

利尿薬を正しく使いこなそう 腎疾患における処方の基本



自治医科大学内科学講座 腎臓内科学部門 教授

草野 英二 先生



聖マリアンナ医科大学病院 腎臓・高血圧内科 准教授

柴垣 有吾 先生

司会

自治医科大学内科学講座 腎臓内科学部門 教授 **草野 英二** 先生

腎疾患および腎機能の低下を伴う病態に応じた利尿薬の処方、また、そこで生じる種々の利尿薬抵抗性への対応は、我々が日常的に遭遇する問題であり、それ故に関心の高いトピックの1つです。本日は、若手医師の教育や患者教育、臨床研究に熱心に取り組まれ、臨床に非常に近い立場で活躍されている柴垣有吾先生を演者にお迎えし、明日からの臨床のpracticeに役立つ貴重なお話をうかがいたいと思います。

1

知っておきたい利尿薬の薬理学の基本

遠位尿細管作用薬はナトリウム (Na) 再吸収の割合に応じた利尿効果を示す

本日は利尿薬を使用するにあたって、臨床医として知っておくべき薬理学の基本をお話します。

ネフロンでは1日150Lの血液が濾過され、その大部分が再吸収されます。Naの再吸収という観点からすると、ネフロンの部位によって再吸収率の割合がかなり異なり、遠位になるほどその割合が減少します。その再吸収は各部位に特異的なtransporterが担っており(図1)、そこを抑制すべく様々な利尿薬が開発されています。

その中で、近位尿細管作用薬は、近位尿細管で再吸収が抑制されても、より遠位の部分で再吸収が亢進するため、利尿効果は弱いといえます。近位尿細管は HCO_3^- の再吸収を担っているので、アセタゾラミドに代表されるような、代謝性アルカローシスを是正する、あるいは代謝性アシドーシスに誘導する作用の薬剤ということになります。

一方、Na利尿効果という点では、ヘンレループ以降の遠位尿細管に作用する薬剤を指すことになります。その作用の強さは基本的に各部位のNa再吸収の割合に従い、ループ利尿薬が最強で、次いでサイアザイド系利尿薬、アルドステロン受容体拮抗薬という順番になります。

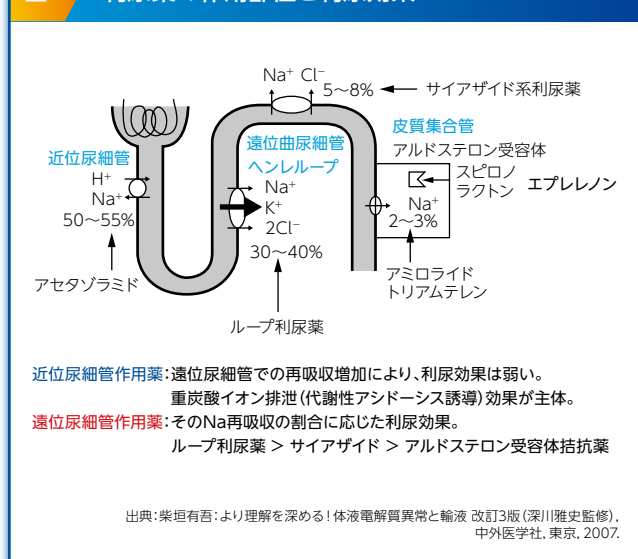
ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬は、非常に蛋白結合率が高いのが特徴です。90%以上が蛋白と結合して

血液中に存在し、糸球体濾過がほとんどありません。その代わり、近位尿細管周囲の毛細血管に効率的に運ばれます。そこで近位尿細管上皮細胞に取り込まれ、尿細管管腔内に分泌されて管腔側から各部位のtransporterに作用します。つまり、管腔内に分泌されないと効かないということが、これらの利尿薬の特徴です。

最近是这样した近位尿細管での利尿薬の分泌に関わるtransporterが日本を中心にクローニングされてきており、特にループ利尿薬に関しては、血管側のOAT (Organic action transporter) 1、あるいはOAT3、尿細管腔側ではOAT4が大きな役割を果たしているのではないかとされています¹⁾。

また、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬の副作用として高尿酸血症が知られていますが、それには、これらの利尿薬と交換で尿酸が再吸収を受けるといふ、交換系の機序が報告されています²⁾。実際に、利尿薬を使っている患者さんの非常に多くに高尿酸血症が認められ、腎障害を惹起する懸念もあります。多くの場合、利尿薬の効きが良好な時には、それほど高度な高尿酸血症を来たしませんが、特に心不全で利尿薬を大量に投与している場合などに過剰投与になると、尿酸値が10mg/dLを超えてくる場合がありますので、そうした患者さんには利尿薬を減量するという対応をしています。それは、おそらく投与量を減らしてもそれほど利尿効果が変わらないくらい、利尿薬抵抗性であるということです。

図1 利尿薬の作用部位と利尿効果



フロセミドはbioavailability (生物学的利用度)の個人差が大きい

ループ利尿薬の中では、現在もフロセミドが汎用されています。やはり経験的に効果が高いことが実感されていますし、これまでの研究の多くがフロセミドで実施されてきています。

ただし、フロセミドはbioavailabilityが非常に低いという特徴があります(表1)。特に、経口投与では、個人差が非常に大きく、10%しか利用されない人もいれば、ほぼ100%利用される人も存在します。平均すると50%ということになりますが、例えば20mgを経口投与すると、実際に作用するのは10mgということです。静注から

経口へ切り替える時、経験的に2倍程度にしておけばいいという感覚があると思いますが、そうした経験則は、bioavailabilityの平均が50%であることが背景にあるわけです。ところが、患者さんによっては投与量を2倍にしてもまったく効かない人も存在することになります。例えば、bioavailabilityが10%であれば、10倍量投与しなければなりません。逆に100%の人であれば、10mgの静注で効くなら10mg、経口も10mgで十分ということになり、経口への切り替え後は尿の反応性を見て、適宜増減が必要になります。

ループ利尿薬の薬理作用はどれも同様であり、十分量を投与すれば効果は変わらない

一方、他のループ利尿薬は、フロセミドに比べて基本的にはbioavailabilityが高いことになります。この点から、よく「慢性期の治療にはフロセミドが不向きなのではないだろうか」という疑問が聞かれます。

2012年に報告されたJ-MELODIC Studyでは、慢性期の心不全における比較で、bioavailabilityが高く作用時間が長いとされるアゾセミドの投与群が、フロセミド投与群よりも再入院と死亡を低減したと報告されました³⁾。ただし、詳細にみると、実は死亡に関しては大差はなく、再入院に関してアゾセミドが優れていたことで、複合のエンドポイントにおいて差があったという結果でした。

