

体液調節機構の異常とバソプレシンの病態生理学的役割

自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科 石川三衛

キーワード：低Na血症，アルギニンバソプレシン（AVP），アクアポリン2，水利尿不全，
AVP V_2 受容体拮抗薬

連絡先：現 国際医療福祉大学病院糖尿病内分泌代謝科
〒329-2763 那須塩原市井口537-3

要 旨

体液貯留をきたす病態は、水とナトリウムの代謝異常を基盤に引き起こされる。体液貯留は細胞外液量を増加させて、臨床的には低ナトリウム血症として捉えられる。この水利尿不全にバソプレシン（AVP）の分泌亢進が深く関与している。AVPは視床下部の室傍核・視上核で合成され、下垂体後葉から血中へ放出される。その分泌は浸透圧性、非浸透圧性調節を受けるが、水利尿不全を招く病態では圧受容器を介する非浸透圧性AVP分泌亢進が中心的役割をもつ。分泌亢進したAVPは、腎集合尿細管で V_2 受容体を介して細胞内シグナルを賦活化する。アクアポリン2（AQP2）水チャネルを動員して持続的な水透過性の亢進が惹起される。本稿では、水利尿不全の病態としてうっ血性心不全、AVP分泌不適合症候群（SIADH）の病態を取り上げ、それぞれの病態の特徴とともにAVPの関与について解説した。

はじめに

体液貯留をきたす病態は、水代謝やナトリウム（Na）代謝の異常を基盤に惹起される。多くの場合低Na血症を伴うが、バソプレシン（AVP）の分泌亢進による水利尿不全のため体液が貯留する希釈性低Na血症の病態を呈する。腎集合尿細管では、AVP依存性の水チャネルアクアポリン2（AQP2）が存在する。AQP2は持続的なAVPの分泌亢進に反応してその発現がupregulateされて、持続的な水再吸収の増加に関与する¹⁾。

本稿では、AVPの分泌調節、腎作用機序を概説し、水利尿不全の病態におけるAVPの病態生理学的役割について最新の知見を述べたい。

1. AVPの分泌調節

AVPは視床下部の室傍核、視上核の大神経内分泌細胞で合成される。AVP遺伝子は第20染色体にあり、3つのエクソンから成る。エクソ

ンはシグナルペプチド、AVP、ニューロフィジン（NP）および糖蛋白をコードし、小胞体上でpreproAVPが合成される。ゴルジ装置にてシグナルペプチドがはずれproAVPとなる。その後、分泌顆粒として軸索である下垂体後葉に移送される間に、AVP、NP、糖蛋白に分けられる。下垂体後葉に貯えられたAVPは、適切な分泌刺激に反応して血中へ放出される。

AVPの分泌は、生理学的に浸透圧刺激と非浸透圧刺激によって調節される²⁾。浸透圧刺激は血漿浸透圧の変化によるもので、第3脳室底部の終板にある浸透圧受容器を介して視床下部の室傍核や視上核のAVPニューロンに入力される。血漿浸透圧の増加に反応してAVPの分泌が促進される。その感度はきわめて敏感で血漿浸透圧1mmol/kgの変化を感受して下垂体後葉からのAVP分泌を調節することが可能である。

非浸透圧刺激は、頸動脈洞、大動脈弓、左心房

などの圧受容器を介する刺激系である。主な刺激は、血圧、循環血液量や左房圧の低下である。圧受容器を介するAVP分泌調節系は、迷走神経求心路を介して脳幹部延髄腹側の孤束核に入力後、さらにA₁ニューロンを経て視床下部内室傍核や視上核に伝達される。本系は恒常的にAVP分泌を抑制的に制御する (tonic inhibition)。循環血液量の減少、血圧の低下や左房圧の低下が圧受容器に感受されると、求心性のtonic inhibitionが解除されてAVPの分泌を促進させる。浸透圧性調節と非浸透圧性調節は互いに独立して室傍核・視上核のAVPニューロンに入力し、それぞれ独自にAVP分泌を調節している³⁾。

