

## 3章 浮腫の原因疾患と病態生理に基づいた診療

## 2. 腎疾患に伴う浮腫

## 概説：腎疾患診療の現場での浮腫～ここがポイント

浮腫は、“血管外の間質部分に体液が異常集積した状態”と定義される<sup>1)</sup>。浮腫は、既に他項でも紹介されていると思われる、「Starling仮説」(図1)の個々の要素(毛細血管内と間質の、静水圧と膠質浸透圧)のバランスが乱れることによって発症する。腎臓は、それらの要素の生理的ホメオスタシスを保つための臓器であるため、浮腫を考える際に腎臓の異常を想起することは必要である。「Starling仮説」によると、ネフローゼ症候群においては、腎臓による蛋白の尿中過剰排泄が毛細血管内の膠質浸透圧の低下をきたして浮腫が起こる、と説明しやすいようにみえる。

しかし、ここ10年ほど、ネフローゼ症候群の浮腫は膠質浸透圧低下の機序よりも、塩分貯留が病態の主体であろうことが、研究者によって明らかにされてきた<sup>2)</sup>。その病態理解の進歩を支えた「underfilling-overflow説」や、「尿蛋白による上皮ナトリウムチャネル(epithelial sodium channel: ENaC)活性化の機序」を交えて、この項で説明していく。最も大事なポイントは、腎臓に異常があつて起こる浮腫の病態の多くは、塩分貯留が問題だということである。

## 浮腫を引き起こす主な腎疾患

	疾患名	重要度	特徴
1	ネフローゼ症候群	★★★★	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼瞼浮腫や圧痕性の下腿性浮腫などは医療者がみると浮腫と気づきやすい</li> <li>• 体液量分布や血圧、浮腫の程度は多様</li> <li>• 循環血液量の把握が治療方針決定に不可欠</li> </ul>
2	急性糸球体腎炎	★★★★	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 家族と本人が、いつもと顔が違うことなどで浮腫を見つけることが多い(医療者は気づきにくい)</li> <li>• 浮腫は体重増加や体液量増加に伴う血圧上昇を伴うが、気をつけないと見逃すこともある</li> </ul>
3	慢性腎臓病	★★★★	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 浮腫の程度は薬剤や生活習慣に影響されて多様</li> <li>• 浮腫の多くは、塩分の過剰摂取と関連する</li> <li>• 浮腫の理由を患者本人が思いつくことが多い</li> <li>• 摂食不良などの低栄養が関連することもある</li> </ul>

# 1 ネフローゼ症候群

## なぜむくむ？～病態生理を考える

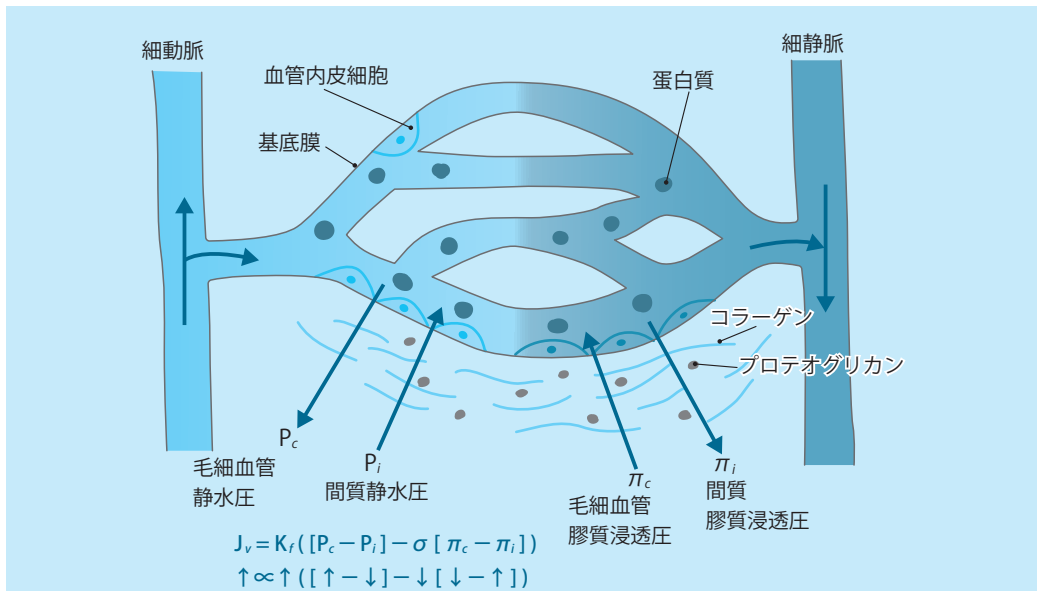


図1 Starling 仮説

毛細血管壁には平滑筋がなく、血管内皮細胞 (endothelial cell) と基底膜 (basement membrane) でできた半透膜により毛細血管内と間質腔が隔てられている。

