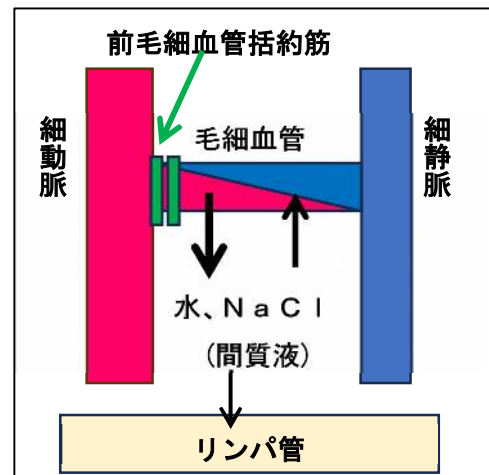


浮腫(むくみ)について

浮腫は「ふしゅ」、「むくみ」と読まれ、英語名では「edema」になります。利尿薬の対象病態となりますが何が原因で浮腫になるのか把握するのも時には大切です。私は十数年前に下肢の深部静脈血栓症(DVT)で約3週間の入院治療を余儀なくされました。正確な原因は不明でしたが立ち仕事中心から座り仕事中心になった時期でした。おそらくエコノミークラス症候群の類いで足の脛の浮腫が特徴的でした。そこで今回はそもそも浮腫(細胞外の浮腫に限定)とは何か?を復習してみました。

1) 毛細血管周辺の組織図(資料①、②)

血液は末梢では細動脈から毛細血管を通して細静脈へと移動していきます。その部分を模式的に示すと右図のようになります。細動脈や細静脈の血管壁は頑丈でそこから血漿(血球を含まない血液成分)が漏れることはほぼありませんが、毛細血管は緩くなっており血漿が漏れていきます。漏れていった先は間質と呼ばれる場所で細胞間の隙間にあたります。そこを埋めているのが間質液で水やNaCl、その他にアルブミンや有機物を含んでいます。また間質にはコラーゲンやプロテオグリカン(本ニュース549号でも掲載)が存在しています。プロテオグリカンは水分を含んでゲル状になっており間質液の動きを制限しています。



それでも毛細血管から出てきた間質液は再び毛細血管に再吸収され静脈に移ったり、リンパ管に取り込まれてから静脈に移ったりします。毛細血管の細動脈側には交感神経の支配を受ける前毛細血管括約筋が存在しており細動脈から毛細血管への血液の流れを制御しています(資料①)。つまり交感神経が興奮すると毛細血管の入り口が締まる方向に作用して毛細血管への血液の流入量が減少します。

2) 浮腫は毛細血管からの血漿の漏出過剰によって起こる

毛細血管への血液の流入は前毛細血管括約筋によって制御されていますが、何らかの影響で毛細血管への血液の流量が増加すると毛細血管外へ流出する血漿量つまり間質液量が増えていきます。また細静脈の流れが悪くなっても間質液量は増えます。間質液はプロテオグリカンによって保持されますが、その保持力にも限界があります。またリンパ管への流出量も多くないのでプロテオグリカンに保持されない間質液が次第に増加していくと足のスネを指で押すと痕(圧痕)がついて元に戻るまでに時間がかかるような浮腫になります。ちなみに体のプロテオグリカンを保持できる水分量は3Lと言われており、これを超える量になると圧痕性の浮腫が見られるようになっていと言われてしています。逆に言うと圧痕性浮腫があると3Lを超えた余分な水分が体内に蓄積されていると言えます。毛細血管からの水分の漏れやすさ(浮腫の起こりやすさ)は臓器によって違いが見られ脳は漏れにくく肝臓は漏れやすく皮膚も漏れやすいとされています。また圧痕性浮腫の場合、一般に脛(スネ)でチェックされますが、その他の水分の貯まりやすいところは足の小指側の足背の外側や大腿の裏側などがあります(資料①)。

3) 浮腫が起きうる要因や病態

代表的なループ系利尿薬であるフロセミドの添付文書から浮腫の適応をみますと「心性浮腫」、「腎

性浮腫」、「肝性浮腫」が記載されています。さらに私が罹患した深部静脈血栓症(DVT)もあります。

(1) 心性浮腫(心不全による浮腫)

