

うっ血性心不全の浮腫に対する利尿薬と五苓散の併用効果

社会医療法人東和会 第一東和会病院 循環器内科 (大阪府) 福西 貴代

心不全の主要な症状であるうっ血は、予後不良にも関連していることから、急性増悪時のうっ血を軽減させることが重要である。うっ血の治療の中心はループ利尿薬の内服だが、効果不十分の場合にはトルバプタンの併用や、ループ利尿薬の増量が考慮される。しかし、高齢者では血管内脱水や電解質異常、腎機能悪化などが生じやすく治療に難渋することも多い。そこで、心不全におけるうっ血などにも使用される五苓散を併用することで、ループ利尿薬を大幅に増量することなくコントロールしえた4症例を経験したので報告する。

Keywords 心不全、うっ血、五苓散、フロセミド、トルバプタン

はじめに

心不全は増悪と寛解を繰り返しながら進行し、増悪による入院を何度も繰り返すことにより身体機能が低下していき、生命予後が悪化していく。心不全の主要な症状はうっ血であり、息切れ、呼吸困難、下腿浮腫などの原因となる¹⁾。うっ血に基づく症状軽減には基本的にループ利尿薬が用いられるが、ループ利尿薬だけでは十分な利尿が得られない場合にはトルバプタンが併用され一定の利尿効果が得られている。しかし、急性増悪時にフロセミド・トルバプタン併用でも利尿効果が不十分な場合があり、フロセミド増量を考慮するが副作用のため増量しづらいこともしばしば経験している。

今回、五苓散を併用しループ利尿薬を大幅に増量することなくコントロールできた症例を報告する。

症例提示

症例1 87歳 女性 フロセミド・トルバプタンで十分な利尿が得られなかったHFpEF (図1)

【主 訴】 呼吸困難、軽度下腿浮腫

【既往歴】 2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症

【現病歴】 数ヵ月前より労作時の息切れを自覚しており、X年3月に夜間に突然の呼吸困難をきたし、緊急入院となった。

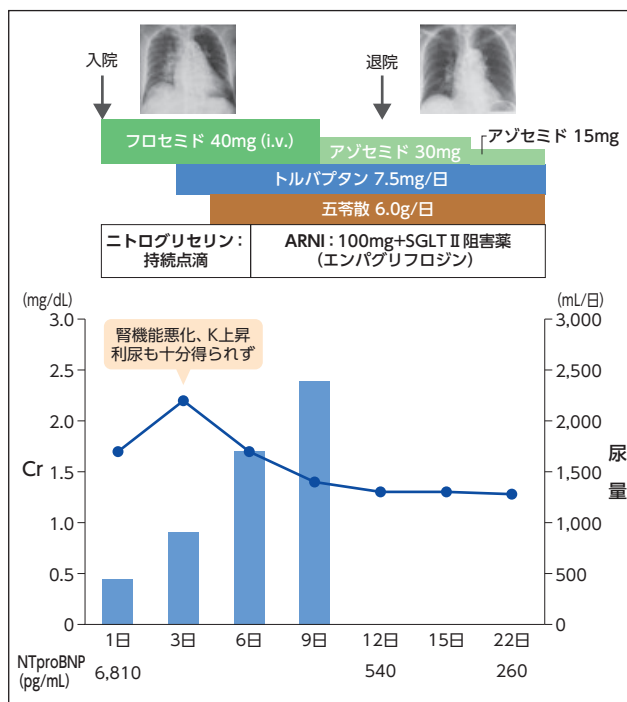
【身体所見】 身長 152cm、体重 52kg、血圧 206/81mmHg、脈拍 70/分・整、SPO₂ 85%。頸静脈怒張(+)、呼吸音は両側肺野でラ音を聴取した。軽度下腿浮腫(+)。

【血液検査所見】 BUN 29mg/dL、Cr 1.7mg/dL、eGFR 22mL/min/1.73m²、NTproBNP 6,810pg/mL

【画像所見】 左室駆出率(EF)は64%、胸部X線および胸部CTでは心拡大および肺水腫、両側胸水貯留を認めた。

【治療経過】 収縮期血圧が206mmHg、急激に高度な肺うっ血の発症、肺水腫を認め、浮腫は軽度であることからCS1の急性心不全と診断した(NYHA分類Ⅳ度)。入院よりNPPV(非侵襲的陽圧呼吸)装置、ニトログリセリン4mg持続点滴、フロセミド 40mg静脈注射を開始した。ニトログリセリンにより血圧は改善したが、ループ利尿薬