しかしながら、ここで重要なのは、フロセミドに代表されるループ利尿薬は、基本的にどの薬剤も薬理作用は同じであり、きちんと静注すれば同様の効果が期待できる

ということです(表2)。bioavailabilityに則った十分量を投与さえすれば、フロセミドをはじめとしてどのループ利尿薬でも効果は同じと言えます。これはサイアザイド系利尿薬にも同様の原則が当てはまり、サイアザイド系利尿薬のどの薬剤も効果としては大差はなく、基本的に薬理作用は同じです。

ループ利尿薬はすべて短時間作用型 吸収に個人差があり、効果を急ぐ場合は静注投与する

作用発現時間については、ループ利尿薬はすべて短時間作用型であることが特徴です。いわゆる24時間効くようなループ利尿薬は基本的に存在しません。十分な利尿効果を発揮させたいときには、ループ利尿薬は1日2回投与します。

また、例えばネフローゼでむくみが強い患者さんでは腸管浮腫を認めますが、その場合は非常に吸収が悪くなる可能性があります。すると、経口投与よりも静注のほうが良いのではないか、という懸念が生じます。

これに関しては古くから報告がなされており、浮腫の強い心不全患者群と、浮腫の無い正常群で、フロセミドの等力価の経口量と静注量の比率に有意差は認められていません⁴⁾。また、非代償性うっ血性心不全患者におけるフロセミドの経口投与の検討では、浮腫の強い患者群とそうでない患者群で、AUC (Area under the blood concentration time curve) に差はありませんでした⁵⁾。しかし、AUC自体には差が無いものの、人によっては立ち上がり非常に遅れており、そのため吸収に個人差があることが考えられました。ですから、効果自体にそれほど差はありませんが、速やかに効果を発現させたい場合には静注でも良いということになります。なお、静注は血中濃度ピークが高いということも念頭に置いていただきたいと思います。

表1 経口利尿薬の薬理

各種利尿薬の経口摂取でのbioavailabilityと作用時間

一般名		Oral Bioavailability	作用発現時間 (効果持続時間)
ループ利尿薬	フロセミド	10~100%	0.1~1hr (6hr)
	ブメタニド	90%	0.25~0.5hr (8hr)
	トルセミド	90%	0.5~1hr (8hr)
サイアザイド利尿薬	ヒドロクロロチアジド	70%	2hr (12hr)
	トリクロルメチアジド	70%	2hr (24hr)
	インダパミド	90%	2hr (24hr)

- フロセミドは腸管吸収が不安定・個人差強い(平均50%)
→ 静注から経口へのフロセミドの切り替えはとりあえずは 倍量 (bioavailability 50%と仮定) とするが、効果をもて 適宜、増減が必要である。

出典: 柴理有吾: より理解を深める! 体液電解質異常と輸液 改訂3版 (深川雅史監修), 中外医学社, 東京, 2007. 一部改変

表2 各ループ利尿薬はどれでも薬理作用は同じ

- 十分量のフロセミドで効果が無ければ、ブメタニドやトラセミド、アゾセミドなど他のループ利尿薬の効果も無い
- 違うのは、生物学的利用率
(量さえ十分投与すれば、どのループ利尿薬でも効果は同じ)
- 高用量フロセミドで効果無ければ、ブメタニドやトラセミド、アゾセミドに変更する根拠は無い
- サイアザイドにも同様の原則が当てはまる (ヒドロクロロチアジドに効果無ければ、インダパミドやフルイトランにも効果は無い)

2

腎疾患患者における利尿薬の薬理学

**腎不全は臓器反応性が保たれる (PK)
ネフローゼと心不全は臓器反応性が低下する (PD)**

腎疾患と一口にいても、様々な病態があります。ここでは、腎不全(腎機能低下)、ネフローゼ、そして、腎疾患ではありませんが腎臓に障害が生じることの多い心不全の3つを取り上げます。

まずは、PK (Pharmacokinetics) とPD (Pharmacodynamics) について、お話しします(表3)。簡単に言うと、薬が作用部位に到達するまでに何か問題が起こるかどうかを見るのがPK。一方、基本的に作用部位までは薬が到達したとして、その薬の効果、臓器反応性に問題があるかないかというのを見るのがPDということになります。

さて、この腎不全、ネフローゼ、心不全という3つの病態は、同じNa利尿効果を出すために、正常よりも多くの利尿薬が必要だと言うことが特徴の1つであります(図2)。

表3 利尿薬の薬物動態学(PK)・薬力学(PD)

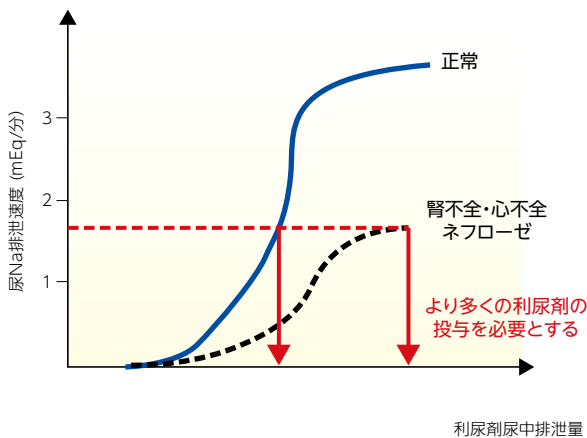
PK (Pharmacokinetics)

薬が作用部位に到達するまでの問題

PD (Pharmacodynamics)

薬の作用部位における作用に対する臓器反応性の問題

図2 利尿薬の薬物動態学(PK)・薬力学(PD)



ただし、腎不全は、ネフローゼや心不全とは、少々違いがあります⁶⁾。腎不全の場合は、利尿薬を増やしていくと、尿中Na排泄率がどんどん上がっていき、最終的に正常まで到達します。それをFENa (Fractional excretion of Na) で表すと、20%まで到達します。つまり、腎不全は、単一ネフロン単位での尿中Na排泄率の低下は無く、臓器反応性自体は保たれているという「PK低下、PD正常」の状態ということです。

一方、ネフローゼや心不全では、利尿薬を増やしていても、尿中Na排泄率はある程度で頭打ちとなり、どんなに利尿薬を投与してもFENaも10%程度にしか上がりません。ですから、薬剤がいくら到達したとしても、臓器反応性が悪い、すなわち「PK正常、PD低下」という状態が、ネフローゼや心不全の病態であります。

