

特集：薬剤性腎障害

水電解質異常をきたす薬剤性腎障害

Drug-induced water and electrolyte disorders

富永直人 柴垣有吾 木村健二郎

Naoto TOMINAGA, Yugo SHIBAGAKI, and Kenjiro KIMURA

はじめに

腎臓は体液の恒常性を維持するために、水電解質バランスおよび酸塩基バランスを調節する重要な働きを担っているが、日常診療にて使用する薬剤に、その調節機能を障害するものも多く存在する。一方、水電解質異常を発症しやすい患者側の要因も、病態発症および進行に関して重要である。これらの側面も踏まえ、本稿では、水電解質異常をきたす薬剤性腎障害に関して概説する。

ナトリウム(Na)濃度異常(水代謝異常)

Na 濃度異常は水バランスの異常、さらには体液浸透圧(正確には張度)の異常で発症する。浸透圧異常の原因として、自由水摂取(input)の異常と自由水排泄(output)の異常があり、この両者で発症することも多い。薬剤による浸透圧異常は主に自由水排泄による。抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone: ADH)の分泌・作用の障害が自由水排泄の異常の原因となっていることが多い¹⁾。

1. 高ナトリウム血症

高ナトリウム血症は自由水摂取が少ない(意識障害, 体動困難など)場合や高熱, 火傷など, 尿以外からの自由水喪失が多い状況において, 不適切に相対的に低張な尿が排泄されることで発症する。

浸透圧利尿では電解質以外の浸透圧物質が尿浸透圧を占めており, 高浸透圧の尿が過剰に排泄(多尿)されることで, 自由水喪失を生じる。さらには, 長期的な高浸透圧尿に晒され, 髄質高浸透圧の形成障害が生じることで, 尿濃縮能低下(自由水排泄増加)をきたし, 高ナトリウム血症を惹起

表 1 薬剤性高ナトリウム血症の主な機序と代表的な原因薬剤

- | |
|--|
| 1. 浸透圧利尿(低張尿の過剰排泄)
D-マンニトール, 濃グリセリン |
| 2. 髄質の浸透圧勾配形成不全
ループ利尿薬 |
| 3. 抗利尿ホルモン (ADH)作用障害(腎性尿崩症)
トルバプタン, 炭酸リチウム, デメクロサイクリン |

する。D-マンニトールや濃グリセリンはその典型例である。また利尿薬は, 脱水症など高張尿が出るべき状況において比較的low張尿(例えば, ループ利尿薬使用時の尿は半等張に近い)が排泄されることで高ナトリウム血症をきたす。さらに, バソプレシン V₂受容体拮抗薬(トルバプタン)や炭酸リチウム, デメクロサイクリンなどは, 抗利尿ホルモン(ADH)作用を抑制(または阻害)することで尿濃縮障害をきたす(薬剤性腎性尿崩症)。

高カルシウム血症や低カリウム血症も腎性尿崩症の原因となるため, これらの電解質異常の原因薬剤も間接的には高ナトリウム血症をきたすことになる。

表 1 に高ナトリウム血症をきたしうる薬剤をあげる。

2. 低ナトリウム血症

薬剤性水電解質異常で最も頻度が高い異常が低ナトリウム血症である。低ナトリウム血症のメカニズムは, 低張なinputが生じた場合に, それに応じた低張な尿が適切に排泄されないことにある。低張尿が出ない原因としては, サイアザイド系利尿薬に代表される薬剤服用によって引き起こされる集合管に至るまでの尿希釈能低下によるものもあるが, 多くは ADH の分泌刺激や作用の両者あるいは一方の亢進を非生理的に(不適切に)惹起することによって尿希釈能を障害していることがあげられる。具体的には, ①視床