図1 症例1 87歳 女性



抵抗性のためフロセミドによる利尿が得られず、うっ血・胸水の改善がないため、3病日目よりトルバプタン 7.5mg/日を追加した。しかし、尿量が増加せず、Crの上昇、腎機能の低下によるK上昇(入院時4.1→5.0mEq/L)が見られた。フロセミド増量またはサイアザイド系利尿薬追加はさらなる腎機能悪化、電解質異常が考えられたため、5病日目より五苓散 6.0g/日を追加した。6病日目より利尿が得られ、うっ血・胸水・呼吸苦・下腿浮腫が軽減した。その後、フロセミドをアゾセミド 30mg/日に変更し、退院後も継続した。外来でアゾセミドを15mg/日に減量したが、心不全が増悪することなく、現時点で再入院はない(NYHA分類Ⅱ度)。

症例2 92歳 男性 血管内脱水と血圧低下のためフロセミドの増量ができなかったHFmrEF (図2)

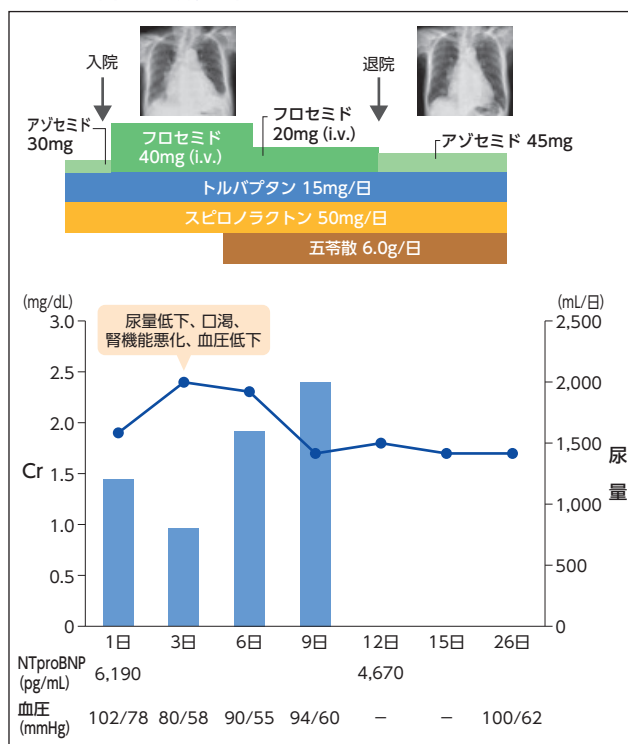
【主 訴】 労作時息切れ、下腿浮腫

【既往歴】 高血圧症、僧帽弁閉鎖不全症(MR)、大動脈弁逆流症(AR)

【現病歴】 慢性心不全、慢性心房細動、中等度MR、軽度AR、中等度三尖弁逆流症(TR)、慢性腎臓病で当院通院中である。91歳より慢性心不全増悪で入退院を繰り返しており、X年10月の定期受診時に労作時息切れ、下腿浮腫の訴えがあり、胸部X線で心拡大、両側胸水貯留を認めたため、4回目の心不全増悪入院となった。

【身体所見】 身長 156cm、体重 41kg、血圧 102/

図2 症例2 92歳 男性



78mmHg、脈拍 104/分・不整、SPO₂ 98%、呼吸音は両側肺野でラ音を聴取した。末梢冷感(+)、下腿浮腫(+)。

【血液検査所見】 BUN 29mg/dL、Cr 1.9mg/dL、eGFR 26mL/min/1.73m²、NTproBNP 6,190pg/mL

【画像所見】 EFは46%とびまん性に左室壁運動の低下を認めた。

【治療経過】 収縮期血圧が102mmHg、下腿浮腫、両側胸水貯留、肺うっ血があることからCS2と診断(NYHA分類Ⅲ度)し、入院時よりフロセミド 40mg静脈注射を開始した。フロセミド開始直後から利尿が得られたが、3病日目より口渇、ふらつき感、収縮期血圧80~70mmHgと低下、尿量低下、腎機能悪化と血管内脱水をきたしていた。浮腫、胸水の残存があるが、さらなるフロセミドの増量は全身状態を悪化させることが考えられたため、5病日目より五苓散 6.0g/日を追加した。6病日目より再度利尿が得られ、血圧が低下することなく、浮腫の軽減、口渇症状が改善した。フロセミド 20mg静脈注射に減量後、アゾセミド 45mg/日に変更し12病日目に退院となった(NYHA分類Ⅱ度)。

