

カリウム保持性ループ利尿薬トラセミド 〈ルプラック®〉の特長

小野 善平*, 大島 茂*, 谷口 興一*

はじめに

利尿薬は古くから心性、腎性、肝性の浮腫疾患の治療に用いられてきたが、1958年に最初のサイアザイド系利尿薬 hydrochlorothiazide が合成されて以来、浮腫性疾患のみならず高血圧の治療薬としても広く用いられるようになった。その後、Ca拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) などの新しい降圧薬の出現で利尿薬の役割は低下したかに見えたが、最近の ALLHAT 研究などの大規模試験の結果は、利尿薬が高血圧治療における第一選択薬であることを明らかにした¹⁾。

心不全の治療においても、 β 遮断薬や ACEI、ARB の生命予後改善効果が注目されるなかで利尿薬の役割が見落とされがちであるが、こうした大規模臨床試験の全てに利尿薬は標準薬として用いられていることを再認識しておく必要がある^{2,3)}。利尿薬は構造および尿細管の作用部位の違いによりサイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬に分類される。トラセミドはループ利尿薬に分類されるが、フロセミドを代表とする従来のループ利尿薬とは異なった特色を持っている。

薬理作用

ラットを用いた実験で、トラセミド 3 mg/kg とフロセミド 30 mg/kg の経口投与で同程度の利尿作用を示したが、尿中 Na/K 比はトラセミド 3 mg/kg で高く、Na/K 比を同等にする為にはフロセミド

群にスピロラクトン 30 mg/kg の併用を要した。このことから、トラセミドはフロセミドに比べ約 10 倍の利尿作用を示すとともに、カリウム保持作用を示すことが示唆された⁴⁾。また、トラセミドは心不全ラットにおいても正常ラットと同程度の利尿作用を発現したが、フロセミドでは作用減弱傾向がみられた⁵⁾。

作用機序

1) ループ利尿作用

Henle 係蹄の太い上行脚の尿細管腔側から、 $1\text{Na}^+/1\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ 共輸送系を阻害することで Na^+ と Cl^- の再吸収を抑制する。その結果糸球体濾過量の 20 - 30% の $\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaCl}$ を尿中に排泄させ、強力な利尿作用を示す。

2) 抗アルドステロン作用

副腎摘出ラットから分離した腎皮質集合管を用いて、 ^3H -アルドステロンの特異的結合阻害作用を検討したところ、スピロラクトンとトラセミドは同程度の阻害作用を示したが、フロセミドはより高濃度でも阻害作用を示さなかった。また、副腎摘出ラットを用いた *in vivo* 実験においても、トラセミドおよびスピロラクトンの活性代謝物カンレノ酸カリウムが ^3H -アルドステロンの腎細胞質画分のアルドステロン受容体結合を阻害したが、フロセミドにはその阻害作用は認められなかった⁶⁾。以上から、トラセミドはスピロラクトン同様アルドステロン受容体拮抗作用を有すると考えられた。

*群馬県立心臓血管センター内科

臨床上的の特長

① 吸収が速やかで長時間持続性である

Dennisらは、NYHA分類Ⅱ、Ⅲの慢性心不全患者16名を対象に薬動学的パラメーターをフロセミドとのクロスオーバー法で比較検討した⁷⁾。トラセミドの最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は1.1時間 (フロセミド2.4時間)、平均吸収時間 (MAT) は1.0時間 (フロセミド1.7時間)、平均滞留時間 (MRT) は5.3時間 (フロセミド3.0時間)、半減期 (t_{1/2}) は4.9時間 (フロセミド1.7時間)、腎クリアランス (CL_R) は7.2 ml/min (フロセミド50 ml/min) であることから、吸収が速やかでかつ血漿中に長時間持続する薬物であることが示された (表1)。こうした薬物動態的特長はフロセミドとの利尿パターンの違いとなって現れる。投与後0-2時間迄の尿量は、フロセミドでは約69%、トラセミド約66%と大きな違いはないが、利尿のピーク時間はフロセミドは0-1時

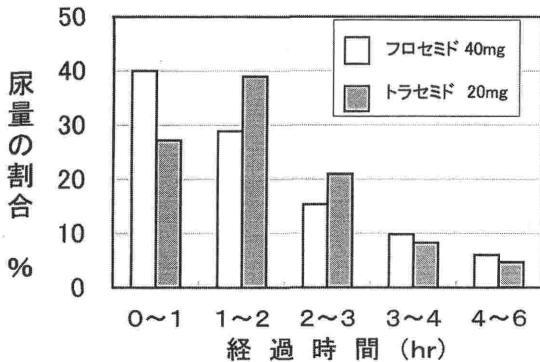


図1 ループ利尿薬の利尿パターン (文献⁸⁾を引用改変)