表 2 薬剤性低ナトリウム血症の主な機序と代表的な原因薬剤

1. 視床下部での ADH 産生刺激増加	抗うつ薬：三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、MAO 阻害薬 抗精神病薬：フェノチアジン系、ブチロフェノン系 抗てんかん薬：カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム 抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬：ピンカアルカロイド(ピンクリスチン、ピンプラスチン)、白金製剤(シスプラチン、カルボプラチン)、アルキル化薬(シクロホスファミド静注、メルファラン、イホスファミド)、その他(メトトレキサート、インターフェロン α ・ γ 、ペントスタチンなど)
麻薬：モルヒネ	
2. ADH の作用増強	抗てんかん薬：カルバマゼピン、ラモトリギン 糖尿病治療薬：クロルプロパミド、トルブタミド 抗悪性腫瘍薬：アルキル化薬(シクロホスファミド静注) 非ステロイド抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)
3. Reset osmostat	抗てんかん薬：カルバマゼピン
4. 尿希釈部での希釈尿生成障害+ADH 産生刺激増加	利尿薬：サイアザイド系、インダパミド、ループ利尿薬
5. その他	ACE 阻害薬、麻薬(MDMA、アンフェタミン)、ST 合剤、免疫グロブリン製剤、PPI、アミオダロン、テオフィリン

下部での ADH 産生増加、②腎髄質における ADH 作用増強、③ADH 分泌閾値の低下(reset osmostat)があげられる。

なお、サイアザイド系など利尿薬による低ナトリウム血症は、他の酸塩基平衡・電解質異常の合併も多く、まとめて後述するが、それぞれを主因とする低ナトリウム血症を発症する薬剤を表 2 にあげる²⁾。

カリウム(K)濃度異常

K は、細胞外にその多くが分布する Na と異なり、その 98%が細胞内に分布する陽イオンである。その濃度異常の機序として摂取量の過剰(薬剤としては過剰摂取による高カリウム血症が問題となり、具体的には、K 補充製剤、血液製剤、ペニシリンカリウムなどの K 含有製剤の多量・急速投与)・不足以外に、K の①細胞内外シフトの異常、②腎からの排泄の異常、に大別される。これらの病態別に原因薬剤を表 3 にあげた^{3,4)}。

まず、細胞内外シフトの異常に関して述べる。細胞内外で K 濃度勾配が保たれるのは、Na を細胞内から細胞外に汲み出す細胞膜に存在する Na/K-ATPase や Na/H 交換輸送体の作用による。この機能に影響を及ぼす薬剤により、細胞外 K 濃度(血清 K 濃度)が変化しうる。直接的に Na/K-ATPase の活性を増強する薬剤は、細胞外の K を細胞内へシフトする結果として、低カリウム血症を引き起こす。

この薬剤として重要なものは、インスリンのほか、カテコラミン(β_2 受容体刺激薬)、甲状腺ホルモン、テオフィリンなどがあげられる。逆に、Na/K-ATPase 活性を減弱する薬剤はカテコラミン β_2 受容体(多くは、非選択性)遮断薬、ジギタリス、カルシニューリン(CNI)阻害薬、サクシニルコリンなどがある。その他、マンニトール-D や濃グリセリンなどの高浸透圧製剤は血漿浸透圧を上昇させ、細胞内からの K のシフトを起こすことで高カリウム血症を生じる。

次に、腎からの排泄異常であるが、集合管主細胞における K 分泌は最終的な K 排泄調節を行っている点でとりわけ重要である。この部位における K 分泌は、Na チャネルによる Na 再吸収に伴う尿細管腔内の陰性荷電が惹起する電位勾配による受動的なものである。よって、この部位での K 分泌異常は K チャネル自体への影響より、Na チャネルによる Na 再吸収プロセス(アルドステロン作用、遠位ネフロンへの Na 輸送)に異常がある病態を起こす薬剤によって起こることが多い。

遠位ネフロンへの Na 負荷が増加する病態を惹起する利尿薬(ループ利尿薬・サイアザイド系)は薬剤性低カリウム血症の最も多い原因となっており、他の水電解質異常とまとめて後述する。近位〜ヘンレループを中心とする尿細管障害による遠位ネフロンへの Na 負荷の増加を引き起こす原因薬剤としては、アムホテリシン B、イトラコナゾール、テノフォビル、アミノグリコシドなどの抗菌・抗ウイルス

