

利尿薬

神戸大学医学部附属病院 循環器内科
久保田 義朗



ESC

European Society
of Cardiology

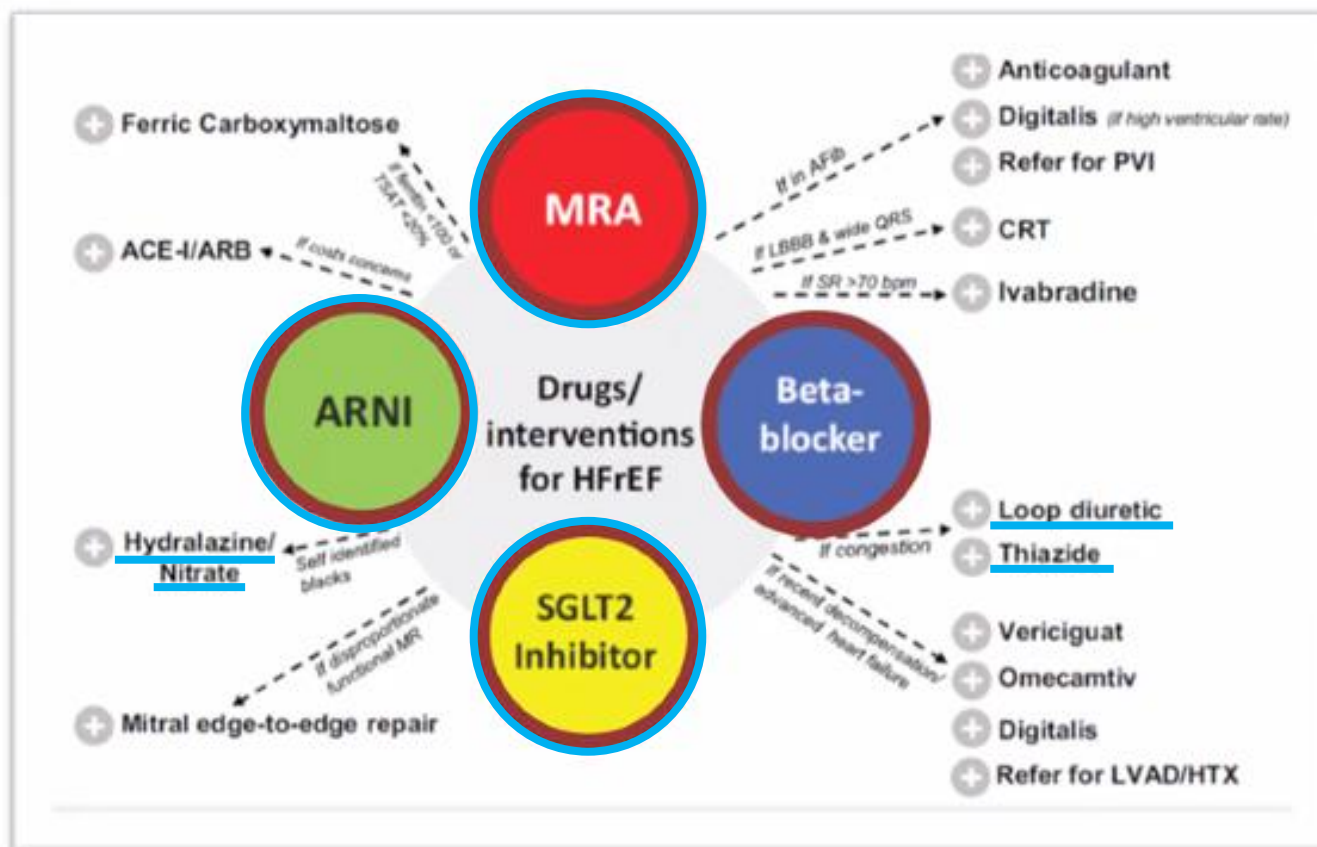
European Heart Journal (2021) 42, 681–683

doi:10.1093/eurheartj/ehaa1012

EDITORIAL

Heart failure drug treatment: the fantastic four

Johann Bauersachs *



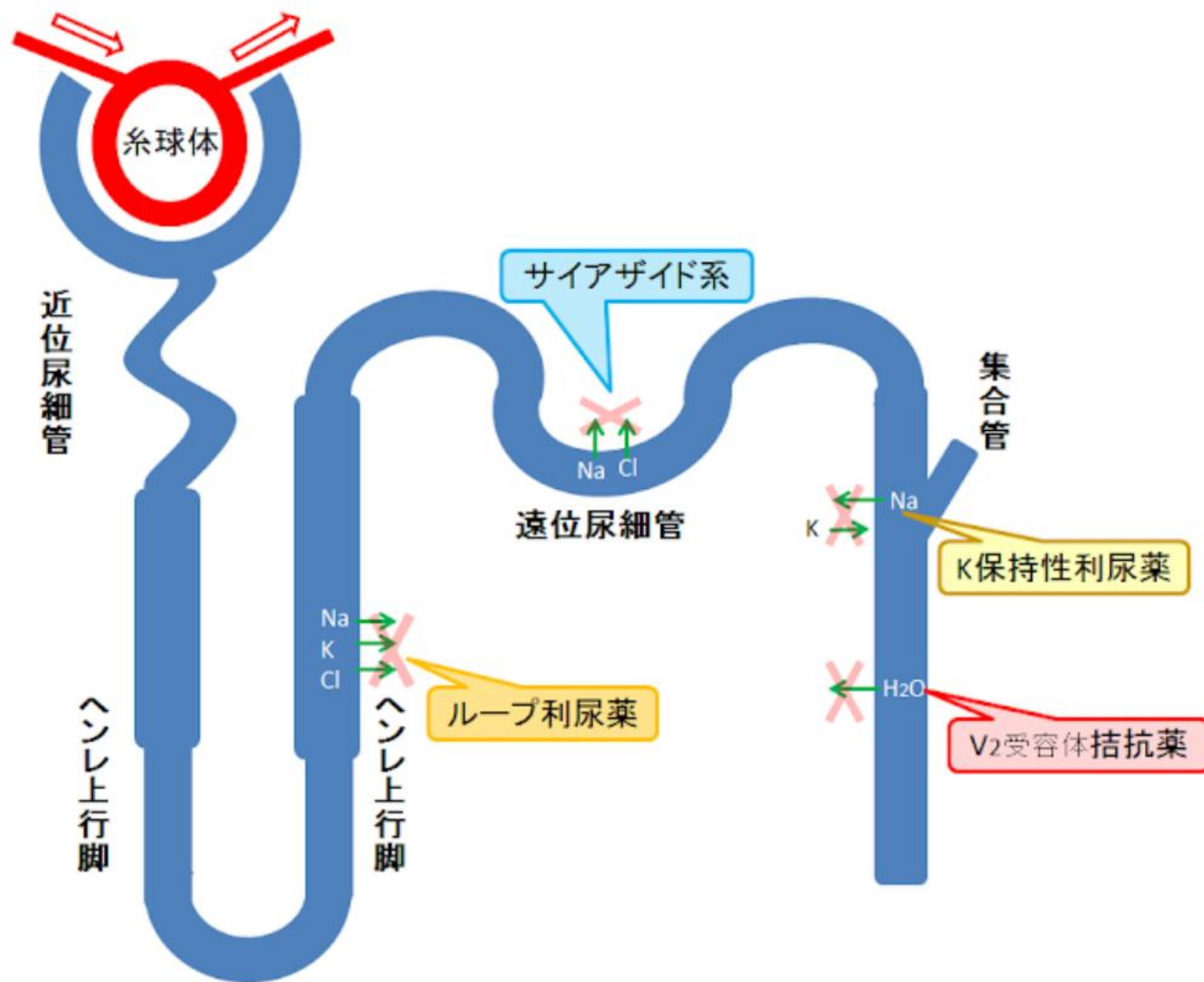
目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

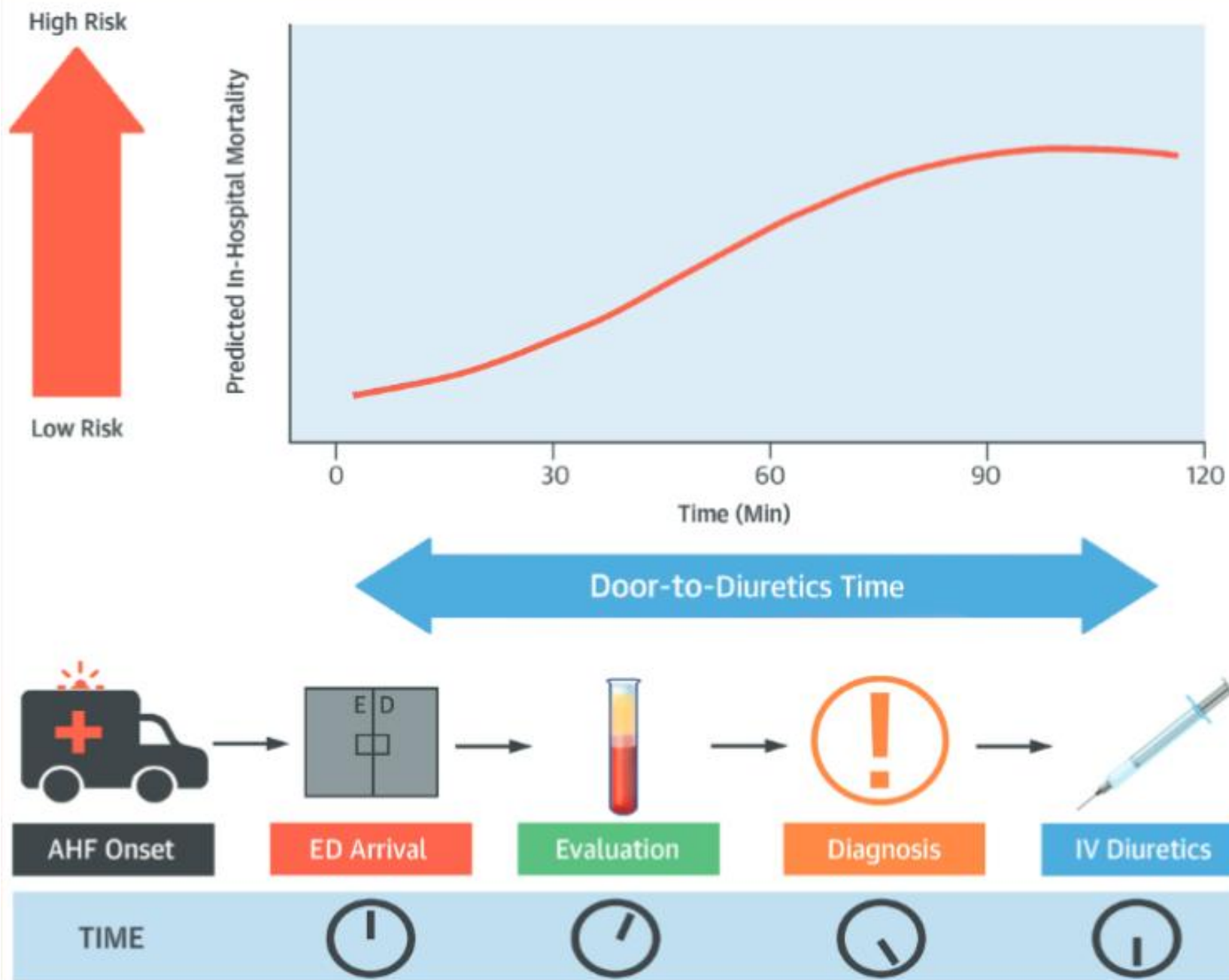
目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

作用機序



CENTRAL ILLUSTRATION Door-to-Diuretics Time and In-Hospital Mortality



急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure
(JCS 2017/JHFS 2017)

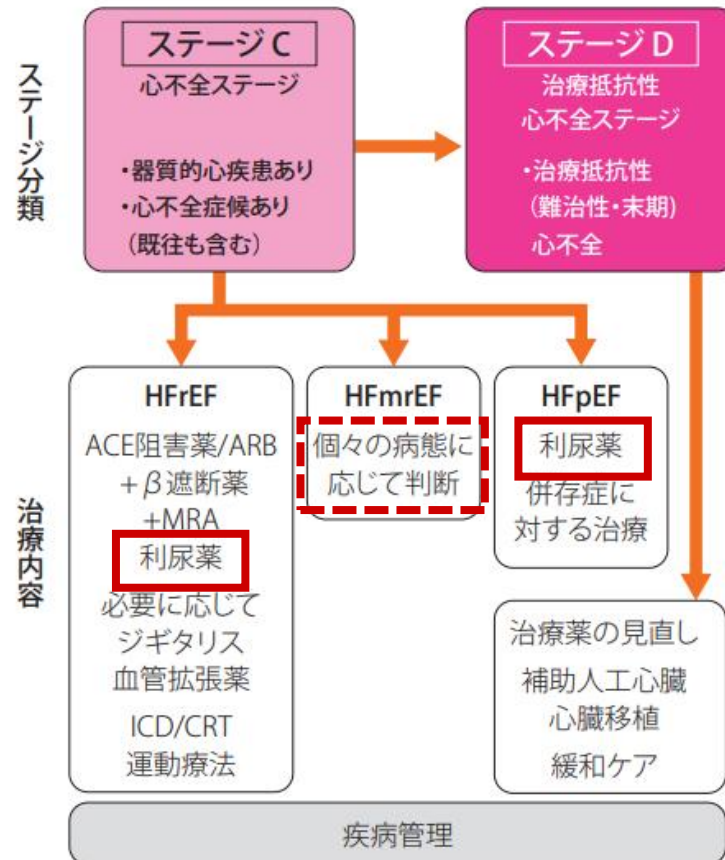
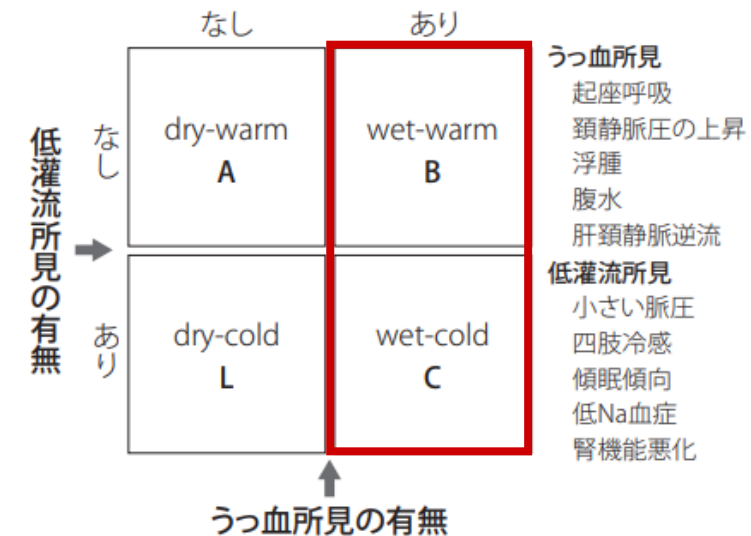


図 10 心不全治療アルゴリズム



Profile A: うっ血や低灌流所見なし (dry-warm)

Profile B: うっ血所見はあるが低灌流所見なし (wet-warm)

Profile C: うっ血および低灌流所見を認める (wet-cold)

Profile L: 低灌流所見を認めるがうっ血所見はない (dry-cold)

図 3 Nohria-Stevenson 分類

(Nohria A, et al. 2003²⁵⁾ より改変)

急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure
(JCS 2017/JHFS 2017)



うっ血があれば、どのタイプの心不全でも
利尿薬で溢水を解除！！



図 10 心不全治療アルゴリズム

Profile B：うっ血所見はあるが低灌流所見なし (wet-warm)
Profile C：うっ血および低灌流所見を認める (wet-cold)
Profile L：低灌流所見を認めるがうっ血所見はない (dry-cold)

図 3 Nohria-Stevenson 分類

(Nohria A, et al. 2003²⁵⁾ より改変)

体液貯留をきたす患者に何が良いのか？



急性心不全に使用する薬剤の
推奨とエビデンスレベル

背景の心疾患・心機能にかかわらず
左記の薬物が推奨

利尿薬				
ループ利尿薬				
急性心不全における体液貯留に対する静注および経口投与	I	C	B	II
1回静注に抵抗性のある場合の持続静脈内投与	IIa	B	B	IVb
パンプレシンV ₂ 受容性拮抗薬（トルバプタン）				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合の体液貯留に対しての投与（高ナトリウム血症を除く）	IIa	A	B	II
低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対しての投与	IIa	C	C1	II
MRA				
ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
腎機能が保たれた低カリウム血症合併例に対する投与	IIa	B	B	II
腎機能障害、高カリウム血症合併例に対する投与	III	C	D	VI
サイアザイド系利尿薬				
フロセミドによる利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III

体液貯留をきたす患者に何が良いのか？



慢性心不全に使用する薬剤の
推奨とエビデンスレベル

背景の心機能に応じて下記の薬物が推奨

HFpEF における治療薬の推奨とエビデンスレベル HFrEF における治療薬の推奨とエビデンスレベル

利尿薬				
うっ血に伴う自覚症状軽減 目的での利尿薬投与	I	C	C1	VI
ループ利尿薬を選択する際 には、長時間作用型を選択	IIb	C	C1	III
急性心不全入院中に導入され たトルバプタンを、うっ 血コントロールを目的とし て退院後も継続投与*	IIa	C	C1	IVb

HFpEF : heart failure with
preserved ejection fraction

HFrEF : heart failure with
reduced ejection fraction

ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬				
うっ血に基づく症状を有する 患者に対する投与	I	C	C1	III
バソプレシンV ₂ 受容体拮抗薬				
ループ利尿薬をはじめとする 他の利尿薬で効果不十分な場 合に、心不全における体液貯 留に基づく症状の改善を目的 として入院中に投与開始	IIa	B	B	II
炭酸脱水酵素阻害薬・浸透圧利尿薬など				
ループ利尿薬、サイアザイド 系利尿薬、MRA以外の利尿薬	IIb	C	C2	III

利尿薬プロトコール（何となくの印象）

ループ利尿薬
(ラシックスなど
静注利尿薬を優先)

- ・急性期脱出
- ・血圧高い
- ・アドヒアランス悪い

サイアザイド系利尿薬
etc

①副 低Na血症

トルバブタン

①副 低K血症

ミネラルコルチコイド
受容体拮抗薬

肺うっ血①強

カルペリチド

ニトログリセリン

利尿薬プロトコール（何となくの印象）

ループ利尿薬
(ラシックスなど
静注利尿薬を優先)

