

# いかなる局面でトラセミドを選択するか

## —浮腫を呈する心不全患者3例の提示—

佐野厚生総合病院（循環器）内科

渡 辺 慎 太 郎

### 要 旨

抗アルドステロン作用を併せ持つユニークなループ利尿薬である、トラセミド（ルブラック®）が有用であった心不全患者3例を提示した。

AMI既往のVf例（症例1）あるいは頑固な心不全を呈する症例（症例2）、高齢・腎機能低下例（症例3）のいずれもで、トラセミドにより十分な心不全症状（浮腫）の軽減が得られ、かつ電解質異常や腎機能の悪化を認めなかったことから、トラセミドはかかる症例に対して有用であると考えられた。

とくに高齢者心不全患者に対しては、作用が緩徐である点からトラセミドの使用が推奨されるが、近年、腎機能低下例に対する、心不全症状の改善にとどまらないトラセミドの有効性が指摘されていることから、より積極的にその適応を考えるべきであろう。

**キーワード：**トラセミド（ルブラック®）、心性浮腫、電解質異常、腎機能低下

### はじめに

トラセミド（ルブラック®）は抗アルドステロン作用を併せ持つユニークなループ利尿薬であり、その適応は心性浮腫や腎性浮腫、肝性浮腫とされる。とくに心不全患者における浮腫については、急性期から慢性期に至るあらゆる局面で対応が必要となるが、その目的で用いる利尿薬には多くの選択肢があり、選択に悩む場合も多い。

トラセミドの有効性については、すでに多くの基礎的・臨床的な検討がなされているが<sup>1)~11)</sup>、今回、トラセミドを用いた心不全患者3例を提示し、実地診療上、本薬がいかなる状況において有用と考えられるのかについて、若干の考察を加える。

### 症 例 提 示

#### 【症例1】59歳男性

既往歴として、2001年（51歳時）に急性心筋梗塞（AMI）発症（#13；他院にて加療）、2002年

にも#6にAMI発症し、2003年当院にてPCI施行。2007年に軽度の脳出血を起こしている。

2009年6月8日心室細動（Vf）が判明しA病院に入院、数日後にB大学病院に転院し、6月23日ICD植え込みを施行した。

植え込み直後から違和感があったが、7月13日に胸痛を訴え当院入院。リード穿孔が疑われたもののCT上明らかではなく、29日に退院となっている。8月6日B大学病院でのhome-monitoringでR波減高を認め、8月7日、無症状であったが穿孔疑いにてB大学病院に入院し、右室造影で穿孔が確認された。開胸しリード再固定術を施行（写真1a）、8月20日退院した。

当院にてアミオダロン（200 mg 2x）、エナラプリル（2.5 mg）、ベニジピン（2 T 2x）、バイアスピリン（1 T）にてフォローしていたが、9月28日に下腿浮腫が出現した。甲状腺機能、BNP、尿蛋白、血栓マーカー等に異常を認めなかったが（表1）、既往ならびに経過から心性の浮腫と考え利尿薬（フ