表 3 薬剤性 K 濃度異常の主な機序と代表的な原因薬剤

1. 細胞内外シフトに影響を及ぼす薬剤
(1) 細胞内へのシフト増強(→低カリウム血症)
Na/K-ATPase 活性増強: β_2 受容体刺激薬, インスリン, 甲状腺ホルモン, テオフィリン, ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬
(2) 細胞外へのシフト増強(→高カリウム血症)
Na/K-ATPase 活性の減弱: β_2 受容体遮断薬, 過量のジギタリス, CNI, ジアゾキシド, ミノキシジル, サクシニルコリン, アルギニン
受動輸送の増加: D-マンニトール, 濃グリセリン
2. 腎からの排泄に影響を及ぼす薬剤
(1) 排泄の増加(→低カリウム血症)
利尿薬: ループ利尿薬, サイアザイド系 漢方薬: グリチルリチン酸
抗菌薬: β ラクタム系, テトラサイクリン系, アミノグリコシド系, ポリミキシン, コリスチン, バシトラシン
抗真菌薬: アムホテリシン B, イトラコナゾール, フルコナゾール
抗ウイルス薬: テノフォビル, ホスカルネット
抗悪性腫瘍薬: シスプラチン, イホスファミド
その他: デフェラシロクス(鉄キレート薬), バルプロ酸
(2) 排泄の減少(→高カリウム血症)
アルドステロン欠乏性: ACE 阻害薬, ARB, 直接的レニン阻害薬, ヘパリン, CNI
アルドステロン抵抗性: アルドステロン受容体拮抗薬, トリアムテレン, ST 合剤, ペンタミジン, メシル酸ナファモスタット, NSAIDs, CNI

薬のほか、抗腫瘍薬(シスプラチン、イホスファミド)、バルプロ酸、鉄キレート薬のデフェラシロクスなどがあげられる。これらの一部(特に、アミノグリコシド)は Mg 欠乏による尿 K 排泄亢進も低カリウム血症となる一因である。

アルドステロン作用を増強させることで K 排泄を増加させる薬剤としては、フルドロコルチゾンなどのミネラルコルチコイド、一部の糖質ステロイドのほか、グリチルリチン(甘草)およびその誘導体は、腎でのコルチゾール不活化を担う 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性を減弱させ、遠位尿細管にてコルチゾールとミネラルコルチコイド受容体との結合を増加させることで、K の排泄を促進する。

逆に、高カリウム血症を惹起する機序としては、遠位ネフロンへの Na 負荷の減少とアルドステロン作用低下があげられ、前者としては NSAIDs と CNI があげられる。

アルドステロン欠乏を生じる薬剤として、ACE 阻害薬、ARB のほか、直接的レニン阻害薬、ヘパリン、CNI などがあ、また、アルドステロン抵抗性を生じる薬剤にはアルドステロン受容体拮抗薬のほか、アルドステロン依存性 Na チャンネル活性を阻害するトリアムテレン、ペンタミジン、ST 合剤、メシル酸ナファモスタットなどがあげられる。

元々、腎動脈狭窄症や糖尿病などによって腎における還流の自己調節能が低下している患者では、それらの薬剤の使用は高カリウム血症のハイリスクとなる。最たる例が、

心腎合併症を有する高齢の糖尿病患者などに対して、RAS 阻害薬、アルドステロン受容体拮抗薬などが使用されるケースにおいてである(機序は異なるが、頻繁に併用される β 受容体遮断薬も高カリウム血症を助長する)。心腎保護という名目のもとに、“適応を熟考せず漫然と”それらの薬剤を使用することは、高カリウム血症の予防(ならびに腎機能増悪の予防)という観点からも、厳に慎まなければならない。