腎不全は十分量の薬剤が作用部位に到達しないのが問題であるため、1回投与量を増量する

PK/PDは、利尿薬の効きが悪い時に、どういう対応をしたらいいかということに繋がってきます。例えば、腎機能が悪いというだけで、特にネフローゼも心不全も無いような病態で利尿薬の効果が悪いという場合は、まず1回投与量を増やせば、腎不全の問題は基本的には解決することになります(表4)。

具体的には、腎機能の低下に応じて、これ以上投与しても効果が変わらない投与量、つまり最大単回使用量が表5のように推奨されています。例えば、急性腎不全で尿が出ないような病態にフロセミドが反応するかどうかをみたいという場合には、基本的には静注して反応性をみる

表4 利尿薬の薬物動態学(PK)・薬力学(PD)

腎不全とネフローゼ・心不全の違い

腎不全: PKの問題

- 十分量の薬が作用部位に到達しないのが問題
- 1回投与量を増やせばよい

ネフローゼ・心不全: PDの問題

のが良いと思われます。副作用として聴力障害の報告がありますが、発現した時の投与量をみると、1分間に10mg/kgと、体重60kgの人ならば1分間に600mgという投与量です。したがって、実際には起こることはまずないと思います。

ネフローゼ、心不全は、十分量の投与でも1回の効果は少ないため投与頻度を増やす

ネフローゼや心不全については、PDの低下、すなわち臓器反応性が低いということが問題です。どんなに投与量を増やしても最大効果は得られない、1回投与量を増やしても見合った効果が得られないということになります。

では、ネフローゼや心不全で利尿薬の反応性が悪い時にどういう対応をすればいいかということ、投与頻度を増やすということになります。ループ利尿薬であれば1日2回投与が良いわけですが、それを3回または4回投与にする。あるいは持続投与にするという対応も考慮するということになります。

ネフローゼにおいてもループ利尿薬自体の効果に差は無い

また、ネフローゼの特徴として、低アルブミン血症と尿蛋白の存在の2つが挙げられます(表6)。

低アルブミン血症が利尿薬の代謝にどのような関係があるかということ、先ほど申し上げたように、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬は蛋白結合率が高く、蛋白と結合して近位尿細管に運ばれて分泌されますから、低アルブミン血症になると近位尿細管に運ばれる分画が少なくなるのではないかというリスクがあります。

これに関しては、低アルブミン血症患者において、アルブミンとフロセミドの各単独投与群、両者の混合投与群、

そして両者を別々に投与するがほぼ同時に投与した群のNa排泄速度を比較した報告があります⁷⁾。従来はフロセミドにアルブミンを混合投与すると反応性が良いと言われていたのですが、この報告ではアルブミン投与による差は認められていません。ただ、この報告の問題点は、対象の血清アルブミン濃度が概ね3g/dLと、非常に軽度の低アルブミン血症であったことです。このような軽度の低アルブミン血症患者にアルブミンを投与することはあまりないはずなのですが、逆に言うと、フロセミドが効かないからといって、アルブミン濃度がそれほど低くもないのにアルブミンを混合投与する必要はないと言えます。

ところが他の報告では、アルブミン濃度2.0g/dL以下の患者に対し、フロセミド単独投与であまり反応しなかったのが、フロセミドとアルブミンを混合投与すると尿量が増えたという結果でした⁸⁾。これは何を意味しているかというと、近位尿細管に運ばれるアルブミンの閾値がポイントであるということです。この報告では、対象患者のアルブミン濃度は最高でも2.2g/dLだったので、おそらくこの程度の濃度を境に近位尿細管への運搬効率が下がる可能性があると考えられます。もし、この程度よりもアルブミン濃度が低ければ、アルブミンを投与することにより、利尿薬の効果は改善される可能性があるかもしれません。ただし、アルブミンをネフローゼ患者に投与して良いかどうかについては蛋白尿増加による悪影響の懸念など様々な議論があると思いますので、そうした議論とはまた別になります。

さらに、ネフローゼでは、近位尿細管の尿細管腔側から分泌された利尿薬に尿中の蛋白が結合し、効果を減弱してしまうのではないかという懸念があります。これについては、尿蛋白と利尿薬の結合を阻害する物質を使った検討により、尿蛋白の存在がNaCl共輸送体への作用を阻害しないことが明らかになっています⁹⁾。以上により、低アルブミン血症は別の問題として、ネフローゼにおいてはループ利尿薬の作用には差は無いと考えられます。

表5 フロセミドの効果最大単回使用量

Maximal effective dose		
腎機能正常	GFR < 50 mL/min	GFR < 20 mL/min
40-80 mg IV 80-160 mg PO	80 mg IV 160 mg PO	200 mg IV 400 mg PO

出来れば、副作用のリスクを減らすため、DIV (20-30min)での投与が望ましい

表6 利尿薬の薬物動態学(PK)・薬力学(PD)

腎不全とネフローゼ・心不全の違い

腎不全: PKの問題 (尿細管分泌・ネフロン減少)
ネフローゼ・心不全: PDの問題
PKの問題もある
心不全: 腎機能低下の合併
ネフローゼ: 低アルブミン血症
(血液での利尿薬の尿細管への運搬低下)
尿蛋白の存在
(尿での利尿薬への結合)

3

利尿薬抵抗性への対応

適度な安静臥床に努め、NSAIDsの使用を控える

腎疾患においては、利尿薬が効きにくい、いわゆる利尿薬抵抗性という問題があります。

ここでの利尿薬抵抗性の定義(表7)は、1つには「利尿薬の薬理効果の減弱」、すなわち、投与してもあまり尿が出ないということ。もう1つは、「利尿効果はあるが、腎機能低下などの合併症を伴う」とします。特に我々が最も懸念する後者の病態を、私の考える利尿薬抵抗性として捉えさせていただきます。

利尿薬抵抗性に対する一般的対応について、表8に示します。

かつてはネフローゼ患者が入院すると、「とにかく寝かせておく」「安静が重要」と言われていました。現在は安静の弊害の方が憂慮され、例えばかなり浮腫のある人ではDVT (Deep vein thrombosis; 深部静脈血栓症)のリスクがあるなど、必ずしも正しくないということがわかっています。しかしながら、「安静が良い」というのにも、理由があります。

実際に、ネフローゼ患者に利尿薬を投与して立位と臥位で効果を比べた報告では、臥位のほうが圧倒的に利尿効果が高いという結果でした¹⁰⁾。立位になるとレニン-アンジオテンシン系が活性化されることから、昔から「安静にしないで、横に寝かせておきなさい」と言っていた

