

トリプルワーマー

時の移ろいと共に新しい用語もでてきますが先日薬剤師用の学習会資料を作っている際に参考にした月刊誌に「トリプルワーマー」という聴き慣れない用語が出てきました。レニンアンジオテンシン系(RAS)阻害薬とループ系利尿薬とNSAIDsの3剤を併用すると「急性腎障害(AKI)」をひき起こすリスクが高くなることは従来から言われていましたが、この3剤併用を「トリプルワーマー(Triple Whammy)」と呼ぶそうです。将来的にずっと使い続けられる用語かは分かりませんが、出現してきた以上、早速取り入れて使っていきましょう。ちなみに Whammy を私の手持ちの英和辞典で調べましたが掲載されておらずネット検索すると「不運、不幸、魔力」などとでてきて、Double whammy とは「二重苦」とありましたからトリプルワーマーは「三重苦」と訳せて三剤併用した際にそれぞれの副作用が重複してでるという意味になるのでしょうか。以下、教科書的な話題になります。

1) RAS阻害薬のワーマー

繁用される薬としては「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)とアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)」になります。これらの薬は腎臓の「輸出細動脈」に多く分布しているアンジオテンシンⅡ受容体(AT1受容体)へのアンジオテンシンⅡの作用を弱めてアンジオテンシンⅡによる血管収縮を抑制し血管拡張することで糸球体内圧を減らして特徴的な腎保護作用を示します。しかし過剰に糸球体内圧が減少すると尿が作られにくくなり乏尿から無尿になりえます。つまり状況によっては「急性腎障害」になりかねません。「急性腎障害」は数時間～数日の間に急激に腎機能が低下する状態で、尿量減少、浮腫、食欲低下、全身倦怠感、意識障害などの症状がでて高K血症になると致命的にもなります。

2) NSAIDsのワーマー

NSAIDsは「シクロオキシゲナーゼ」を阻害してプロスタグランジンの合成を抑制する薬になります。腎臓の糸球体を出入りする細動脈には血管拡張性プロスタグランジンE₂やI₂に反応する受容体がありNSAIDsによってプロスタグランジン類が減少すると血管収縮に転じて特に「輸入細動脈」の収縮は糸球体への血流量の低下を招き「急性腎障害」を引き起こしかねません。

3) ループ系利尿薬のワーマー

前述のRAS阻害薬やNSAIDsが腎血管の収縮に関与して「急性腎障害」のリスクを高めるのは機序的には理解しやすいですが利尿薬の場合はどうなのでしょう？ループ系利尿薬はヘンレ係蹄の上行脚部分にある「Na⁺/K⁺/2Cl⁻共輸送体」を阻害し、これらのイオンの再吸収を阻害します。特にNaイオンの再吸収抑制作用がその先にある集合管でのNaイオンの高濃度につながり浸透圧バランスによりそこでの水の再吸収が抑制されて尿量を増やすとされています。利尿薬ですから尿量を増やすのは当たり前ですが、では利尿薬なのに何故、乏尿や無尿になって「急性腎障害」になりうるのでしょうか？これまで参考にした資料によると「過度な」利尿効果によって体液量つまり血液量が減り「腎糸球体へ行くべき血液量が減る」ために急性腎障害が起こるとあります。つまりループ系利尿薬の効き過ぎによって起こるわけです。当たり前の話になってきましたが代表的なループ系利尿薬であるフロセミド、アゾセミド、トラセミドの添付文書の副作用の欄をみても乏尿や無尿の副作用の記載はないものの「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の中で「9.1.1 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者

で急激な利尿があらわれた場合、血漿量の減少と血液の濃縮を来し血栓塞栓症を誘発する恐れあり」とし、また「9.8 高齢者で特に心疾患等で浮腫のある患者では急激な利尿は血漿量の減少と血液濃縮を来し…」とあります。さらにフロセミドとトラセミドでは「13. 過量投与では体液喪失により…**急性腎障害**…等を起こす」と明確に「急性腎障害」が記載されていました。心不全患者さんの場合は慢性心不全に適応のあるRAS阻害薬とループ系薬剤の併用はよくあります。利尿効果が効き過ぎていない限りはダブルワーマーの可能性は低そうですが、そこへ腰痛や関節痛などで継続してNSAIDsが投与されるとどうなるのでしょうか？急性腎不全のリスクが一気に高まりそうです。

