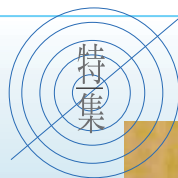


Vascular Street



「心不全治療と利尿薬」



九州大学大学院
医学研究院循環器内科学
教授
砂川 賢二先生



出席者(発言順)
福岡大学医学部第二内科
主任教授
朔 啓二郎先生

はじめに

日本高血圧学会発行の「高血圧治療ガイドライン2004」では、利尿薬について次のように述べられている。「利尿薬の降圧効果および副作用は各系統の薬物で違いがあり、病態に合わせてこれらの薬物を使い分ける。降圧効果が比較的良好で、安価であり、世界各国で第一次薬とされている。しかし代謝面への副作用から、本邦では併用薬として使用されることが多い」。副作用の国内外の調査を比較してみると、自覚症状に関する副作用発現頻度に関しては、利尿薬と他の降圧薬の間に有意差を示す特異的なものは認めなかった。代謝面での副作用として、低カリウム血症や新規糖尿病発症頻度等に関しては、利尿薬の使用量に比例してその出現頻度が増加するため、国内外の副作用発現の直接比較はできないが、高血糖、脂質代謝異常、高尿酸血症の出現は国内外でともに認められている。高血圧を対象とした種々の第一選択薬の有効性と安全性を検討した42の臨床研究のメタアナリシスでは、少量の利尿薬はプラセボに比較して、心血管イベント、心血管疾患死亡率、総死亡において優れた効果を示している。現在、本邦人における少量降圧利尿薬の副作用を検証する大規模試験も行われているが、病態に合わせて利尿薬を使い分けるとの観点から、本日は心不全をターゲットにしてみた。

出席者

九州大学大学院医学研究院循環器内科学教授	砂川 賢二先生
福岡大学医学部第二内科主任教授	朔 啓二郎先生
福岡大学病院循環器科講師	三浦 伸一郎先生
九州大学大学院医学研究院循環器内科学助手	小池 城司先生
福岡歯科大学医科歯科総合病院内科循環器科助教授	堺 孝明先生



小池城司先生

三浦伸一郎先生

堺孝明先生

砂川 本日は、心不全における利尿薬の使用法について座談会を企画しました。心不全は、心臓のポンプ機能が障害されて起こるのですが、その病態の初期から利尿薬が使われます。現在、フロセミド、スピノロラクトンが主に使用されていますが、今、トラセミドが大変注目されています。まず、三浦先生、トラセミドの薬理学的特性をお話しいします。

利尿薬の中における トラセミドの特性



三浦伸一郎先生

三浦 心不全治療薬として利尿薬は非常に重要な薬剤です。利尿薬には、幾種類かありますが、その中でループ利尿薬の特徴は強力な利尿作用です(図1)しかし、作用時間が短い、吸収が不安定

(食事などの影響を受けやすい)、低カリウム血症、低マグネシウム血症、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の亢進などの問題点が指摘されています(表1)。抗アルドステロン薬もループ利尿薬と併用されることが多いのですが、これ自体は利尿作用が弱いことが欠点です。現在、求めら