血圧高いときは、
心保護薬としてARBや
 β -blocker(血圧高い時は
むしろ増量しやすい)
使うことが多いので、
あまり機会が無い

① 低Na血症

トルバブタン

① 低K血症

ミネラルコルチコイド
受容体拮抗薬

肺うっ血②

カルペリチド

ニトログリセリン

急性心不全に対する利尿剤

2017年版

表 58 急性心不全に使用する薬剤の推奨とエビデンスレベル

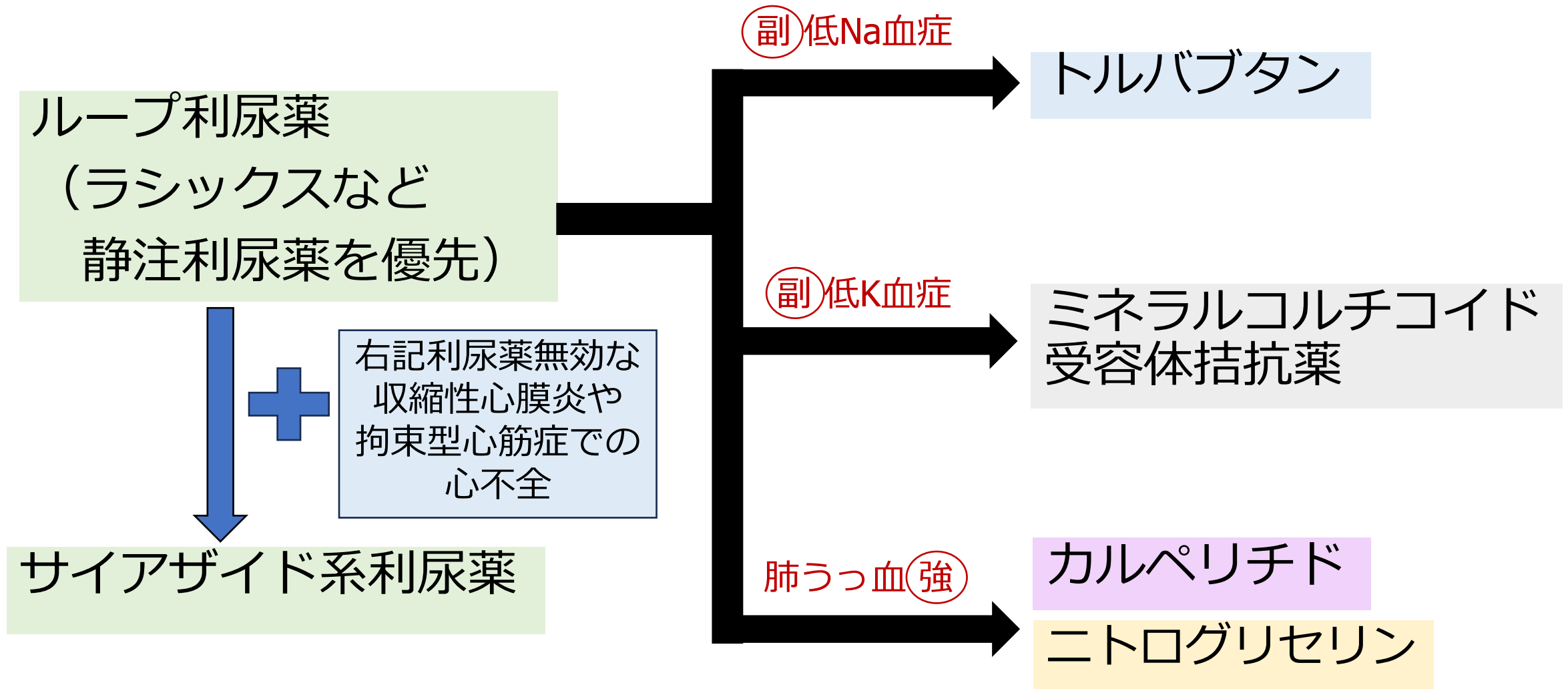
	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
利尿薬				
ループ利尿薬				
急性心不全における体液貯留 に対する静注および経口投与	I	C	B	II
1回静注に抵抗性のある場合 の持続静脈内投与	IIa	B	B	IVb
バソプレシンV₂受容体拮抗薬（トルバプタン）				
ループ利尿薬をはじめとする 他の利尿薬で効果不十分な場 合の体液貯留に対する投与 （高ナトリウム血症を除く）	IIa	A	B	II
低ナトリウム血症を伴う体液 貯留に対する投与	IIa	C	C1	II
MRA				
ループ利尿薬による利尿効果 減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
腎機能が保たれた低カリウム 血症合併例に対する投与	IIa	B	B	II
腎機能障害、高カリウム血症 合併例に対する投与	III	C	D	VI
サイアザイド系利尿薬				
フロセミドによる利尿効果減 弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III

2025年版

推奨表 43 急性非代償性心不全患者における利尿薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
体液貯留のある急性非代償性心不全患者 に対して、うっ血症状の軽減のためにルー プ利尿薬の静脈内投与を行う	I	C-EO
初回ループ利尿薬投与に利尿薬抵抗性を 示す患者に対して、ループ利尿薬の投与 量増量あるいは他利尿薬（トルバプタン、 サイアザイド系利尿薬など）の併用投与 を考慮する ^{84, 86, 87, 1109-1112}	IIa	B-R

利尿薬プロトコール（最近の私見）



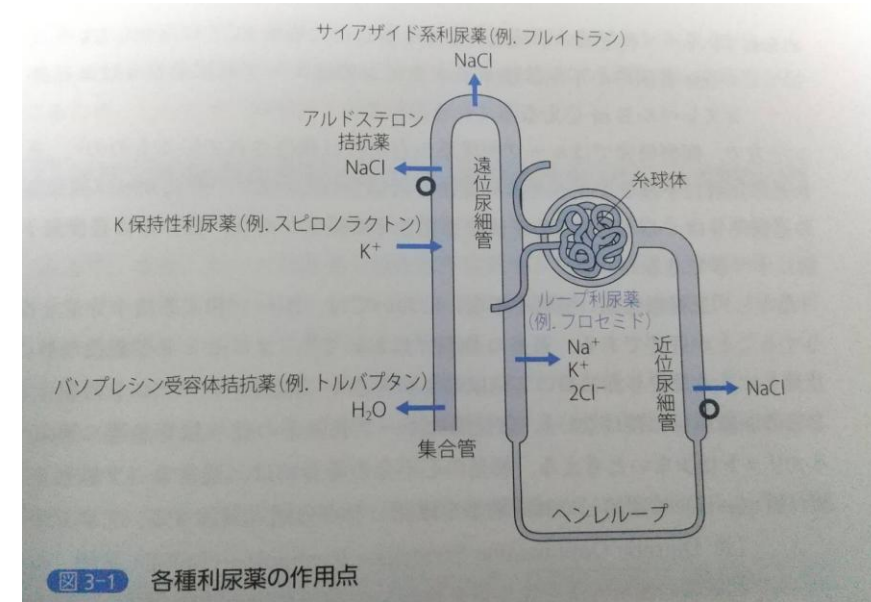
目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ **ループ利尿薬**
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

ループ利尿薬

“スピードアタッカー かつ 最低限の維持”

- ヘンレ係蹄行上脚の $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ 共輸送体を障害
→ Na^+ 再吸収を抑制し、水分の再吸収を抑制
=ナトリウム利尿
(これに付随して Ca^{2+} と Mg^{2+} の再吸収も抑制)
- 他の種類の利尿薬と比較し強力な利尿作用を持つ
→心不全患者の労作時呼吸苦や浮腫といった
「うっ血」に起因する症状の緩和に効果的
- 低アルブミン血症やNSAIDsの使用中は尿細管腔への分泌が減弱
(ループ利尿薬の大部分が血液中でアルブミンと結合して存在し、
近位尿細管の有機アニオントランスポーターやmultidrug resistance-associated protein 4を介して管腔側へ分泌され、利尿作用を発揮)



アルブミン
+
フロセミド

ループ利尿薬

- ・ 予後改善効果は無い！（過剰投与はむしろ予後を悪化させる）
- ・ 単回静注投与ではリバウンド現象などの影響でNa再吸収が起こる
(post diuretic NaCl retention や braking phenomenon)
→ 1日2回の分割投与が推奨される

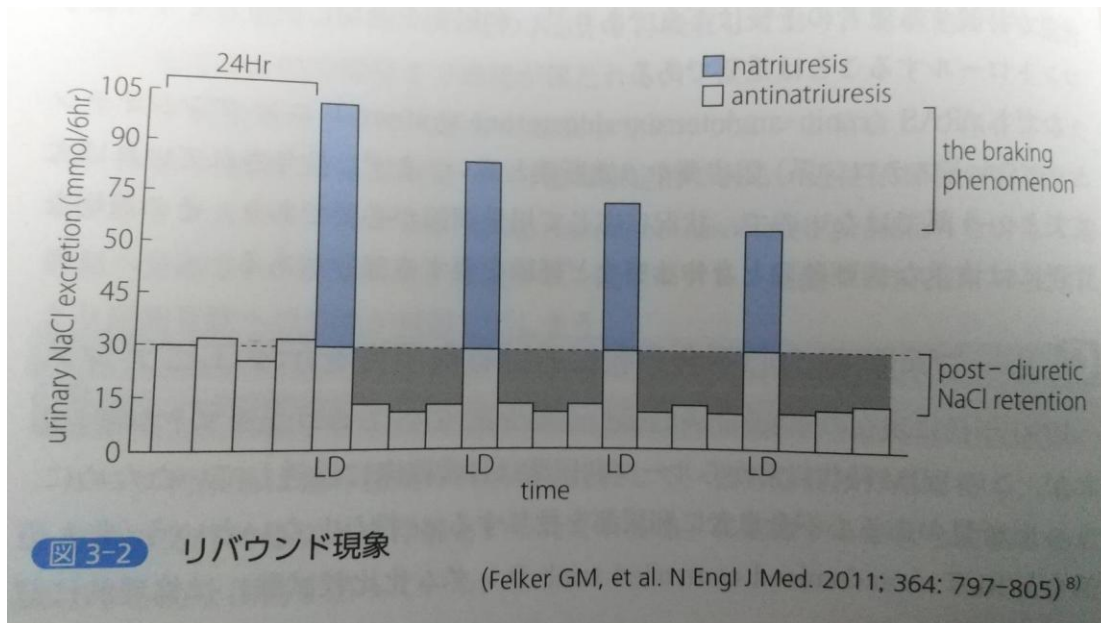


表 3-1 各種ループ利尿薬の比較				
	等力価	最大効果 発現時間	効果持続時間	生物学的利用能*
フロセミド (ラシックス®)	20 mg	1~2 時間	6 時間	10~90% (平均 50%)
アゾセミド (ダイアート®)	30 mg	3 時間	12 時間	80~100%
トラセミド (ルプラック®)	4 mg	1~2 時間	8~10 時間	80~100%

*内服投与の場合

体液貯留があるならば利尿薬

- フロセミド（ラシックス^R）
- 急性期：

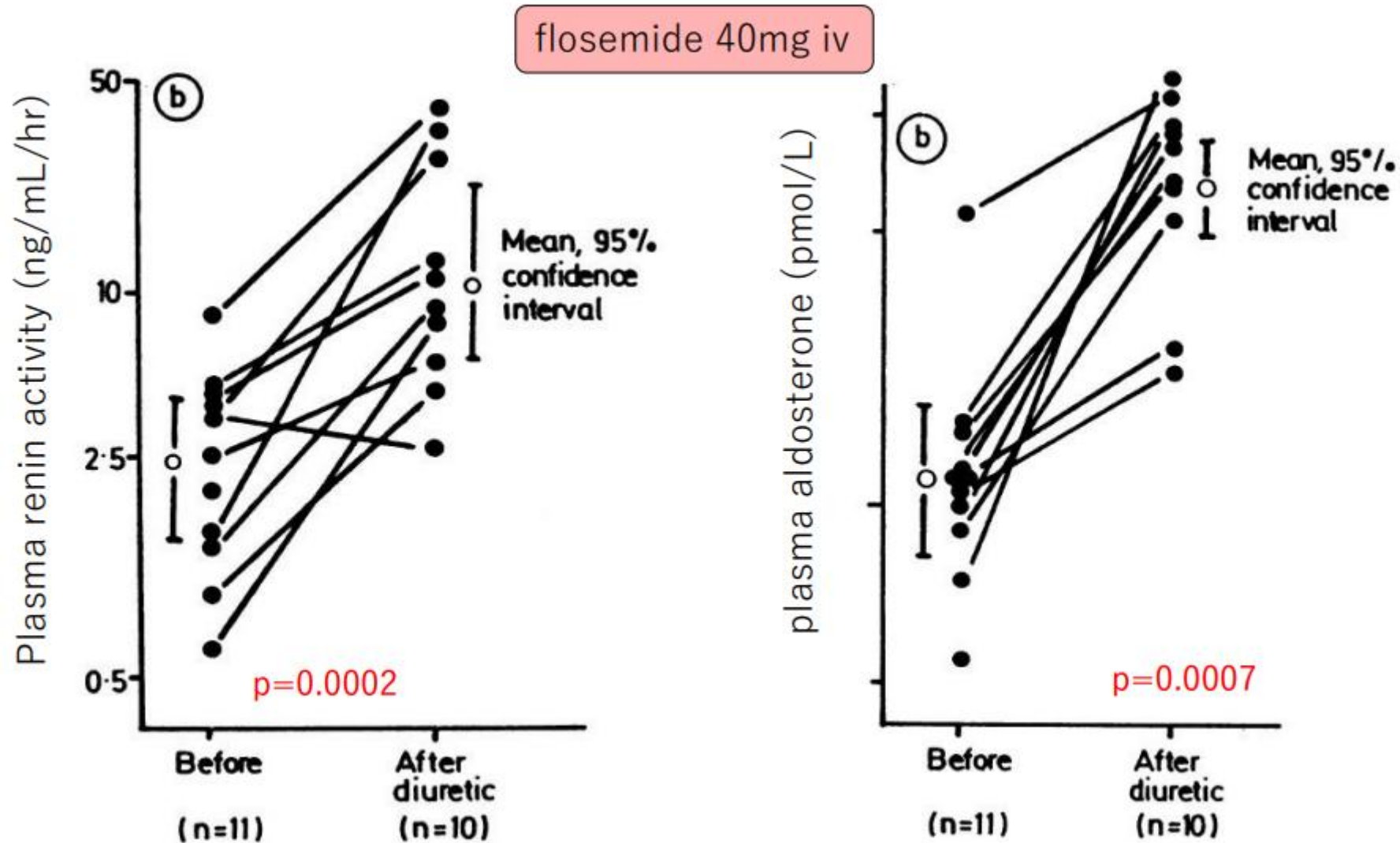


- 慢性期：

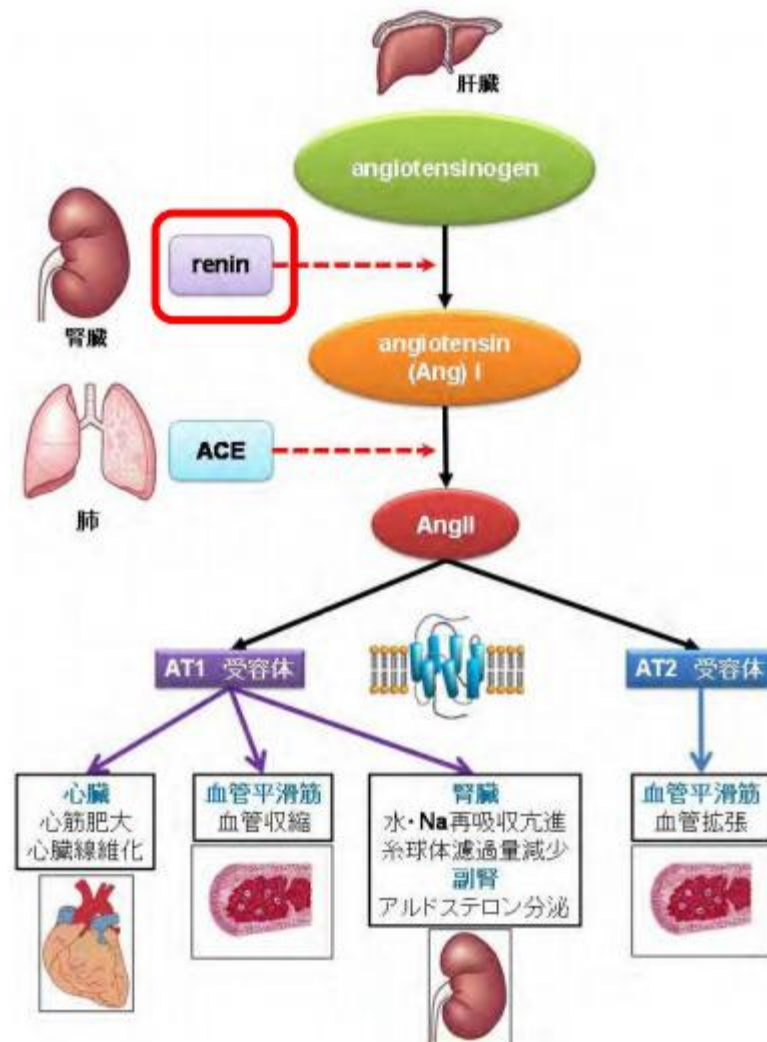
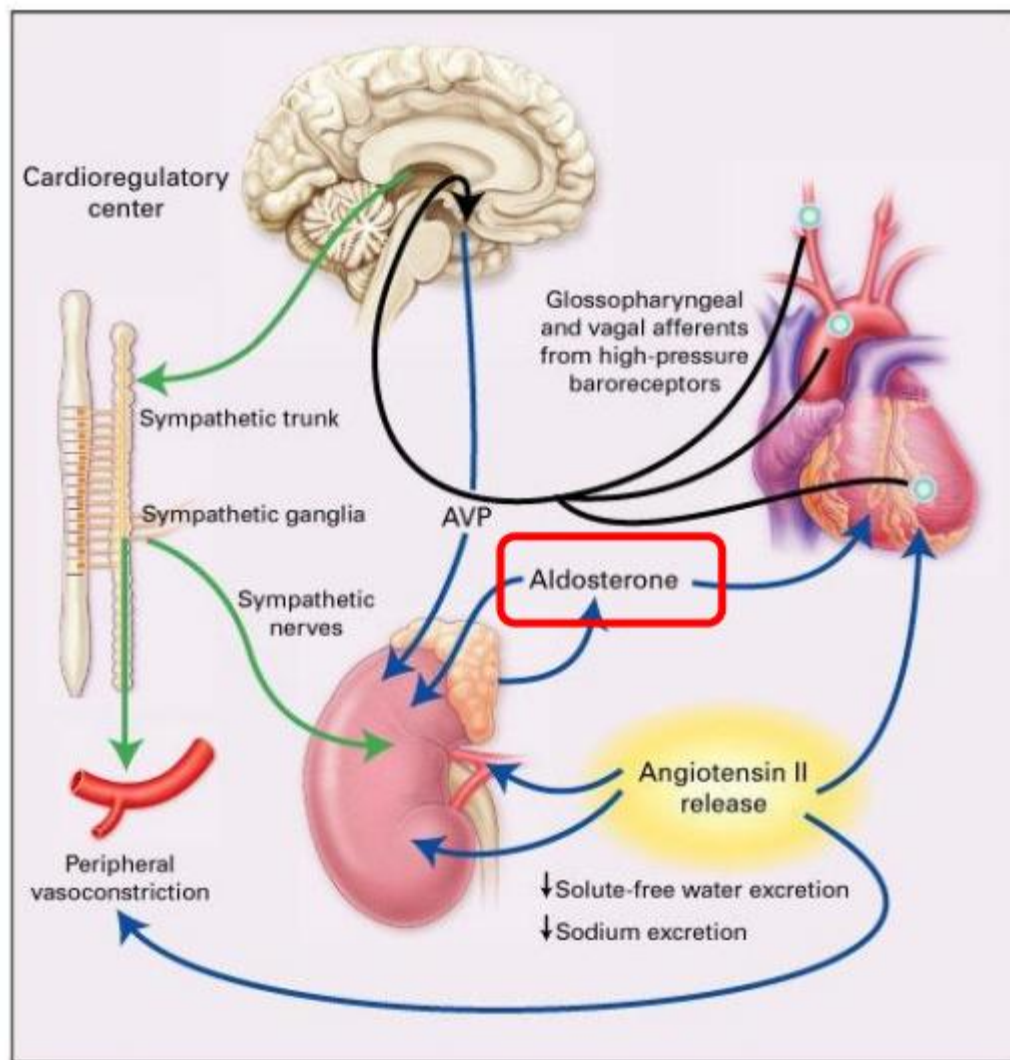