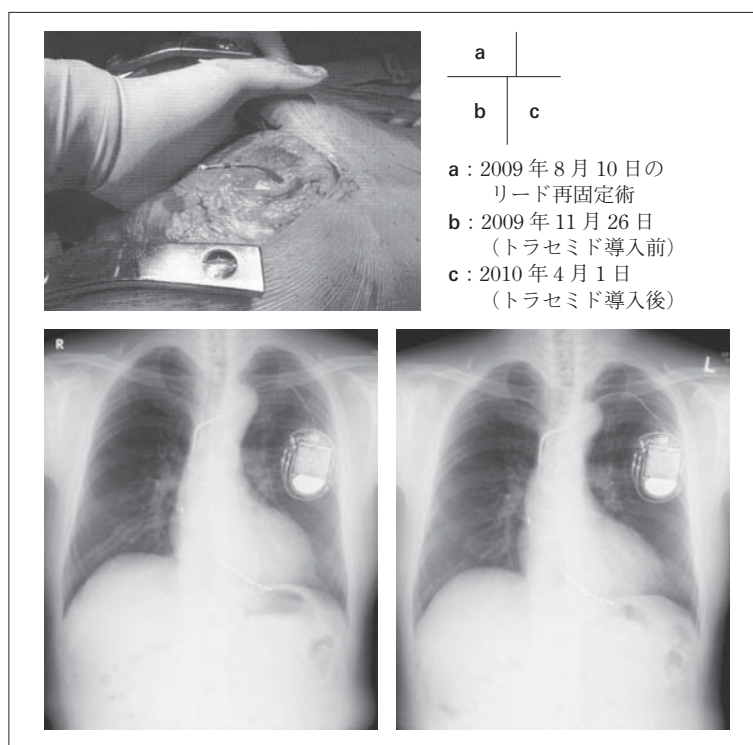


写真1 〔症例1〕胸部XPの変化

ロセミド 20 mg + スピロノラクトン 25 mg) を開始した。胸部 XP 明らかな心不全症状を認めなかったが (写真 1b), 10 月 5 日心エコーにて EF 40% であったことからカルベジロール (2.5 mg) を導入, 咳嗽によりエナラプリルを中止とした。

その後も依然として浮腫症状が改善しないことから, 2010 年 2 月 25 日フロセミドとスピロノラクトンを中止し, トラセミド (4 mg) に変更したところ, 浮腫は軽快した (写真 1c)。トラセミド導入後カリウム値の低下はみられず, 電解質は正常で, 良好にフォローアップされている。

## 【症例 2】59 歳 女性

既往歴として 19 歳時盲腸切除, 49 歳時左自然気胸。肥満, 喫煙あり。

2002 年 12 月 4 日 AMI を発症 [ # 6 ; 100% → PCI + IABP ; 0% (CK 最大 6100)]。アスピリン, アムロジピン, 鉄剤にてフォロー (写真 2a)。2003 年 1 月 9 日心エコー上 EF 63% (Teichholz), 前壁心尖部瘤, LDDd 62 mm, LA 47 mm, severe MR, moderate TR (PG 76 mmHg) と心不全症状を呈するも体重減量にて軽快。アムロジピンをカンデサルタンに変更し, フロセミド (20 mg) を開始

表 1 〔症例 1〕検査データの推移

	トラセミド導入前 (2009 年 12 月 24 日)	トラセミド導入後 (2010 年 7 月 15 日)
UA (mg/dL)	8.2	9.0
UN (mg/dL)	19.2	18.0
Cre (mg/dL)	0.96	0.96
Na (mEq/L)	141	144
K (mEq/L)	4.5	4.7
Cl (mEq/L)	101	104
【2009 年 12 月 24 日】		
F-T3 2.9 pg/mL	TP 6.6 mg/dL	
F-T4 0.8 ng/dL	UP (±)	
TSH 0.54 $\mu$ IU/mL	Fbg 299 mg/dL	
BNP 40.2 pg/mL	D-dimer 0.2 pg/mL	

した。また, 心不全症状 (胸部圧迫感) に対してトラセミドを頓用にて服用させた (有効) (写真 2b)。

3 月 31 日胸部圧迫感を訴え, CAG ; restenosis (-), LVG ; EF 17%, 心室瘤あり, MR II 度, SG ; PA 63/22, CW 31, RV 56/ - 2, LV 110/ - 4 (EDP 25), CI 2.3 L/m<sup>2</sup>であったことからカルベジロール (5 mg) を導入し, トラセミド (4 mg) をそれまでの頓用から常用に変更した。それにより心不全症状が改善し, 現在外来にてフォローされて