2. AVPの腎作用と水チャネル

AVPは腎集合尿管の主細胞の血管側細胞膜上のV₂受容体に結合後、グアニンヌクレオチド結合蛋白Gsを介してアデニル酸シクラーゼを賦活する⁴⁾。細胞内情報伝達物質cAMPはプロテインキナーゼAを介して小胞体上のAQP2を管腔側細胞膜に集簇させて水の再吸収を促進する (short-term調節) (図1)。

AVP V₂受容体遺伝子はX染色体q27-28に位置する。アミノ酸は371個、分子量40,518である。

V₂受容体蛋白は膜7回貫通型の典型的なG蛋白結合受容体である。AQP2遺伝子は染色体12q13に位置する。AQP2はmajor intrinsic protein(MIP)ファミリーに属し、アミノ酸271個からなる細胞蛋白で一次構造から前1/2と後1/2のアミノ酸配列が高い相同性を示すことから1つの遺伝子が重複してできたものと想定される⁵⁾。2カ所のNPAモチーフはアスパラギン、プロリン、アラニンから成り、第一細胞内ループと第3細胞外ループに存在し水チャネルの孔形成に必須と考えられる。AQP2は膜6回貫通型の蛋白で、6つのヘリックスが細胞膜内を斜めに走行して砂時計様の細長い孔をつくる。孔の狭小部は4つのアミノ酸で囲まれる構造で、径は3Åである。水分子は狭い孔を1列になって通過するものと推定される。

もう1つのAVPによるAQP2調節がlong-term調節である。これは、AVPが集合尿管細胞のAQP2蛋白量を調節するものである。AQP2の5'上流域にはcAMP response element (CRE) が-310~-304bpに存在し、AVPに反応して転写活性を増加させてAQP2 mRNAの発現を亢進させる。この結果、AQP2蛋白の合成が増加して、水分子の通過するAQP2の孔がふえることにより水の再吸収を増加させる。また同時にAQP2 5'

