

Diuretic Agents

利尿薬は、主として腎臓に働き、尿細管からの水や電解質の再吸収を抑制することにより、尿の排泄を増加させる薬物である。

尿量とその組成を決定する因子は、糸球体の濾過量、尿細管での再吸収と分泌である。

糸球体の濾過量(GFR)は、125ml/min で、細胞外液は 12.5L であるので、約 100 分で全細胞外液が濾過される。この間に約 100ml の尿ができる。したがって、水は、99.4%が再吸収される。

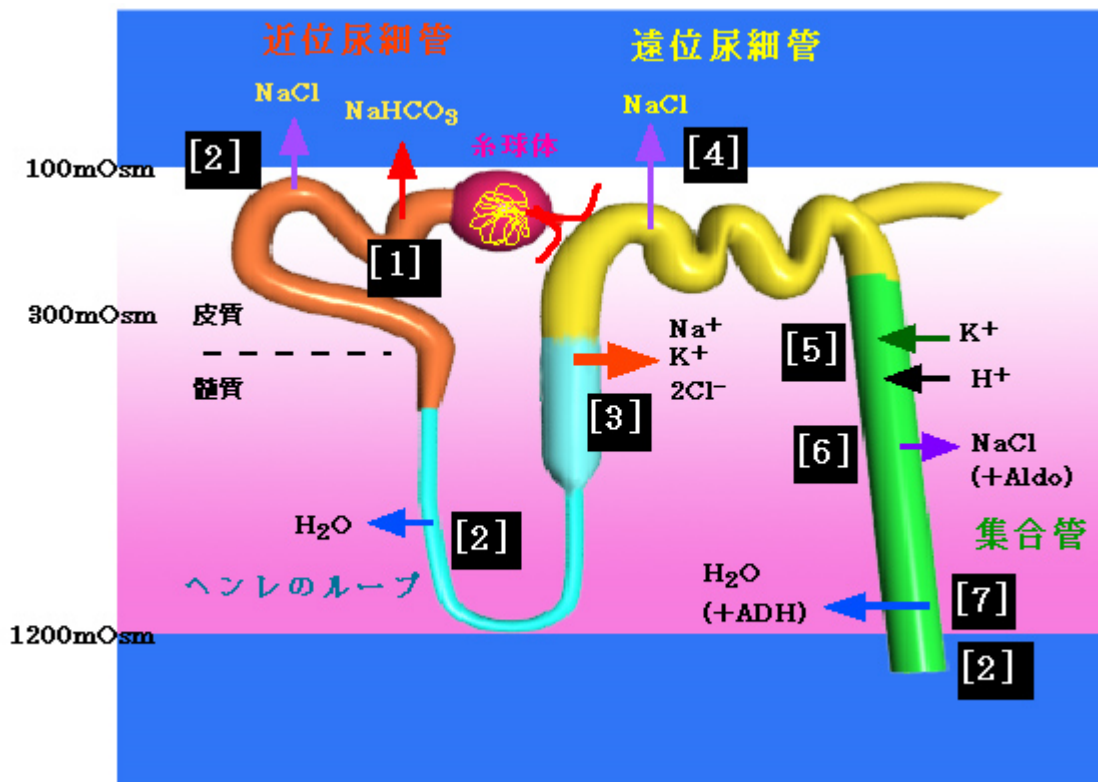
近位尿細管では、 Na^+ の再吸収により水分子も吸収され、濾過量の 1/3 になり、間質液と同じ浸透圧になっている。

Henle loop 下降脚では NaCl と尿素に相対的に不透性であり、水が再吸収される(NaCl 濃度は高くなる)。上行脚では、膜の性質が変わり、水分子に不透性で、

NaCl に対して易透過性となり、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- が再吸収される。遠位尿細管から集合管にかけては、 Na^+ の能動的再吸収が起こる。aldosterone の作用により K^+ の分泌が起こる。集合管では

vasopressin の存在下において、水が再吸収される。

1、利尿薬



Diuretics (糸球体濾過量の XX% の Na イオンを排泄する)

[1] Carbonic anhydrase inhibitors (5%以下)

[2] Osmotic ajensts (5%以下)

[3] Loop agents (20-25%)

[4] Thiazides (5-10%)

[5] Potassium-sparing agents (5%以下)

[6] Aldosterone antagonists (5%以下)

[7] ADH antagonists

利尿薬分類	薬物	特徴
[1] 炭酸脱水酵素阻害 (carbonic anhydrase inhibitors)	acetazolamide	炭酸脱水酵素の阻害により、糸球体で濾過された NaHCO_3 の再吸収抑制と、 H^+ の排泄抑制による Na^+ の再吸収抑制をきたし、水分が再吸収されないので尿量が増加する。
[2] 浸透圧利尿薬 (Osmotic)	d-mannitol	mannitol は、糸球体で濾過されるが、尿細管で再吸収されない ので、浸透圧が高くなり、水の再吸収が減少し、それに伴い Na^+ の再吸収も減少するので、尿量が増加する。
[3] ループ利尿薬 (Loop)	furosemide ethacrynic acid bumetanide	ヘンレ上行脚膨大部で、 Na-K-2Cl 共輸送体を抑制することにより、 NaCl の再吸収を抑制し、尿量を増加させる。high-ceiling 利尿薬 とも呼ばれる。
[4] チアジド系利尿薬 (Thiazides) チアジド系類似薬	quinethazone chlorothiazide indapamide chlortalidone	遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体を抑制することにより、 NaCl の 再吸収を抑制し、尿量を増加させる。 作用時間が長い。indapamide は、 K^+ の排泄量が少ない。
[5] カリウム保持性利尿薬 (Potassium-sparing)	triamterene amiloride	遠位尿細管や集合管の Na^+ channel を阻害し、 Na^+ 輸送を抑制する。 他の利尿薬と異なり、血中 K^+ 保持する。
[6] アルドステロン拮抗薬 (Aldosterone antagonists)	spironolactone	aldosterone 受容体を遮断し、 Na^+ の再吸収を抑制する。
[7] ADH antagonists	tolvaptan	vasopressin V2 受容体を遮断する。既存薬でコントロールが不十分な 心不全での低ナトリウム血症とうっ血・浮腫の改善効果がある。

