

# AMCoR

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

呼吸 (1985.05) 4巻5号:552～558.

強心薬、利尿薬

飛世 克之, 小野寺 壮吉

## 強心薬, 利尿薬

飛世 克之 小野寺 壮吉

飛世 克之 小野寺 壮吉: 強心薬, 利尿薬, 呼吸 4(5): 552—558, 1985

**要旨** ジギタリスの作用として最初に注目されたのはその利尿作用であり, 強心利尿薬という呼称のゆえんである。今日, 心血管作働薬や利尿薬の開発の進展, さらには各種循環補助装置の著しい進歩に伴って, 心不全の治療にも大きな変遷がみられるが, その基本は依然として強心薬と利尿薬である。即ち, 陽性変力作用を主とする強心薬と, 主として腎に作用する利尿薬の個別の病態に応じた最も有効な組み合わせである。本稿では, 日常頻用される強心薬, 利尿薬についてその概説を試みた。

**キーワード:** ジギタリス カテコールアミン 陽性変力作用物質 利尿薬 うっ血性心不全

## はじめに

近年, 心不全の病態解明の進展とともに, その治療法にも大きな進歩がみられ, 従来の強心薬, 利尿薬に加えて血管拡張薬の導入がはかられるようになった<sup>1)</sup>。ここでは, うっ血性心不全の治療薬の主流を占める, 強心薬 cardiotonics と利尿薬 diuretics について概説する。

強心薬としては, 歴史の古い強心配糖体およびカテコールアミンが挙げられる。これらは心筋に対し陽性変力作用 positive inotropic action を持つ薬物であり, さらにキサンチン誘導体やグルカゴンが挙げられ, 心筋代謝改善薬までこれに含まれることもある。一方, 近年の利尿薬の開発は目覚しく, 特に利尿降圧薬として広く用いられるようになってからは, 臨床で最も頻用される薬物の1つとなった。今日, 利尿薬についての論文は強心薬に関するものよりはるかに多く目に触れる。

うっ血性心不全に対する治療は, 患者の状態が NYHA 重症度分類 II 度以上になって, 症状が出現してきた段階で開始するのが普通である。その場合の指針としては, Smith

Cardiotonics and diuretics

旭川医科大学第1内科

Katsuyuki Tobise and Sokichi Onodera

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078-11, Japan

ら(1984)<sup>2)</sup>による慢性心不全に対する重症度に応じた治療指針がある(図1)。

## I. 強心薬

## 1. 強心配糖体(ジギタリス剤)

強心配糖体は, 種々の原因による心不全や不整脈の治療に広く使用される。強心配糖体は主にジギタリス葉などの植物体内に存在する。心筋に選択的に作用して, その酸素消費量をあまり増加させることなく収縮力を増強して心効率を高める。1785年英国の医師 William Withering の報告以来, ジギタリスは主に心不全の治療薬として約200年の歴史を持つ。

## 1) 構造

ジギタリス葉などに含まれる強心性物質は1個または数個の糖を有する配糖体(glycoside)で, 糖を除いたものをゲニン(genin)と呼ぶ。基本構造は図2の通りで, ステロイド核のC<sub>17</sub>の位置に5員環または6員環の不飽和ラクトン環を持ち, さらにC<sub>3</sub>にOH基を有しここに1個以上の6炭糖がエステル結合している<sup>3)</sup>。ジギタリスの極性(polarity)は主としてステロイド核についているOH基の数によって決まる。

