

# ナトリウム利尿薬

# 新時代の処方哲学

【著】  
杉本俊郎  
滋賀医科大学  
総合内科学講座 教授

パラダイム・シフトへの最適解

# 利尿薬の概説

利尿薬 (diuretics) は、尿量を増やす薬物の総称です。尿細管に作用して、主にNaの再吸収を抑制するNa利尿薬 (natriuretics) と、主に水の再吸収を抑制する水利尿薬 (aquaretics) に分けられます。

**Na利尿薬**：炭酸脱水酵素阻害薬、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、K保持性利尿薬、抗アルドステロン薬、SGLT2阻害薬

**水利尿薬**：V<sub>2</sub>受容体阻害薬

利尿薬は、糸球体で濾過される、もしくは尿細管の管腔内に分泌されて管腔内から作用する薬剤が一般的ですが、ホルモン受容体に作用する作用する薬剤は、尿細管の血管側から作用します。

**尿細管管腔内で作用**：ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、炭酸脱水酵素阻害薬、K保持性利尿薬

**血管側から作用**：抗アルドステロン薬、V<sub>2</sub>受容体阻害薬

利尿薬の適応は、細胞外液量が増加する、うっ血・浮腫性が生じる病態です。**細胞外液量の増加は、Na含量の増加であることから、Na利尿薬の使用は合目的**であると筆者は考えます。

利尿薬は、作用部位の下流の原尿の流れを増加させる、下流のネフロンの賦活化作用を有することも理解すべきです。

利尿薬は、その作用部位で分類されることが一般的です (図1)<sup>1)</sup>。また、腎機能、電解質代謝の与える影響を表1<sup>1)</sup>にまとめました。



## 2章 利尿薬が有効な病態

### 1 うっ血性心不全急性増悪時におけるループ利尿薬使用のコツ

うっ血性心不全急性増悪 (acute decompensated heart failure: ADHF, 急性非代償性心不全) 時にみられる肺うっ血・肺水腫は、直ちにうっ血の改善を図る病態のひとつです。よって、わが国では、より確実により早期に効果が得られるフロセミドの静脈内投与が行われています (図1)<sup>1)</sup>。

ADHF時は、経口フロセミドの腸管での吸収が遅延し血中濃度が維持しづらい (absorption-limited kinetics) ことも、静脈内投与を選択する理由となります。しかし、静脈内投与は効果の持続が短いため、1日複数回 (最低2回) の投与が原則となります。また、静脈内ループ利尿薬投与は、腎臓から血管拡張性のプロスタグランジンの産生を増加させることから、Na利尿を介さない肺うっ血改善効果も有ると言われています。

うっ血性心不全は、心拍出量の低下による有効循環血漿量の低下が病態のひとつであり、神経液性因子 (交感神経系, RAA系, AVP等) の亢進による腎尿細管のNa再吸収の増加 (sodium avidity) がみられます。よって、ループ利尿薬のPK/PDは、腎血流の低下から、用量・効果曲線は右に移行し、そして、sodium avidityから、最大反応は低下 (天井効果の減少) します (図2)<sup>1)</sup>。よって、ADHF時は、より高容量のループ利尿薬の投与 (用量・効果曲線への対応)、そして、より頻回の投与 (天井効果の減少への対応) が必要となります。

筆者は、ADHFに対して、外来の経口フロセミド量の2.5倍量を1日量として静脈内投与することが多いです。ループ利尿薬を使用していない症例では、1日40～

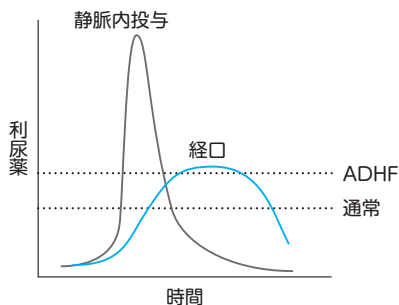


図1 フロセミドの経口投与と静脈内投与における血中濃度の推移の違い

ADHFの腸管浮腫により吸収が遅延し、経口フロセミドの吸収時間>代謝時間となることにより血中濃度が維持されづらくなる (absorption-limited kinetics)。さらにADHFでは、利尿が得られる血中濃度の閾値が上昇することにより、血中濃度が高くなりづらい経口投与では十分な利尿が得られなくなる。よって、十分な血中濃度が得られやすい静脈内ループ利尿薬の投与がADHFの初期投与として用いられる。しかし静脈内投与は、経口投与では6時間作用が持続する(ラシックス®という商品名の由来) ことと比較すると作用時間が短いという問題点もある。(文献1より作成)

