

総 説

水代謝とバゾプレッシン

住吉クリニック病院名誉院長
清湘会 菊川橋クリニック名誉院長
清水 倉 一

はじめに

今回、自分の研究について、一つのテーマを中心に、思い出などを交えて、総説的な話をする機会を与えていただいた。そこで表題をめぐり、ささやかながら続けてきた研究を振り返り、その一部を自己流に紹介させていただくこととした。また、極めて個人的なものであるが、その楽しみ、喜び、驚きなどについても、あえて触れてみたい。

研究のスタート

私は学生時代、吉利 和先生の講義が気に入って、1962年、吉利先生が教授になられた年に東京大学第1内科に入局した。幸いなことに腎グループに配属され、越川昭三先生の指導を受けることになった。

当時はマイクロパンクチャー法などにより、ネフロン各部の機能が解明され、尿濃縮に関するカウンターカレント理論が注目を集めていたときで、Fiske Osmometerが日本に初めて入り、浸透圧が実質的に測定可能となった年でもあった。

この状況のもと、最初の研究では、正常者ならびに各種疾患(腎、心、肝、副腎など)に水負荷試験を行い、血液、尿浸透圧を測定した。その結果、各疾患や病期に特徴的な水排泄障害のパターンを明らかにし得た。越川先生は浸透圧調節系のsimulationを行い、analog computerを用いて、この系や水排泄パターンの解析を試みた。私は先生の指導のもと、この成績を博士論文¹⁾にまとめ、日本臨床代謝学会総会²⁾ならびに国際ME学会(1965年)で発表した(ちなみに自動制御理論は生体調節系の理解に有力であった)。

ところで、いざ水排泄障害や電解質異常の機序に関して、尿浸透圧のデータなどから最終的結論を導こうとすると、仮定を入れ、まわりくどい表現を用いる必要が多かった。なぜか。それは当時、バゾプレッシン(ADH; AVP)が測定できなかったからである。ホルモン測定なしの水代謝研究は何とももどかしく、まさに隔靴搔痒の感があった。

後年、まことに有難いことに、吉利教授のお世話により、International Fellowshipを与えられた。留学先は自由であった。このとき、最新のマイクロテクニックを学べる施設も選べたが、上記の理由から、Dr. Leonard Shareの研究室を選んだ。そこは当時、ADHをbioassayではあるが、測定し、信頼される研究を発表している数少ない施設の一つであった。

アンジオテンシン II

留学先では、トピックでもあったアンジオテンシン II (A II) の中枢作用、特に ADH 分泌刺激作用について研究を行った。

この作用を最初に指摘したのは Andersson らで、ヤギの脳室内に微量の A II を注入し、1) 抗利尿、2) 口渇、3) Na 利尿を認めた。この抗利尿は ADH 分泌によると推測されたが、ADH は測定されていなかった。

このテーマに関して、われわれは水分投与後のイヌの静脈³⁾や頸動脈に A II を注入したが、どうしても ADH 分泌増加は検出できなかった。しかし、高張食塩水の静注と同時に A II を頸動脈に注入すると、血漿 ADH の上昇率が高張食塩水単独の場合より大きく増加した (Fig. 1)⁴⁾。すなわち、A II 自体には ADH 分泌を刺激する作用はないが、浸透圧刺激による ADH 分泌を促進させることがわかった。

この結論は、その後、ヒトを含む *in vivo* ならびに視床下部下垂体系の *in vitro* の研究の多くで追認された(また A II 作用に脳内 PGE₂ の関与も示唆された)⁵⁾。

では、この現象の生理的意義は何か。いま、もし脱水に伴うレニン・アンジオテンシン系の活性増加が ADH 分泌を促進するとしよう。それは浸透圧調節系の反応をより鋭敏とし (positive feedforward system として)、脱水に対する生体防御機構(尿濃縮)を強めることになる(A II の口渇刺激作用も合目的性をもつ)。一方、病態生理的には、浮腫性疾患における ADH 分泌亢進の機序の一部にこれが関与している可能性も出てくる。はたして生体に renin-angiotensin-vasopressin system が存在するの否か。さらに今後の研究が必要である⁶⁾。(なお、以上の成績は帰国後、日本内分泌学会東部会シンポジウム(1974年)でも発表させていただいた。)

