

- 利尿薬は、ナトリウム利尿薬・水利尿薬・浸透圧利尿薬に分類される。さらに、ナトリウム利尿薬はその作用部位によって、ループ利尿薬・サイアザイド系利尿薬・カリウム保持性利尿薬に分類される [114章参照]。
- ループ利尿薬は、Henle 係蹄上行脚に作用する、最も強力な利尿薬である。

## 作用機序

- ループ利尿薬は、太いHenle上行脚にあるNKCC2を阻害する。NKCC2は「尿の濃縮に必須な髄質の高浸透圧を維持する機構（対向流増幅系）」で重要な役割を果たしている。
- ループ利尿薬でNKCC2を阻害すると、管腔から間質への $\text{Na}^+$ 取り込みが減り、間質浸透圧が低下して水再吸収が少なくなる。
- ループ利尿薬の代表であるフロセミドは、血中アルブミンと結合して腎血流で輸送される。近位尿細管周囲の血管に到達すると、近位尿細管にある有機アニオントランスポーターによりアルブミンからフロセミドが分離し、尿細管腔を介してHenle係蹄にあるNKCC2に到達し阻害する（[図113-1](#)）。
- このように、フロセミドは腎臓の毒素排泄と尿生成機序を利用しており、その効果は腎機能に依存しているといえる。

