

2-1. 妊娠を契機にループ利尿薬と下剤の大量服用を中止し，急激な体重増加と浮腫を認めた一例

自治医科大学内科学講座 腎臓内科学部門

岡 健太郎, 小林 高久, 村上 琢哉, 朝倉 真希, 菅生 太郎,
増田 貴博, 前嶋 明人, 秋元 哲, 齋藤 修, 長田 太助

Key words : 浮腫, ループ利尿薬, 下剤, レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系, 妊娠

緒言 (はじめに)

利尿薬の長期服用による細胞外液量低下に対し，レニン-アンギオテンシン-アルドステロン (RAA) 系を中心とした水・Na貯留機構が代償的に亢進し，利尿薬を服用しているにもかかわらず利尿作用が減弱することがある。また長期服用をしていた利尿薬を突然中断した場合に浮腫を呈することがあるが，その病態は十分に解明されてない。

今回，妊娠の判明に伴い長期に服用していた利尿薬と下剤を完全に中断し，短期間に急激な体重増加と浮腫，胸水貯留を呈したため入院加療を要した症例を経験した。服薬中止後もRAA系の亢進や非浸透圧性アルギニンバソプレシン (AVP) 分泌が持続しており，妊娠初期の女性ホルモンの変動とともに病態形成に関与した可能性があり，文献的考察を加え報告する。

症例呈示

【症 例】41歳 女性

【主 訴】労作時の息切れ，体重増加，下腿浮腫

【現病歴】高校生の頃からループ利尿薬と下剤を常用しており，妊娠前はフロセミド160mgと市販薬のビスコジル含有下剤80錠を連日服用していた。慢

性的な低カリウム血症があり近医で塩化カリウム製剤を処方されていた。

X年7月に妊娠5週目であることが判明し，自己判断で上記常用薬の服用を完全に中断したところ，尿量の減少とともに下腿浮腫と急激な体重増加を認めた。5日後に約11kg (元体重の24%) の体重増加を認め，労作時の息切れを自覚するようになった。当院産婦人科を受診し，体液管理目的で当科紹介となった。

【既往歴】20歳：神経性食思不振症

【家族歴】特記すべきものなし

【生活歴】飲酒：なし，喫煙：19～40歳，6本/日，アレルギー：なし

【服薬歴】〈1日量〉 (インターネットで購入) フロセミド160mg，ビスコジル含有下剤80錠 (近医処方) 塩化カリウム1200mg，センノシド24mg，アトルバスタチン10mg，大建中湯2.5g

【入院時現症】身長161cm，体重57.1kg (服薬中止前の体重：46kg，BMI：17.7kg/m²)，血圧90/52mmHg，脈拍80/分，SpO₂ 97% (室内気吸入時)。頭頸部：眼瞼結膜蒼白あり，甲状腺腫大なし，頸部リンパ節腫脹なし，胸部：心音整，湿性ラ音あり，腹部：平坦，軟，四肢：両側下腿に浮腫あり。

【入院時検査所見】(表1, 図1)

血算ではヘモグロビン低値, 生化学では低蛋白血症, 低アルブミン血症, 軽度の低ナトリウム血症, 低カリウム血症を認めた. 甲状腺ホルモンは異常を認めなかった. 血漿浸透圧は276mOsm/Kg・H₂Oと低値であるにもかかわらず, AVP 5.7pg/mL(飲水下基準値2.8未満)と高値を認めた. 血漿レニン活性は6.6ng/mL/hr(臥位基準値0.3~2.9)と高値であった. 低カリウム血症が存在するにもかかわらず, 血漿アルドステロン濃度は89.1pg/mL(基準値60~240)と基準値内にあったことから, 血漿アルドステロン濃度は血清カリウム値に対して相対的高値であることが考えられ, 血漿レニン活性高値と併せると, RAA系は亢進していると判断した. 随時尿検査では尿中ナトリウム排泄率(FENa)は低値であり, 腎臓からのナトリウムの再吸収は亢進してい

た. 経胸壁心臓超音波検査では壁運動の低下はなく, 左室機能も保たれていたが, 下大静脈は呼吸性変動を認めなかった. 胸部レントゲン検査では両側ともに肋骨横隔膜角は鈍化していた(図1).