ところで、最近の報告によると、腎集合管には A II レセプターが存在し、A II は ADH のもつ集合管の尿素透過性亢進作用をさらに増強させ、尿濃縮を促進させる。しかし、A II 単独ではこの作用はみられない⁷⁾。面白いではないか、ADH 分泌に対する A II の作用とよく類似している。また集合管には、ADH/A II に共通の unique receptor が存在するという⁸⁾。

かくて A II は、一定の条件下で ADH の分泌も作用も増強する。PGE₂ は脳内では ADH 分泌を促進し、腎では抗 ADH 作用を示す。ANP は ADH の分泌も作用も抑制する。

Dr. Leonard Share

留学時、Dr. Share は Department of Physiology and Biophysics, University of Tennessee Medical Unit の chairman として着任してきたところで、研究室も充実していた。

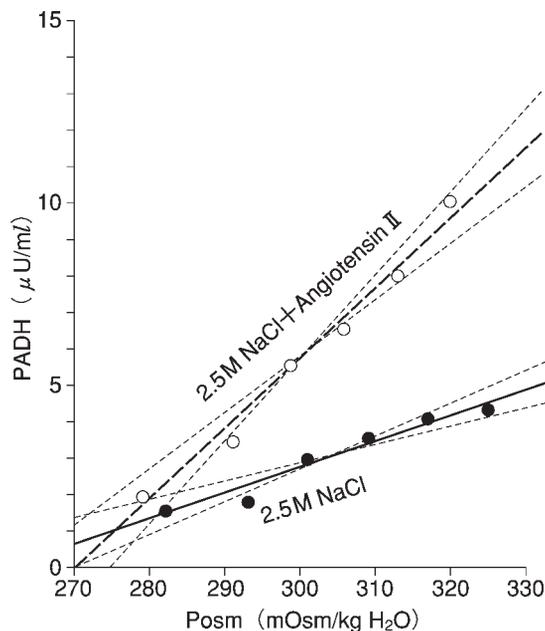


Fig. 1. Effect of iv infusion of 2.5 M NaCl alone and with intracarotid infusion of angiotensin II on plasma ADH concentration (P_{ADH}).

Each point represents the mean of the plasma ADH concentrations in each group of experiments plotted against the mean of their plasma osmolalities. The average linear regressions were drawn for the control group (solid line) and angiotensin group (dotted heavy line). 95% confidence limits on the two average slopes are shown by the dotted lighter lines. (文献 4 より引用)



Fig. 2. Dr. Leonard Share と筆者

彼のところには1年の予定が、結局3年間滞在させてもらった。この間、ADH測定もbioassayからradioimmunoassay (RIA)に移行し、両者を学び得たのは幸運であった。はじめはDr. Share, Shimizuと呼び合っていたが、いつの頃から、もうfriendだ、Leonardと呼べ、お前を何と呼んだらいいか、Kurasanと呼ぶと言ってくれた(どうやらShimizuと発音するのが難しいらしかった)(Fig. 2)。

私の後、同僚の1人をはじめ、日本人が続々と留学した。総勢10人以上になるのではないか。特に東北大学内科の先生方が多く、この間、東京大学の老人科の先生も留学している。

後年、Dr. Shareは日米バゾプレッシンセミナーや国際バゾプレッシン会議の会長を務め、たびたび来日し、日本腎臓学会、日本内分泌学会総会でも講演しており、日本のADH研究に貢献したところ大である。