この半透膜はNaやブドウ糖を通すが、蛋白を通じずらく、蛋白質は主に血管内腔に存在し、膠質浸透圧を形成する。

半透膜に隔てられた血管外腔の間質には、コラーゲンやプロテオグリカン (膠質浸透圧としての影響はわずか) が存在し、そこにたまる水分を間質の水分と呼ぶ。間質内の蛋白質は血管内から漏れたもの。

その半透膜にかかる血管内腔から血管外腔への体液移行を推進する力を Starling forces と呼び、 $J_v$  と表す。

1.  $J_v$ : net fluid movement (正味の水分移動)

Starling forces ( $J_v$ ) の構成成分には主に次の2つがある

2. P: 静水圧 (hydrostatic pressure)
3.  $\pi$ : 膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure)

加えて、血管全体の透過性を決定する次の要素が関係する

4.  $K_f$ : 濾過係数 (filtration coefficient)
5.  $\sigma$ : 蛋白質への  $\sigma$  反射係数

$P_c \uparrow$  が起こる状況: 動脈圧や静脈圧の上昇

$P_i \downarrow$  が起こる状況: 既に低い (影響は少ない)

$\pi_c \downarrow$  が起こる状況: 血管内の蛋白量の減少 (ネフローゼ等)

$\pi_i \downarrow$  が起こる状況: 間質の蛋白量増加 (リンパ管損傷等)

**解説** 19世紀の英国の生理学者 Ernest Starling の貢献のひとつである。毛細血管において、水分は静水圧によって血管内から押し出され、蛋白質による膠質浸透圧で血管内に戻るといふ、水分の平衡状態を維持するための理論モデルを「Starling 仮説」と呼ぶ (図1)。浮腫が生じる際の、平衡状態の破綻の起こり方についての理解も助ける。

