

A 浮腫

浮腫をきたす疾患にはどのようなものがありますか？

身体の水分の60%を占める細胞外液は、血管内に存在する血漿と間質に存在する間質液からなる。この血管内と間質の水分バランスは、血管内外の1. 血管内水圧（静水圧）、2. 膠質浸透圧、と3. 血管壁の透過性、4. 間質から血管に戻す機能をもつリンパ系の4つの要素により保たれている。毛細血管における血行動態に何らかの異常をきたし、このバランスが崩れると間質に過剰水分が貯留し浮腫をきたす¹⁾。したがって、浮腫をきたす疾患のほとんどは、この4つの要素の異常をきたす原因により分類できる（表1^{1,2)}。その他の要因で生じるものに、粘液水腫、脂肪浮腫、特発性浮腫などがある。薬剤の副作用による薬剤性浮腫は、薬剤の作用機序により原因が異なる。

■ 静水圧の上昇による浮腫 ■

毛細血管静水圧の上昇による浮腫は、体液量の増加、静脈の閉塞による静脈圧の上昇、細動脈

表1 浮腫をきたす疾患

1. 静水圧の上昇による浮腫
 - 1) Na 貯留による血漿量の増加
心不全、腎性ナトリウム貯留（腎疾患、ネフローゼ症候群、薬剤性、リフィーディング、肝硬変）、妊娠、月経前、特発性浮腫（利尿薬投与時）
 - 2) 静脈閉塞
肝硬変、肝静脈・下大静脈閉塞、肺水腫、局所静脈閉塞（深部静脈血栓）
 - 3) 細動脈血管抵抗の低下
カルシウム拮抗薬（?）、特発性浮腫（?）
2. 膠質浸透圧の低下（低アルブミン血症）
 - 1) 蛋白喪失
ネフローゼ症候群、蛋白漏出性腸症
 - 2) アルブミン合成低下
肝疾患、低栄養
3. 毛細血管透過性の亢進
 - 1) 特発性浮腫（?）
 - 2) 火傷、外傷
 - 3) 炎症、敗血症
 - 4) アレルギー反応、血管性浮腫
 - 5) 成人呼吸窮迫症候群
 - 6) 糖尿病
 - 7) IL-2
 - 8) 悪性腹水
4. リンパ還流の異常（リンパ性浮腫）
 - 1) リンパ節郭清
 - 2) 悪性腫瘍によるリンパ節増大
 - 3) 甲状腺機能低下
 - 4) 悪性腹水
5. その他
 - 1) 粘液水腫
 - 2) 脂肪性浮腫

(Cho S. Am J Med. 2002 ; 113 : 550-6²⁾)

血管抵抗の低下のいずれかによって生じる。一般に体液量が体重の約10%増加すると下腿浮腫が明らかになるとされている。

1) 体液量の増加による浮腫

体液量の増加は、腎からの水・ナトリウム (Na) 排泄障害によるが、水・Na 排泄の低下は腎疾患のほかに、心不全や肝硬変のように有効循環血漿量の低下によるものがある。これには、血管収縮に伴う腎糸球体濾過量の減少、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の亢進、抗利尿ホルモンの増加、さらには二酸化窒素やプロスタグランジンの増加などが関与している。

正常妊娠でも約80%に下腿浮腫が認められる。妊娠後期には血漿量の増加とともにNa排泄の低下、低蛋白血症、胎児による下大静脈・腸骨静脈の圧迫、アルドステロンやコルチコステロンの増加などが認められ、浮腫が起こりやすい。

2) 静脈の閉塞による浮腫

深部静脈血栓症や静脈弁不全では、閉塞部位より末梢の静脈圧が上昇し浮腫が起こる。静脈閉塞性浮腫の慢性期には、圧痕性の浮腫のほか静脈瘤や硬結・色素沈着などが認められる。また、片側性あるいは左右差を認めることも特徴となる³⁾。

3) 細動脈血管抵抗の低下による浮腫

細動脈血管抵抗の低下による浮腫の代表的なものに、カルシウム (Ca) 拮抗薬による薬剤性浮腫がある。発生頻度は1~15%と報告され、①女性に多い、②夕方に強く翌朝軽減する、③用量依存性である、④体重と相関しない、⑤投与中は持続し長期投与で増悪することがある、⑥薬剤間に発生頻度の差があるなどの特徴をもっている。

