

利尿薬を使いこなそう！  
The Advanced

中公新書  
坂井建雄著



中外医学社  
上原温子監訳

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科  
柴垣 有吾

1

本講演に關係する可能性のあるCOI

\*大塚製薬 (トルバプタン)

利尿薬を使いこなそう！ The Basics

は本日は時間の關係上、話しません。  
聖マリアンナ医大腎臓・高血圧内科HP

[www.marianna-kidney.com](http://www.marianna-kidney.com)

上に、資料をあげておきます。

2

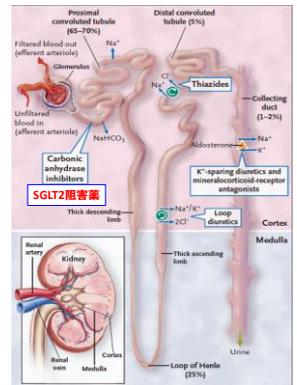
このレクチャーで得られるゴールは？

1. 利尿薬の作用機序を知る
2. ループ利尿薬の特性を知る
3. ループ利尿薬抵抗性の原因を知る
4. ループ利尿薬に頼り過ぎない利尿法を知る

3

既存の利尿薬の種類と作用機序

既存の殆どの利尿薬は尿細管におけるNaClの再吸収を抑制することで2次的に水の再吸収も抑制し、**食塩水の利尿**を起こす。



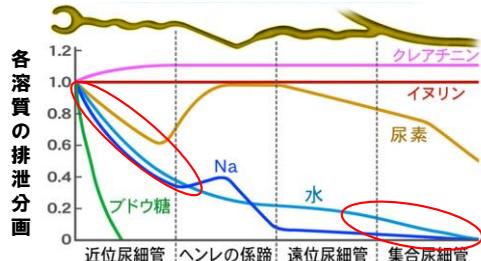
4

どうしてNa再吸収をブロックすると尿量が増えるの？

Naの排泄は増えるのは明らかとしても、  
尿量(水)が増える理由は？

5

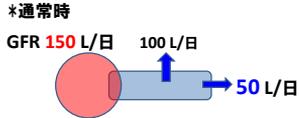
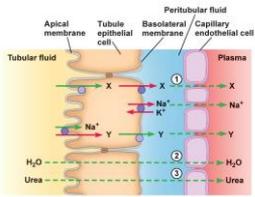
水の再吸収は主に近位尿細管と集合管



近位尿細管ではNaと水が同率に(等張性)再吸収されている  
Henleループ以降ではNaと水の再吸収は独立している

6

**近位尿細管での水の再吸収  
溶質(尿素・Na)再吸収に伴う受動的再吸収**  
Where salt goes, Water follows



**Steps for water and urea reabsorption:**  
① Solutes (Na<sup>+</sup>, X, Y) are actively reabsorbed, increasing the osmolarity of peritubular fluid and plasma.  
② Water is reabsorbed by osmosis.  
③ Urea (permeating solute) is reabsorbed passively.

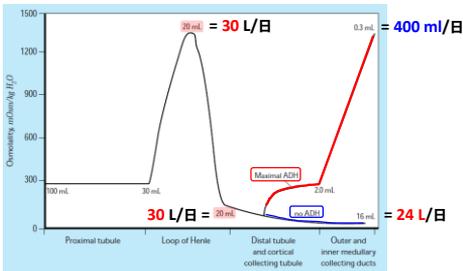
7

**なぜ近位尿細管をターゲットとするNa利尿薬は  
最強の利尿薬とならないのか？**

- この部位でのNa輸送体がRedundantである  
Na/H exchanger, SGLT 1+2, Na/P cotransporter……
- より遠位でのNa輸送体での再吸収が増加する  
特に、ヘンレ・ループ上行脚

8

**ネフロンにおける尿量の推移  
ヘンレループから皮質集合管までで尿量はほぼ不変  
尿量の調整はあくまでも集合管以降のADH作用に依存**

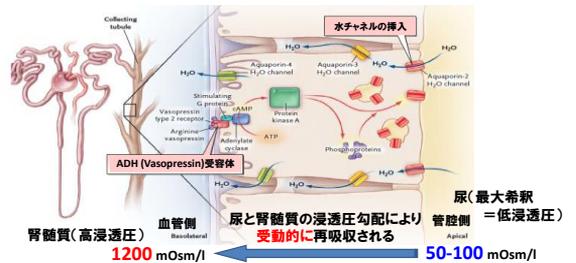


From Kumar S, Berl T. Diseases of Water Metabolism, Atlas of Kidney Disease Vol. 1

9

**髄質集合管での水再吸収機序**

Nine VAM, N Engl J Med 2005, 352;18 1847-1850



- \* ヘンレ・ループ上行脚で再吸収されたNaCl, Ureaが髄質高浸透圧を形成
- \* ヘンレ・ループ以降でのNaCl・Ureaの再吸収で最大限希釈された尿

10

**Na利尿薬が尿量を増やす理由**

1. 髄質高浸透圧形成の阻害 (ループ利尿薬)
2. 尿希釈障害 (ループ > サイアザイド > MR阻害薬)
3. 排泄すべき溶質 (NaCl) の増加  
(ループ > サイアザイド > MR阻害薬)

11

**利尿薬による溶質排泄増加に伴う尿量増加の例**

尿浸透圧 350 mOsm/L  
尿で排泄すべき浸透圧物質 (= 10 mOsm/kgBW) 700 mOsm  
→ 尿量 = 2 L

利尿薬投与によって……

\* Na排泄量増加 (ex. NaCl 6g = 17 X 2 X 6 = 200 mOsm)  
→ 尿で排泄すべき浸透圧物質 700 + 200 = 900 mOsm

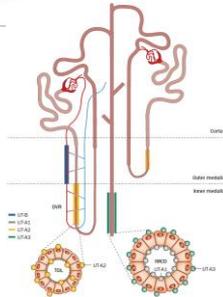
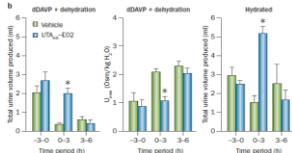
\* ADH作用不全(髄質高浸透圧低下・尿希釈障害)により、  
最終尿浸透圧の低下 350⇒250 mOsm/L

