

腎臓の生理：ネフロンにおける電解質と水の動き

腎臓の最小単位をネフロン (nephron) と言う。
腎小体と尿細管に分けられる。腎小体では濾過、尿細管では再吸収を行う
注意！再吸収とは血管（体内）に戻ること

1. 腎小体中の糸球体：濾過

限外濾過だから、水溶性の物質しか排泄されない
糸球体濾過量 GFR (glomerular filtration rate) : イヌリンで測定。
イヌリンは自由に濾過され、再吸収されない。代謝も受けない
120~130 ml/分、腎血流量の1割。1日では180リットルも濾過
しかし1日の尿量は1.5 L。よって、99%以上が再吸収されていることがわかる
合理的な仕組み：大掃除を考えよ

2. 尿細管の構成と機能＝再吸収

基本的な考え方：Naイオンと水は一緒に動く＝Na再吸収阻害＝利尿
近位尿細管＝全体の70~80%が再吸収、尿細管側は刷子縁といい、絨毛多い
Henleループ＝下降脚で水、上行脚でNaの再吸収
遠位尿細管＝Na再吸収、それと代償的にK分泌
集合管＝アルドステロンでNa再吸収、バソプレッシンで水の再吸収
さまざまなトランスポーター分子があり、近年分子クローニングされている
尿細管細胞の管腔側膜にあるものと、側底膜にあるものは異なる
利尿薬は再吸収を阻害するものが多い
糸球体濾過を増やすより、再吸収を抑制するほうが効率的
近位尿細管で阻害しても、以降の過程で代償され、あまり効かない

利尿薬

プリント①：作用点，プリント⑧：種類

臨床適用

高血圧（長期間服用）と浮腫（緊急～短期間）
浮腫：組織に水とナトリウムが過剰
うっ血性心不全、腎不全（ネフローゼ＝タンパク尿）、肝硬変（腹水症）
心不全では血流量の低下が血漿濾過量の低下を招くのが原因
腎不全や肝硬変では、蛋白尿により血漿浸透圧の低下が原因

(1) 浸透圧利尿薬

マンニトール、イソソルビド、グリセリン
輸液中に入れて点滴で持続適用、脳卒中でよく使われる
2つの薬理作用
血漿が高浸透圧になり、組織から貯留水分を血液中に移行
糸球体で濾過されるが再吸収されないで、尿の浸透圧が高まり利尿効果

(2) 炭酸脱水素酵素阻害薬

アセタゾラミド
近位尿細管で等浸透圧性にNa、水、重炭酸、グルコース、アミノ酸が再吸収
近位尿細管で働く機序はプリント①
重炭酸ナトリウムが排泄されアルカリ尿に、血液はアシドーシス
遠位尿細管でのK分泌が増加し、低カリウム血症が激しい
普通の利尿薬としては用いない
適応は緑内障（眼圧上昇）、メニエール病（内耳水腫）

(3) サイアザイド系利尿薬 thiazides

ーチアジド（クロロチアジド、ヒドロクロロチアジドなど）、メトラゾン
炭酸脱水素酵素の研究から産まれた。歴史古い。第一選択薬
遠位尿細管の近位部でNa、Clの再吸収を抑制。プリント④⑥
作用が緩和、耐性になりづらい、安い、安全
K分泌を増大させる。低カリウム血症
低カリウム血症はジギタリス中毒を招く
高血糖、高脂血症、痛風も注意
他の薬物を服用している場合は、その排泄が一般的に早くなる
服薬指導としてK摂取を勧める（バナナ、サツマイモ、里いも、メロンなど果実）

(4) ループ利尿薬 (high-ceiling 利尿薬)

作用点がヘンレループ（の上行脚）であることから名付けられる
ループ下降脚では水が再吸収され、一旦は高張に
上行部では、Na-K-2Cl 共輸送によってナトリウムが再吸収され、低張になる
この Na-K-2Cl 共輸送系を阻害する→プリント③
副作用：聴力障害（ストレプトマイシン注意）、腎不全（NSAID との併用注意）
フロセミド flosemide（ラシックス）早い強力、やせ薬、ドーピング
緊急（無尿、肝性昏睡）の場合は静注も行われる

エタクリン酸 ethacrynic acid

短時間作用

(5) カリウム保持性

作用点：集合管，プリント⑤

主細胞と間在細胞からなる

スピロノラクトン spironolactone（抗アルドステロン剤）

アルドステロンによる調節（副腎皮質の鉱質コルチコイド）
アルドステロンは Na-K 交換輸送を促進する（蛋白合成を盛んに）
Na再吸収↑、K排泄促進
スピロノラクトンはこれに拮抗
ステロイド性副作用：女性化乳房
トリアムテレンtriamterene：遠位尿細管でのK分泌とNa再吸収を阻害
アミロライド感受性Naチャンネルの阻害
副作用：頭痛、めまい、悪心、消化器症状
一般的にはチアジド系の補助薬として用いられる
副作用：高カリウム血症
高カリウム血症は致命的な不整脈を招く