【入院後経過】(図2)

入院時に細胞外液量の増加と低カリウム血症を認めたことから, 減塩と水分制限に加え利尿薬としてフロセミド80mgとスピロノラクトン25mgの投与を開始したところ, 尿量の増加とともに体重は減少傾向となった. 労作時の呼吸器症状も改善を認め, 入院3日目からフロセミド40mgに減量した. 体重が約5kg減少したところで浮腫および胸水は消失し, 体重も横ばいで推移したため入院8日目に退院した. 退院後7日目の外来受診時に浮腫の増悪や体重の増加は認めなかった.

表1 入院時検査所見

| | | | | | |
|--------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------|--------------|------------------------------|
| 【血算】 | | AVP | 5.7 pg/mL | 【尿検査】 | |
| WBC | 8600 / μ L | 血漿レニン活性 | 6.6 ng/mL/hr | 尿比重 | 1.018 |
| RBC | 350 $\times 10^4$ / μ L | アルドステロン | 89.1 pg/mL | pH | 7.5 |
| Hb | 8.7 g/dL | アドレナリン | 24 pg/mL | 尿蛋白換算値 | 0.17 g/gCr |
| MCV | 77 fL | ノルアドレナリン | 197 pg/mL | NAG | 27.4 IU/L |
| Plt | 40.1 $\times 10^4$ / μ L | ドパミン | 12 pg/mL | β 2M | 4324.0 μ g/L |
| 【生化学】 | | ACTH | 18.3 pg/mL | 浸透圧 | 488 mOsm/Kg・H ₂ O |
| TP | 5.6 g/dL | コルチゾール | 7.6 μ g/dL | Na | 78 mmol/L |
| Alb | 3.2 g/dL | TSH | 0.90 μ IU/mL | K | 23 mmol/L |
| BUN | 7 mg/dL | F-T3 | 2.61 pg/mL | Cl | 40 mmol/L |
| Cre | 0.6 mg/dL | F-T4 | 1.13 pg/mL | UN | 584 mg/dL |
| UA | 4.8 mg/dL | 【静脈血液ガス】 | | FENa | 0.2 % |
| CPK | 84 U/L | pH | 7.45 | FEUN | 31.1 % |
| BNP | 208.6 pg/mL | PCO ₂ | 32.1 mmHg | FEK | 2.96 % |
| T. Bil | 0.31 mg/dL | PO ₂ | 76.4 mmHg | | |
| AST | 21 U/L | HCO ₃ ⁻ | 21.7 mmol/L | Ccr | 81.7 mL/min |
| ALT | 14 U/L | Lactate | 0.6 mmol/L | | |
| LDH | 200 U/L | | | | |
| Na | 134 mmol/L | 【胸部レントゲン】 | | | |
| K | 2.9 mmol/L | 両側胸水貯留あり | | | |
| Cl | 108 mmol/L | 【心臓エコー検査】 | | | |
| Ca | 8.2 mmol/L | EF=76.7%, asynergy(-), IVC=21/20mm collapse不良. | | | |
| フェリチン | <3.0 ng/mL | 【心電図】 | | | |
| TG | 163 mg/dL | 整, 洞調律, HR 64bpm, 軸偏位なし, ST-T変化なし. | | | |
| LDL Cho | 135 mg/dL | | | | |
| 血漿浸透圧 | 276 mOsm/Kg・H₂O | | | | |

