

先天性心疾患における体液管理に必要な知識

村上 智明

千葉県こども病院 循環器科

キーワード：congestive heart failure, diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system, arginine vasopressin, tubuloglomerular feedback

はじめに

心不全は低心拍出とうっ血を主症状-もちろんこの二つは密接に関連し、必ずしも明確に分離することはできないが-とする症候群である。うっ血に対する治療は急性期には利尿薬、特に強力で速やかに作用するフロセミドの投与が有効であるが、慢性心不全のうっ血に対してはさまざまな因子を考慮しながら体液管理を行う必要がある。本稿では体液管理に必要な知識を整理し、現代のうっ血に対する利尿薬の使用について概説する。

I. 心不全におけるナトリウム代謝

頻用される多くの利尿薬はナトリウム利尿を惹起する薬剤であるが、心不全においては健常時とナトリウム代謝が異なることが知られている。Volpeらは健常者と軽度心不全患者にナトリウム負荷(と言っても食塩で14.7g/日)を加えた場合のナトリウム排泄に関して検討し、健常者ではナトリウム排泄は増えるが心不全患者ではむしろナトリウム排泄は低下し、ナトリウム貯留が増加することを報告している¹⁾。ナトリウム貯留は腎機能異常に起因する一次性ナトリウム貯留と腎以外の要因による二次性ナトリウム貯留に分類されているが、心不全におけるナトリウム貯留は二次性で、その要因としてレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系、ナトリウムペプチド系、アルギニンバソプレッシン(AVP)系、交感神経系などの関与が推定されている。

心不全ではナトリウム貯留が増加するが検査上は低ナトリウム血症を呈することが多い。通常低ナトリウム血症が起きるとAVP分泌が低下し低張尿を排泄することで血清ナトリウム濃度が上昇する。しかしながら心不全ではAVP分泌が亢進している。AVPの分泌刺激の一つはもちろん血漿浸透圧の上昇だが、心不全の状態で考えるべきもう一つはAVP分泌を抑制している圧受容体の存在である。血圧の

低下により受容体からの抑制が解除されAVP分泌は増加する。この機序による分泌増加は、比較的感度が鈍く多少の血圧変化では分泌は増加しないが分泌量は多いとされている。AVPは腎の集合管にアクアポリン2を発現し水の再吸収を亢進させるため、心不全によりナトリウム貯留状態であるにも関わらず低ナトリウム血症に陥る。すなわち心不全で見られる低ナトリウム血症は血清ナトリウム濃度は低いがナトリウム過剰の状態である。低ナトリウム血症は心不全患者において全死亡および心血管死亡と強い関連がある^{2,3)}。

II. 腎臓でのナトリウムハンドリング

ナトリウムは腎臓の糸球体で濾過されるがその99%以上は尿細管のさまざまな部位で再吸収される。尿細管部位別のナトリウム再吸収は近位尿細管で65-70%、ヘンレループで25%、遠位尿細管で5%、集合管で1-2%程度とされている。ナトリウムハンドリングに関して尿細管細胞には極性が存在し、管腔側にはそれぞれの部位に特異的な輸送体を有する一方で基底側には $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP aseが共通に発現している。管腔側の輸送体としては、ループ利尿薬の作用部位であるヘンレ上行脚の尿細管細胞には $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ 共輸送体、サイアザイド系利尿薬の作用部位である遠位尿細管には $\text{Na}^+\text{-Cl}$ 輸送体が存在する。

尿の希釈は希釈セグメントであるヘンレ上行脚で行われる。管腔側の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ 共輸送体は強力にナトリウムを再吸収する一方、この部位の管腔側細胞膜は水を透過しない。この結果、原尿はこの部位を上行するにつれ希釈され自由水が生じる。そしてこのナトリウムの再吸収により間質に浸透圧勾配が形成される。この浸透圧勾配の形成には髓質部集合管における尿素の再吸収も関与しているが、この再吸収はAVP存在下で亢進する。一方尿濃縮の機序は複雑である。最も寄与が大きいのはヘンレ下行脚

で、この部位は水透過性が高く上行脚で形成された濃度勾配に従い水が再吸収される。また集合管ではAVPの存在下で水の透過性が亢進し再吸収される。

III. 利尿薬 (図1)

我々が使用する多くの利尿薬は尿細管でのナトリウム再吸収を阻害し、いわゆるナトリウム利尿を惹起するものである。

1. ループ利尿薬

ループ利尿薬はフロセミドを代表とする最も頻用される利尿薬であり、ヘンレ上行脚の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体をブロックしナトリウム利尿を惹起する。その結果、間質での浸透圧勾配形成が妨げられることから尿の濃縮も阻害され、水利尿も生じる。前述のように、ナトリウム再吸収は近位尿細管において最も多いが、この部位で再吸収を阻害してもその下流で代償的に再吸収されてしまうことから、実際的にはヘンレ上行脚でのNa吸収阻害が最も効率がよく、ループ利尿薬の作用は強力で即効性である。