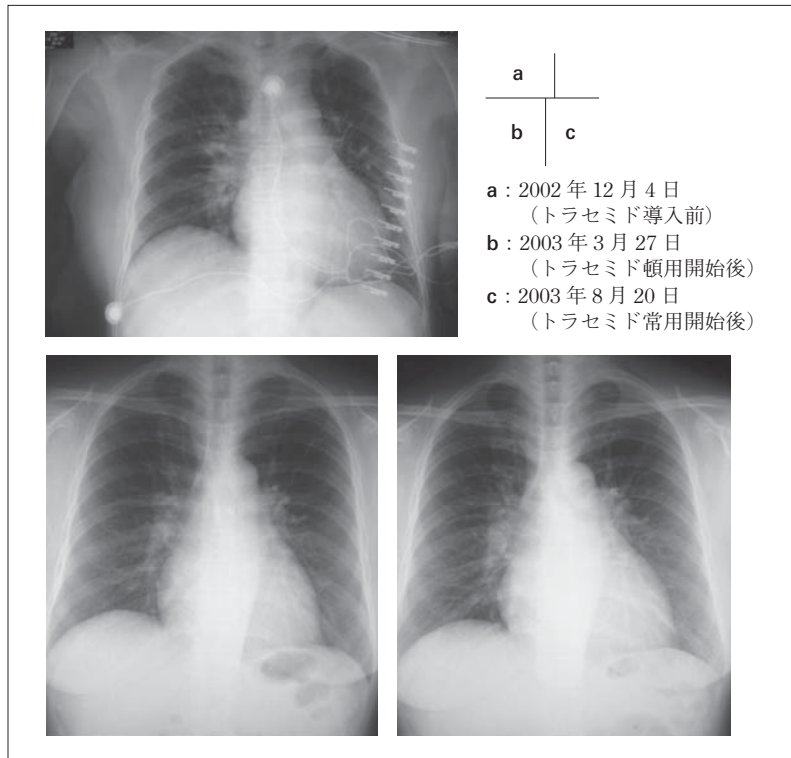


写真2 [症例2] 胸部XPの変化

表2 [症例2] 検査データの推移

	トラセミド導入前 (2003年1月9日)	トラセミド導入後① (2006年10月23日)	トラセミド導入後② (2008年9月1日)
UA (mg/dL)	5.2	7.7	7.2
UN (mg/dL)	10.6	15.1	20.1
Cre (mg/dL)	0.73	0.83	0.76
Na (mEq/L)	140	—	142
K (mEq/L)	4.2	—	4.2
Cl (mEq/L)	102	—	105
TG (mg/dL)	—	276	274
LDL-C (mg/dL)	—	—	115
PT-INR	—	1.9	1.5
Hb (g/dL)	8.4	11.9	12.6

いる (写真2c)。

胸部X線所見の経過 (写真2) では、AMI入院時の肺うっ血はその後にも完全には消失しておらず、これには喫煙による慢性気管支炎の影響も考えられるが、トラセミド常用後に症状 (咳、呼吸困難) は改善している。腎機能、電解質に変動は認められていない (表2)。

【症例3】88歳女性

リスク因子は高血圧、1995年まで喫煙 (60本/

日)。

2012年11月23日午前2時頃、呼吸苦により他院受診し、AMI疑いにて当院に転送。血圧220/110mmHgで高血圧性心不全と診断し (写真3a)、入院の上硝酸薬とフロセミド静注にて改善した。急性期を脱した後、フロセミド (20mg) とスピロラクトン (25mg) の内服投与としたが、心拍数上昇が認められたことからフロセミドを減量し、β遮断薬 (メトプロロール) の投与を開始した。