■ 膠質浸透圧の低下による浮腫 ■

膠質浸透圧は主にアルブミンにより保たれているため、低アルブミン血症により浮腫が起こる。ネフローゼ症候群や蛋白漏出性腸症による喪失や重症肝疾患による合成低下が原因となり、血清アルブミン値が2g/dL以下では浮腫が著明になる。しかしながら、ネフローゼ症候群では間質のアルブミン濃度も低下するため、毛細血管内外の膠質浸透圧較差は少なくなる。また、臨床的にもネフローゼ症候群の治療が奏効すると、血清アルブミン値の上昇を認める前に尿量が増加することなどから、腎原性のNa貯留が関与しているとも考えられている (underfill hypothesis)¹⁾。

■ 血管壁透過性亢進による浮腫 ■

血管壁の直接的な障害により毛細血管の透過性が亢進すると浮腫が生ずる。血管透過性が亢進すると間質へアルブミンが遊出し毛細血管膠質浸透圧低下をきたすため、浮腫は増強する。火傷では、ヒスタミンの遊離や活性酸素の産生により血管透過性が亢進し浮腫となる。また、リコンビナントインターロイキン-2 (IL-2) や血管内皮増殖因子 (VEGF) も直接血管透過性を促進する作用をもつとされ、これらの薬剤投与時には副作用として注意を要する^{1,4)}。そのほか、肥満細胞由来の血管透過性因子やブラジキニンの産生により血管透過性が亢進するために生じる血管性浮腫がある。

■ リンパ管閉塞による浮腫 ■

リンパ管閉塞による浮腫は、悪性腫瘍摘出術におけるリンパ節廓清時に起きやすい。乳癌手術時の腋下リンパ節廓清や放射線療法に伴う上腕浮腫は最も頻度が高い。そのほか、フィラリア感染や蜂窩織炎もリンパ性浮腫の原因とされている¹⁾。

■その他■

1) 粘液水腫

粘液水腫は甲状腺機能亢進症・低下症の症状とされるが、甲状腺機能低下症によるものがほとんどである。浮腫は、眼瞼、顔面、手背にみられることが多い。間質への蛋白質やムコ多糖体の沈着に伴い水・Naが遊出するためと考えられている。甲状腺機能低下症では、同時に体液の水・Na量も増加していると報告されている。前脛骨粘液水腫（局所粘液水腫）は、バセドウ病の5%程度に認められる非圧痕性の浮腫で、踵部足背や肘、膝にもみられることがある^{1,5)}。

2) 脂肪性浮腫

脂肪性浮腫は真皮中の脂肪間隙に水分が保持されるために生じる浮腫で、下腿に現れるが、脂肪の少ない足背には認められないのが特徴である。利尿薬の効果もみられない³⁾。

3) 薬剤性浮腫

薬剤性浮腫には、Na貯留作用、血管拡張作用など各薬剤の作用機序により、原因は異なる。炭酸水素ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、抗生物質などは薬剤のNa含量が多いため、非ステロイド抗炎症薬や副腎皮質ステロイド・エストロゲン・テストステロンなどのホルモン薬、インスリン・インスリン抵抗性改善薬などの糖尿病治療薬にはNa貯留作用があるため浮腫が起りやすい。抗うつ薬・モノアミン酸化酵素阻害薬・ベンゾジアゼピンなど中枢神経に働く薬剤もNa貯留作用をもっている。Ca拮抗薬やヒドララジン・ミノキシジルなどは直接血管を拡張することにより浮腫が生じる²⁾。

〈文献〉

- 1) Rose BD. Pathophysiology and etiology of edema in adults. UpToDate 2012.
- 2) Cho S, Atwood JE. Peripheral edema. Am J Med. 2002; 113: 580-6.
- 3) ローレンス・ティアニー, 他編, 山内豊明, 監訳. 浮腫. 聞く技術 (下). 2版. 東京: 日経 BP 社; 2008, p. 307-14.
- 4) Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A, et al. Lower-extremity edema associated with gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor. Ann Intern Med. 2000; 132: 880.
- 5) Hierholzer K, Finke R. Myxedema. Kidney Int. 1997; 51 (suppl): S82-9.