副作用としてはRAA系の亢進が重要である。この原因の一つは強力で即効性であるが故の急激な体

液量減少による影響(リバウンド)であり、これは交感神経系も亢進させる。もうひとつ重要なものにtubuloglomerular(TG) feedbackがある(図2)。糸球体濾過量はさまざまな調節をうけているが、原尿量(濾過量)自体にも調節されている。緻密斑は原尿中の Cl^- 量をモニターし、減少するとレニン分泌が亢進しRAA系における下流のアンジオテンシンIIが糸球体輸出細動脈を収縮させることで糸球体内圧を上げ、その結果濾過率を上昇させる。このTG feedbackにおいて緻密斑で Cl^- をモニターしているのがループ利尿薬のターゲットである $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体である。すなわちループ利尿薬を投与することでレニン分泌は増加し、RAA系が亢進する。この様に、ループ利尿薬投与によりRAA系、交感神経系が亢進することから、予後へ影響することが懸念される。実際ループ利尿薬の使用量と心血管死亡の間には心不全の重症度を調整しても関連が認められる⁴⁾。この副作用対策の一つは作用時間の長いトラセミド⁵⁾、アゾセミド⁶⁾といった利尿薬に変更し急激な体液量減少を防ぐことである。また慢性期に利尿薬を長期使用する場合にはRAA系抑制薬の併用は必須である。さらに、塩分制限不十分ではリバウ