12月3日、尿素窒素、クレアチニン値が上昇し

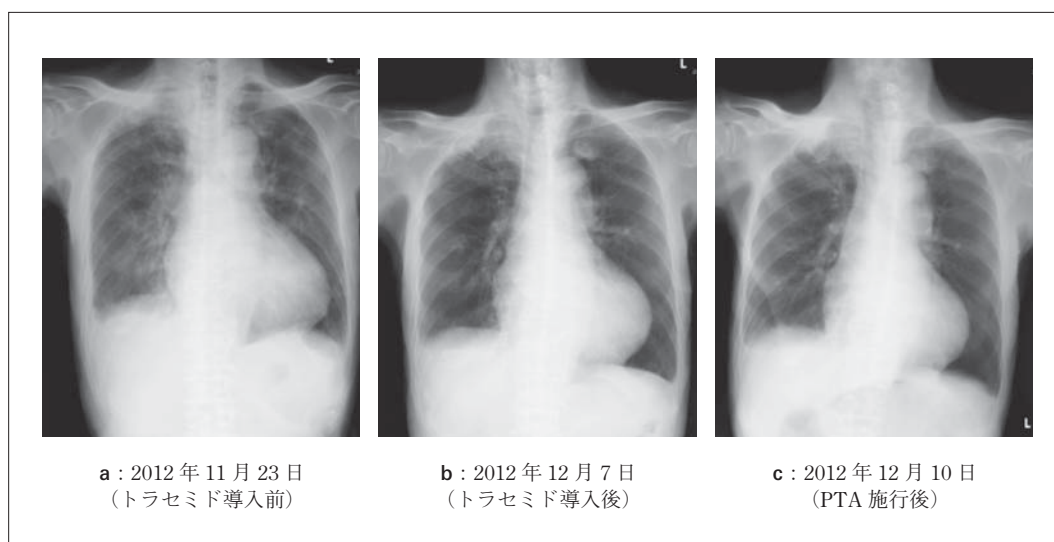


写真3 [症例3] 胸部XPの変化

表3 [症例3] 検査データの推移

	トラセミド導入前① (2012年11月23日)	トラセミド導入前② (2012年11月29日)	トラセミド導入時 (2012年12月3日)	トラセミド導入後① (2012年12月8日)	トラセミド導入後② (2012年12月20日)
UA (mg/dL)	5.6	5.9	7.7	6.6	5.3
UN (mg/dL)	33.3	29.4	41.9	44.3	22.0
Cre (mg/dL)	1.58	1.99	2.07	1.86	1.60
Na (mEq/L)	140	138	136	133	133
K (mEq/L)	4.7	4.6	4.6	4.8	4.5
Cl (mEq/L)	105	102	101	100	100

たことから (表3), フロセミド, スピロノラクトンを中止, トラセミド (2 mg) に変更し (写真3b), 心不全症状が改善した。リハビリテーションを開始したが, 12月8日右上腕疼痛, 冷感 (Afなし) が出現。数日後には症状が増悪したため, 家族と相談し経皮的血管形成術 (PTA) を施行, ステンント留置により軽快した。術後約12時間で肘から内出血するも, 圧迫とヘパリン中止にて改善した (写真3c)。

胸部XPの経過では (写真3), 入院時の心拡大と肺うっ血は利尿薬で改善しているが, トラセミド変更後, あるいは動脈閉塞に対するPTA施行後にも著変は認められていない。表3に検査データの推移を示す。当初より高齢による腎機能の低下がみられ, フロセミド, スピロノラクトン開始後には尿素窒素, クレアチニンの上昇がみられているが, トラセミド変更後に徐々に改善し, 血清カリウム値も安定して推移している。

## 考 察

心不全病態下では, 循環血液量を増大し心拍出量を維持する反応への代償として, 静脈圧の上昇, 血管外への水分の漏出により体液貯留, すなわち浮腫を来す。それによる下肢浮腫や労作時呼吸困難等の心不全症状を改善するために利尿薬は必須の薬物であり, 心不全治療において欠くべからざるものであると言える。しかしながら, いかなる局面で, どの利尿薬を選択し, どの用量を用いるかについては, 繊細な調整が必要となる。とくに高齢者に対し高用量の利尿薬を漫然と投与することは, 血液濃縮による脳血栓症や腎機能低下を助長するだけでなく, 不整脈といった副作用の出現頻度も高め, また, 頻尿等により患者QOLを損なうこととなる。

フロセミドに代表されるループ利尿薬は, 副作用として低カリウム血症, 低マグネシウム血症を招来し, 重症心室性不整脈を誘発することもある。この

ような観点からは、急性期において一般に用いられるフロセミドを慢性期に単純に継続するのではなく、トラセミドやアゾセミドなど、利尿作用が緩徐なループ利尿薬への変更も考慮すべきであるとされる<sup>12)</sup>。

井澤らはループ利尿薬を“長時間作用型か、短時間作用型か”に分けた上で、長時間作用型であり、かつ抗アルドステロン作用を有するトラセミドの優位性を述べている<sup>13)</sup>。今回提示した3症例でも、AMI既往のVf例(症例1)あるいは頑固な心不全を呈する症例(症例2)、高齢・腎機能低下例(症例3)のいずれもが、トラセミドにより十分な心不全症状(浮腫)の軽減が得られ、かつ電解質異常や腎機能の悪化を認めなかったことから、トラセミドの有用性が示された。

