

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本医師会雑誌（2004.10）132巻8号:S240～243.

【心臓病の外来診療】
循環器薬の使い方
利尿薬

平山智也, 菊池健次郎

利尿薬

平山智也／菊池健次郎

薬剤の概説

利尿薬は、高血圧、心不全などの循環器疾患の治療に不可欠の薬剤として頻用されている。主に、腎臓の尿細管に作用し、ナトリウム(Na)と水の再吸収を抑制し、Na・水利尿作用を介して、循環血漿量・細胞外液量および心臓の前負荷を減少させ、肺うっ血・浮腫の軽減と降圧効果を発揮する。利尿薬は、ほかの併用降圧薬の降圧効果を増強するが、糖・脂質代謝、電解質代謝への副作用もあり、長期使用に際しては、この点に十分留意すべきである。

作用機序

利尿薬は、作用機序の相違から、サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、カリウム(K)・マグネシウム(Mg)保持性利尿薬に分類される。

●サイアザイド系利尿薬

経口投与された本剤は近位尿細管細胞から管腔内に分泌され、遠位尿細管腔側膜に存在する $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ 共輸送担体を阻害することにより、 Na^+ と Cl^- の再吸収を抑制する。

●ループ利尿薬

本剤は血中でアルブミンと結合し、近位尿細管細胞に取り込まれ、同部より管腔内に分泌され、管腔側からヘンレ係蹄上行脚の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送担体を阻害することにより、 Na^+ の再吸収を抑制する。低アルブミン血症

を伴う場合に、本剤の静脈内投与を行う際には本剤とアルブミンを混ぜ結合させた上で静脈投与すると有効性が高まるとされている。

●K・Mg 保持性利尿薬

①皮質部集合管のアルドステロン受容体に競合的に結合し、アルドステロンによるNa再吸収を抑制する抗アルドステロン薬と、②皮質部集合管の管腔側膜上に存在する上皮性 Na^+ チャンネルを特異的に阻害する薬剤がある。

禁忌・副作用

●禁忌・副作用

■脱水、血液濃縮状態

経口摂取不良、下痢・嘔吐、発熱、過度の発汗、体重減少などを伴う状況での本剤の服用は、脱水、血液濃縮状態を助長し、低血圧、臓器血流量の減少や血栓症を誘発する。

■電解質異常

サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管においてNaと水の再吸収を抑制し、Na・水利尿作用を発揮する。その結果、同部位より遠位側へのNaCl供給量の増加、および循環血漿量減少を介するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAA)と好感神経系の活性増大が生じる。RAA系の活性亢進は循環血漿量の減少、RAA系・交感神経系の活性増大は腎血流量(RBF)を減少、糸球体濾過値(GFR)/RBF比(Filtration fraction; FF)を高め、これら血行動態の変化は近位尿細管での Na^+ 再吸収、 HCO_3^- 再産生の増加をもたらす。遠位尿細管および皮質部集合管からの $\text{K}^+\text{-Mg}^+$ 、

表1 日本で臨床使用可能な利尿薬

| 一般名 | 商品名 | 剤型・容量 | 用法・用量 |
|-------------------------|----------|----------------------------|---|
| サイアザイド系 | | | |
| トリクロルメチアジド | フルイトラン | 錠 2 mg | 1日 2-8 mg, 分1-2 |
| ヒドロクロロチアジド | ダイクロトライド | 錠 25 mg 散 10% | 1回 25-100 mg 1日 1-2回 |
| ベンチルヒドロクロロチアジド | ベハイド | 錠 4 mg 散 1% | 初期 1回 4-8 mg 1日 2回 維持 週 2-3回間欠投与 |
| サイアザイド類似 | | | |
| インダパミド | ナトリックス | 錠 1, 2 mg | 1日 1回 2 mg |
| トリパミド | ノルモナル | 錠 15 mg | 1日 15-30 mg, 分1-2 |
| メチ克蘭 | アレステン | 錠 150 mg | 1回 150 mg 1日 1-2回 |
| クロータリドン | ハイクロトン | 錠 50 mg | 1日または2日に1回 50-200 mg |
| メフルシド | バイカロン | 錠 25 mg | 1日 25-50 mg, 分1-2 |
| カルシウム保持性利尿薬(経口薬) | | | |
| スピロラクトン | アルダクトン A | 錠 25, 50 mg 細粒 100 mg/g | 1日 50-100 mg, 分2 |
| トリアムテレン | トリテレン | カプセル 50 mg | 1日 90-200 mg, 分2-3 |
| カルシウム保持性利尿薬(注射薬) | | | |
| カンレノ酸カリウム | ノルダクトン | 注 100, 200 mg | 1回 100-200 mgを1日 1-2回, フドウ糖注射液, 生理食塩水, または注射用蒸留水 10-20 ml に溶解してゆっくり静注 |
| ループ利尿薬 | | | |
| フロセミド | ラシックス | 錠 20, 40 mg 細粒 4% | 1日 10-120 mg, 分1-3 |
| | | 注 20, 100 mg | |
| | オイテンシン | 錠 40 mg | 1日 20-80 mg, 分1-2 |
| ピレタニド | アレリックス | 錠 3, 6 mg 注 6 mg | 1日 3-6 mg, 分1-2 |
| アゾセミド | ダイアート | 錠 30, 60 mg | 1日 30-60 mg, 分1-2 |
| トラセミド | ルブラック | 錠 4, 8 mg | 1日 4-8 mg, 分1-2 |