OH基の少ないものは極性は小さく, 脂溶性で腸粘膜のリポイド膜透過性が高く吸収は良好である。また作用は遅

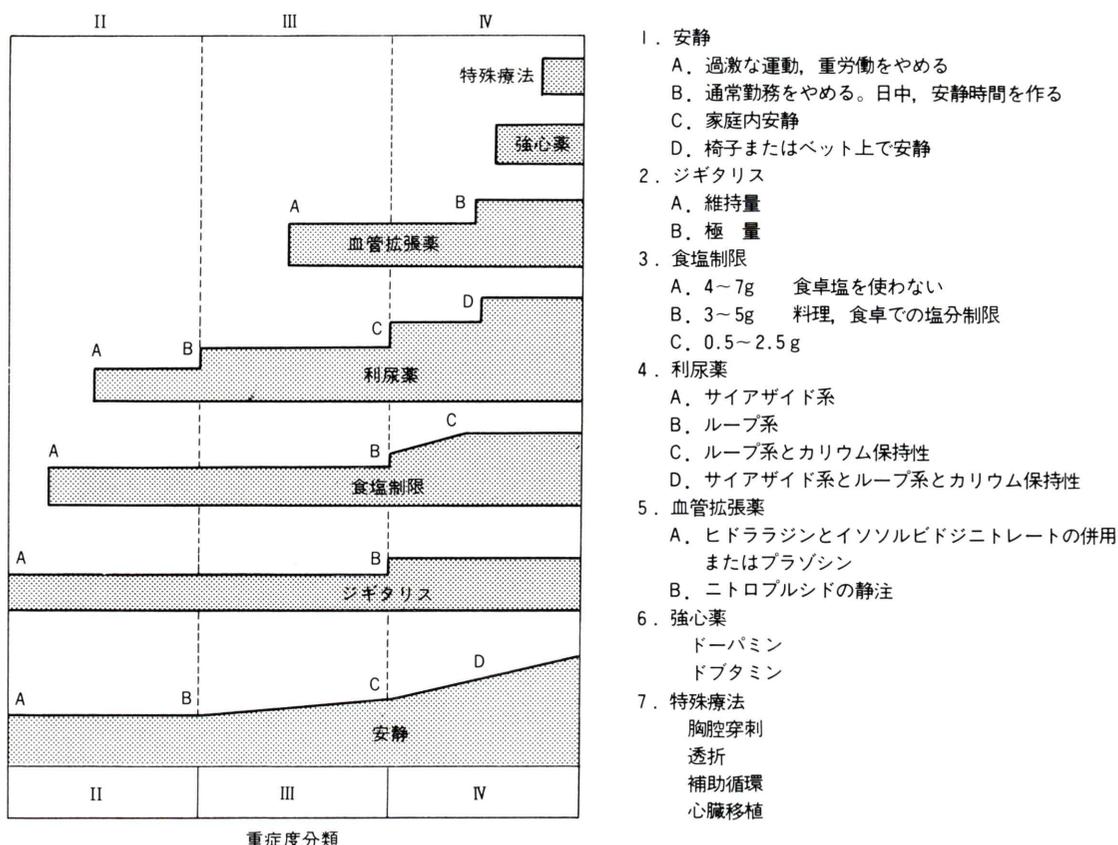


図1 うっ血性心不全の治療計画

(Smith TW, et al<sup>2)</sup>. Cardiovascular Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Sanders, 1984 より引用)

効性で、生物学的半減期も長く排泄も遅い(ジゴキシンはOH基がC<sub>14</sub>に1個であり、ジゴキシンはC<sub>12</sub>とC<sub>14</sub>に2個、ウワバインは5個のOH基を持つ)。

2) 薬動力学上の特徴と使用量

主要なジギタリス製剤の一般名とその薬動力学上の特徴を表1に示した<sup>3)4)</sup>。速効性のあるウワバインは、静注で急速に効果が発現するが、中毒を起し易いので、現在あまり用いられない。経口不能例や緊急度の高い例には、デスラノシドやジゴキシンの静注が用いられる。経口剤として最も使用されているのはジゴキシンとそのメチル化物で、吸収率が改善されたといわれるメチルジゴキシンである。ジゴキシンの吸収は60~85%であるが、メチルジゴキシンは100%と考えられている。ジゴキシンの体内動態をみると、生物学的半減期は36時間、腸肝循環6.8%、排泄は1日に腎より30%、消化管より3%である。ジゴキシンより排泄が速いことが中毒時に有利であり、多用される理由でもある。メチルジゴキシンも吸収後は血中で大部分ジゴキシンの型で存在し、体内動態もジゴキシンと同様に考えてよい。ジゴキシンの吸収は100%、作用発現は遅く