プロスタグランディン

1. 水排泄

留学前、吉利教授から、当時非常に貴重であった PGE_1 、 PGA_1 の少量を渡され、腎作用を検討するよう指示を受けた。

その時点で、toad bladderや単離ウサギ集合管で、 PGE_1 の抗ADH作用が証明されていた。そこで研究目的を、“では一体、*in vivo*の腎ではどうか”においた。方法としては、ヒトに近いイヌを選び、 PGE_1 をその1側腎動脈へ注入した。すると、注入側腎の尿量が増加し、尿浸透圧がどんどん低下していき、驚いたことに、数10分後には低張性(200 mOsm/kg H_2O 以下)となった。このとき腎髄質の浸透圧も著減し、Naと尿素のwash-outが生じていた。しかもこの変化は、Na排泄増加がなくとも発生した。すなわち、 PGE_1 の抗ADH作用が*in vivo*で初めて明確に証明されたわけである。

かくてADH存在下(他側は濃縮尿のまま)でも、尿細管機能の変化で尿希釈が生じること、かくのごとくして、これのある種の感動をもって体験した。同時にPGの生理的役割を強く予感させられた。この成績は日本の欧文誌⁹⁾に発表した⁹⁾が、海外から驚くほどの別冊請求があった。(この成績の一部は、日腎総会シンポジウムでも発表させていただいた¹⁰⁾。)

ちなみに、PG誘導体を利尿薬として開発する試みもあったようであるが実現しなかった。一方、ループ利尿薬作用の一部にPGが介在していることが判明している。また最近、 PGE_2 の抗ADH作用の新たな機序として、 PGE_2 はアクアポリン2の細胞膜から細胞質内への移動を促進するとの報告がある。

2. ナトリウム排泄

PGのbioassayも思い出に強く残っている。Working hypothesisは次のごとし。“もしPGEのNa排泄作用が生理的な体液量調節に関与するならば、体液量増加によって、腎PGE産生は増加する”。これを是非確かめたくて、イヌに等張食塩液の負荷を行った。すると、腎静脈血ならびに腎髄質組織のPGE濃度が数倍に増加することが判明し、上記仮説を肯定し得た¹¹⁾。

Bioassayの良否は抽出にかかっている。PG抽出と分別は、ステップを踏み厳密に行った。結果的には、後年のRIA値と矛盾しない値であった¹²⁾。

3. 尿濃縮

生理的な尿濃縮にPGは関与するのであろうか。このテーマに関して、帰国後、正常者のovernight水制限を行い、経時的にADH、PGE₂を今度はRIAで測定した。その結果、水制限中に、①血漿ADH増加、②腎PGE₂合成の低下による腎ADH反応性の増加、以上の2つが生じ、これによって尿濃縮が完成することがわかった。この際、カプトプリルなどで(キニン増加を介して)、PGE₂産生増加を起こさせると尿濃縮は進行しない。反対にインドメサシンなどでPGE₂合成を阻害すると、血漿ADHレベルが低いうちから最大濃縮が生じた。すなわち、日常の夜間尿量減少にも、circulating hormoneであるADHと腎のlocal hormoneであるPGが関与しているのである。さらにいくつかの疾患や状況(低K血症、高Ca血症、閉塞性尿路疾患、その他)の尿濃縮障害に腎PG合成亢進の関与が容易に示唆された¹³⁻¹⁵⁾。