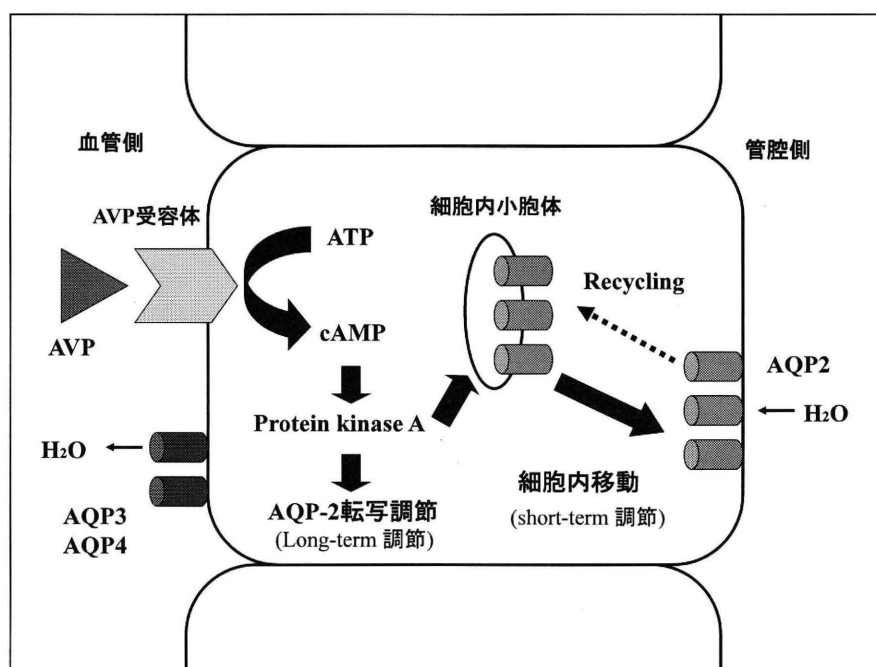


図1 腎集合尿管細胞におけるAVPのV₂作用機序

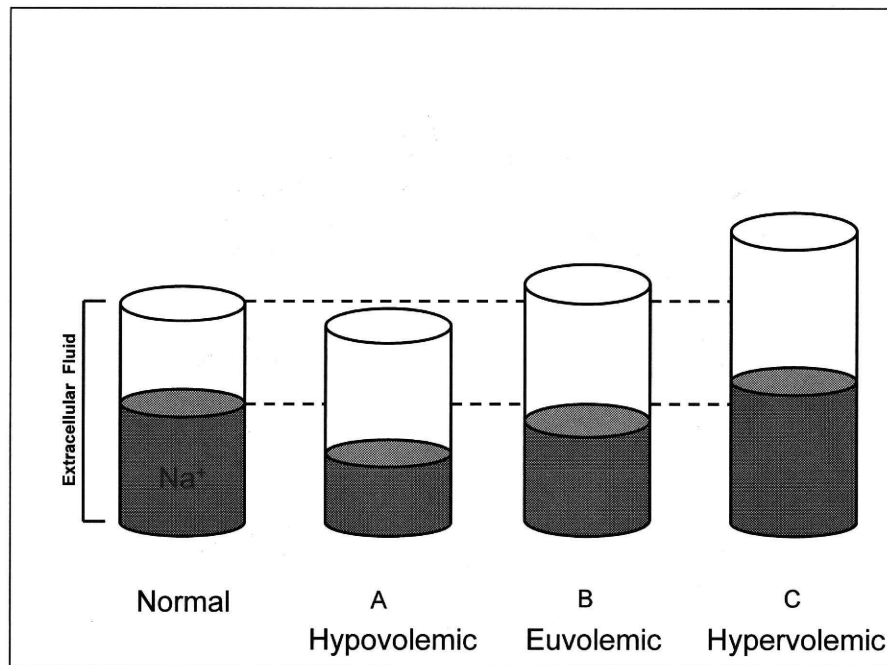


図2 低Na血症の3病型

上流域には浸透圧反応部位が少なくとも2ヵ所存在する。1つはtonicity response enhancer (Ton E) で-570~-560bpに、他は-6.1~-4.3kb内にTon Eとは異なる構造をもつ部位である⁶⁾。

3. 水利尿不全の病態形成

水利尿不全をきたす病態は臨床的には低Na血症として見い出される。低Na血症は体液量の変化から3病型に分けられる(図2)。水利尿不全を基盤とする低Na血症は、体液量の増加を伴う低Na血症(hypervolemic hyponatremia)と、体液量のほぼ正常な低Na血症(euvolemic hyponatremia)である。前者は、うっ血性心不全、非代償期肝硬変、ネフローゼ症候群などの浮腫性疾患にみられるもので、体液調節ホルモンの分泌が不適切に増加する。たとえば肝硬変の非代償期では、動静脈瘻や腹腔内血管の末梢抵抗が減弱して末梢血管が拡張する結果、循環血液が末梢にプールされた状態に陥る。このため動脈系の血液量、とくに圧受容器の感受性に関わる有効循環血液量が減少する。この結果圧受容器の感受性が低下して、求心性抑制経路が解除されてホルモンの分泌亢進を招く。AVP、レニン・アルドステロン系、交感神経系いずれも賦活されて、水やNa

の貯留を引き起こす。

euvolemic hyponatremiaは体液量がやや増加(プラス10%以内)した低Na血症で、AVP不適切分泌症候群(SIADH)、下垂体前葉機能低下症や甲状腺機能低下症などでみられる。いずれの病態でもAVPが不適切に分泌亢進して水利尿不全を起こし、希釈性低Na血症の招来につよく関与している。

