

ADHと利尿薬に関する雑談

今回はこれまで薬局さん相手の勉強会の下調べをしていた際に見つけた、勉強会に出すには、はばかられるようなちょっとした短い話題の特集です(3番目は長くなりました)。

1) お酒を飲んだ時におしっこに行きたくなるのはどうして?

お酒に含まれるエタノールには血管拡張による**数時間続く降圧効果**が知られていますが、長期間の飲酒習慣は**血圧を上げる**ことも知られています。ですから、お酒を飲むと**腎臓の血管拡張**により糸球体ろ過量が増えて**尿量も増える**のだと思っていましたが、どうやらそれだけでは無いようです。

エタノールは実は**抗利尿ホルモン(ADHまたはバソプレシン)の分泌を抑制**する作用があるということです。抗利尿ホルモンの作用が抑制されるということは**利尿作用が勝ってくる**ということで、標的になる腎臓の**集合管での水の再吸収が抑制**されて、どんどん出て行くという結果になります。バソプレシンの拮抗薬トルバプタン(サムスカ®)の副作用を身近に体験できる飲料と言えるでしょう?しかし、飲んだ翌日顔が浮腫むのは・・・ADHの分泌抑制が効いていなかったと言うことでしょうか。

2) お酒を飲んでいる時に煙草を吸いたくなるのはどうして?

私自身は煙草を止めて数十年になります。禁煙を始めた頃は、お酒を飲みに行くと、特に二次会辺りから無性に煙草を吸いたくなり、よく喫煙者から分けってもらったりその場で買ったりしていたものです。この煙草の中に含まれる**ニコチン**には**抗利尿ホルモン(ADH)の分泌を促進**するという作用があります(エタノールとは逆作用です)。つまり**煙草を吸うと体に水分をためる**方向に働くという訳です。お酒を飲み過ぎてたつぷりと尿排泄して脱水した後、渇水気味になった体を潤そうと本能的に煙草を求めていたのかもしれませんが。単なる**とても強い煙草の依存性**のせいかもしれませんが(ニュース277号)。

3) ループ系とサイアザイド系利尿薬で血中Ca濃度への影響が違うのはどうして?

薬理学を習いたての若い薬剤師や精通した薬剤師の皆さんなら常識の話となりますが、ループ系フロセミド(ラシックス®)とサイアザイド系トリクロルメチアジド(フルイトラン®)の添付文書の副作用を見ますと

【ラシックスのその他の副作用から】

代謝異常 ^{注2)}	低ナトリウム血症、低カリウム血症、 <u>低カルシウム血症</u> 、代謝性アルカローシス、高尿酸血症、高血糖症、
---------------------	---

【フルイトランのその他の副作用から】

代謝異常	電解質失調(低クロール性アルカローシス、 <u>血中カルシウムの上昇等</u>)、
------	--

【フルイトランの重大な副作用から】

11.1.2 低ナトリウム血症(頻度不明)
11.1.3 低カリウム血症(頻度不明)

ループ系、サイアザイド系に共通するのは**ナトリウム、カリウム、クロル**(ラシックスの代謝性アルカローシスは恐らく低クロル血症によるとして)の3つのイオンの**血中濃度が低下**するとあります。これは薬理作用から考えても概ね理解できるところです。その一方で血中の**カルシウム値**に関しては構造や作用点が異なるものの同じ利尿薬にしては**全く正反対**の様相を呈しています。

余談ながら血中カルシウム値を上げる方向に作用するサイアザイド利尿薬は骨粗鬆症患者さんには

従来積極的適応の位置づけになっていましたが、今年出版された『高血圧診療ガイドライン 2019』では削除されていました。おそらく臨床的なエビデンスが無かったのでしょう。

そこでカルシウムの尿細管における再吸収についておさらいしながら検討していきましょう。

(1) 近位尿細管

この部位での細胞間の結合はゆるゆるで水に溶け込んだ大部分の Ca^{2+} (80%) は水と共に細胞間隙を通じて再吸収されます。残りの 20% は尿細管細胞内が負電荷になっているのを利用して Ca チャネルを利用して再吸収されます。ここでは上記 2 種類の利尿薬は関与しないので、お話はここまで (% はこの部分で吸収される量の中での % を示します。以下、同様)。