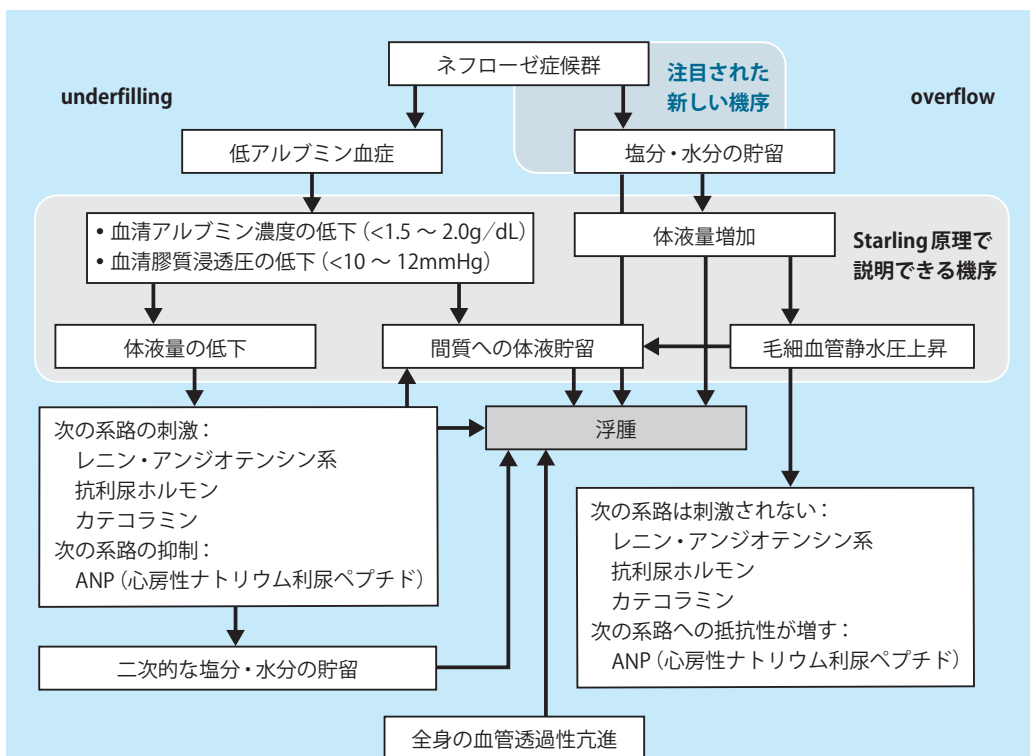
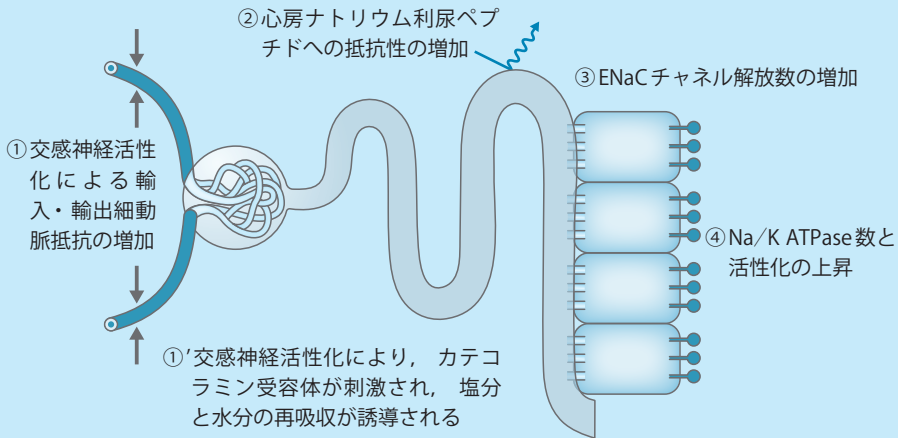


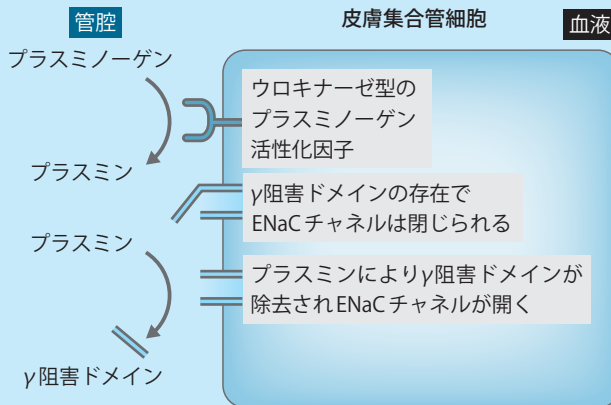
図2 underfilling説 - overflow説

**解説** 以前は、ネフローゼ症候群で起こる低アルブミン血症により血管内膠質浸透圧が下がり、循環血液量が減り、間質に水分が移動することで浮腫が発生すると考えられていた。その際に、循環血液量減少が「塩分の再吸収を活性化する機序」を刺激することで体に塩分貯留が起きる、という生理的变化の順序 (underfilling説) が考えられていたが、その理論の正しさを疑う実験結果が発表された<sup>2)</sup>。それらの結果を説明しやすい、尿に蛋白が漏れることで、直接、塩分の再吸収を亢進する機序が刺激されている (overflow説) という考え方も受け入れられるようになり、基礎医学の領域でのいくつかの発見が overflow説の妥当性を後押しした (図2)。現時点では、どちらの理論が正しいと考えるのではなく、どちらの機序も存在し、症例によってどちらが強く働いているかを考えると、臨床的に応用しやすい<sup>2)</sup>。

**A** ネフローゼ症候群における塩分貯留機序



**B** ネフローゼによって糸球体から濾過されたプラスミノーゲンが集合管でプラスミンとなり、ENaCチャンネルを活性化するまで



**図3** ネフローゼ症候群によって塩分貯留が起こるメカニズム

(文献2をもとに作成)

