

カニでもわかる

水・電解質



長澤 将

東北大学病院腎臓・高血圧内科講師



中外医学社

はじめに

2019年秋、NHKホールで山下達郎のコンサートをみた後の渋谷のギリシア料理屋で、結婚式を3カ月後に控えていた後輩のJ君（小児腎臓内科医）と食事をしていたときに彼が言った「Na異常って補正の計算式はあるけど、結局うまくいかないですよね」という言葉が心に引っかかっていました（ちなみに、J君はとても優秀です）。

ちょうどその頃に「水・電解質の本を書きませんか？」というお誘いがあり、一肌脱ぐことにしました。

水・電解質が苦手な若手を見ていて、「基本ができていない！」ということに気づきました。難しい各論は知っているけれど、「細胞内液と外液の比率は？」「ブドウ糖を100 mL点滴すると、体の中ではどのように分布する？」なんて基本的なことに答えられない人が結構いるのです。

この本では、難しい理論の話は後回しにして、必ず知らなくてはいけない知識と、診療上どうアプローチするかを繰り返し解説しました。ここに書いてあることができるようになれば、臨床上のアプローチが上手になり、既存の水・電解質の名著をよりスムーズに理解できるようになると思います。

本書をぜひ読んでいただきたいのは、下記の方々です。

- ・臨床に出る前の学生
- ・初期研修医
- ・「細胞内液と外液の比率は？」「ブドウ糖を100 mL点滴すると、体の中ではどのように分布する？」と訊かれて1秒以内に答えられない人

・「低 Na 血症を見たときにまずしなくてはいけないこと」が 2 秒以内に言えない人

これらのうち 1 つでも当てはまる人は、ぜひ手に取ってみてください。

水・電解質は、医師の基本中の基本だと思います。どんなに専門性の高い仕事をしていたとしても、患者さんを診ている限り、点滴をしないという事は少ないでしょう。

時代は変わっても人間の身体の組成はそう簡単には変わらないので、この基本はいったん身につけばずっと使えます。この機会に基本的な知識を整理して、臨床に役立ててください。

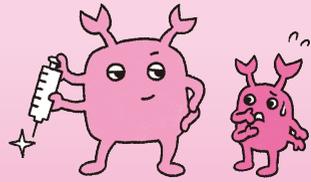
今回は、皆さんのパートナーとしてカニ助とカニ子も一緒に勉強していくのでよろしくお願いします。

本書を書くにあたり、声を掛けてくださった中外医学社の岩松宏典様、校正を担当してくださった上村裕也様、カニ助、カニ子に命を吹き込んでくださったイラストレーターの平井きわ様に、この場を借りて感謝を申し上げます。

2020 年 春

長澤 将

体液量過剰の マネージメント



利尿薬の使いどき、緊急透析のタイミング

さて、**2章-3**と**2章-5**をマスターすれば体液量過剰が理解できますので、マネージメントは問題ないはずです。

体液量過剰とは、体重増加があり、胸水や浮腫、高血圧がある状態でしたね(**2章-5**参照) **図 22**。基本的には ECF の過剰ですから、**図 23**