また、症例1, 3では、当初、フロセミドに加え、抗アルドステロン薬(=カリウム保持性利尿薬;スピロラクトン)を併用することで、電解質異常を回避しつつ浮腫の軽減を企図したが、症例1では十分な症状の軽減を得ることができず、一方の症例3ではフロセミドによる利尿が過剰と考えられたことから緩徐(マイルド)な利尿作用を期待して、それぞれトラセミドに変更した症例である。その結果、両症例ともに副作用なく、症状の改善が得られている。切替えによりトラセミドが奏効した理由については、トラセミドが抗アルドステロン作用を有するユニークな機序を持つループ利尿薬であるというばかりでなく、薬物動態特性として高いバイオアベイラビリティを有し、クリアランス値が低い(小さい)ことから、慢性心不全や腎障害患者においても個体変動が少なく、安定かつ持続的な利尿作用を有する点も挙げられよう<sup>14)15)</sup>。

小島らは、今回提示した症例と同様にフロセミド+スピロラクトン併用からトラセミド単剤に切り替えた心性浮腫を伴う慢性心不全患者について報告しているが、その有用性を述べるとともに、フロセミド20mg+スピロラクトン25mgはトラセミド4mgと、40mg+25mgは8mgと、ほぼ同等の効果を有することを示唆している<sup>16)</sup>。高齢化社会における服薬アドヒアランスの維持には、処方数を減ずることが大きな利点となるが、この点でもトラセミドの有用性を指摘することができよう。

近年、トラセミドの他の利尿薬に対する優位性に

ついでレビューが複数報告されているが、そのいずれもが、トラセミドが腎機能の悪化をもたらさないのみならず、その改善に寄与することを示唆している点が興味深い。DiNicolantonioは、「トラセミドは収縮不全において選択すべきループ利尿薬であるか?」と題するレビュー<sup>17)</sup>で、各種利尿薬に比してのトラセミドの優位性についてメタアナリシスで検討し、併せてトラセミドの慢性腎臓病(CKD)治療薬としての可能性に言及している。そこで示されている他のループ利尿薬に対するトラセミドの優位性として、①入院滞在期間の短縮、再入院率の低下などによる医療費の軽減、②抗アルドステロン作用、血管拡張作用+抗線維化作用を上げ、また、サイアザイド系利尿薬に対する優位性として、①低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、高尿酸血症、高コレステロール血症のような代謝性有害事象の発現が低く、②糸球体濾過率<40ml/minのCKD患者においても血圧を低下させる能力が減弱しない点を示し、さらに、抗アルドステロン薬に対する優位性としては、①スピロラクトンが投与できない患者への代替薬としての投与や、②抗アルドステロン薬で危惧される高カリウム症の発現頻度が、トラセミドでは明らかに少ない点を利点として上げている。DiNicolantonioは、これらのトラセミドの、腎障害に影響されないバイオアベイラビリティの側面から、トラセミドは心不全治療に資するのみならず、“CKD治療薬”としての可能性を秘めている薬剤であることを示唆している。

トラセミドのCKD患者に対する有用性についてはLópezらも述べている<sup>18)</sup>。いわゆる“心-腎連関”については、種々の機序が示されているが、彼らは、主に左室肥大を伴うCKDおよび高血圧患者の、心臓生検および心臓剖検において一定数認められる間質および血管周囲の線維化が、過剰なコラーゲン合成とその分解能の不均等の結果から生じるものであって、これは高血圧や腎機能の悪化に連鎖するいくつかの要因により招来される不均等である可能性を示唆し、その上で、CKDや高血圧患者で生じやすい拡張型心不全の決定要素として心筋線維化があることから、その軽減を目標にした治療戦略が、とくにCKD患者において望まれるとしている。かかる目的に合致した薬物として彼らはトラセ

ミドを上げており、最新のデータを示しつつ、本薬は体液・電解質の腎排泄や全身的血行動態への局所作用機序を通じて心筋の線維化を軽減し、心機能を改善するものであると述べている。

今回われわれが提示した3症例では、トラセミドが低用量(2~4 mg)投与であっても浮腫を改善する効果を有するとともに、電解質異常が生じないこと(カリウム保持作用)を大きな利点として注目し処方した。廣正は<sup>19)</sup>、慢性心不全患者の浮腫に対し、トラセミド4 mg/日を主な維持量として長期間投与した症例133例(平均33カ月、最長11年7カ月)を報告しているが、個々の症例においてカリウム値が過剰に上昇していないことを示している。これは先のDiNicolantonioの記述を支持するものであり、トラセミドは長期投与でも良好かつ安全な心不全管理を可能とする薬剤であると言えよう。

