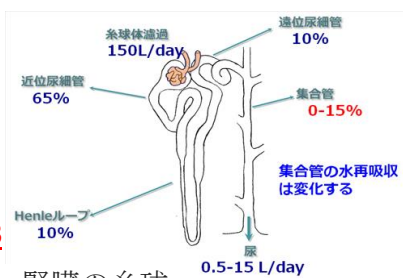


再吸収阻害型利尿剤の分類

— 作用機序と作用点 —

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

2019.8



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。腎臓の糸球体には体表面積 1.73 m² 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**¹⁾)。ここで Na の 30% を再吸収。この管腔壁の Na⁺·K⁺·2Cl⁻ 共輸送担体 (**NKCC2**) は **スルファニルアミド** (サルファ剤も) のフロセミド (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

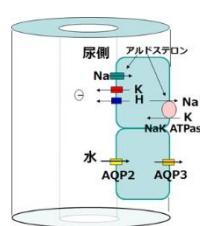
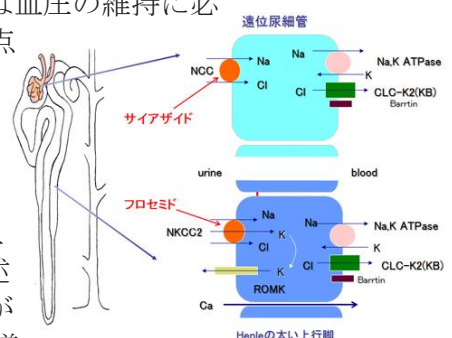
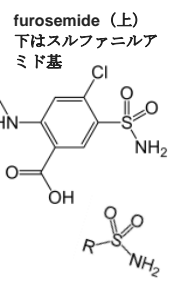
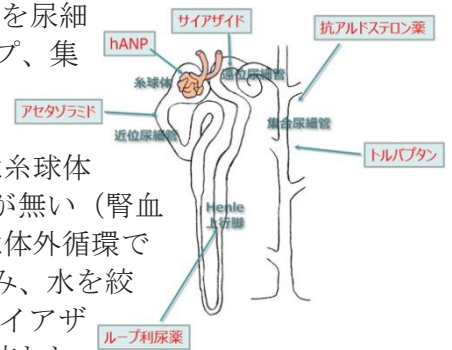
は遠位尿細管には対向流機構がなく水再吸収阻害がないので血漿濃縮が起きずサイアザイドはループ利尿剤に比べ低 Na、低 K 血症が起きやすい。RAA は活性化され、高 Ca 血症も。ラシックスでは遠位尿細管の Na、K の再吸収が活性化されループ利尿剤の効果を一部相殺するので安全。ループ利尿剤とサイアザイドの併用は両方阻害するので大量の利尿が起き、薬理書には外来での使用を禁ずる記述がある²⁾。腎皮質の【集合管】の主細胞では Na 再吸収と K の分泌が Na-K 依存性 ATPase により行われる。これは心筋など他組織と同様に血液側では ATP 分解エネルギーで Na を細胞外に汲み出し、代わりに 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 水チャンネルにより 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。

【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**¹⁾)。ここで Na の 30% を再吸収。この管腔壁の Na⁺·K⁺·2Cl⁻ 共輸送担体 (**NKCC2**) は **スルファニルアミド** (サルファ剤も) のフロセミド (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²⁾。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 水チャンネルにより 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。

【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 水チャンネルにより 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。

¹⁾ 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。²⁾ Katzung 8 版。腎生理を理解していない新人には教えるな! と先輩から。³⁾ 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。