**解説** ネフローゼ症候群に合併する塩分貯留の発生機序は、大きくわけて以下の4つがある。

- ① underfilling 説を構成する「交感神経の活性化」が輸出入細動脈を締めてしまい、糸球体濾過量が落ちること、尿細管における塩分の再吸収が亢進する。加えて、交感神経の活性化により糸球体を通るカテコラミン量が増え、尿細管内からの塩分と水分の再吸収を刺激する。
- ② ネフローゼにより尿細管内に蛋白が満ち、心房ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) の刺激により、尿細管から塩分を排泄する機序が阻害される (図3A)<sup>2)</sup>。
- ③ 尿管内へ流れてきたプラスミノーゲンと、その活性体であるプラスミンにより、皮質集合管における ENaC が解放される数が増える。結果、ナトリウムの再吸収能が高まる (図3B)<sup>2)</sup>。
- ④ 尿細管内に流れてきた蛋白により、皮質集合管における細胞基底部の Na/K ATPase チャンネルの数が増え、そのチャンネルの活性化も起こる。

②～④を支持する実験結果は overflow 説を支えている。他にも、尿細管内のアルブミンにより近位尿細管の細胞先端部の Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger-3 (NHE3) が働き、塩分再吸収に関わることが示唆されている。

## 浮腫への対応・疾患への対応を考える

### 1 浮腫の程度＋随伴症状から推測する緊急度・重症度

#### チェックポイント

- ネフローゼでの浮腫は、初期には、明け方の顔の腫れ(眼瞼周囲のむくみ)や、夕刻の下腿の腫れや皮膚皺の消失で気づかれる。進行すると腹水や胸水を伴い、体液分布異常以外の病態(易血栓形成傾向, 易感染性など)を合併することもある。浮腫は、基本的には圧痕性の浮腫である。医療者にも浮腫の存在はわかりやすく、尿検査の結果で高度の蛋白尿が指摘されるので、医療機関さえ受診できれば、診断と治療にはスムーズにつなげられることが多い。症状を軽視して自己判断で病院に来ないと、病状が長期化して重症化することもある。
- 血管内容量は多いことも少ないこともあり、前述の underfilling 説, overflow 説, どちらも起こりうる。血管内容量の適切な評価は治療に直結するので、血圧などの血管内容量の指標を丁寧に判断する。血圧の低さは、心機能低下や肺塞栓などがなければ、血管内容量の少なさを表していることが多い。
- 浮腫症状の発症速度も重要で、日の単位で急激に浮腫が進行し、体重が増えていく場合には、微小変化型(minimal change disease : MCD) や巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)などの、ネフロン全体の足突起機能が突然変化するような、原発性ネフローゼ症候群(primary podocytopathy と表現される)を疑う。影響を受けるネフロン数が多いため、尿蛋白量を測定すると1日20gほど出ていることもある。一方、週単位や月単位で、わりと緩やかに進むネフローゼ症候群は、膜性腎症(membranous nephropathy : MN)やIgA腎症などの、ネフロンに徐々に病変が蓄積していくような、構造異常を伴う疾患であることが多い。
- ネフローゼにおいて、糸球体腎炎を伴う急性腎障害が合併するかどうかは重要な判断指標で、血清クレアチニンなどの腎機能評価は当然重要である。腎炎の際には尿潜血も陽性になるが、ネフローゼに合併する腎静脈血栓症でも微小血尿を認めることがある。
- また、鎮痛薬や抗リウマチ薬などでネフローゼ症候群をきたすこともあり、内服薬の聞き取りは重要である。ネフローゼの発症は、月経周期や夜勤の頻度などのストレスの程度と関連することもあり、病歴聴取は再発予防の意味でも意義深い。

#### 行うべき検査

- 尿検査：尿蛋白の定性と定量による評価、蓄尿による1日尿蛋白量の評価など。
- 血液検査：血清アルブミン、クレアチニン、コレステロール値など(加えて、ネフロ

一ゼ原因検索のための指標；抗核抗体，HbA1c，蛋白分画，HBV/HCV，HIV感染など）。

- 画像上の腎臓のサイズや形の評価，腎生検を考慮に入れ腎臓内科への紹介を行う。

### 治療・対処法

- 循環血液量が少ない (hypovolemic) 場合と，多い (hypervolemic) 場合で治療は異なる<sup>1)</sup>。
- どちらにおいても，治療による体液量変化に心機能が耐えられるかを，事前に評価することを勧める。