## ループ利尿薬の作用機序

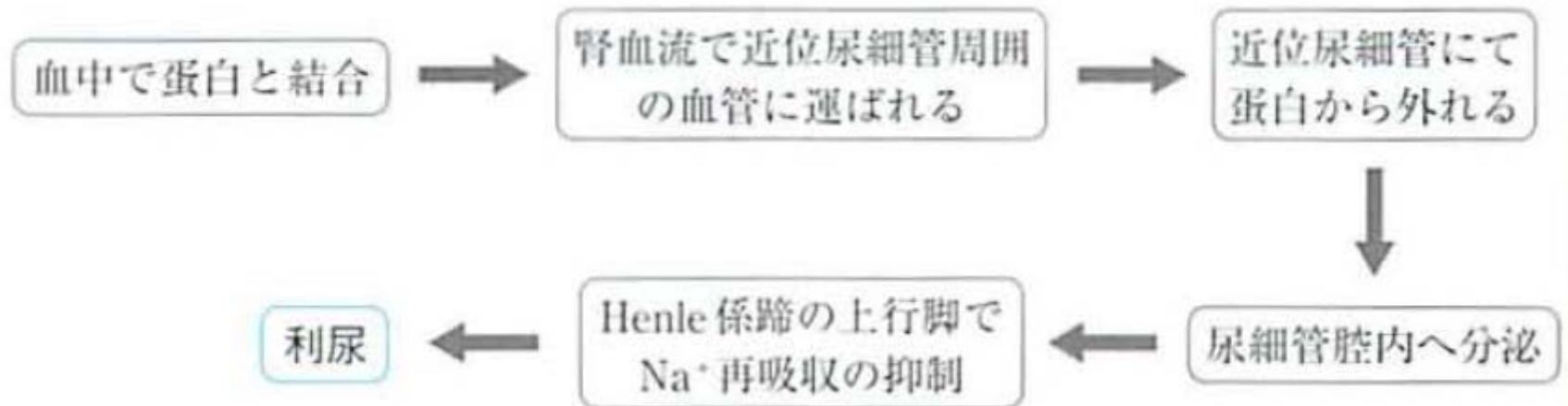


図113-1 フロセミドの効果発現の機序

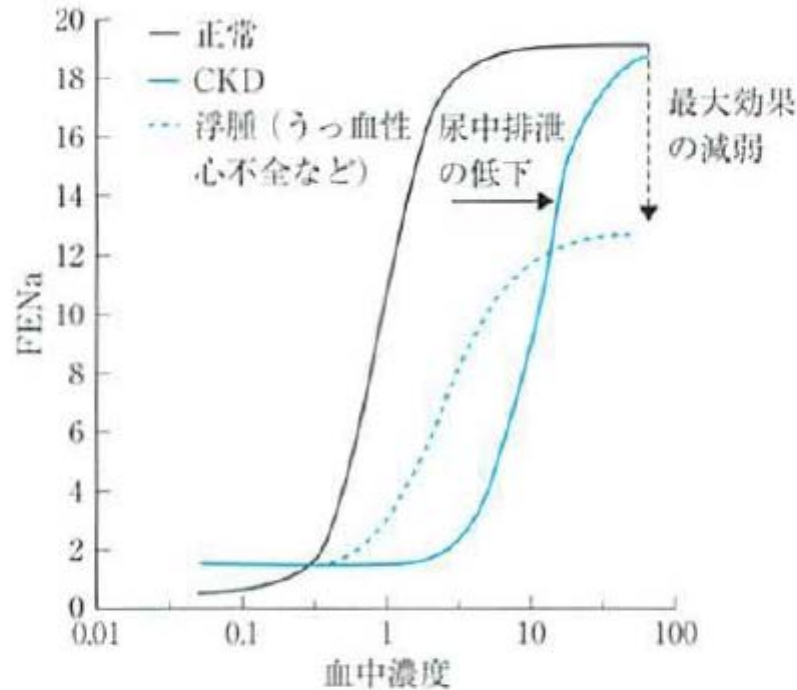


図113-2 ループ利尿薬とNa<sup>+</sup>排泄量の関係。血中濃度がある閾値を超えると、急激にNa<sup>+</sup>排泄量が増加する。尿中排泄が低下するCKDでは曲線が右にシフトする。心不全では最大効果が減弱する。(Sica DA, et al. Edema and the clinical use of diuretics. In Scott G. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases, 6th ed, 2014, Elsevier)

### どのように使うか？

- ループ利尿薬の血中濃度と利尿効果 ( $\text{Na}^+$  排泄量) との関連はS字カーブを示す。反応が得られる閾値を超えるまで増量する必要がある (図113-2)。
- 腎血流量が低下する心不全や、血中アルブミン低下をきたすネフローゼ症候群では、カーブが右にシフトし、多めの投与量が必要となる。