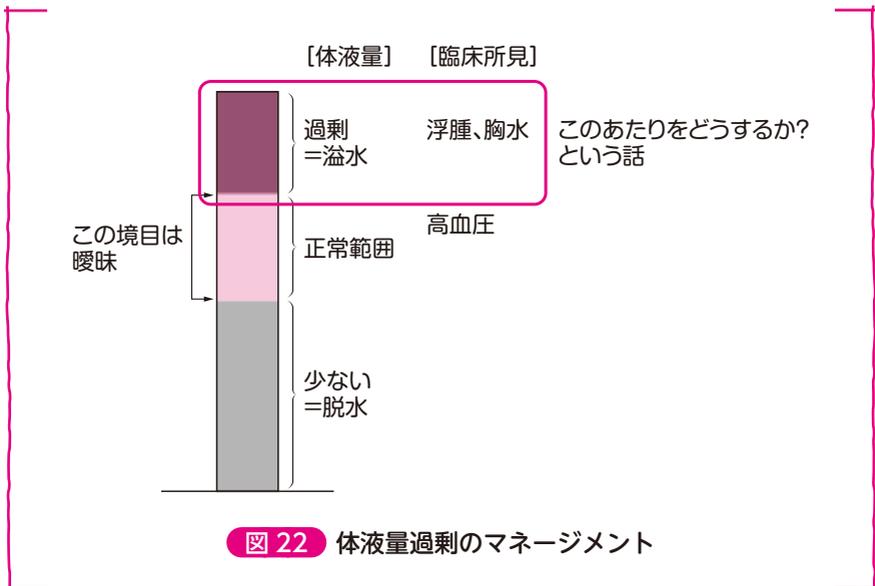


図 22 体液量過剰のマネージメント

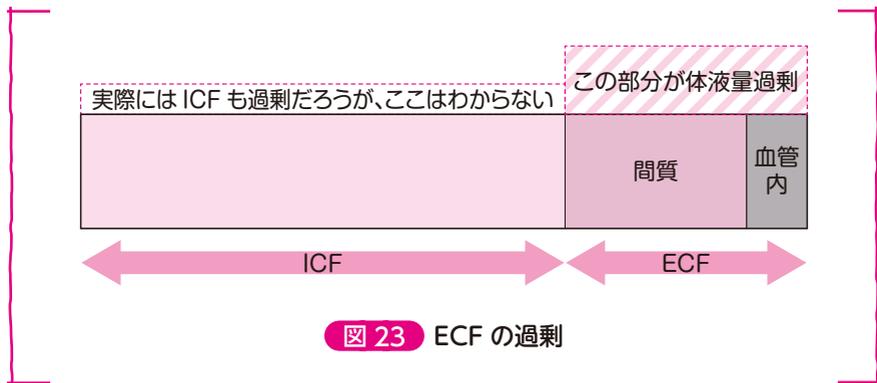


図 23 ECF の過剰

の斜線部分をどうするかという問題です。

どうしても利尿薬！といきたい人が多いと思いますが、**基本は減塩と安静**です。塩分を6g/日程度にして安静にしているだけで、身体のなかのNaがマイナスバランスになってだんだん浮腫がとれてくるものです（胸水も減って体重も減っていきます。安静といっても廃用予防の観点からある程度動く必要はありますが）。特に下腿浮腫などは、足を心臓より高い位置に上げることで改善できます。

安静と減塩で間に合わないときに、初めて利尿薬の出番となります。たとえば、心不全で呼吸が切迫しているなどの状況を思い浮かべてみてください。

利尿薬は何を使いますか？

まずは、頻用されるループ利尿薬から解説しましょう。ここではフロセミドに絞って解説します。他のループ利尿薬は力価の計算表があります（ブメタニド1mg＝トラセミド20mg＝フロセミド40mg＝エタクリン酸50mg）。

ループ利尿薬には強力な利尿作用があります。「強力な」というのは、「上

手く使えば十分な尿量を確保できる」という意味です。そして使い方のコツは、「十分な量を使用する」です。

「十分な量」は「閾値 (threshold) を超える量」です。**ループ利尿薬は、閾値を超えると利尿作用が生じ、閾値を超えない場合は効果が出ないタイプの薬**です (threshold drug とよばれます)。これは NEJM にも書かれています¹⁾。

では、具体的にどのぐらいの量を使えばよいのか？ これに答えるのは、きわめて難しいのです。

日本の急性心不全に対してループ利尿薬を使った研究に REALITY-AHF があります。この研究のフロセミドの量は IQR (四分位範囲 interquartile range: ちらばりの尺度。簡単にいうと観測値を4つに分けたときの Q1 と Q3 の値のこと **図 24**) で 0~80 mg や 20~80 mg と書いてあります²⁾。

海外の有名な研究である DOSE では、各群のフロセミドの量の平均値は 130 mg であり、日本より高用量で使用されている印象です³⁾。

フロセミドの作用を減弱させる要素として、腎機能低下があります。古い論文ですが「eGFR < 20 mL/min/1.73 m² の場合には 120~160 mg」という報告があります⁴⁾、UpToDate には “In oliguric acute kidney

