

特集 心腎連関を考慮した利尿薬の使い方

1

利尿薬の薬理・作用機転

伊藤貞嘉

東北大学大学院 医学系研究科 内科病態学講座 腎・高血圧・内分泌学分野 教授

利尿薬とは読んで字のごとく、尿を出す薬剤である。その効果は、吸収・体内動態・各種疾患における腎血管動態や尿細管機能の変化・神経体液性因子の影響を大きく受ける。一方、利尿薬の種類により、尿細管機能や腎血行動態に及ぼす影響に違いがみられる。さらに、臨床的には利尿薬の作用が消失したときの代償反応などを考慮しておく必要がある。本章では、利尿薬の薬理作用と作用機転を病態生理学的見地から解説した。

利尿薬の種類

正常の腎臓では毎分 100 mL の糸球体濾過があるが、その約 99% が再吸収されるため、最終的に尿に排泄されるのはわずか 1% である。尿量を増やすための手段としては、① GFR を増加させる、② 尿細管での再吸収を抑制する、この 2 つしかない。心房性ナトリウム利尿ペプチド (α hANP) とドパミンを除く利尿薬のほとんどに GFR を増加させる作用はなく、尿細管による再吸収を抑制することにより利尿作用を発揮する。したがって、GFR が無いのに利尿薬を投与しても何の意味もなく、無尿患者への投与は禁忌である。また、フロセミドに対する反応性がない患者には、ただ漫然と増量していくべきではなく、身体所見、血液生化学所見、および尿電解質などから病態を考えて、適切な処置を施すべきである。

利尿薬には、尿細管腔側から作用するものと尿細管間質側から作用するものがある。前者にはループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬およびアミロライド、後者にはアルドステロン拮抗薬、 α hANP およびバソプレシン V_2

拮抗薬がある。利尿薬の効力は、作用する尿細管部位が取り扱う Na 再吸収量に影響される。濾過された Na の約 70% が近位尿細管、20% が太いヘンレのループ上行脚 (TAL)、7% が遠位尿細管、3% が集合管により再吸収される。利尿薬はその作用部位や機序により (図 1)、以下のように分類され、特徴や副作用なども各薬剤の腎作用に深く関係する。

サイアザイド系利尿薬およびその類似薬

主に遠位尿細管に作用し、ナトリウム (Na) 排泄を促進する。主に高血圧の治療に用いられる。尿中カルシウム (Ca) 排泄低下作用があるため、尿路結石の再発防止に効果がある。

ループ利尿薬

ヘンレのループ上行脚に作用する、最も強力な利尿薬である。腎血流や糸球体濾過に対する影響が少なく、腎障害時にも適する。尿濃縮を阻害し、また、Ca の尿中排泄作用があるため、注射剤は抗利尿ホルモン不適合症候群 (SIADH) での低 Na 血症や悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症の補正に用いられる。スルホニルウレア系ループ利