カルシウム(Ca)濃度異常

成人の体内には約 1 kg の Ca が存在するが、細胞外液中に存在する Ca はそのわずか 0.1 % 以下にすぎない。そしてその 45 % が生理学的に活性を有する蛋白非結合性の Ca イオンの形態をとり、その濃度は、ビタミン D および PTH が腸、骨および腎へ作用することによって、厳密に制御されている。

薬剤性低カルシウム血症を引き起こす代表的な薬剤は、MRI 造影剤のガドリニウム製剤の一部による偽性低カルシウム血症(Ca 測定系への影響であり、腎不全などガドリニウム製剤の血中濃度が遷延する場合以外では臨床的には問題にならない)以外は、副甲状腺ホルモン(PTH)値の高低によって分類されうる(表 4)⁵⁾。

低 PTH の場合には原因として、鉄過剰やアルコール中毒

表 4 薬剤性 Ca 濃度異常の主な機序と代表的な原因薬剤

1. 低カルシウム血症
(1) 偽性低カルシウム血症 ガドリニウム系造影剤の一部(gadodiamide)
(2) PTH 低値(副甲状腺機能低下症) 副甲状腺組織破壊: 長期間の輸血療法, 鉄剤の不適切な投与, アルコール中毒 薬剤性低マグネシウム血症: シスプラチン, 利尿薬, アミノグリコシド, アムホテリシン B, PPI, ペンタミジン, CNI, アルコール多飲 薬剤性高マグネシウム血症: Mg 含有制酸薬, Mg 含有下剤 Ca 感受容体作動薬
(3) PTH 高値(二次性副甲状腺機能亢進症) Ca キレート: クエン酸, ホスカルネット ビタミン D 欠乏あるいは抵抗性の惹起: フェニトイン, フェノバルビタール, カルバマゼピン, イソニアジド, テオフィリン, リファンピシム 骨吸収阻害薬: ビスホスホネート, エストロゲン, カルシトニン, 過量のコルヒチン 胃酸分泌抑制に起因する腸管 Ca 吸収の減少: プロトンポンプ阻害薬, H ₂ 受容体拮抗薬 高度高リン血症: P 含有下剤 その他: グルココルチコイド, ループ利尿薬, テフェラシロクス
2. 高カルシウム血症
(1) Ca 吸収および骨回転の増加: ビタミン D 過剰, Ca 製剤過剰
(2) 骨吸収の増加: ビタミン A 過剰, レボチロキシン過剰, テオフィリン
(3) 遠位尿細管からの Ca 再吸収増加: サイアザイド系利尿薬

による副甲状腺組織破壊のほか、低および高マグネシウム血症による PTH 分泌低下がある。シスプラチン、アミノグリコシド、アムホテリシン B、CNI、ループ・サイアザイド系利尿薬は腎性低マグネシウム血症を引き起こす原因薬剤として重要である。最近、PPI が腸管からの Mg 喪失による低マグネシウム血症を引き起こし、さらに低 PTH 性低カルシウム血症を引き起こすことが報告され、注目される⁶⁾。高 PTH の場合は Ca キレート作用(血液製剤、ホスカルネット)やビタミン D 欠乏(高瘻薬、抗結核薬)を起こす薬剤が原因薬剤としてあげられる。しかし、原因薬剤としてより重要なのが、ビスホスホネートである。低カルシウム血症を認めても、概して無症候性である。しかしながら、高齢の入院患者や低栄養の患者では発症しやすく、その理由として、①加齢による皮膚でのビタミン D 産生および腸管からの Ca 吸収の低下や、②日光曝露の制限や腸管吸収不良を生じる疾患の存在、③腎機能低下、などがあげられる。担癌患者はその最たる例であるが、造骨性転移を呈する癌(特に乳癌や前立腺癌)の患者で血清 Ca 濃度が正常な場合には、低カルシウム血症出現の高リスクである。

一方で薬剤性高カルシウム血症の原因薬剤として、ビタミン A、D の過剰、Ca 製剤の過剰、甲状腺ホルモン製剤(レボチロキシン)、テオフィリンの過剰ならびにサイアザイド系利尿薬などがあげられる。レボチロキシンや交感神