心不全になると心臓は静脈から動脈へと血液をくみ出しにくくなるため静脈圧が高まり、それが毛細血管の内圧の上昇となり浮腫になります。前記図で言えば細静脈側の血液のうっ滞が毛細血管側に圧をかけて間質液を増加させます。逆に動脈圧は低下するため腎臓での塩分と水排泄が低下して浮腫がさらに悪化します。さらに言えば腎血液量が減少するためレニン分泌を刺激しアンジオテンシンⅡの増加、それに続くアルドステロンの分泌が増加するため水分の貯留が促進されてしまいます。

(2) 腎性浮腫

通常血中に入った塩分(NaCl)は細胞内に入らずほとんどが血液中にとどまります。Na⁺と水は共に行動するため腎機能が低下すると本来なら尿中に排泄されるNaと水が血液中にとどまり、その結果、毛細血管への血液量が増えて、その結果として間質液が増加し浮腫を生じます。

(3) 肝性浮腫

血清中の蛋白質の60%を占めるアルブミンは肝臓で合成され血液中の浸透圧を保つために重要な役割を果たしています。肝硬変にまでいくとアルブミンの合成能が低下し血液中の浸透圧が下がります。そして血中の浸透圧を一定にしようとして血液中の水分を血管外に漏出するため全身性の浮腫が生じます。血清アルブミン値2g/dL未満に下がらないとこの現象は起こらないとされています。

(4) 下肢深部静脈血栓症(DVT)

下肢の深部静脈の血圧は元々低く、静脈内にある弁で逆流を防ぎながら周辺の筋肉の動きで心臓へと血液を運びますが滞留しやすいため何らかの原因で血液凝固が優位になると血栓ができます。エコノミークラス症候群が最も身近な例と言えます。静脈内で血栓ができると静脈の流れが悪くなりますから毛細血管への逆流圧が生じて間質液の増加から浮腫が生じます。さらにDVTの場合は下肢静脈に出来た血栓の一部が剥がれて上行し右心房から右心室を経て肺動脈から肺に到達すると肺塞栓症を引き起こし呼吸困難になる場合があります。飛んできた血栓の肺血管床を占める割合が50%を超えると酸素の取込み不十分で死亡率が高くなります(本ニュース53号)。

上記以外にも浮腫になる要因や病態があります。多少機序が重複していますが列記してみます。

- ①**高齢者**：前毛細血管括約筋力低下で毛細血管への血液流入量が増加する。
- ②**糖尿病**：神経障害による前毛細血管括約筋力低下で毛細血管への血液流入量が増加する。
- ③**Ca拮抗薬の使用**：前毛細血管括約筋の弛緩により毛細血管への血液流入量が増加する。
- ④**筋力の低下**：静脈の流れは周囲の筋肉の動きによるため毛細血管の血液貯留・増加につながる。
- ⑤**慢性静脈機能不全(CVD)**：静脈血が貯留気味となり毛細血管の血液貯留・増加につながる。
- ⑥**塩分過多**：血液内に水分を引き込むため血液量が多くなり毛細血管の流入量も増加する。
- ⑦**静脈に血液が貯まりやすい生活**：座位・肥満・変形性膝関節症や便秘による腹腔内圧上昇など。

4) 薬剤師としてどう関わればよいでしょうか

浮腫から病名の診断は医師の仕事になりますが薬剤師もある程度の浮腫発症機序の理解は必要でしょう。しかし薬剤師が薬の安全性の番人であるならば浮腫は薬の副作用ではないかという視点で見るとべきです。ここでは前項③の**Ca拮抗薬**による浮腫が上げられます。また前毛細血管括約筋が交感神経系の支配下であったので**β遮断薬**の影響はないか?と思い調べると5%未満、頻度不明の副作用として浮腫がありました。特に**慢性心不全に適応症**をもつ**ビソプロロール**や**カルベジロール**には投与初期に浮腫などの心不全症状が現れるとの記載があり今回の機序も多少関与しているかもしれません。(終わり)

参考資料：資料①高橋良著：本当に使える症候学の話をしよう(2020年、じほう)、資料②ガイトン生理学原著第13版(2018年、エルゼビア・ジャパン)