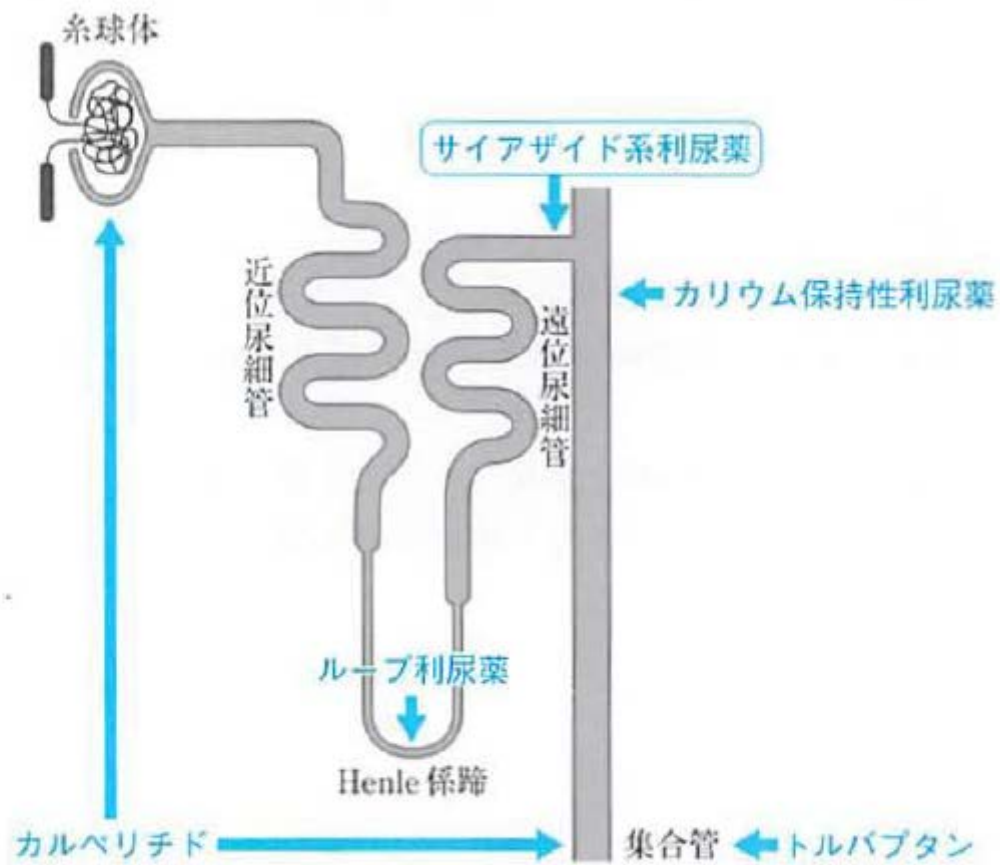


図114-1 利尿薬の作用部位

### サイアザイド系利尿薬の利尿効果と降圧効果

- サイアザイドの利尿効果はフロセミドに劣る。クレアチニンが $2\text{mg/dL}$ を超えると、ほとんど無効である。心不全の治療にサイアザイドを最初に用いることはまずない。尿量を確保するには、まずフロセミドを使い、hANPやトルバプタンを併用することが多い。図114-1に各利尿薬の作用部位を示す。
- サイアザイドは遠位尿細管で $\text{Na}^+$ の再吸収を抑制する。Henle係蹄の $\text{Na}^+$ 再吸収がネフロン全体の30%と多いのに対し、遠位尿細管の $\text{Na}^+$ 再吸収は7%しかないため、サイアザイドの利尿作用には限界がある。集合管の $\text{Na}^+$ 再吸収も全体の1~2%にとどまるが、トルバプタンは抗利尿ホルモンのバソプレシン抑制を介して水自体の排泄を促進する薬剤であり、強力な水利尿作用がある。



## サムスカについて

- トルバプタンは、腎集合管  $V_2$  受容体におけるバソプレシンの結合を選択的に抑制し、水再吸収を抑制する（水利尿薬と呼ばれる）。

### バソプレシンとは？

- 神経内分泌ホルモンの一種で、抗利尿ホルモン（ADH）とも呼ばれ、血圧低下・循環血液量減少・血清浸透圧上昇で下垂体後葉から分泌される。腎集合管におけるアクアポリン2（水チャネル）発現や間質浸透圧を増加することにより水再吸収を促進し、体液量増加と血清浸透圧低下をまねく。
- 心不全では分泌が増加する。

### トルバプタンの特徴

- トルバプタンは水再吸収を抑制するが、末梢血管抵抗は下げず、血圧低下をきたしにくい（図 115-1）。
- レニン-アンジオテンシン系やバソプレシンを亢進させずに腎血流を維持するため、腎機能低下（血清クレアチニン上昇）をきたしにくい。
- 浸透圧利尿に加えて、アクアポリン2発現抑制により直接的に水再吸収を抑えるため、利尿効果が強い。細胞内・外液に貯留した過剰な水分（自由



水)が血管内に移行するため、血管内容量の減少が少ない。

### どのように使うか？

- トルバプタン単独では、電解質の再吸収を伴わない水利尿が急激な高ナトリウム血症をまねき、口渇などの副作用を生じる。
- ナトリウム利尿薬は、電解質異常、レニン-アンジオテンシン系やバソプレシンの亢進、循環血液量減少による腎機能低下のため、利尿薬抵抗性をきたす。トルバプタンとナトリウム利尿薬の併用は、両者の問題点を相殺するため、利尿薬抵抗性の患者でも有効な利尿が期待できる。
- 急性心不全患者の低ナトリウム血症や高用量のループ利尿薬は、予後不良と関連する。ナトリウム利尿薬がすでに投与されているうっ血性心不全でのトルバプタン併用は、腎機能や血圧を保持しながらの心不全治療を可能にする。

□ トルバプタンが適した利尿薬抵抗性の病態は、

- 腎血流低下
- 低アルブミン血症、蛋白尿
- 糸球体濾過量低下
- アシドーシス
- 腸管浮腫

### 注意すること

□ 水利尿は急激な血清Na<sup>+</sup>濃度上昇をきたす。通常、トルバプタンは入院中に開始される。ベースラインの血清Na<sup>+</sup>濃度 $\geq 142$ mEq/L、血清K<sup>+</sup>濃度 $< 3.8$ mEq/L、トルバプタン投与開始量15mg/日が高ナトリウム血症発症の予測因子である。初回投与量を減量すればリスクは少なくなる。

## 結論から先に

- 外来で慢性心不全薬物療法を行う場合には、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系阻害薬や $\beta$ 遮断薬を用いた上で、うっ血症状のコントロールを目的としてループ利尿薬を使用します。
- 副作用や体液量のコントロール状態に常に注意し、用量が過剰にならないように調節します。
- RAA 系や交感神経系の活性化を軽減する観点から、長時間作用型のループ利尿薬を選択することが望まれます。
- 多量のループ利尿薬を漫然と使用し続けることは、副作用と予後を悪化させることにつながるため避けなければなりません。