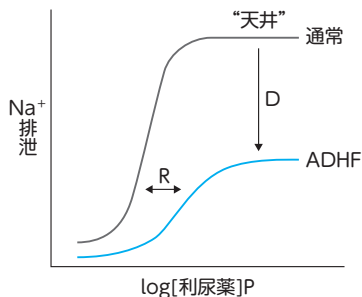


図2 ADHFにおけるループ利尿薬の用量-反応曲線の変化

心機能の低下により腎臓へのループ利尿薬への移行が減少することから、用量-反応曲線が右にシフトする。また、うっ血性心不全でみられる腎尿細管における sodium avidityの亢進により、最大反用量(作用時間も)が減少する。このことは、適切な利尿を得るためには1回投与量の増量、そして投与回数の増加が必要であることを示唆する。(文献1より作成)

80mgの静脈内投与を行います。それで効果がみられない場合は、倍量を投与することが多いです。ループ利尿薬投与量には効果の上限、天井値があると言われていますが、投与量が多くなると代謝が遅延して血中濃度が高く維持される時間が延びることから、効果が増強することがあると言われています。

ADHFのうっ血症状を早く改善する必要があることから、ループ利尿薬の効果を投与後2時間後の随時尿Na濃度にて判定することが有用であるという意見があります<sup>2)</sup>。より早期に効果を判定して効果不良と判定すれば、より早期に利尿薬を増量すべきという考え方です(図3)<sup>2)</sup>。

## 利尿薬ブレーキ現象

利尿薬 (Na利尿薬) を継続して使用していると生体の代償機能が働き、しだいにNa利尿量が減少することが知られています。つまり、利尿薬投与初期は、Naバランスは負に傾きますが、しだいにインとアウトのバランスがとれ、細胞外液が減少した状態にて、定常状態となります。この現象を利尿薬ブレーキ現象と呼びます (図<sup>1)</sup>)。

利尿薬ブレーキ現象は、利尿薬投与による細胞外液量減少に対する神経液性因子 (交感神経系・RAA系) の活性化による腎からのNa排泄量が低下することに起因すると考えられています。

利尿薬ブレーキ現象は、1回目の投与から出現し、生理的な現象であると筆者は考え

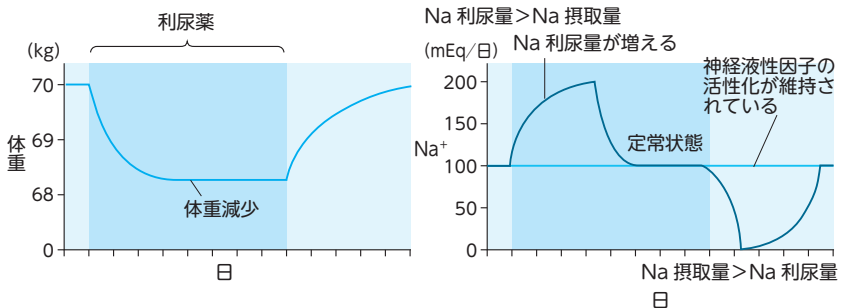


図 1 Na利尿薬投与後の体重・細胞外液量の変化

最初、Na利尿薬投与後、Na利尿量がNa摂取量を上回り、体重と細胞外液量が減少する。その後、細胞外液量が少ない状態で、Na利尿量と摂取量が等しい定常状態に達する。この現象は、神経液性因子 (交感神経系・RAA系) の活性化による腎からのNa排泄量が低下することに起因し、利尿薬ブレーキ現象と呼ぶ。この神経液性因子の活性化が維持されている状態で、利尿薬の効果は投薬中止等で消失し、Na摂取量 > Na利尿量の場合であれば、体重・細胞外液量が元に戻ることになる。

(文献1より作成)

ています。このブレーキ現象がないと、Na利尿薬によるNaの負バランスが継続することになり、利尿薬を臨床の現場で使用できなくなると考えています。利尿薬ブレーキ現象は、臨床の現場で使用されている利尿効果を有するすべての薬剤にみられると理解すべきです。つまり、細胞外液が減少した状態にて定常状態を維持することが、利尿薬の臨床上の効果と言えます。