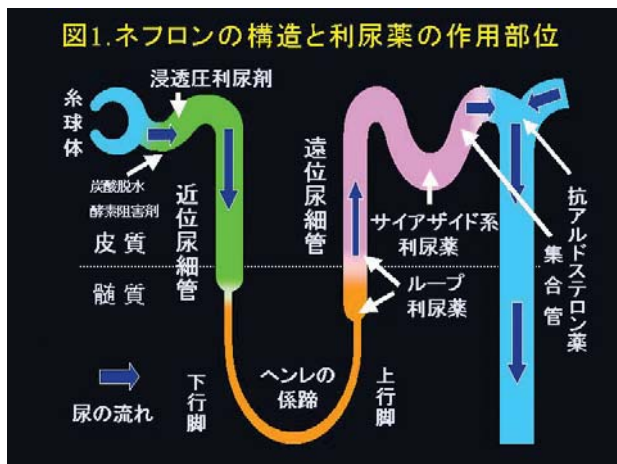


図1

表1

心不全治療薬としてのループ利尿薬の問題点

1. 作用時間が短い
2. 吸収が不安定(食事などの影響を受けやすい)
3. 低カリウム血症、低マグネシウム血症
4. RAA系の亢進

心不全におけるトラセミドの有意性

1. 臨床薬理動態が優れている
(作用持続時間が長い、吸収が安定している)
2. カリウム保持
3. RAA系の抑制

表1

れている利尿薬とは何かと考えると、強力な利尿作用があり電解質異常をもたらさず、さらに、抗アルドステロン作用もある薬剤です。これがループ利尿薬に属するトラセミドです。さらに、この利尿薬は、臨床薬理動態が優れており(作用持続時間が長い、吸収が安定している)、カリウム保持、RAA系の抑制という特徴を有し心不全に有用です(表1)。

利尿作用プラス電解質を 考えるならトラセミドを使う

砂川 次に、小池先生、難治性心不全症例のご提示をお願いします。



小池城司先生

小池 症例は57歳・女性で、労作時息切れ、下肢のむくみを主訴に来院されました。家族歴、生活歴、特記なし。現病歴ですが、平成15年5月頃より労作時息切れを自覚。

12月頃感冒を契機に全身倦怠感、労作時息切れが出現。そのため平成16年1月8日に近医を受診し肺高血圧症を指摘され、2月23日に精査・加療目的で当科1回目の入院となりました。入院時、原発性肺高血圧症と診断され、エポプレステノールを導入、症状は改善し、6月10日に退院となりました。その後外来で経過観察していたのですが、平成17年4月頃から労作時の息切れや両下肢のむくみが増悪してきたため、5月6日当科2回目の入院となったケースです。入院時現症ですが、頸静脈怒張あり、両側下腿の浮腫が著明、胸写では心胸郭比58.6%、左右肺動脈の拡大、肺うっ血の所見はありません。心エコーでは、右房、右室の拡大、拡大、著明左室圧排、三尖弁逆流から求めた右房—右室圧較差76mmHg、肺高血圧に対してエポプレステノール、右心不全に対してループ利尿薬を投与して軽快・退院しましたが、再度体重増加、下肢のむくみが生じ、3回目入院、低カリウム血症も生じたため、カリウム製剤を追加し、トラセミドを含む各種利尿薬を必要とした症例です(表2,3)。

表2

経過(1)

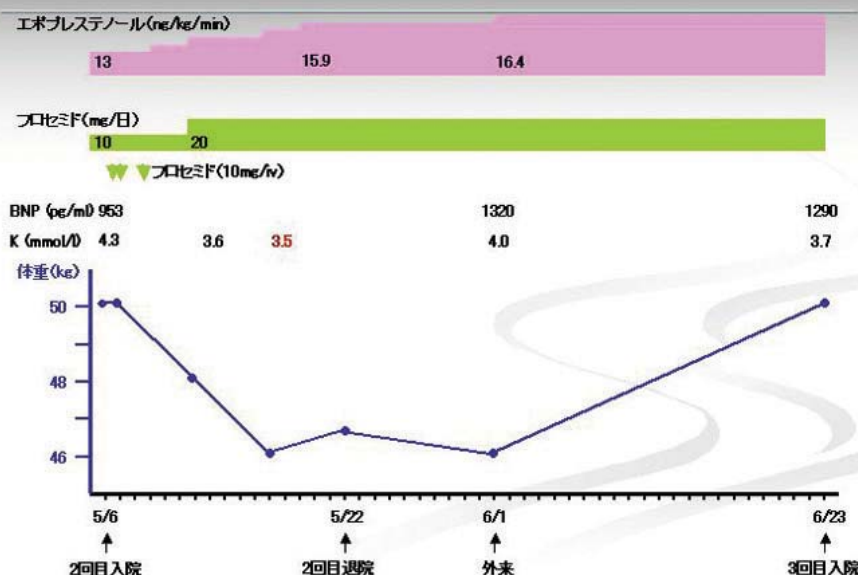


表2

表3

経過(2)

