide

Kanzo 2017; 58: 78—84

Division of Nephrology and Endocrinology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

*Corresponding author: tmori@hosp.tohoku-mpu.ac.jp