

## 5. 心不全に対するフロセミドとカルペリチドの使い方を教えてください

谷川徹也

### Point

- ・フロセミドやカルペリチドは左心不全における前負荷軽減のために使用する
- ・フロセミドは利尿がつくまで倍量に増やしていく
- ・カルペリチドの使用に関してはいまだ評価が分かれるが、前負荷軽減効果に加え予後改善効果が期待されている

### はじめに

フロセミド（ラシックス®）とカルペリチド（ハンプ®）は心不全の治療で使用されるが、使い方には知識と技術が必要とされる。ここでは病態生理を踏まえつつ実践的な使い方を説明していきたい。

### 症 例

糖尿病の既往のある 75 歳女性。胸痛と呼吸苦にて来院。来院時血圧 120/70 mmHg、呼吸数 32 回/分、SpO<sub>2</sub> 84 %（room air）であった。心電図にて I, aVL, V1～V5 で ST 上昇を認めたため急性心筋梗塞と判断し緊急 PCI を施行、# 6 の 99 % 狭窄を認めステント留置を行った。

術後も肺うっ血は著明で呼吸苦が強く出現した。フロセミド（ラシックス®）20 mg の静脈注射を行ったが反応性に乏しく、40 mg、80 mg と増量しても利尿がつかなかったため、カルペリチド（ハンプ®）0.0125 μg/kg/分の投与を開始しつつ、20 mg/時の持続静注に切り替えたところ、翌日までに 1,500 mL の尿を認め呼吸苦は改善した。入院 5 日目にカルペリチドは終了、フロセミドは 40 mg/日の内服投与に切り替え、ACE 阻害薬、β遮断薬の投与を開始した。

## 1. 心不全の病態生理

### 1 心不全で呼吸苦が出現するのはなぜか

心不全とは「心臓に器質的、または機能的異常のため心ポンプ機能異常が生じ、主要臓器に必要なとされる血液循環が保てない状態」のことを言う。心ポンプ機能が低下すると拍出しきれなかった血液がうっ滞し、左室拡張末期圧（＝前負荷）が上昇する。このため肺毛細血管静水圧が上昇、結果的に肺水腫を起し酸素交換ができなくなる。

## 2 フロセミド・カルペリチドを使用する目的は？ その適応は？

前負荷を軽減、肺うっ血を改善させるためには血管内ボリュームを減少させる利尿薬、静脈系にプールする血管拡張薬が有効である。フロセミドやカルペリチドはこの目的で使用される。

当然その適応は前負荷が上昇しており、肺うっ血をきたしている場合である。簡単に言えば「呼吸苦があり、肺うっ血が強い場合」ということになる。逆に右室梗塞や肺塞栓など前負荷が下がっている場合や、すでに血圧が低下している場合などは循環不全を助長する可能性があり使用しにくい。

前負荷軽減の目的で使う場合、一般にカルペリチドが第一選択になることはなく、フロセミドや硝酸薬を先に使用し、それでも改善しないような重症例でカルペリチドを使っていくことになる（ただしカルペリチドは予後改善効果を期待して使う場合がある。詳しくは後述）。

## 2. フロセミドを使うときの考え方

### 1 フロセミドの使い方

フロセミドに代表されるループ利尿薬はヘンレのループの太い上行脚における Na-K-Cl 交換系を阻害することにより強力かつすみやかな利尿作用が得られる。

本邦では静注用製剤（20 mg, 100 mg）か内服製剤（20 mg, 40 mg, 4%細粒）が使用される。うっ血をきたしているときは腸の浮腫のため吸収が不十分になることが多く、初期投与は静脈注射で行い、内服薬に移行するのが一般的である。

初期投与は 20 mg、もしくは 40 mg から開始する。これで十分な利尿がつかなければ 80 mg, 160 mg と倍にして投与してよいが、臨床的には 200 mg 以上投与しても効果がなければ利尿がつかないことが多い。このような場合には 20 mg/時（480 mg/日）程度で持続投与や、サイアザイド系利尿薬の投与により利尿がみられることがある。

### 2 フロセミドの副作用

フロセミドの副作用としては低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水症、耳毒性などがあげられる。低ナトリウム血症はもともと心不全のために起こっていることが多く、著明な低ナトリウム血症が起こった際にはその治療は容易ではない。状態を見ながら慎重に水分制限を行っていく。

低カリウム血症に対してはカリウム製剤の投与や、スピロラクトン（アルダクトン®）の投与が有効である。スピロラクトンは RALES 試験で NYHAⅢ、Ⅳ群の患者で長期予後改善効果が認められており、併用は理に適っている。

脱水症に関してはフロセミドを漫然と使用した場合に起こりうる。特に高齢者では口渇中枢の働きが鈍いことが多く尿量、体重をみながら注意して使う。

200 mg を超える高用量のフロセミドでは耳毒性があることも知っておきたい。耳毒性が生じる機序は明らかではないが、不可逆性の副作用であり、このような高用量を使う場合は毎日チェックするなどの配慮が必要である。

