アセタゾールアミド、フロセミドおよびハイドロフルメサイアザイド の牛における利尿効果

伊藤直之* 川村清市 樋口誠一

北里大学獣医畜産学部（十和田市三本木字前谷地 149-2, 〒034）

（平成 3 年 1 月 7 日受付・平成 3 年 12 月 20 日受理）

Diuretic Effects of Acetazolamide, Furosemide and Hydroflumethiazide in Cows
NAOYUKI ITOH*, SEIICHI KAWAMURA and SEIICHI HIGUCHI (Faculty of Veterinary Medicine and
Zootechnology, Kitasato University, Towada, Aomori 034)

SUMMARY

The diuretic effects of acetazolamide (5.0 mg/kg), furosemide (0.5 mg/kg), and hydroflumethiazide (1.0 mg/kg) were investigated in cows by means of a clearance method.

Acetazolamide revealed temporary and slight increases in sodium clearance, potassium clearance, and urine volume. The chloride clearance was persistently decreased. Furosemide revealed significant increases in sodium clearance, potassium clearance, chloride clearance, and urine volume. However, it showed transient diuretic effects in cows. Hydroflumethiazide revealed mild effects compared with furosemide, although persistent increases in sodium clearance, potassium clearance, chloride clearance, and urine volume were observed.

—Key Words: Acetazolamide, cows, diuretic effects, furosemide, hydroflumethiazide.

-----J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 45, 174~177 (1992)

要 約

アセタゾールアミド (5.0mg/kg)、フロセミド (0.5mg/kg) およびハイドロフルメサイアザイド (1.0mg/kg) の牛における利尿効果をクリアランス法により検討した。

アセタゾールアミドはナトリウムおよびカリウムクリアランスと尿量の一時的で、他の薬剤に比較して軽度な増加とクロールクリアランスの持続的な減少を示した。フロセミドは、ナトリウム、カリウム、クロールの各クリアランスと尿量の著明な増加を示したが、効果の持続性は認められなかった。ハイドロフルメサイアザイドは、ナトリウム、カリウムおよびクロールの各クリアランスと尿量の増加を示した。これらの変化はフロセミドに比べていずれも穏やかであったが、持続する傾向が認められた。

—キーワード：アセタゾールアミド、牛、利尿効果、フロセミド、ハイドロフルメサイアザイド。

-----日獣会誌 45, 174~177 (1992)

獣医臨床領域において利尿薬は広く応用されているにもかかわらず、牛に対する各種利尿薬の作用・効果について検討した報告は少ない^{6,7,11)}。牛に対する各種利尿薬の作用・効果を明らかにすることは各病態に応じた利尿薬の適切な選択と応用に必要なことであると考えられる。

いっぽう、人においてはクリアランス法、マイクロバ

ンクチャー法、単離微小灌流法等の方法により利尿薬の腎尿細管における作用部位の同定や効果の検討等が行われ¹⁰⁾、利尿薬はその種類により作用・効果の異なることが明らかにされている^{9,10,12,14,16)}。これらの利尿薬検討法の中でもクリアランス法は *in vivo* で実施可能であり、利尿薬の効果の特徴や効力を検討するうえで不可欠な検査法とされている¹⁰⁾。

そこで、尿細管での作用部位が異なると報告されている^{9,10,12,14,16)} アセタゾールアミド (Acetazolamide)、フロセミド (Furosemide) およびハイドロフルメサイアザイド (Hydroflumethiazide) の 3 種類の利尿薬について

* 現所属：かもめ獣医科医院（八戸市大久保字大塚 17-396, 〒031）

Present address: Kamome Veterinary Clinic, Ootsuka, Ookubo, Hachinohe, Aomori 031

牛における作用・効果をクリアランス法¹⁰⁾により検討した。

材 料 お よ び 方 法

供 試 牛

本学で飼育されている一般臨床検査で異常の認められないホルスタイン種の成牛雌4頭を用いた。

利 尿 薬

利尿薬は、アセタゾールアミド、フロセミドおよびハイドロフルメサイアザイドの3種類を使用した。利尿薬の投与量は従来の報告^{6,7)}を基準に、体重1kg当たりアセタゾールアミドは5.0mg、フロセミドは0.5mg、ハイドロフルメサイアザイドは1.0mgとし、すべて頸静脈内に速やかに投与した。なお、同一の牛の使用間隔は1週間以上とした。

実験スケジュール

体重1kg当たり10mlの温水を経口投与し約1時間後に実験を開始した。FEIT^{3,4)}による利尿活性評価法の一つである3時間法に基づき、利尿薬投与前30分間および利尿薬投与後180分まで30分毎にバルーンカテーテルと採尿バックを用いて尿を採取した。また、それぞれの採尿の中間地点で対側の頸静脈より血液を採取した。

