シンポジウム 浮腫

(2) 臨床 vi) 治療 利尿薬・難治性浮腫

東京女子医科大学内科

杉野 信博

SYMPOSIUM ON EDEMA (2) CLINICS OF EDEMA vi) TREATMENT—DIURETICS AND REFRACTORY EDEMA

Nobuhiro SUGINO, MD

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

緒 言

臨床上用いられる利尿薬としてサイアザイド系，ループ利尿薬およびカリウム保持性利尿薬が挙げられ，炭酸脱水酵素抑制薬・有機水銀薬などはいずれも過去のものとなつた．本シンポジウムでは難治性浮腫を対象とするため，最も強力なものとしてループ利尿薬（以下LDと略す），すなわちフルセミド，エタクリン酸，ブメタニドの効果を中心に検討した．

浮腫を伴う各種内科疾患合計204例についてみると，図1の如く利尿効果がみられ，臨床症状の一時的改善の認められたものは慢性腎不全に最も高率（91％）で，次いでネフローゼ症候群，心不全，肝硬変，悪性腫瘍（主に腹水）の順であつた．心性浮腫患者についてみると，表1に示した如く有効，やや有効，抵抗例と3群に分割した典

表1．心性浮腫患者とLDの影響（典型例）

代表症例	臨床症状の改善	V	Cr	C _{Na}	T _{H₂O} ^C
有効	+	0.42 / 3.17	42.2 / 37.6	1.83 / 7.16	0.18 / 0.72
	+	1.12 / 5.65	18.7 / 27.1	2.31 / 6.46	0.50 / 0.10
やや有効	±	0.61 / 1.87	27.7 / 25.6	2.04 / 5.75	0.08 / 0.03
	±	2.83 / 5.21	35.6 / 40.5	2.38 / 5.62	0.31 / 0.05
抵抗	-	0.32 / 2.08	23.8 / 19.8	0.27 / 1.65	0.04 / 0.85
	-	0.28 / 0.33	17.4 / 15.7	0.46 / 0.48	0.27 / 0.21

単位 ml/min, 各数値は平均

型例でも，尿量は大部分一時的増加を示している（最下段の村○例を除く）．しかしクレアチニン・クリアランス（C_{Cr}）の増加は不定であり，ナトリウム・クリアランス（C_{Na}）もほぼ尿量と同じ変動を示した．尿量と浸透圧活性溶質クリアランス（C_{OSM}）より求められるfree waterクリアランス（C_{H₂O}，マイナスの場合T_{H₂O}^C）は特異的であり，投与前はいずれもT_{H₂O}^Cとして存在するが，有効，やや有効例ではいずれもT_{H₂O}^CのゼロないしはC_{H₂O}への推移がみられる．これに反し抵抗例ではT_{H₂O}^Cの変化がないか，または増大がみられる．

腎機能との関係

利尿薬に抵抗する因子の中で最も重要なものに対象患者の腎機能，ことに糸球体機能があり，慢性腎炎患者を対象にフルセミド（FM）1回静脈

図1．LDと各疾患有効率

図2. 水負荷およびLD投与による $T_{H_2O}^C$ の変化
(健常例, $n=8$)

図3. 水制限時の $T_{H_2O}^C$ に対するLDの影響
(健常例, $n=8$)

内注射による $T_{H_2O}^C$ の変化を検討した。対照として健常若年者8例の成績を図2, 3にまとめたが、水負荷および水制限のいずれの場合もFM注射により $T_{H_2O}^C$ の有意な低下が起こる。水負荷の場合にも内因性抗利尿ホルモンの分泌を刺激するため、前夜から飲水量を制限し、FM注射直前の $T_{H_2O}^C$ を1~2ml/minに維持するよう行なった。

次に C_{cr} の低下した例(平均 $C_{cr}=35.6$ ml/min)

図4. 水負荷およびLD投与による $T_{H_2O}^C$ の変化
(平均 $C_{cr}=35.6$ ml/min, $n=3$)

図5. 水制限時の $T_{H_2O}^C$ に対するLDの影響
(平均 $C_{cr}=35.6$ ml/min, $n=3$)

についてみると、水負荷および制限後のFM注射により $T_{H_2O}^C$ は前者で不変、後方で軽度の低下がみられた(図4, 5)。すなわち水負荷の場合に健常者の如き $T_{H_2O}^C$ の明らかな抑制がみられず、水制限時に僅か乍らも $T_{H_2O}^C$ の減少が起こり健常者と同方向の反応がみられた。

さらに腎機能の悪化した例(平均 $C_{cr}=10$ ml/min)では図6, 7に示す如く水負荷、制限後のFM注射によっても $T_{H_2O}^C$ は全く変動していない。

図6. 水負荷およびLD投与による $T_{H_2O}^C$ の変化
(平均 $C_{Cr}=10\text{ml/min}$, $n=4$)