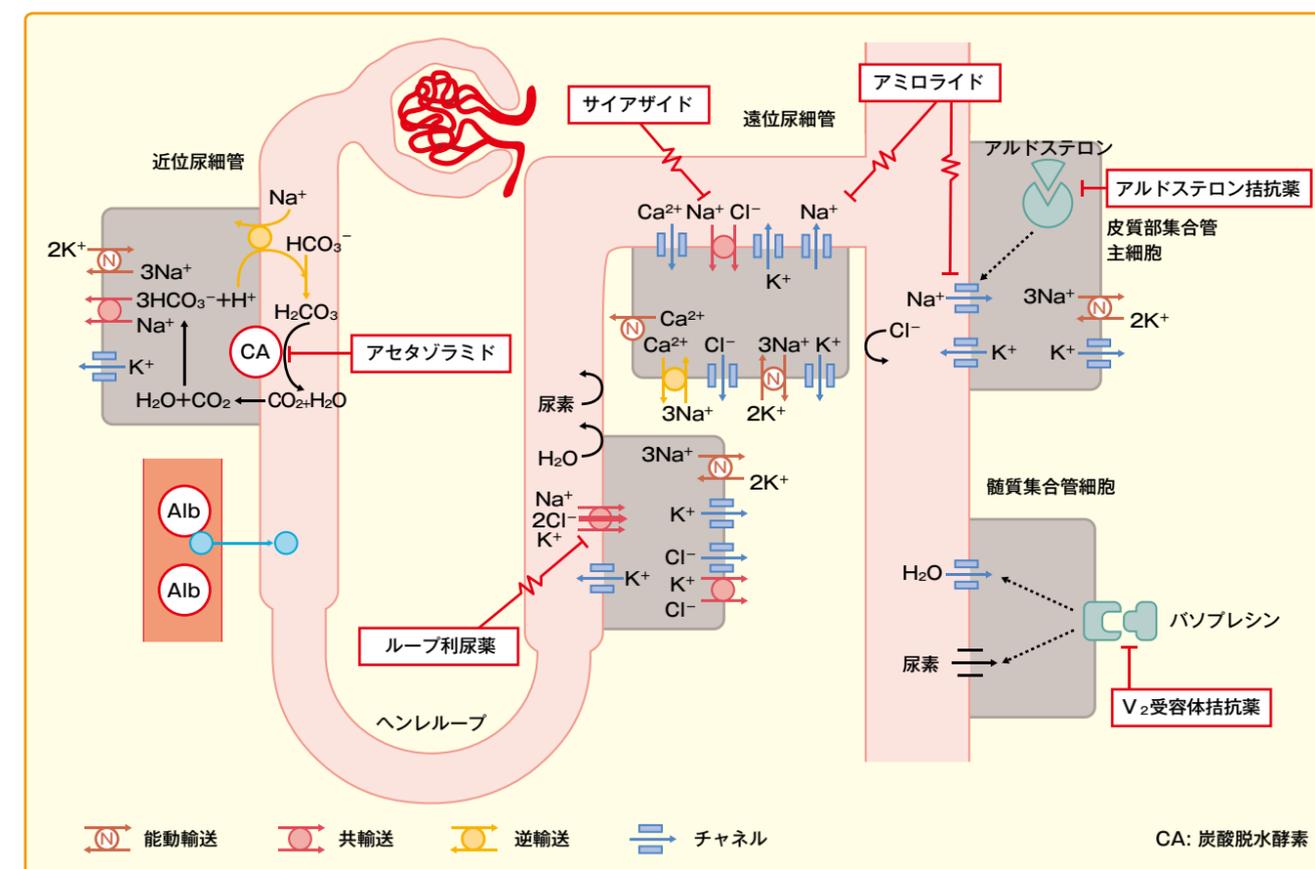


図 1 尿細管における利尿薬の作用部位

利尿薬であるトラセミドは、高アルドステロン作用も有しており、尿中カリウム (K) の排泄が少ない。

K 保持性利尿薬

アルドステロン拮抗薬

アルドステロンの分泌亢進時に有用である。心不全・肝硬変・ネフローゼ症候群など、2 次性アルドステロン症のある浮腫例に対して、単独またはループ利尿薬と併用する。心不全の予後を改善させ、高血圧治療にも、サイアザイド系利尿薬などと併用して用いられる。また、手術不可能な原発性アルドステロン症にも使用する。単独でも優れた降圧効果があり、最近見直されるようになった。エプレレノンには、ミネラルコルチコイド受容体に対する特異的な阻害薬で、スピロノラクトンに比較して、女性化乳房などの副作用がない。

トリウムテレン

アルドステロンとは無関係に Na チャネルを抑制する。リドル症候群の治療薬である。

炭酸脱水酵素阻害薬

近位尿細管で Na 再吸収と H の排泄を抑制する。この部位における Na 再吸収は、グルコースやアミノ酸との共輸送などの経路があること、および代償反応として遠位尿細管での Na 再吸収が亢進することから、長期にわたる利尿作用はほとんどない。緑内障・てんかん・肺気腫による呼吸性アシドーシス・メニエール症候群などの特殊な症例で用いられることが多い。

浸透圧利尿薬

マンニトールなどの浸透圧利尿薬は、糸球体で濾過されても再吸収を受けないため、尿細管内浸透圧が上昇し