表7 利尿薬抵抗性への対応

*利尿薬抵抗性の定義

利尿薬の薬理効果の減弱
利尿効果はあるが、腎機能低下などの合併症を伴う

表8 利尿薬抵抗性に対する一般的対応

- 安静臥床 (DVTなどには留意)
- NSAIDsなどの使用は控える
- 高度低アルブミン血症 (Alb < 2 g/dL) 重症心不全・肝不全など、血管内脱水 が顕著な例では1日の除水量は500mL以内が無難
- 持続静注投与
- サイアザイドの併用

のは、根拠があったということになります。ですから、DVTのリスクとバランスを取りながら、ある程度安静にするというのも、初期には必要かもしれません。

NSAIDsは、心不全患者における検討で、ヘンレループ上行脚髓質のNa再吸収を亢進させ、腎機能低下のリスクにもなり得ることから、利尿薬抵抗性を増大させることが知られています¹¹⁾。腎臓内科の入院患者ならば、まずNSAIDsを投与されることはないと思われますが、NSAIDsの併用はできるだけ避けることが重要です。

体重減少は1日500g程度に留める

では、実際に1日あたりどの程度減量したら良いでしょうか。なぜこれが利尿薬抵抗性と関係があるかということ、前述の定義で「利尿効果はあるが腎機能低下を伴う」ということが、非常に大きな問題だからです。どのような人が該当するかということ、やはり循環血液量の低い患者さんということになります。血管内のポリウムと浮腫、いわゆるむくみは全く関係ないと言いますが、アルブミン濃度が特に低下している、あるいは肝硬変で腹水があるといった患者さんは、往々にして血管内のポリウムは低いということになっています。しかし、体全体としては体液量が増えてきているので、利尿薬で何とか対処したいと思うわけです。

肝硬変患者を対象にした報告では、下肢浮腫のある患者群は、体重が1日1kg以上減ってもBUN (Blood urea nitrogen) およびCre値は体重減少前と変わりませんでした。下肢浮腫のない患者群では、1日1kg減らすとBUNが2、Cre値は1.5倍に上昇するという結果でした¹²⁾。したがって、循環血漿量の低下を疑う場合には、体液量が10kgくらい増えていると思っていても、心不全など緊急に除水が必要な状況がなければ1日500g程度の体重減少に留めておくように利尿薬を調整することによって、腎機能の悪化を防げるのではないかと思います。

利尿薬の持続投与はloading doseを投与した上で、腎機能に応じて投与量を定める

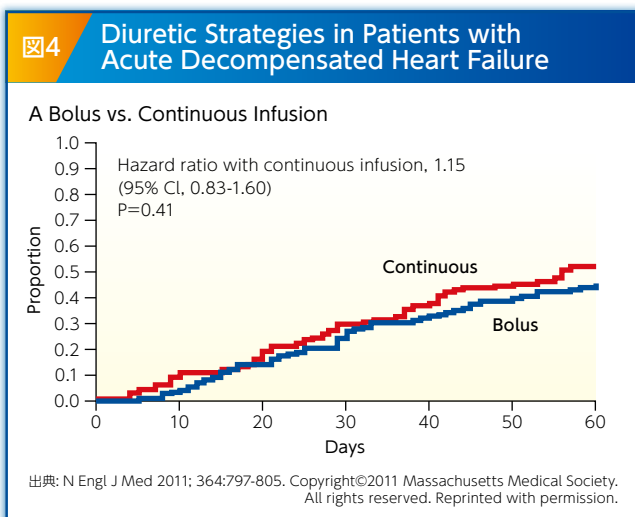
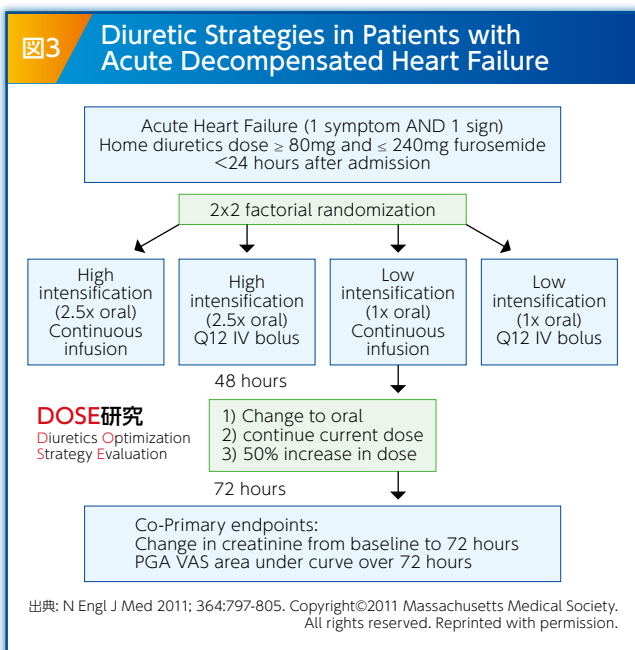
ループ利尿薬抵抗性獲得の最も大きい原因として、

ループ利尿薬はいずれも短時間作用型であることから、効果が切れた後にリバウンドの再吸収が亢進し、正味として体液量減少効果が減弱することがあります。したがって、効果が切れた時にすぐに投与する必要があります。

では、bolus投与で1日3、4回投与するのと、持続投与するのとどちらが良いでしょうか。bolus投与よりも持続投与が優れるという検討¹³⁾が古くから複数報告されていることから、我々は持続投与が良いと考えています。

ところが、2011年に発表されたDOSE研究(図3、4)では、利尿薬の持続投与とbolus投与では心不全の予後に有意差は無く、しかもbolus投与がやや優れることが報告されました。そのため、やはりbolus投与でも良いのではないか、という問題が出てきました。

ただし、bolusと持続投与を比較する時には必ず前提が



あり、従来の研究で持続投与が良い結果だったのは、両者で1日単位の使用量が変わらないことにありました。ところが、このDOSE試験では、bolus投与群では3日間でフロセミド600mgが使われているのに対し、持続投与群では480mgしか使われていません。したがって、1対1の比較をするのは問題があるのではないかと思うわけです。

しかも、持続投与の際はloading doseが必要だということがポイントです。本来ならば、loading doseである程度血中濃度を上げておいて、その血中濃度が維持されるように少しずつ持続投与するはずなのですが、この研究ではloading doseは投与されていません。ですから、少なくともこのDOSE研究では、bolusが優れているとは言えないのではないのでしょうか。今でも私自身は、本当に必要な場合には持続投与をしています。実際の方法としては、loading doseとして20~40mgを投与し、腎機能に応じて持続投与量を決めています(表9)。