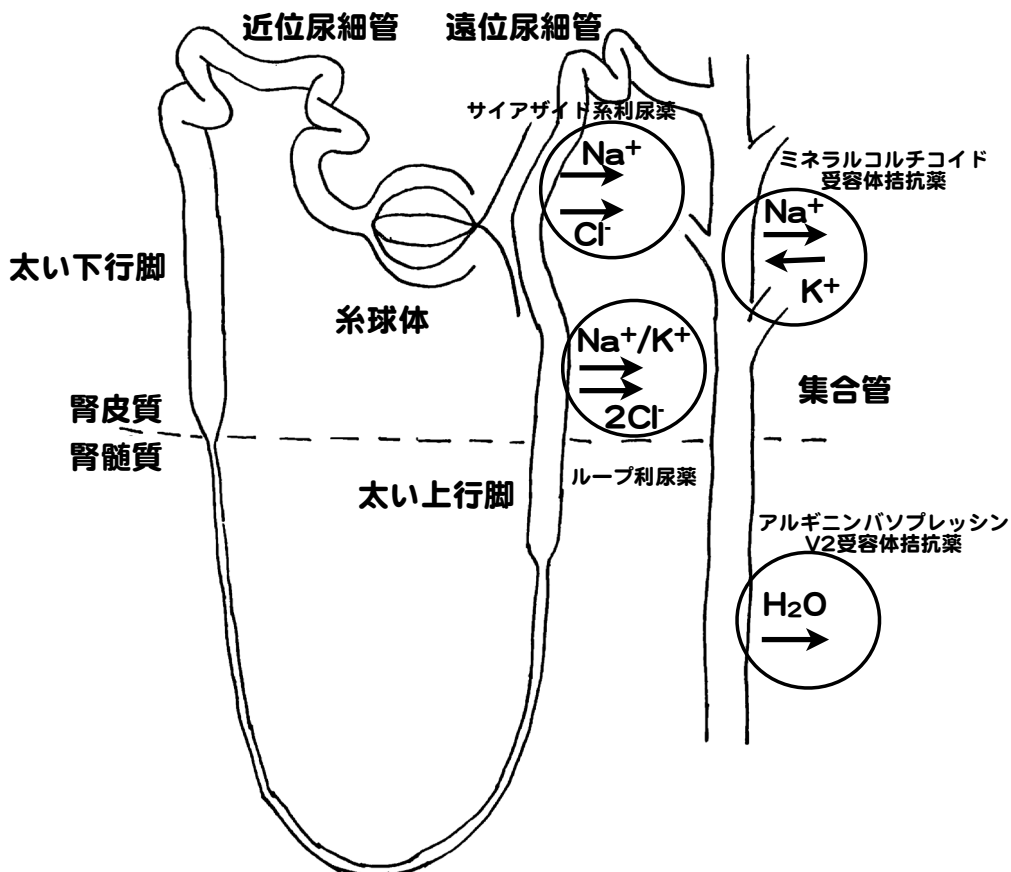


図1 利尿薬の作用部位

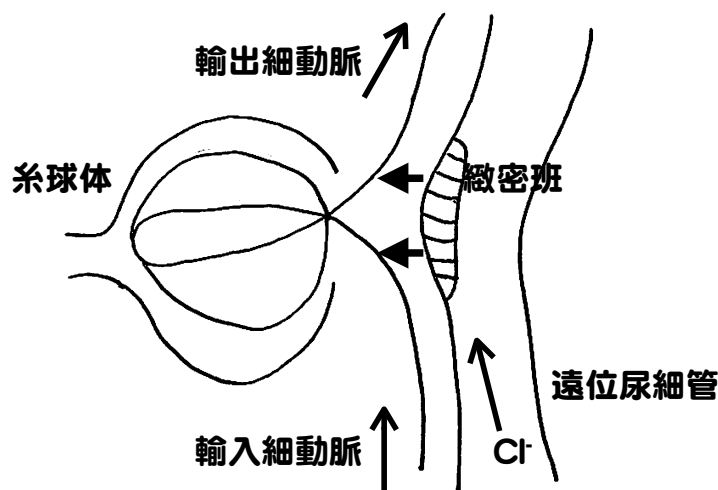


図2 tubuloglomerular feedback

遠位尿細管の緻密班細胞はCl⁻をマーカーとして原尿量(糸球体濾過量)を感知し、
 輸入細動脈・輸出細動脈を収縮・弛緩させることで糸球体内圧をコントロールし濾過率を調整する。

ンドが大きくなることから厳格なナトリウム制限が必要となる。長期投与でのもう一つの問題はネフロン下流での再吸収が亢進して耐性が生じることである。これに対してはリバウンドを抑えるために長時間作用型の薬剤への変更、厳格なナトリウム制限などの対処がある。また下流でのナトリウム再吸収をブロックするサイアザイド系利尿薬の併用は効果が高い。

2. サイアザイド系利尿薬

サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管のNa⁺-Cl⁻輸送体をブロックしナトリウム利尿を惹起する。前項で述べたようにループ利尿薬を長期投与していると下流の遠位尿細管でのナトリウム再吸収が亢進し耐性が生じるため、この部位でのナトリウム再吸収をサイアザイド系利尿薬でブロックすることは有効である。

3. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

集合管でミネラルコルチコイド受容体をブロックして皮質集合管でのナトリウム再吸収およびカリウム分泌を抑制する。従来は上記利尿薬投与時に生じる低カリウム血症防止のために併用され“K⁺保持性利尿薬”と呼ばれていたが、現在では“アルドステロン拮抗薬”と呼ばれ、RAA系抑制薬のひとつとして予後改善効果が評価されている^{7,8)}。

4. AVP受容体拮抗薬

トルバプタンは集合管でV₂受容体を拮抗阻害することでAVPの作用、すなわち集合管での水再吸収をブロックする。上述のように心不全では血漿浸透

圧とは無関係にAVP分泌が亢進するため、水の貯留と低ナトリウム血症を生じやすく、また利尿薬の投与は低ナトリウム血症を増悪させ得る。AVP受容体拮抗薬は水利尿を惹起し低ナトリウム血症を改善する。EVEREST study⁹⁾では心不全患者の予後を改善しなかったが、このstudyでは低ナトリウム血症患者は8%に過ぎず、低ナトリウム血症患者におけるサブ解析では心血管死亡率に有意な差を認めており、今後のデータ蓄積が期待される。その機序からAVP分泌が亢進し腎臓の機能が保持されている患者に効果が期待され、実際に尿浸透圧を有効性の予測因子とする報告がある¹⁰⁾。

おわりに

慢性心不全の病態にはさまざまな神経体液性因子が関与しており、うっ血解除にあたっては病態を十分に考慮して戦術を組み立てる必要がある。

文献

- 1) Volpe M, Magri P, Rao MA, et al. Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1997;30:168-176.
- 2) Gheorghiu M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1998-2005.
- 3) Gheorghiu M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-988.

- 4) Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC, et al. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-1764.
- 5) Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507-513.
- 6) Masuyama T, Tsujino T, Origasa H, et al. Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. *Circ J* 2012;76:833-842.
- 7) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- 8) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- 9) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
- 10) Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients —association between non-responders and chronic kidney disease. *Circ J* 2013;77:397-404.

Essentials for management of edema in patients with congenital heart disease

Tomoaki Murakami, MD, PhD
Department of Cardiology, Chiba Children's Hospital