経系を活性化させるテオフィリンの過剰投与では、破骨細胞による骨吸収を促進して、軽度の高カルシウム血症を生じるが、β受容体遮断薬によって軽減される。高カルシウム血症は腎不全、代謝性アルカローシス(Ca アルカリ症候群)を起こすため、CKD 患者や高齢患者などの腎機能低下例において、これら薬剤の使用時には十分な電解質のモニタリングが重要である⁷⁾。

無機リン(P)濃度異常

P は細胞膜、酵素系および核酸などの重要な構成要素であるが、それらが適切に機能するためには、体内に存在する P のわずか 0.1 % しか存在しない細胞外液のなかで、血清 P 濃度が正常に維持されなければならない。

P 濃度異常では、特に低リン血症が重要であるが、主に入院患者(2.2~3.1 %)や ICU 患者(28.8~34 %)で見られる⁸⁾。血清 P 濃度 1 mg/dL 以下が 2~3 日以上持続した場合、横紋筋融解症、呼吸不全、急性溶血性貧血ならびに不整脈といった重大な合併症の発症につながり、さらには高度の低リン血症では、死亡率が 4 倍に増加したとの報告もある^{9,10)}。

薬剤性高リン血症として重要なのは、P 含有製剤やビタミン D 製剤の過剰摂取・投与であるが、これは、特に腎機

表 5 薬剤性低リン血症の主な機序と代表的な原因薬剤

1. 偽性低リン血症 マンニトール-D
2. 細胞内へのシフトの増強 急性呼吸性アルカローシス：サリチル酸中毒 インスリン カテコラミン作用：エピネフリン, ドパミン, サルブタモール, キサンチン製剤 急速な細胞増殖：エリスロポエチン, GM-CSF
3. 腸管からの吸収低下 アルミニウム・マグネシウム・カルシウム含有製剤, リン吸着薬(塩酸セベラマー, ピキサロマー, 炭酸ランタンなど)
4. 腎からの排泄増加 利尿薬：アセタゾラミド, サイアザイド系, インダパミド, フロセミド, テオフィリン, 気管支拡張薬, コルチコステロイド 薬剤性ファンconi症候群：イホスファミド, テトラサイクリン, アミノグリコシド, シドフォビル, アデフォビル, テノフォビル, パルプロ酸, デフェラシロックス
薬剤性 SIADH ビスホスホネート エストロゲン アシクロビル イマチニブ
5. 複数の機序によるもの 薬剤性代謝性アシドーシス：トルエン 薬剤性ビタミン D 欠乏, 抵抗性：フェニトイン, フェノバルビタール アセトアミノフェン中毒 含糖酸化鉄(静脈投与)

能低下を合併している場合に問題となる。最近、特に話題となっているのは、大腸鏡の前処置に使用されるリン酸水素 Na・リン酸二水素 Na 配合錠(ビジクリア®)であり、腎機能低下患者にて腎石灰沈着症による急性腎障害を引き起こす可能性がある¹¹⁾。

薬剤性低リン血症を惹起する主な薬剤を示す(表 5)¹²⁾。制酸薬や下剤、電解質是正用補充剤などに使用される Ca/Mg/アルミニウム (Al) 含有製剤や高リン血症治療目的に用いられる塩酸セベラマーや炭酸ランタンは、食餌中の P を吸着し、腸管からの P 吸収を低下させる。細胞内シフトによる低リン血症はこのメカニズムによる低カリウム血症を引き起こす薬剤とほぼ同じであり、詳細はここでは省略する。細胞内シフトによる低リン血症は Refeeding 症候群など、もともと低栄養といった細胞内 P 欠乏が高度な例で特に生じやすい。ビスホスホネートやシナカルセトは、骨回転を低下させ、骨からの P の溶出を減少させることで低リン血症を惹起する。

腎からの P 排泄増加を起こす薬剤に関して次に述べる。PTH や FGF-23 は、Na/Pi 共輸送体の活性を低下させることで、尿中 P 排泄を増加させる。ビスホスホネートを使用