測定項目と分析方法

測定項目は内因性クレアチンクリアランスおよびナトリウム、カリウム、クロールの各電解質クリアランスと自由水クリアランスとした。血清および尿のクレアチニンは直接比色法⁸⁾、ナトリウムおよびカリウムは炎光々度法、クロールは電量滴定法によってそれぞれ測定した。各クリアランス値は次の式に従って算出した。ま

た、自由水クリアランス値は従来の報告^{10,13)}に準じて求めた。

$$Cx \text{ (ml/min.)} = (Ux \times V) / Sx$$

Cx : x のクリアランス

Ux : x の尿中濃度

V : 1分間尿量 (ml/min.)

Sx : x の血清濃度

推計学的処理

利尿薬投与前後の各測定項目の平均値について Student の t-test を用いて検定した。

成 績

アセタゾールアミド

アセタゾールアミド投与前後の尿量および各クリアランスの変化を表1に示した。

尿量は投与後30～60分で投与前の約2倍と有意な増加を示した後漸減し、150～180分で投与前値に復した。クレアチンクリアランスおよび自由水クリアランスは有意な変化を示さなかった。ナトリウムおよびカリウムクリアランスはともに投与後30～60分で投与前に比較して有意に（それぞれ約4倍、2倍）増加し、その後徐々に減少するものの150～180分の間でも増加傾向が認められた。クロールクリアランスは投与後徐々に減少し、60分以降有意な減少を認めた。

フロセミド

フロセミド投与前後の尿量および各クリアランスの変化を表2に示した。

尿量、ナトリウム、カリウムおよびクロールクリアランスは投与直後の30分間で有意な増加を示した（それ

表1 アセタゾールアミド投与 (5.0mg/kg) による尿量および各クリアランスの変化

	投 与 後 の 経 過 (分)						
	投与前 -30～0	0～30	30～60	60～90	90～120	120～150	150～180
尿 量 (ml/min.)							
平 均	11.0	20.6	19.2 ^{a)}	14.1	12.5	11.6	11.1
S. E.	2.6	2.8	0.8	1.0	0.7	0.4	0.3
クレアチンクリアランス (ml/min.)							
平 均	610.1	640.9	652.2	617.7	625.8	605.5	647.8
S. E.	84.1	40.0	34.6	27.0	73.2	55.4	43.1
ナトリウムクリアランス (ml/min.)							
平 均	5.2	13.9	19.0 [*]	16.1	14.3	13.7	13.7
S. E.	2.2	3.5	4.7	4.1	3.6	3.4	3.4
カリウムクリアランス (ml/min.)							
平 均	281.3	544.8	630.1 [*]	495.7	392.1	371.6	364.1
S. E.	81.4	97.5	101.6	75.9	77.5	52.2	60.1
クロールクリアランス (ml/min.)							
平 均	15.4	8.5	7.1	4.7 [*]	4.2 [*]	3.1 [*]	3.2 [*]
S. E.	4.0	2.5	2.2	1.6	1.8	1.4	1.2
自由水クリアランス (ml/min.)							
平 均	-19.0	-17.3	-21.8	-19.0	-19.4	-18.4	-19.0
S. E.	5.2	7.2	5.6	3.9	3.2	1.6	1.9

a) : 投与前の値に対する有意性, * : $p < 0.05$

ぞれ約 20, 20, 7, 15 倍)。また、クレアチニンクリアランスも投与直後の 30 分間に他のクリアランスの変化に比べて軽度ではあるが、有意な増加を示した。自由水クリアランスは 30~60 分に有意に増加した。その後、尿量および各クリアランスはいずれも徐々に減少して 150~180 分にはほぼ投与前値に復した。

ハイドロフルメサイアザイド

ハイドロフルメサイアザイド投与前後の尿量および各クリアランスの変化を表 3 に示した。

尿量は投与直後に投与前の約 4 倍と有意な増加を示し、150~180 分まで持続する傾向が認められた。クレアチ

ニンクリアランスには有意な変化が認められなかった。ナトリウムおよびカリウムクリアランスは投与直後 30 分間で有意な（それぞれ約 6 倍、2 倍）増加を示し、その増加は 150~180 分まで持続した。クロールクリアランスは投与直後から投与前の約 3~4 倍と有意な増加を示し 150~180 分まで有意な増加を持続した。自由水クリアランスは 90~120 分まで漸増する傾向を示したが、ばらつきが大きく有意な変化ではなかった。