フロセミドの継続投与で心不全の
予後は改善するのか？

ループ利尿剤は神経体液性因子を活性化する



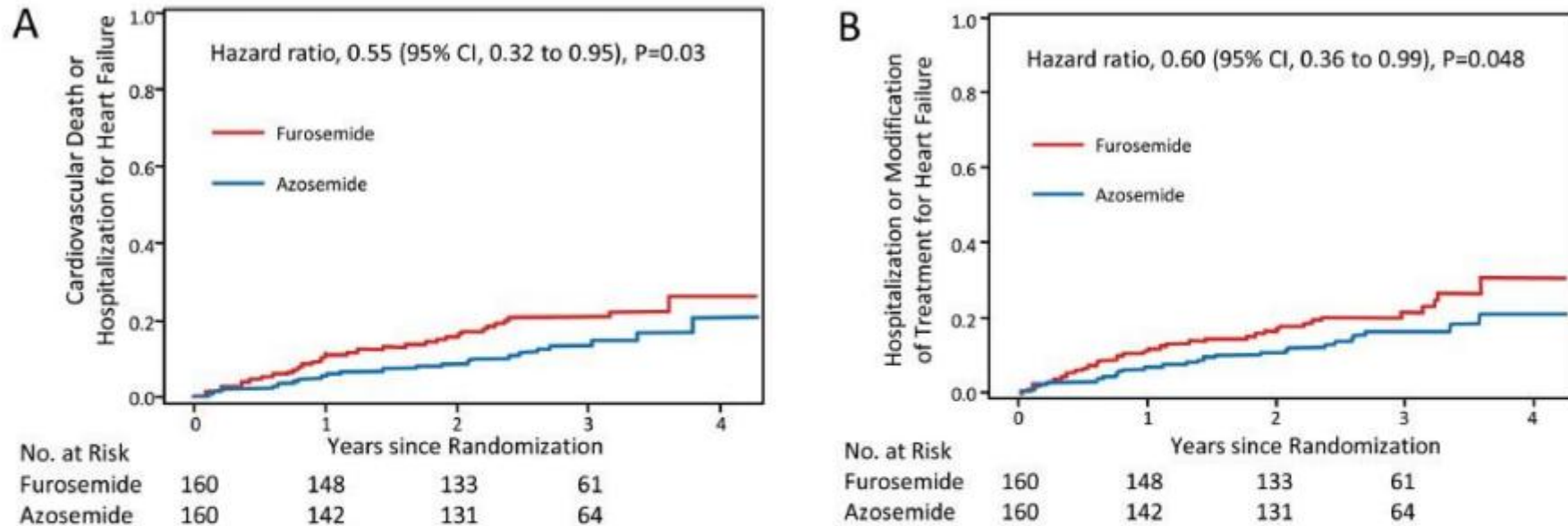
RASと心不全



Schrier R.W. et al: N Engl J Med. 1996, 341 577-85

フロセミドよりもアゾセミド

アゾセミド：長時間作用型ループ利尿薬・NYHA class II - III
J-MELODIC study symptomatic heart failure

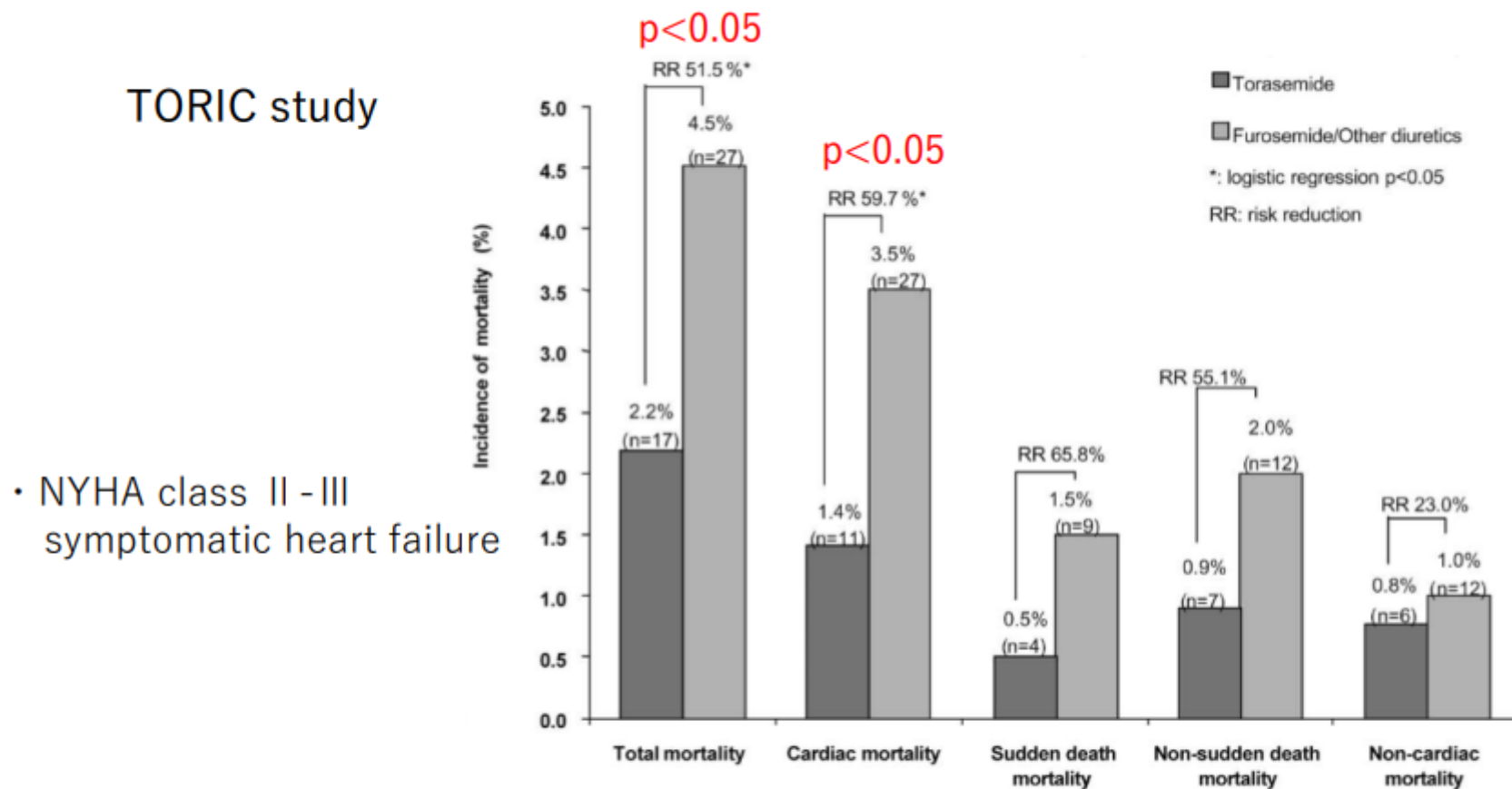


心血管死または心不全入院はアゾセミドで有意に少ない
心不全入院または心不全の治療内容変更はアゾセミドで有意に少ない

長時間作用型 → 交感神経系の亢進が低い → RAS活性化をきたしにくい

トラセミドも良い

トラセミド：抗アルドステロン作用を持つループ利尿薬



抗アルドステロン作用 → RAS活性化をきたしにくい

ループ利尿薬

- 利尿薬投与中に低K血症になった時は、
多くが代謝性アルカローシスも合併している
- KCL以外のK補充では、そのものがアルカリのため、
代謝性アルカローシスは逆に悪化する
- 有機酸塩K(アスパラKなど)は細胞内に
非常に取り込まれやすい
but
不整脈を起こさないようにするには、
細胞外のKを上げなくてはならない
- 重炭酸Kを投与してもK濃度は上がらないが、
KCL投与に変更すると非常にK濃度が上がる
→ HCO_3^- 濃度も下がり、代謝性アルカローシスを軽減

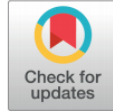
代謝性アルカローシスを
伴った低K血症では、
基本的にKCLでK補充を！

天井値 とは？

ラシックス1A ivで
尿1000 ml出たから、
2A ivしたら2000 mlぐらい
出るんじゃないか!?

ラシックスは天井値が決まっ
てるから、何A打つても
1000 ml
しか出ない!!



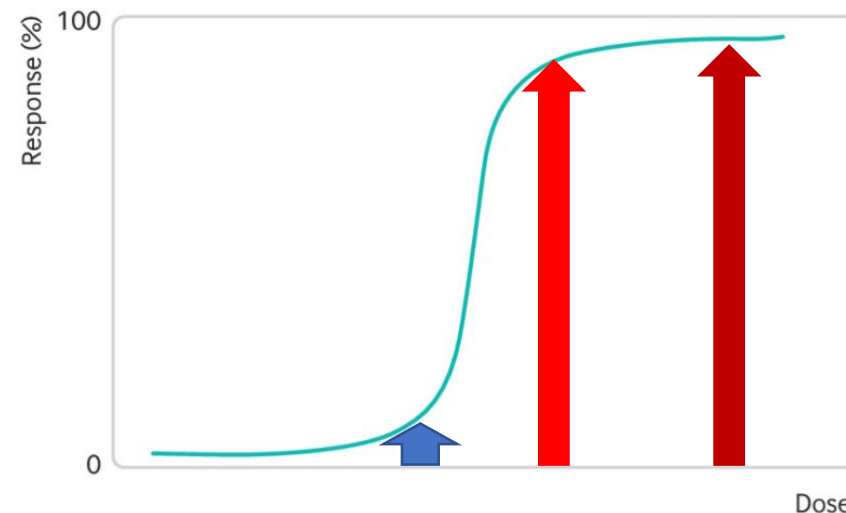


PRACTICE

UNCERTAINTIES

How to prescribe loop diuretics in oedema

Steven D Anisman *invasive cardiologist*¹, Stephen B Erickson *clinical nephrologist*², Nancy E Morden *primary care physician*³

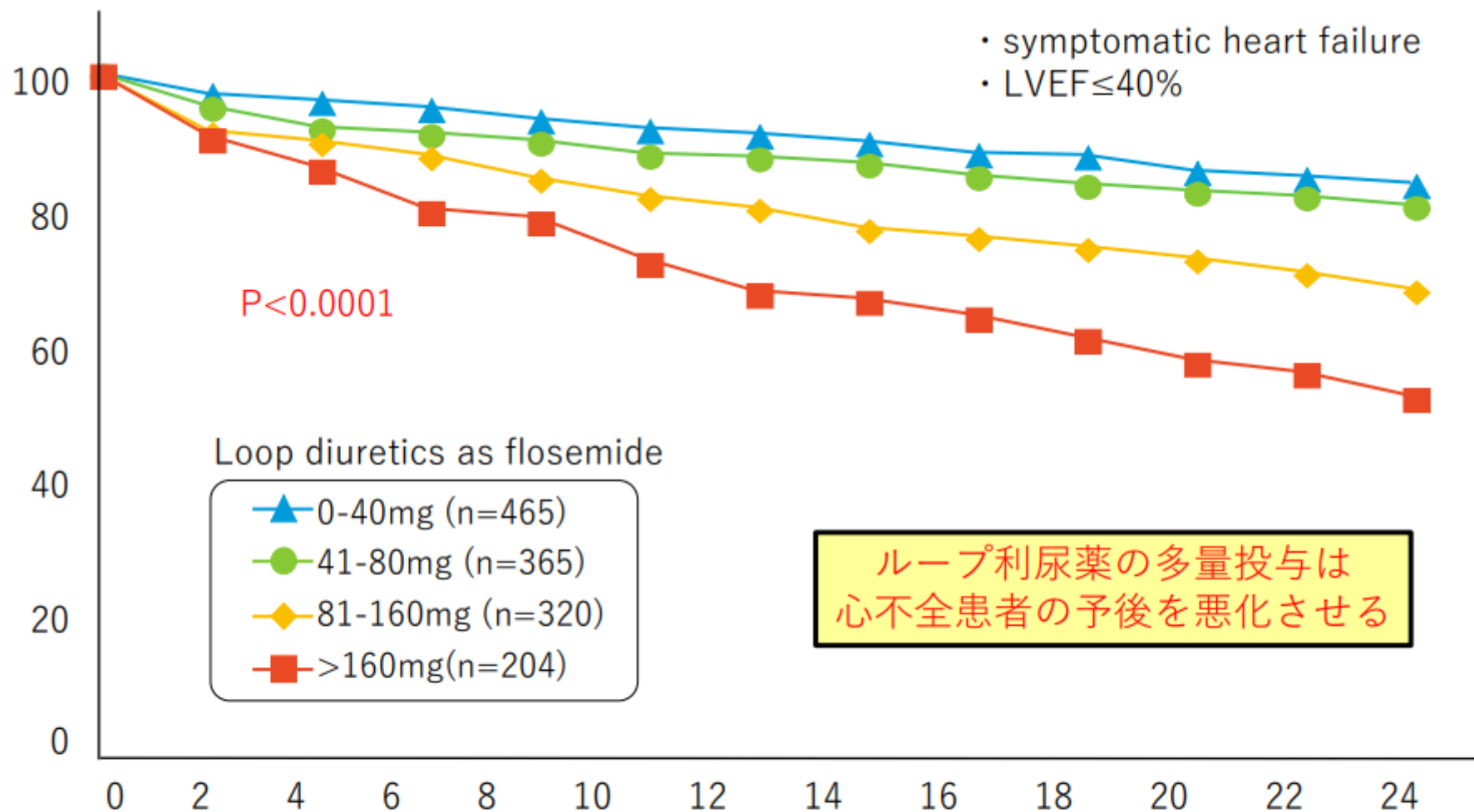


反応する量に
達しなければ、
当然反応尿無い

反応する量以上を
加えても、出る尿量は
変わらない

Fig 2 Dose-response curve (logarithmic) for loop diuretics. For a given individual, any dose above the therapeutic threshold will result in maximal diuresis. Adapted from Brater 1998¹ and Brater 2011²

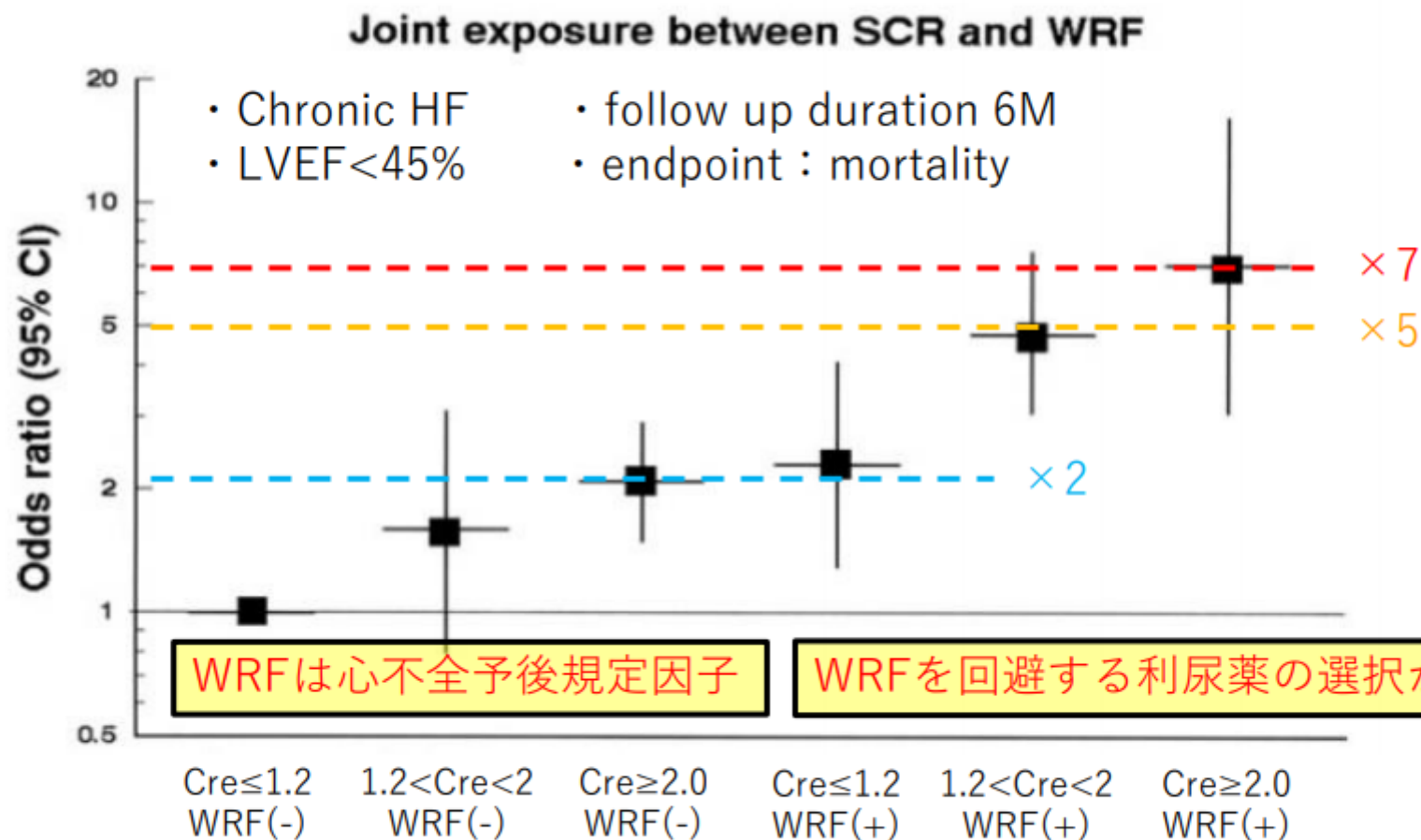
トラセミド・アゾセミドならば良いのか？



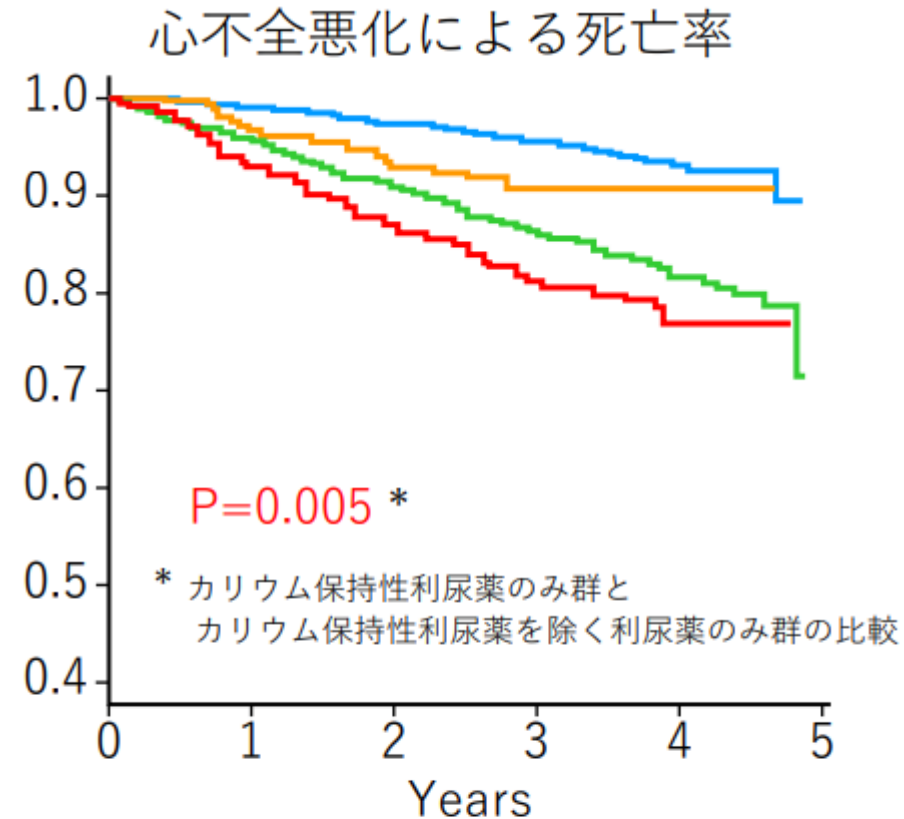
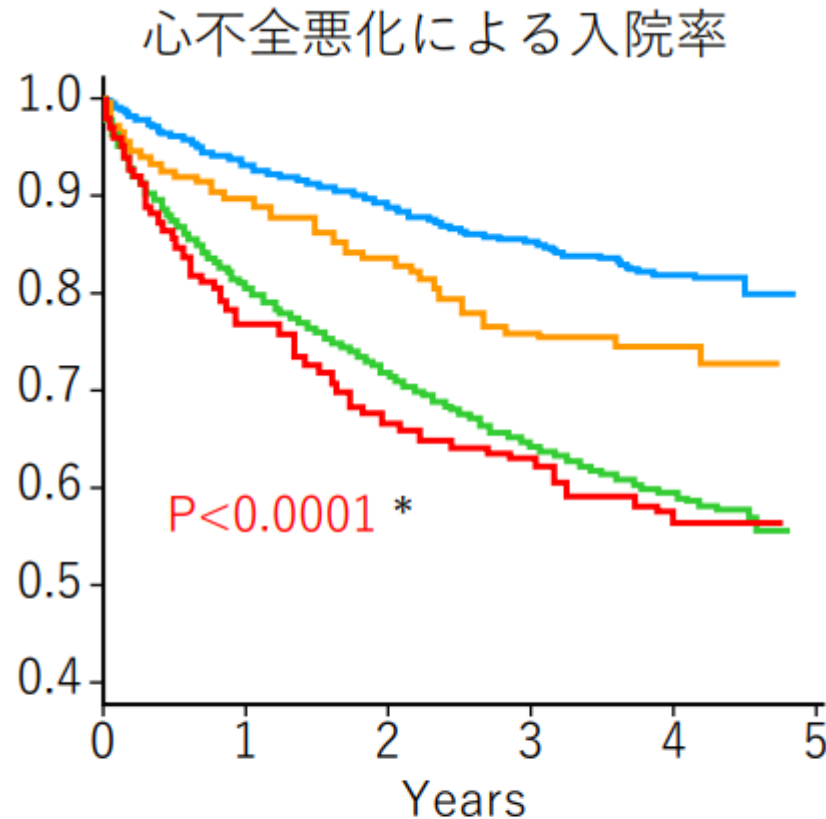
WRF : worsening renal function