腎のAQP2はAVPの分泌亢進に反応して、とくにlong-term調節系が作動する。CCl₄皮下注射により作製した肝硬変モデルラットや冠動脈前下行枝の結紮による心不全モデルラットでは、AVPの分泌過剰にもとづいてAQP2 mRNAやAQP2蛋白の発現が増加する^{7,8)}。この変化は、AVP V₂受容体拮抗薬処置で完全に阻害される。このように、慢性的なAVP分泌過剰の病態ではlong-term調節系が賦活される結果、集合尿細管主細胞内のAQP2蛋白が持続的に増加して水透過性亢進を継続させる状態をつくり出すことになる。

腎内のAQP2はその約3%が尿中に排泄される。この尿中AQP2排泄は抗利尿状態と一致し、健常者でも心不全のような病態でも血漿AVP濃度と正の相関を示す⁹⁾。したがって、尿中AQP2排泄量は種々の病態におけるAVPの分泌動態、水代

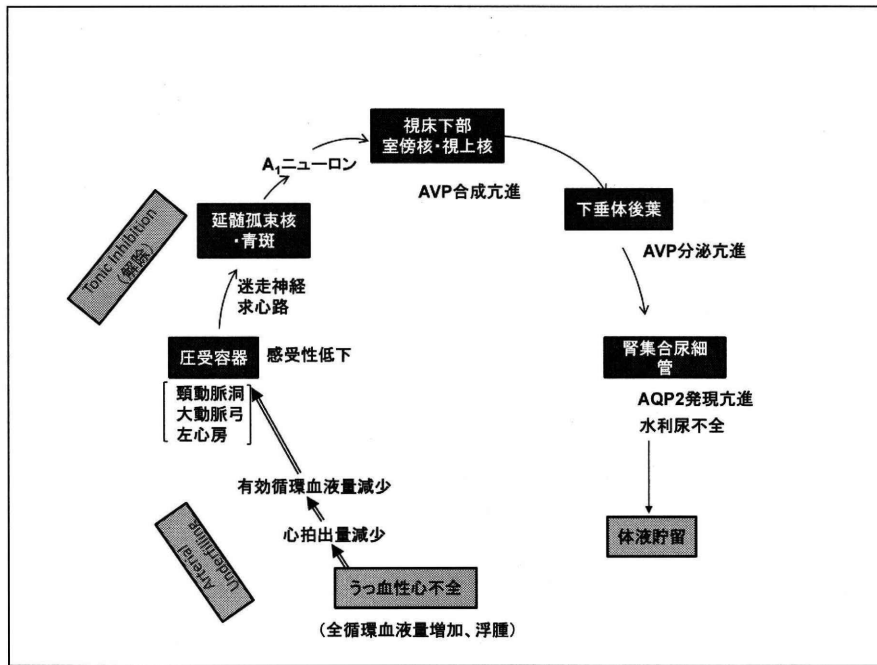


図3 うっ血性心不全における AVP 分泌亢進の機序と体液貯留

謝の異常を示す指標として有用となる。

4. 浮腫性疾患における AVP

ここでは浮腫性疾患の例としてうっ血性心不全について解説する。心拍出量の低下を起点に、圧受容器の感受性が低下して水やNa調節ホルモンの分泌が不適切に増加し、水やNaの貯留をきたす結果低Na血症が招来される。心不全の病態に陥ると、心拍出量の低下によりいわゆる有効循環血液量が減少して圧受容器の感受性が減弱する結果、tonic inhibitionが解除されて非浸透圧性AVP分泌亢進が引き起こされる¹⁰⁾。血漿AVP濃度が増加して、腎集合尿管におけるAQP2発現が亢進して水の再吸収が持続的に増える（図3）。心不全患者では、血漿AVP濃度、尿中AQP2排泄が心不全の重症度に伴って増加する¹¹⁾。

同時にレニン・アルドステロン系や交感神経系も圧受容器の感受性低下により活性化される。交感神経系は近位尿管で、アルドステロンは遠位尿管や皮質部集合尿管でNa再吸収を増加させる。このようにAVP、レニン・アルドステロン系、交感神経系の賦活を通して、水とNa双方が貯留されて体液量の増加につながる。水貯留がNa貯留を上回るため希釈性低Na血症が惹起さ