症例3 95歳 女性 入退院を繰り返す高齢HFpEF (図3：次頁参照)

【主 訴】 労作時の呼吸苦、下腿浮腫

【既往歴】 2型糖尿病、脂質異常症、閉塞性動脈硬化症、高血圧症

【現病歴】 慢性心不全、TAVI術後、冠動脈バイパス術後、慢性腎臓病で当院通院中である。92歳より慢性心不全増悪で入退院を繰り返している。X年9月11日より労作時の呼吸苦、下腿浮腫を認めるようになり、19日に受診となった。胸部X線にて心拡大、両側胸水貯留を認めたため、心不全増悪で入院となった。

【身体所見】 身長 156cm、体重 44kg、血圧 142/57mmHg、脈拍 66/分・整、SPO₂ 95%、呼吸音は両側肺野でラ音を聴取した。下腿浮腫(+)。

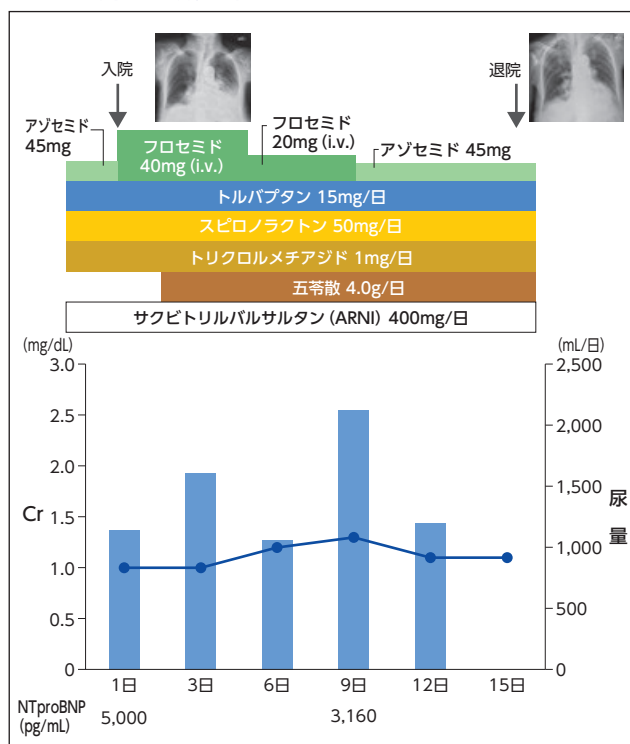
【血液検査所見】 BUN 22mg/dL、Cr 1.0mg/dL、eGFR 39mL/min/1.73m²、NTproBNP 5,000pg/mL

【画像所見】 EFは69%と左室壁収縮運動は異常なし、全周性に左室肥大、左室拡張障害を認めた。

【治療経過】 収縮期血圧が143mmHg、浮腫が著明で肺うっ血、胸水貯留あることからCS2と診断し(NYHA分類Ⅳ度)、入院時よりフロセミド 40mg静脈注射を開始した。前回入院時は胸水残存のため利尿薬が増量となり、胸水消失までに時間を要し入院期間が長期化していた。そのため、今回は2病日目より五苓散を開始としたが、患者より

1日3回の服用が難しいと訴えがあったため2回(4.0g/日)とした。3病日目より利尿が得られ、Cr 1.2mg/dL、BUN 30mg/dLの上昇は軽度の状態でうっ血、胸水の軽減を認めた。五苓散を継続し、フロセミド 20mgに減量、その後アゾセミド 45mg/日に変更し、入院期間が長期化することなく15病日目に退院となった(NYHA分類Ⅲ度)。