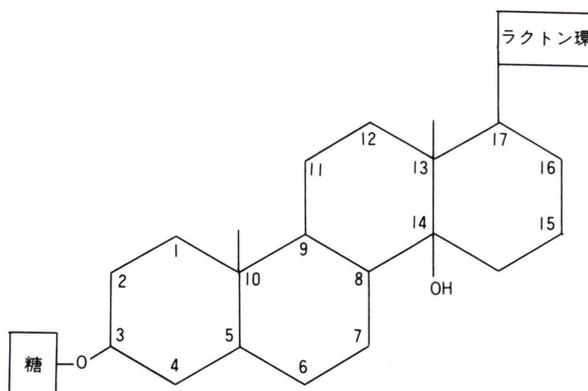


図2 強心配糖体の一般構造式 (佐藤友英<sup>3)</sup>. うっ血性心不全, 内科MOOK No. 15, 金原出版, 1981より一部改変して引用)

生物学的半減期は4~6日と長い。排泄も1日に腎より16%、消化管より2%であり、血中より消失するのに2~3週間もかかる。腸肝循環26%、血漿蛋白結合率90~97%がその理由と考えられている。ジゴキシンは主に肝

表1 主要なジギタリス剤の薬動力学上の特徴と使用量

| ジギタリスの種類                     | 投与方法                            | 作用発現時間 (分) | 最大効果発現 (時間)    | 生物学的半減期 (時間) | 消化管からの吸収率 (%) | 腸肝循環 (%)   | 血漿蛋白結合率 (%) | 主な排泄経路   | 排泄率 (24時間) (%) | 平均飽和量 (mg)          | 維持量 (mg)               |
|------------------------------|---------------------------------|------------|----------------|--------------|---------------|------------|-------------|----------|----------------|---------------------|------------------------|
| 速効性<br>ウワバイン<br>(Ouabain)    | 静注                              | 3~10       | 0.5~2          | 21           | —             | ?<br>2~8   | なし          | 腎<br>消化管 | 40             | 0.3~0.5             | 0.075                  |
| 比較的速効性                       | プロシラリジン A<br>(Proscillaridin A) | 経口<br>静注   | 30<br>10~20    | 3~5<br>0.5   | 24            | 10~40<br>— | ?<br>?      | 腎        | 50             | 2.0<br>0.75         | 0.5<br>0.25            |
|                              | デスラノシド<br>(Deslanoside)         | 静注         | 10~30          | 1~2          | 33            | —          | なし          | 腎        | 48<br>(48時間)   | 0.8                 | 0.1~0.4                |
|                              | ラナトサイド C<br>(Lanatoside C)      | 経口         | ?              | 3~5          | 33            | 10~40      | ?           | 腎        | 47.5<br>(48時間) | 6.0                 | 1.0                    |
|                              | メチルジゴキシン<br>(Metyldigoxin)      | 経口         | 5~20           | ?            | 20~24         | 約100       | ?           | 腎        | 22             | 0.6~1.8             | 0.15                   |
|                              | ジゴキシン<br>(Digoxin)              | 経口<br>静注   | 30~60<br>15~30 | 3~6<br>1.5~5 | 36            | 60~85<br>— | 6.8         | 腎        | 33             | 0.5~1.0<br>0.75~1.0 | 0.125~0.5<br>0.125~0.5 |
| 遅効性<br>ジギトキシン<br>(Digitoxin) | 経口                              | 60~240     | 5~10           | 96~144       | 90~100        | 26         | 90~97       | 肝<br>腎   | 18             | 0.7~1.2             | 0.1                    |

(佐藤友英<sup>3)</sup>. うっ血性心不全, 内科 MOOK No. 15, 金原出版, 1981より一部改変して引用)

表2 ジギタリス剤の適応と禁忌

|  |
|--|
| I. 適 応   |
| 1. 弁膜症, 高血圧, 冠動脈疾患, 先天性心疾患, 特発性心筋症などによるうっ血性心不全 |
| 2. 上室性頻拍型不整脈<br>心房細動, 心房粗動, 発作性上室性頻拍症          |
| II. 禁 忌  |
| 1. ジギタリス中毒                                     |
| 2. 肥大型閉塞性心筋症                                   |
| 3. WPW症候群に伴う頻脈発作(心房細動・粗動)でQRS幅の広いもの            |
| III. 適応はないかまたは効果不定のもの                          |
| 1. 収縮性心膜炎                                      |
| 2. 急性心筋炎                                       |
| 3. 僧帽弁狭窄症(洞性調律の場合)                             |
| 4. 肺性心   |
| 5. 過動性状態 hyperkinetic state                    |
| 6. 急性糸球体腎炎                                     |
| 7. 閉塞を伴う心臓腫瘍                                   |
| 8. 貧血, 甲状腺機能亢進症, 脚気                            |
| IV. 論争中で未解決なもの                                 |
| 1. 急性心筋梗塞                                      |
| 2. 術前の子防的ジギタリス投与                               |
| 3. 無症状性の心疾患に対する子防的投与                           |