実際に、Na利尿作用を有するSGLT2阻害薬のNa利尿の増加は約1カ月程度しか持続しないことが知られています。そこで、SGLT2阻害薬の長期にわたる心腎保護作用が同薬のNa利尿作用によるものではないという意見がありますが、筆者は、このNa利尿作用の消失は図に示すような利尿薬ブレーキ現象であり、SGLT2阻害薬が作用している間は、細胞外液が減少した状態で定常状態になっていると判定すべきであると考えています。この定常状態が心腎保護作用に関係していると思います。

利尿薬ブレーキ現象は生理的な現象ですが、Na利尿効果が減弱することは事実であり、利尿薬抵抗性の一因でもあります。細胞外液が減少した状態にて定常状態を維持することが利尿薬の臨床効果とすれば、この状態を維持することが利尿薬抵抗性への対策となります。

Na利尿薬の効果を継続させること、神経液性因子の活性化を抑制すること、Na摂取量を制限すること、腎機能を維持し、Na利尿能を低下させないことが、利尿薬抵抗性への対策になりうるものが、図から理解できると思います。

## ■ 文献

- 1) Jackson EK: Drug affecting renal excretion function. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed. McGraw Hill, 2023.
- ▶ Ellison DH: Clinical Pharmacology in Diuretic Use. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(8):1248-57.

# 1 急性うっ血性心不全 入院例

## — 早期利尿薬増強法の紹介

### 症例

60歳代, 男性。慢性うっ血性心不全で外来通院中

心エコーにて、EF 35%を指摘される。外来での処方は、β遮断薬、ARB、経口フロセミド投与40mg (朝) で安定していた。しかし、数日前から呼吸苦が出現し、下肢の浮腫の増悪がみられた。昨晚、呼吸苦が悪化し、横になって睡眠をとることが不可能となり、救急外来を受診した。

#### ▶ 来院時

血圧 142/80mmHg

脈拍 80回/分、整脈

頸静脈の挙上と、両下肢の浮腫を認める。

胸部X線にて肺うっ血を認める。

血清Cr 1.7mg/dL

K 4.8mEq/L

→ 入院にて加療を開始された。

担当の研修医から、うっ血改善のための利尿薬の使い方について相談を受けた。

### Question-1

うっ血性心不全の急性増悪の入院症例ですが、急性うっ血性心不全のうっ血改善の基本を教えてください。

## Answer-1

うっ血を残存せずに退院することが治療の基本となります。

うっ血性心不全の病態は、心機能の低下に伴い有効循環血漿量が低下します。この有効循環血漿量の低下を代償するために、交感神経系、RA系、AVP等の神経性因子が活性化・亢進します。この亢進が、腎臓でのNaの再吸収の増加、sodium avidityの亢進により、有効循環血漿量の維持を図ります。さらに、容量血管として作用している静脈系の収縮により、有効循環血漿量の維持を図ります。急性うっ血性心不全、うっ血性心不全急性増悪は、この代償機転が破綻して、急激なうっ血の悪化、肺うっ血をきたしており、直ちに改善すべき病態とされています。肺うっ血の改善方法のひとつに利尿薬の投与があります。この利尿薬を中心した治療をdecongestionと呼びます。

本症例のように、急性うっ血性心不全にて救急外来を受診した症例において、door to diuretics time < 60分という原則が推奨されています。より早期の症状の改善、decongestionを図ることが重要であると言われています。

利尿薬の投与として、わが国の場合は、ループ利尿薬、フロセミドの静脈内投与が一般的です。このフロセミド静脈内投与は、うっ血時にみられる経口フロセミドにて血中濃度が上がらない、absorption-limited kineticsの克服に役立つと考えられています。投与量に関しては、利尿薬を投与していない場合は、フロセミド20~40mg（腎機能低下時には2~3倍量必要な場合あり）の静脈内投与が、経口フロセミド投与時は、2倍量の静脈投与が一般的な推奨です（図1）<sup>1)</sup>。本症例の場合、入院前の経口フロセミドの投与量が40mgであったため、80mgの静脈内投与が必要です。

急性うっ血性心不全における利尿薬の投与においては、腎sodium avidityが亢進していることから、初めから利尿薬抵抗性の病態と考えるべきです。そして、最初から