図3 症例3 95歳 女性



症例4 79歳 女性 五苓散併用によりアゾセミド少量増量にとどめ、コントロールできたHFmrEF

【主 訴】 両下腿浮腫

【既往歴】 僧帽弁形成術後、慢性心房細動、慢性心不全、慢性腎臓病

【内 服】 アゾセミド 30mg/日、トルバプタン 3.75mg/日、スピロノラクトン 50mg/日、ビスプロロールフマル酸塩 3.75mg/日

【現病歴】 X年3月より息切れなどの胸部症状はないものの、両下腿浮腫を認めるようになり外来受診となった。

【身体所見】 身長 148cm、体重 42.8kg、血圧 100/70mmHg、脈拍 100/分・不整、SPO₂ 98%。下腿浮腫(+)。

【血液検査所見】 BNP 151pg/mL、BUN 24mg/dL、Cr 1.2mg/dL、eGFR 33mL/min/1.73m²

【画像所見】 EFは45%とびまん性に軽度低下、中等度TR、軽度下大静脈の拡大、胸部X線及びCTでは心拡大、少量の胸水貯留を認めた。

【治療経過】 両下腿浮腫が症状の主体であり、胸部症状は乏しくSPO₂の低下がなく、画像所見においてもうっ血所見や著明な胸水貯留は見られなかったため、外来での加療とした。高齢で軽度腎機能障害があるため、アゾセミドの60mgへの増量は腎機能の悪化、電解質異常、血圧低下が懸念された。このため、浮腫の軽減、心不全の増悪の予防目的でアゾセミド 30mg→45mg/日に少量増量し、五苓散 6.0g/日を併用した。1週間後の外来受診では、下腿浮腫は消失しており、血圧低下やCr 1.1mg/dLと腎機能の悪化はみられなかった。五苓散を併用することで、少量の利尿薬の増量で、腎機能が悪化することなく改善がえられ、入院に至らなかった。

なお、今回報告した4症例において、五苓散に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考 察

心不全とは「心臓の構造・機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇、および／あるいは心拍出量の低下や組織低灌流をきたし、呼吸困難、浮腫、倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群」と定義されている²⁾。社会の高齢化に伴い、心不全患者が増加しており、2030年には心不全患者が約130万人になると予測されている³⁾。令和5年の本邦における死因の第2位が心疾患であり、心疾患の中で最も多かったのが心不全であった⁴⁾。心不全治療の目標はQOL改善と予後改善であり、特に心不全の主要な症状であるうっ血は、死亡や心不全入院などの予後にも関連していることから、急性増悪時のうっ血を軽減させることが非常に重要である。うっ血の治療はループ利尿薬が中心となり、外来診療では内服だが、急性増悪時では腸管浮腫の合併、腎血流量の低下やレニン-アンギオテンシン-アルドステロン(RAA)系の亢進によるNa再吸収亢進などから経口ループ利尿薬の効果が減弱していることもあり、フロセミドを静脈投与で十分量用いる必要がある¹⁾。十分量のフロセミドを静脈投与してもうっ血の改善が不十分である場合は水利尿薬であるトルバプタンが併用される。トルバプタンはバソプレシンV2受容体を遮断し、バソプレシンによるAQP2の発現と活性化を抑制し水再吸収を阻害する。しかし、トルバプタンは高齢者、腎不全患者を中心に約3割でノンレスポnderが存在するため、ループ利尿薬とトルバプタン併用によってもうっ血解消に至らないこともある。ループ利尿薬増量も考慮するが、特に高齢者では血管内脱水や電解質異常、腎機能悪化(Worsening

renal function : WRF)が生じやすいため増量しづらい場合もある。

五苓散は心不全におけるうっ血に使用した報告がいくつかあり⁵⁻⁷⁾、さらには現在大規模試験(GOREISAN-HF)⁸⁾が進行中である。五苓散は浮腫状態では利尿作用を示し、脱水状態では抗利尿作用⁹⁾を示すユニークな作用があり、さらに血漿中の電解質濃度に著明な影響を与えず尿量を増加させる¹⁰⁾。これらの作用をもつ五苓散は、電解質異常もきたしにくく、腎機能も悪化させないため、ループ利尿薬と併用することでループ利尿薬を減量できる可能性がある。さらに五苓散はAQP3、4、5を介した水透過を抑制することも報告されており¹¹⁾、AQP3、4は集合管上皮細胞の血管側の細胞膜に存在している¹²⁾。トルバプタンが抑制作用を示すAQP2は集合管上皮細胞の尿細管側の細胞膜に存在していることから、トルバプタンと五苓散を併用すると集合管の尿細管側、血管側両方に作用することになり、より強力な尿量増加作用が生じると推定される(図4)。また最近では腎臓の炎症や線維化を抑える作用も報告されており¹³⁾、腎機能低下の患者への効果も期待される。

