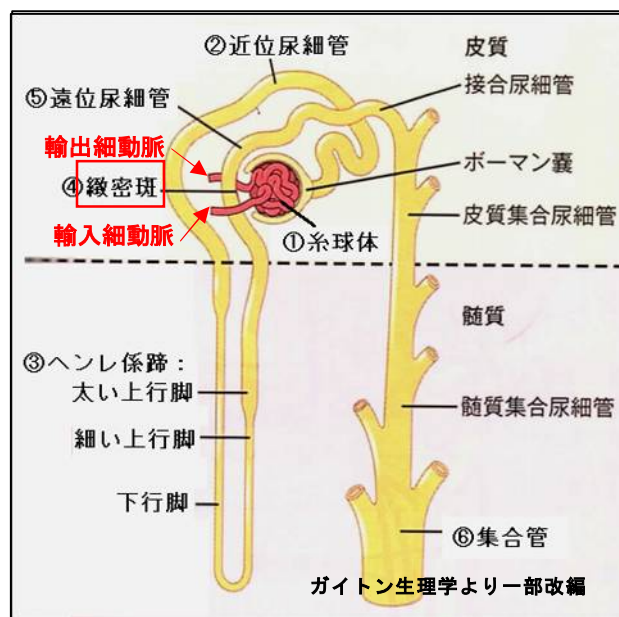


## -慢性腎臓病について（その7）

### 12) CKDと急性腎臓障害(AKI)について

RAS阻害薬による過降圧は**急性腎臓障害(AKI)**のリスクがあるとこれまでも示してきましたが今回はそのAKIについてまとめてみました。

慢性腎臓病(CKD)の定義はある定められた条件が**3ヵ月**以上続く場合とされていますが、急性腎臓障害(AKI)は概ね**日単位**で腎機能が悪くなるものになります(AKIの重症度分類もありますから詳細はそれを参照してください。ここでは未掲載)。CKDの存在は腎機能になんらかの影響を及ぼす薬によってAKIのリスクを高めます。特にループ系利尿薬、RAS阻害薬、NSAIDsの3種類の薬剤の併用は**トリプルワミー(Triple Whammy)**と呼ばれ危険な組み合わせとされています。



#### ①ループ系利尿薬

利尿薬には他にサイアザイド系利尿薬やK保持性利尿薬がありますが、いずれも利尿作用は弱く利尿薬としての利用が少ないのでここでは**ループ系利尿薬**を取り上げます。ループ系利尿薬はヘンレループの太い上行脚(上図)にある $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体を阻害して $\text{Na}^+$ の吸収を阻害することで最終的に水の再吸収を抑制する強力な利尿薬の位置付けになります。その強力な利尿作用によって浮腫を軽減すると共に腎血流量も減少してくるため糸球体ろ過量(GFR)低下につながります。

- ☛浮腫ではない状態で使い続けると脱水症状を来すため、調子の良い時の排尿回数、尿量、色の濃さを患者に自覚してもらい尿の回数が減ったり色が薄くなったりしていたら脱水傾向があるとして水分を摂るようなアドバイスが必要とされています。また調子の良い時の体重が分かっていたら体重変化も浮腫か脱水状態なのかのチェックに利用できます。

#### ②RAS阻害薬(レニン・アンジオテンシン系阻害薬)

糸球体から出る輸出細動脈(上図)に存在するアンジオテンシンII受容体はアンジオテンシンIIによって輸出細動脈を収縮するため糸球体内圧を上げてろ過量を上げて尿量を増加する方向に働きます。RAS阻害薬はアンジオテンシンIIの作用を阻害するため輸出細動脈を拡張して糸球体内圧を下げ尿量を減少します。これは腎保護作用になりますがGFR低下にもなります。

- ☛GFRが低下すると**生体はGFRを増やして維持しようとする機構**が働きますが、RAS阻害薬はその機構に反してGFRを下げるため急性腎臓障害(AKI)を起こす場合があります。ループ系利尿薬との併用は脱水状態を引き起こしかねないため、さらに注意が必要になります。

#### ③NSAIDs

NSAIDsは血管拡張性のプロスタグランジンの合成を抑制して、糸球体に入ってくる輸入細動脈(上図)を収縮します。それにより腎血流量が減少してGFRが低下します。

- ☛ループ系利尿薬とRAS阻害薬はCKDに限らず慢性心不全にも併用されますがその際もAKI発症リスクを高めます。さらにNSAIDsが併用されるとAKIのリスクがさらに高まるためトリプルワミー(三重苦?)と呼ばれます。NSAIDsは医療用薬に限らず、**一般用医薬品の風邪薬や痛み止め**等にも配合されているので要チェック・要注意になります。