図7. 水制限時の $T_{H_2O}^C$ に対するLDの影響
(平均 $C_{Cr}=10\text{ml/min}$, $n=4$)

この場合、水を負荷しても、制限してもFM注射前の $T_{H_2O}^C$ はいずれも0の近辺にあり、すなわち尿と血漿とは等浸透圧濃度isosmoticの状態にある。かような症例では健常者にみられたFMへの反応は全くみられず、たとえ尿量が一時的に増加しても臨床症状の改善までには至らない場合が多い。

心腎疾患患者とLD

短時間でのFM注射への反応を心、腎疾患患者(それぞれ3, 10例)について検討した。FMは前項の試験より大量(1.5~2mg/kg BW)を静脈内注射し、投与前および後2時間の尿を採取し、前

図8. FM投与前後における尿量、総溶質排泄比率

図9. FM投与前後における電解質、Creat, 尿素、尿酸の排泄比率

後の尿量、尿中各種溶質排泄量を測定し〔後/前〕比率で表した。図8は尿量、総溶質(総浸透圧活性溶質)の排泄比率を示したもので各項の横線は平均値、割線は1.0の線を示す。右半分の尿量、尿総溶質排泄量を C_{Cr} で補正した場合、1.0の割線近辺のもの、平均値実線近辺のもの、それ以上のものの3群に大別された。さらに溶質の細部を調

表2. 難治性浮腫

有効循環血液量	↓
心 拍 出 量	↓
糸球体濾過値	↓
低 蛋 白 血 症	
門 脈 圧 亢 進	
体液性因子 (ADH, Aldosterone, etc)	
電解質異常 (低 Na 血症, etc)	
そ の 他	

べると図9の如く、Na, Cl, Ca排泄増加が最も著明であり、次いでK、さらにクレアチニン、尿素、尿酸の順位である。これ等の測定値から前項と同様に $T_{H_2O}^C$ を計算すると、約半数は投与前から $T_{H_2O}^C$ が存在し、残りは CH_2O の値を維持している。FM注射後は13例中9例に CH_2O 増加ないし増加傾向($T_{H_2O}^C$ の減少)が見られたが、4例は不変、または $T_{H_2O}^C$ の増加がみられ、いずれもFMに抵抗性を示した。

これらの点から心腎性浮腫患者で糸球体濾過値が正常の10%以下になると、LDに対するfree waterの反応が認められず、尿量の増加が一時的にみられても浮腫、臨床症状の改善が明らかでないものが多い。

難治性浮腫の治療

臨床症状が改善しない場合LDと併用する薬物は、高血圧の場合の降圧薬、心不全の場合の末梢血管拡張薬、ネフローゼ症候群の場合の血漿量増加薬、肝硬変・特発性浮腫の場合の抗アルドステロン薬などが挙げられ、時に卓効を奏することは周知のことである。しかし冒頭に示した如く肝硬変、あるいは悪性腫瘍（主に腹水）などの原疾患による浮腫は抵抗性が強く治療に当惑する。薬物

以外の方法として、適応があれば腹膜透析、血液透析（ことに透析液なしの超濾過）、腹水静脈還流が試みられ少なくとも一時的改善が期待できる。これらのそれぞれについて典型的自験例を示した。しかしいずれも姑息の一時療法であり、原疾患の改善が得られぬ場合は再び浮腫の増大、臨床状態の悪化をみる。以上の点から治療に抵抗する因子を表2に列記する。

結 語

利尿薬の臨床効果、難治性浮腫について各種内科疾患を対象に検討を加えた。

1) 最も強力なLDにより健常者においても著明な尿量の増加をみるが、その際 C_{Cr} は軽度の上昇、前夜からの飲水制限後の水負荷・制限の場合とも $T_{H_2O}^C$ の減少を認める。

2) 糸球体機能の低下した慢性腎炎患者では C_{Cr} 35ml/min前後では水制限下で軽度の $T_{H_2O}^C$ 減少を示すが、水負荷の場合は変化を示さない。さらに C_{Cr} が低下し10ml/min前後の症例では水制限、負荷ともに $T_{H_2O}^C$ は変動しない。

3) 心腎疾患患者でLD投与前後の尿量、尿中排泄溶質を検討したところ、有効例では尿量の増加と共にNa, Cl, Caの排泄増加が著明であり、 CH_2O 増加ないし $T_{H_2O}^C$ 減少がみられた。無効例ではこれらの変化を認めない。

4) 難治性浮腫患者の多くはLDを用いても、上述のような健常者ないし腎機能良好な場合に見られる変化を示さない。従つて尿量がたとえ一時的に増加しても、浮腫、臨床症状の改善までには至らない。

5) 難治性浮腫に対しLDに併用すべき薬物、あるいは少なくとも一時的効果を上げるため腹膜・血液透析、腹水静脈還流などが試みられる。