(佐藤友英<sup>6)</sup>. 肺と心 30: 1983より引用)

で代謝されるため, 肝障害時には使いにくい。排泄が遅いため, いったん中毒を起こすと回復しにくく不利ではあるが, 維持療法に用いられる薬である。経口剤としてのラナトサイド C やプロシラリジン A は以前は多用されていた

が, その吸収率の悪さと不安定さから現在使われなくなってきた。

### 3) 作用機序

ジギタリスの主な作用は心筋収縮力の増強と迷走神経刺激である。心筋収縮力増強作用のメカニズムは, 心筋細胞膜の  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase を抑制して, 細胞外から細胞内への  $\text{Na}^+$  と  $\text{Ca}^{++}$  の流入と細胞外への  $\text{K}^+$  の流出を促進し, これにより細胞内  $\text{Na}^+$  と  $\text{Ca}^{++}$  の濃度を高めて, 収縮力を増強するという説が一般的である (Akeru-Brody 1978)<sup>5)</sup>。

血行力学的には, 不全心にジギタリスを投与すると, 上昇している心室拡張終期圧 (VEDP) は低下し, 心機能曲線は図3のように左上方へ偏位する。さらに心不全による VEDP の上昇で拡張していた心室はジギタリスで正常化し, 収縮期張力 ( $T=R \cdot P$ ) は半径 (R) の減少に伴ってむしろ減少するため, 心収縮力が増強しても心筋酸素消費量はそれほど多くならない。一方, ジギタリスには迷走神経刺激による心拍数減少作用と房室伝導抑制作用とがある。大量のジギタリスでは, 伝導速度の遅延, 著明な不応期短縮, 自動能の亢進が起こり, これらの作用はアトロピンで阻害されず, ジギタリスの直接作用とされている。表2にジギタリス剤の適応と禁忌をまとめておく<sup>6)</sup>。

### 4) 中 毒

ジギタリス治療の難しさは, 代謝や作用機序から適応および使用法に十分注意しても, 中毒の可能性があり, その出現を予測しにくい点にある。即ち, 中毒は単にジギタリスの投与量(血中濃度)によって決まるものではなく, 心筋

細胞側の感受性によっても大きく影響される。中毒症状としては、食欲不振があり、早期に生じ長く続く。悪心、嘔吐も伴うことがある。また、ジギタリス自体の作用から派生するジギタリス不整脈もよく知られている。中毒量のジギタリスは、容易に房室ブロックを起こし、自働能の亢進は房室結節リズムになる。表3に種々のジギタリス中毒をまとめた<sup>9)</sup>。現在ではラジオイムノアッセイによる血中濃度測定が可能であるが、中毒例と非中毒例との間にオーバーラップする報告が多く、中毒か否かの判定は難しい。中毒時には投薬を中止し、低K血症があればK剤を投与する。なお、抗ジゴキシン抗体による免疫学的治療で中和する試みもある。

2. カテコールアミン類

種々の原因によるショックやうっ血性心不全を伴った低拍出症候群に対して、ノルエピネフリン(NE)、イソプロテレノール(ISP), ドーパミン(DA)およびドブタミン(DOB)が用いられる。一般に心不全時には、その代償機構として内因性交感神経系は賦活される。即ち、血中カテコールアミンは心不全の重症度が増すに従って増加するが、心筋内カテコールアミンは低下する<sup>7)</sup>。これらのカテコールアミンはいずれも心臓のβ<sub>1</sub>受容体を刺激し、adenyl cyclaseを活性化し cyclic AMPを増やして陽性変力作用を表し、心機能曲線を左上方へ偏位させる。また、β<sub>1</sub>作用はさらに心拍数や心筋酸素消費量を増加させ催不整脈性も合わせ持つ(表4)。

心不全の治療に適する理想的カテコールアミンの条件としては、①β<sub>1</sub>選択性が高く、末梢血管に及ぼす作用が軽度である、②頻脈や不整脈の発生が少ない、③心筋酸素消費量を増加させないことが挙げられる。さらに Braunwald