ループ利尿薬抵抗性に対しては、他の作用機序の利尿薬と併用投与を行う

尿が出ないという利尿薬抵抗性のもう1つの原因として、ループ利尿薬を使用すると、より遠位の尿細管、特にヘンレループを越えた遠位曲尿細管、接合部尿細管などで、NaCl共輸送体からのNaCl再吸収が増えてしまうという問題があります¹⁴⁾。これは、サイアザイド感受性の共輸送体が増えるということなので、1つはサイアザイド系利尿薬を使用するという方法があるわけですが、このサイアザイド感受性の共輸送体はアルドステロン依存性を有しており、アルドステロン受容体拮抗薬を投与しても同じ利尿効果が得られると考えられます。

高度腎機能低下例を対象とした古い報告では、フロセミドで尿量が増えないために、サイアザイド系利尿薬およびアルドステロン受容体拮抗薬を併用したところ、利尿効果が認められています¹⁵⁾。ただし、カリウムが低下、クレア

表9 フロセミドの持続投与の実際

1. まずloading doseを投与する (重要!!)
20-40 mg
2. 次に腎機能に応じて、持続投与量を決める

GFR > 75 mL/min	GFR 25-75 mL/min	GFR < 25 mL/min
5mg/hr で開始	5-10mg/hr で開始	10mg/hr で開始

チニン(Cre)が上昇するという問題もありました。

サイアザイド系利尿薬はGFR (Glomerular filtration rate) 30mL/min/1.73m²未満では効果が低下することがあります。しかし、血清Cre値が5~9mg/dLの対象を含んだ試験で、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用群は、併用しなかった群に比べて、若干ですがNa利尿効果が得られるという報告があるため¹⁶⁾、腎機能低下例でもこれらの併用は効果があるということになります。実際には**表10**のように併用量を決めます。

心不全に関しても、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用が有用という総説が出ています(**表11**)。

表10 利尿剤併用療法の実際

1. ループ利尿薬は十分な量を投与する
(この際、持続投与や分割投与で血中濃度を維持するようにする)
2. 腎機能に応じて、サイアザイド投与量を決める

	GFR < 50 mL/min	GFR < 20 mL/min
トリクロルメチアジド	25-50mg	50-100mg
ヒドロクロロチアジド	2-4mg	4-8mg

ただし、前述の低カリウム血症をはじめ、腎機能悪化、高尿酸血症、代謝性アルカローシスなどのリスクがあります。心不全、特にpost MI (Myocardial infarction: 心筋梗塞) などでは、低カリウム血症は非常に悪い副作用であり、腎機能も悪化するという意味で大きな問題です。この総説でも、これらの併用療法で予後改善効果があるかどうかということに関しては、全く不明であると述べています。実際に、サイアザイド系利尿薬の併用が必要なほどNa利尿抵抗性がある場合に、こうした併用投与を続けていったほうが良いかどうかということに関しては、未だ検証されていません。

表11 心不全でも併用は有用

- ✓サイアザイド併用によりループ利尿薬抵抗性症例においても利尿を促すことが可能。
 - ✓この作用は進行した腎不全患者においても認められる。
 - ✓全てのループ・サイアザイドの組み合わせで相乗効果が期待される。
- 一方で、
- ✓併用が合併症予防や予後改善効果があるかは不明である。
 - ✓高度低カリウム血症や腎機能悪化などのリスクも高くなるため、十分なモニタリングが必要である。

J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1527-34

4

利尿薬の高用量・抵抗性時の弊害

利尿薬の高用量投与は予後不良因子である

次に、利尿薬の高用量や抵抗性における弊害に関する話題です(**表12**)。

心不全にフロセミドを使うと尿量を増加させることができますが、GFRが20%以上減るというデメリットを抱えており¹⁷⁾、心不全における利尿薬抵抗性は予後不良因子であることがわかっています^{18,19)}。また、進行した心不全において利尿薬の高用量投与はtotal mortalityを37%、心不全によるpump failure deathを50%、sudden deathも増加することが報告されています¹⁹⁾。sudden deathはおそらく低カリウムや低マグネシウムが関わっている可能性があります。

心不全に限らず、AKI (Acute kidney injury: 急性腎障害) でも多くの観察研究が行われており、その端緒となったのが、2002年に発表されたUCサンディエゴのMehtaらの

観察研究²⁰⁾です。これは、AKIにおいてフロセミドを使用すると院内死亡は65%、腎機能の喪失も70%増加するという報告でした。こうした観察研究は、その後も複数行われ^{21,22)}、すべてフロセミドの高用量投与は有意な予後改善効果はありませんでした。

ただし、観察研究というのは、基本的にその関連はみても、因果関係はわからないというのが弱みです。ですから、因果関係を証明する最良の方法は、前向き介入研究、

表12 利尿薬 (ループ・サイアザイド)

高用量・抵抗性時の使用の弊害

- 腎機能障害、死亡
- 電解質・酸塩基平衡異常
(低Na血症、低K/Mg血症、代謝性アルカローシス)
- 高脂血症、高尿酸血症、耐糖能異常
- 聴覚機能障害(耳鳴が最も多い)
実際には非現実的な過量投与で生じる一過性のことが多く、分割投与・持続投与で軽減

つまりRCT (Randomized controlled trial:無作為化臨床試験)であります。

ところが、前述のDOSE研究はRCTとして行われていますが、心不全における高用量のフロセミドは予後を悪化させないという結果でした²³⁾。フロセミドの高用量投与群と低用量投与群では心不全の予後に有意差がなく、しかも高用量投与群のほうが、若干予後が良好な傾向が認められました。そのため、高用量投与しても構わないのでは、という議論がされるようになりました。

ここで、RCTと観察研究は全く違う毛色の研究であるということをご理解いただきたいと思えます(表13)。RCTは実験的介入で、高用量群に割り付けられれば高用量投与し、低用量群に割り付けられれば低用量投与します。具体的には、フロセミド20mgで十分な利尿効果がある人でも、高用量群に割り付けられれば100mg投与されてしまいます。逆に、高用量投与しないと尿が出ない人でも、低用量群に割り付けられれば低用量投与されてしまう、それがRCTです。一方、観察研究はまさに実地診療なので、低用量で反応する人に高用量を投与することはないと考えられます。つまり、実地診療で本当に高用量が必要なのは、低用量だと反応しない、利尿薬抵抗性が強い患者さんです。ですから、RCTと観察研究は、同じ土俵で議論はできないということになります。したがって、RCTについては、いわゆる利尿薬抵抗性が強いと診断された対象内で割り付けするのでしたら、その結果は信じられますが、あらゆる患者さんを対象にしたRCTを行っても、その解釈は非常に難しいということになるわけです。したがって、私の結論は、やはり利尿薬抵抗性のある人だけで絞って検討すれば、高用量投与の結果は悪かったのではないかと考えているところです。