<WRF定義>

血清Cre値がベースラインから0.3mg/dL or 50%上昇



既存利尿剤治療では 心不全による入院率および死亡率が上昇する



- 利尿薬なし (n=1242)
- カリウム保持性利尿薬のみ (n=230)
- カリウム保持性利尿薬を除く利尿薬のみ (n=5039)
- 両タイプの利尿薬を使用 (n=286)

目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

サイアザイド系利尿薬

- ・ 遠位尿細管の Na^+/Cl^- 共輸送体を阻害
→ Na^+ 再吸収を抑制し、水分の再吸収を抑制
＝ナトリウム利尿（ループ利尿薬と同様）
- ・ 末梢血管拡張作用もある → 降圧薬としても使用
- ・ 利尿作用は弱く、単独で使用されることは少ない
- ・ 高度の腎機能障害がある場合($\text{eGFR} \leq 30$)、効果はあまり期待できない
- ・ 集合管に到達する Na^+ が増加
→アルドステロン依存性の Na/K ポンプが亢進($\text{Na} \uparrow / \text{K} \downarrow$)
→低K血症、代謝性アルカローシスが惹起
- ・ 高尿酸血症(尿酸排泄減少)、耐糖能低下も減少

サイアザイド系利尿薬

- ・利尿薬抵抗性のある心不全患者では、ループ利尿薬を増量するよりも、サイアザイド系利尿薬を追加した方が、急性期の利尿効果は優れている
- ・慢性的にループ利尿薬を使用すると、遠位尿細管の代償性肥大によるNa再吸収亢進が起こる
→遠位尿細管のNa/Cl共輸送体をブロックするサイアザイド系利尿薬を使用することで、強力な追加利尿作用を示す
- ・サイアザイド系利尿薬は効果持続時間が比較的長い
→ループ利尿薬投与後のリバウンド現象を軽減させる

サイアザイド系利尿薬

- ヒドロクロロチアジド
- トリクロルメチアチド(フルイトラン®)
…ループ利尿薬に追加する場合は、少量から導入する
- インダパミド(ナトリックス®)…
 - ・ 遠位尿細管に作用するサイアザイド系類似利尿薬
 - ・ 高血圧合併例に使用されることが多い(保険病名は本態性高血圧症)
 - ・ 他のサイアザイド系利尿薬に比較し、低K血症になりにくい

表 3-2 本邦で使用可能なサイアザイド系利尿薬

	投与量	$T_{\max}$	$T_{1/2}$
ヒドロクロロチアジド	12.5～100 mg	1～2 時間	10 時間
トリクロルメチアチド (フルイトラン®)	1～8 mg	1～2 時間	1.5 時間
インダパミド (ナトリックス®)	1～4 mg	1～2 時間	10～15 時間

*一般的に $T_{1/2}$ (半減期) の 4 倍が効果持続時間の目安

目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ **トルバブタン**
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

トルバプタン（サムスカ®）

“水だけ出させる切り札”

- ループ利尿薬を使用しても、うっ血解除が不十分の時に使用
- 心不全の患者は、RAA系や交感神経系だけでなく、アルギニン-バソプレシン系が活性化されている
 - 脳下垂体から過剰に分泌されているバソプレシンが、腎集合管のバソプレシンV₂受容体に結合する
 - 水チャネルであるアクアポリン2の発現亢進、水の再吸収促進を起こし、体液貯留につながる
- トルバプタンは腎集合管のバソプレシンV₂受容体を選択的に阻害し、アクアポリン2受容体の発現を抑える
 - 水の再吸収を抑え利尿薬として働く （薄い尿が出る！）

トルバプタン（サムスカ®）

“水だけ出させる切り札”

- ループ利尿薬を使用しても、うっ血解除が不十分の時に使用
- 心不全の患者は、RAA系や交感神経系だけでなく、**アルギニン-バソプレシン系**が活性化されている
- 脳下垂体から過剰に分泌されているバソプレシンが、腎集合管のバソプレシンV₂受容体に結合する
- 水チャネル（アクアポリン2）の発現亢進、水の再吸収促進を起こし、体液貯留を促進する

Low outputに伴いアルギニン・バソプレシン系賦活化
→自由水再吸収
→**Na低下**

血液検査所見：

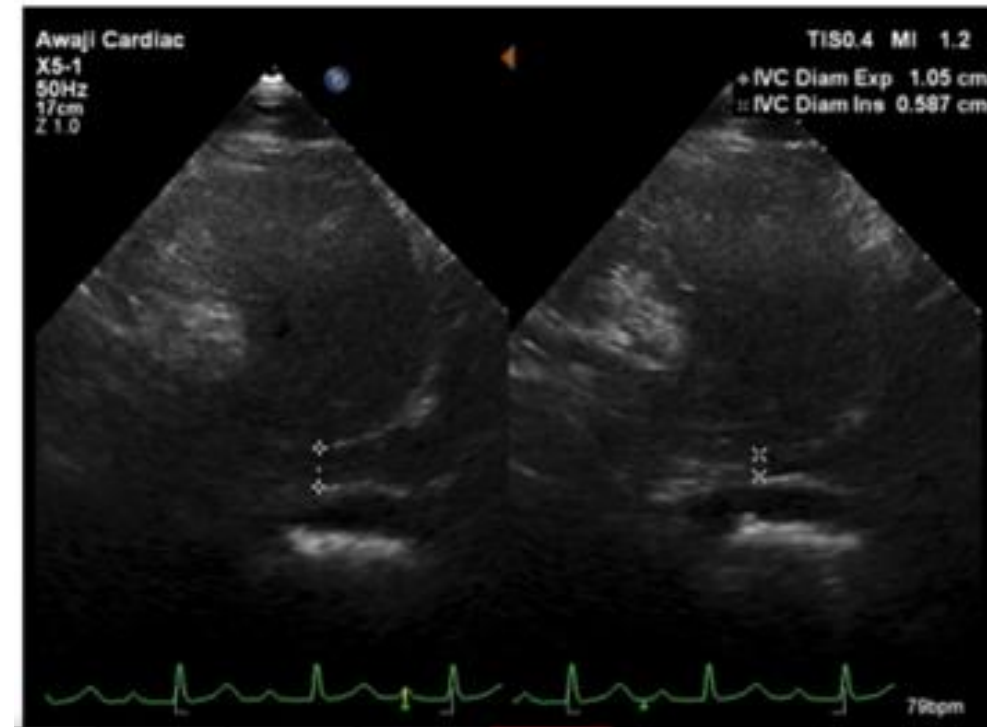
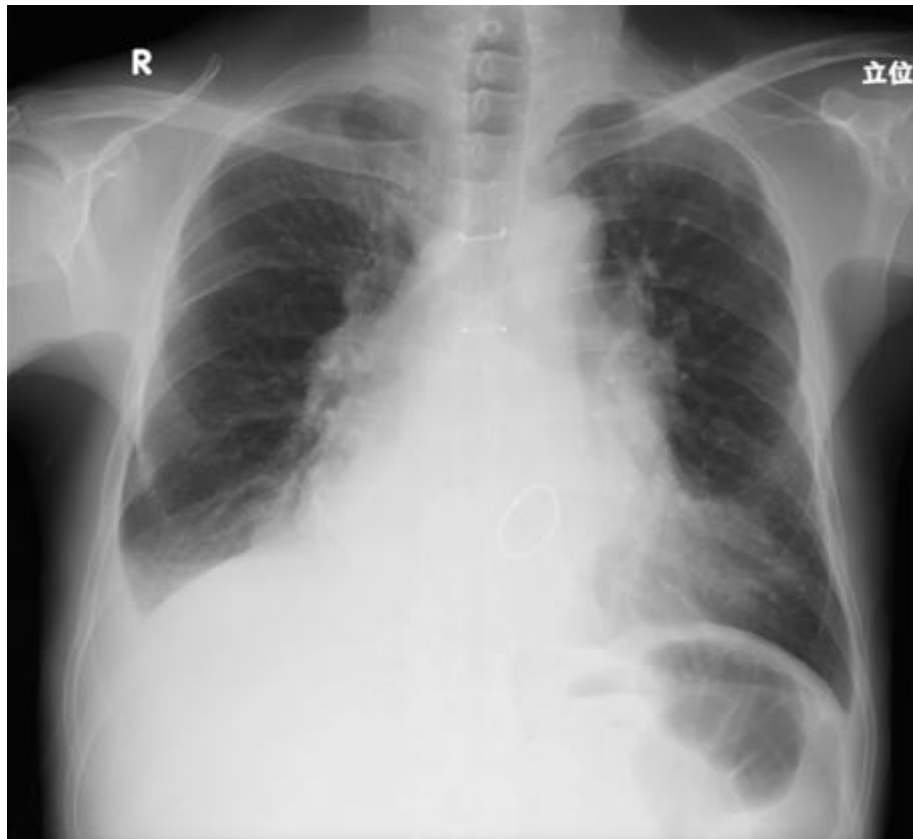
Hb	13.7	g/dL	T-Bil	2.54	mg/dL	pH	7.402
Ht	41.2	%	AST	64	U/L	PCO2	29.4
Na	132	mmol/L	ALT	43	U/L	PO2	99.7
K	4.3	mmol/L	γ-GTP	56	U/L	HCO3-	20
Cl	103	mmol/L	Alb	4.2	g/dL	BE-	-2.5
BUN	38.6	mg/dL	HbA1c	5.4	%	AG	12.4
Cre	1.23	mg/dL	BNP	1360.8	pg/mL	Lac	28.6

トルバプタン（サムスカ®）

- ・体液貯留改善には一定の効果があるが、症状改善には乏しい
- ・トルバプタンの投与量と体重減少の程度の間用量依存性はない
- ・副作用として有名なのは、水利尿に伴う高Na血症
→連日採血しナトリウム値チェック
5%ブドウ糖液を用いて補正(メインの点滴変更、抗菌薬希釈用etc)
高齢者では3.75mg/日から開始するのが良い
- ・主な副作用は口渇、のどの渇き(血清浸透圧の上昇によるもの)
→心不全患者でも飲水制限無し or 通常より緩めが良い
(高Na血症予防もふくめ)

利尿薬

- ・ループ利尿薬: Na利尿薬
- ・トルバプタン: 水利尿薬
- ・・・血管内volumeを減らす
- ・・・血管内外均等にvolumeを減らす

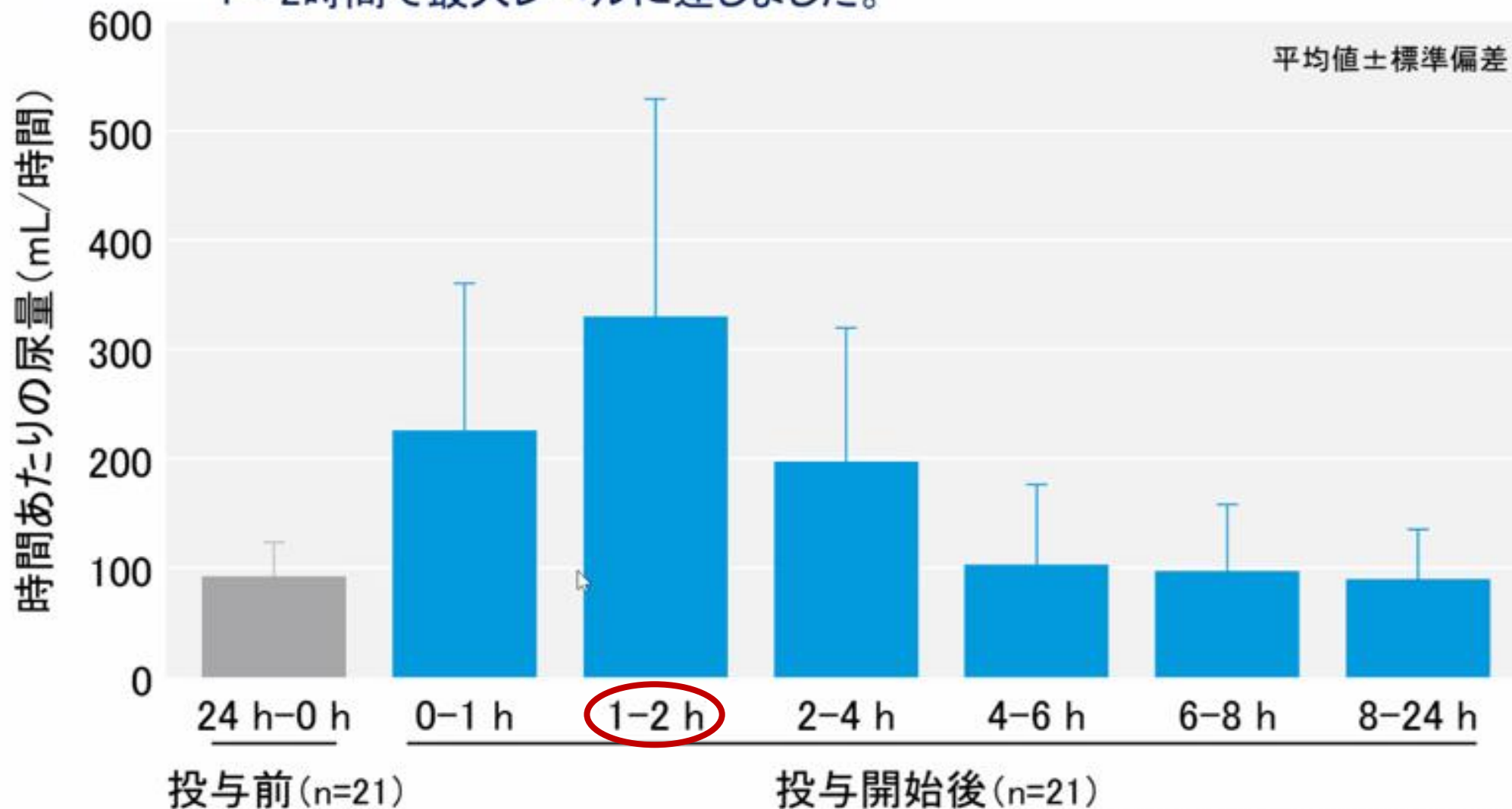


サムスカが良いかも

販売名	サムタス点滴静注用 8 mg		サムタス点滴静注用 16 mg	
写真	 1バイアル×10本 (寸法 68×167×62mm)		 1バイアル×10本 (寸法 68×167×62mm)	
効能又は効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留			
用法及び用量	通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16mgを1日1回1時間かけて点滴静注する。			
貯法	室温保存			
規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
薬価	1,160円		2,169円	

時間あたり尿量の変化(初回投与)〔薬力学的作用〕

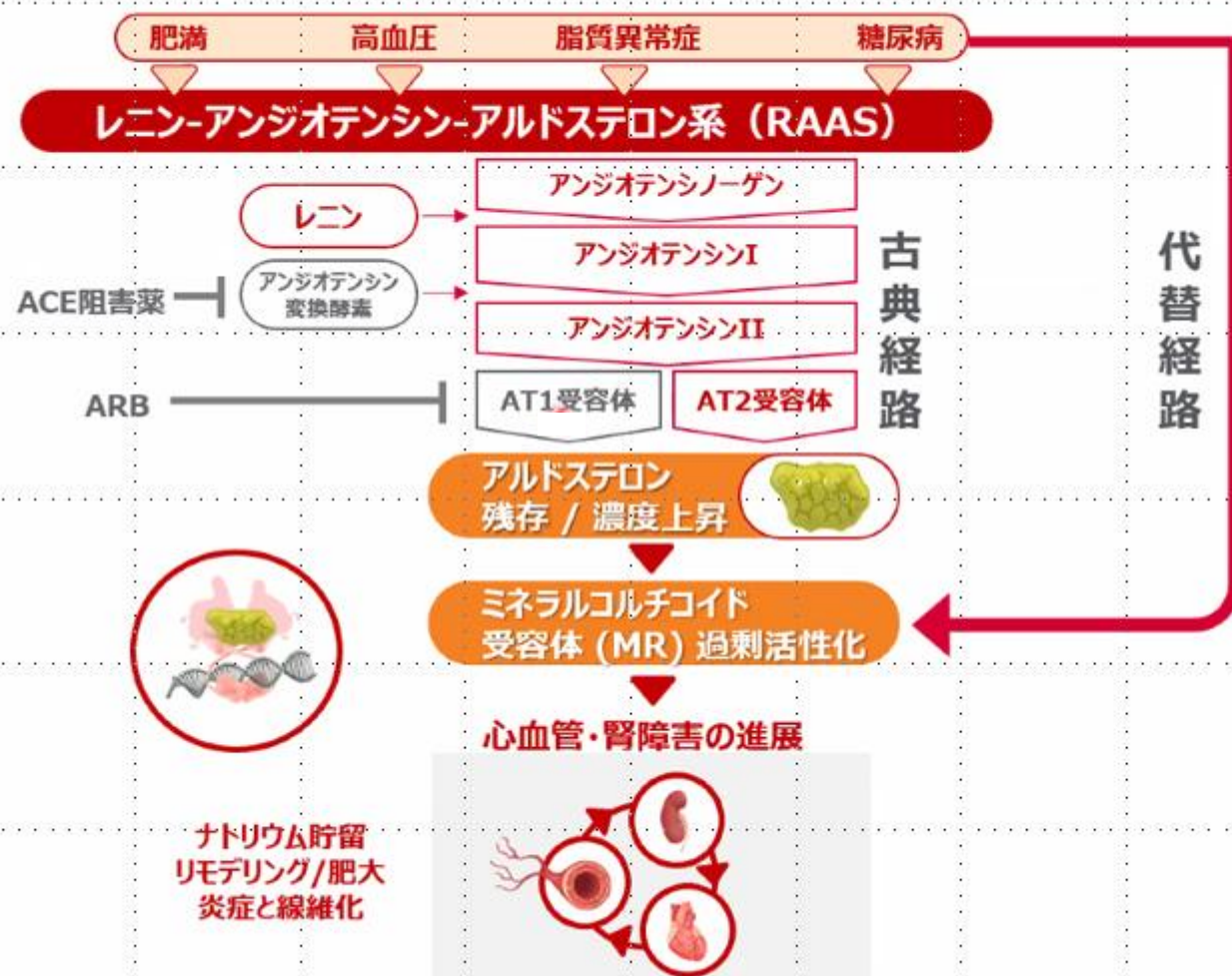
サムタス初回投与の尿量は、投与開始後0～1時間で増加し始め、1～2時間で最大レベルに達しました。