### 13) マクラデンサ細胞（緻密斑とも呼ばれる）

尿細管内の尿(原尿)の流速、電解質組成などによって糸球体の輸入細動脈や輸出細動脈に影響を与える遠位尿細管の入り口付近に存在する重要な細胞なので、ここで取り上げてみます。

#### ①マクラデンサ細胞の作用とは

前ページの図でヘンレループが糸球体付近に戻ってくる付近から遠位尿細管が始まりますが、糸球体の細動脈に隣接した遠位尿細管を形成する細胞の一つが**マクラデンサ細胞**になります。糸球体ろ過量(GFR)が減少するとヘンレループでの流速も減速し上行脚での $\text{Na}^+$ 等の再吸収が増加します。するとマクラデンサ細胞に到達する $\text{Na}^+$ (正確には $\text{Cl}^-$ も含む)が減少しマクラデンサ細胞から糸球体細動脈にプロスタグランジンを始めいくつかの伝達物質が放出されます。それにより輸入細動脈にあるレニン含有細胞が活性化すると最終的にアンジオテンシンIIが生成され輸出細動脈を収縮します。またプロスタグランジンは輸入細動脈を拡張するように作用します。すると糸球体内圧が上昇しGFRが増して減少していた**GFRを一定**に保とうとします。一方GFRが増加すると逆の現象が起きて**GFRを一定**に保とうとします(いわゆるホメオスターシス「**恒常性維持**」と言えます)。

☛ 12) ②で記載した「生体はGFRを維持しようと働く」の機序になります。

#### ②「糖尿病性腎症の初期では一時的にGFR値が上昇する(過剰ろ過が起こる)わけ」を考える

糸球体から過剰なブドウ糖がろ過されると近位尿細管のSGLTから多量のブドウ糖と共に $\text{Na}^+$ が再吸収されます。そこで低濃度となった $\text{Na}^+$ が尿細管の下流にあるマクラデンサ細胞に到達するとマクラデンサ細胞がGFRが減少していると感知してGFRを上昇する方向に作用します。言うなればマクラデンサ細胞の勘違いが起きるわけです。しかし、その頃には微小血管が傷害を受けており、やがて残存する正常な糸球体にも過剰な圧がかかりアルブミン尿が出現し一気にGFRが低下してしまいます。決して安心してはいけない糖尿病性腎症の初期のGFR値の上昇になります。

#### ③「SGLT2阻害薬のeGFRイニシャル・ディップ」を考える

10) ③でも取り上げた話題になります。詳細な機序は不明らしいですがマクラデンサ細胞関連では次のように考えられています。SGLT2阻害薬によって近位尿細管SGLT2が遮断されていますからブドウ糖と共に $\text{Na}^+$ は再吸収されずに遠位尿細管のマクラデンサ細胞に到達します。すると**マクラデンサ細胞**はGFRが増加していると勘違いして**GFRを減少する方向**に働きます。これが投与初期にeGFRが減少する一つの機序とするものです。ただこれではeGFRが短期間で回復する説明にはなりません(以下、私の推測ですが近位尿細管の細胞間は緩やかな結合のため水が容易に受動拡散できるとされ、通常65%の水がここで再吸収されます。本剤投与中は近位尿細管では $\text{Na}^+$ が増加しているので浸透圧的に周辺から水が容易に入りこみ、ある程度 $\text{Na}^+$ を希釈するため下流のマクラデンサ細胞がGFRを増やす方向に働きGFRが短期回復になると考えましたが…)

#### ④「ループ系利尿薬」を考える

本薬はヘンレループの上行脚の $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 輸送体を阻害するので $\text{Na}^+$ と $\text{Cl}^-$ 濃度を上げる薬になりますから、より下流にあるマクラデンサ細胞にGFRが増加していると思わせGFRを減少する方向に作用する薬になると思われそうですが、実はループ系利尿薬はマクラデンサ細胞の $\text{Na}^+$ と $\text{Cl}^-$ を感知する部分をも遮断するため糸球体の細動脈系には作用しません。従ってGFRを減少することなく利尿作用を發揮します。本剤でGFRが低下するのは利尿作用の結果と言えます。(続く)

参考資料：

ラングデール薬理学、ガイドン生理学、グッドマンギルマン薬理書、長澤將著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、その他CKDガイド(2023年版、2012年版)など