

利尿薬と血清Ca値



今回は利尿薬の副作用症例学習会の準備をしていた時に調べた内容になります。よく知られている利尿薬として「ループ系利尿薬」と「サイアザイド系(類似含む)利尿薬」があります。薬理の本を見てみますと「ループ系」は血清Ca値を下げるので骨粗鬆症傾向のある高齢者には不向きで、「サイアザイド系」は血清Ca値を上げるので骨粗鬆症傾向のある高齢者には有用だという記載が出てきました。

1) 添付文書での両系統の電解質に関する副作用

上記の利尿薬の電解質関連副作用は低Na血症、低K血症、低Cl血症が共通にあります。いくつかの利尿薬(おそらく全てだと思っております)を選択して比較すると下記表のようになりました。

分類	一般名(商品名)	低Na血症	低K血症	高K血症	低Cl性 ¹⁾ アルカローシス	低Ca血症	高Ca血症	特背注意 ²⁾ (高Ca血症)
ループ系	フロセミド(ラシックス)	●	●	—	●	●	—	—
	ブメタニド(ルネトロン)	●	●	—	●	—	—	—
	アゼセミド(ダイアト)	●	●	—	●	—	—	—
	トラセミド(ルプラック)	●	●	● ³⁾	●	—	—	—
サイアザイド系(類似含む)	トリクロルメチアジド(フルトラン)	●	●	—	●	—	●	●
	ヒドロクロロチアジド(ジエネリック薬、配合薬)	●	●	—	●	—	●	●
	ベンチルヒドロクロロチアジド(バハイト)	●	●	—	●	—	●	●
	インダパミド(ナトリックス)	●	●	—	●	—	●	●
	トリパミド(ノルモナル)	●	●	—	●	—	●	●
	メフルシド(バクソ)	●	●	—	●	—	— ⁴⁾	●

1) 低Cl性アルカローシスと代謝性アルカローシスは同じ意味ととらえて分類した。

2) 特背注意: 特定の背景を有する患者に関する注意(旧: 慎重投与)で、ここでは「高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進の患者(血清カルシウムをさらに上昇)」を意味する。

3) トラセミド: 動物実験では抗アルドステロン効果が認められており、その作用が高K血症という副作用に反映されたと推測される。

4) メフルシド: 副作用の項目には上がっていないが慎重投与にカルシウム貯留作用ありの記載がある。

以上のように、利尿薬の作用機序の特徴から低Na血症、低K血症、低Cl血症は全ての利尿薬に共通した副作用であることが分かります。ただし、Caに関してはループ系のフロセミドのみが低Ca血症の記載があり、その他のループ系での記載はありませんでした。

一方のサイアザイド系は全ての薬剤に高Ca血症もしくはCa貯留の記載があり、高Ca血症の患者には注意して投与する旨の記載すらありました。

Ca関連の副作用ではループ系よりもサイアザイド系でより注意をする必要があります。

2) 血清Ca値に及ぼす作用機序の考察

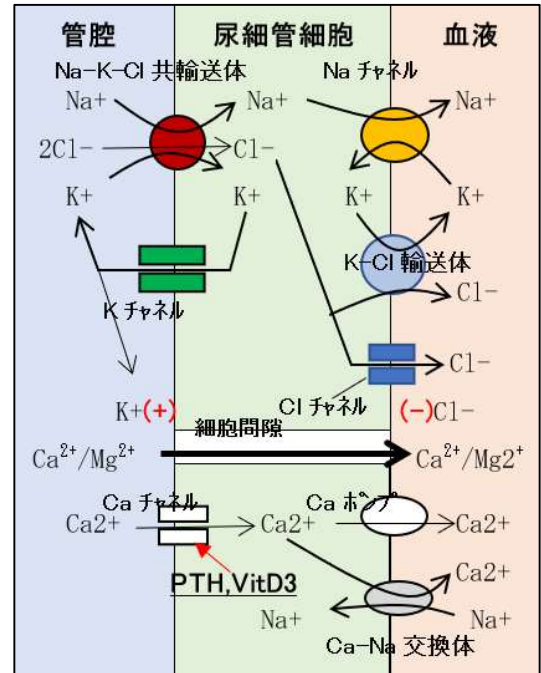
各利尿薬の作用機序はループ系がヘンレ係蹄上行脚に存在するNa-K-Cl共輸送体の阻害作用、サイアザイド系が遠位尿細管に存在するNa-Cl輸送体の阻害作用という事実は周知のことと思います。各部位をガイドン生理学にあった図を自分なりに改変すると次のようになります(かなりゴチャゴチャな図になってしまいましたが)。

①ヘンレ係蹄上行脚(右上図)

- Na-K-Cl共輸送体でNa, K, Clは再吸収される。
⇒ Na⁺とCl⁻はさらにNaポンプ、輸送体、チャネルを通じて血中へ移動する。K⁺は管腔側を開くKチャネルを通じて管腔へと移動しやすい。
- ⇒ 細胞間隙の管腔側はK⁺により+傾向、血液側は血中へ移行したCl⁻により-傾向となり電位差が生じる。
- ⇒ 管腔にあるCa²⁺が+への反発と-への吸引で細胞間隙を血液側に移動する。
- 上記とは別に副甲状腺ホルモン(PTH)や活性型ビタミンD₃により活性化されるCaチャネルが管腔側に存在し細胞内に移動したCa²⁺はさらにCaポンプや交換体により血中へ移動する。

*ループ系の作用：共輸送体を阻害するためK⁺とCl⁻による

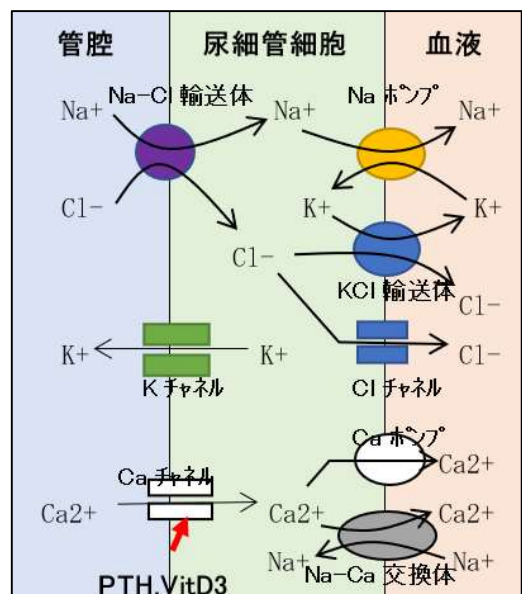
電位差が出来にくくなり、Ca²⁺の血中への移動が弱まり低Ca血症傾向になる。他方Caチャネルは温存されるので、ループ系のCa再吸収阻害効果は限定的になると思われ、ループ系の低Ca血症は临床上さほど問題にならないものと考えられる。しかしフロセミドのみに副作用が指摘されているのはフロセミドの共輸送体阻害作用が他のループ系より強いことを推測させます。



②遠位尿細管(右下図)

- Na-Cl輸送体でNaとClは再吸収される。さらにNaポンプ、輸送体、チャネルを通じて血中へと移動する。
- Ca²⁺はCaチャネル、ポンプや交換体を通じて血中へと移動しやすい状態になっている。
- *サイアザイド系の作用：輸送体の阻害で尿細管細胞内Na⁺濃度が下がるため、Na-Ca交換体が活性化して血中のNa⁺を細胞内に移動させる。交換にCa²⁺が血中へ移動しやすくなり、高Ca血症を導く。

以上からサイアザイド系の方がループ系より血中Ca濃度に影響を及ぼしやすいと考えられました。



(終わり)