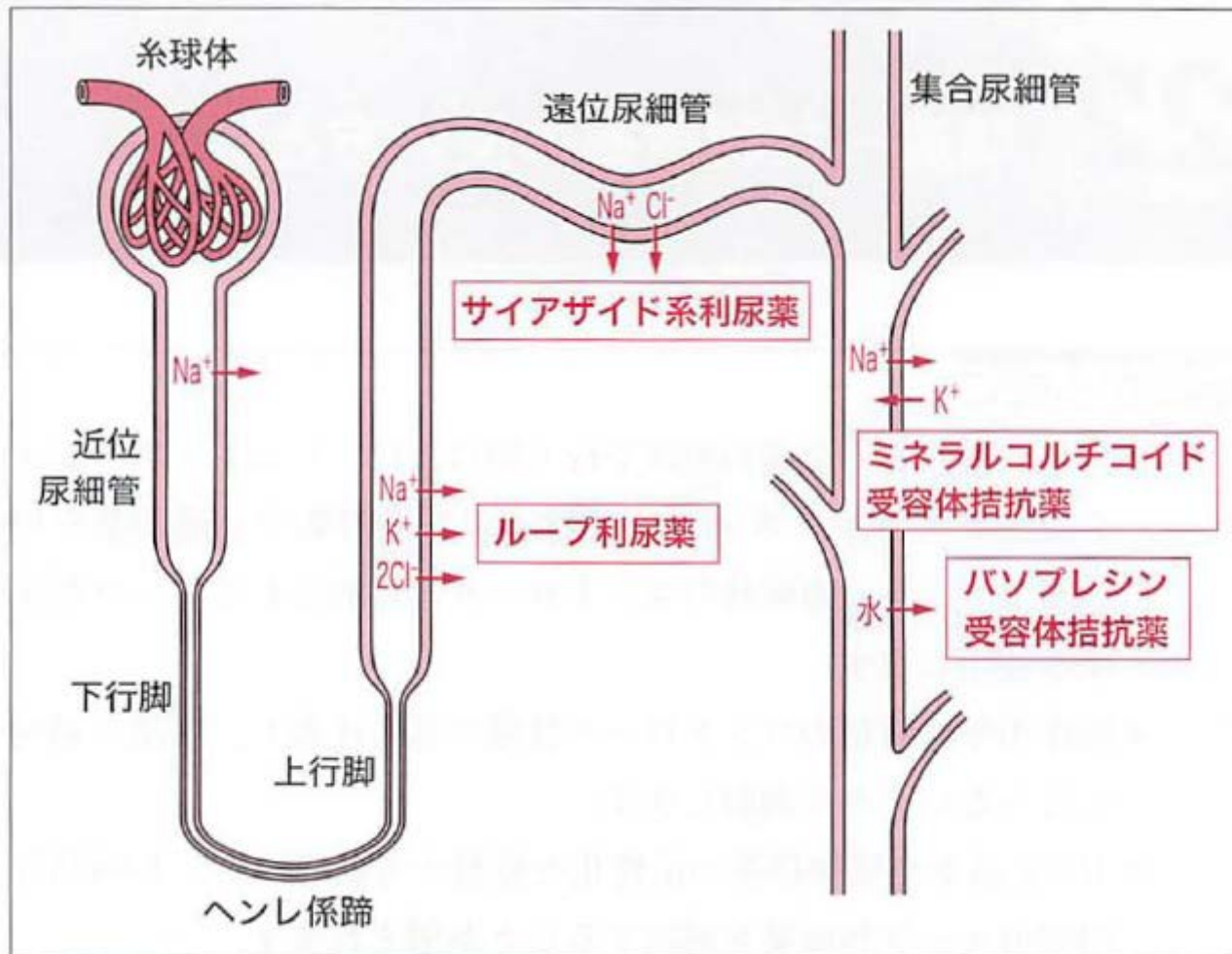


図 1 利尿薬の作用部位と機序



## 多量のループ利尿薬を漫然と使用し続けることの危険性

- しかし近年、ループ利尿薬の使用が慢性心不全の予後悪化因子であるとする報告があります<sup>3)</sup>。さらに、ループ利尿薬の使用量が多いほど予後が悪いことも示されています<sup>4)</sup>。多量のループ利尿薬を漫然と使用し続けることは危険を伴います。
- ループ利尿薬を使用する場合には、利尿薬の副作用と利尿薬抵抗性に常に注意する必要があります。
- ループ利尿薬の副作用として血管内脱水や電解質異常があり、これにより RAA 系や交感神経系の活性化や腎機能の悪化などが引き起こされます。このことが、ループ利尿薬使用による予後悪化の機序であるとされています。
- ループ利尿薬使用による電解質異常として低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症などがあります。とくに低カリウム血症をきたすと、ジギタリス中毒を誘発しやすいばかりでなく、重症心室性不整脈を誘発することもあり、重大な問題となります。
- 利尿薬の使用により過剰な体液量の減少をきたすと脱水となります。すると心拍出量は減少して組織低灌流状態となり、低血圧、腎機能増悪などを認めます。とくに高齢者では夏期など容易に脱水に陥る傾向があるため、細心の注意が必要です。
- 利尿薬抵抗性とは、同じ利尿効果を得るのに多量の利尿薬を必要とする状態のことです。利尿薬抵抗性をきたす機序は症例により異なりますが、背景となる病態を十分評価せずにループ利尿薬の投与量を増やしても、利尿は得られず無駄で害のある投薬となります。
- ループ利尿薬は腸管で吸収され、血中でアルブミンと結合して腎臓へ運ばれます。近位尿細管の有機アニオントランスポー

ターを介して尿細管腔にアルブミン非結合状態で分泌され、ヘンレ係蹄で作用します。この経路のどこが障害されても利尿薬抵抗性となります。また、ループ利尿薬の使用自体が利尿薬抵抗性に結びつきます（表1）。

## 具体的にどうするのか？ 外来で慢性心不全に利尿薬を使用するコツ

- 慢性心不全薬物療法を行う場合、RAA系や交感神経系の活性

化を抑えることが重要です。このため、まず可能な限りRAA系阻害薬や $\beta$ 遮断薬を使用します。ループ利尿薬はうっ血症状をコントロールする目的で使用します。

- ループ利尿薬を使用しなくてもうっ血症状をコントロールできる場合には、ループ利尿薬は使用しません。ループ利尿薬を使用する場合には、電解質異常や体液量のコントロール状態に常に注意して用量調節を行い、投与量が過剰にならないようにします。
- ループ利尿薬の中でも、短時間作用型のフロセミドより長時間作用型のアゾセミドやトラセミドの方がRAA系や交感神経系の活性化を軽減できると考えられています。この観点からJapanese Multicenter Evaluation of Long-versus short-acting Diuretics InCongestive heart failure (J-MELODIC)試験が行われ、アゾセミドはフロセミドに比べて有意に心不全症状悪化による入院、心血管死を抑制することが示されています<sup>5)</sup>。