考 察

アセタゾールアミド投与によりクレアチニンクリアラ

表 2 フロセミド投与 (0.5mg/kg) による尿量および各クリアランスの変化

	投与前	投 与 後 の 経 過 (分)					
	-30~0	0~30	30~60	60~90	90~120	120~150	150~180
尿 量 (ml/min.)							
平 均	5.8	116.4***)	111.6***	49.6**	21.2	12.6	8.7
S. E.	1.4	14.8	15.1	10.5	6.1	3.0	2.0
クレアチニンクリアランス (ml/min.)							
平 均	542.9	965.0*	769.8	641.5	592.0	633.1	613.7
S. E.	54.4	106.2	102.9	52.9	50.1	41.4	64.2
ナトリウムクリアランス (ml/min.)							
平 均	4.4	96.2***	88.4***	37.8**	14.9	7.3	4.9
S. E.	1.4	12.0	12.4	7.9	4.5	2.3	1.8
カリウムクリアランス (ml/min.)							
平 均	148.9	1007.5**	859.5**	664.2*	428.4	353.2	242.3
S. E.	29.7	202.3	165.0	175.3	109.1	94.4	55.2
クロールクリアランス (ml/min.)							
平 均	9.3	154.8***	143.7***	67.9**	32.8	23.2	12.6
S. E.	3.1	21.3	20.9	15.2	10.3	8.8	3.9
自由水クリアランス (ml/min.)							
平 均	-12.7	-10.6	-0.5**	-8.6	-7.5	-11.0	-10.3
S. E.	2.3	3.4	2.2	2.2	3.1	2.3	2.3

a) : 投与前の値に対する有意性, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

表 3 ハイドロフルメサイアザイド投与 (1.0mg/kg) による尿量および各クリアランスの変化

	投与前	投 与 後 の 経 過 (分)					
	-30~0	0~30	30~60	60~90	90~120	120~150	150~180
尿 量 (ml/min.)							
平 均	11.3	36.5**)	43.2*	42.3	43.8	31.4*	27.6
S. E.	3.3	8.4	11.3	14.2	14.9	7.3	6.9
クレアチニンクリアランス (ml/min.)							
平 均	638.6	745.8	691.0	680.4	703.2	684.4	652.9
S. E.	120.7	147.7	92.3	103.4	147.4	92.5	101.4
ナトリウムクリアランス (ml/min.)							
平 均	3.4	15.9*	18.9*	17.7*	21.1	18.5*	19.2*
S. E.	1.0	5.0	5.4	4.2	6.9	4.5	5.1
カリウムクリアランス (ml/min.)							
平 均	213.1	536.7*	497.8	437.8	440.8	390.8	355.8
S. E.	51.2	109.3	121.2	93.6	119.2	95.9	69.4
クロールクリアランス (ml/min.)							
平 均	10.0	34.8**	40.8**	39.0**	38.5**	35.1**	33.3**
S. E.	3.6	3.9	4.8	4.2	6.1	3.3	3.6
自由水クリアランス (ml/min.)							
平 均	-9.8	-4.0	0.1	1.4	2.6	-6.6	-8.9
S. E.	2.5	6.4	7.7	11.3	10.4	5.6	4.0

a) : 投与前の値に対する有意性, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

ンスには変化が認められないのに対し、ナトリウムおよびカリウムクリアランスと尿量の増加が認められた。本実験で負の自由水クリアランスに変化が認められないことから示唆されるように¹³⁾、アセタゾールアミドは腎の近位尿細管における炭酸脱水素酵素を阻害し、この部位でのナトリウムおよび水の再吸収を低下させる^{9, 13, 16)}ためナトリウムクリアランスの増加が生じたものと考えられる。

また、カリウムクリアランスの増加とクロールクリアランスの減少は近位尿細管で再吸収を逃れたナトリウムおよびクロールが代償的にヘンループ上行脚・遠位尿細管で再吸収をうけ、ナトリウム・カリウム交換を促進することによる二次的なもの^{9, 16)}と推察される。アセタゾールアミドの効果は従来の報告^{7, 9)}にみられるとおり、フロセミドやサイアザイド系の薬剤と比較して弱いものであり持続性もないことから、牛に対する利尿薬としては本実験で用いた投与量よりもさらに高い量の投与、あるいは他の薬剤との併用が必要と考えられる。

フロセミド投与による変化は、ナトリウム、カリウム、クロールの各クリアランスと尿量の著明な増加で従来の報告⁶⁾と一致していた。負の自由水クリアランスの有意な抑制から示唆される¹³⁾ようにフロセミドはヘンループ上行脚におけるクロール再吸収を抑制し、同時にナトリウム再吸収も抑制すること^{2, 6, 13~15)}からナトリウムおよびクロールクリアランスの増加を招いたものと考えられる。