H⁺の尿中排泄を促進させ、K・Mg 欠乏、低K, Mg 血症、加えて近位尿細管でのNa再吸収増加と連動したHCO₃⁻再産生の亢進、および遠位部尿細管でのH⁺分泌増大、代謝性アルカローシスを惹起する。近位尿細管でのCa再吸収は増加するので、ループ利尿薬とは異なり低Ca血症は来しにくく、むしろ高Ca血症を呈することがある。ループ利尿薬は、ヘンレループの太い上行脚における管腔と間質に存在する約10 mVの電位差を消失させることにより、Ca, Mgの排泄を高め、Ca・Mg欠乏、低Ca, 低Mg血症を来しうる。また、ヘンレループの太い上行脚のNa⁺-K⁺-

2Cl⁻共輸送担体の阻害による強力なNa⁺-K⁺-2Cl⁻排泄増大を介して、低Na, 低K, 低Cl血症を誘発する。K・Mg保持性利尿薬は、これら2剤とは逆にアルドステロン作用と拮抗するため、高K, 高Mg血症を来しうる。腎機能低下例での使用時には特に注意が必要である。

腎機能

サイアザイド系利尿薬は、GFR 50 ml/分以下、特に30 ml/分以下ではその利尿効果は期待しがたく、逆にGFR低下を助長するので注意を要する。ヘンレ上行脚が輸入および輸出細動脈の間に接する部位であるマクラ・デン

サでの Na^+Cl^- (特に Cl^-) 輸送の変動が糸球体輸入細動脈の収縮・弛緩を調節する、いわゆる尿細管(tubulo)-糸球体(glomerular)フィードバック(TGフィードバック)機構が存在する。ループ利尿薬はこれを減弱させることから、循環血漿量が正常-軽度減少の範囲内であれば本剤により GFR も増加(輸入細動脈拡張)するので、腎機能障害例にも使用しやすい。しかし、脱水状態では、輸入・輸出細動脈はともに収縮しており、本剤による輸入細動脈収縮のさらなる増大による腎機能(GFR)が低下することがあり注意が必要である。

■尿酸、脂質、糖代謝異常

利尿薬の投与による循環血漿量の減少は、近位尿細管直部、ヘンレ係蹄下行脚における尿酸の再吸収亢進・分泌低下をもたらし、高尿酸血症を惹起する。また、循環血漿量の減少を介する交感神経活性の増大、K、Mg 欠乏は、インスリン抵抗性増大や耐糖能異常、脂肪代謝異常を引き起こすことが知られている。本剤投与後に、これらの変動を注意深く観察することが重要となる。

■酸塩基平衡異常

電解質異常の項で述べたように、利尿薬の大量投与などによる脱水、循環血漿量の減少、低 K・低 Mg 血症と関連して代謝性アルカローシスを来しうる。

■聴力障害

ループ利尿薬を急速に大量静脈内投与すると可逆的ではあるが、聴力障害の出現をみることがある。

■女性化乳房、月経不順

K・Mg 保持性利尿薬のスピロラク톤は、性ステロイドホルモン類似の化学構造を有しているので、本剤の内分泌系の副作用として、男性では女性化乳房、陰萎を、女性では月経不順などが認められる。エプレレノン