2

腎疾患による浮腫の特徴にはどのようなものがありますか？

浮腫は毛細血管内腔から周囲の皮下組織に間質液が過剰に貯留した状態で、局所性浮腫と全身性浮腫に大別される。全身性浮腫の原因として腎疾患による浮腫が最も多く、ほかに肝硬変や心不全などがある。

■臨床症状■

自覚症状として、まぶたが重い、手足がだるく、はれぼったい、物が握りにくい、靴がはけないなどの訴えがある。他覚的には、眼瞼・四肢の腫脹や急激な体重増加がみられる。

■身体所見■

全身性浮腫も病初期は顔面や下肢に部分的にみられるが、左右対称である。全身性浮腫は重力の影響で歩行可能な患者は下肢に、臥床している患者は後頭部や背部に強く認められる。眼瞼、手指、陰囊、脛骨前面は組織圧が低いため浮腫が出現しやすい。また、指で数秒間強く押したあとに圧痕が残る圧痕性浮腫 (pitting edema) と、圧痕が残らない非圧痕性浮腫 (non-pitting edema) がある。踝や脛骨前面がわかりやすい。圧痕性浮腫は間質に水分が貯留するため、ネフローゼ

症候群，肝硬変，心不全で認められる。一方，非圧痕性浮腫は間質の蛋白濃度が増加するリンパ浮腫やムコポリサッカライドが増加する甲状腺機能低下症（FT4・TSH測定）でみられる。

■腎性浮腫の特徴■

腎性浮腫には，有効循環血液量が増加する場合（急性糸球体腎炎や腎不全）と減少する場合（ネフローゼ症候群）に分けられる。

- 1) 有効循環血液量が増加する浮腫；Na および水分が血管内に貯留し，毛細血管内の静水圧が上昇し，毛細血管から間質へ水分が過剰に移動するために浮腫が生じる。急性糸球体腎炎や腎不全が代表的な疾患で，心拍出量と肺毛細管血管圧が同時に増加するため肺水腫に注意する。
- 2) 有効循環血液量が減少する浮腫；毛細血管から間質への水分の移動が起きることと血管内の有効循環血液量が減少する状態が共存している状態である。生体は減少した有効循環血液量を保持しようとして，レニン・アンジオテンシン系と交感神経系などが刺激され，腎臓でのNaの吸収が亢進する。一方では，毛細血管から間質へのNa・水の移動が起これば浮腫が発症する。

■腎性浮腫をきたす代表的疾患と特徴■

1) 急性糸球体腎炎

糸球体障害のために濾過機能が低下することが原因である。発症初期には糸球体濾過が急激に低下するのに対して尿細管再吸収機能が保持されているため，Naと水分の貯留が起これば，有効循環血液量が増加する。これが心拍出量の増加や血圧の上昇，毛細血管静水圧の上昇を引き起こす結果，浮腫が出現する。

2) 慢性糸球体腎炎

慢性糸球体腎炎そのもので臨床的に浮腫を呈することは少なく，ネフローゼ症候群や末期腎不全に移行した時に初めて浮腫が認められる。糸球体障害の進行が遅いことが多く，糸球体内でのNa濾過低下に見合った尿細管におけるNa再吸収の低下が進行するために，Naの体内貯留が生じにくいためといわれている。

3) 急性・慢性腎不全

急性腎不全，特に乏尿時には糸球体濾過量の急速な減少により浮腫や希釈性の低Na血症が生じる。慢性腎不全のNa・水バランスは末期腎不全に至るまで比較的良好に維持されている。腎不全の状態ではNa濾過量は減少しているが，Naバランスを維持させるために単位ネフロン当たりの排泄量を増大させ代償させている（FENa増加）。

4) ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群における浮腫の原因としては，underfill typeによる二次性浮腫とoverflow typeによる一次性的浮腫が考えられている（図1）。古典的にはunderfilling説が提唱されてきた。尿中に多量の蛋白が消失し高度の低蛋白血症となり血漿膠質浸透圧が低下する。その結果，間質への血漿成分が漏出し有効循環血液量が減少する。その結果，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系や交感神経系の活性化が惹起され，二次的にNa再吸収を促進し，さらに浮腫を増悪するとされる。