→ 尿量 = 900 ÷ 250 = 3.6 L (1.6 Lの尿量増加)

12

## Urea transporter proteins as targets for small-molecule diuretics

Cristina Esteve-Font, Marc G. Anderson and Alan S. Verkman



Yao, C. et al. J. Am. Soc. Nephrol. 23, 1210-1220 (2012)

Esteve-Font, C. et al. Nat. Rev. Nephrol. 11, 113-123 (2015)

## Na利尿薬が尿量を増やす理由

1. 髄質高浸透圧形成の阻害 (ループ利尿薬)
2. 尿希釈障害 (ループ > サイアザイド > MR阻害薬)
3. 排泄すべき溶質 (NaCl) の増加 (ループ > サイアザイド > MR阻害薬)

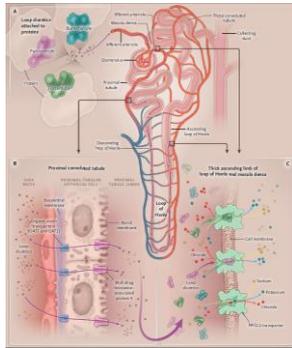
➡ ループ利尿薬が最強の利尿効果を持つ

13

14

## ループ利尿薬の特性を知る

- A. 血液中ではアルブミンと結合し、近位尿細管上皮細胞を經由して尿細管腔中に分泌される
- B. ヘンレループ上行脚太い部のNKCC2輸送体を阻害 ⇒ Na利尿効果
- C. マクラデンサのNKCC2輸送体を阻害 ⇒ 1. RAA系活性化  
2. TGF抑制 (GFR維持)



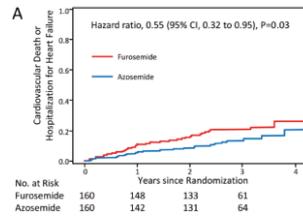
N Engl J Med 2017;377:1964-75.

15

## J-MELODICの結果と違い、FurosemideとAzosemideに臨床的差は乏しい (私見)

Superiority of Long-Acting to Short-Acting Loop Diuretics in the Treatment of Congestive Heart Failure - The J-MELODIC Study

Totter Muroyama, MD, Takashi Fujino, MD, Hideo Origano, PhD, Kazuhito Yamamoto, MD, Takashi Akasaka, MD, Yutaka Hirano, MD, Nobuyuki Otte, MD, Takashi Daimon, PhD, Satoshi Nakatani, MD, Hiroshi Ito, MD



そう思う理由:  
フロセミドは効果の個人差が強い  
効果が一定のアゾセミドとの比較の一発勝負の臨床試験は難しい  
フロセミドの方が多量を使える

(Circ J 2012; 76: 833-842)

16

## 経口利尿薬の薬理

表11 各種利尿薬の経口摂取での bioavailability と作用時間

一般名	商品名	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)
	フメタニド	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)

- 長時間作用型ループ利尿薬は存在しない  
→ どのループでも1日2-3回の投与が効果としては望ましい
- サイアザイドは長時間作用型  
→ どのサイアザイドも1日1回投与で良い

Last 6 hours ⇒ "Lasix"

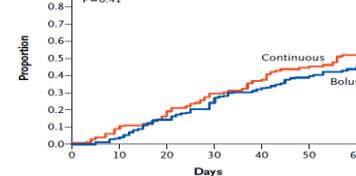
17

## DOSE研究 (NEJM 2012)

ボース vs. 持続投与の比較RCT → 有意差なし  
でも...持続投与の方が効果があると思っています(私見)

A Bolus vs. Continuous Infusion

Hazard ratio with continuous infusion, 1.15 (95% CI, 0.83-1.60) P=0.41



その理由

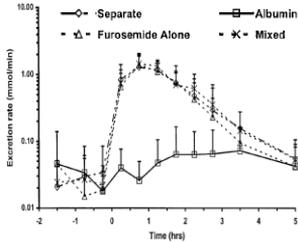
- \* 血中濃度を上げる Loadingなし
- \* 累積使用量  
持続 600mg  
ボース 480mg (でも効果同じって...)

18

**アルブミン投与はフロセミドの利尿効果を改善させない (Negative)**

Effects of Albumin/Furosemide Mixtures on Responses to Furosemide in Hypoalbuminemic Patients

NAGA CHALASANI,\* J. CHRISTOPHER GORSKI,\* JOHN C. HORLANDER, SR.,\* REBECCA CRAVEN,\* HELENA HOEN,\* JUAN MAYA,\* and D. CRAIG BRATER\*



対象患者が  
s Alb 3.0 ± 0.6 g/dl  
と低アルブミン血症が軽度

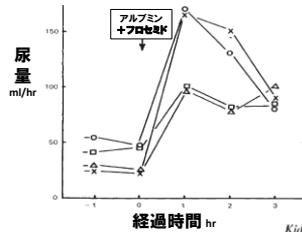
J Am Soc Nephrol 12: 1010-1016, 2001

19

**アルブミン投与はフロセミドの利尿効果を改善させる (Positive)**

Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients

M. AYASU INOUE, KENJI OKAJIMA, KAZUNOBU ITOH, YUKIO ANDO, NORUKAZU WATANABE, TATSUO YASAKA, SUMI NAGASE, and YOSHIMASA MORINO



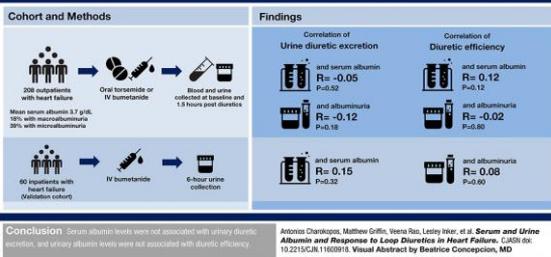
本研究での肝硬変患者では血清 Alb (s Alb) は、2.0 g/dl 前後であった。

対象患者が s Alb 2.5 g/dl 未満なら効果ある可能性??