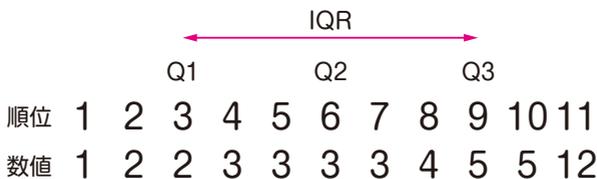


図 24 IQR
「IQR: Q1-Q3」と書かれることが多い。

injury, these doses may be adjusted upward to as much as 500 mg of intravenous furosemide” とあります。私は「500 mg まで使うのか!？」と衝撃を受けましたが、実際には 100 mg/10 mL の規格を 2 本分=200 mg/20 mL までによく使います（さすがに 50 mL シリンジで静注する気にはなりませんし）。

低アルブミンもフロセミドの効果を減弱させるといわれていますが、重症の低アルブミン血症（2.0 g/dL）ではフロセミド単独よりもアルブミン静注＋フロセミド群でより尿量が確保できたとあります。ただ非常に症例数が少ない（対象患者が胆管癌、慢性腎不全、肺水腫、脳腫瘍のたった 4 例であり、日常臨床で難渋する心不全やネフローゼ、肝硬変ではない）論文なので、解釈は慎重に行わなければなりません⁵⁾。ARDS の患者では尿量を確保できたが、死亡率は変わらなかったという RCT があります⁶⁾。

もう一点強調したいのは、低血圧や低酸素血症のときには効きにくいいため、バイタルが不安定なときは、血圧を維持したり酸素投与するなどして全身状態を改善してから投与するということです。このあたりの全身状態の立て直し方は、前述の『ICU 輸液力の法則』を参照するのがお勧めです。

さらにもう一点。経口にスイッチする場合は、バイオアベイラビリティが 50%なので、静注の倍の量となります。もう一つの Tips として、空腹時に飲ませるとよく効きます。

次はサイアザイド系利尿薬です。日本ではトリクロルメチアジドやヒドロクロロチアジドなどが高血圧に対して使われます。

実際の体液量過剰にはどのような使えばよいか？となると、ループ利尿薬に上乗せして使うこととなります。

腎機能障害がある患者（クレアチニンクリアランス 13.1 ± 5.9 mL/min/ 1.73 m²）に対してトラセミド 50 mg 単独 vs トラセミド 50 mg と butizid 20 mg で尿量が若干増え、Na 排泄量が増えたという論文⁷⁾がありますし、

Crが2.3~4.9 mg/dLの5例に対し、320~480 mg/dayのフロセミドにヒドロクロメチアジド25~50 mg追加で体重が減少したという報告⁸⁾などから、ループ利尿薬単独で尿量が確保できない場合には検討してもよいと思います。

最近、CLOROTIC trialという研究が出ました^{9,10)}。急性心不全に対して、72時間後の体重は減少したものの、呼吸苦の改善は変わらず、尿量は1,775 vs. 1,400 mL/日でした。腎機能別に解析したものでも若干の上乗せがあるようです。他にも3つの研究の統合解析ですが、急性心不全の30日後のサイアザイド+ループ利尿薬は死亡率や再入院には関わらないなどの報告があります¹¹⁾。

まあ、こういう研究をみるとときには、どのような背景で(たとえば、CKDなのか、HFrEFなのか)、どのようなエンドポイントなのか(体重減少なのか、再入院なのか死亡なのか)などをよく読み込んでいないと、「効く」とも「効かない」ともいえないことになります。そうなると、フロセミドで十分に尿量が出ないときの一手にサイアザイドを追加するかどうかはなかなか悩ましいです(後述するトルバプタン、アセタゾラミドなども参照してください)。

もう一手はトルバプタン(サムスカ[®])です。こちらはバソプレシン受容体拮抗薬です。ここまでは「尿を濃く」「尿を薄く」ということだけ述べてきましたが、この尿の濃さを調整するのがバソプレシンの役目です。バソプレシンは抗利尿ホルモン(anti-diuretic hormone: ADH)と呼ばれます。ADHは、集合管にあるV₂受容体に作用します **図 25**。作用すると、Free Waterを再吸収します。Free Waterとは**自由水**のことでしたね。その結果、**尿は濃くなります**(尿から真水をとったら濃くなりますよね?)。この**ADHの作用をトルバプタンでブロックすると尿が薄くなります**。その裏返しとして、血清は高Na血症になりやすくなります **図 26**。