(日本未発売)ではこれらの副作用は比較的少ないと報告されており、その有用性が期待されている。

●相互作用

■利尿薬の相互作用

ループ利尿薬を大量投与しても十分な利尿効果が得られない場合がある。これはループ利尿薬によりヘンレ係蹄での Na 吸収が抑制されると、ヘンレ係蹄より後の遠位尿細管、集合管への Na 到達量が増加し、この部位での Na 再吸収量が増加すること、循環血漿量、腎血漿流量減少に伴う近位尿細管での Na・水再吸収が亢進すること、による。このようなときに、遠位尿細管に作用するサイアザイド系利尿薬や集合管に作用するスピロラク톤などを併用すると、利尿効果の増大が得られる。殊にループ利尿薬と K・Mg 保持性利尿薬の併用は、低 K、低 Mg 血症の発症を予防し、致死性不整脈による突然死の発症予防に寄与しうると考えられる。

■ACE 阻害薬、ARB との相互作用

心不全においては、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系が亢進する結果、末梢血管の収縮や循環血漿量の増加を来す。ACE 阻害薬、ARB は、RAA 系を阻害し、末梢血管抵抗(心臓の後負荷)の低下と静脈還流量(前負荷)の低減を介して心拍出量増加、肺うっ血軽減に寄与する。利尿薬の大量併用により、循環血漿量が高度に減少すると、心拍出量の減少、過度の血圧低下を生じることがあり、留意すべきである。

疾患別処方例

●慢性心不全

うっ血性心不全においては、心拍出量の低下、細胞外液量・体内 Na 量の増加と RAA 系、

交感神経系の活性亢進，末梢血管抵抗の増大が主病態であるので，心不全の治療にはジギタリス，ループ利尿薬，ACE 阻害薬，ARB(日本では保険未適応)，最近ではβ遮断薬(カルベジロール)の有用性が実証され用いられている。重症心不全を対象とした最近の大規模臨床試験(RALES, EPHEBUS)において，これらの基本的治療薬に加えて，抗アルドステロン薬であるスピロノラクトン，エプレレノン(日本未発売)の追加投与が心不全の予後改善に有用であることが明示され，推奨されている。

特に，エプレレノンはアルドステロンの作用をより選択的に阻害することによって，RAA系抑制により有用であると期待されている。ACE 阻害薬エナラプリルと比較した第3相臨床試験の結果から，糖尿病を伴う高血圧患者の蛋白尿，左心室重量の改善が報告

(色字は利尿薬)

処方例1(洞調律例)

(単独，2剤併用，または3剤併用)

トラスセミド(ループ利尿薬+抗アルドステロン薬)

1日1回4-8mg 朝食後 経口

カンデサルタン(ARB)

1日1回2-12mg 朝食後 経口

エナラプリル(ACE 阻害薬)

1日1回2.5-5mg 朝食後 経口

処方例2(頻脈性心房細動例)

(単独，2剤併用，3剤併用，または4剤併用)

スピロノラクトン

1日25-50mg，分1-2 食後 経口

ジゴキシシン

1日1回0.125-0.25mg 朝食後 経口

カンデサルタン

1日1回2-12mg 朝食後 経口

エナラプリル

1日1回2.5-5mg 朝食後 経口

処方例3(拡張型心筋症，虚血性心疾患例)

1)と2)を併用する。適宜，3)または4)，3)と4)両方に加える

1)フロセミド(ループ利尿薬)

1日20-120mg，分1-3 食後 経口

2)カルベジロール(αβ遮断薬)

1日1回1.25-5mg 朝食後 経口

3)カンデサルタン

1日1回2-8mg 朝食後 経口

4)エナラプリル

1日1回2.5-5mg 朝食後 経口

されている。それによると，尿蛋白の減少率はエプレレノン群62%，エナラプリル群45%，併用群74%であり，左心室重量の減少度はエプレレノン群14.5g，エナラプリル群19.7g，併用群27.2gといずれも有用と思われる。しかし，副作用としての高K血症(6.0mEq/l以上)は，エプレレノン群で10.9%と報告されており，ほかの抗アルドステロン薬と同様に高K血症の出現は十分留意する必要がある。

●本態性高血圧

利尿薬は代謝性の副作用を低減させるため少量投与が勧められ，その単独投与で140/90mmHg未満，という降圧目標の達成は困難なことが多く，ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬のいずれかの併用が勧められる。降圧薬として利尿薬を用いる場合は最小用量の1/4-1/2程度にとどめる。

処方例 1)の単独，または1)に2)，3)のいずれかを併用

1)トリククロロメチアジド(サイアザイド剤)

1日1回0.5mg(1/4錠)-1mg(1/2錠) 朝食後 経口

2)ロサルタン

1日1回25-100mg 朝食後 経口

3)カンデサルタン

1日1回2-12mg 朝食後 経口