Kidney International, Vol. 32 (1987), pp. 198-203

20

**Are serum and urine albumin associated with response to loop diuretics in heart failure? No!**



Antonios Charokopos et al. CJASN 2019;14:712-718

CJASN

21

**都市伝説?? 腸管浮腫があると経口利尿薬の効果が減弱する**

Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure

D. CRAIG BRATER, RUTH SEIWELL, SHIRLEY ANDERSON, ANN BURDETTE, GREGORY J. DEHMER, and POLAVAT CHENNAVASIN

Subjects	N	Oral dose mg/24 hr	I.V. dose mg/24 hr	Ratio P.O./I.V.
Normal	25	9.17 ± 5.95 (1.8 - 23.6)	23.08 ± 6.37 (13.8 - 38.3)	0.38 ± 0.20 (0.11 - 0.79)
	7	5.94 ± 1.14 (4.3 - 7.2)		
CHF	13	5.38 ± 3.05 (1.5 - 10.4)	17.32 ± 7.99 (7.6 - 32.4)	0.31 ± 0.12 (0.13 - 0.57)
	7	5.91 ± 2.23 (2.9 - 10.0)		
	5		16.12 ± 8.79 (6.0 - 30.1)	
P value <sup>b</sup>		0.039	0.021	0.256

等力値の経口量と静注量の比率は、心不全患者と浮腫の無い健康人で差は無かった。

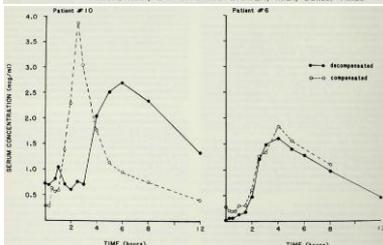
Kidney International, Vol. 22 (1982), pp. 171-176

22

**都市伝説?? 腸管浮腫があると経口利尿薬の効果が減弱する**

**Furosemide Absorption Altered in Decompensated Congestive Heart Failure**

MICHAEL R. VASKO, Ph.D.; DEBBIE BROWN-CARTWRIGHT, P.A.; JAMES P. KNOCHEL, M.D.; J. V. NIXON, M.D.; and D. CRAIG BRATER, M.D.; Dallas, Texas

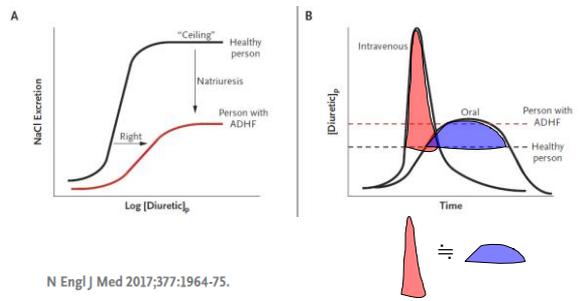


一部の患者で吸収速度の遅れを認めましたが、総吸収量に有意差を認めなかった。

⇒ 高度体液量過剰でも吸収低下は有意でない  
ただ、遅れるので、すぐに効果を出したい場合は静注が優れる

23

**経静脈投与と経口投与の違い 血中濃度のピークには大きな違い(でもAUCは同じ)**

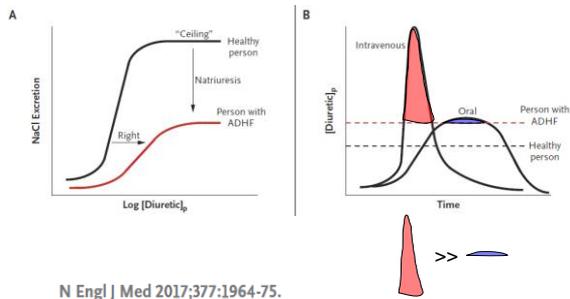


N Engl J Med 2017;377:1964-75.

24

都市伝説??

腸管浮腫でなく、尿細管への利尿薬移行が問題

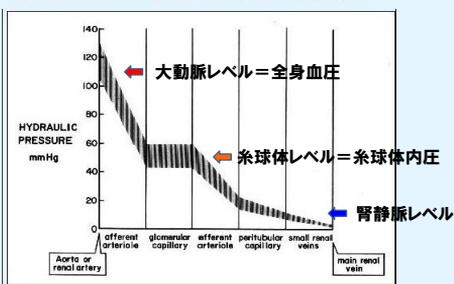


25

ループ利尿薬が尿量を増やせない理由  
利尿薬抵抗性を考える

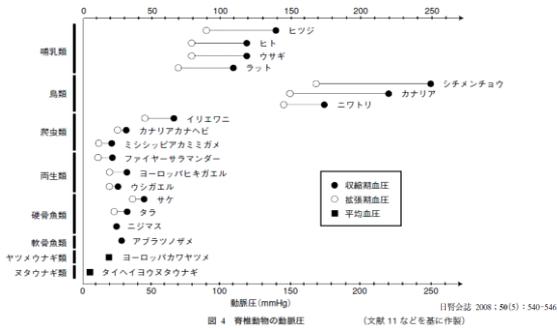
26

腎臓は高い血圧(糸球体≒全身)で尿を濾し出している  
糸球体毛細血管圧は50-60mmHgとかなり高い



27

哺乳類の血圧はかなり高い



28

生物は進化の過程でこれまでなくGFRを高めてきた

動物種	GFR (mL/kg/h)	測定時の環境
ヤツメウナギ類	25.1	淡水
軟骨魚類	4.6	淡水
	1	淡水
	0.58	淡水
硬骨魚類	8.6	淡水
	1.2	海水
	25	淡水
両生類	34.2	淡水
	30	淡水
爬虫類	6	淡水
	10.3	淡水
	10.9	陸上
	15.9	陸上
鳥類	73.8	陸上
	52.8	陸上
	169.8	陸上
哺乳類	110	陸上
	250	陸上
	225	陸上

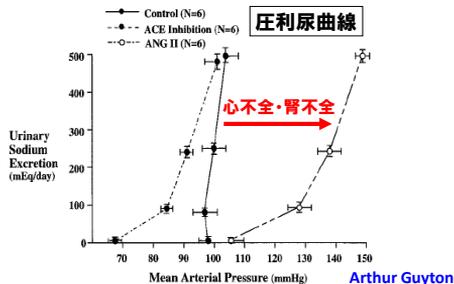
哺乳類の腎臓の糸球体濾過量は他の生物種より圧倒的に多い

- (1) 糸球体毛細血管の濾過面積を大きくする
- (2) 全身血圧、ひいては糸球体毛細血管圧を高くする

日野誌 2008 ; 50(5) : 540-546.