#### 【ネフローゼ症候群において，血管内容量が少ない (hypovolemic) 浮腫に対して行う治療】

- 塩分制限（一時的には血管内容量を増やしても，最終的に浮腫を増悪させるだけであるためNaCl含有の多い補液はできるだけ避ける）：通常，1日5～6g程度のNaClに抑える。
- 5%アルブミン10～20mL/kg（体重50kg当たり25～50gのアルブミン）を1時間で補液する。もしくは20%アルブミン50mL（10gのアルブミン）を1mL/分以下（10g/時間以下の投与に抑えるように）の速度で投与。
- ステロイドなどの免疫抑制療法を併用する際には，アルブミンは自然に回復することを予想して，血管内容量を戻す程度にやや控えめに投与する。ステロイド投与に反応するネフローゼ症候群では，通常，投与後7～10日以内に利尿が得られるようになる。
- 血管内容量が回復したところで，浮腫の程度が軽い場合には，ステロイドによる利尿が得られるまで待つ。浮腫が強く，日常生活に支障があれば，ループ利尿薬を1剤使用して，尿の反応や血液検査で腎機能を確認する。

#### 【ネフローゼ症候群において，血管内容量が多い (hypervolemic) 浮腫に対して行う治療】

- 塩分再吸収能が亢進していることが予測されるため，塩分制限が重要である。経験上，栄養士と相談しながら，1日3～5g程度のNaClに抑える。
- ループ利尿薬（フロセミド）1日40～120mgを2回にわけて内服。
- ループ利尿薬の効果が不十分であれば，トリアムテレンやスピロラクトンなどのカリウム保持性利尿薬，もしくはサイアザイド系利尿薬を追加する。
- 追加した利尿薬での反応が乏しければ，ループ利尿薬（フロセミド）を間欠的もしくは持続的に静注する。それでも利尿が難しければ，腎代替療法にて限外濾過を用いて除水することも選択肢のひとつ。
- 原疾患の治療適切性や塩分制限アドヒアランスの適切さなど，利尿薬抵抗性の理由がないかどうかを確認することも重要である。

## 2 実臨床から学ぶ～治療のバリエーション

### CASE 1

#### ◎全身倦怠感と尿の泡立ち、浮腫が急激に出現し、腎機能が低下した65歳女性

これまで尿蛋白が1+以上になったことはなかったが、定期通院していたクリニックで尿蛋白が3+で陽性と判明。塩分制限を指導しつつ、1週間後に再来した外来で体重が4kg増え、両下肢の圧痕性浮腫が確認された。蓄尿による1日尿蛋白量を測定すると20gほど、血清クレアチニンは1カ月前の0.8mg/dLから1.7mg/dLまで上昇。血清アルブミンは1.5g/dL、血清総コレステロール値は360mg/dLほど。平静の血圧は130/80mmHgほどであったが、110/70mmHgまで低下しており、心拍数も平静の平均60回/分から平均80回/分ほどまで上昇。口唇はカサツキあり、胸部X線撮影では、両側にわずかな胸水を認めるものの、心胸郭比は46%と低かった。

#### ◎具体的対処法

低循環血流量性のネフローゼ症候群と診断、ソルデム®1を60mL/時で補液しながら腎生検を行った後、20%アルブミン1バイアル50mLを2バイアルずつ3日間投与、プレドニン®を1mg/kgで投与した。入院3日目で血清クレアチニンは1.1mg/dL、4日目で血清クレアチニンは0.8mg/dLほど。入院4日目から血圧が上がったことを確認して、少量の利尿薬(フロセミド1日40mg内服)で利尿を待つこととした。入院6日目から良好な利尿が得られはじめ、治療開始後2週間で尿蛋白は出なくなり、体重は平静通りに戻り、腎生検病理結果は微小変化型と診断された。経過中、弾性ストッキングを用い、静脈血栓対策を行った。