### 3 いつフロセミドを減量、中止するか

フロセミドの目的は肺うっ血の改善にあるので、症状が改善すれば減量を行いつつ、静注から同

様量の内服に変更していく。また、同時に $\beta$ 遮断薬、ACE 阻害薬、スピロノラクトンなどの薬剤の併用も考慮する。

### 3. カルペリチドを使うときの考え方

#### 1 カルペリチド (hANP) のもつ2つの作用

カルペリチドは心房圧上昇の際に心房筋より生理的に分泌される心房性ナトリウム利尿ペプチド (human atrial natriuretic peptide, 以下 hANP) を遺伝子組換えにより製剤化したものである。1993 年にわが国で開発され、1995 年より臨床使用されている。

大規模臨床試験がほとんど行われておらず、使用も日本国内に限られているためその評価は専門家の間でも分かれているが、hANP を使用する際には以下の2つを期待して使用する。すなわち**利尿作用と血管拡張作用の2通りから前負荷を軽減する効果、もう1つが神経体液性因子を抑制し、長期予後を改善する効果である。**

hANP は「ナトリウム利尿ペプチド」の名が示すとおり利尿作用をもち、加えて静脈優位の血管拡張作用をもつ。各々の効果はフロセミドや硝酸薬と比べれば弱く、速効性にも欠けるが、2通りの機序で前負荷を軽減するので、急性期に使用する薬剤としては理に適っている。

長期予後改善効果については、hANP がカテコラミン、レニン-アンジオテンシン系といった神経体液性因子の抑制効果をもっている可能性があることから期待されている。カテコラミンなどの神経体液性因子は急性期には心拍出量をあげ、末梢循環を改善するのに寄与するが、長期的には心のリモデリングを促進し、結果的に予後を悪化させる。 $\beta$  阻害薬や ACE 阻害薬はこれらを防ぎ、予後を改善させるために使用されるが、hANP を急性期に投与することにより同様の効果が得られる可能性がある。

心筋梗塞患者を対象に行われた J-WIND-ANP 試験 ( $n = 603$ ) では急性期3日間の hANP 投与により心筋梗塞巣を平均 14.7 % 縮小し、心臓死および心不全による入院のリスクが 73.3 % 抑制されたが、生存率には差を認めなかったとしている<sup>1)</sup>。しかし現段階では長期予後改善効果は証明できておらず、また心筋梗塞以外の心不全患者で効果があるかどうか不明であり、この点は専門家の間でも意見の分かれる点となっている。

#### 2 hANP の使い方

1 アンプルにつき 1,000  $\mu\text{g}$  の hANP が含まれている。これを注射用水 10 mL に溶解し、そのままか、もしくは生理食塩液や 5 % ブドウ糖で希釈して用いる。容量は 0.0125 ~ 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  程度の少量から開始する。1 時間後に症状の改善と尿量の判定を行い、効果ありと認められればそのまま維持量とし、効果なしと判定すれば倍量に増やしていく。最大量は 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  までとなっている(図)。

投与量の計算が難しいので、筆者は 1 アンプルを注射用水 10 mL で溶解した製剤を (体重  $\times$  0.06  $\div$  4) mL/時の速度で投与した場合 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  となることを基本として、倍量、もしくは半量の計算をしている (体重 60 kg の人ならば  $60 \times 0.06 \div 4 = 0.9$  mL/時が 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  に相当する)。