私自身はフロセミドの使用に関し、心不全でもかなり腎機能の悪い人は治療抵抗性になることが多いので、高用量投与して反応しなければ、それ以上深追いはせず、

他の対処法を考えるようにしています(表14)。ただし、効果があれば持続投与も検討します。

利尿薬高用量投与への対策として、 低用量ドパミン、hANP、トルバプタンに注目

では、今後どういう対応が考えられるかというヒントになるのが、2010年に出た低用量ドパミンの試験です²⁴⁾。低用量ドパミンはAKIには効果がないというコンセンサスが出ていますが、この試験では、心不全患者に低用量ドパミンを投与することで、フロセミドの投与量を減らしています。フロセミド20mg/hr単独投与群と、フロセミド5mg/hrと低用量ドパミン(5γ)投与群では尿量は変わりませんでした。低用量ドパミン投与群では腎機能の悪化が防げたという結果でした。ですから、AKI自体に低用量ドパミンは効かないけれども、フロセミドをスベアする(減らす)という意味では、もしかしたら役に立つ部分がある可能性を示したということで、非常に意義深い研究ではないかと思っています。

ただ、低用量ドパミンは積極的に予後を改善するかどうかは不明なため、代替の方法として最近注目しているのが、hANP、トルバプタンです。低用量hANPは周術期や造影剤腎症のAKI予防での有効性が指摘されています²⁵⁾。特に低用量とする理由は、hANPに血圧低下作用があるためだと思います。ただし、hANPは腎血流量(RBF:Renal blood flow)を温存します。

また、フロセミドの問題点の1つとして指摘されているのが、レニン-アンジオテンシン系活性化ですが、それに対してトルバプタンはそのような作用はありません²⁶⁾。

健康人を対象にフロセミドとトルバプタンの利尿効果を比較した検討では、トルバプタンはRBFおよびGFRを低下させませんでした²⁷⁾。一方、フロセミドではRBFが低下

表13 DOSE研究(RCT)と観察研究の結果は何故違うのか?

- ✓ RCT = 実験的介入での高用量
→ 低用量で十分尿量が得られても、強制的に高用量に割りつけられる
- ✓ 観察研究 = 実地診療での高用量
→ 低用量だと十分な尿量が得られないから、必要に迫られて高用量を投与している
⇒ 利尿薬自体の問題でなく、**抵抗性**が問題?

表14 AKI治療における利尿薬

AKIにおけるフロセミドの使用法(私見)

- GFR < 20では最大有効用量(効果がピークとなる量)は 経静脈投与で200mg
- 利尿薬抵抗性AKIでは利尿薬は予後を悪化させる可能性があり、極端な投与量の増大は聴覚障害のリスクがある。
- しかし、体液量過剰の是正や栄養輸液のスペースなどで利尿が必要な状況は実際にはある。



1. まずは腎前性(循環動脈血圧低下)の無いことを確認!!
2. 血圧/体液量の維持や腎毒性物質の回避
3. 100mgIV ボーラス投与 (→効果なければ、200mgIV→)
効果無ければ、諦める(輸液絞り、体液過剰なら透析や限外濾過検討)
4. 効果があるが、足りない場合は持続投与も検討する

しGFRとしては増えていましたが、これは、RBFが減っても、自己調節能によりGFRは保たれる方向にあるということです。ところが、我々がここで問題にしている利尿薬抵抗性が強い患者さんというのは、すでに自己調節能が破綻しているような病態ですので、RBFを減らすようなことをすると、GFRも低下する可能性があります。この検討が、もしそのような利尿薬抵抗性が高い対象で行われていたら、フロセミドでのGFRは下がっている可能性が高いかもしれません。その意味で、トルバパタンの効果については今後の検証が必要ですが、将来的には利尿薬抵抗性を使用する候補の薬剤の1つとなる可能性を考えています。

予後不良因子となり得る電解質異常、酸塩基平衡異常に注意

低Na血症という観点からは、ループ利尿薬以上にサイアザイド系利尿薬が大きな問題だと言われています。サイアザイド系利尿薬と降圧薬の合剤により、高齢者で極度の低Na血症になっている患者さんも多く見られます。昨年報告された大規模研究では、サイアザイド系利尿薬投与群は、他の利尿薬の投与群より低Na血症になる割合が多いことが明らかとなっています²⁸⁾。

なぜサイアザイド系利尿薬とループ利尿薬で低Na血症の度合いが違うかという点、ループ利尿薬と比べ、サイアザイド系利尿薬は尿の濃縮力が維持されるからです(表15)。尿を濃縮するためには髄質の高浸透圧が必要で、ADH (Antidiuretic hormon: 抗利尿ホルモン) が作用して水チャンネルを開かせ、尿の浸透圧と髄質の高浸透圧の浸透圧勾配の差によって水を引っ張ってくるわけです。ですから、髄質の高浸透圧が保たれないと、いくら水チャンネルが開いていても、水を引っ張って来れません。しかし、ループ利尿薬を使うと、髄質の高浸透圧が低下し、尿の濃縮力が障害されることとなります。そうしますと、ADHがNon-osmoticに作用しても、尿が高張となりにくい。高張尿が出ると体液が薄まってしまうわけですが、ループ

表15 低Na血症 サイアザイド>ループは何故?

- サイアザイド → 尿濃縮力は維持
- ル - プ → 尿濃縮力は障害



ADHがNon-osmoticに作用しても、ループは尿があまり高張となりにくい
(= 薄めの尿が出る → 体が薄くなりやすい = 低Na血症になりにくい)

利尿薬を使う限り高張尿となりにくいということが、低Na血症が少ない理由ではないかと言われています。

低Na血症による影響については、最近の大規模な観察研究からも、CKD (Chronic kidney disease: 慢性腎疾患) と慢性心不全の合併例において、低Na血症が明らかに予後を悪化することが報告されています²⁹⁾。この因果関係については、Naを積極的に高張食塩水などで補正すると予後が改善するという報告も出ていますが、我々は輸液や塩分制限などで低Na血症への対応は十分できています。

留意すべきは、軽度な低Na血症であっても、転倒や骨折のリスクがあり、特に高齢者の予後を規定する重要な因子であるということです(表16)。骨折などをきっかけに長期入院に至ることもあるので、低ナトリウム血症にしないように留意することが重要です。

具体的な治療法を表17に示します、低張の輸液が入っていれば中止しますし、体液量が過剰でなければ逆に減塩を軽減しても構いません。塩分よりも全体としての飲水量を制限することが大切です。

高張食塩水については、少量をフロセミドと併用投与すると、フロセミド単独投与に比べて心不全の予後を改善するという研究があります³⁰⁾。高張食塩水を入れると、塩分負荷で患者さんの心不全が悪化すると思いがちですが、体液量をネガティブバランスにすることで、悪化するどころか生存率が上がると言われています。この研究は十分な検証がまだ行われていませんが、こういう考え方もあるわけです。

かつては低カリウム(K)血症はVf (Ventricular fibrillation: 心室細動) のリスクがあるとされ、特にpost MIでは

表16 “無症候性”低Na血症はあるのか?