これらの報告からは、トラセミドの利点が、単に電解質異常を示さないこと、あるいは腎機能を悪化させないことにとどまるものではなく、CKD患者に代表される腎機能低下例においては、むしろ積極的に適応を考えるべき薬剤であることが示唆される。利尿薬については、個々の薬剤の特徴を踏まえた選択が望まれるが、トラセミドには他の利尿薬に比して数多くの利点を有しており、とくに高齢者や腎機能低下例が多くを占める本邦の慢性心不全診療の場では、その特徴を活かした種々の処方オプションが可能であると考えられる。

## ま と め

1) トラセミド(ルプラック®)を投与した心不全患者3例を提示した。

2) AMI既往のVf例(症例1)あるいは頑固な心不全を呈する症例(症例2)、高齢・腎機能低下例(症例3)のいずれもが、トラセミドにより十分な心不全症状(浮腫)の軽減が得られ、かつ電解質異常や腎機能の悪化を認めなかったことから、トラセミドはかかる症例に対して有用であると考えられた。

3) とくに高齢者では、作用が緩徐である点でトラセミドの使用が推奨されるが、近年、腎機能低下例に対する、心不全症状の改善にとどまらない有用性が指摘されていることから、より積極的にトラセミドの適応を考えるべきであろう。

## 文 献

- 1) Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, et al: Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; **205**: 145-50.
- 2) Uchida T, Yamanaga K, Kido H, et al: Diuretic and vasodilating actions of torasemide. *Cardiology* 1994; **84** (Suppl 2): 14-7.
- 3) 慎山浩史, 山永克己, 晶 利明, 他: ループ利尿薬トラセミドの単回および反復投与における正常血圧ラット血漿レニン活性ならびにアルドステロン濃度に及ぼす影響. *基礎と臨床* 1996; **30**: 503-10.
- 4) Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, et al: Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; **63**: PL45-50.
- 5) Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, et al: The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *J Vet Med Sci* 2003; **65**: 1057-61.
- 6) Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, et al: Torasemide, a long-acting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 2008; **581**: 121-31.
- 7) Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, et al: Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol* 2008; **75**: 649-59.
- 8) Tsutamato T, Sakai H, Wada A, et al: Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 2252-3.
- 9) 佐伯知昭, 大手信之, 木村玄次郎: 心臓・腎高血圧内科学分野慢性心不全におけるフロセミドとアゾセミドとトラセミドのナトリウム利尿作用とBNPへの影響の比較. *新薬と臨床* 2007; **56**: 2001-6.
- 10) Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al: Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; **53**: 468-73.
- 11) 葛本尚慶, 和田直人, 山川高哉, 他: トラセミド(ルプラック®)は確実な抗アルドステロン作用を有するか—慢性心不全患者を対象とした臨床試験, およびミネラルコルチコイド受容体(MR)複合体へのドッキング試験による検討—. *診療と新薬* 2012; **49**: 1069-77.
- 12) Müller K, Gamba G, Jaquet F, et al: Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV— efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; **5**: 793-801.
- 13) 井澤英夫, 横井博厚, 藤原雅也, 他: 慢性心不全治療薬としてループ利尿薬は何を選択すべきか—利尿薬のパラダイムシフトがはじまる—. *診療と新薬* 2012; **49**:

- 1313-9.
- 14) 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* 1995; **57**: 601-9.
- 15) Risler T, Schwab A, Kramer B, et al: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; **84** (Suppl 2): 155-61.
- 16) 小島 諭, 宮崎彩記子, 宮崎忠史: 心性浮腫を伴う慢性心不全患者を対象としたフロセミドとスピロノラクトン併用患者からトラセミド切り替えの処方経験. *心臓* 2007; **39**: 791-6.
- 17) DiNicolantonio JJ: Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012; **8**: 707-28.
- 18) López B, González A, Hermida N, et al: Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int Suppl* 2008; **111**: S19-23.
- 19) 廣正修一: 浮腫を有する循環器疾患患者に対するトラセミド (ルプラック®) 長期投与の経験—心不全治療における利尿薬の位置づけを再考する—. *診療と新薬* 2012; **49**: 433-41.
-