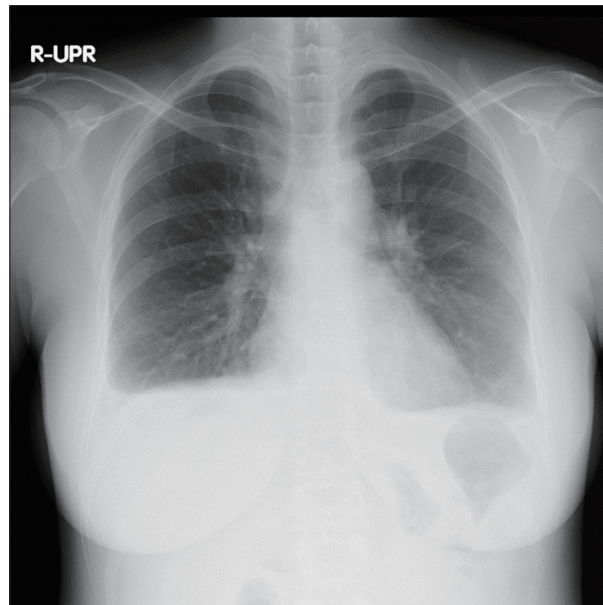


図1 入院時胸部レントゲン

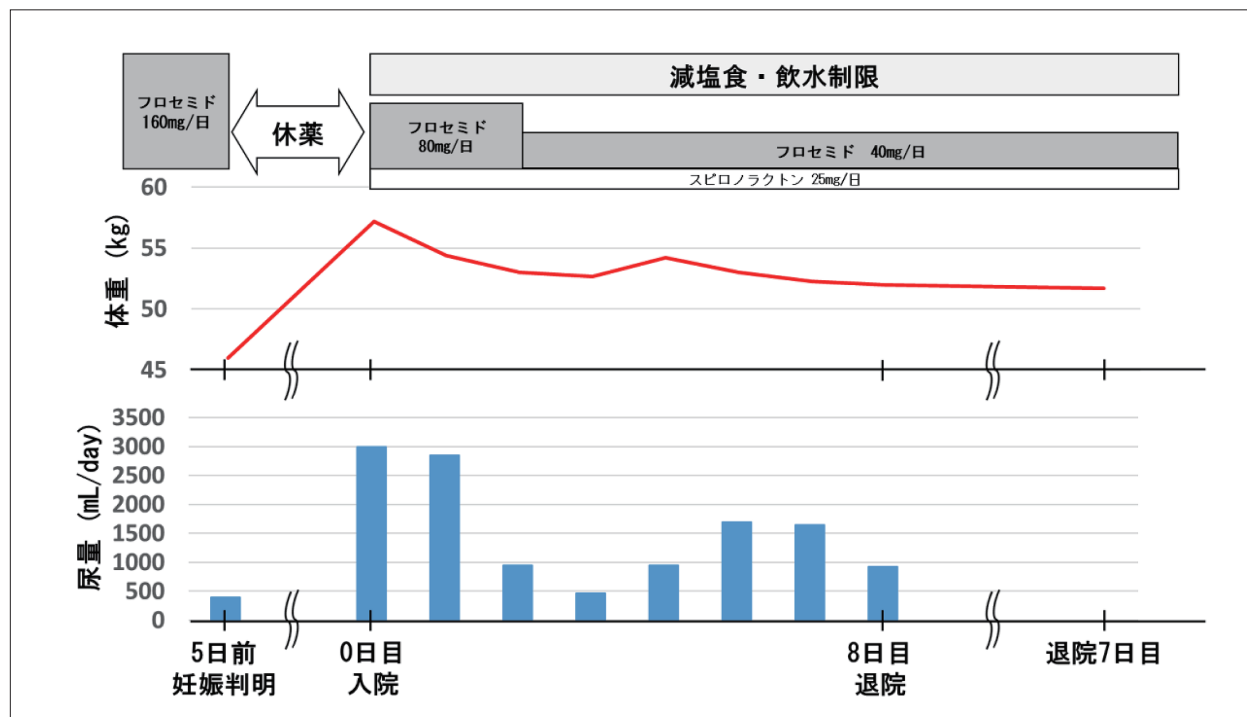


図2 治療経過

考 察

本症例は妊娠判明後にそれまで長期服用していた利尿薬と大量下剤を完全に中断し、胸水の貯留と浮腫を伴う急速な体重増加を呈した。利尿薬、特にループ利尿薬の中断後に生じる浮腫はMacGregorらが報告¹⁾しており、これらの病態を把握することは特発性浮腫との鑑別の上でも重要となる。塩分喪