表 6 薬剤性低マグネシウム血症の主な機序と代表的な原因薬剤

1. 腸管からの喪失 PPI：オメプラゾール
2. 腎からの排泄増加 利尿薬：ループ利尿薬, サイアザイド系 抗菌薬：アミノグリコシド, アムホテリシン B, ペンタミジン 抗悪性腫瘍薬：シスプラチン 抗上皮成長因子受容体抗体：セツキシマブ, パニツムマブ, マツズマブ 免疫抑制薬：CNI

している患者では、無症候性の軽度の低リン血症を一過性に認めることがある。これは、血清 Ca 濃度低下に対して PTH 濃度が上昇することによるとされ、ゾレドロン酸を使用した 33 例の患者のうち、7 例の患者 (21%) で一過性の低リン血症を認めている¹³⁾。含糖酸化鉄は静脈投与すると FGF-23 を上昇させ、尿中 P 排泄を亢進させることで低リン血症を起こすことが示されている。

低カリウム血症や低マグネシウム血症を呈した患者では、低リン血症を合併す

ることが多く、それぞれ 6 倍および 2 倍のリスクとの報告がある。これは、上述した Refeeding 症候群のメカニズムに加えて、利尿薬の影響や薬剤性ファンconi症候群が原因であることが多いと思われる。ファンconi症候群は、近位尿細管における HCO₃⁻, P, グルコース, アミノ酸および尿酸の再吸収障害を呈し、低リン血症を惹起する¹⁴⁾。

マグネシウム (Mg) 濃度異常

Mg の体内含有量は体重の 0.3~0.4 % 程度であり、さらに細胞外液中にはそのなかの 1 % が存在するのみで、細胞内液中のほうが多く含まれる。また、血清 Mg 濃度を調節しているのは腸管からの吸収と腎からの排泄であり、この点から低マグネシウム血症に関して述べる。

低マグネシウム血症は、入院患者、特に ICU に入院している患者に多くみられ、その 60~65 % という報告もある^{15,16)}。また主な原因として、栄養の吸収不良、コントロール不良の糖尿病、抗悪性腫瘍薬、急性膵炎、薬剤の使用および Refeeding 症候群などがある。薬剤性低マグネシウム血症をきたす薬剤を表 6 に示す¹⁷⁾。

表 7 利尿薬に関連する水電解質・酸塩基平衡異常

利尿薬の種類	腎での作用	水電解質異常	酸塩基平衡異常
炭酸脱水酵素阻害薬	近位尿細管での Na^+ , HCO_3^- および水の再吸収阻害 遠位尿細管での Na^+ と K^+ との交換増加	低カリウム血症	高 Cl 性代謝性アシドーシス
浸透圧利尿薬	Na^+ , Cl^- , HCO_3^- および水の再吸収障害 遠位尿細管での Na^+ と K^+ との交換増加	低カリウム血症	低 Cl 性代謝性アルカローシス
ループ利尿薬	ヘンレループでの Na^+ , K^+ および Cl^- の再吸収阻害 遠位尿細管での Na^+ と K^+ との交換増加 Ca^{2+} と Mg^{2+} の再吸収阻害 尿濃縮能および希釈能の障害	低カリウム血症, 高・低ナトリウム血症, 低マグネシウム血症	低 Cl 性代謝性アルカローシス
サイアザイド系利尿薬	遠位尿細管での Na^+ および Cl^- の再吸収阻害 遠位尿細管での Na^+ と K^+ との交換増加 Mg^{2+} の再吸収阻害 Ca^{2+} の再吸収増加 尿希釈能の障害	低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 低マグネシウム血症, 高カルシウム血症	低 Cl 性代謝性アルカローシス
K 保持性利尿薬	集合管での Na^+ 再吸収阻害 集合管での K^+ (および H^+) の分泌障害 尿細管での Mg^{2+} の分泌阻害	高カリウム血症	高 Cl 性代謝性アシドーシス

