

## 水電解質代謝

飯野 靖彦

### オーバービュー

水電解質研究の1年の進歩を把握するには ASN の演題を見るのが一つの方法であり、もう一つの方法は *Kidney International* や *JASN* の 2006 年発刊号を見ることである(もちろん日本腎臓学会誌も)。そこからわかることは、方向性が2つに分かれていることであり、遺伝子レベルからのアプローチによる進歩と臨床研究からの進歩に大きく分けることができる。本稿ではここ1年のいくつかの研究を紹介したい。

例えば 2006 年の ASN での水電解質の発表演題を選んで見ると、遺伝的クロライド下痢症(*congenital chloride diarrhea*: CLD)は *SLC26A3* の遺伝子異常で起こり、低 CL 性、低 K 性代謝性アルカローシスを生ずる。腎臓での  $\text{Cl}/\text{HCO}_3$  交換輸送も障害し、早期に補充療法を行わないと腎不全になることを *Hihnal* らは報告している。これは遺伝子異常と臨床を結びつけた演題であり、水電解質研究の一つの方向性を示している。

*Kim* らは *SLC12A3* の遺伝子異常が  $\text{NaCl}$  共輸送(NCC)を障害し *Gitelman* 症候群を起こすが、遺伝子の下流の NCC や *trafficking* の異常がより重要であることを示した。この演題は分子レベルでの機能解明の研究となっている。

臨床では ACE 阻害薬の使用で高 K 血症が起こり、特に CKD 患者の 8.5% に高 K 血症を認めている。糖尿病患者も高 K 血症に陥りやすい。サイアザイド利尿薬の併用で高 K 血症の頻度は低下するが、フロセミドではこの効果が認められない。これは2つの演題を要約したものであるが、純粋に臨床的研究であり、最近の CKD 研究と呼応して臨床重視の傾向を認める。

アセトアミノフェンによるアニオンギャップ増加型アシドーシスの報告は、グルタチオン合成障害(1万人に1人のヘテロ)患者で起こることも報告されている。この演題では稀な症例報告で新しい病態を提示している。

### 特に注目されている分野

#### 1. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIADH)

バゾプレッシン(ADH)は下垂体後葉から分泌され、腎集合尿管に作用してアクアポリン(AQP2)の発現を増加させ水透過性亢進をもたらす。バゾプレッシンの異所性分泌は、水の再吸収が増加するため低 Na 血症となり、臨床では SIADH として診断される。NSIADH は *AVR2* 遺伝子異常によって *gain of function* が生じ、ADH の作用が増強されて SIADH と同様の症状が現れる病態である。2005 年の末に *NEJM* に 2 例の小児例の報告があったが(図 1)、2006 年の ASN では成人例での報告がある。これは、SIADH の治療に V2 拮抗薬の *tolvaptan* or *satavaptan* を用いても低 Na 血症が改善しない 74 歳の患者である。V2R 不反応から遺伝子検査を行ったところ、*AVR2* に *R137C* の遺伝子異常が見つかった。この異常は *NEJM* に報告された遺伝子異常と同様であることから、NSIADH と診断している。この家族の検査から、さらに 2 人の男性(ホモ)、4 人の女性(ヘテロ)に同様の遺伝子異常が見つかった。このように、遺伝子異常によって機能が亢進することもあり注目されている。

#### 2. P2Y2-R

P2Y2 受容体は AVP の抗利尿作用と拮抗し、多くの研究発表が ASN で認められる。髄質部 CD に存在する P2Y2-R は AVP に拮抗すると考えられているが、*Kishore* らは P2Y2-R の KO マウスを作製してその変化を調べた。KO マウスでは AVP に対する AQP2 の発現が 1.8 倍に増