表3 ジギタリスの中毒症状

|         |                        |
|---------|------------------------|
| I. 心外性  |                        |
| 1.      | 消化器症状：食欲不振、悪心、嘔吐       |
| 2.      | 神経症状：頭痛、疲労感、不眠、抑うつ     |
| 3.      | 眼症状：黄視、暗点、小視症、大視症      |
| II. 心臓性 |                        |
| 1.      | 心室性期外収縮<br>特に2段脈および多源性 |
| 2.      | 第1度房室ブロック              |
| 3.      | 房室接合部性頻拍               |
| 4.      | 第2度房室ブロック              |
| 5.      | 房室解離                   |
| 6.      | 房室接合部性調律               |
| 7.      | PAT with block         |
| 8.      | 心室性頻拍                  |

(佐藤友英<sup>9)</sup>。肺と心 30：1983より一部改変して引用)

ら(1984)<sup>9)</sup>は強心薬として12の条件を挙げ、詳細にその問題点を列挙している。これらの条件を完全に満たすカテコールアミンはないが、DAとDOBはこの条件にやや近いと考えられる。両者とも従来のカテコールアミンに比べ、末梢血管作用や陽性変時作用は少なく、著しい陽性変力作用を有するという特徴を持つ。DAとDOBを比較すると、投与量を増やし高濃度になるほど末梢血管に対してDAではα<sub>1</sub>作用が、DOBではβ<sub>2</sub>作用が優勢となる<sup>9)</sup>。陽性変力作用はDAでは部分的に内因性NEの遊離も関与するが、DOBでは直接心筋に働く。低濃度のDAは選択的腎血管拡張による利尿作用も持つ。さらに、これらの薬剤はいずれも経静脈的に使用しなければ効果はなく、近年種々のβ<sub>1</sub>受容体刺激剤で経口可能なprealterol, butopamine, H 80/62, TA-064や主に気管支拡張剤として開発された

表4 カテコールアミンの作用

|                              | 作用部位                   |     |       |                    |                    |            |
|------------------------------|------------------------|-----|-------|--------------------|--------------------|------------|
|                              | β <sub>1</sub> 受容体(心臓) |     |       | α <sub>1</sub> 受容体 | β <sub>2</sub> 受容体 | ドーパミン受容体   |
|                              | 心収縮力                   | 心拍数 | 催不整脈性 | (末梢血管収縮)           | (末梢血管拡張)           | (選択的腎血管拡張) |
| ノルエピネフリン<br>(Norepinephrine) | +++                    | +   | +++   | +++                | -                  | -          |
| エピネフリン<br>(Epinephrine)      | +++                    | ++  | +++   | +++                | ++                 | -          |
| イソプロテレノール<br>(Isoproterenol) | +++                    | +++ | +++   | -                  | +++                | -          |
| ドーパミン<br>(Dopamine)          | +++                    | ++  | ++    | +++                | +                  | ++         |
| ドブタミン<br>(Dobutamine)        | +++                    | +   | +     | +                  | ++                 | -          |

(Sonnenblick EH, et al<sup>10)</sup>. Congestive Heart Failure, Current Research and Clinical Application, Grune & Stratton, 1982より一部改変して引用)

表 5 陽性変力作用物質とその作用機序

|                      |  |
|----------------------|--|
| 強心配糖体(ジギタリス剤)        | Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPaseの抑制                        |
| カテコールアミン             |  |
| (経静脈) Norepinephrine | β <sub>1</sub> 刺激による<br>cyclic AMPの増加                            |
| Epinephrine          |  |
| Isoproterenol        |  |
| Dopamine             |  |
| Dobutamine           |  |
| (経口) Prenalterol     | β <sub>1</sub> 刺激  |
| Butopamine           |  |
| H 80/62              |  |
| Pirbuterol           | β <sub>2</sub> & (?) β <sub>1</sub> 刺激                           |
| Salbutamol           |  |
| キサンチン誘導体             |  |
| Theophylline         | Phosphodiesteraseの抑制による cyclic AMPの増加と Ca <sup>++</sup> の細胞内流入増加 |
| Caffeine             |  |
| グルカゴン                | cyclic AMPの増加  |
| 新たな強心薬               |  |
| Amrinone             | Ca <sup>++</sup> の細胞内流入増加と                                       |
| RMI 82, 249          | Phosphodiesteraseの抑制   |
| TA-064               | β <sub>1</sub> 刺激  |