29

利尿薬抵抗性の機序 その1: 血圧が低すぎませんか?  
心不全や腎不全では塩分排泄に高い腎盪流圧が必要となる



30

**利尿薬抵抗性の機序:その2**  
**どうして、輸液と併用するの？**

あるあるシチュエーション:浮腫+尿量低下に対する利尿薬投与

**その思考背景**

- \* 体液量(循環血漿量)評価に対する自信の無さ
- \* 利尿薬による循環血漿量低下への恐怖(でも、相当浮腫んでるんですけど！)



**生じる大きな弊害**

- \* 治療のGoal設定が出来ない
- \* 間違った時の対応が出来ない(輸液と利尿薬のどっちが悪いの?)

31

**おっ、輸液したら尿が出てきた！ハンザーイ！！**  
**Hydration/Wash outという都市伝説**

- ・ いっぱい飲んでおしっこ増やせば、腎機能は良くなるよ！
- ・ 十分輸液して、毒素(造影剤)を流し出して、腎機能を守ろう！

GFR 100 ml/min = 150 L/day  
 Urine output = 1.5 L/day



尿細管で99%を再吸収している



- 輸液・飲水で尿量が3Lに増える理由は？
- \* GFRを2倍にも増やしている？ **×**
  - \* 再吸収率を98%に減らしている？ **○**

32

**浮腫性疾患への輸液**

何故、体液量過剰の患者に輸液をするのか？

**理由1**

心不全・肝硬変・ネフローゼ等での浮腫性疾患では**“有効循環血漿量”**が低下しているから

**理由2**

経口摂取が低下している患者さんに輸液しないと**干からびてしまう**ようで倫理的に許されない

33

**心不全・肝硬変・ネフローゼ等の浮腫性疾患では“有効循環血漿量”が低下している？**

Decreased Effective Blood Volume in Edematous Disorders: What Does This Mean?

Robert W. Schrier

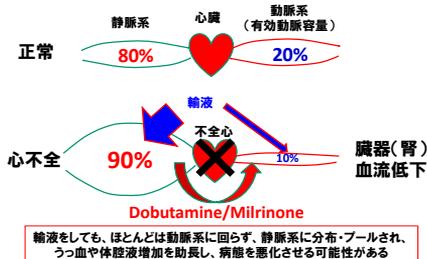
J Am Soc Nephrol 18: 2028–2031, 2007.

血漿の85%が静脈系に存在し、動脈系には15%しか存在しない。腎は動脈容量の低下 (arterial underfilling)を察知し、食塩水の再吸収を亢進。

浮腫性疾患では総血漿量は増加しているが、動脈容量が低下する体液の分布異常である。よって、血漿を増加させる輸液負荷は適切でない。

34

**心不全における“循環血漿量”改善には輸液ではなく、Inotropeである**



35

**経口摂取低下のある浮腫性疾患患者に輸液しないと干からびてしまう??**

- \* 体液量はそもそも過剰
- \* 経口摂取・輸液が無い場合に失われる体液は不感蒸散や少量の便・尿など“低張液”  
 ⇒ 高Na血症が誘導  
 ⇒ 細胞外液への細胞内液のRefilling・血圧上昇

多くの場合、循環動態が維持され、高Na血症が高度でない限り、問題ない(特に、元々、低Naの場合は好都合でさえある)。もし、明らかな血圧低下の場合には適宜輸液。

36

**A rational approach to fluid therapy in sepsis.**

Paul Marik & Rinaldo Bellomo

British Journal of Anaesthesia 2016; 116: 339-49

"From an evolutionary point of view,

Humans have evolved to deal with hypovolemia and not hypervolemia."

\* 陸上では塩や水が取れるとは限らない  
 => 塩や水の摂取が0でも、GFRや血圧・体液量を維持するシステムが必要  
 => レニン・アンジオテンシン系・バノプレッシンを進化させた



37

**輸液や利尿薬の投与はどちらか一方を原則としよう！**

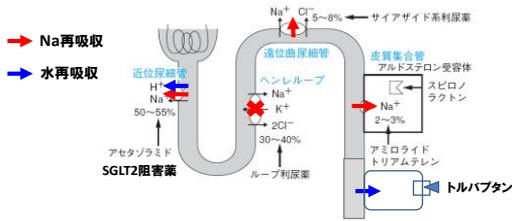
\* 毎日、患者の状態をフィードバックし、方向転換も検討  
 ・ Dr. Gである必要は無い  
 間違ったことを早く認知できる能力は誰でも持てる

**輸液や利尿薬投与ではGoalを設定しよう！**

\* どこまで体重が増えれば(減れば)良いのか？  
 ・ 身体所見・バイタルに加え、元々の体重を参考に  
 ・ 絶食では体重は1日 0.2-0.3kg減少する  
 (体重が不変でも体液量が増えている可能性あり)

38

**利尿薬抵抗性の機序:その3**



ネフロン他の部位でのNaと水の再吸収が増加し、利尿が低下する。  
 => これらをブロックすることで利尿を回復できる可能性がある

39

**近位尿細管でのNa (+ 水)の再吸収を強力に促進する病態  
 = 腎前性病態 (Ang II 亢進、TGF 促進)**

**原因**

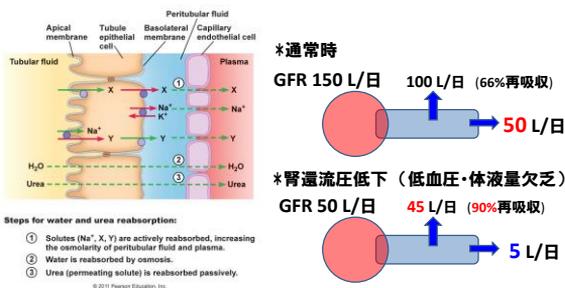
1. 体液量欠乏
2. 腎還流圧低下 (全身血圧低下・輸入細動脈収縮)
3. 腎静脈圧上昇 (うっ血=体液量過剰、腹腔内圧上昇)