目次

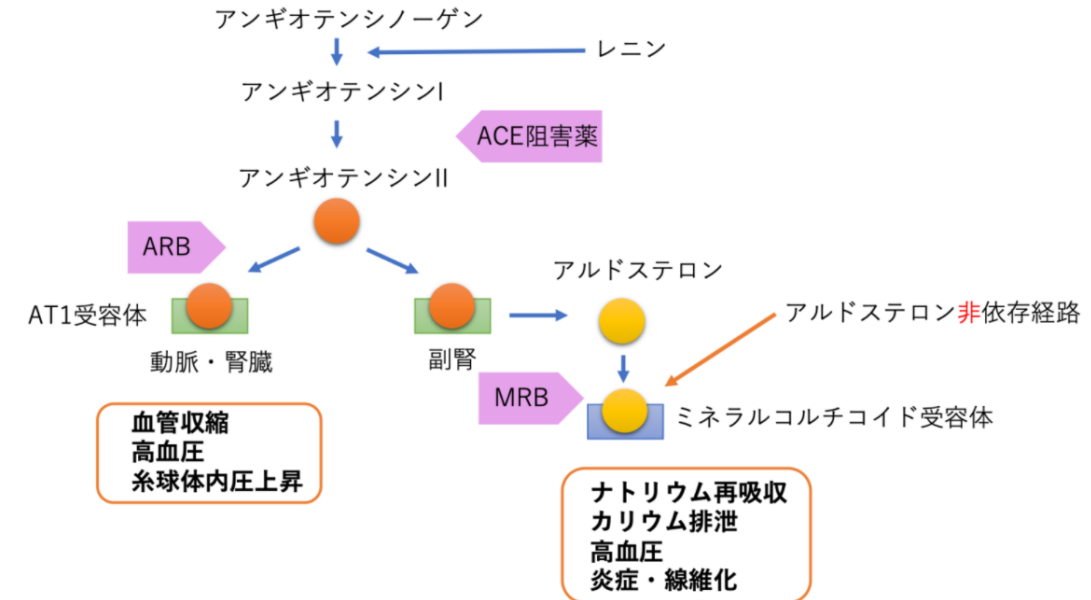
- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

古典経路と代替経路によるMR過剰活性化 がもたらす心血管・腎臓病リスク

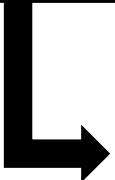


ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (スピロノラクトン、エプレレノン(セララ®))

- RASS下流のアルドステロン受容体であるミネラルコルチコイド受容体を阻害
- 非K保持性利尿薬によって引き起こされうる低K血症を防ぐ
- 直接的にアルドステロンの心臓と血管などに対する悪影響を防ぐ
- 腎機能障害と高K血症のモニタリングを行う



ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (スピロノラクトン、エプレレノン(セララ®))

- スピロノラクトンは25mg/日で開始 → 50mg/日まで漸増
(50mg/日より多い量の、用量依存性の予後改善効果は認められていない)
 - エプレレノンは25mg/日で開始 → 50mg/日まで漸増
 - エプレレノンは女性化乳房が少ない but 薬価が高い
 - まずはスピロノラクトンを使用
 - 女性化乳房が問題になるときはエプレレノンに切り替え
- 
- 免疫抑制薬(タクロリムス, シクロスポリン)
使用患者に慎重投与
 - グルコン酸カリウム等K製剤との使用は禁忌
に近い

従来のMR拮抗薬における課題とその対策

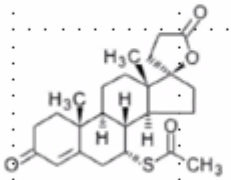
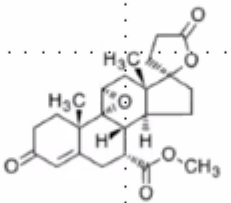
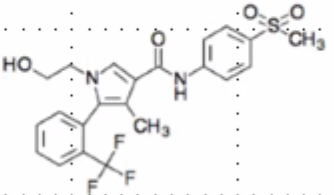
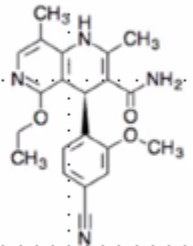
課題（従来のMR拮抗薬）

- ・ 高カリウム血症の副作用が多い
- ・ MR選択性が低い（女性化乳房(5-10%)、月経困難症、インポテンツなどの副作用）
- ・ 腎機能低下症例や微量アルブミン尿を伴う糖尿病症例には禁忌

対策（新規のMR拮抗薬）

- ・ 高カリウム血症の副作用が少ない
- ・ MR選択性が高い
- ・ 腎機能障害やアルブミン尿を伴う糖尿病合併慢性腎臓病症例でも使用可能

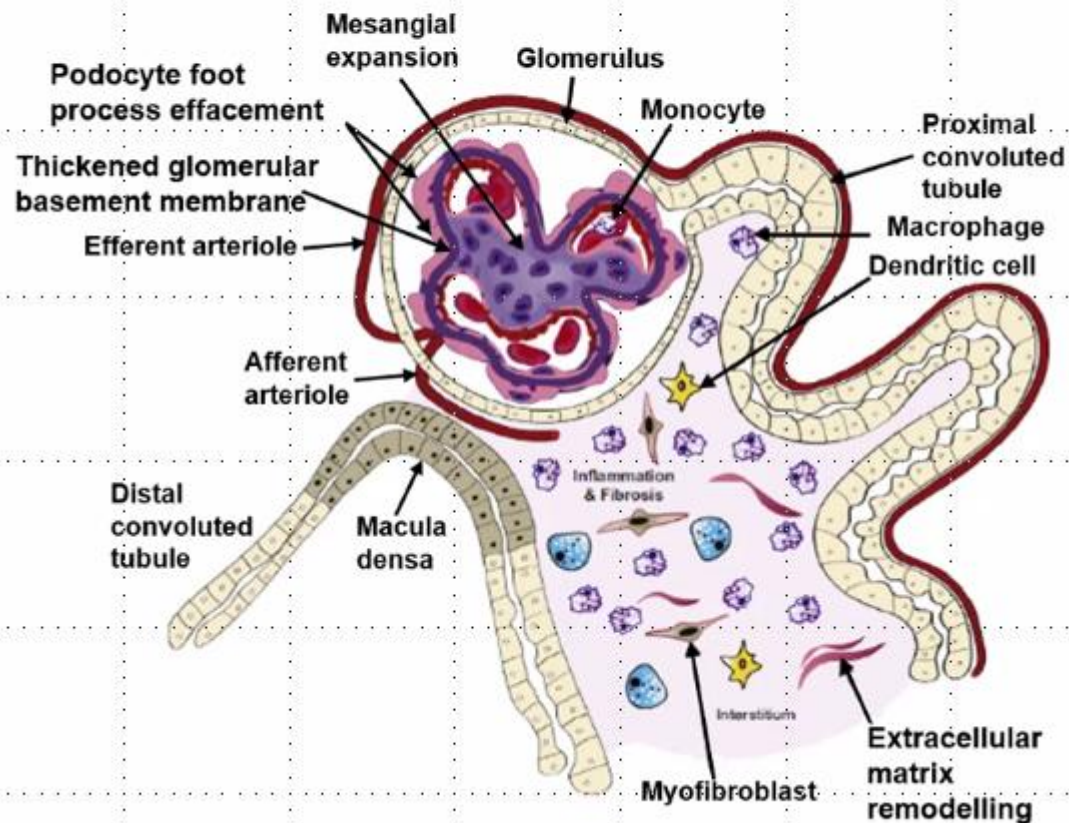
各MR拮抗薬の特徴

	第1世代MRA スピロラクトン	第2世代MRA エプレレノン	第3世代MRA	
			エサキセレノン	フィネレノン
化学構造	ステロイド型  Flat	 Flat	非ステロイド型  Semi-bulky	 Bulky
MRに対する効力	中	弱	強	強
MR拮抗作用 (IC ₅₀)	66 nM	970 nM	3.7 nM	18 nM
MR選択性	低	中	高	高
MR以外のステロイドホルモン受容体拮抗作用(IC ₅₀)	GR: 2600 nM AR: 640 nM PR: 180 nM	GR: 36000 nM AR: 42000 nM PR: 7400 nM	GR: >5000 nM AR: >5000 nM PR: >5000 nM	GR: >10000 nM AR: >10000 nM PR: >10000 nM
降圧作用	強	中	強	弱
半減期	>20 時間	4-6 時間	18.6 時間	2-3 時間
組織分布	腎 >> 心	腎 >> 心	腎 == 心	腎 == 心
適応症	高血圧症 慢性心不全	高血圧症 慢性心不全	高血圧症	2型糖尿病を合併する 慢性腎臓病

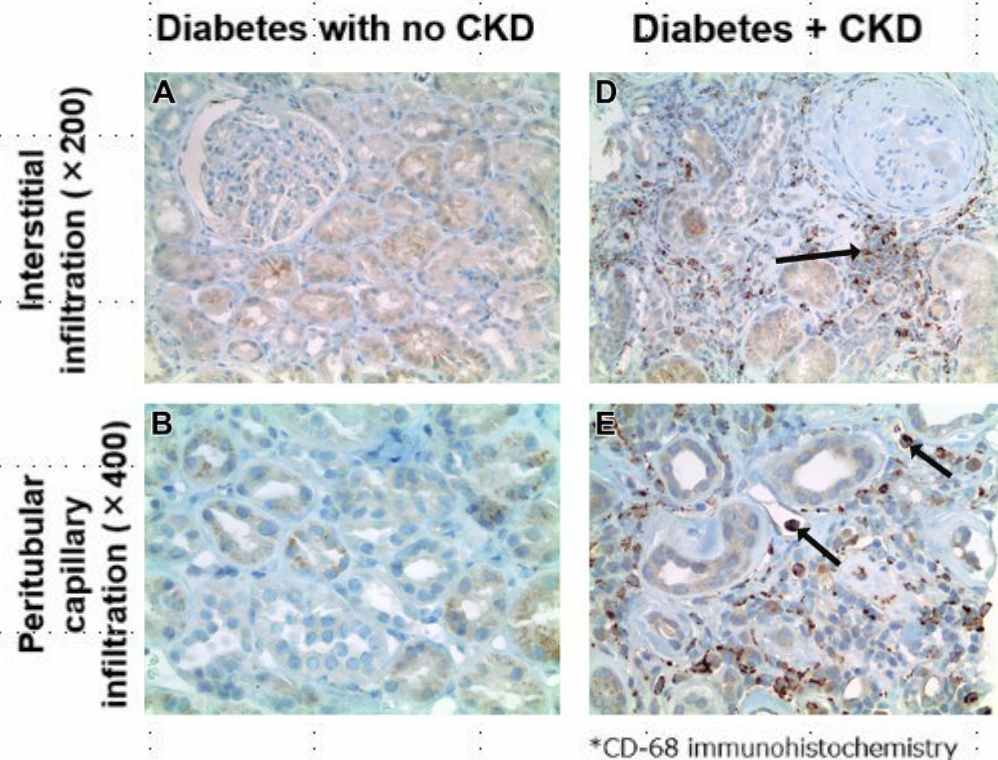
2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者[※]に対する
ケレンディアの作用機序

糖尿病合併慢性腎臓病は 慢性炎症や線維化と関連している

慢性炎症により糖尿病患者の腎では
形態-機能変化が起こる



糖尿病合併慢性腎臓病患者の腎間質には
単球/マクロファージ*が浸潤している



糖尿病診療ガイドライン2024



9 章：糖尿病性腎症

CQ 9-3 RAAS 阻害薬は腎症の発症・進行抑制に有効か？

【ステートメント】

- ① アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は、アルブミン尿を有する腎症の進行抑制に有効であるため推奨される^{38~42)}。
【推奨グレード A】（合意率 94%）
- ② ACE 阻害薬あるいは ARB による治療中でアルブミン尿を有する糖尿病患者において、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬（フィネレノン）は、腎症の進行抑制に寄与し得る⁵⁰⁾。
【推奨グレード B】（合意率 89%）

CQ 9-3 【解説】（抜粋）

2. ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬

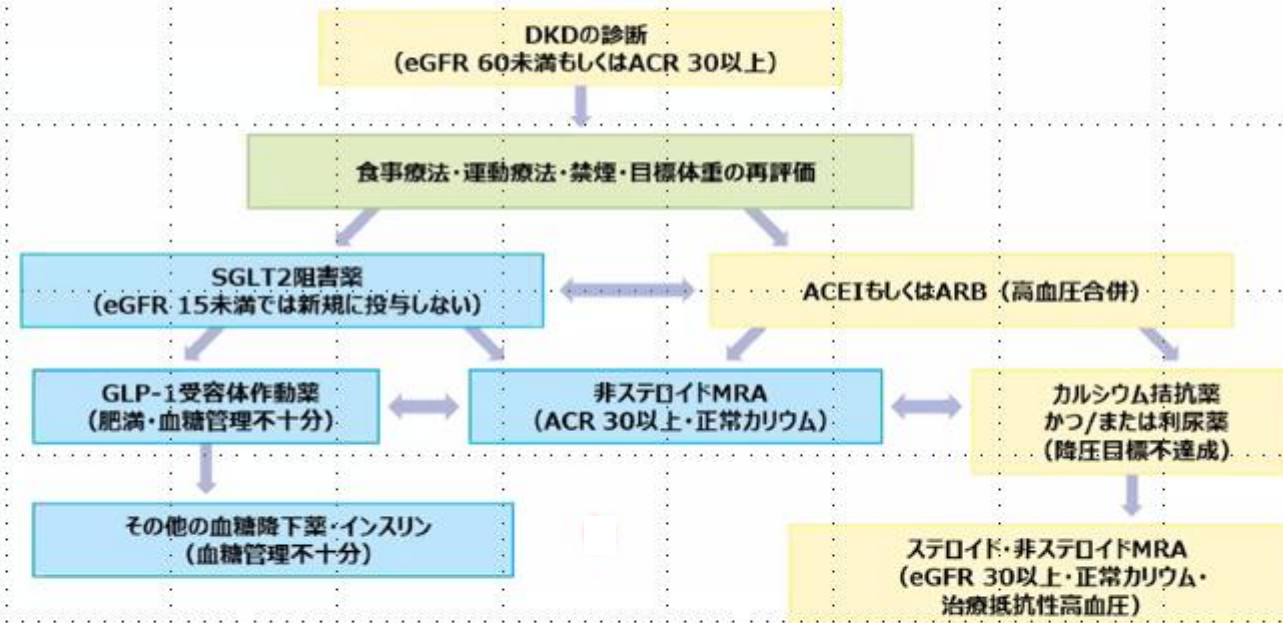
MR拮抗薬による腎症の進行抑制効果が報告されている。1型、2型糖尿病ともに、ACE阻害薬やARB投与下にスピロノクトンを上乗せすることで、有意な血圧改善とアルブミン尿減少効果が示されている^{45~47)}。同薬剤には女性化乳房などの副作用が懸念されていたが、近年、このような副作用の少ない非ステロイド型MR拮抗薬が開発され、その腎症に対する効果が報告されている。高血圧と微量アルブミン尿を呈する日本人2型糖尿病患者を対象に、ACE阻害薬あるいはARB投与下に、エサキセレノン投与することで、用量依存的な降圧効果をもたらし、アルブミン尿の減少やアルブミン尿の寛解率を増加せたと報告されている^{48,49)}。

CKD診療ガイド2024



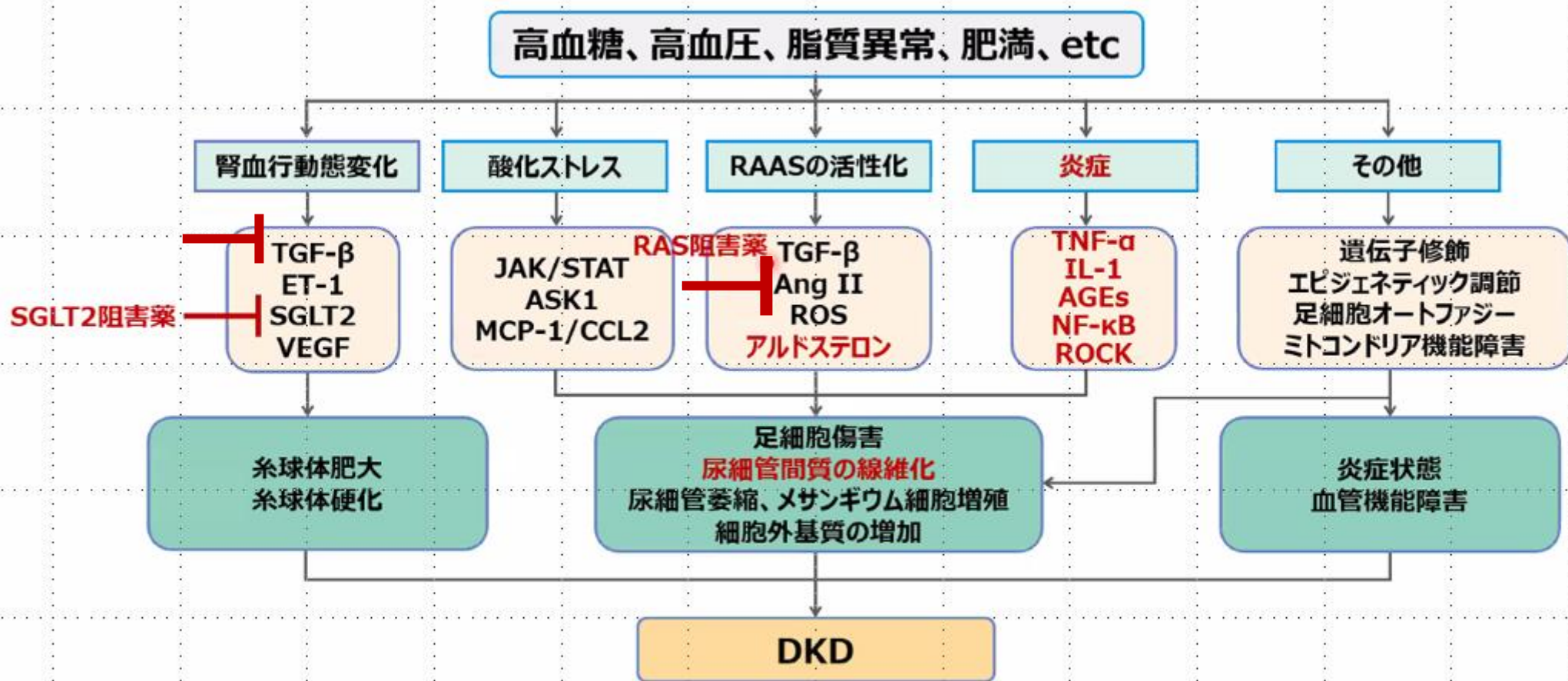
4章：糖尿病関連腎臓病

図 糖尿病関連腎臓病（DKD）の治療



青色が 2 型糖尿病，黄色 がすべての糖尿病（1 型 + 2 型）を示す，緑色 は個々の症例で判断する，
ACE 阻害薬：angiotensin converting enzyme 阻害薬，ACR：albumin creatinine ratio (mg/gCr)，ARB：angiotensin I receptor blocker，
GLP-1：glucagon like peptide-1，eGFR：estimated glomerular filtration rate (mL/分/1.73m²)，MRA：mineral corticoid receptor antagonist，
SGLT2：sodium glucose transporter 2