失や塩分制限の後に塩分負荷が加わると生理的反応として一過性の浮腫を生じる。利尿薬の中断に伴う浮腫も一般的に数日から1週間程度は体重増加が続くものの、その後は徐々に元の体重に戻ることが多い。また体重増加の程度も元々の体重の5%以内に留まるため、塩分制限のみで管理できることが多いとされる¹⁴⁾。本症例はわずか5日間に元体重の約

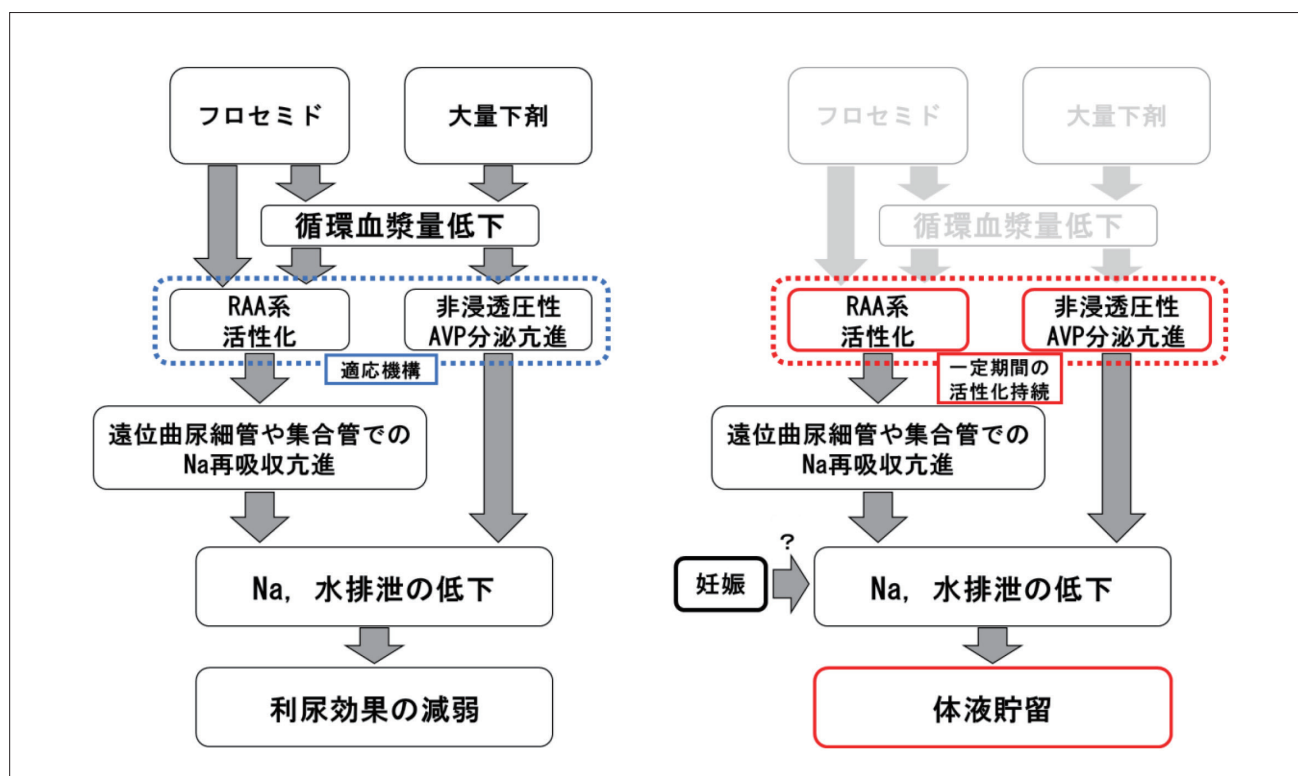


図3a 利尿剤/下剤長期内服時

図3b 利尿剤/下剤中断後

24%にも及ぶ体重増加があり、入院管理と利尿薬の再開を要した。

利尿薬や下剤による循環血液量の低下は、レニンの分泌を刺激する。実際に慢性的に利尿薬を投与していた患者10名のうち8名が血漿レニン活性の増加を認め、利尿薬を中止後5日以内にその多くは正常化がみられている¹⁾。活性化されたアンジオテンシンIIにより副腎皮質から分泌されたアルドステロンは、皮質集合管におけるNaの再吸収を亢進させる。その機序としては、アルドステロンが管腔側膜の上皮型ナトリウムチャンネル (epithelial Na⁺ channel, ENaC) だけでなく、血管側膜上のNa⁺, K⁺-ATPase活性を調整していると考えられている⁵⁾。また、アンジオテンシンIIもアルドステロンとは独立してNa再吸収を増加させることが報告されており、遠位曲尿細管の管腔側膜に存在するNaCl共輸送体の活性化が関与している⁶⁾。すなわち利尿薬の長期投与は体液量を減少させる方向に作用する一方で、代償的にRAA系を亢進させ、集合管や遠位曲尿細管におけるナトリウム再吸収を促進することにより、利尿効果に対して抑制的に作用す

ることがある(図3a)。

本症例では、長期内服していたループ利尿薬と大量下剤を中断5日目においてもRAA系の亢進が持続しており、これが今回の高度な浮腫をきたした原因の1つと考えられる。また、利尿薬や下剤による循環血液量の低下は頸動脈洞や大動脈弓の圧受容体を介してAVP分泌亢進を引き起こすが、薬剤中止5日目においても血漿浸透圧とは無関係にAVP高値が持続しており、集合管での水再吸収の増加を引き起こし、本症例の高度浮腫の2つ目の原因となったことが推測される。

さらに、エストロゲンやプロゲステロンなどの性ホルモンは、妊娠初期から上昇し腎臓からのナトリウムおよび水の再吸収を亢進させ、循環血液量を増加させることが知られている⁷⁾。これらのホルモン値について本症例では測定できていないが、妊娠自体が浮腫や体液貯留に部分的に関与した可能性も考えられる(図3b)。