低Na血症は130 mEq/L前後の軽度のもので、

- 注意力散漫・認知機能低下 → 転倒のリスク
- 骨密度の低下 → 骨折のリスク

→ 特に、高齢者の予後・ADLを規定する重要な因子である

Schrier RW. Nature Reviews Nephrology 6: 185, 2010

表17 利尿薬による低Na血症の治療法

- 利尿薬の減量・中止の検討 (特に、サイアザイドから他の利尿薬への変更)
- 低張輸液の中止
- 体液量過剰が強くなければ、減塩の軽減 (塩よりも全体としての飲水量を制限)
- 循環血液量欠乏気味(でも、浮腫あり) → 利尿薬継続+少量の高張食塩水投与

リスクが高いので、心血管疾患におけるK推奨値は4.5～5.5mmol/Lとされていました³¹⁾。

最近のCKDにおけるKと予後に関する報告³²⁾では、4.5～5.5mmol/Lというのはいくらなんでも高すぎるので、正常範囲内が良いとされており、一方で、3.5 mmol/L以下の低K血症も有意に予後を悪化させるということがわかっています。したがって、特に不整脈を起こしやすいpost MIであるとか、なんらかの心筋症がある場合は、低K血症にしてはいけないということが大事です。

また、利尿薬投与中に低K血症になった時には、多くが代謝性アルカローシスも合併しています。代謝性アルカローシスの治療には、有機酸塩K(アスパラKなど)よりも塩化カリウム(KCl)の補充が有効です。KCl以外のK補充では、そのものがアルカリなので、代謝性アルカローシスは逆に悪化します。

もう1つの重要なポイントは、有機酸塩Kは細胞内に非常に取り込まれやすいということです。しかし、不整脈を起こさないようにするには細胞外のKを上げなくてはなりません。これについては、重炭酸Kを投与してもK濃度は上がりませんが、KCl投与に変更すると非常にK濃度が上がり、HCO₃⁻濃度も下げるので、代謝性アルカローシスを軽減することが知られています³³⁾。したがって、代謝性アルカローシスを伴った低K血症は、基本的にKClでK補充していただきたいと思います。

ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬を使う際、代謝性アルカローシスはよく起こりうる副作用ですので、常に代謝性アルカローシスを疑わなくてはなりません。NaとClの差を計算し、その値が上がっていないかどうかでモニタリングすることができます(表18)。もともとCKD患者さんはNaとClの差が30程度のこともあります、36という絶対値からの相対的な変化が重要です。

特にCKDは、代謝性アルカローシスになりやすいことが知られています。なぜかという、代謝性アルカローシスになった時の一番大事な防御機構というのは、尿中にHCO₃⁻

を排泄するというのですが、CKDではそれができません。さらにそういう患者さんに輸血したり、カルシウム(Ca)製剤や便秘の薬剤を使ったりすると、それ自体がアルカリですから、代謝性アルカローシスは非常に悪化します。

ここで重要なのは、かつては利尿薬使用による代謝性アルカローシスは、体液量が減ることによるcontraction alkalosisであると考えられていたのが、最近では、体液量そのものよりも、Clの欠乏が代謝性アルカローシスの原因であるとわかってきたということです³⁴⁾。

それを最初に証明したのが、利尿薬による代謝性アルカローシスの治療における、Cl補充と体液量補正の相対的役割について検討した報告です³⁵⁾。この報告では、5%アルブミンの投与では、体液量は補正しますがHCO₃⁻濃度は変わらず、代謝性アルカローシスは是正されませんでした。しかし、Clを含有した輸液を投与すると、体液量を補正せずにHCO₃⁻濃度を改善し、代謝性アルカローシスを是正するという結果でした。

そして本年、HCO₃⁻排泄に関して、PendrinによりCl再吸収が関わるということが報告されました³¹⁾。代謝性アルカローシスになると、Cl⁻の再吸収と引き換えにHCO₃⁻を排泄するので、尿中にClが多量に存在しなければならないことが明らかとなりました。

表19に代謝性アルカローシスの治療法を示します。低K血症を合併していることもあるため、KCl投与で対応します。K自体の低下もアルカローシスを惹起するということがわかっていますので、KClを補充するということが重要です。もう1つの方法として、Clを含有した肝不全用アミノ酸輸液を使う方法もあります。酸性アミノ酸ですので、アシドーシスを誘導します。

Cl補充により代謝性アルカローシスを是正、利尿抵抗性も改善

最後に、我々の施設で経験した症例をご紹介します(表20)。89歳の女性で、糖尿病内科に入院されたCKD

表18 ループ・サイアザイド使用時には常に代謝性アルカローシスを疑う

- モニタリングすべき項目
血清K値の低下、尿酸値の上昇に注意
常に[Na-Cl]値をモニターすること
Alb正常なら、Na-Cl=36が正常
Na - Cl > 36 ⇒ 代謝性アルカローシス
- 腎不全患者は代謝性アルカローシスになりやすい
- 潜在的アルカリに注意
血液製剤、Ca/Mg/K製剤、NGチューブ留置

表19 利尿薬による低K・代謝性アルカローシスの治療法

- 利尿薬の減量・中止の検討
*MR阻害薬の追加・への変更
*アセタゾラミドの併用(+K補充)
- Kの補充(KClで、有機酸Kは使わない)
- Clの補充
(KCl又は生食あるいは肝不全用アミノ酸輸液)
- Mgの補充(低Mg血症合併時)

Stage 4の患者さんですが、高度の浮腫のために入院第16病日で体重が18kg増えました。そこで、ループ利尿薬を大幅に増量したところ、24kg近く減量してしまいました。

そのような時にNaとClの差をみますと、入院時は34でしたが、第16病日で45で、本来ならこの時点で高度な代謝性アルカローシスを来しているということを考慮しなければなりません(表21)。その後、我々がconsultを受けた時点で、高度な代謝性アルカローシスをきたしていたことがわかり、KClの静注に替えさせていただきました(図5)。また、まだ浮腫が残っていたために、生食投与を依頼しました。実際には生食で構いませんが、主科が生食はNa負荷になるということを懸念したため、代わりに肝不全用アミノ酸輸液を提案しました。