多様な経路による糖尿病関連腎臓病の 発症・進展メカニズム



AGEs : 最終糖化産物、Ang II : アンジオテンシンII、ASK1 : アポトーシスシグナル調節キナーゼ1、DKD : 糖尿病性腎臓病、ET-1 : エンドセリン-1、IL-1 : インターロイキン-1、JAK/STAT : ヤヌスキナーゼおよびシグナル伝達兼転写活性化因子、MCP-1/CCL2 : 単球走化性蛋白-1、NF-κB : 核内因子-κB、RAAS : レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、ROCK : Rhoキナーゼ、ROS : 活性酸素種、SGLT2 : ナトリウム・グルコース共輸送体-2、TGF-β : トランスフォーミング増殖因子-β、TNF-α : 腫瘍壊死因子-α、VEGF : 血管内皮細胞増殖因子

ベースラインのSGLT2阻害薬有無によるフィネレノンの効果

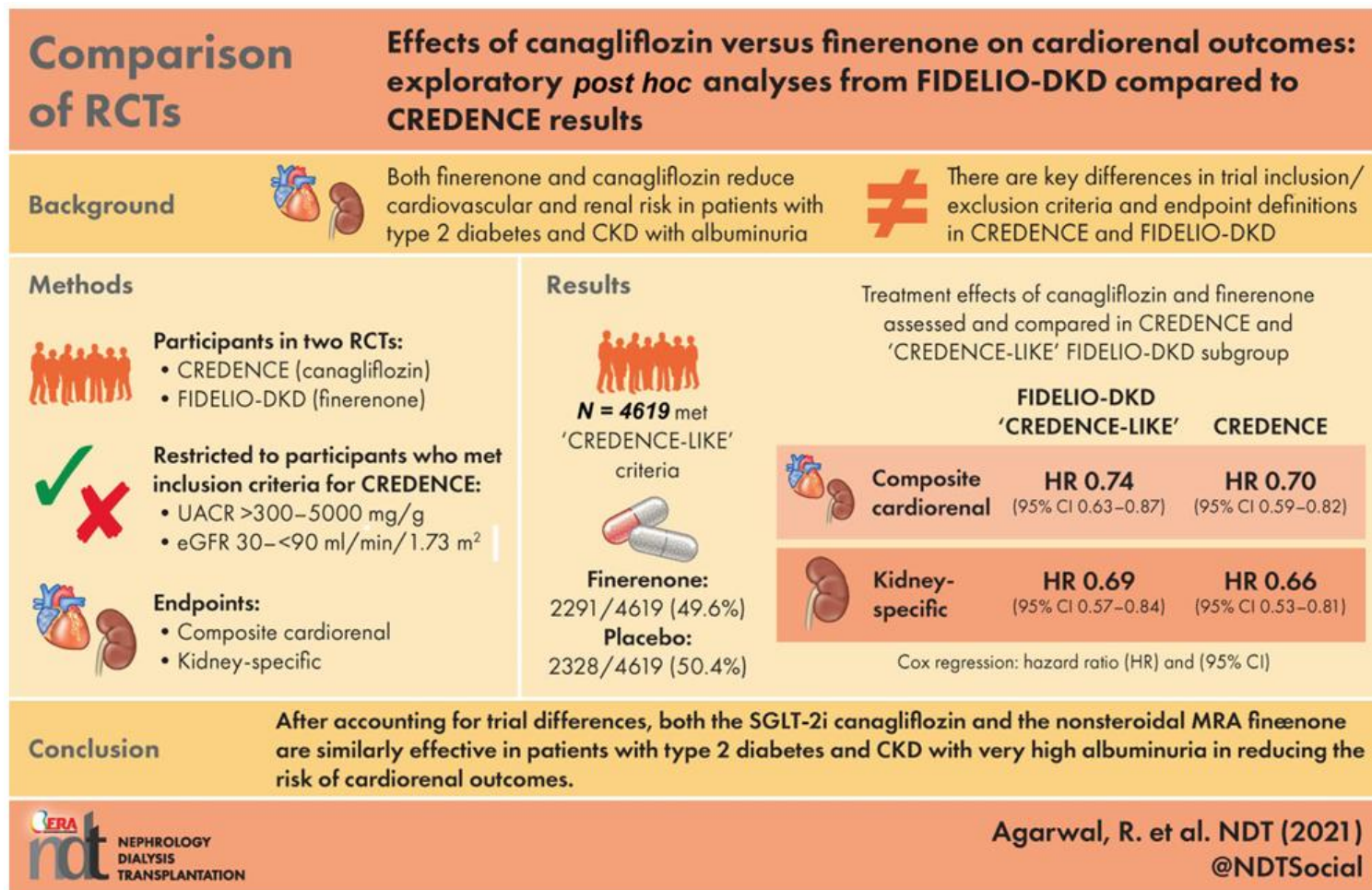
FIDELITY (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD統合解析)
2型糖尿病合併CKD n=13,026

	Finerenone	Placebo	Finerenone	Placebo		HR (95% CI)	<i>P</i> _{interaction}
	<i>n/N</i> (%)		<i>n</i> per 100 PY				
Analysis for outcomes in patients receiving/not receiving an SGLT2i at baseline							
Cardiovascular composite							
SGLT2i at baseline	39/438 (8.9)	52/439 (11.8)	2.95	4.08		0.67 (0.42–1.07)*	0.46†
No SGLT2i at baseline	786/6,081 (12.9)	887/6,068 (14.6)	4.44	5.08		0.87 (0.79–0.96)*	
Kidney composite							
SGLT2i at baseline	9/438 (2.1)	17/439 (3.9)	0.70	1.37		0.42 (0.16–1.08)*	0.29†
No SGLT2i at baseline	351/6,081 (5.8)	448/6,068 (7.4)	2.06	2.64		0.80 (0.69–0.92)*	
Hospitalization for heart failure							
SGLT2i at baseline	10/438 (2.3)	22/439 (5.0)	0.74	1.68		0.44 (0.19–0.99)*	0.18†
No SGLT2i at baseline	246/6,081 (4.0)	303/6,068 (5.0)	1.35	1.68		0.80 (0.68–0.95)*	
All-cause death							
SGLT2i at baseline	20/438 (4.6)	30/439 (6.8)	1.46	2.23		0.58 (0.30–1.10)*	0.24†
No SGLT2i at baseline	532/6,081 (8.7)	584/6,068 (9.6)	2.86	3.16		0.90 (0.80–1.02)*	

フィネレノンが良好 プラセボが良好

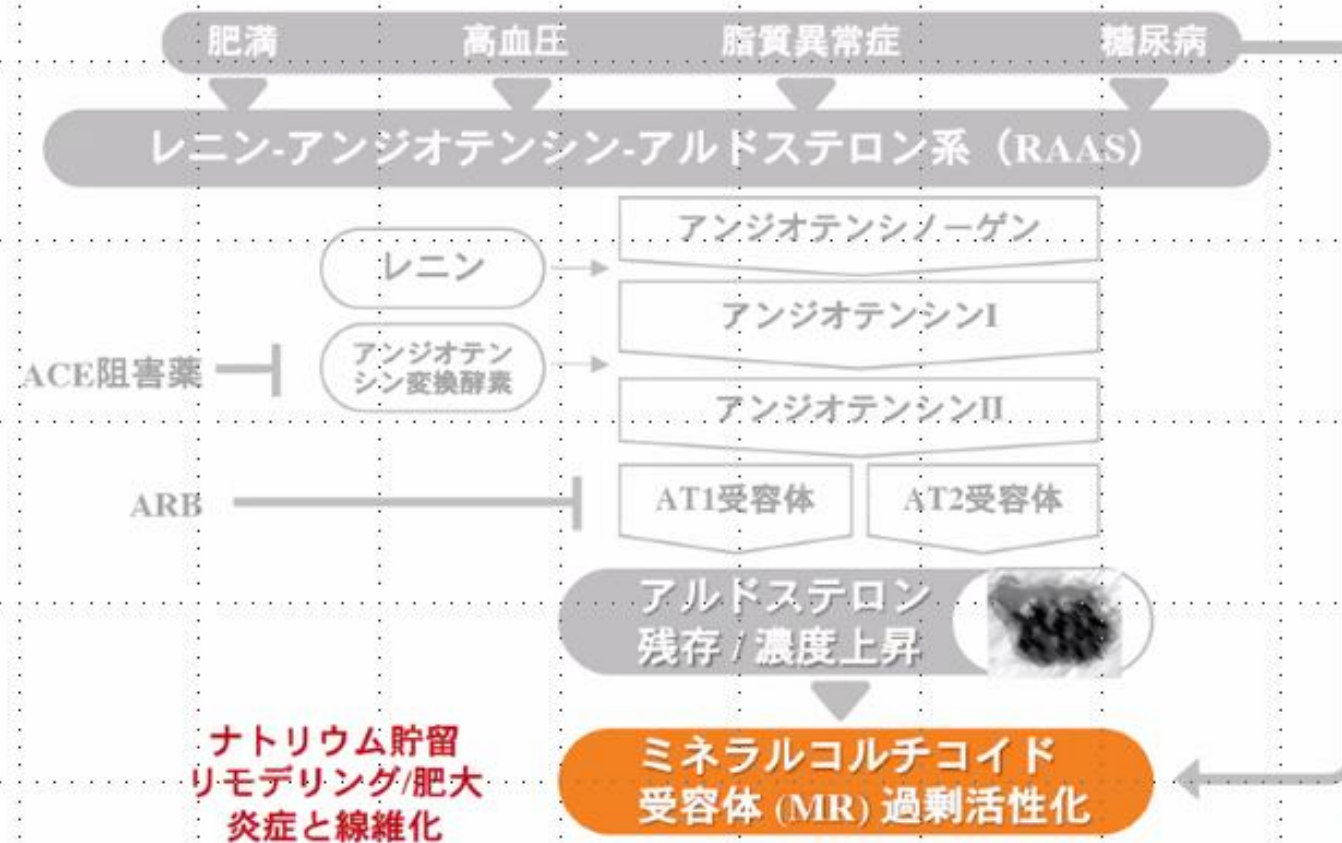
SGLT2阻害薬有無にかかわらずフィネレノンは心・腎の残余リスクを下げる傾向がある

非ステロイド型MR拮抗薬 vs SGLT2阻害薬



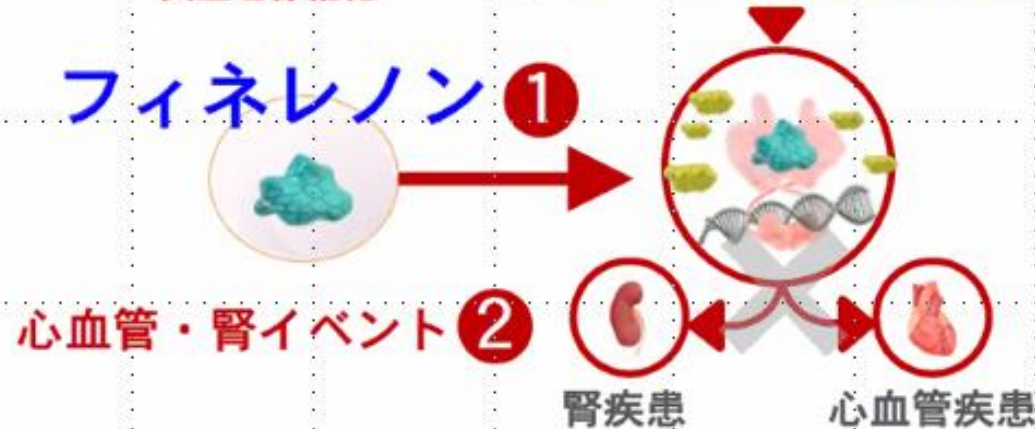
非ステロイド型MR拮抗薬の心・腎イベント抑制効果とSGLT2阻害薬のそれとはほぼ同等

Agarwal R, et al. Nephrol Dial Transplant 2022;37(7):1261-1269..



1 MRAであるフィネレノンはアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体の過剰活性化を抑制

2 フィネレノン追加投与は心血管・腎イベント発症の抑制に貢献



MR拮抗薬の大規模RCT一覧

	薬剤	対象患者	Risk reduction for the primary outcome
RALES (1999)*	Spironolactone	LVEF <35% (NYHA III-IV)	全死亡 HR 0.70 (95% CI: 0.60-0.82)
EMPHASIS-HF (2012)*	Eplerenone	LVEF <35% (NYHA I-II)	心血管死/心不全入院 HR 0.63 (95% CI: 0.54-0.74)
TOPCAT (2014)	Spironolactone	LVEF ≥45%	心血管死/心不全入院 HR 0.89 (95% CI: 0.77-1.04)
FINEARTS-HF (2024)	Finerenone	LVEF ≥40%	心血管死/全心不全入院 RR 0.84 (95% CI: 0.74-0.95)

★ 一般口演22 / non-rEF
【座長】
石原 里美 (奈良県総合医療センター 循環器内科)
河野 了 (茨城県立医療大学医科学センター)
2025/10/11 14:10~15:40 第8会場 米子コンベンションセンター 第5・第6会議室

★ [O22-1] [演者] 太田 剛史 (大垣市民病院 循環器内科)
📄 [HFmrEF入院患者における心保護薬最適化と心不全再入院の関連](#)

★ [O22-2] [演者] 池杉 駿生 (新潟大学大学院 医歯学総合研究科 循環器内科学)
📄 [隔期リバースリモデリングの臨床的意義の検討](#)

★ [O22-3] [演者] 長谷川 恵梨 (市立豊中病院循環器内科)
📄 [拡張機能障害の軽度なHFpEFでは経年的に拡張機能障害が進展する](#)

★ [O22-4] [演者] 久保田 義朗 (神戸大学医学部附属病院 循環器内科)
📄 [HFpEF患者における認知症の併存および進行と心血管イベントとの関連性](#)

★ [O22-5] [演者] 松本 新吾 (Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan / British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom)
📄 [Finerenone in patients with HFmrEF/HFpEF with and without atrial fibrillation: a prespecified analysis of FINEARTS-HF](#)

★ [O22-6] [演者] 木内 俊介 (Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan)
📄 [Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation across the spectrum of cardio-kidney-metabolism: The FINE-HEART pooled analysis](#)

★ [O22-7] [演者] 辻田 賢一 (Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Science, Kumamoto University, Kumamoto, Japan)
📄 [Effect of finerenone on NT-proBNP in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: The FINEARTS-HF trial](#)

★ [O22-8] [演者] 近藤 徹 (Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan. / British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom)
📄 [The efficacy and tolerability of finerenone related to the use and dosage of diuretics at baseline in FINEARTS-HF](#)

★ [O22-9] [演者] 佐藤 直樹 (Department of Cardiovascular Medicine, Kawaguchi Cardiovascular and Respiratory Hospital, Kawaguchi, Japan)
📄 [Geographic Variation in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The FINEARTS-HF Trial](#)

フィネレノンの
サブ解析

〈症例1〉

K 3.4mEq/L

2日後



ラシックス 20mg iv*2/day
(反応悪ければ 40mg/回にup)

スピロラクトン
25mg/day

この時点で胸水改善乏しければ、
サムスカ 7.5mg/day追加

酸素offできる and/or
腎機能障害目立つタイミングが
ivから内服に移行する時！

2日後

K 4.3mEq/L



ラシックス 20mg iv/day
+ アゾセミド 30mg/day
(下腿浮腫や腸管浮腫残存ある
etcなら60mg/dayで開始)

〈症例1〉

K 3.4mEq/L



ラシックス 20mg iv*2/day
(反応悪ければ 40mg/回にup)

スピロラクトン
25mg/day

If

- ・ 初回心不全で未精査
- ・ afterload mismatch (CS1)

→MRAやRAS阻害薬入れる前に、
二次性高血圧スクリーニング
採血してから導入を！

内分泌性高血圧スクリーニング の際に影響する因子

● RAA系

ARB、ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬は2週間以上の中止、MR拮抗薬は4週間中止(2ヶ月以上影響が残ることあり)。降圧薬の中止が困難な場合はCa拮抗薬・α遮断薬へ変更。

	PAC	PRA	ARR
ACE-I	↓	↑↑	↓
β遮断薬	↓	↓↓	↑
Ca拮抗薬	→↓	↑	↓
利尿薬	→↓	↑↑	↓
MR拮抗薬	↑	↑↑	↓

CT撮る時に、胸部だけでなく腹部も撮影して副腎腫大が無いかもチェックを！

目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

カルペリチド（ハンブ®）

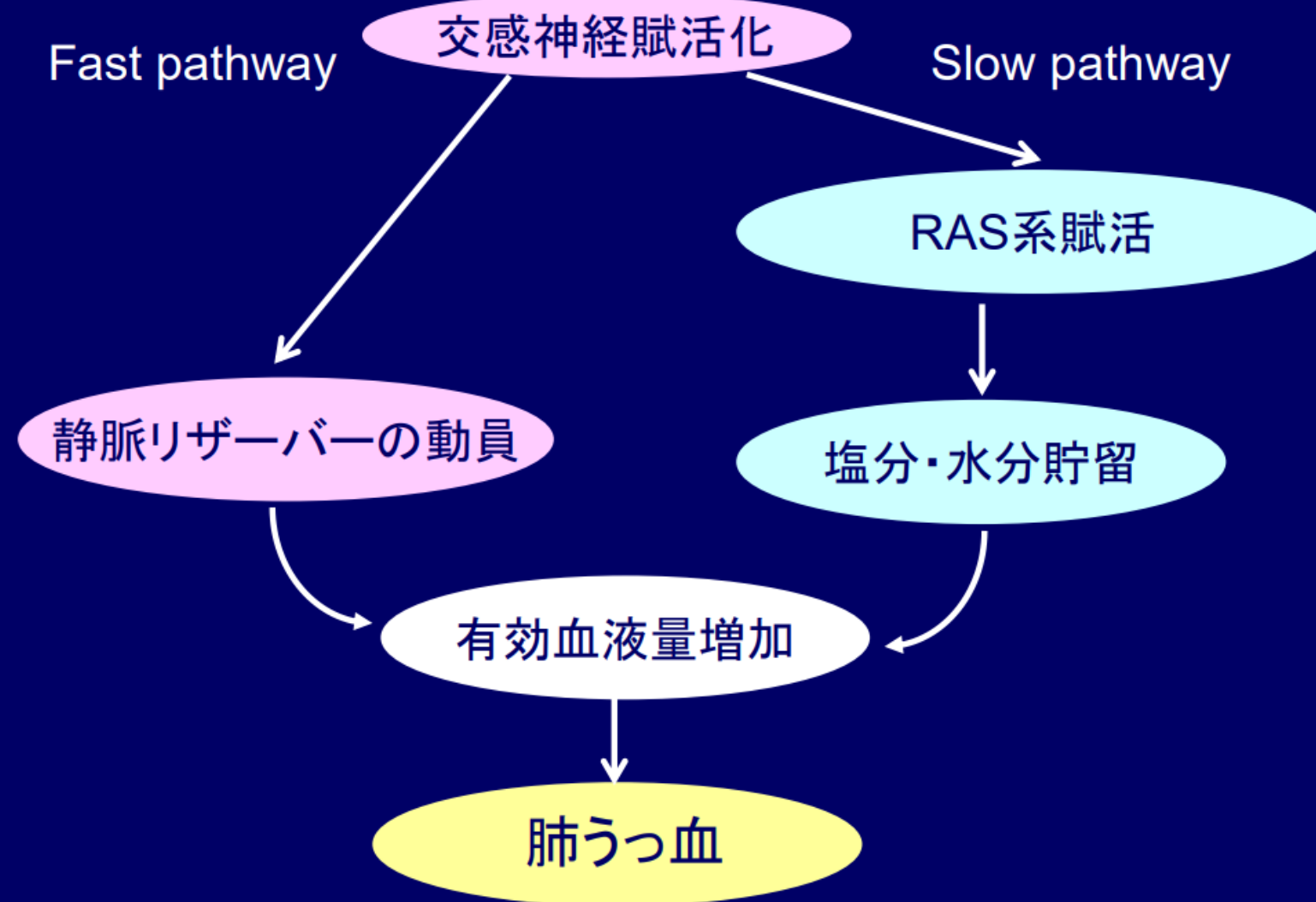
- ・ 正確には、利尿薬ではなく“血管拡張薬”
- ・ 心房性Na利尿ペプチド(ANP)をもとにした薬剤
- ・ 主な作用は、肺血管拡張、静脈系優位の血管拡張、Na利尿
→急性心不全の肺うっ血解除が主な目的
- ・ 0.0125～0.025 μ g/kg/minの少量から開始する。投与中の過度な
血圧低下には特に注意が必要。
(エコーで下大静脈の呼吸性変動がある血管内容量がそこまで
増加していないことが疑われる心不全や、severe ASでは特に注意！)