薬剤性に腸管からの Mg 喪失をきたすものとして、最近報告されているものに PPI があげられる。オメプラゾールを長期間(1年以上)服用した患者のなかに、低マグネシウム血症をきたしたという症例報告が散見され、その機序として、腸管からの吸収低下が推測されている^{18,19)}。

腎からの排泄増加をきたす薬剤として、利尿薬(後述)、アミノグリコシド、アムホテリシン B、シスプラチン、ペントタジミンおよびシクロスポリンなどが代表的である。これらの薬剤による急性腎障害ならびに尿細管壊死の発症前には、すでに腎からの喪失が生じており、また、改善後も腎からの喪失が持続する。タクロリムスは、transient receptor potential subfamily M, members 6 (TRPM6) の発現を減少させることに起因する腎性 Mg 喪失をきたすとされる。抗上皮成長因子受容体抗体にても、腎からの Mg 喪失が生じる。

高度 Mg 欠乏は低カリウム血症、低カルシウム血症の原因ともなりうることも知っておくべきである。

利尿薬による水電解質異常

利尿薬は、高血圧や体液量過剰をきたす疾患および病態に対して、長らく使用されてきた確立した薬剤である。しかしながら、その使用においてさまざまな有害事象が認められ、QOL や患者コンプライアンスの低下のみならず、さらには疾病の罹患率や死亡率にも関係するといわれてきている。なかでも、水電解質異常は最も頻繁にみられる有害事象であるが、原因薬剤にとどまるのみならず、その一方で、他の疾患あるいは病態の発症に関してのリスク要因あるいは病因そのものになることすらある(例：低カリウム血症に伴う心室頻拍の発生)。表 7 に利尿薬に関連した水電解質異常を示す^{20~22)}。

1. 低ナトリウム血症

利尿薬に伴う低ナトリウム血症は、特に外来通院中の患者で頻繁にみられる。なかでも、ループ利尿薬と比べ、サイアザイド系利尿薬を使用中の患者では約 10 倍頻度が高く、使用開始 2 週以内に発症してくる²³⁾。これは、サイアザイドが腎皮質に存在する遠位尿細管に作用し、間質の浸

透圧勾配の形成を妨げないことによる。薬剤性低ナトリウム血症のリスク因子として、高齢、女性、低体重、減塩食および水バランスに影響を及ぼす薬剤の併用などがあげられる。また、生じた低ナトリウム血症により、転倒リスクの増加などの種々の併発症を引き起こしうる。

2. 低カリウム血症

前述の通り、利尿薬服用は薬剤性低カリウム血症の最も多い原因となっている。腎集合管主細胞における K 分泌が、最終的な K 排泄調節を行っているという点で重要であるが、その部位に到達する Na 量が多いことが K 排泄量を増加させる要因となり、炭酸脱水酵素阻害薬、浸透圧利尿薬、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬などでは低カリウム血症が生じる。次に、利尿薬によって生じる過度の体液量減少が RA 系を亢進させ、二次性アルドステロン症を惹起することとなる。さらに、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬では Mg 欠乏の引き起こし、さらに低カリウム血症を増悪させる。

3. 高カリウム血症

高カリウム血症は心室性不整脈や心停止など、死に至る危険な状態を招来するが、利尿薬のなかでは K 保持性利尿薬の用量依存性の副作用として生じる。また、入院後生じた高カリウム血症の 5~15%の原因とされる²⁴⁾。しかしながら、単に K 保持性利尿薬の投与のみではそれほど頻度は高くはないと考えられており、その患者背景に、腎機能低下、低レニン性低アルドステロン症、コントロール不良の糖尿病、高度の心機能低下、K 含有量の多い食餌、体液量減少状態、高齢者、RA 系阻害薬、β受容体遮断薬、ST 合剤ならびにカルシニューリン阻害薬などの併存、併用などのリスク因子の存在が高カリウム血症発症の重要な要因となってくる。