**診断マーカー (私見)**

高度高尿酸血症 (UA > 10 mg/dl)

40

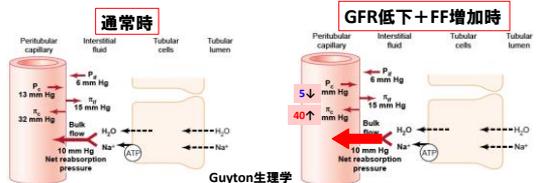
**近位尿細管でのNa/水の再吸収亢進病態はGFR低下も伴うことが多く、遠位へのNa/水 deliveryが急減する**



41

**近位尿細管でのNa再吸収亢進病態を抑える方法は有効？  
 残念ながら No! のようです**

1. この部位の利尿薬(アセタゾラミド・SGLT2阻害薬)は一部しか止めない
2. Angiotensin II, Na/K ATPaseの阻害は何か有効性を示さない (AII阻害は輸出細動脈拡張により、糸球体内圧ひいてはGFRを低下)
3. Glomerular Tubular Balance



42

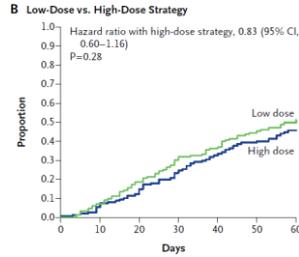
**近位尿管でのNa再吸収亢進病態を抑える方法は？  
結局はGFRを維持するしかありません!!**

- 腎血流圧を維持する
  - \* 血圧を維持する
  - \* 体液を適正にする(過剰も欠乏もダメ!)
- 輸入細動脈の収縮をさせない
  - \* NSAIDs (蛋白制限)を避ける
  - \* レニン (ループ利尿薬)・TGF (SGLT2阻害薬)活性化を避ける
- 輸出細動脈の拡張をさせない
  - \* RAAS抑制薬の使用は避ける
  - \* 炎症(感染症)のコントロール

43

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure



**DOSE研究 (RCT)では  
観察研究と違い、  
高用量のプロセドは  
予後を悪化させない**

44

**高用量のループ利尿薬群でも十分量の尿を得ている  
しかし、腎機能悪化率は高い**

	Low	High	P value
Dyspnea VAS AUC at 72 hours	4478	4668	0.041
% free from congestion at 72 hrs	11%	18%	0.091
Change in weight at 72 hrs	-6.1 lbs	-8.7 lbs	0.011
Net volume loss at 72 hrs	3575 mL	4899 mL	0.001
Change in NTproBNP at 72 hrs (pg/mL)	-1194	-1882	0.06
% Treatment failure	37%	40%	0.56
% with Cr increase > 0.3 mg/dL within 72 hrs	14%	23%	0.041
Length of stay, days (median)	6	5	0.55

DukeMedicine

Felker GM et al, NEJM 2011

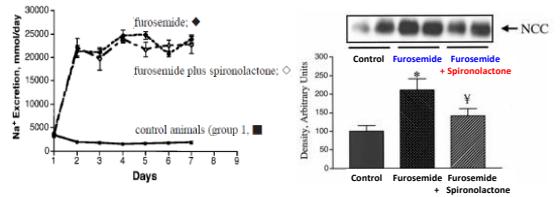
45

**フロセド長期投与による遠位尿管での  
NCC依存性Na再吸収増加のメカニズム**

Loop Diuretic Infusion Increases Thiazide-Sensitive Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-Cotransporter Abundance: Role of Aldosterone

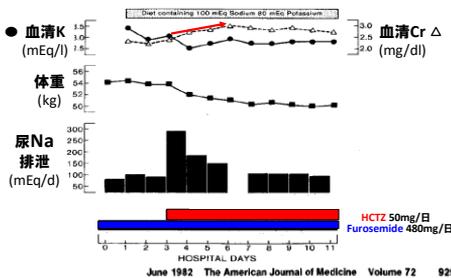
J Am Soc Nephrol 12: 1335-1341, 2001

JOSEPH G. ABDALLAH,\* ROBERT W. SCHRIER,\* CHARLES EDELSTEIN,\* SUSAN D. JENNINGS,\* BRUCE WYSE,\*† and DAVID H. ELLISON\*†



46

**高度腎機能低下例でのサイアザイド併用の効果**



47

STATE-OF-THE-ART PAPERS

**Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure 心不全でも併用は有用**

Jacob C. Jentzer, MD,\* Tracy A. DeWald, RD, PHARM.D, BCPS,\*† Adrian F. Hernandez, MD†§§  
Durham, North Carolina

- ✓ 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・サイアザイドの組合わせて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。
- ✓ 高度低カル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。 (cardiol 2010;56:1527-34)

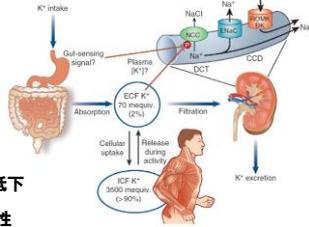
48

血清KがNCC活性を左右する

低KはNCC活性↑



- \* Distal Na delivery ↓ → K排泄低下
- \* Na再吸収亢進 → 利尿薬抵抗性

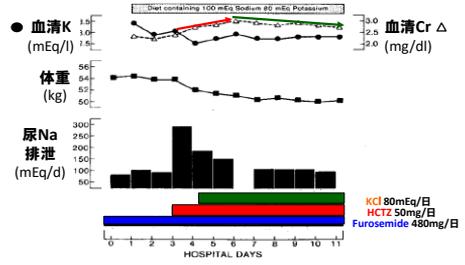


Need to quickly excrete K<sup>+</sup> → Turn off NCC

Alicia A. McDonough<sup>1</sup> and Jang H. Youn<sup>2,3</sup>

Renal K<sup>+</sup> excretion is increased rapidly following dietary K<sup>+</sup> intake, but the underlying molecular mechanisms are largely unknown. Scoville and colleagues show that K<sup>+</sup> intake in mice provoked rapid and near-complete dephosphorylation of the renal distal convoluted tubule NaCl cotransporter, temporally associated with increases in both Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> secretion. This response was independent of aldosterone and may be a crucial component of the acute homeostatic adaptation of the kidney to K<sup>+</sup> intake.