第84回 日本循環器学会学術集会

The Week for
JCS2020

肺うっ血の発症様式



静脈にプール
されていた血液

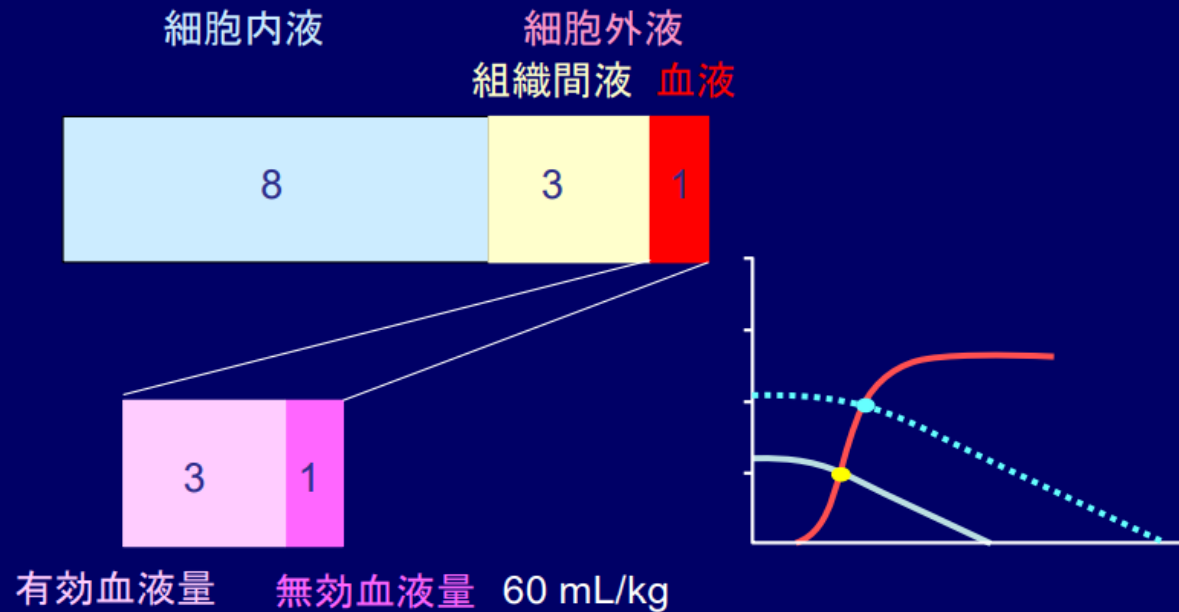


第84回 日本循環器学会学術集会

The Week for
JCS2020

有効血液量(stressed volume)vs無効血液量 (unstressed volume)

総血液量 = 有効血液量(stressed volume) + 無効血液量 (unstressed volume)



末梢にプールされていた
血液が、心臓に一気に
返ってくる
(リザーバー動員)

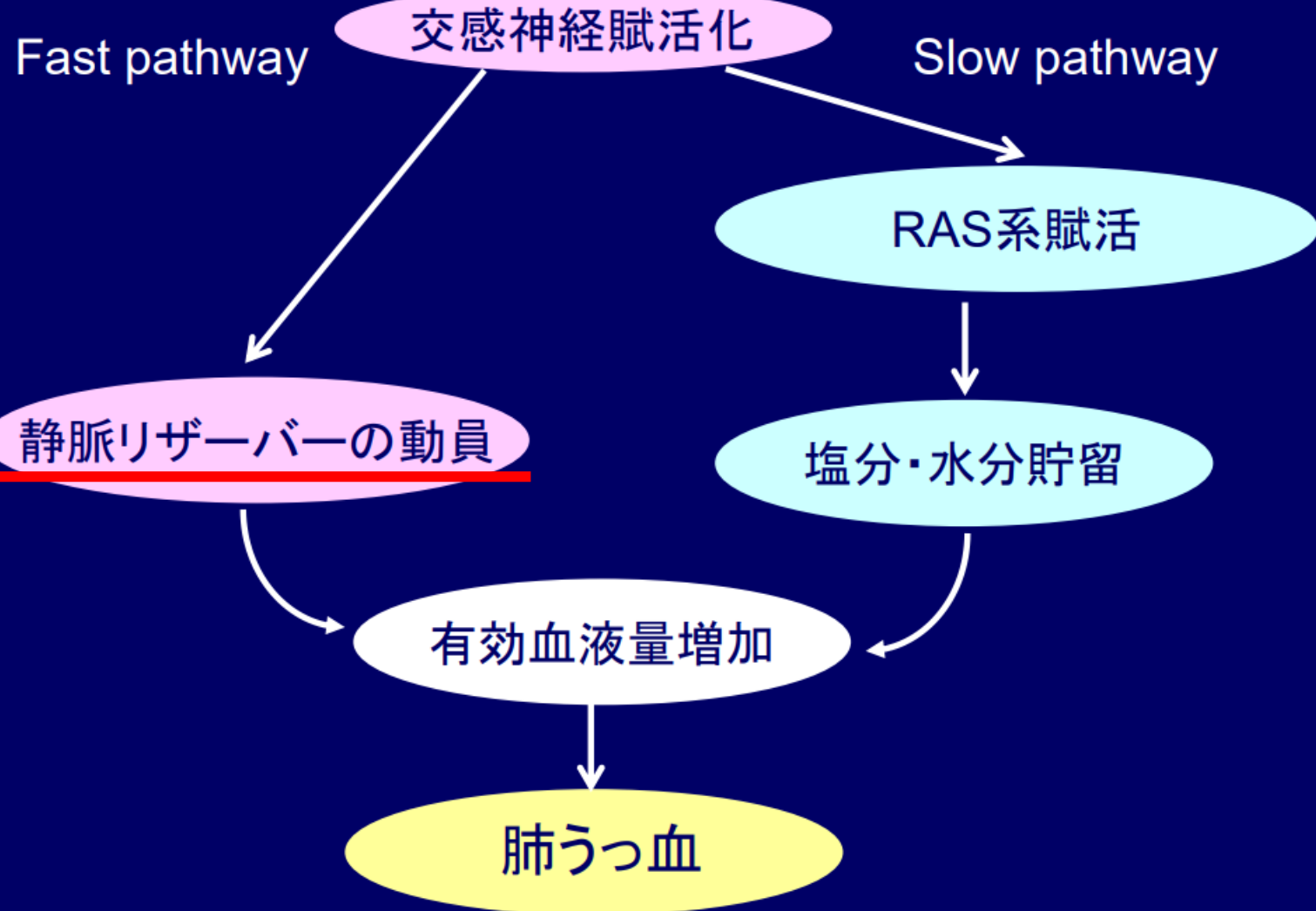


第84回 日本循環器学会学術集会

The Week for
JCS2020

改善するには
カルペリチド
(ハンブ®)や
ニトロが有効！

肺うっ血の発症様式



カルペリチドに関する記載

2017年版 (19個)

3.3.2

全身的な体液貯留

CS 2に相当する病態である。末梢浮腫を主体とする全身的な体液過剰の状態、利尿薬を中心に加療を行う。うっ血症状は徐々に進行している慢性心不全の悪化による例が代表的である。心不全の増悪因子(1.定義・分類・疫学表50 [p. 76])を参考に、それらに対する治療介入をすると効果的である。腎機能障害、貧血、低アルブミン血症を伴うこともあり、利尿に難渋する例もあるために、適宜、利尿薬あるいはカルペリチドを併用して対応する。うっ血の重症度をしっかりと把握し、改善を図る。

カルペリチド		
非代償性心不全患者での肺うっ血に対する投与	IIa	B
難治性心不全患者での強心薬との併用投与	IIa	B
重篤な低血圧、心原性ショック、急性右室梗塞、脱水症患者に対する投与	III	C

2025年版 (5個)

c. カルペリチド

カルペリチドは静脈系優位の血管拡張作用に加えて、ナトリウム利尿作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制作用などを有する。わが国で行われた少数例の急性非代償性心不全患者を対象とした無作為化比較試験では、18ヵ月間の経過観察期間で死亡あるいは再入院はカルペリチド投与群で少なかった¹¹³³⁾と報告されている一方で、カルペリチド投与が院内死亡率の上昇と関連があったとの後ろ向き観察研究の報告がある^{1128, 1134)}。さらに、DPCデータを利用した検討でも予後改善効果や医療コスト軽減効果は明らかでなく¹¹³⁵⁾、わが国から最近報告された、247

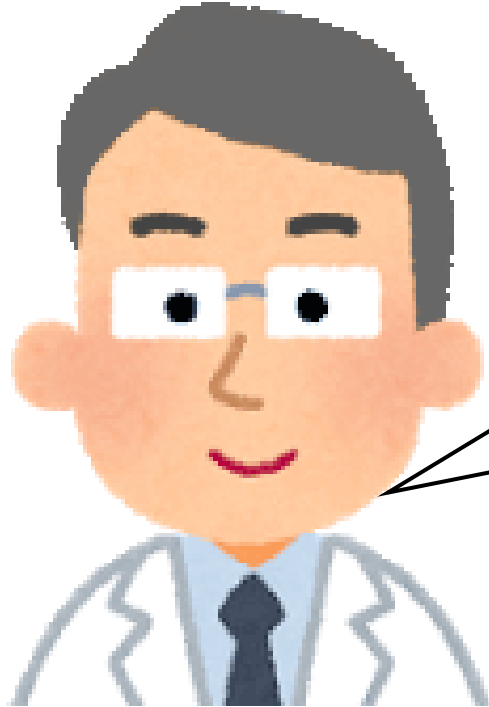
例の急性非代償性心不全患者を対象とした無作為化比較試験(LASCAR-AHF試験)では、急性期での低用量カルペリチドの使用は2年以内の死亡あるいは心不全増悪、72時間以内の自覚症状、尿量、腎機能、BNP値の変化いずれでも有益な効果が得られない可能性が示唆された^{1136, 1137)}。

以上より、急性非代償性心不全患者におけるカルペリチド投与は、他の血管拡張薬と同様に予後改善効果は確立されておらず、急性非代償性心不全患者に対するルーチン使用は推奨されない。

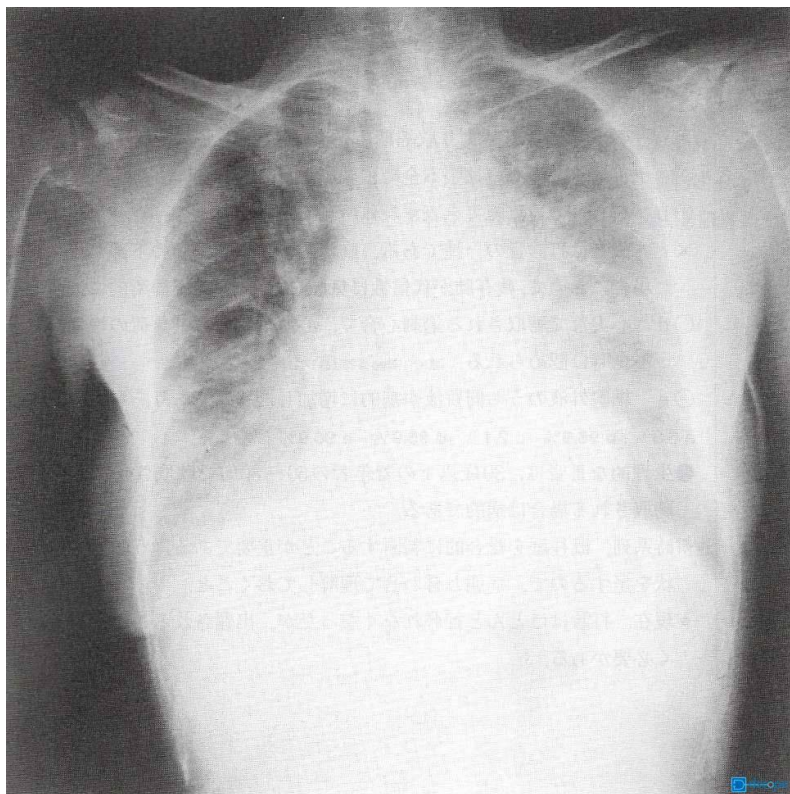
※私見：

抜管後に一時的に肺血管抵抗上がって肺うっ血来し、酸素化悪くなった際などに、カルペリチドは有効かも

〈症例2〉



外来に腎機能が悪い人で、
最近息苦しくなって
足も浮腫んでる人が来てて、
多分腎臓からの心不全やから、
エコーだけ当てといて～



SpO2 73%(RA) →92%(リザーバー 12L)
BP 172/102mmHg

Cre 5.97mg/dL

反応して尿が出れば勝ち！
出なければ…透析なども

ラシックス 100mg + 生食 45ml div
&
ラシックス 100mg iv

+

サムスカ
7.5mg/day

+

ハンプ° 2ml/h

〈症例3〉

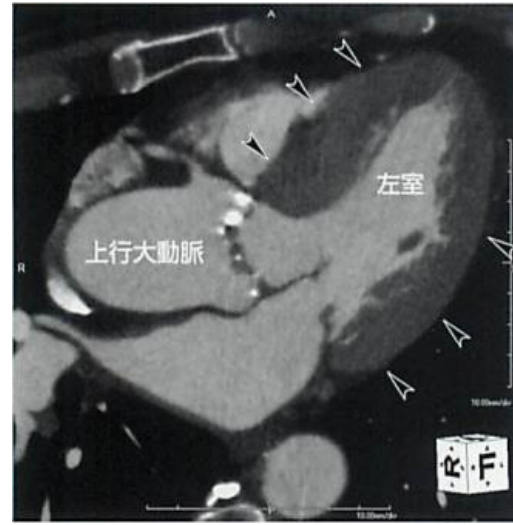


入院中の
患者さんで、
急に呼吸が
悪くなって
血圧も高いんです。
レントゲンも
撮ったんですが、
CS1心不全
でしょうか？



ニトロを選択？

SpO2 92%(リザーバー 8L)
BP 220/160mmHg
HR 110/min



万が一この状態で
ニトロを使うと、
10分後には血圧
90mmHg以下になり
ショックになり得る！

降圧薬でニカルジピンを選択(3ccフラッシュして 4ml/hから開始)
(末梢血管を拡げて血圧を下げる働きをするため、
代償的に房結節が働き頻脈になりやすいため注意！)

ジルチアゼム(ヘルベッサ[®])は、房結節に働き心臓の動きを抑える
ことで血圧を下げるが、EFが低かったりASがある人は、low outputで
ショックになり得るので注意！

目次

- ・ ざっくりとした治療の流れ
- ・ ループ利尿薬
- ・ サイアザイド系利尿薬
- ・ トルバブタン
- ・ ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)
- ・ カルペリチド
- ・ おまけ

Angiotensin receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI)

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

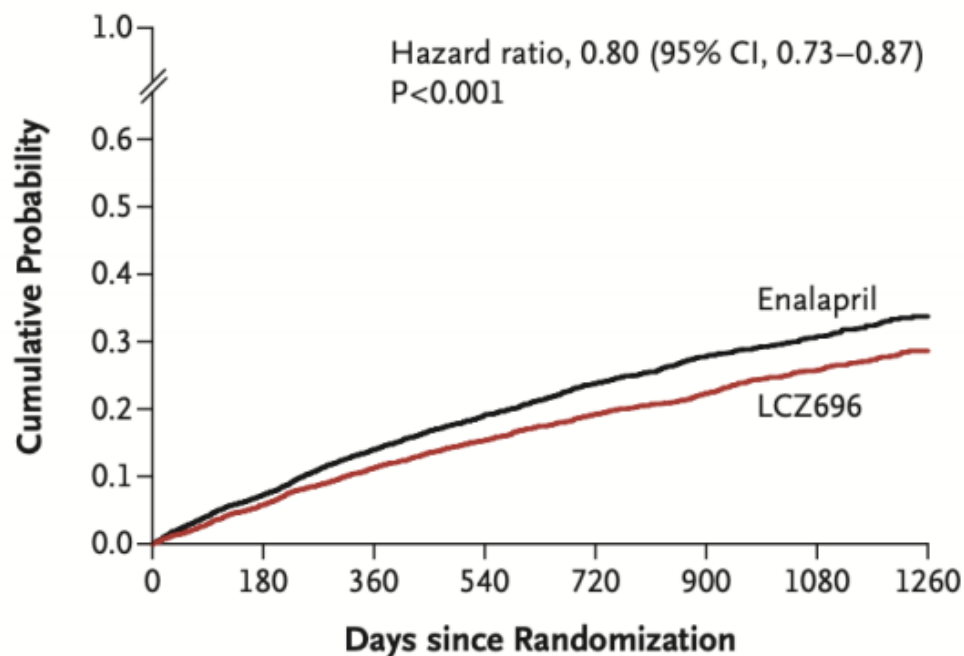


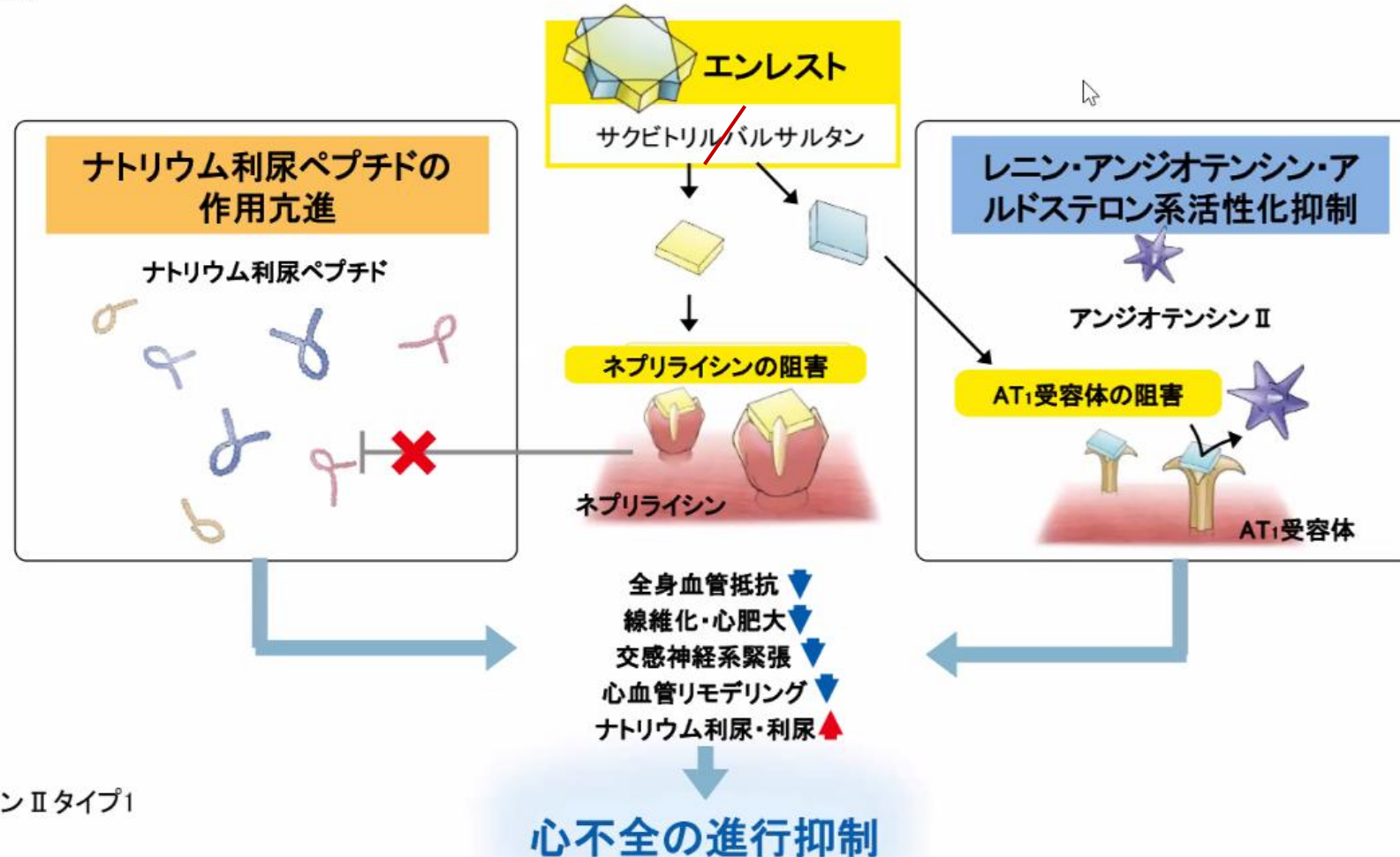
Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.*