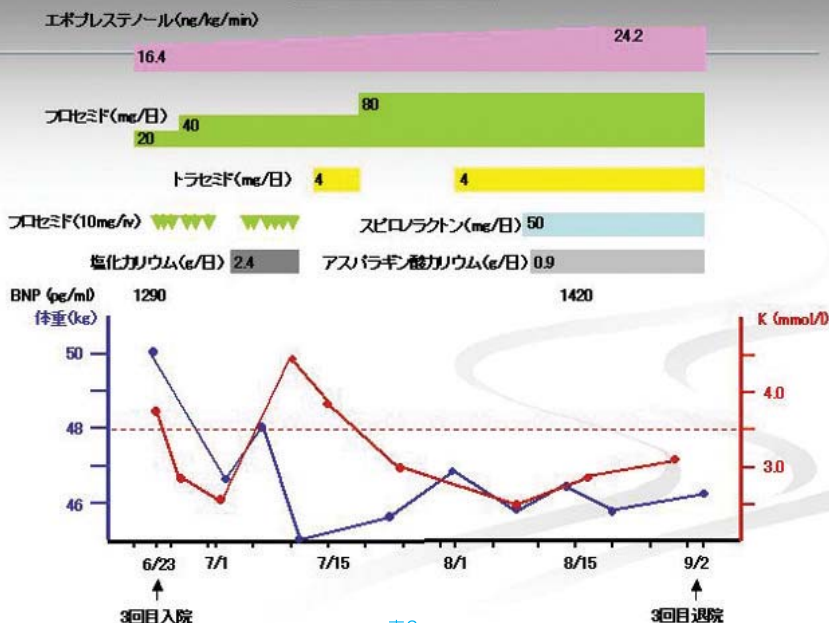


表3



堺孝明先生

今回提示させていただきました。確かに重症例における利尿薬の変更は一步遅れるようなときがあります。利尿薬の使用は、病態の何をターゲットにして治療するかによると思いますが、利尿作用プラス電解質を考えるならトラセミドは使いやすい薬剤の一つですし、利尿作用はそこまで必要でなく、電解質を是正したい時、あるいはフロゼミドなどと併用する場合はスピロラクトンで良いかと思います。

堺 利尿作用をあまり期待せず、臓器保護、長期の予後改善ではスピロラクトンで、利尿作用を期待するときはトラセミドがいいですね。右心不全、肺血管抵抗をさげる、特に前負荷を軽減しないといけない本症例においては、トラセミドの追加は適当ですが、時期の判断に関しては確かに難しい。大規模臨床試験からの報告によると、心不全治療の中心はレニン・アンジオテンシン系の抑制であり、利尿薬治療はその補助療法と考え

朔 かなり複雑な症例ですね。右心不全症状が前面にでくるケースで、どのような利尿薬を使うか、例えばループ利尿薬を増量するか、抗アルドステロン薬を使うか、トラセミドを追加するかについての指標はどうでしょう？

小池 本症例は、右心不全のコントロールにおける利尿薬の選択法に議論の余地があるということで、

てよいですか？

小池 必要以上の利尿薬投与は細胞外液量を減少させ、心不全の進行に関与するレニン・アンジオテンシン系および交感神経系に悪影響を与える可能性があります。しかし、利尿薬は適切に使用すれば、心拍出量の減少を来たすことなく、左室拡張末期圧を低下させ、肺うっ血を改善させ1回心拍出量を増加



できます。心不全時の利尿薬使用上の問題点と対処法において、臨床上遭遇する機会の多いのは、利尿薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)やARBの併用による腎機能低下です。この場合、高カリウム血症が顕著でなければ、ACE-IあるいはARBは継続し、利尿薬の減量あるいは中止で対処できるケースが多いと思います。

砂川 このような重症例ではなく、一般的な利尿降圧効薬の使用を考えたときに、薬剤間での差別化があるのでしょうか？例えば、今話題になっている発作性心房細動・新規発症の糖尿病予防においてですが。

三浦 アルドステロンは心筋に線維化を起こします。心房の線維化が心房細動の病因となるわけです。アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、エブレノン、これを抑えます。そのような観点からすると、発作性心房細動予防には、ARB、抗アルドステロンあるいはその併用などのほうが良いと思います。カリウムが下がると交感神経系が活性化されますが、これを予防するにはカリウム保持性の利尿薬の使用が基本だと思います。それからこの種の薬剤での糖尿病発症の増加はないと思います。糖尿病では冠動脈疾患や心筋の拡張機能障害などの心機能低下に加え、腎機能低下による用量負荷が加わり、うっ血性心不全を起こしやすくなりますね。

