

ループ利尿薬で少ない低Na血症が  
サイアザイドでなんで多いのか

# エビデンス

- 低ナトリウム血症の入院患者のうち、**30–40%がサイアザイド系利尿薬の使用者**であった。

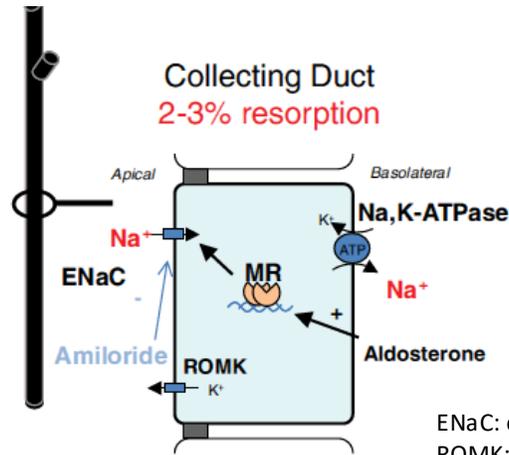
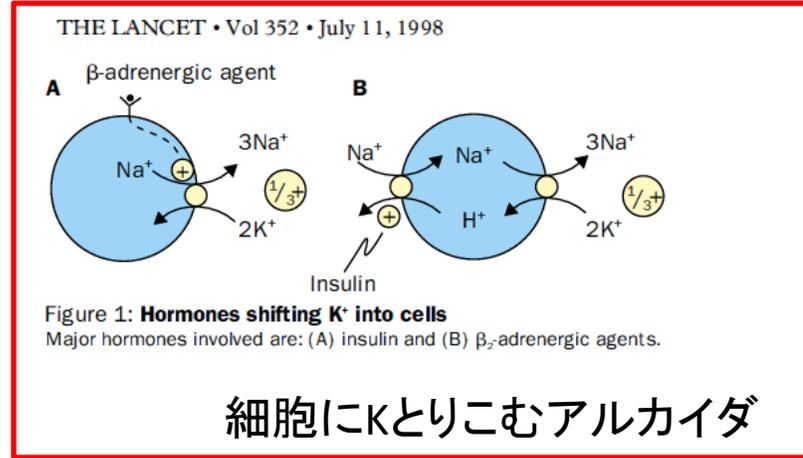
*Hyponatremia in the general medical population. QJM. 2006;99(8):505–511.*

- サイアザイドは「典型的な薬剤性低Na血症の原因」と明記。  
**ループ利尿薬による単独発症は非常に稀**と記述。

*Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. Am J Kidney Dis. 2021;77(5):770–781.*

- 「低K血症は割と簡単！」①inの低下
- ②outputの増加
- ③distributionの問題

問題: 腎臓におけるKの調節はどこでどのように行われるのか？  
利尿薬を使い、Naを体外に排泄すると低K血症を起こすが、  
(ARB使用時に)塩分制限をすると逆に高K血症になるのはなぜか？



尿細管を通して、腎の集合管に到達するNaと交換にKは排泄される

RAS阻害でアルドステロン作用がブロックされるとENaCの生成は減る(Naの再吸収が落ちている)  
その状況で塩分制限なんぞされたら、集合管にNaが来ません→K排泄障害→高K血症  
利尿薬の使用→もっと上流の尿細管でNaの再吸収阻害→集合管に届くNaは増える→Naは集合管で再吸収→K排泄亢進→低K血症

ENaC: epithelial sodium channel  
ROMK: renal outer medulla potassium channel

問題: 低K血症を生じている原発性アルドステロン症患者で、高Na血症がおきていないのはなぜか？  
→浸透圧を決定しているのは大部分がNa濃度。わずかにNaが動くと浸透圧は大きく変化する  
→代償に(口喝中枢が働き、飲水行動にでることと、)AVPの分泌が低下し、集合管での自由水排泄がとまり、血液の希釈がおきる。

「Naの異常がわかりにくいのは、腎における自由水の出入りにより、浸透圧を補正しようとするメカニズムがあるから」→しかし逆にいうと低Na血症という電解質異常は水の飲み過ぎ(水中毒)を除けば、自由水排泄障害と割り切るとわかりよい