(Sonnenblick EH, *et al*<sup>10)</sup>. Congestive Heart Failure, Current Research and Clinical Application, Grune & Stratton, 1982より一部改変して引用)

β<sub>2</sub>受容体刺激剤の pirbuterol, salbutamol などがうっ血性心不全に有効との報告もみられる。さらに、強心配糖体でもなくカテコールアミン作用とも関係がなく、強心作用と血管拡張作用を合わせ持つ amrinone も注目されて

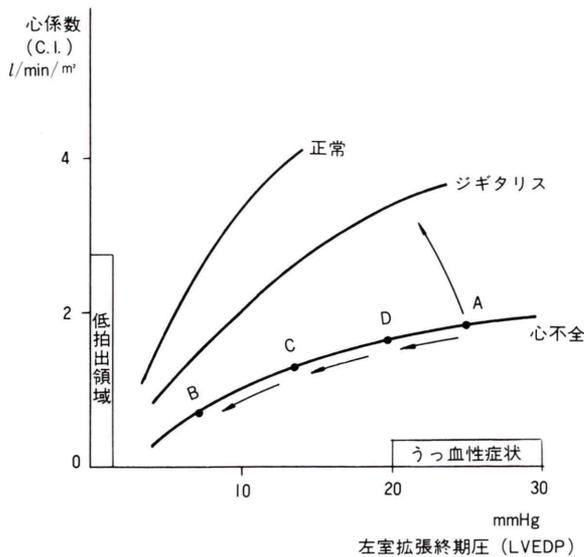


図 3 心拍出量と左室拡張終期圧との関係(心機能曲線の変形)  
A: 心不全曲線上の 1 点  
(Smith TW, *et al*<sup>2)</sup>. Cardiovascular Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, 1984より一部改変して引用)

いる(表 5)<sup>10)</sup>。

### 3. キサンチン誘導体

カフェイン、テオフィリン、テオプロミンに代表される。かつて心不全や冠動脈疾患に試用されたが、強心薬としては歴史的な意義しかないように思われる。今日その適応は主として呼吸器疾患(気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患など)に限られている。日常頻用されるものはアミノフィリンである。これらの薬物は心血管系に複雑な影響を与える。常用量で冠動脈を拡張するが、心仕事量を増し心筋酸素消費量を増す点でありあまり好ましくない。心拍出量も増すが、同じ理由で利点は少ない。腎血管拡張により腎血流量は増し糸球体濾過値が上昇して尿量は増える。肺疾患における肺血管抵抗減少作用は右室後負荷増に対して好影響を与える。

## II. 利尿薬

利尿薬は腎に作用して Na<sup>+</sup> と水の尿中排泄を増加させる薬物で、尿細管利尿薬ともいわれる。心不全では、静脈圧の上昇と有効循環血漿量の減少が起き、さらに交感神経系の緊張亢進も加わってレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が賦活される。それにより腎血管の攣縮と腎血流量の減少が起き、単位ネフロンあたりの糸球体濾過量は下がり、アルドステロン分泌の増加により尿細管における Na<sup>+</sup> と水の再吸収を増す代償機構が働く。最終的には尿量は減少し、循環血漿量は増える。図 1 にあるように心不全の治療指針では、過剰な食塩摂取をやめさせて、それでも心不全の改善のないときはじめて利尿薬の投与を開始している。Guyton (1973)<sup>11)</sup>によると、心不全になるに従い尿量を減らし、循環血漿量(静脈還流)を増やして、心拍出量を保つ代償機構が働く。しかし、その状態では心房圧の上昇を招き浮腫および心不全症状を誘発する。利尿薬は細胞外液を減じて組織や臓器の浮腫をとり、増加している循環血漿量を減少させて心臓の負担を軽減する。図 3 には心機能曲線上の利尿薬の効果を示している<sup>2)</sup>。A → D → C → B と移動して正常範囲に戻るが、心拍出量はやや減少傾向となる。従って、利尿薬はあくまでも対症療法である。しかし、利尿による大量の体液の排出は、代謝を改善し、心容積は減少して、心機能曲線も左上方へ偏位させる可能性もある。利尿薬は近位から遠位尿細管のいずれかの部分に作用して Na<sup>+</sup> および水の再吸収を抑制する。表 6 に主な尿細管利尿薬の種類と特徴を示した<sup>2)12)13)</sup>。