糖尿病があれば、高血圧治療にも利尿薬は禁忌なのか？

朔 糖尿病と高血圧は相互に発症しやすく、特に本

態性高血圧と2型糖尿病の合併は高率です。糖尿病合併高血圧では厳格な降圧が重要であり、降圧目標値は130/80mmHg未満とされており、生活習慣の修正によっても130/80mmHg未満にならない場合には降圧薬治療を開始するとされています。日本高血圧学会(JSH2004)では糖尿病を合併する高血圧の第一次薬として、ACE-I、ARB、長時間作用型Ca拮抗薬があげられています。米国糖尿病学会ではACE-I、ARB、 β 遮断薬に加え利尿薬を第一選択薬としています。このように日本と欧米では、利尿薬に対する位置づけが異なります。高血圧を合併する糖尿病患者への利尿薬投与は禁忌なのかという問いに対し、先生方はどうお考えですか。

堺 (JNC71)では、無作為介入試験において糖尿病を合併した高血圧でも利尿薬や β 遮断薬がプラセボに比較して心血管イベントのリスクを減少させますし、また、他の降圧薬と同程度のリスク減少効果あることより、糖尿病合併高血圧においても利尿薬や β 遮断薬は積極的適応薬となっています。ただし、糖尿病合併例では厳格な降圧が必要であり、目標降圧値を達成するためには併用療法が必要です。そのため、JSH2004では2剤併用で十分な降圧が得られない場合には、利尿薬は他の降圧薬の効果を増強させるため、3剤目には糖尿病合併例であっても利尿薬の併用を勧めていますし、私も同意見です。

小池 ALLHAT試験(The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)では、クロルタリドンの低用量の有効性が認められ、糖尿病患者でのサブ解析でも同様の結果でした。したがって、十分に注意しながら、少量を用いて代謝性の副作用を最小限に抑えれば、糖尿病患者においても利尿薬も投与可能と考えます。また、カンデサルタンを使用したSCOPE(The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly)試験では、カンデサルタン投与群とプラセボ群ではカンデサルタン群で糖尿病発症を抑制する傾向でありましたが、プラセボ群の84%が実薬を服用しており、そのうち約3分の2は利尿薬ないし β 遮断薬を使用していたため、この点を考慮すると「利尿薬による糖尿病増加」という考えも必ずしも普遍的な考えではないかもしれませんね。

三浦 その点に関して、ALLHAT研究では、試験開始時に糖尿病を認めなかった症例のうち4年後に血糖値測定を行った症例は38%に止まるため信頼性に乏しいという見解もあります。ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) で、 β 遮断薬投与群で、ACE-I、Ca拮抗薬、利尿薬に比較し糖尿病発症に影響を与えなかったとしています、ARIC研究の検出力ではACE-I、Ca拮抗薬、利尿薬が糖尿病発症リスクに与える影響の差は検出不能である可能性も指摘されています。したがって、降圧薬の種類と糖尿病発症リスクに関し、現在のエビデンスでは不十分であり、現時点では結論を出すことはできないと考えます。

利尿薬の費用対効果

砂川 利尿薬の費用対効果に対して、利尿薬は他剤よりも優れています。これに関して医療経済からコメントしていただきたいのですが。

堺 費用対効果の面では、特に、トラセミドは患者によって、投与量を調整する必要が殆どなく1日4mgか8mgの低容量で確実な利尿作用が期待で

きる。また、抗アルドステロン作用も併せ持つため、低カリウム血症を来すことが少なく、患者当りの総費用はフロセミド1,739 ドイツマルク(DM)に比べて、トラセミド710 DMと、費用対効果では特に優れています。また、奏功者率(有効性)に関しても、フロセミド51%、トラセミド71%とトラセミドで高く、奏功者あたりの費用をみるとフロセミド3433DM、トラセミド913DMとなっています。したがって、奏功者あたりの差でもトラセミドが2520DMと安価で、優れた費用対効果を示しています。(表4)