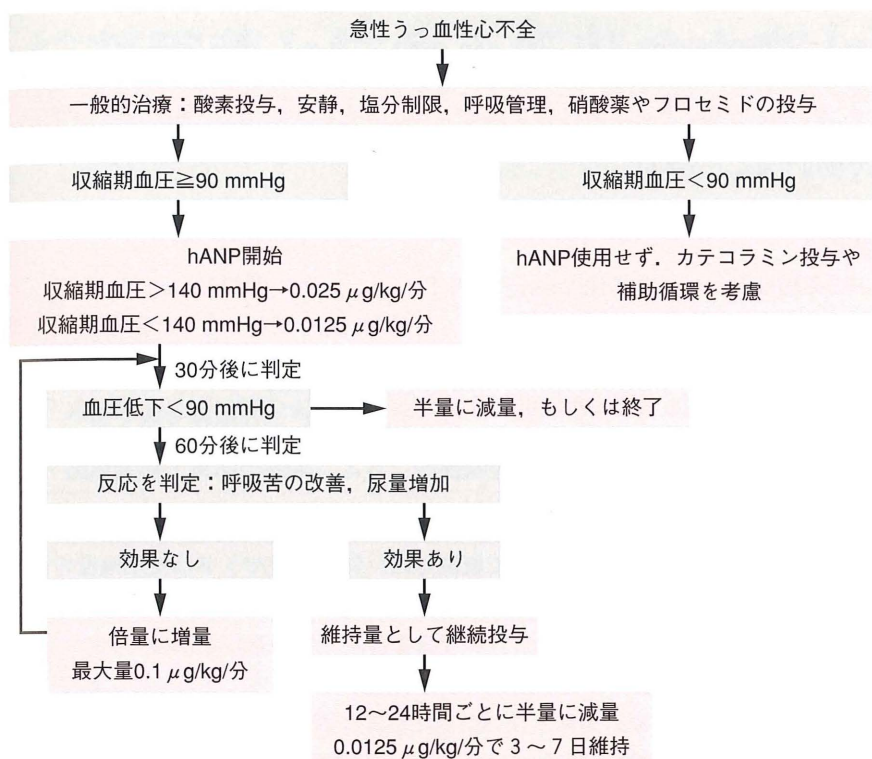


図 hANP 使用法の一例

表 急性心不全で使われる薬剤の比較

主な急性心不全治療薬		強心作用	血管拡張作用	利尿作用	心拍数	長期予後改善
強心薬	ドパミン	+++	+	+	↑	→↓
	ドブタミン	+++	+	—	↑→	→↓
	ノルアドレナリン	++	—	—	↑→	→↓
	PEDⅢ阻害薬	++～+++	+	—	↑→	→
	ミルリノン					
	オルプリノン					
血管拡張薬	硝酸薬	—	++	—	→	→
	ニコランジル	—	+	—	→	→
	カルペリチド	—	++～+++	++～+++	→	↑(?)
	フロセミド	—	—～+	+++	→	→↓
	利尿薬					

文献2より改変。

### 3 hANP の副作用

hANP を使用する場合は血圧が下がりやすいという点である。血圧の低下は投与開始後30～60分で出現することが多く，この場合はカルペリチドを半量にして使用する。0.0125  $\mu\text{g/kg/分}$ 程度の少量から投与した場合ほとんど血圧には影響せず安全に使用できる。

#### 4 hANP をいつ中止するか

症状の改善があれば 12 ～ 24 時間ごとに半量に減量していく。添付文書では 0.0125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ま で減量したら中止することと記載されているが、予後改善効果を期待する場合は中止せずに 3 ～ 7 日ほど連続で使用することが多い。

#### 5 コストの問題

フロセミドの薬価はラシックス<sup>®</sup> 注 20 mg で 61 円、ラシックス<sup>®</sup> 錠 20 mg で 9.7 円、カルペリ チドはハンプ<sup>®</sup> 1,000  $\mu\text{g}$  で 2,600 円となっている。急性期に使う薬剤としては hANP は非常に高い 薬剤ではあり、使用が躊躇されるゆえんである。今後、慢性期の予後を改善する効果が認められ ば長期的にみて経済的な薬剤と言えるが、現段階では結論は出ていない。

### まとめ

フロセミドとカルペリチドの使い方について概説した。特にフロセミドは使用頻度の高い薬剤な ので使用法はマスターしておきたい。hANP に関してはその有効性を疑問視する声も多いが、長 期予後改善という点では興味深い薬剤である。ほかにも心不全の際には硝酸薬やカテコラミンなど も使用される。表にまとめておいたので参照されたい (表)。

心不全の治療には原疾患の治療・短期予後の改善・長期予後の改善の 3 つの視点が必要となる。 一人一人病態が違うため薬剤の選択は容易ではないが、上級医がどのような効果を期待して薬剤を 使っているか、教えてもらいつつ経験を深めていってもらいたい。

#### 参考文献

- 1) Kitakaze, M., et al; J-WIND investigators : Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfu- sions treatment for acute myocardial infarction (J-WIND) : two randomized trials. Lancet, 370 : 1483-1493, 2007  
↑ 唯一の大規模 RCT。hANP が梗塞巣を減らすことはわかったが臨床にそのまま応用するのは疑問が残る。
- 2) 田中哲治 : 「急性心不全診療ハンドブック」, 第一三共株式会社, 2007
- 3) 「急性心不全治療ガイドライン 2006 年改訂版」(2004-2005 年度合同研究班報告), 日本循環器学会 ほか, 2006  
↑ インターネットで入手可能。マニュアル的なガイドラインではないので勉強になる。
- 4) 「慢性心不全治療ガイドライン 2005 年改訂版」(2004 年度合同研究班報告), 日本循環器学会 ほか, 2005  
↑ 同上。一読の価値あり。
- 5) 加藤 真帆人 : hANP. Medicina, 46 (1) : 24-28, 2009
- 6) Noriaki, H., et al. : Effects of carperitide on the Long-Term Prognosis of Patients With Acute Decompensated Chronic Heart Failure-The PROTECT Multicenter Randomized Controlled Study. Circ J, 72 : 1787-1793, 2008  
↑ 同じく RCT だが n が少なく信頼性に欠ける。

#### プロフィール

谷川徹也 (Tetsuya Tanikawa)

湘南鎌倉総合病院 救急総合診療部 所属

「名医よりも良医たれ」私の好きな言葉です。理想の医師にはほど遠いですが毎日一歩ずつ頑張っ ております。