- 慢性心不全の安定期にループ利尿薬を使用する場合には、長時間作用型を選択することが望めます。
- ループ利尿薬で十分な利尿が得られない場合は、血行動態や腎機能、利尿薬抵抗性などの背景となる病態を評価して投薬を調整します。
- サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管でのNa再吸収を抑制することでループ利尿薬抵抗性を改善し良好な利尿が得られる場合があり、併用を試みてもよいとされています。ただしサイアザイド系利尿薬は、ループ利尿薬以上に低ナトリウム血症、低カリウム血症などの電解質異常を生じやすいとされています。使用時には電解質異常の有無に常に注意が必要です。
- ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬はカリウム保持性利尿薬に分類されますが利尿作用は小さく、利尿薬というよりRAA系



阻害薬の一員として位置づけられます。慢性心不全に用いられループ利尿薬と併用した場合、併用による利尿効果の増強とループ利尿薬の副作用である低カリウム血症の軽減という点で有利に働きます。逆に、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬のもっとも代表的な副作用は高カリウム血症であり、とくに腎機能低下例では注意が必要です。

- バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンは、ループ利尿薬耐性例に対して追加投与するのが基本的な使い方です。症例にもよりますが、驚くほど大量の利尿が得られることがあります。一方で高ナトリウム血症に注意が必要で、原則として入院下で投与を開始します。ナトリウム排泄型利尿薬を用いても体液量をコントロールできず入退院を繰り返す症例に対し、入院から外来へ継続投与します。

## 1. アゾセミド(ダイアート®)

Yoshida らは、ラット心不全モデルにおいて、短時間作用型のフロセミドは予後を改善しないが、長時間作用型のアゾセミドは心臓の交感神経活性を低下させるとともに、予後も改善することを示した。慢性心不全患者においても、アゾセミドはフロセミドよりも血漿レニン活性や血漿ノルエピネフリン濃度が低いことや、<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィにて評価された心臓の交感神経活性が低いと報告されている。われわれが行った J-MELODIC 試験においても、アゾセミドはフロセミドに比べて有意に心不全症状の悪化による入院、心血管死を抑制し、ラットの心不全モデルと同様に、ヒトの慢性心不全患者においても長時間作用型ループ利尿薬のほうが短時間作用型ループ利尿薬よりも予後を改善させることが明らかとなった(図 1)<sup>2)</sup>。