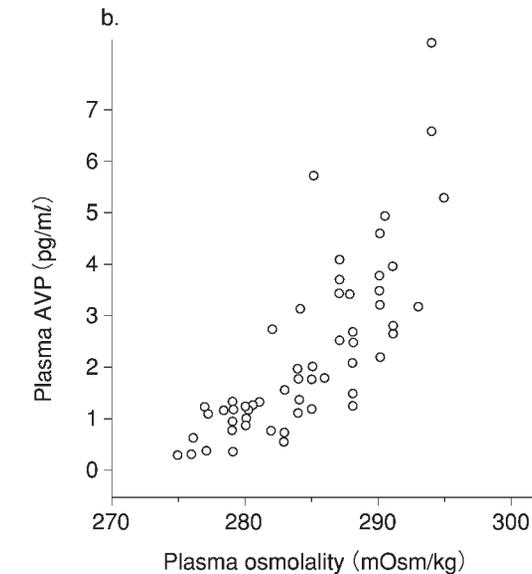
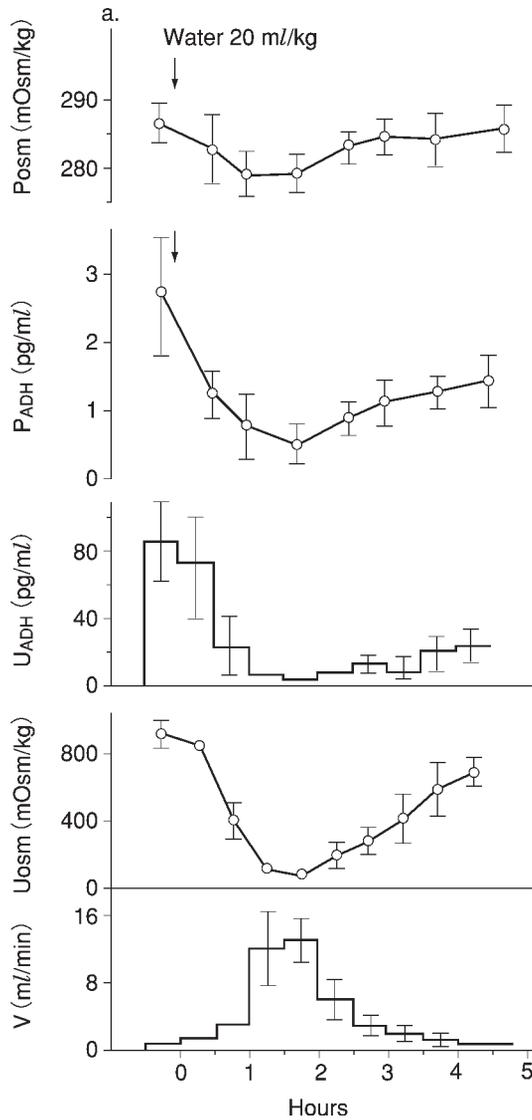
4. 腎不全

慢性腎不全の尿中のPGE₂を測定し、またその産生阻止の影響をみた結果、ネフロン減少時にも腎PGE₂産生はよく保たれており(ネフロン当たり増加)、これが水・Na排泄を維持する機序に強く関与していることが明らかになった^{15,16)}。NSAIDの不適切投与がしばしば重篤な乏尿をきたすのもうなずける。ではACE阻害薬は、この条件下でPG産生を促進するのか。それは、この面から、腎にどのような影響を及ぼすのであろうか。今後の検討が必要と思われる。(以上の成績は、日腎学会、日医会、琵琶湖カンファレンスにて発表の機会をを与えていただいた¹³⁻¹⁶⁾。)

ADH 測定

帰国後、ADHのRIAとbioassayの両法を行えるようset upした。抗原のヨード化や抗体作りも行った。そして、念願であった血中・尿中ADHを測定した。その結果、各種の水排泄障害や低Na血症にADH分泌異常(血漿浸透圧が低下しても、ADH分泌が十分に抑制されないことなど)の関与が判明した¹⁷⁻¹⁹⁾。この頃、検査施設ではADHは測定されておらず、関連病院のサンプルの測定もさせていただいた²⁰⁾。

Fig. 3¹⁷⁾は、正常者に水負荷をしたときの浸透圧調節系の反応である。これを発表した翌年、MAXWELL & KLEEMAN'S Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolismでも知られているUCLAのProf. CR Kleemanが第20回日本医学会総会(1979年、東京)のguest speakerとして、水代謝に関して講演を行った。そのなかで、血漿浸透圧-ADH-水排泄の相関についてスライドで説明をするとき、嬉しいことに、Fig. 3を使ってくれた。全く予期せぬ出来事であり、驚き、少々興奮させられた。質疑のとき一言謝辞を述べたうえで、SIADHの患者はhyponatremia and hypervolemiaにもかかわらず、なぜ飲水するのか、質問した。今日、これについて明確に答えられる人がいるだろうか。



◀Fig. 3.

a. The effect of water load (20 ml/kg body weight) on plasma osmolality (Posm), plasma AVP concentration (P_{ADH}), urinary AVP concentration (U_{ADH}), urinary osmolality (Uosm) and urinary volume (V) in five normal subjects.