間、トラセミドは1-2時間であり、フロセミドが急激な短時間利尿を示すのに対しトラセミドは持続型の利尿パターンを示した (図1)⁸⁾。

②代償性抗利尿 (リバウンド現象) が起こりにくい

心不全ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系が亢進し、利尿薬の作用部位以外でのNa⁺の再吸収が高まっている。短時間の急激な利尿はRAA系をさらに亢進させるため、利尿薬の作用が消失した時、利尿薬の作用部位以外のNa⁺の再吸収が表面化する^{9,10)}。この現象は代償性抗利尿と呼ばれ臨床上も問題となる。

Herchuelzらは、浮腫 (慢性心不全、肺性心、肝硬変) 患者18名を対象にトラセミドとフロセミドの薬動学的パターンを二重盲検法で比較検討した。トラセミド10mgあるいはフロセミド40mgを1日1回5日間、午前中に投与した場合の各時間帯の相対利尿作用 (利尿薬投与前の尿量を1とした) を求めたところ、フロセミド群では、投与後8-12時間の時間帯で基準値以下に減少しているが、トラセミド群では、基準値以下になる時間帯は見られなかった (図2)¹¹⁾。トラセミドは、フロセミドで見られるような急激な利尿によるリバウンド現象を起こしにくい利尿薬である。

③バイオアベイラビリティが高く安定している

心不全患者におけるトラセミドのバイオアベイラビリティは89.3%、フロセミドは71.8%でトラセミドが高い値を示した。またバイオアベイラビリティの95%信頼区間の幅 (95%信頼区間) は、それぞれ22.7% (78.6~101.3%)、42.8% (53.5~

表1 心不全患者における利尿薬の薬動学的パラメーター

	トラセミド (経口10 mg)	フロセミド (経口40 mg)
Cmax (μg/ml)	1.5±0.5	1.4±0.9
Tmax (hr)	1.1±0.9	2.4±2.5
AUC (hr·μg/ml)	4.8±2.3	4.3±2.4
t _{1/2} (hr)	4.9±3.8	1.7±0.8
MRT (hr)	5.3±3.6	3.0±1.1
MAT (hr)	1.0±0.7	1.7±0.9
CL _R (ml/min)	7.2±3.8	50±32

Cmax: 最高血漿中濃度 Tmax: 最高血漿中濃度到達時間

(文献⁷⁾を引用改変)

MRT: 平均滞留時間 MAT: 平均吸収時間 CL_R: 腎クリアランス

96.3%)を示し、変動係数はトラセミド8.9%、フロセミド29.8%とトラセミドが有意に小さい(表2)⁷⁾。トラセミドの最高血漿中濃度(Cmax)および最高血漿中濃度到達時間(Tmax)は心不全患者と健常成人の間で差は認められず、トラセミドの腸管吸収は心不全による影響が少ない(表3)⁷⁾。トラセミドは、心不全患者においてもバイオアベイラビリティが高く、個人差(患者差)が少なく同一患者内でも安定した効果を発揮することが期待できる薬物である¹²⁾。

④低カリウム血症が起りにくい^{11,13)}

フロセミドとの使い分け

代表的なループ利尿薬であるフロセミドは①

強力②速効性③用量依存性の利尿効果④用量の幅が大きい⑤血管拡張作用⑥安全性が高い、等の理由で慢性心不全の治療に最も繁用されている薬物である。一方その問題点として①心不全による腸管浮腫の際の吸収低下、②利尿作用が短時間型であるため代償性抗利尿がおりやすい、等があげられる。トラセミド、フロセミド両薬の特長を踏まえ、心不全の病態に即して使い分けることは、よりきめの細かな心不全治療に結び付くものと思われる。

心不全治療におけるトラセミドの新たな展望

心不全治療におけるこれまでの利尿薬の位置づけは、息切れや呼吸困難などの臨床症状の改善であり、生命予後を改善する効果は認められていな

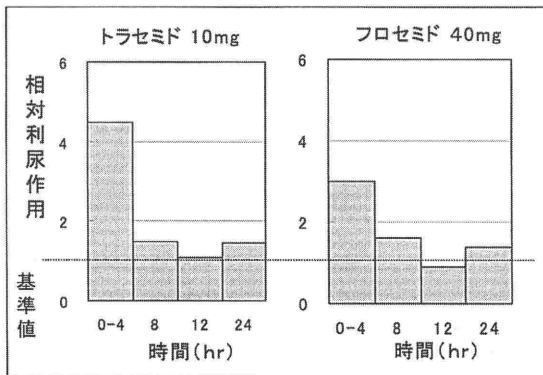


図2 利尿薬投与における各時間帯の尿量 (文献¹¹⁾を引用改変)