カリウムクリアランスの増加はアセタゾールアミドと同様にナトリウムクリアランスの増加が遠位尿細管でのナトリウム・カリウム交換を亢進させる¹⁴⁾ためと考えられる。また、クレアチニンクリアランスに一時的で軽度ではあるものの有意な増加を認め、フロセミドには弱いながらも糸球体濾過率を増加させることでその利尿効果を高める可能性のあることが示唆された。この糸球体濾過率の増加は明確ではないが、レニンおよびプロスタグランジンの分泌促進による腎血流量の増加作用に関連する¹⁾と考えられる。

フロセミドは人では速効性と著明な利尿効果を持つことが知られ^{13, 14)}、牛においても肺水腫のように短期間に利尿を必要とする疾患や浮腫性疾患¹⁴⁾および尿量の減少した重症腎疾患に効果がある。しかしながら、尿細管でのフロセミドの再吸収率は尿細管内のpHに依存するため草食獣では排泄が速い¹³⁾。本実験の結果にもみられるように牛に対する利尿効果は著明ではあるが、持続性のないことが知られており¹³⁾、持続的な効果を得るためには反復投与が必要であると思われる。

ハイドロフルメサイアザイド投与による変化では、ク

レアチニンクリアランスには変化が認められないのに対し、ナトリウム、カリウムおよびクロールの各クリアランスと尿量の増加が認められた。これらの変化はフロセミドに比べていずれも穏やかであったが、持続する傾向が認められた。負の自由水クリアランスを抑制せずにナトリウムおよびクロールクリアランスの増加を示したことで示唆される¹³⁾ように、サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管前半に作用してナトリウムとクロールの再吸収を抑制する¹²⁾。このため、ナトリウムおよびクロールクリアランスの増加を引き起こし、さらにそれ以降のナトリウム・カリウム交換を促進させることでカリウムクリアランスの増加を招いた¹²⁾ものと考えられる。

類似した結果が他のサイアザイド系利尿薬を用いた実験で報告されている^{5, 7, 11)}。サイアザイド系利尿薬は酸・塩基平衡にあまり影響をあたえずフロセミドに比べ利尿効果が穏やかで持続性のある¹³⁾ことから、牛においても人で有効性の認められている慢性心不全や肝不全の浮腫、ナトリウム貯留の長期治療¹²⁾への応用が可能であろう。

引用文献

- 1) 安部陽一, 山本研二郎: 利尿薬, 織田敏次ら編, 初版, 61~78, 永井書店, 大阪 (1980).
- 2) BRATER D. C., FOX W. R. and CHENNAVASIN P.: *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 599~603 (1981).
- 3) FEIT P. W.: *J. Med. Chem.*, 14, 432~439 (1971).
- 4) FEIT P. W. and NIELSEN O. B. T.: *J. Med. Chem.*, 15, 79~83 (1972).
- 5) GANS J. H.: *Am. J. Vet. Res.*, 25, 924~929 (1964).
- 6) GRUENDER H. D. and BRUENING G.: *Berl. Muench. Tierarztl. Wschr.*, 79, 81~100 (1966).
- 7) GRUENDER H. D. and SCHOLZ H.: *Berl. Muench. Tierarztl. Wschr.*, 80, 121~140 (1967).
- 8) HEINEGARD D. and TIDERSTROM G.: *Clin. Chim. Acta*, 43, 305~310 (1973).
- 9) 飯野靖彦, 椎貝達夫, 武内重五郎: 日本臨床, 42, 1981~1986 (1984).
- 10) 今井 正: 利尿薬, 織田敏次ら編, 初版, 78~95, 永井書店, 大阪 (1980).
- 11) KATIC I.: *Nord. Vet. Med.*, 15, 625~636 (1963).
- 12) 水越 洋: 利尿薬, 織田敏次ら編, 初版, 122~131, 永井書店, 大阪 (1980).
- 13) 大久保義夫, 吐山豊秋: 家畜薬理学, 第2次増訂改版, 262~272, 養賢堂, 東京 (1984).
- 14) 杉野信博, 善積恵子: 利尿薬, 織田敏次ら編, 初版, 132~150, 永井書店, 大阪 (1980).
- 15) VORBURGER C.: *J. Urol. Nephrol.*, 72, 581~590 (1966).
- 16) 安田寿一: 利尿薬, 織田敏次ら編, 初版, 151~163, 永井書店, 大阪 (1980).