れる。

うっ血性心不全では、水利尿不全により体液貯留が引き起こされる結果しばしば希釈性低Na血症がみられる。低Na血症の存在は、慢性心不全患者の予後を左右する。Gheorghiadeら¹²⁾は、心不全患者48,612例で低Na血症(<135 mmol/l)が19.7%に認められることを明らかにした。さらに同患者でその後半年間における心不全での再入院、死亡を解析した。血清Na値が135 mmol/l以下の症例では135 mmol/l以上の症例に比べ、心不全での再入院、心疾患死ともに著しく増加した。また、Araoら¹³⁾は心臓再同期療法を施行した心不全患者77例の生命予後について検討した。観察601日におけるイベント発生率は29.7%で、大部分は心不全の再入院であった。血漿AVP値は肺動脈楔入圧と負の相関、血清Na値とも負の相関を示し、非浸透圧性AVP分泌亢進が示唆された。心機能因子を含めたすべての指標の中で、血清Na値のみがイベント発生に関わる独立因子として抽出された。また血清Na値がより低い症例ほど心血管障害による生命予後は悪くなる。心不全において出現した低Na血症が問題なのではなく、低Na血症に絡む循環血液量の増大が心機能のさらなる悪化への悪循環を形成することが重

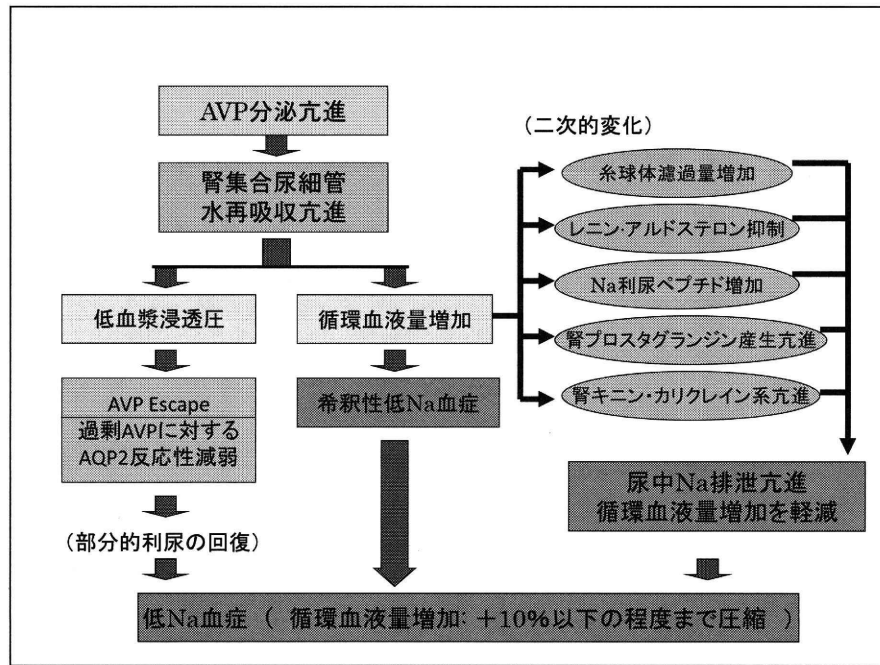


図4 SIADHにおける低Na血症の発生機序

要なのではないか。

うっ血性心不全では水利尿不全と体液貯留の関係から、AVP V_2 受容体拮抗薬による治療がクローズアップされる。1992年 Yamamura ら¹⁴⁾ が OPC-31260 を見い出して後、国内では2種類の非ペプチド性 AVP V_2 受容体拮抗薬が臨床で使用されている^{14, 15)}。本薬は腎集合尿管細胞の V_2 受容体に対して AVP の結合を競合的に阻害し、水の再吸収を抑制して水利尿を惹起する。Udelson¹⁶⁾、Gheorghiade¹⁷⁾、Konstam ら¹⁸⁾ の臨床研究を通して、トルバプタンが心不全患者の水利尿を著しく改善し、速やかでかつ持続的な血清 Na 値の増加をもたらすことが明らかとなった。EVEREST 研究の短期観察では、トルバプタンは呼吸苦、起坐呼吸、易疲労感、浮腫などの臨床徴候の軽減をみとめたが、心疾患死や心不全による再入院などの長期予後には影響しなかった¹⁸⁾。