肝不全用アミノ酸輸液を投与したところ、NaとClの差が低下、つまりHCO₃⁻濃度が低下しました。代謝性アルカローシスはGFRを低下させますが、その後はその影響が解除されたせいなのか、利尿が進んで体重も減りました。

また、代謝性アルカローシスのもう一つ大きな問題として、意識障害があります。この患者さんはCO₂が非常に高く、CO₂のナルコーシスをきたしていました。代謝性アルカローシスになると、代償性の呼吸性の反応として呼吸抑制をきたします。この患者さんはかつて喫煙者で、もともと換気能力が悪かったところに呼吸抑制をきたしたので、

CO₂が非常に高くなったということです。

結果的には、代謝性アルカローシスを改善に向けたことで、CO₂も低下し、腎機能も良くなり利尿薬抵抗性も解除されることとなりました。このような症例もあるということをご紹介したく、お話しさせていただきました。ご静聴ありがとうございました。

表21 症例のバイタル・検査所見の経過

	入院時	day16	day26	day30
体重(kg)	48.7	66.2	46.3	42.5
血圧(mmHg)	108/55	98/64	140/51	137/56
血清アルブミン(g/dL)	2.9	2.6	2.6	2.6
血清クレアチニン(mg/dL)	2.1	3.51	2.4	2.03
血液ガス	pH		7.502	7.487
	pCO ₂ (mmHg)		47.9	54.4
	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)		37.2	40.8
Na(mEq/L)	124	128	122	124
K(mEq/L)	3.2	3.3	3	2.6
Cl(mEq/L)	90	83	75	71

図5 症例の経過

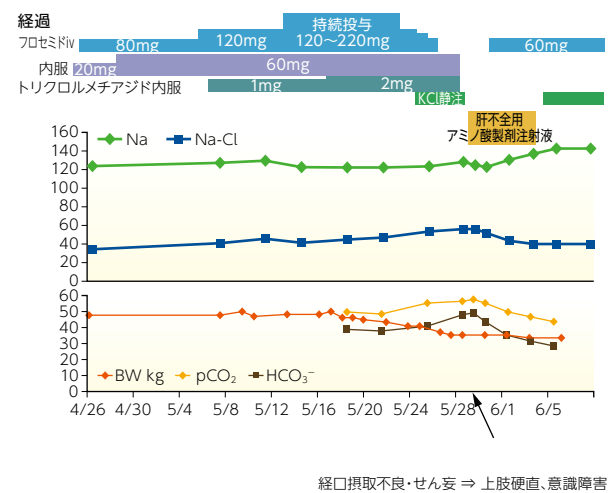


表20 利尿薬による高度低K・代謝性アルカローシス

【症例】89歳 女性
 【主訴】下肢浮腫、胸水貯留
 【現病歴】
 ・40年来のインスリン依存性2型糖尿病
 ・糖尿病腎症・動脈硬化関連腎症によるCKD stage 4程度
 入院第16病日、降圧剤による相対的低血圧が原因と思われるCKD急性増悪(血清Cr 2.1→3.5 mg/dL)に伴い、入院時より18kg近い体重増加・高度浮腫を来した。降圧剤減量とループ利尿薬の大幅な増量や静注を行った所、腎機能はベースライン近くまで回復したが、体重は24 kg近く極端に減少した。
 バイタルサインは異常ないものの、意識障害を来した。

文 献

- 1) Enomoto, et al. Clin Exp Nephrol. 9: 195-205, 2005
- 2) Palmer BF. Semin Nephrol. 31: 542-552, 2011
- 3) Masuyama T, et al. Circ J. 76: 833-842, 2012
- 4) Brater DC, et al. Kidney Int. 22: 171-176, 1982
- 5) Ann Intern Med. 102(3): 314-8, 1985 Mar;
- 6) Brater DC. Semin Nephrol. 31: 483-494, 2011
- 7) Chalasani N, et al. J Am Soc Nephrol. 12: 1010-1016, 2001
- 8) Inoue M, et al. Kidney Int. 32: 198-203, 1987
- 9) Agarwal R, et al. J Am Soc Nephrol. 11: 1100-1105, 2000
- 10) Minutolo R, et al. Am J Kidney Dis. 36: 719-727, 2000
- 11) Feenstra J, et al. Arch Intern Med. 162: 265-270, 2002
- 12) Pockros PJ and Reynolds TB. Gastroenterology. 90: 1827-1833, 1986
- 13) Rudy DW, et al. Ann Intern Med. 115: 360-366, 1991
- 14) Abdallah JG, et al. J Am Soc Nephrol. 12: 1335-1341, 2001
- 15) Wollam GL, et al. Am J Med. 72 :929-938, 1982
- 16) Fliser D, et al. Kidney Int. 46: 482-488, 1994
- 17) Francis G. Cleve Clin Med. 73: S8-S13, 2006
- 18) Philbin EF, et al. Am J Cardiol. 80: 519-522, 1997
- 19) Neuberg GW et al. Am Heart J. 144: 31-38, 2002
- 20) Mehta RL et al. JAMA. 288: 2547-2553, 2002
- 21) Uchino S et al. Crit Care Med. 32: 1669-1677, 2004
- 22) Ho KM, et al. BMJ. 420: 333(7565): 2006.
- 23) Felker GM, et al. N Engl J Med. 3; 364: 797-805, 2011
- 24) Giamouzis G, et al. J Card Fail. 16: 922-930, 2010
- 25) Nigwekar SU, et al. Clin J Am Soc Nephrol 4: 261-272, 2009
- 26) Shoaf SE, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 50: 213-222, 2007
- 27) Costello-Boerrigter LC. Am J Physiol. 290: F273-278, 2006
- 28) Leung AA, et al. Am J Med. 124: 1064-1072, 2011
- 29) Kovesdy CP, et al. Circulation 125: 677-684, 2012
- 30) Licata G, et al. Am Heart J. 145: 459-466, 2003
- 31) Macdonald JE, et al. J Am Coll Cardiol. 43: 155-161, 2004
- 32) Korgaonkar S, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 5: 762-769, 2010
- 33) Kassirer J.P., et al. Amer J Med 38: 172-189, 1965
- 34) Luke RG, et al. J Am Soc Nephrol. 23: 204-207, 2012
- 35) Galla JH, et al. J clin Invest. 80: 41-50, 1987