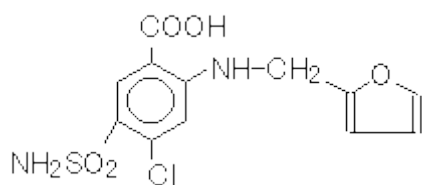
1) furosemide

高限界 (high ceiling) 利尿薬ともよばれ、利尿作用は強い。ヘンレ上行脚において

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 輸送系を阻害することにより、 Na^+ 、 K^+ の再吸収を抑制する。

副作用は、低 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ 血症、低 Cl^- 性アルカローシスである。

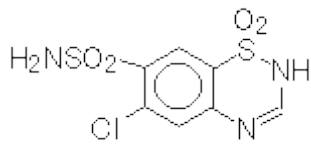
心性および腎性浮腫に用いる。



furosemide

2) chlorothiazide

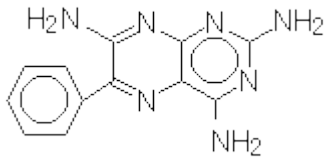
carbonic anhydrase の開発中に見出された。遠位尿細管で、 Na^+ と Cl^- の再吸収を抑制する。
副作用は、低 K 血症、低 Na 血症、低 Cl 性アルカローシス、高尿酸血症。
高血圧の治療に広く用いられている。



chlorothiazide

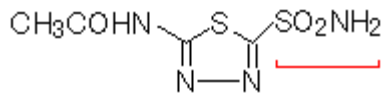
3) triamterene

K^+ の分泌を引き起こさない利尿薬。遠位尿細管で Na^+ - K^+ 交換系を抑制する。
 Na^+ 排泄を増加させ、 K^+ 排泄を減少させる。



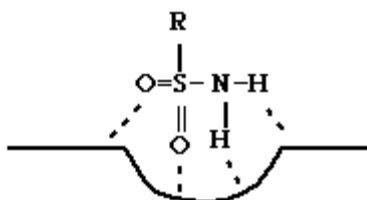
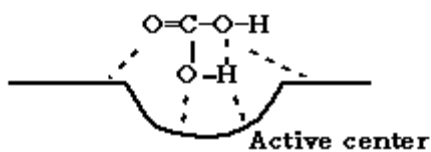
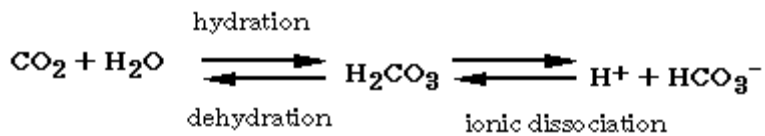
triamterene

4) acetazolamide



acetazolamide 赤印のところが活性基である。

carbonic anhydrase は下記反応の左側の部分を触媒する。

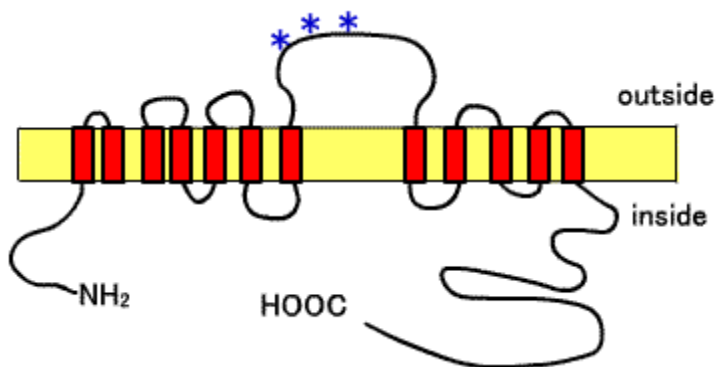


糸球体で濾過された HCO_3^- は、 Na^+/H^+ 交換系により分泌された H^+ と結合して、 H_2CO_3 となる。さらに、炭酸脱水素酵素 (dehydration) により分解され、 CO_2 として近位尿細管に吸収され、再び炭酸脱水素酵素 (hydration) により H_2CO_3 となり回収される。acetazolamide はこの過程を阻害するので、 Na^+/H^+ 交換系が抑制され、 Na^+ の再吸収が抑制される。このために利尿を引き起こす。また、 NaHCO_3 が排泄されるので、体液は酸性となる。

2、利尿薬と臨床応用

薬物	尿中の電解質の 増 (+) 減 (-)			臨床応用
	NaCl	NaHCO_3	K^+	
炭酸脱水素酵素阻害	+	+++	+	緑内障、メニエル病、てんかん、呼吸性アシドーシス
ループ利尿薬	++++	-	+	急性肺浮腫、うっ血性心不全、その他の浮腫。 低 K^+ に注意
チアジド系利尿薬	++	±	+	高血圧の第一選択薬
カリウム保持性利尿薬	+	-	-	利尿および降圧効果は弱く、チアジド系やループ利尿薬の補助薬として用いられる。

3、Na-K-2Cl cotransporter と、Na-Cl cotransporter について



bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter (165kDa、糖鎖3ヶ) と thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (150kDa、糖鎖2ヶ) は類似の構造を持っている。両者は 16 染色体に存在している。イオンの結合部位と薬物の結合部位は不明である。*は糖鎖。 Am. J. Physiol., 275, F325, 1998.