Event	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)	P Value
no. (%)			
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema†			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	—

- ✓ ACE-I、β遮断薬などの標準的心不全治療薬が十分行われているLVEF<40%の慢性心不全
- ✓ BNPを分解する酵素であるNeprilysinを阻害するSacbitrilと、Valsartanの合剤

エンレストは、ネプリライシン阻害を通じてナトリウム利尿ペプチドの作用亢進に寄与するとともに、アンジオテンシンⅡタイプ1受容体阻害によるリモデリング抑制作用を併せ持つ新たな慢性心不全治療薬です

■ エンレストの作用機序^{1,2)}

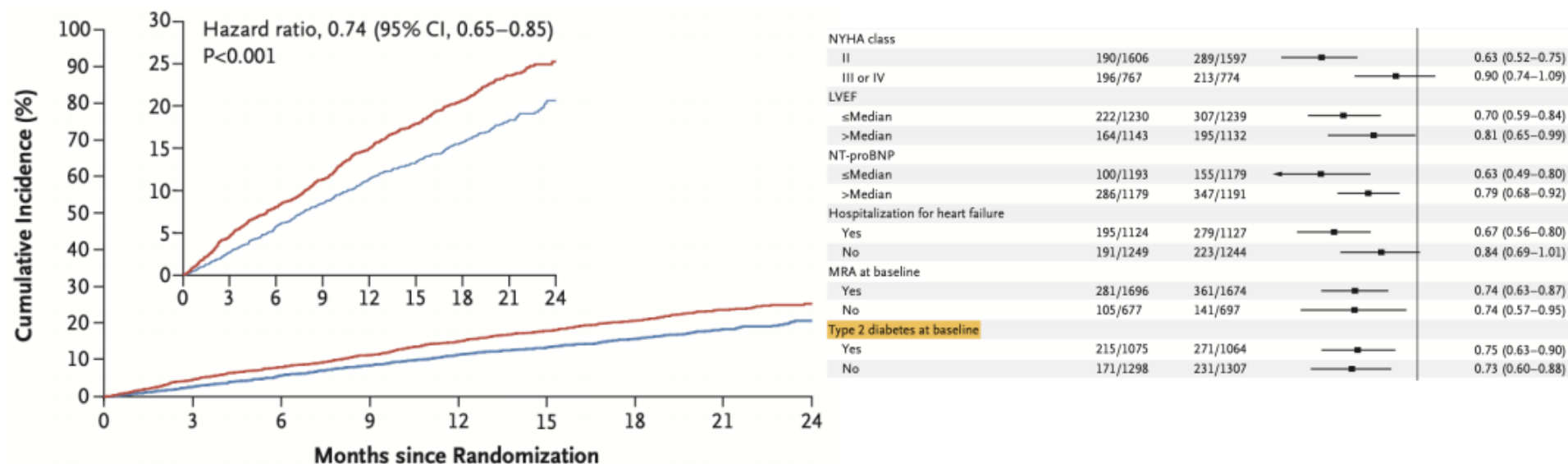


1) Langenickel TH, et al. Drug Discov Today Ther Strateg. 2012; 9(4): e131-e139.より改変

2) Volpe M, et al. Clin Sci(Lond). 2016; 130(2): 57-77.

SGLT-2阻害薬

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

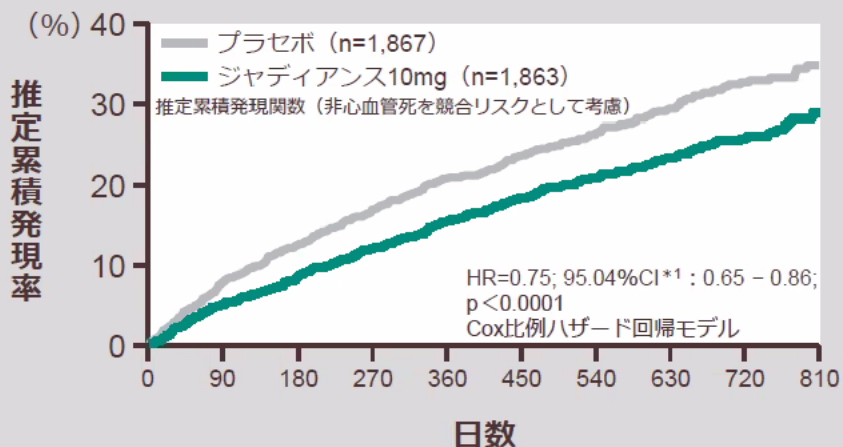


- ✓ ACE-I、β遮断薬などの標準的心不全治療薬が十分行われているLVEF<40%の慢性心不全
- ✓ 糖尿病治療薬であるSGLT-2阻害薬を心不全に対して使用
- ✓ 糖尿病の有無に関わらず、心不全の予後を改善

ジャディアンスは左室駆出率が低下した慢性心不全患者¹⁾と左室駆出率が保たれた慢性心不全患者²⁾の両方に対して臨床試験で有効性が評価された初めての薬剤となりました (2022年4月現在)

左室駆出率が低下した慢性心不全 (LVEF≤40%) を対象とした国際共同第Ⅲ相試験¹⁾

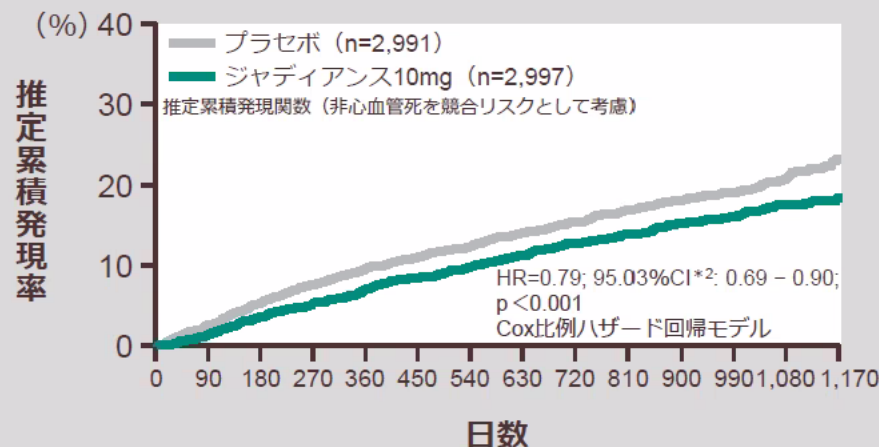
心血管死またはHHFの初回発現までの期間 [主要評価項目]



症例数 (n)										
プラセボ	1,867	1,715	1,612	1,345	1,108	854	611	410	224	109
ジャディアンス 10mg	1,863	1,763	1,677	1,424	1,172	909	645	423	231	101

左室駆出率が保たれた慢性心不全 (LVEF>40%) を対象とした国際共同第Ⅲ相試験²⁾

心血管死またはHHFの初回発現までの期間 [主要評価項目]



症例数 (n)																
プラセボ	2,991	2,888	2,786	2,706	2,627	2,424	2,066	1,821	1,534	1,278	961	681	400	187		
ジャディアンス 10mg	2,997	2,928	2,843	2,780	2,708	2,491	2,134	1,858	1,578	1,332	1,005	709	402	192		

- ・グルコースの再吸収抑制、それに随伴してNaの再吸収も抑制
→Naも尿中に増える
(**Na利尿**)
- ・尿細管内の浸透圧が上昇
→水の再吸収が抑制され、
浸透圧利尿

HR: ハザード比、CI: 信頼区間

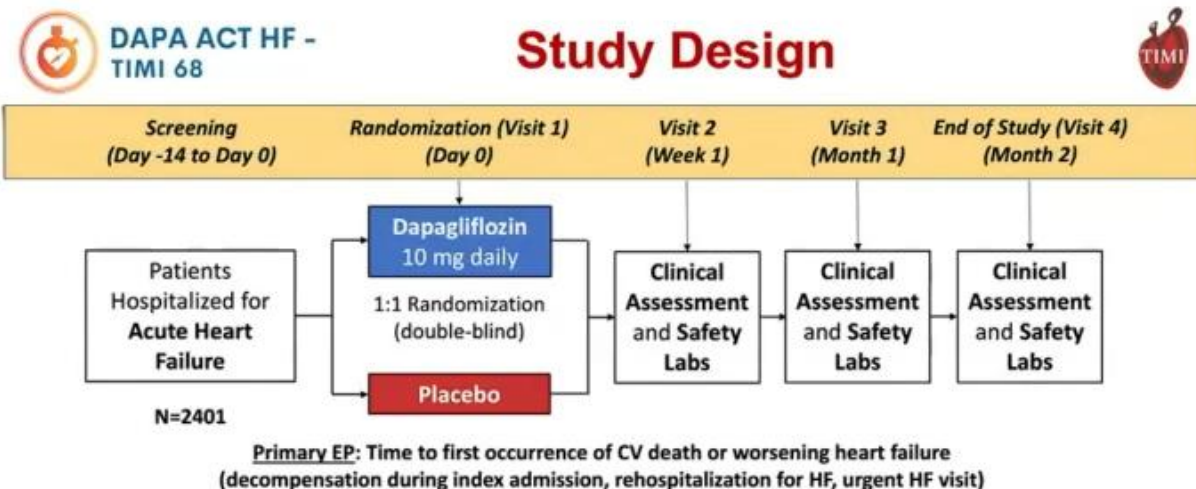
Cox回帰モデルには、年齢、ベースラインのeGFR(CKD-EPI)cr、地域、ベースラインの糖尿病の状態、性別、ベースラインのLVEF、および投与群を因子として含めた。

*1 中間解析により減少した両側 $\alpha=0.0496$ に基づく

*2 中間解析により減少した両側 $\alpha=0.0497$ に基づく

心不全急性期では、腎臓でのSGLT2発現がむしろ増加する

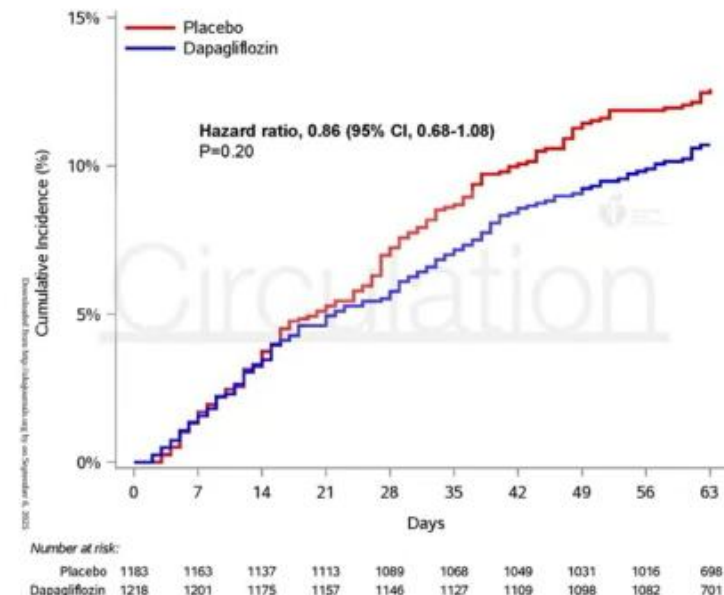
急性心不全に対して 早期dapagliflozin投与の有用性



Incursion criteria

Fluid overload
Elevated NT-proBNP/BNP
eGFR>25 ml/min/1.73m²
Any LVEF w/ or w/o T2D
Newly diagnosed & WHF
>24 hr but <14d after admission (early as possible)
No intensification of IV diuretics x 12h, no IV vasoactives x24h

JACC Heart Fail. 2025 May;13(5):829-839.

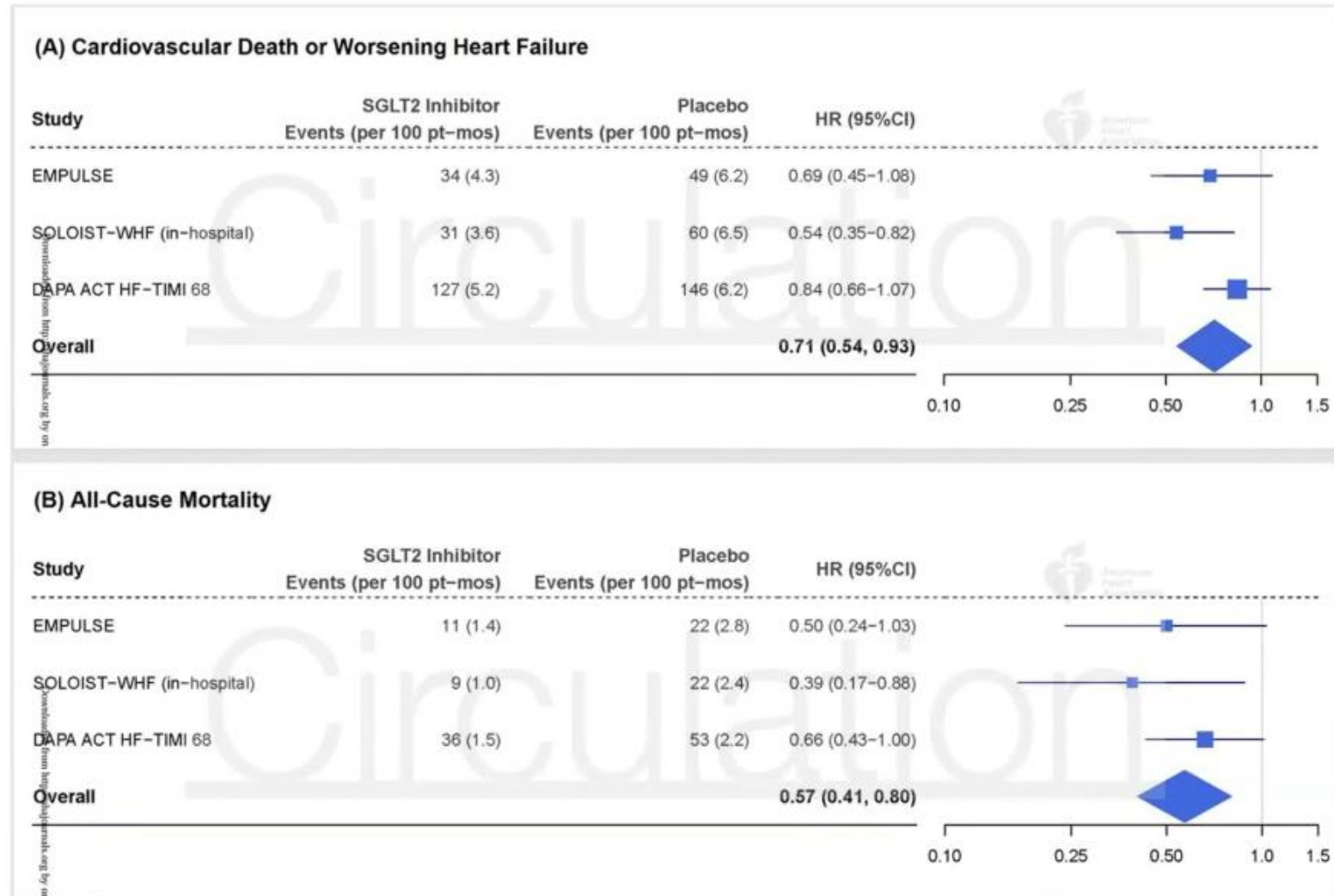


	Dapagliflozin (N=1218)	Placebo (N=1183)	Hazard Ratio (95% CI)
Primary outcome			
Primary composite outcome	133 (10.9%)	150 (12.7%)	0.86 (0.68, 1.08)*
Cardiovascular death	30 (2.5%)	37 (3.1%)	0.78 (0.48, 1.27)
Worsening heart failure	115 (9.4%)	122 (10.3%)	0.91 (0.71, 1.18)
Worsening heart failure during index admission	9 (0.7%)	6 (0.5%)	1.49 (0.53, 4.19)
Re-hospitalization for heart failure	90 (7.4%)	102 (8.6%)	0.85 (0.64, 1.13)
Urgent heart failure visit	21 (1.7%)	23 (1.9%)	0.90 (0.50, 1.62)
Secondary outcomes			
Cardiovascular death, rehospitalization for heart failure, or urgent heart failure visit	127 (10.4%)	146 (12.3%)	0.84 (0.66, 1.07)
Cardiovascular death or rehospitalization for heart failure	110 (9.0%)	133 (11.2%)	0.79 (0.62, 1.02)
Rehospitalization for heart failure or urgent heart failure visit	107 (8.8%)	116 (9.8%)	0.89 (0.69, 1.16)
All-cause death	36 (3.0%)	53 (4.5%)	0.66 (0.43, 1.00)
Hierarchical composite (% wins)	172,221 (42.3%)	157,615 (38.7%)	Win Ratio (95% CI)† 1.08 (0.98, 1.20)
Time to cardiovascular death (% wins)	11,009 (2.7%)	8,440 (2.1%)	
Worsening heart failure events (% wins)	35,061 (8.6%)	31,247 (7.7%)	
Time to first worsening heart failure event (% wins)	1272 (0.3%)	1390 (0.3%)	
Change from baseline in KCCQ-12 TSS (% wins)	124,879 (30.7%)	116,538 (28.6%)	

<https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/CIRCULATION.125.076575>

急性心不全に対して早期SGLT2阻害薬投与の有用性

-メタ分析-



Take Home Message

- 急性心不全増悪と思ったら、
バルーン、ラシックス 1A ワンショット！
- ラシックスに併用する利尿薬は、電解質等に併せて
- 利尿薬導入したら、翌日に必ず採血を
(Na, Kは勿論 Ca, P, Mgも)
- 無理そうなら透析も視野に入れて

参考書籍

- ・ 心不全治療薬の考え方, 使い方