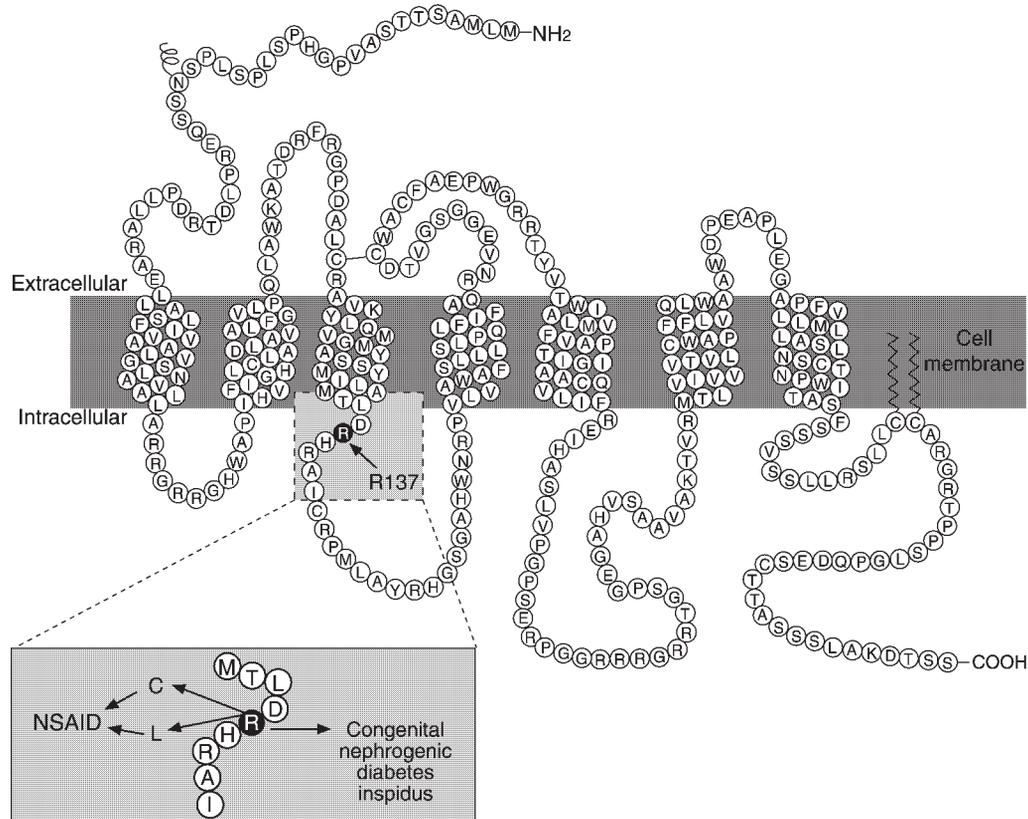


図 1

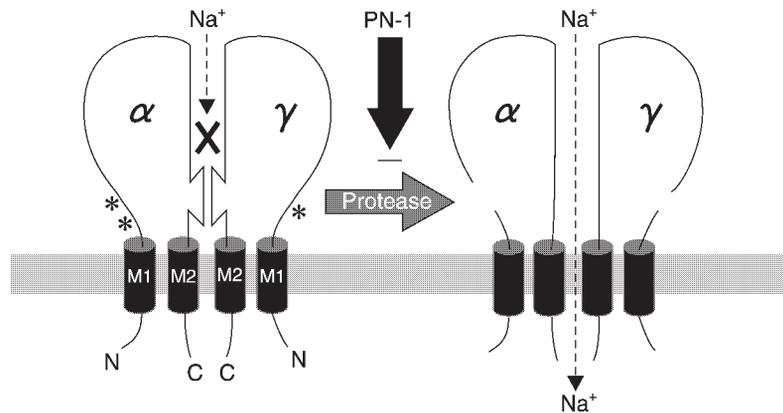


図 2 ENaC is activated by proteolytic cleavage

ENaC is cleaved by furin twice in the  $\alpha$  subunit and once in the  $\gamma$  subunit. The  $\beta$  subunit is not cleaved. ENaC is activated and is probably cleaved by other proteases, such as prostatic, that are inhibited by protease nexin-1 (PN-1).