朔 私も臨床上、糖尿病患者に利尿薬を投与する機会は多く、極めて有用な治療薬だと思います。ただし、優先されるべきは原疾患治療および生活習慣のコントロールです。そのうえで、少量を用いて代謝性の副作用を最小限に抑えれば、高血圧を有する糖尿病患者に対し、費用対効果の面からも利尿薬は有用な薬剤であると考えられます。ただし、結論に至るには、さらなる報告を待つ必要があると思われます。本日は心不全の病態での利尿薬の使い方ですが、まとめると利尿作用プラス電解質を正常に保つならトラセミドが使いやすいですね。

今日は、有難うございました。

6ヶ月を越えた治療費 全および奏効者当たりの費用		
	Furosemide (n=298)	Torsemide (n=298)
患者当たりの総費用(DM)	1739	710
奏効者率(有効性 %)	51	78
奏効者当たりの費用 (経費-効果, DM)	3433	913
奏効者当たりの差(DM)	2520	

*治療の対象は軽症患者(NYHA I or II)

W.Fassbindet allACC Vol. 31, Suppl 1C, April, 19

表4

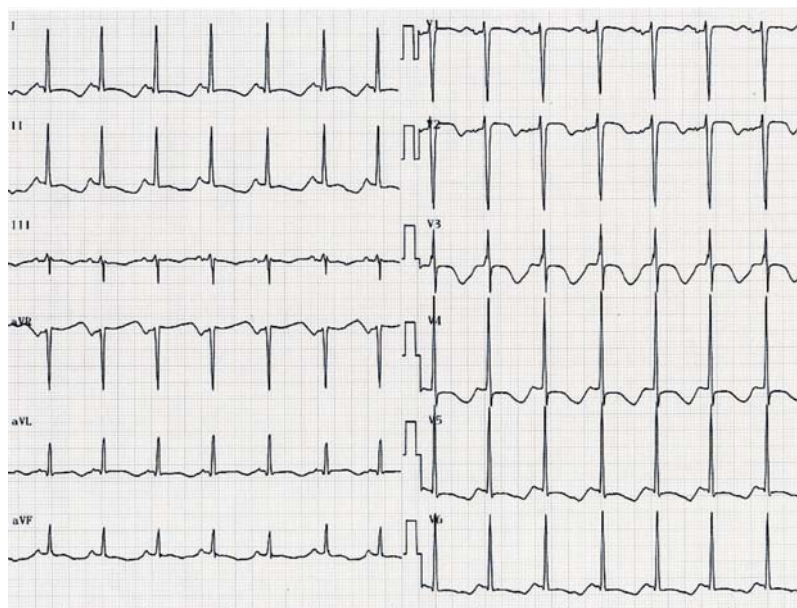


One-point lesson for medical students

【症例】48歳 女性。

5年前からうつ病の診断で抗うつ薬を内服していた。2-3分続く失神発作を繰り返したため救急車で搬送された。搬入時血圧は136/84mmHg、脈拍数は80/分、整。心雑音無し。

Q. 心電図を以下に示す。最も考えられる疾患は？



【解説】

心電図は正常洞調律であるがQTc時間が0.67秒と著明に延長している。QT延長症候群はRomano-Ward症候群やJervell Lange-Nielsen症候群などに代表される先天性QT延長症候群や薬剤や心ブロックなどの徐脈に伴う後天性QT延長症候群が存在する。臨床的には多形性心室頻拍(Torsades de pointes:Tdp)を起こすことが問題になる。Tdpはそのまま心室細動に移行し、死亡する場合がある。自然停止することもあり自然停止が起こった場合には失神発作を主訴に来院する。この症例でも搬入後にTdpを認めた(下図)。後天性QT延長症候群の誘因となる薬剤にはキニジンに代表される抗不整脈薬や抗生物質や抗精神薬などの非循環器用薬が知られており、この症例も抗うつ薬の中断によりQT時間は正常化した。



松尾 邦浩先生

福岡大学病院救命救急センター講師
日本内科学会認定内科専門医
循環器専門医