5. SIADHにおけるAVPの作用

SIADH の臨床像は、身体所見で浮腫や脱水を認めない低 Na 血症、低浸透圧血症である。尿の濃縮力は保持されるため高張尿となる。腎・副腎機能は正常に保たれる。検査成績では、血漿 AVP 値は低浸透圧血症にもかかわらず相対的あるいは

絶対的高値を示す。健常者では血漿浸透圧が 280 mmol/kg 以下になると血漿 AVP 値は感度以下に抑制されるが、SIADH の患者ではこの AVP 分泌は抑制されず不適切分泌亢進が持続する。

SIADH における低 Na 血症の発生機序は図4に示す。分泌亢進した AVP が腎集合尿管細胞で水の再吸収を増加させるため、細胞外液量が増えて病初期は希釈性低 Na 血症をおこす。その後水と Na 代謝いずれも代償機構が働いて最終的には細胞外液量のほぼ正常な低 Na 血症に落ち着く。水代謝機構では、増加した AVP によって腎集合尿管細胞の AQP2 発現が持続的に亢進して水の再吸収を増加させる。このため細胞外液量が増加し希釈される結果低浸透圧血症となる。低浸透圧は AVP により亢進した AQP2 の転写および蛋白発現を部分的に軽減させるため、水の再吸収亢進は病初期に比べて部分的に抑えられる^{19, 20)}。このようにして病初期に増大した細胞外液量は徐々に減少してくるものと考えられる (AVP エスケープ) (図5)。

また Na 代償機構では、循環血液量の増加は二次的に糸球体濾過量の増大、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制、Na 利尿ペプチドの分泌亢進、腎プロスタグランジンの産生や

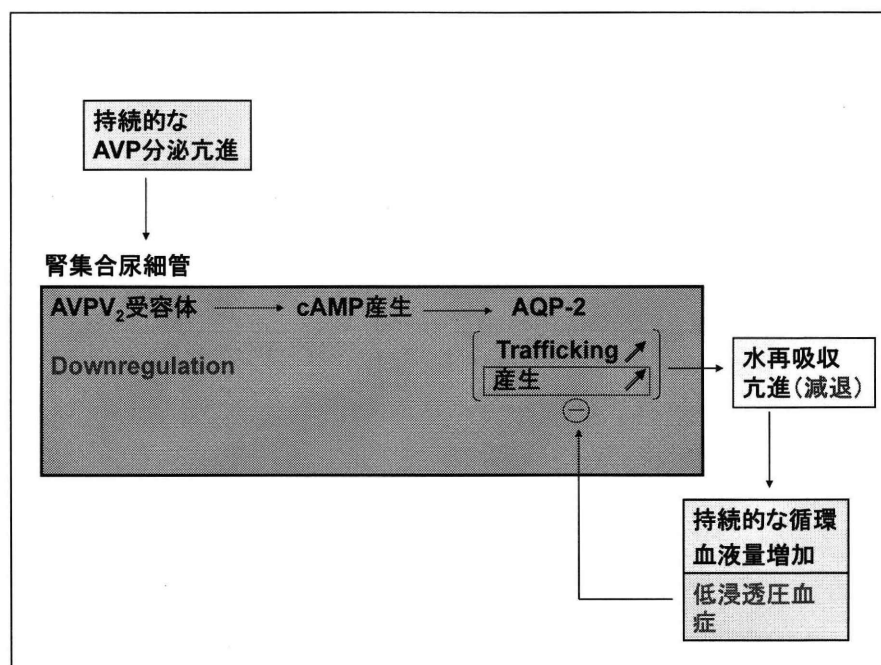


図5 SIADHにおけるAVPエスケープ

キニン・カリクレイン系の亢進を引き起こす。これらの変化はいずれも腎からのNa排泄を増加させるため、Na利尿に伴って循環血液量の増加が軽減される。水・Na代謝系の代償機構により細胞外液量の増加は+10%以内にとどまって euvoletic hyponatremiaの病態ができ上がる。