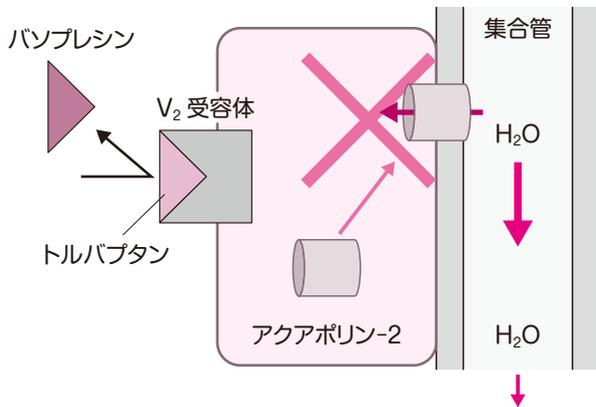


図 25 バソプレシン受容体拮抗薬 (トルバプタン) の作用機序

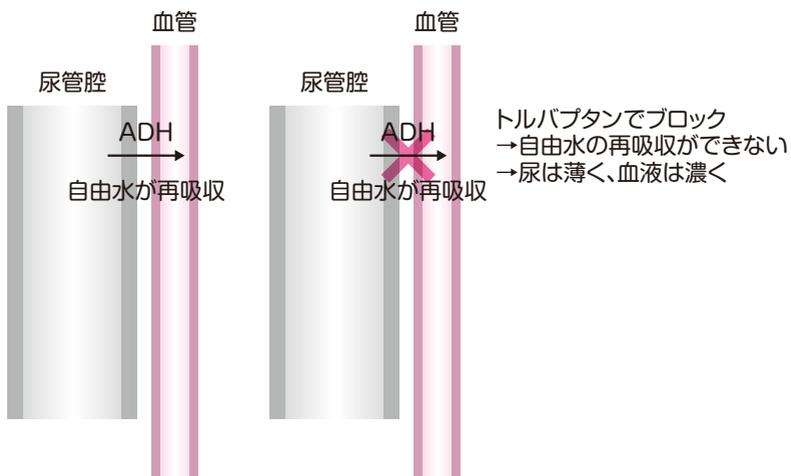


図 26 トルバプタンの作用

実臨床上で使われるのは、心不全による体液量過剰の場合が多いです。

心不全の状態では、血清のADHが高いことが知られています¹²⁾。心不全の病態生理の話をするとならだけで一冊の本になってしまうので、簡単に説明しますが、心不全の状態では、「**うっ血しているのに、身体に水をため込む機序が活性化して、悪循環に陥っている**」ことがしばしば見られます。この身体に水をため込む機序の1つがRAA系の亢進であり、ADH分泌の亢進です。トルバプタンは、ADH分泌の亢進に対して、ADHをブロックすることでうっ血を解除しようという治療方法なのです。トルバプタンでは実際には予後は改善しないものの、うっ血の解除には役立ったというEVEREST研究があります^{13,14)}。この研究のサブ解析にて、腎機能低下例で血圧低下や腎機能悪化を起こさず使えたという報告もあります¹⁵⁾。ただし、同様の試験のTACTICS-HF、SECRET-CHFにおいては、体液量管理には役立つが、症状改善については限定的でした。心不全の治療薬としては万能でないことに注意すべきです^{16,17)}。**2章-5**でも述べましたが、心不全は体液量過剰を伴うことが多いけれども、体液量過剰をマネージするだけでは不十分だという認識をきちんと持ってください。心不全の管理についてはStevenson/Nohria分類 **図 27** やクリニカルシナリオ **表 3** をよく理解して、研修医のうちに循環器科で研修してできるようになっておくことが重要です。

ここで日本の心不全の研究をまとめておきましょう **表 4**。これを見ると、尿量の確保、うっ血の解除、QOLの改善には効きそうですが、生命予後の改善まではなかなか認められないのが現時点の立ち位置といえます。腎保護的には働きそうですが、海外でのデータが少なく、ループ利尿薬と比べて高価で、これからパンデミックになるであろう心不全にコストを意識した治療となると難しい立ち位置になりそうです。