表6 主要な利尿薬の特徴と使用量<sup>2)12)13)</sup>

| 分類              | 薬 剤                                   | 投与法 | 作用発現時間<br>(時間) | 最大効果発現<br>(時間) | 効果持続時間<br>(時間) | 作用部位  |        |     |                   | 炭酸脱水酵素阻害 | 常用量<br>(mg) |           |
|-----------------|---------------------------------------|-----|----------------|----------------|----------------|-------|--------|-----|-------------------|----------|-------------|-----------|
|                 |                                       |     |                |                |                | 近位尿細管 | ヘレン上行脚 |     | 遠位尿細管<br>(Na-K交換) |          |             |           |
|                 |                                       |     |                |                |                |       | 髓質部    | 皮質部 |                   |          |             |           |
| 炭酸脱水酵素阻害薬       | アセタゾルアミド<br>(Acetazolamide)           | 経口  | 1              | 2~4            | 8              | ++    | -      | -   | ++                | ++       | 250~500     |           |
| ループ利尿薬          | フロセマイド<br>(Furosemide)                | 経口  | 1              | 1~2            | 6              | }     | +      | ++  | ++                | -        | ±           | 20~80     |
|                 | エタクリン酸<br>(Ethacrynic acid)           | 経口  | 0.1            | 0.5            | 2              |       |        |     |                   |          |             | 25~200    |
|                 | ブメタニド<br>(Bumetanide)                 | 経口  | 0.5            | 2              | 6~8            |       |        |     |                   |          |             | 1~2       |
|                 |                                       | 静注  | 0.1            | 0.5            | 2              |       |        |     |                   |          |             |           |
| サイアザイド系および類似利尿薬 | クロロサイアザイド<br>(Chlorothiazide)         | 経口  | 1              | 4              | 6~12           | }     | ±      | -   | ++                | -        | +           | 500~1,000 |
|                 | ヒドロクロロサイアザイド<br>(Hydrochlorothiazide) | 経口  | 2              | 4              | >12            |       |        |     |                   |          |             | 25~100    |
|                 | トリクロルメサイアザイド<br>(Trichlormethiazide)  | 経口  | 2              | 6              | 24             |       |        |     |                   |          |             | 2~8       |
|                 | クロルサリドン<br>(Chlorthalidone)           | 経口  | 2              | 6              | 24             |       |        |     |                   |          |             | 100~200   |
|                 | メトラゾン<br>(Metolazon)                  | 経口  | 1              | 2~4            | 24~48          |       |        |     |                   |          |             | 2.5~5     |
|                 | インタハミド<br>(Indapamide)                | 経口  | 1~2            | 2~4            | 24~48          |       |        |     |                   |          |             | 2~4       |
|                 |                                       |     |                |                |                |       |        |     |                   |          |             |           |
| K保持性利尿薬         | スピロラクタン<br>(Spironolactone)           | 経口  | 徐々<br>(4~12)   | 48~72          | 48~72          | }     | -      | -   | -                 | ++       | -           | 50~100    |
|                 | カンレノ酸カリウム<br>(Canrenoate)             | 静注  | 徐々<br>(4~12)   | 24~48          | 48~72          |       |        |     |                   |          |             | 100~400   |
|                 | トリアムテレン<br>(Triamterene)              | 経口  | 2              | 6~8            | 12~16          |       |        |     |                   |          |             | 100~200   |

### 1. 近位尿細管に作用する炭酸脱水酵素阻害薬

アセタゾルアミド(acetazolamide)がこの範疇に入り、 $H^+$ イオンの生成を阻害することにより、 $Na^+$ の再吸収を低下させて利尿効果を表す。作用は弱く、連用により代謝性アシドーシスを起こし易く、使用されることは少ない。

### 2. ヘレン上行脚の髓質部および皮質部で働くループ利尿薬

ループ利尿薬は糸球体濾過量の20%の $Na^+$ 転送を阻害し、それにより髓質の浸透圧を低下させ、集合管での抗利尿ホルモン(ADH)による水の再吸収も抑制して利尿効果を表す。量に比例した利尿効果が得られる“high-ceiling”な利尿薬で、腎機能低下例でも有効で、広く用いられている。