薬剤の他にも、習慣性嘔吐や極端なダイエットなどがみられる摂食障害例ではRAA系が亢進した状況にあり、過食の時期になると浮腫が引き起こされ

る。このような反応性の浮腫は、患者が自己判断で利尿薬を漫然と継続し悪循環に陥る一因となる。服薬中断後もRAA系の活性化が一定期間持続することをよく理解した上で、患者に説明を行い、段階的な利尿薬の減量や塩分制限を行っていくことが勧められる。

結 語

長期に服用した利尿薬や下剤を中断する際は、服用中に出現していた代償的なRAA系の亢進が持続することにより急激な体液貯留がみられることがあり、注意を要する。

参考文献

- 1) MacGregor GA, et al.: Is "idiopathic" edema idiopathic? *Lancet* 1979; 313 (8113): 397-400.
- 2) Kay A, et al.: Idiopathic edema. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (3): 405-423.
- 3) de Wardener HE: Idiopathic edema: role of diuretic abuse. *Kidney Int* 1981; 19 (6): 881-892.
- 4) de Jonge JW, et al.: Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ* 1994; 308 (6927): 511-513.
- 5) Summa V, et al.: Short Term Effect of Aldosterone on Na,K-ATPase Cell Surface Expression in Kidney Collecting Duct Cells. *J Biol Chem* 2001; 276 (50): 47087-47093.
- 6) Zhao D, et al.: Enhanced distal nephron sodium reabsorption in chronic angiotensin II-infused mice. *Hypertension* 2009; 54 (1): 120-126.
- 7) Stachenfeld NS, et al.: Progesterone increases plasma volume independent of estradiol. *J Appl Physiol* 2005; 98 (6): 1991-1997.