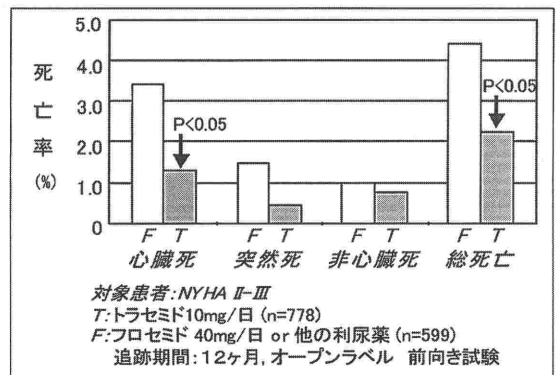


図3 TORIC試験 (文献¹⁵⁾を引用改変)

表2 心不全患者における利尿薬のバイオアベイラビリティ

薬物名	吸収率 (95%信頼区間)	%CV*
トラセミド(経口10mg)	89.3% (78.6-101.3)	8.9
フロセミド(経口40mg)	71.8% (53.5-96.3)	29.8

CV: バイオアベイラビリティ変動係数

(文献⁷⁾を引用改変)

※: トラセミド vs フロセミド p<0.005; F test

表3 心不全患者と健常人 トラセミドの薬動学的パラメーター

	心不全患者	健常人
Cmax (μg/ml)	1.5±0.5	1.3±0.1
Tmax (hr)	1.1±0.9	0.86±0.2
AUC (hr・μg/ml)	4.8±2.3	3.7±1.7
t _{1/2} (hr)	4.9±3.8	3.5±1.2

(文献⁷⁾を引用改変)

かった。しかし、1998年に公表された RALES 試験¹⁴⁾は、抗アルドステロン薬が重症心不全患者の生命予後を改善することを証明した。この心保護作用は利尿作用以外の、直接的なアルドステロン遮断による心筋肥大・繊維化の抑制による心筋リモダリング抑制と考えられている。トラセミドは抗アルドステロン作用を有する新しいタイプのループ利尿薬であり¹³⁾、抗アルドステロン薬と同様に心保護作用の可能性が示唆される。2002年に結果が公表された TORIC 試験ではフロセミド/その他の利尿薬群に比しトラセミド群で心臓死、総死亡率の有意な減少が示された (図3)¹⁵⁾。TORIC 試験はオープン試験である為今後無作為二重盲検試験での確証が必要であるが、生命予後改善効果をも兼ね備えた利尿薬の1剤にトラセミドはなりうることを示唆している。

文 献

- 1) The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group: Major outcomes in High-risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic; The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 288 : 2981-2997, 2002
- 2) The CONSENSUS trial study group : Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure ; Results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study(CONSENSUS). *N Engl J Med* 316 : 1429-1435, 1987
- 3) Cohn JN, Tognoni G : A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345 : 1667-1675, 2001
- 4) 内田 武, 大滝 裕, 木戸秀明ら : 新規ループ利尿薬
トラセミドの正常動物における利尿作用様式. 基礎と臨床 28 : 2233-2238, 1994
- 5) 西川昌邦, 木戸秀明, 久保佳史ら : ラット慢性心不全モデルにおける新規ループ利尿薬トラセミドの効果. 基礎と臨床 30 : 1701-1715, 1996
- 6) Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, et al : Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 205 : 145-150, 1991
- 7) Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al : Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 57 : 601-609, 1995
- 8) Lesne M : Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torasemide and Furosemide in Healthy Volunteers. *Arzneim.-Forsch. /Drug Res* 38 (I) : 160-163, 1998
- 9) Wilcox CS, Guzman NJ, Mitch WE, et al : Na⁺, K⁺, and BP homeostasis in man during furosemide: Effects of prazosin and captopril. *Kidney Int* 31 : 135-141, 1987
- 10) 木村玄次郎 : 心不全治療. 循環器科 47 : 475-482, 2000
- 11) Herchuelz A, Deger F, Douchamps J, et al : Comparative Pharmacodynamics of Torasemide and Furosemide in Patients with Oedema. *Arzneim.-Forsch. /Drug Res* 38 (I), Nr.1a 180-183, 1988
- 12) Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al : Open-label Randomized Trial of Torsemide Compared with Furosemide Therapy for Patients with Heart Failure. *Am J Med* 111 : 513-520, 2001
- 13) 木戸秀明, 大滝 裕 : カリウム保持性ループ利尿薬トラセミドの薬理作用と臨床効果 : 日薬理誌 118 : 97-105, 2001
- 14) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 341 : 709-717, 1999
- 15) Cosin J, Diez J : TORIC investigators : Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 4 : 507-513, 2002