強力な利尿作用のため、かえって脱水、脱塩を来し低Clアルカローシス、低K血症などの副作用を招く恐れがある<sup>14)</sup>。

### 3. ヘレン上行脚の皮質部と遠位尿細管に働くサイアザイド系利尿薬

benzene disulfonamideの誘導体がbenzothiadiazineで、略してサイアザイド系利尿薬と呼ぶ。これら一群のなかに sulfonamide系利尿薬も含めて、サイアザイド類似利尿薬として扱われている<sup>15)</sup>。サイアザイドは糸球体濾過量の10%の $Na^+$ 再吸収を抑制する。本剤には量依存性利尿効果はないので、必要以上の増量は副作用を増やす。副作用として低K血症があるが、 $Na^+$ の再吸収を抑制すると、 $Na^+$ は多く遠位尿細管に達し、より多くの $Na^+-K^+$ 交換が起きるために低K血症が発生し易くなる。ほかに代謝異常(高尿酸血症、高血糖)も合併し易い。

### 4. 遠位尿細管に働くカリウム保持性利尿薬

$Na^+-K^+$ 交換を阻害して、 $Na^+$ 排泄、 $K^+$ 保持に働くが、遠位尿細管における $Na^+$ 再吸収は糸球体濾過量のわずか5%にすぎずその作用は弱い。スピロラクタン(spironolactone)のみが抗アルドステロン作用を持ち、その効果は血中アルドステロンの量に依存する。

### おわりに

うっ血性心不全の治療は、利尿薬の単独あるいはジギタリス剤との併用投与で開始される。それらの薬理作用からいって合理的な手段である。近年、血管拡張療法の導入がはかられているものの、目下適応整理段階といえる。今後新しいカテコールアミン類あるいは類似薬、また利尿薬の開発によって、さらにきめ細かい個別治療が促進されよう。

### 文 献

- 1) Sjögren A. Treatment of congestive heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol* 54(Suppl. 1) : 93-101, 1984
- 2) Smith TW, Braunwald E. The management of heart failure. In : Braunwald E, eds. Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, Philadelphia : pp503-550, 1984
- 3) 佐藤友英. ジギタリスの臨床薬理学 : 阿部正和 尾前照雄 河合忠一 安田寿一, 編. 内科 MOOK No.15 うっ血性心不全. 金原出版. 東京 : pp183-194, 1981
- 4) Doherty JE, Hall WH, Murphy ML, Beard OW. New information regarding digitalis metabolism. *Chest* 59 : 433-437, 1971
- 5) Akera T, Brody TM. The role of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase in the inotropic action of digitalis. *Pharmacol Rev* 29 : 187-220, 1978
- 6) 佐藤友英. 強心薬 1. ジギタリス類. 肺と心 30 : 235-241, 1983
- 7) Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In : Braunwald E, eds. Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, Philadelphia : pp 447-466, 1984
- 8) Braunwald E, Colucci WS. Evaluating the efficacy of new inotropic agents. *J Am Coll Cardiol* 3 : 1570-1574, 1984
- 9) 飛世克之 小野寺壯吉 羽根田俊 舟山直樹 佐々木信博 山下裕久. Dobutamineの肺循環動態に対する影響—IsoproterenolとDopamineとの比較—. 脈管学 20 : 177-184, 1980
- 10) Sonnenblick EH, Lejemtel TH. Newer inotropic agents. In : Braunwald E, Mock MB, Watson J, eds. Congestive Heart Failure, Current Research and Clinical Applications. Grune & Stratton, New York : pp291-302, 1982
- 11) Guyton AC, Jones CE, Coleman TG : Circulatory Physiology : Cardiac Output and its Regulation. WB Saunders, Philadelphia : pp 451-468, 1973
- 12) Frazier HS, Yager H. The clinical use of diuretics. *N Engl J Med* 288 : 246-249, 1973
- 13) Odland B. Site and mechanism of the action of diuretics. *Acta Pharmacol Toxicol* 54(Suppl. 1) : 5-15, 1984
- 14) 飛世克之 登坂聡 小野寺壯吉. フロセマイドの習慣的長期大量連用により低カリウム血症を伴う筋力低下をきたした1例. 代謝 20 : 1049-1056, 1983
- 15) Mudge GH. Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. In : Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan, New York : pp892-915, 1980