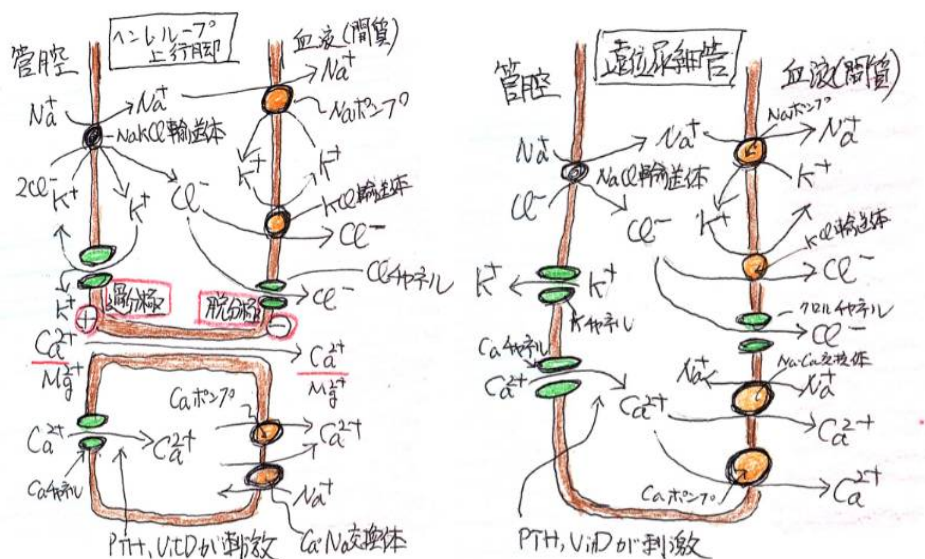
(2) ヘンレループ (下図左)

図があった方がわかりやすいと思ひ下に示しておきます(著作権問題もあるかもしれないので下手くそな手書きで我慢してください)。 Ca^{2+} の再吸収はヘンレループの上行脚でのみ行われます。50% が細胞間隙を通じて、残りの 50% が細胞膜上の Ca チャネルを介して再吸収されますが、この行程を副甲状腺ホルモン (PTH) やビタミン D3 が活性化します。細胞間隙を通じて Ca^{2+} が血中へ入る機序としては以下が考えられています。ここには $Na \cdot K \cdot Cl$ 共輸送体が存在しており、普段なら 3 つのイオンを再吸収します。 Na^+ と Cl^- はさらに血液内へと移動しますが、 K^+ は一部が K チャネルを介して尿細管管腔側に出て行きます。管腔側に出た K は + (膜として過分極) で、血液側に出た Cl は - (膜として脱分極) ですから尿細管の細胞内外で電位差が生じて + 電荷をもつ Ca^{2+} を細胞間隙の中へと電気的反発力で押し込んで最終的に血中へと行かせます(血清 Ca 値を上げる方向)。しかしループ系利尿薬は $Na \cdot K \cdot Cl$ 共輸送体を阻害するため、 Ca^{2+} を細胞間隙に押し込むまでの電位差が生じなくなり血中へ行けず血清 Ca 値を下げる方向に作用します。

(3) 遠位尿細管 (下図右)

ここでは細胞間隙を通じて入ることは無くチャネルや輸送体を通じてのみ Ca^{2+} は再吸収されます。 Ca^{2+} は管腔側に存在する Ca チャネルから細胞内に入り、さらに血管側に存在する $Ca \cdot Na$ 対向輸送体を通して Ca^{2+} を血中へ、 Na^+ を尿細管細胞内へ取り込みます。また血管側に存在する Ca ポンプによっても血中へ移動させます。この Ca チャネルも PTH やビタミン D3 によって活性化されます。この部位にはサイアザイド系利尿薬の作用点である $Na \cdot Cl$ 共輸送体が存在します。

サイアザイド系が $Na \cdot Cl$ 共輸送体を阻害すると尿細管細胞内の Na^+ が少なくなります。細胞内の Na^+ を増やそうとして $Ca \cdot Na$ 対向輸送体を活発化させ Ca^{2+} を血中へ、 Na^+ を血中から細胞内に取り込もうとする結果、血清 Ca 値を上げる方向に作用します。(終わり)



参考資料：ラング・デール薬理学第 8 版 (2018 年)、ガイトン生理学第 13 版 (2018 年)