2つ目はoverfilling仮説であり，遠位尿細管や集合管におけるNa排泄低下・再吸収の亢進が一次的に生じて，Na貯留により血管内容量が増加した結果，静水圧が高まり浮腫を生じるというものである。このようにネフローゼ症候群の浮腫の発生機序は2通りあり，ステロイドによく反応する微小変化群はunderfillingのことが多く，ステロイドに抵抗するタイプはoverflowのことが多い。両者が混在するタイプも実際の臨床では散見される。

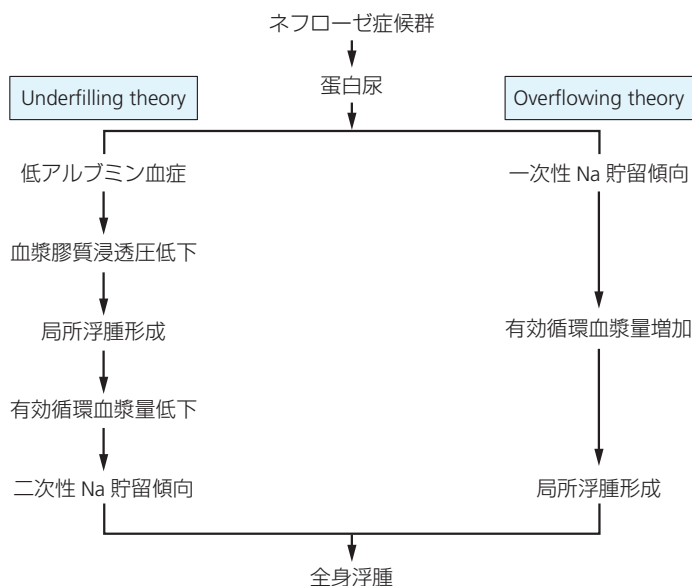


図1 ネフローゼにおける症候群における浮腫発生の theory

〈文献〉

- 1) 成田一衛, 下条文武, 浮腫, 富野康日己, 他編, 専門医のための腎臓病学, 東京: 医学書院; 2002, p. 66-72.
- 2) 島田久基, 下条文武, 原発性ネフローゼ症候群, 日本臨床医学会 (編)「日常初期診療における臨床検査の使い方」小委員会, 診断群別臨床検査のガイドライン 2003~医療の標準化に向けて~, 東京: 宇宙堂八木書店; 2003, p. 137-9.
- 3) 松尾清一, 今井圓裕, ネフローゼ症候群診療指針 (解説), 日本腎臓学会誌 2011; 53(2): 78-122.
- 4) 前田国見, 富野康日己, 浮腫性疾患の臨床—診断と治療—全身性浮腫 腎疾患, 日本臨牀, 2005; 63(1): 75-9.

3

浮腫をみたらどのような検査をするのですか？

浮腫は様々な疾患で認められるが、それ自体が問題になることは少なく、治療は原因疾患の治療あるいは原因薬剤の中止が基本である。原因検索をせず利尿薬を長期間使用することは避けるべきであり、正確かつ迅速な原因疾患の診断こそ大切である。

■ 問診

原因疾患の診断のためには、浮腫の出現した経過・特徴・程度や基礎疾患の有無などしっかり聴取することが大切である。“全身性か局所性か？”，“Pitting-edema か Non-pitting-edema か？”などの浮腫の特徴を把握し、問診でいくつかの疾患に絞って診断を進めていくことが大切である。心不全、腎疾患、肝硬変など代表的な全身性疾患が否定されたときは、薬剤性、特発性、アレルギー、その他のまれな疾患（遺伝性血管性浮腫、RS3PE など）を鑑別していかなくてはならないので、最初の問診が重要となる。問診に役立つエッセンスと浮腫の特徴をまとめた（表2、表3）。

■ 全身性浮腫の鑑別

全身性浮腫では、特に肺水腫・大量胸水などを合併して呼吸状態が悪化している症例は、治療