4) ループ系利尿薬は腎輸入細動脈を収縮するのか？

以上当たり前の話を書きただけなので少し別の可能性も探ってみましょう。尿細管のヘンレ係蹄の上行脚部から遠位尿細管までの間の遠位尿細管の入口付近に**緻密斑**(マクラデンサ細胞)という部分があります。この組織の外側付近に糸球体があり輸入細動脈と輸出細動脈が接しています。「ガイドン生理学第13版」と「グッドマンギルマン薬理学第11版」によると①「糸球体ろ過量(GFR)」が何らかの原因で「減少」してくるとヘンレ係蹄上行脚部の流速が遅くなり Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- の再吸収が増加して、遠位尿細管入口にある緻密斑に着くころには Na^+ と Cl^- の尿中濃度が減少しています。緻密斑の細胞はこのNaCl濃度の減少を感知してプロスタグランジンを分泌し「輸入細動脈を拡張」させます。さらに輸入細動脈と輸出細動脈にも作用しレニン分泌を促進し最終的にできたアンジオテンシンⅡが特に「輸出細動脈に作用し収縮」させます。これら2つの作用により糸球体内圧が上昇して「糸球体ろ過量を増加」させて正常に戻します。②何らかの原因で「糸球体ろ過量が増加」した時にはヘンレ係蹄上行脚でのNaClの再吸収が量的に追いつかなくなり緻密斑でのNaCl濃度が増加し、今度はアデノシンが分泌されてレニン分泌を抑制し、かつプロスタグランジンは分泌しないので「糸球体ろ過量を減少」させます。要するに健常時は「糸球体ろ過量を一定にするための調節機構」が働いているわけです。

ここで「ループ系利尿薬」を登場させます。ループ系利尿薬によってヘンレ係蹄上行脚の再吸収用の共輸送体が阻害されると尿細管内の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度は上昇します。すると緻密斑部分で Na^+ と Cl^- の高濃度を感知して輸入細動脈を収縮させ輸出細動脈を拡張させる方向に働き「糸球体ろ過量を減少」させます。つまりループ系利尿薬を**過剰**に投与すると乏尿や無尿につながり急性腎障害の引金になりかねないという話になります。ここにRAS阻害薬やNSAIDsを併用すると「急性腎障害」のリスクを一段と高めることになるでしょう…という「**ループ系利尿薬は間接的に腎輸入動脈を収縮する**」という展開に持って行きたかったのですが、実は前述のグッドマンギルマン薬理学第11版で「**ループ系利尿薬は緻密斑でのNaClの再吸収を阻害するため緻密斑はNaCl濃度を感知しなくなる**」という一文を見つけてしまいました。つまりループ系利尿薬は上行脚の「 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体」ばかりでなく、濃度差を感知するための緻密斑細胞内への Na^+ や Cl^- の輸送も阻害するというのです。その結果ループ系利尿薬の投与時に緻密斑は増加したNaCl濃度を感知できず前述①の「糸球体ろ過減少時」として対応することになり常に尿量を増加する方向(利尿)に働くことになります。ということで結局この4)項の記載は何だったのかという話になってしまいました。ここまで読まれた方がたにはお詫び申し上げます。

それでもしつこく言うならばループ系利尿薬は遠位尿細管にあるNaCl共輸送体も本当に阻害しないのかとか、そのNaCl共輸送体を阻害するサイアザイド系利尿薬は緻密斑のNaClの輸送体も阻害しないのかという疑問も生じてきますが残念ながら私には分かりませんでした。

最後に問題です。私が以前経験したケースで15種類の薬を内服していた在宅患者さんが風邪にかかり葛根湯エキスが追加処方されたことがありました。しかし最初の1、2包を飲んだ時点で尿閉になったのです。トリプルワーマー以外にも急性腎障害には注意が必要な例でしたが、葛根湯エキスの追加がなぜ尿閉につながったのでしょうか？ …簡単な問題でしたね。(終わり)