

ループ系利尿薬の短時間&長時間作用型

今回は久しぶりにある薬局での症例検討で出た話題になります。ループ系利尿薬は肝性浮腫、腎性浮腫、心性浮腫などに利用されていますが、今回は心不全の症例検討、慢性腎臓病の症例検討で共通して出てきた話題になります。

1) 心不全症例検討会での話題

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改定版)によるとループ系利尿薬は浮腫の症状を軽減する最も有効な薬剤として位置づけています。ただループ系利尿薬の心不全に対する治療は古くから実施されていたため、EBMが話題となった時点ではルーチン治療に加えられて、心不全治療効果のエビデンスはほとんど存在していないとされます。予後改善に良いとされていますが、低K血症に伴う不整脈への影響、併用ジギタリス製剤の中毒惹起などもあり予後悪化につながるという報告もあります。

ただガイドラインでは利尿作用が長く続くタイプのループ系は短時間作用型と比べて心不全増悪などが少ないという報告を掲載しています(かと言って推奨するとの記載はありません)。

(1) 短時間作用型と長時間作用型の分類

①短時間作用型

フロセミド(ラシックス®) : 利尿効果は約6時間。Tmax : 1~2時間、t1/2 : 0.35時間

②長時間作用型

アゾセミド(ダイアート®) : 利尿効果は約12時間。Tmax : 3.3時間、t1/2 : 2.6時間

(2) 作用機序

近位尿細管から分泌(排泄)されて、尿細管側からループ係蹄上行部のNa-K-Cl輸送体を阻害してNaの再吸収を抑制し、尿細管内Na濃度を上げ結果的に水の再吸収を抑制して利尿効果を発揮します。

(3) 臨床効果(CircJ2012.76(4)833- PMID22451450 より)

アゾセミドとフロセミドの臨床比較試験で、評価を心臓血管死と心不全増悪による入院回数で比較したところ、ハザード比、95%信頼区間、P値が下記のようにになりました。

ハザード比 ; 0.55、95%信頼区間[0.32、0.95]、P値=0.03

155号修正版(2019/4/12付)で説明したようにハザード比は前向き試験に利用されるリスク比に時間的要素を加味したものでした。アゾセミドはフロセミドで発生する心臓血管死などの発生を0.55倍抑制するという結果となっています。またその比の95%信頼区間の上限(0.95)が1より小さいので、この比には意味があることになり、また95%信頼区間の確率自体も0.05より小さいため(P値=0.03)、アゾセミドの抑制効果は本当と考えてよいだろうという解釈になります。

(4) 何故、利尿効果が長い薬の心臓血管死等が少ないのか

心不全時には体内の様々な因子の変動が起こりますが、心不全時に心臓に最も負荷を与えて悪さをしそうな交感神経系の代表ノルアドレナリンとアドレナリンについて考えます。

①心不全時、心臓は血液を全身に送りにくくなり血液が貯留傾向になり、血液中の水分が血管外へ漏出して浮腫を生じます。また余剰傾向になった血液は心臓に負荷をかけるため、治療薬として余剰

な水分を体外へ排出するループ系の利尿薬が利用されます。

②一方で、弱った心臓を動かそうとして交感神経が活発になり、**心臓β 1 受容体**への**ノルアドレナリン**による直接刺激作用や**副腎髄質**で合成された**アドレナリン**が血流によって**心臓β 1 受容体**を刺激して心臓を動かそうとします。この作用自体は良いのですが、長く続くと弱った心臓を更に弱めかねない作用になります。そこで**過度なβ 1 受容体への作用を軽減**するためにβ 遮断薬(ビソプロロール、カルベジロール)を少量からの投与します。

③このような環境の中で①のループ系薬剤で短時間作用型フロセミドを利用すると、利尿効果が6時間と短いため、残りの**18時間**で徐々に浮腫の傾向になって**心臓に負荷**をかけて**心機能が落ちて**きます。すると**交感神経系が活発**になりさらに**心臓に負荷**をかける②の状況が再現されます。そこで長時間作用型アゼセミドを利用すると、利尿効果が12時間と長いため、**浮腫の傾向になる時間帯は12時間**と少なく済みます。つまり**ノルアドレナリン等に曝される時間帯が少なく**済むため**心臓への負荷も軽減**され、それが臨床効果に現れるのではないかと推測されています。

2) 慢性腎臓病(CKD)での話題

エビデンスに基づくCKD臨床ガイドライン(2018年)によると、**CKD**における**高血圧管理**での第一選択薬は**ARB**もしくは**ACE阻害薬**となっています。それでも効果がないようであれば第二選択薬として**心血管病のリスク**の高い場合は**Ca拮抗薬の併用**、**浮腫**が強ければ**利尿薬の併用**を推奨しています。

利尿薬では、糸球体ろ過量(GFR)の違いによって**G1~G3ではサイアザイド系**、**G4&G5では長時間作用型ループ利尿薬が推奨**されています。GFRが落ちてくるとサイアザイドの効果が落ちるため、より強力な利尿薬であるループ系が利用されるのですが、何故、単にループ系ではなく**長時間作用型**が推奨されるのでしょうか?この場合も**慢性心不全と同様の考え方**なのかもしれません。

つまり慢性腎臓病は心臓疾患と密接に関連しているため(**心腎連関**)、少しでも心臓への負荷を軽減するためだと思います。

CKDが進むと尿量が減少し、尿細管側から作用する利尿薬は効果が次第に薄くなってきます。透析患者さんであっても初期で尿が少しでも出るならループ系利尿薬の内服が実施されます。

下記に尿細管見取り図を記載。糸球体ろ過された原尿は**水、ナトリウム**ともに**99%**が再吸収されます。またNa-Cl交換体のNa再吸収関与は5%程度なのでサイアザイド系の利尿作用は弱くなります。

【尿細管付近の見取り図】