・Naバランスの異常ではなく、水分バランスの異常

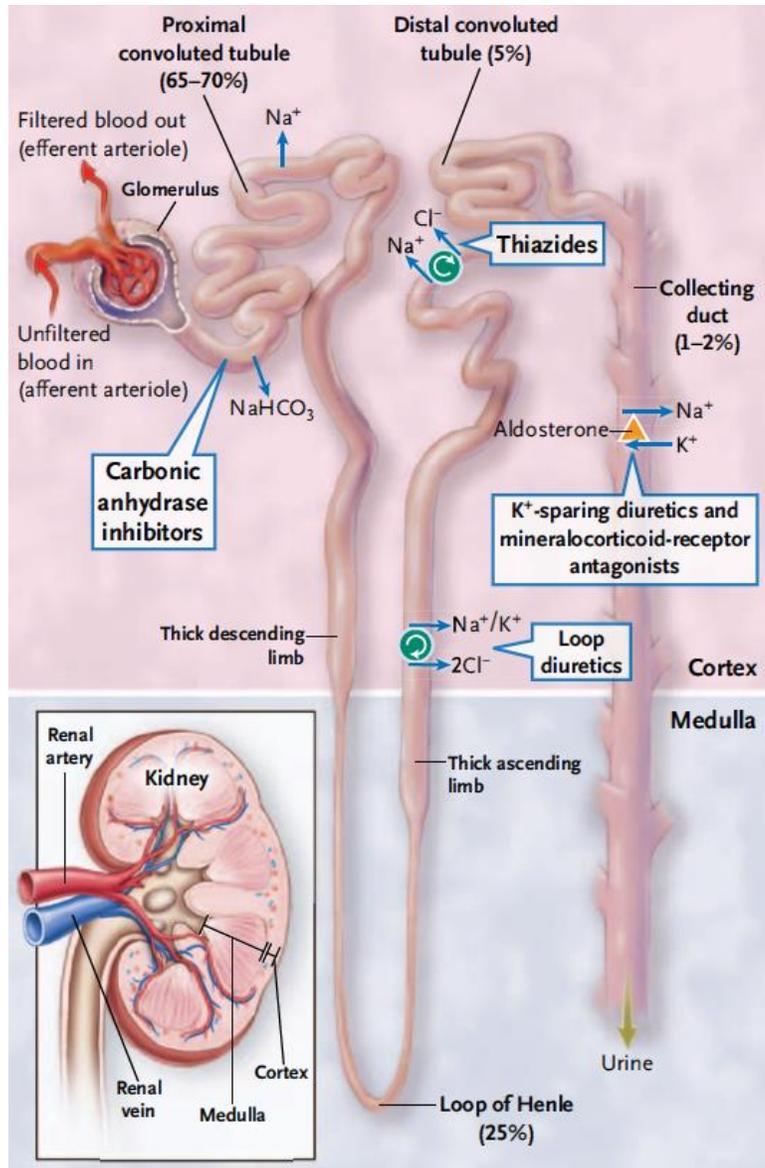
# なぜ低Na血症は、低K血症より難しいのか？

# 1. 低Na血症がわかるための、腎臓の知識②

Use of Diuretics in Patients with Hypertension

N Engl J Med 2009;361:2153-64.

濾過されたNaの99%は再吸収される(我々は海から陸に上がってきた)



これは覚えましょう(利尿薬の作用部位)