心不全患者の70%が75歳以上の高齢者であり¹⁴⁾、腎機能、身体機能を悪化させることなく、うっ血、胸水貯留をなくすことが重要である。うっ血、胸水貯留が残存したまま退院すると、再入院率が高くなることがわかっている。今回、フロセミド・トルバプタンを併用した入院中の高齢うっ血性心不全患者3例に五苓散を追加したところ、フロセミドの増量が回避でき、さらなる腎機能の悪化、血圧低下、ふらつき感などの身体機能の悪化をきたすことなく速やかにうっ血症状を解消できたため、症状残存による入院期間の延長もなかった。筆者は、心血管死や心不全増悪による再入院件数がフロセミドよりも少なかったという報告(J-MELODIC試験)¹⁵⁾のあるアゾセミドへ退院前に変更している。症例1では退院後も五苓散を併用することでアゾセミドを15mgに減量でき、症例4では外来にて五苓散

併用により少量のアゾセミド増量で改善し入院を回避できている。心不全患者においてループ利尿薬を高用量長期使用すると予後不良であることが知られており¹⁶⁾、症例のように少量でコントロールすることで予後良好につながることを期待される。また、五苓散は脱水状態では抗利尿作用を示すことから、退院後も五苓散を継続することでループ利尿薬による血管内脱水を防ぎ、脱水による再入院予防にも繋がることも期待される。

今回、フロセミドやトルバプタンを使用しても十分な利尿効果が得られなかった症例や、フロセミド/アゾセミド増量による副作用悪化を懸念した症例に五苓散を使用し、良好な経過をえることができた。五苓散は腎機能低下のリスクも低く、甘草も入っていないことから電解質バランスも崩しにくいと、利尿薬とうまく組み合わせることで、心不全患者のQOL改善ならびに予後改善に寄与できると考える。

【参考文献】

- 堀内 優: 利尿薬、トルバプタン. 月刊薬事 65: 59-63, 2023
- 日本循環器学会/日本心不全学会: 2025年改訂版心不全診療ガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf (2025年5月閲覧)
- Okura Y, et al.: Impending Epidemic - Future Projection of Heart Failure in Japan to the Year 2025 -. Circ J 72: 489-491, 2008
- 厚生労働省: 令和5年(2023) 人口動態統計(確定数)の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.htm> (2025年5月閲覧)
- 玉野雅裕 ほか: トルバプタンノンレスポンダー心不全患者における五苓散併用効果の臨床的検討. Prog.Med. 37: 777-782, 2017
- 玉野雅裕 ほか: トルバプタンレスポンダー高齢心不全患者における五苓散併用効果の臨床的検討. Prog.Med. 38: 751-756, 2018
- 玉野雅裕 ほか: 難治性高齢社心不全に対して五苓散追加投与が有効であった2症例. 日東医誌 69: 275-280, 2018
- Yaku H, et al.: Rationale and study design of the GOREISAN for heart failure (GOREISAN-HF) trial: A randomized clinical trial. AM Heart J 260: 18-25, 2023
- 織田真智子 ほか: 蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討. 和漢医薬学雑誌 17: 115-121, 2000
- 佐野幸恵 ほか: 利尿剤の作用機序(五苓散、猪苓湯、柴苓湯)第2報 電解質代謝に及ぼす影響について. 日大医学雑誌 39: 809, 1980
- 磯濱洋一郎 ほか: 五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性. ファルマシア 54: 139-143, 2018
- 松崎利行: 細胞膜水チャネル、アクアポリン 腎臓を中心にして. 日医大医会誌 5: 118-124, 2009
- Suenaga A, et al.: Goreisan mitigates renal fibrosis in a mouse model of chronic kidney disease. J Pharmacol Sci 153: 31-37, 2023
- 厚生労働省、循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ資料 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000347907.pdf> (2025年5月閲覧)
- Masuyama T, et al.: Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. Circ J 76: 833-842, 2012
- Eshaghian S, et al.: Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. Am J Cardiol 97: 1759-1764, 2006

図4 利尿薬と五苓散の作用点