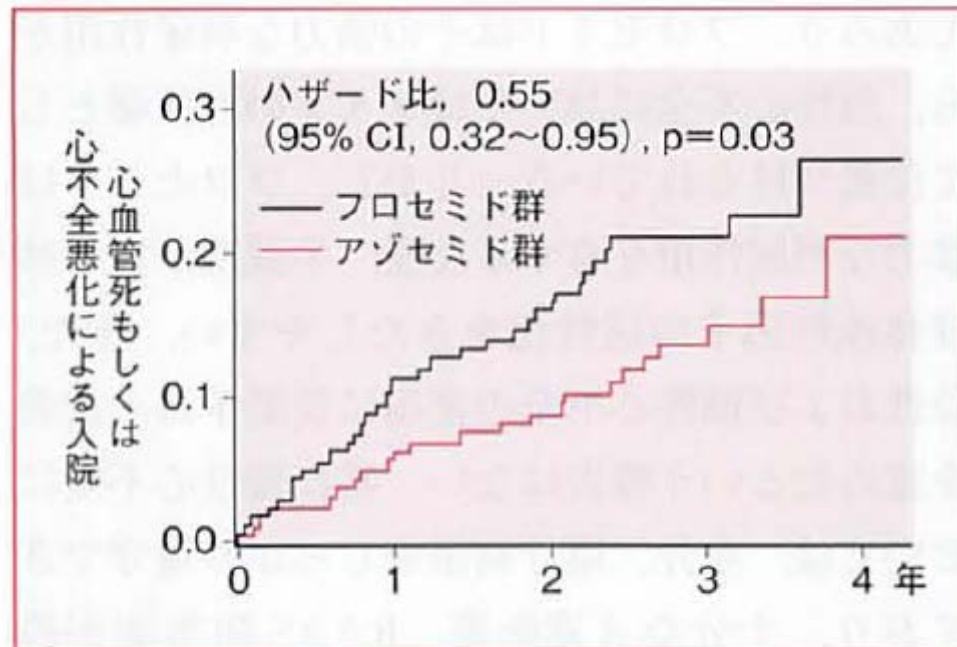


図1 J-MELODIC 試験一次エンドポイント  
一次エンドポイント(心血管死, 心不全悪化による入院)の  
発生は, アゾセミド群においてフロセミド群よりも有意に  
少なかった.

## 2. トラセミド(ルブラック®)

トラセミドは抗アルドステロン作用を有し、ほかのループ利尿薬と比して血清カリウム値を維持するだけでなく、心機能と生命予後を改善することがTORIC試験で報告されている<sup>3)</sup>。高血圧性心不全患者の心筋線維化がフロセミドと比較してトラセミドで改善したとの報告もある。生体利用率にすぐれ、右心不全による腸管浮腫を伴った症例でも安定した効果が期待できる。

以上より、利尿薬の投与が必要な慢性心不全においては作用時間の長い利尿薬を選択することが、神経体液性因子の活性化をおさえ長期予後に寄与すると考えられる。

なお、フロセミド40mgに対してアゾセミド60mg、トラセミド8mgがほぼ同価と考えられる。参考にさせていただきたい。



## サムスカについて

- 自由水排泄を促すバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が、わが国において心不全に対して保険適応となっている。
  - 重症で予後の悪い心不全は、低ナトリウム血症の合併率が高いことが知られている。
  - トルバプタンは低ナトリウム血症を合併した心不全において予後を改善させる。
- 
- 心不全に合併した低ナトリウム血症を安易に希釈性低ナトリウム血症と診断せず、さまざまな原因を考慮する必要がある。
  - トルバプタンの導入には全例入院加療が必要であり、特に高ナトリウム血症や肝障害などに注意が必要である。
  - トルバプタン投与後に尿浸透圧が低下する患者は、トルバプタンの有効例であると報告されている。
- 
- トルバプタン投与後は、得られる尿量の予測がつかず、血清ナトリウムを頻回に測定し、IN-OUT バランスを細かくモニタリングする必要がある。
  - 慢性心不全においては長期予後の観点から、長時間作用型利尿薬の使用が望ましい。