### CASE 2

#### ◎尿の泡立ち、浮腫、体重増加が急激に出現し、腎機能が低下した45歳女性

微小変化型ネフローゼ症候群寛解から1年後の外来で、尿蛋白が4+で陽性となった。1週間後に再来した外来で体重が4kg増え、両足背の圧痕性浮腫が確認された。蓄尿による1日尿蛋白量を測定すると15gほどであり、血清クレアチニンは1カ月前の0.9mg/dLから1.5mg/dLまで上昇していた。血清アルブミンは1.5g/dL、血清総コレステロール値は230mg/dLほどであった。平静の血圧は130/80mmHgほどであったが、150/80mmHgまで上昇。労作時の呼吸促進があり、深呼吸がしづらいと訴える。尿量も明らかに減った。胸部X線撮影では、両側に大量胸水を認め、心胸郭比は58%と大きかった。

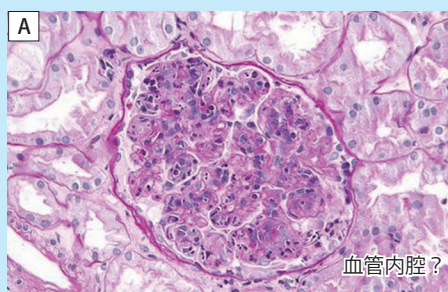
#### ◎具体的対処法

高循環血流量性のネフローゼ症候群と診断、プレドニン®0.6mg/kgほどを使用しながら、フロセミド40mgを1日2回内服した。利尿薬に反応し、入院3日目から1日2,000mLほどの尿が出るようになった。塩分制限食を食べながら、1週間で体重は3kg減り、血清クレアチニンは1.5mg/dLから0.8mg/dLまで回復した。

- CASE 1とCASE 2は、尿所見や採血結果に大きな差異はない。どちらにも浮腫があるが、大きく異なるのは循環血液量である。長年腎臓内科医を経験していると、上記の2パターンのネフローゼ症例が同じ週に来院することもあり、病態生理を理解することの重要性を論される。血管内容量の少ない症例に利尿薬を投与すると、腎機能が悪化するだけでなく血栓形成傾向を高めることがある。とび職の患者が、ネフローゼで起こった浮腫に対して、輸入品の利尿薬を自己判断で内服して屋外で仕事をしていたら、急性腎不全と上矢状静脈洞血栓症をきたして来院したこともある。反対に、血管内容量の多い症例にアルブミンを投与して腎機能が悪化したとして、患者をご紹介頂くこともあった。ネフローゼ症候群の浮腫の治療には、循環血液量の評価が必須である。

## 2 急性糸球体腎炎

### なぜむくむ？ ～病態生理を考える



([https://en.wikipedia.org/wiki/File:Post-infectious\\_glomerulonephritis\\_-\\_very\\_high\\_mag.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Post-infectious_glomerulonephritis_-_very_high_mag.jpg)より改変)

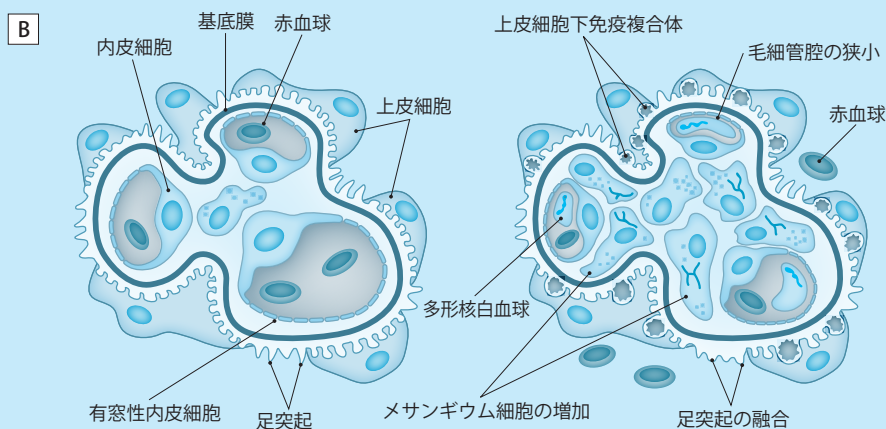


図4 急性糸球体腎炎の病理 (A) とシエーマ (B) —糸球体の変化

**解説** 血管内腔が好中球などの炎症細胞で閉塞し、糸球体濾過量が急激に低下する。体液の排泄を行えるネフロン数が急激に低下し、血管内容量が過剰になることが推定されている。