4. 低マグネシウム血症

糸球体で濾過された Mg の 50~70%がヘンレの太い上行脚、25~35%が近位尿細管、10%が遠位尿細管にて再吸収される。それらの部位に作用するループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬では、Mg の再吸収を阻害し、尿中排泄を増加させる結果として、低マグネシウム血症をきたすとされる。食餌からの Mg 摂取が減少していたり、アルコールを常習していたりする高齢者患者と同様に、うつ血性心不全、二次性アルドステロン症の患者に対して長期間ループ利尿薬を使用することも、低マグネシウム血症発症のリスクとなる。また、Mg は K 代謝において重要な因子であり、低カリウム血症を呈する患者の約 40%において低マグネシウム血症が存在し、低カリウム血症の再発を繰り返すこ

とがあるため、上記の利尿薬使用時は、血清 Mg 濃度のチェックも怠ってはいけない。

5. 高カルシウム血症

サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管における Ca 再吸収を促進し、尿中排泄量を 40~50%低下させるが、健康人においては、血清 Ca 濃度の上昇は軽度(0.1~0.2 mg/dL)である。そのようななかで、中等度あるいは高度の高カルシウム血症(>12 mg/dL)をきたす要因としては、不動性の高カルシウム尿症、原発性副甲状腺機能亢進症やビタミン D の使用などがあり、サイアザイド系利尿薬使用後に中等度以上の高カルシウム血症を認めた場合は、その患者背景を再度確認する必要がある。

6. 低リン血症

炭酸脱水酵素阻害薬であるアセタゾラミドが、その作用部位が近位尿細管であるため、最も P 利尿を起こすが、サイアザイド系利尿薬も P のクリアランスを増加させる。

まとめ

薬剤に起因する種々の水電解質異常ではさまざまな機序が存在するが、そのいずれにおいても、腎臓での調節障害が中心的な位置を占めている。また、薬剤性の水電解質異常を疑った場合、

- 1) 詳細な薬剤歴の聴取
- 2) 薬剤側要因として、発症機序の病態生理学的な推測
- 3) 患者側要因として、薬剤性腎障害発症リスクの把握を踏まえたうえでアプローチし、診断および治療を行っていくことが重要である(ただし、状況に応じて治療を優先すべきであることも銘記されたい)。

最後に、われわれが診療を行ううえで、ごく日常的に頻用する薬剤のなかにも、水電解質異常をきたすものは数多く存在しており、常に細心の注意を払うことが必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168.
2. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-153. Review.
3. Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypokalemia. *Curr Drug Safety* 2009; 4: 55-61.

4. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia : old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000 ; 109 : 307-314.
5. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009 ; 27 : 635-642.
6. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006 26 ; 355(17) : 1834-1836.
7. Patel AM, Goldfarb S. Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1440-1443.
8. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia : an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005 ; 118(10) : 1094-1101. Review.
9. Tejada A, Saffarian N, Uday K, Dave M. Hypophosphatemia in end stage renal disease. *Nephron* 1996 ; 73 : 674-678.
10. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab* 1990 ; 16 : 365-368.
11. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 1027-1034.
12. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia : a review. *QJM* 2010 ; 103 : 449-459. Review.
13. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1557-1561.
14. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 292-309. Review.
15. Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, Warshaw AL. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. *Chest* 1989 ; 95 (2) : 391-397. Erratum in : *Chest* 1989 ; 95(6) : 1362.
16. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005 ; 20 : 3-17. Review.
17. Shah GM, Kirschenbaum MA. Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner Electrolyte Metab* 1991 ; 17 : 58-64. Review.
18. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009 17 ; 151 : 755-756. Erratum in : *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 268.
19. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 ; 69 : 338-341.
20. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000 ; 319 : 10-24. Review.
21. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999 ; 19 : 557-568. Review.
22. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II : electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010 ; 9 : 259-273.
23. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1,000 consecutive geriatric admissions. *J R Soc Med* 1990 ; 83 : 704-708.
24. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients : causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 917-924.