



# 再吸収阻害型利尿剤の分類

— 作用機序と作用点 —

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.8

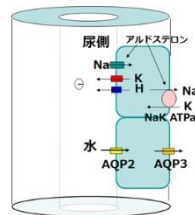
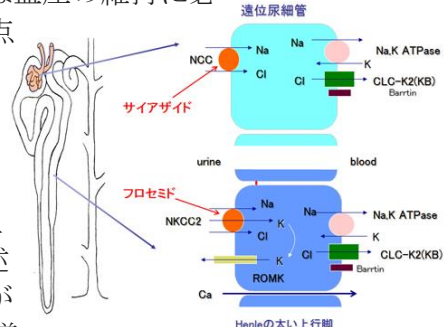
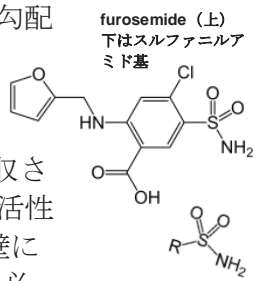
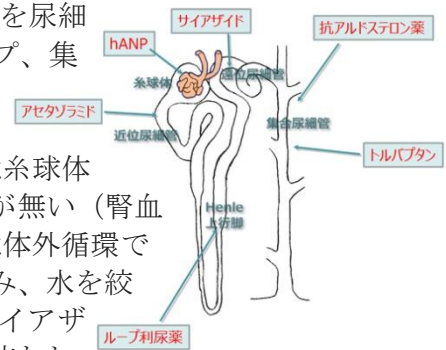
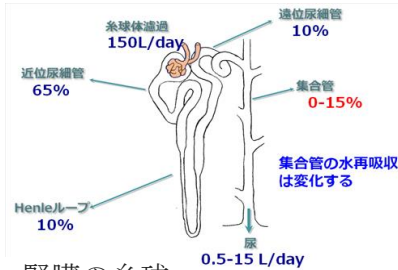
## 感染対策の基礎知識

#203

※サイアザイドは糖代謝を悪化、軽いDMでもケトン体を発生、意識障害を起こすことがあるので注意。

体重の60%は水。その1/3(体重の20%)は細胞外液の0.9%食塩水。体には体表面積1.73 m<sup>2</sup>当たり100 mL/minの血漿が流れ(糸球体濾過率 **Glomerular Filtration Ratio GFR**)限外濾過により蛋白(アルブミン)を除く水分を尿細管に排出。24時間で100x60x24=144 L、99%は近位、遠位、ループ、集合管で再吸収されるので1日尿量は1.44 L。再吸収を全て阻止すれば脱水で即死亡。**【利尿剤】** 鬱血性心不全など循環血液量を減少させる必要があるとき再吸収阻害剤で尿量を増加させる。利尿剤は糸球体の限外濾過(半透膜の袋内の液体に圧をかけて物理的に絞り出す)が無い(腎血流がない、糸球体の半透膜が厚く水を通さない)と無効。その時は体外循環で下流に狭窄を作った半透膜のチューブに圧をかけて血液を押し込み、水を絞り出す(透析で循環血液量減少に使う限外濾過 **ultra-filtration**)。サイアザイド(フルイトラン)やアセタゾールアミド(ダイアモックス)が使われたがいずれもGFR 35 mL/min以下は無効であった。**【Henle ループ上行脚】**では能動的にNaClが再吸収され血管側にたまって腎髄質組織の浸透圧を上げ、この浸透圧勾配がHenleの下降脚を流れる原尿の水分を吸収する(対向流理論 **Counter Flow Theory**<sup>1)</sup>)。ここでNaの30%を再吸収。この管腔壁のNa<sup>+</sup>・K<sup>+</sup>・2Cl<sup>-</sup>共輸送担体(**NKCC2**)は**スルファニルアミド**(サルファ剤も)のプロセミド(ラシックス)で阻害される。対向流理論による尿の濃縮も阻害され、水、Na、Kが同時に再吸収されず体液量は減少、RAA(レニン・アンジオテンシン・アルドステロン)系は強く活性化され低K血症、Hも排泄されて代謝性アルカローシスとなる。**【遠位尿細管】**壁にはNaCl共輸送体(**NCC**)が存在しNaの吸収の7%を担う。これは血圧の維持に必要でNCCはサイアザイドで阻害され、高血圧の治療に使用。注意点は遠位尿細管には対向流機構がなく水再吸収阻害がないので血漿濃縮が起きずサイアザイド※はループ利尿剤に比べ低Na、低K血症が起きやすい。RAAは活性化され、高Ca血症も。ラシックスでは遠位尿細管のNa、Kの再吸収が活性化されループ利尿剤の効果を一部相殺するので安全。ループ利尿剤とサイアザイドの併用は両方阻害するので大量の利尿が起き、薬理書には外来での使用を禁ずる記述がある<sup>2)</sup>。腎皮質の**【集合管】**の主細胞ではNa再吸収とKの分泌がNa-K依存性ATPaseにより行われる。これは心筋など他組織と同様に血液側ではATP分解エネルギーでNaを細胞外に汲み出し、代わりにKを細胞内にとりこむ。集合管側の細胞にはNaチャネル(上皮型Naチャネル、**ENaC**)とKチャネル(ROMKとMaxi-K)がある。アルドステロンは集合管主細胞に働いてNa-K ATPaseとENaCを活性化、集合管でのNa再吸収とK分泌を増加させる。アルドステロンはRAA系の最下流に位置するのでレニン阻害薬やACE阻害剤、ARB、抗アルドステロン剤は全てK保持性利尿剤。抗アルドステロン剤は構造上抗グルココーチコイド作用や女性化乳房などの副作用がある(エプレレノン:セララは少ない)。サルファ剤ST合剤のトリメトプリムはトリアムテレンと構造が類似、K保持作用でST服用入院患者の50%に危険な高K血症がみられる(CMDT 871p)。**【アクアポリンAQP】**右最上図のように近位尿細管から遠位尿細管の間でバゾプレッシン非感受性のAQP1水チャネルにより85%の水が再吸収される。水分再吸収のうち15%を担う集合管に抗利尿ホルモン(ADH)バゾプレッシンが到達するとバゾプレッシン感受性のAQP2が集合管側に集まり水分を再吸収する。**Vaptan**系利尿剤(トルバプタン:サムスカ)は**Vasopressin2**受容体に結合、AQP2の移動を阻止し水再吸収を阻害。

<sup>1)</sup>学部の生理学試験のヤマ中の山。これのおかげで仮進学ながら後期臨床課程に進学できた。<sup>2)</sup>Katzung 8版。腎生理を理解してない新人には教えるな!と先輩から。<sup>3)</sup>ラシックスは効果が早く心不全に著効、いくつも都市伝説がある。①直接作用に静脈拡張作用があるので即効的な心不全の改善と低血圧がある。②血管での吸着による閾値があり静注10 mg(Lasixのbioavailabilityは50%で経口20 mg)以下は無効。減量は一日おき投与で。③one-shotより持続点滴が有効。2-3時間投与が効率最大。④ラシックスより持続型のダイアートの方が生命予後が良い。などあったが2008年のDiuretic Optimization Strategy Evaluation試験ではどれも有意差なし。



**Vaptan**系利尿剤ではNa排泄がなくRAA系活性化が起きにくいので低血圧が起きやすい。