加していることから、P2Y2-Rの存在しない状態ではAVP作用が増強し、P2Y2-RのsignalingがmCDにおいて拮抗することが明らかになった。さらにJudgeらは、P2Y2-R欠損がリチウムによる尿崩症を抑制することを示した。

### 3. 酸塩基平衡障害(acid-base disturbance)

Adrogeらは、NEJMに2回連載で酸塩基平衡障害の治療法について詳細に記述している。重曹の過剰投与の危険性なども含め、臨床重要なことをエビデンスに基づいて解説している。酸塩基平衡はわが国ではあまり臨床重

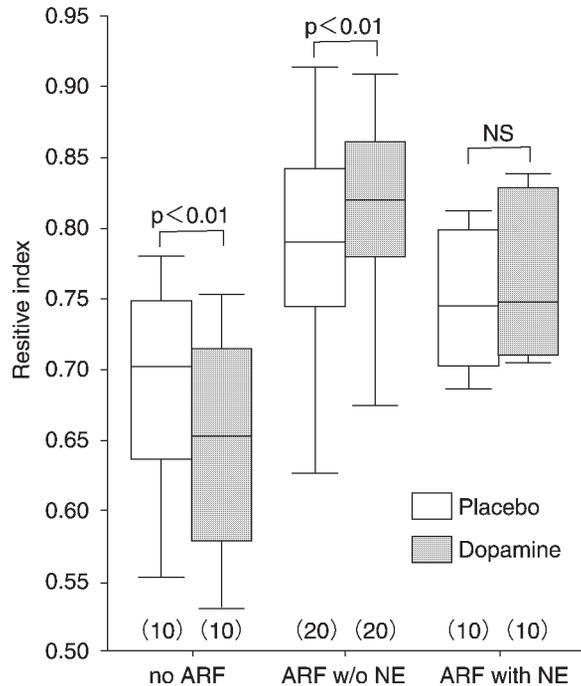


図3 Effect of dopamine on RI values in patients with and without norepinephrine (NE) infusion

要視されていないが、欧米では基本として多くの研究があり、論文数、演題数も多くなっている。

#### 4. フロセミドの尿酸性化は connecting tubule である

フロセミドは太いヘンレ上行脚に作用してNKC共輸送体を抑制し、遠位ネフロンへのNa負荷を増加させる。このNa負荷によって尿酸性化が起こる場所が不明であったが、「Kidney International」に発表されたKovacikovaらによる論文では、CCDやMCDのEnaCは必要ではなく、CNTのENaCが必須であり、その結果、H-ATPaseによるHイオン分泌が生ずることを証明した。

#### 5. ENaCの活性化

上皮性Naチャンネル(ENaC)は尿中Na排泄と細胞外液調節、血圧調節に重要な働きをしており、構造は $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つのサブユニットから構成されている。図2のように、このチャンネルが開くにはfurinやprostasinなどのproteaseが必要であるが、prostasinを分解するnexin-1によってこのENaC機能は障害されることを、Wakidaraは「Kidney International」に報告している。

#### 6. 急性肺障害(acute lung injury)に対する輸液

NEJMにacute lung injuryに対して水を絞ったほうがいいのか、与えて循環を改善したほうがいいのかを2群に分けて行った研究を紹介している。死亡率では有意差がなかったが、呼吸器の離脱などで水を絞ったほうがよい結果が出ている。この論文などはエビデンスに基づいた治療に役立つものである。

#### 7. 急性腎不全に対する少量ドーパミン投与の無効性

かつては少量のドーパミンは腎動脈を拡張して腎血流量を増加させ、腎保護作用に働くと推奨されていたが、「Kidney International」で紹介されたLauschkeの論文では、少量ドーパミン投与が腎血流量を低下させることを示し、重症急性腎不全患者では用いるべきではないと結論している。図3に示したように、ノルエピネフリン投与の有無にかかわらず、ドーパミン投与群の危険率は高くなっている。

### おわりに

いろいろな水電解質・酸塩基平衡に関する論文や演題が2006年に出ているが、やはり、水電解質は腎臓病の基本のひとつであり、いつになっても興味がわく分野である。