6. まとめ

持続的にAVPの分泌亢進を招く病態は、水利尿不全から体液貯留を引き起こす。多くの場合AVP分泌は圧受容器を介する非浸透圧性求心性経路を介して刺激される。腎集合尿細管では、持続したAVP分泌亢進に反応してAQP2を介する水の再吸収が増大する。これらのAVP依存性水貯留では、AVP V₂受容体拮抗薬でV₂作用を阻害することにより水利尿を誘発できる。今日わが国ではうっ血性心不全や非代償期肝硬変に対してトルバプタンが臨床応用されその有用性が立証されている。

文献

- 1) Ishikawa S, Schrier RW: Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin 2 in impaired water excretion. Clin Endocrinol(Oxf) 58 : 1-17, 2003.
- 2) Schrier RW, Berl T, Anderson RJ: Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. Am J Physiol 236 : F321-F332, 1979.
- 3) Kannan H, Yagi K: Supraoptic neurosecretory neurons: evidence for the existence of converging inputs both from carotid basoreceptors and osmoreceptors. Brain Res 145 : 385-390, 1978.
- 4) Knepper MA, Rector FC Jr.: Urinary concentration and dilution. In: The Kidney eds. Brenner BM, Rector FC Jr. Saunders, Philadelphia, 1995, pp. 532-570.
- 5) Fushimi K, Uchida S, Hara Y, et al: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. Nature 361 : 549-552, 1993.
- 6) Kasono K, Saito T, Saito T, et al: Hypertonicity regulates the aquaporin-2 promoter independently of arginine vasopressin. Nephrol Dial Transplant 20 : 509-515, 2005.
- 7) Fujita N, Ishikawa S, Sasaki S, et al: Role of water channel AQP-CD in water retention in SIADH and cirrhotic rats. Am J Physiol

- 269 : F926-F931, 1995.
- 8) Xu DL, Martin PY, Ohara M, et al: Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 99 : 1500-1505, 1997.
- 9) Saito T, Ishikawa S, Sasaki S, et al: Urinary excretion of aquaporin-2 in the diagnosis of central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 1823-1827, 1997.
- 10) Schrier RW, Abraham W: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341 : 577-585, 1999.
- 11) Funayama H, Nakamura T, Saito T, et al: Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int* 66 : 1387-1392, 2004.
- 12) Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al: Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 28 : 980-988, 2007.
- 13) Arao K, Fujiwara T, Sakakura K, et al: Hyponatremia as a predictor for worsening heart failure in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Circ J* 77 : 116-122, 2013.
- 14) Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, et al: Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V₂ receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 105 : 787-791, 1992.
- 15) Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, et al: OPC-41061, a highly potent human vasopressin V₂ receptor antagonist: Pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 287 : 860-866, 1998.
- 16) Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al: Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V_{1a} and V₂ vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 104 : 2417-2423, 2001.
- 17) Gheorghiade M, Gattis WA, O' Connor CM, et al: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA* 291 : 1963-1971, 2004.
- 18) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. *JAMA* 297 : 1319-1331, 2007.
- 19) Saito T, Higashiyama M, Nagasaka S, et al: Role of aquaporin-2 gene expression in hyponatremic rats with chronic vasopressin-induced antidiuresis. *Kidney Int* 60 : 1266-1276, 2001.
- 20) Saito T, Saito T, Kasono K, et al: Hypotonicity reduces the activity of murine aquaporin-2 promoter induced by dibutyryl cAMP. *Exp Physiol* 93 : 1147-1156, 2008.