低カリウムがGFR低下に関与する??



心不全における代謝性アルカローシスは何故悪い

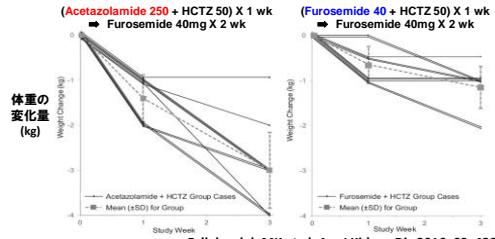
- 低K血症・低Ca血症の合併  
VT/VF不整脈、呼吸筋力低下、テタニー
- 冠・脳・腎動脈収縮作用  
狭心症悪化、痙攣、GFR低下
- 代償性呼吸抑制  
CO<sub>2</sub>ナルコーシス、低酸素血症

F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	0.21
PaO <sub>2</sub> (kPa)	5.8 = 43 mmHg
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	11.4 = 84 mmHg
pH	7.59
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	82

- 乳酸・ケトン酸・アンモニア産生 → 脳症リスク

AJKD Original Investigation 腎機能・血圧正常のネフロゼ症候群でループ利尿薬抵抗性の20名を対象

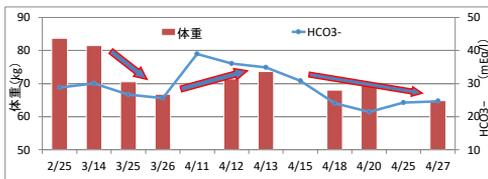
Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial



Fallahzadeh MK et al. Am J Kidney Dis 2016; 69: 420-7.

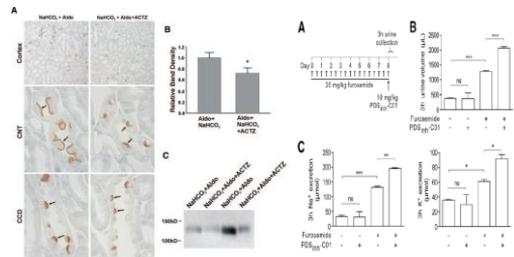
アセタゾラミドによるフロセミドの利尿増強効果: 自験例

アセタゾラミドのNaCl再吸収抑制効果  
(1) 近位尿細管での直接的抑制  
(2) 皮質集合管での間接的抑制 (Pendrinを介した)



アセタゾラミドの併用は過剰な代謝性アルカローシスも防ぐことが可能!

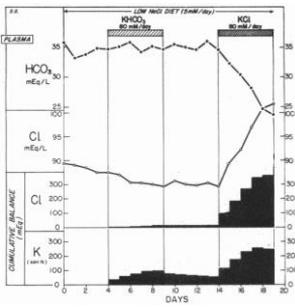
アセタゾラミドはPendrin発現を抑制し、フロセミドの利尿効果を増強する



J Am Soc Nephrol 21: 1928-1941, 2010.

J Am Soc Nephrol 27: 3706-3714, 2016.

そのカリウム製剤は適切ですか？



代謝性アルカローシスの治療において、有機酸塩KよりKClがK補充に有効であり、優先的に投与すべきである。

(有機酸塩はアルカリ源となり、又、外液に留まらずに、細胞内に移行しやすい)

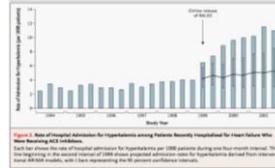
Kassirer, J. P., Berkman, P. M., Lawrenz, D. R., and Schwartz, W. B. Critical role of chloride in correction of hypokalemic alkalosis in man. *Am. J. Med.* 38:172-189, 1965.

55

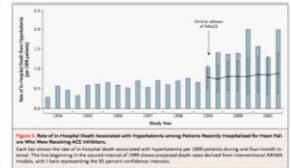
Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study

David N. Juurlink, M.D., Ph.D., Muhammad M. Mamdani, Pharm.D., M.P.H., Douglas S. Lee, M.D., Alexander Kopp, B.A., Peter C. Austin, Ph.D., Andreas Laupacis, M.D., and Donald A. Redelmeier, M.D.

高カリウム血症による入院患者率



高カリウム血症による入院中死亡率



高カリウム血症に関連する有害事象が3倍に増加

N Engl J Med 2004; 251:543-551

56

Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)

Bertram Pitt, MD; George Bakris, MD; Luis M. Ruilope, MD; Lorenzo DiCarlo, MD; Robin Mukherjee, PhD; on Behalf of the EPHESUS Investigators

血清K濃度は特に投与初期は頻回にチェックされ、その値に応じて、細かい用量調整が行われている

低K食指導

血清K濃度チェック

開始前  
開始後  
2, 7, 30, 90, 180日  
以降90日毎

Serum Potassium, mEq/L	Dosage Adjustment
<5	Increase 25 mg QOD to 25 mg OD; Increase 25 mg OD to 50 mg OD
5.0-5.4	No adjustment
5.5-5.9	Decrease 50 mg OD to 25 mg OD; decrease 25 mg OD to 25 mg QD; decrease 25 mg QOD to withhold
≥6.0	Discontinue eplerenone until serum K <sup>+</sup> <5.5 mEq/L

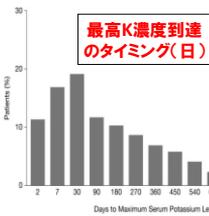
OD indicates daily, QOD, every other day.

(Circulation. 2008;118:1643-1650.)

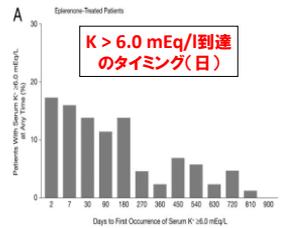
57

EPHESUSにおけるセララ投与後の高カリウム血症のタイミング

たった2日・7日でも高度高Kとなりうる



最高K濃度到達のタイミング(日)



K > 6.0 mEq/L到達のタイミング(日)

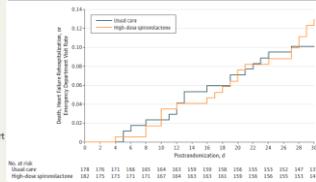
(Circulation. 2008;118:1643-1650.)