その他、腎臓への血流を増やす薬物は弱い利尿作用を示す
キサンチン誘導体（テオフィリン）
サイクリックAMP上昇→腎血管の拡張による
余談：集合管では浸透圧性に水のみが再吸収
バソプレッシン（下垂体後葉ホルモン、ADH）集合管での水の再吸収↑
ADHは典型的な神経ホルモン：視索上核と室傍核で産生
V2レセプターを介して作用する
アルコールはADH分泌を抑制：お酒を飲むとおしっこ近くなるのはこれ
夜尿症はこのADHの日内周期が形成されていないことによる
ストレスがおねしょを引き起こすのも中枢の関与があるから
尿崩症は分泌不全

排尿障害治療薬

排尿障害

アメリカで1200～1500万人、日本でも推定500万人。
その1割弱しか治療を受けていない。
本人、介護者にとってQOLを下げるが、医療分野では軽視
NIHは老人痴呆、骨粗鬆症とともに特別重要疾患に指定。
排尿障害は尿失禁と排尿困難。老人にきわめて多発する→プリント①

排尿の生理

泌尿器系の構造
自律神経：蓄尿と排尿は膀胱の神経二重支配 →プリント②
解剖：膀胱平滑筋と尿道括約筋 →プリント③
排尿中枢（橋 pons 排尿中枢、大脳皮質前頭葉排尿運動中枢）

蓄尿と排尿のスイッチ

膀胱にセンサーがあり、神経を介して上に情報を伝える
自律神経による膀胱の二重支配（教科書103ページ）
交感神経は下腹神経 膀胱はβ2で弛緩、尿道はα1で収縮（蓄尿）
副交感神経は骨盤神経 本当は節前線維が長い m2, 3で収縮（排尿）
随意筋による排尿コントロール
運動神経ニコチンレセプターは外尿道括約筋を収縮

尿失禁、頻尿

腹圧性尿失禁：多産婦などの場合、骨盤基底筋の脆弱化
くしゃみ、運動、咳などで少量が漏れる
出産0回で4%程度→3回以上では34%が感じる
手術で完治する
切迫性尿失禁：老年性ともいわれる
大脳の排尿中枢の障害 → 中枢からの抑制の不足（運動性）
膀胱の知覚過敏（知覚性）
前立腺肥大症による膀胱内圧の上昇

頻尿

残尿があるための頻尿（膀胱収縮不十分、尿道弛緩不十分）
ことに前立腺肥大の場合
膀胱の知覚過敏の場合
多尿の場合、心因性の場合もある

尿失禁、頻尿治療薬

オキシブチニン→プリント⑤

平滑筋弛緩作用（Kチャンネル開口）を有する抗コリン剤
副作用は口渇、瞳孔散大、残尿、便秘、緑内障禁忌

フラボキサート（頻尿にのみ適用）：平滑筋弛緩薬→プリント⑥

腹圧性失禁に、α1刺激薬のエフェドリン、ミドドリン

副作用：血圧上昇

α1レセプターが4種類あることが判ってきたので、選択的薬剤の可能性がある

排尿困難

前立腺肥大：アンドロゲン（男性ホルモン）依存性組織→プリント⑦、⑧
老人男性の20%，前立腺切除術

BPH (benign prostatic hypertrophy) はほとんどに発生
増殖機序は不明、機械的閉塞により排尿が困難に。前立腺癌とは無関係

アンドロゲンの作用 →プリント⑨

テストステロンTは細胞に取り込まれ、5α還元酵素によってジヒドロTに

核のジヒドロTレセプターに作用して細胞増殖
 $\alpha 1$ レセプターが前立腺を収縮，排尿困難を悪化

治療薬
抗アンドロゲン（抗テストステロン）剤
クロルマジノン→プリント⑩

$\alpha 1$ ブロッカー
プラゾシンも使われた
タムスロシン（山之内，半年で9億）
 $\alpha 1B < \alpha 1C$ に38倍選択的
徐放性製剤→プリント⑩

余談：話題のバイアグラ（sildenafil）
PDE5（cGMP選択的）の阻害薬，当初は冠動脈拡張薬として設計
心不全のPDE3より1000倍以上の選択性
PDE6が網膜にあり，選択性10倍なので，副作用として色覚障害

フィナステリド（プロペシア）
T5 α 還元酵素阻害薬 飲んで効くハゲの薬としてアメリカで認可