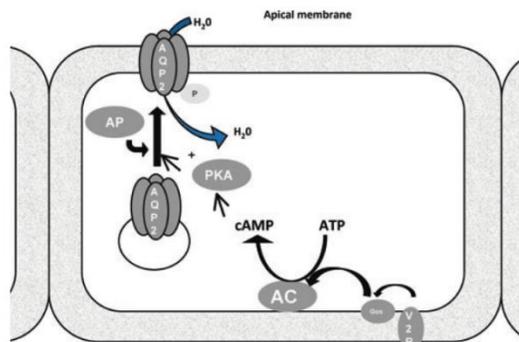
ループ利尿薬の作用部位: ヘンレループの太い上行脚のNKCC2

サイアザイドの作用部位: 遠位尿細管NCC

アルドステロン受容体拮抗薬: 集合管でのあらたなENaC合成を阻害

AVPはどこに作用し、なぜ効くのか？

集合管のV2R(vasopressin 2 receptor)に作用し、AQP2を膜に挿入する働き  
→水の再吸収



中枢性尿崩症: AVPが来ない  
腎性尿崩症: AVPが働かない、またはAQP2がちゃんと膜に行かない

フィズリン・サムスカはここをブロック

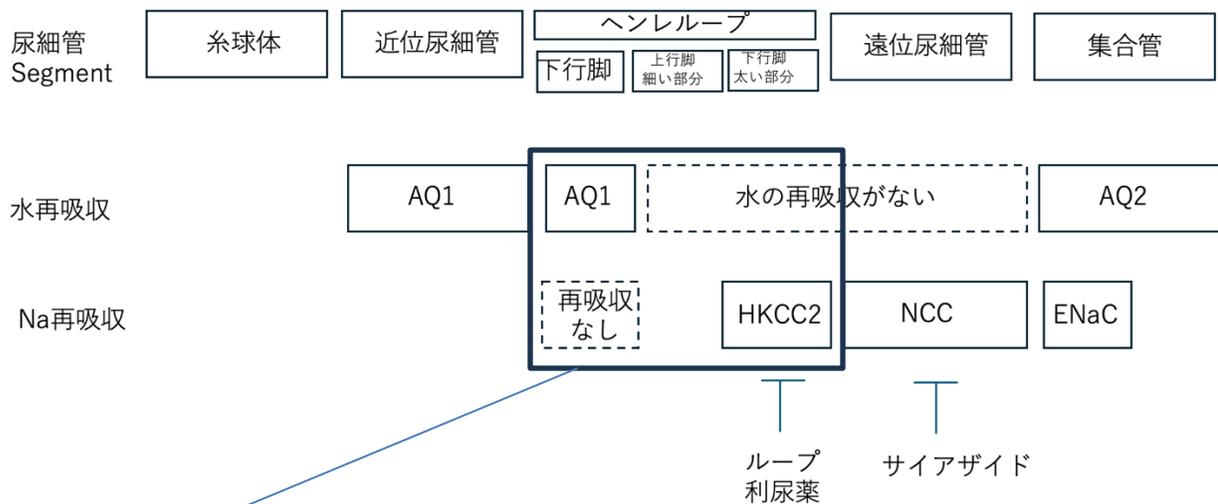
ところでヘンレループの太いとか、  
細いとかってなんやねん！  
何のために、髄質まで(びよーん  
と)尿細管があるのか？

実はループの作用するヘンレの  
太い上向脚やサイアザイドの効く  
遠位尿細管は、Naは再吸収する  
けど水は再吸収しない部位です。

利尿薬の効く部位で水が  
再吸収されるのと違う！

自由水の排泄障害はどんな時に起きるのか？

この絵がまあまあ重要 (勉強会でのメモより)



**超ウルトラ簡単低Na血症を来す原因**

①GFRが低下して、尿細管に尿が流れないとき

②集合管におけるADH作用が亢進しているとき

①は例えば腎不全、肝硬変や心不全の溢水、ネフローゼなどのとき (血管内脱水)

②は

1) ADHに非浸透圧刺激 (低浸透圧にもかかわらず、ADHの分泌が減らない状態)

例えば、痛み、循環血漿量の低下 (血管内脱水) 薬剤、SIADHなど

2) ADHの反応性の亢進: コルチゾール不足、甲状腺ホルモン不足

あなたは対向流増幅系という言葉を知っているか？  
髄質を通っている間に尿は濃縮される

**おまけ**  
**原発性アルドステロン症でなぜ多尿になるのか？**

アルドステロン作用増強→Na再吸収、K排泄亢進→飲水亢進・AVP分泌亢進→自由水排泄減少→正Na血症

ということで、本来は尿量は減ってもよさそうである。  
しかし低K血症が持続するとacquired nephrogenic diabetes insipidusを来す  
→そのため低K血症があれば、多尿を来しても良い

- 後天性の腎性尿崩症の原因
- 1番はリチウム
- それ以外に
- Bilateral ureteral obstruction**
- hypercalcemic**
- Hypokalemia**
- a low protein diet..**

**Nephrogenic Diabetes Insipidus**

Jeff M. Sands, MD, and Daniel G. Bichet, MD  
*Ann Intern Med.* 2006;144:186-194.

# 対交流増幅系 (countercurrent multiplier)

とっても分かりやすいYoutube動画がありました

<https://www.youtube.com/watch?v=M9nUsn4pu4I>

- 腎臓のヘンレ係蹄 (Henle's loop) において、尿を濃縮するための仕組み (水を効率よく再吸収する仕組み)

1. \*\*下行脚 (descending limb) \*\*は :

- 水に対しては透過性があるが、 $\text{Na}^+$ や $\text{Cl}^-$ などの電解質には不透過。
- 髄質へ水が引き出され、尿が濃縮される。

2. \*\*上行脚 (ascending limb) \*\*は :

- 電解質 ( $\text{Na}^+$ や $\text{Cl}^-$ ) を能動的に再吸収するが、水には不透過。
- $\text{Na}^+$ ・ $\text{Cl}^-$ が髄質に移動し、間質の浸透圧を高める (= 髄質高張環境を作る)。

- ループ利尿薬 (例: フロセミド) は、この**上行脚の $\text{Na}^+$ 再吸収を阻害**することで、対交流増幅系を破綻させ、尿の希釈と利尿をもたらします。
- 一方、サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管に作用するため、対交流増幅系そのものには直接影響を与えません。

# 話をまとめると

サイアザイド: Naの再吸収を抑制する(尿中への排泄促進)が、  
水の再吸収には影響しない  
(水は自由に再吸収される) → 希釈性低Na血症

「尿の希釈(=尿中への水分排泄)を阻害し。水中毒的低Na血症を誘導」

ループ利尿薬: Naの再吸収は抑制するが、加えて対交流増幅  
系が破綻し、水の再吸収が落ちる → 低Na血症が起  
きにくい

「尿の濃縮を阻害(=水分排泄障害)するため、低Na血症になりにくい」