58

JAMA Cardiology | Original Investigation

Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial

Figure 2. Time to First Heart Failure Rehospitalization, Emergency Department Visit, or Death



Key Points

**Question** Does adding high-dose spironolactone treatment for patients with acute heart failure lower natriuretic peptide levels and improve outcomes better than usual care?

**Findings** In this randomized clinical trial, high-dose spironolactone use in acute heart failure was not associated with greater improvement in natriuretic peptide levels, symptoms, congestion, urine output, weight loss, or clinical outcomes than treatment with usual care.

**Meaning** Routinely using high-dose spironolactone in acute heart failure is not recommended; further studies targeting specifically patients who are resistant to diuretics with high-dose spironolactone are needed.

血清K値や腎機能にも有意差無し

JAMA Cardiol. 2017;2(9):950-958.

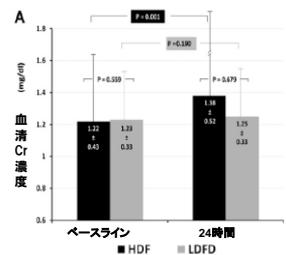
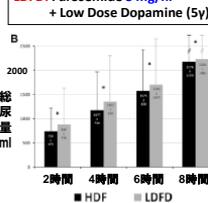
59

Clinical Trial (J Cardiac Fail 2010;16:922-930)

Impact of Dopamine Infusion on Renal Function in Hospitalized Heart Failure Patients: Results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial

GREGORY GAMOGIJS, MD<sup>1</sup>, JAVED BUTLER, MD, MPH<sup>2</sup>, RANDALL C. STARLING, MD, MPH<sup>1</sup>

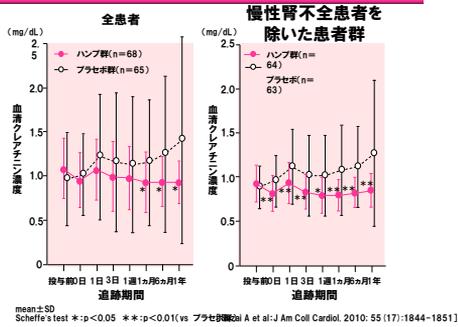
HDF: Furosemide 20 mg/hr  
LDFD: Furosemide 5 mg/hr + Low Dose Dopamine (5y)



60

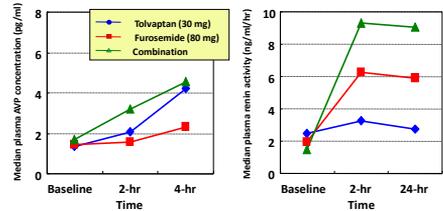


### HANPIによる腎保護の利尿



61

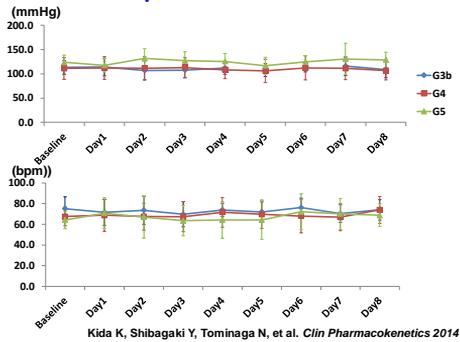
### TolvaptanはFurosemideと違い 血漿レニン活性を上昇させない



Shoaf, SE. J Cardiovasc Pharmacol 50: 213-222, 2007.

62

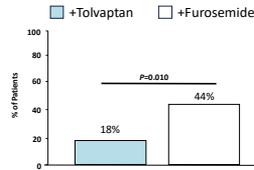
### Tolvaptanは血圧を維持する



63

### 利尿薬抵抗性心不全に対する Furosemide増量 vs Tolvaptan上乗せ K-STAR試験

Worsening Renal Function (WRF) (ΔsCr ≥0.3 mg/dl vs. Baseline) 発症割合



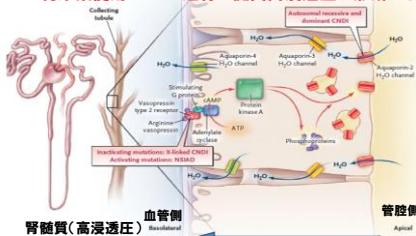
WRF 発症のオッズ比

変数	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Tolvaptan使用	0.157 (0.043-0.605)	0.001*
男性	5.632 (1.652-23.00)	0.004*
高血圧症	3.725 (1.057-15.47)	0.040*
Baseline eGFR	0.921 (0.863-0.976)	0.004*

Inomata, Shibagaki, et al. Circ J 2018

64

腎髄質が高浸透圧であることがADHによる水再吸収に必要  
 ヘンレループで再吸収されたNaClと尿素が髄質に溜まる必要がある  
 → ループ利尿薬使用やWRF進行で髄質高浸透圧が形成できなくなる

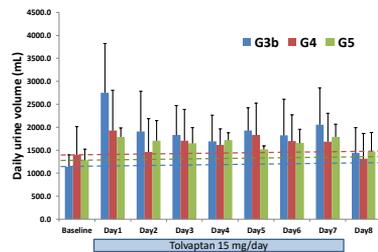


腎髄質(高浸透圧) 1200 mOsm/l

抗利尿ホルモンは髄質集合管管腔側にAQP2を誘導し、水の通り道を作る  
 水は髄質実質と尿の浸透圧勾配に従ってあくまでも受動的に再吸収される  
 Nune VAM, N Engl J Med 2005, 352:18 1847-1850

65

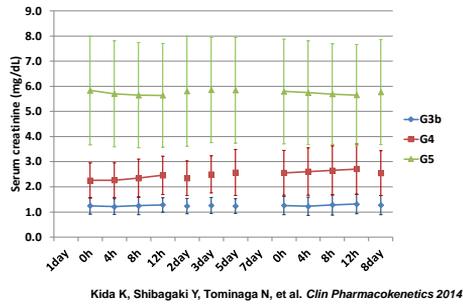
### Tolvaptan PK/PD 試験: 尿量の推移 高度腎機能低下例でも尿量500-1000ml増加



Kida K, Shibagaki Y, Tominaga N, et al. Clin Pharmacokinetics 2014

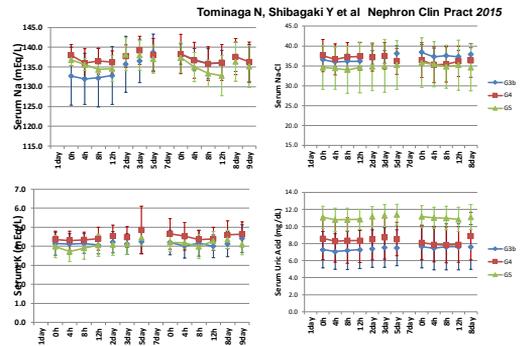
66

**Tolvaptan PK/PD 試験: 血清クレアチニン値の推移**  
腎機能の悪化は見られない



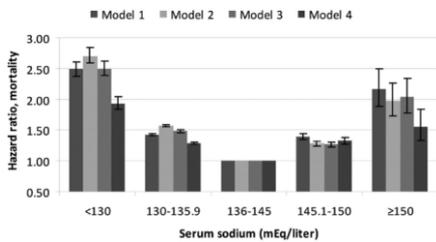
67

**Tolvaptan PK/PD : 電解質・代謝異常を生じない**



68

**CKD/CHF患者における**  
**低Na血症と予後**

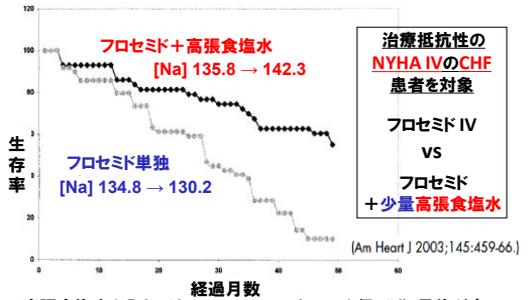


**低Na・高BUNはADH過剰を示唆**

*Circulation* 2012, 125:677-684

69

**心不全における高張食塩水投与と予後**



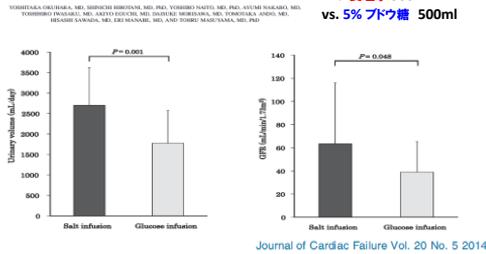
高張食塩水を入れても、**Negative Balance**を保てば、予後が良い

70

**心不全における高張食塩水投与と予後**

Intravenous Salt Supplementation With Low-Dose Furosemide for Treatment of Acute Decompensated Heart Failure

**1.7%食塩水 500ml vs. 5%ブドウ糖 500ml**



71

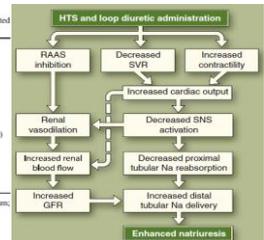
**Rubbing Salt into Wounds: Hypertonic Saline to Assist with Volume Removal in Heart Failure**

Mark Lizekowski · Anju Nohria *Curr Heart Fail Rep* (2010) 7:134–139

Table 1 Potential benefits of hypertonic saline use in decompensated heart failure

- Cardiovascular hemodynamics
  - Increased preload
  - Decreased afterload (SVR)
  - Positive inotropy (increased dP/dt)
- Neuroendocrine
  - Inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system
  - Reduction in circulating catecholamines (norepinephrine)
  - Antiinflammatory effect (reduction in TNF- $\alpha$  and interleukin-6)
- Renal
  - Decreased renal vascular resistance
  - Increased renal blood flow
  - Enhanced distal tubule Na<sup>+</sup>/water delivery

dP/dt maximal rate of ventricular pressure rise over time; Na<sup>+</sup> sodium; SVR systemic vascular resistance; TNF tumor necrosis factor

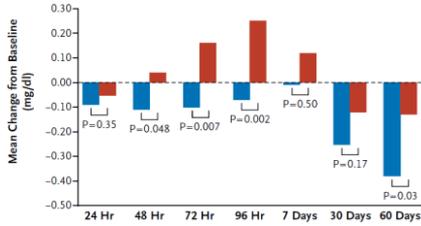


72

**CARRESS trial**  
**心不全における**  
**Ultrafiltrationの意義**

Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome  
 Bradley A. Bart, M.D., Steven R. Goldsmith, M.D., Kerry L. Lee, Ph.D., Michael M. Gonsky, M.D., Christopher M. O'Connor, M.D., David A. Bell, M.D., Margaret M. Roofield, M.D., Anita Dronavalli, M.D., M.P.H., Jean L. Rouleau, M.D., Martin M. Lwinlwin, M.D., Elizabeth O. O'Ri, M.D., M.P.H., Lynne W. Stevenson, M.D., Marc J. Semigran, M.D., G. Michael Felker, M.D., Hyoung H. Chen, M.D., Adnan F. Hernandez, M.D., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., James C. Bourke, Ph.D., M.S.N., Alisa M. Mascotte, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. for the Heart Failure Clinical Research Network

N Engl J Med 2012.  
 DOI: 10.1056/NEJMoa1210357



THE PRESENT AND FUTURE  
 STATE-OF-THE-ART REVIEW

**Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure**  
 Current Status and Prospects for Further Research



Ultrafiltration performed at fixed rates after onset of therapy-induced increased serum creatinine was not superior to standard care and resulted in more complications. In contrast, compared with diuretic agents, some data suggest that adjustment of ultrafiltration rates to patients' vital signs and renal function may be associated with more effective decongestion and fewer heart failure events. Essential aspects of ultrafiltration remain poorly defined.

**除水速度をバイタルや腎機能で調整しながらのUFはより効果的なうっ血解除を可能とし、心不全イベントを減らす可能性がある。**

(J Am Coll Cardiol 2017;69:2428-45)