All values are mean \pm SD.

b. The relationship of plasma AVP concentration to plasma osmolality in normal subjects.

(文献 17 より引用)

Table 1. ADH の分泌(A), 作用(B)に与えるホルモンの影響

A. ADH secretion	
↑ Angiotensin II	↓ Glucocorticoids
Prostaglandin E ₂	ANP
	Noradrenalins
	(α_2 , β agonist)
	Opiates and Enkephalins
B. ADH action	
↑ Glucocorticoids	↓ Prostaglandin E ₂
Angiotensin II	ANP
Aldosterone	Kinin
Thromboxan A	Noradrenalin
PTH	Somatostatin

↑ : 促進, ↓ : 抑制

本原稿を書き終えた後、日本医学会総会誌²¹⁾を調べることができた。すると、Fig. 3が “These beautiful studies ...” の説明とともに紹介され、質疑も記載されていた。

水分ホメオスターシスは、多数のホルモンの相互作用のもとに調節されている。いま、ADHの分泌や作用を修飾するホルモンの一部をあげただけでも、Table 1のようになる。近年、水代謝の研究(そして臨床)が長足の進歩をとげた要因の一つとして、これらホルモンの測定が可能になったことが指摘されよう。

多数のホルモンのなかにおけるADHの役割であるが、ADHは体液浸透圧の微小変化がフィードバックされ、その分泌量が調節される唯一のホルモンであり、それによって集合管水透過性が規定されるという特質において、浸透圧調節を制御する根幹的ホルモンと言える。

副腎不全

水負荷でわかるのだが¹⁾、最も高度の水排泄障害を示すのは、実は、心、肝、腎疾患ではなく副腎不全である。最も高度の低 Na 血症を呈するのは下垂体前葉不全である。

副腎不全患者の水排泄障害とグルココルチコイド(GC)の急性投与での改善は、古くから Oleesky 試験として知られていた。しかし、その機序は明確ではなく、ADH 分泌異常(亢進)と腎集合管自体の水透過性亢進の対立する 2 説があり、論争が続いていた。

そこで、留学前、副腎摘出ラットに急性の脳下垂体摘出を加えてみた。すると尿量が増加し、3 時間でピークに達し、尿浸透圧は 100 mOsm/kgH₂O 近くまで減少した。すなわち、ADH 分泌異常が主因と考えられた。そこで、¹⁴C-イヌリンクリアランス、腎髄質組織浸透圧などの所見を加え、第 45 回日本生理学会総会(1968 年、熊本)で発表した。(組織浸透圧測定法は、東京大学薬理 酒井文徳教授の研究室で教えを受けた。この際、マイクロバンクチャーの真似事までさせていただいた。大変有難かった。)

同時期にこの成績を国際内分泌学会にも出題したが、これは reject されてしまった。数年後、先天性尿崩症ラットの副腎摘出を行った論文(Green ら、1970 年、JCI)が発表されて、何だ、同じ idea ではないかと残念に思った。

こんな経緯もあり、ADH の RIA が可能になった後、いち早く ACTH 単独欠損症²²⁾、原発性副腎機能低下症²³⁾について、ADH 測定を行った。その結果は、副腎不全では血漿 ADH 濃度は水負荷してもほとんど低下しない。尿量も増えない。しかし、GC を与えておくと血中・尿中 ADH が低下し、水利尿が生じ、血清 Na 濃度が正常化することがわかった。

副腎摘出ラットの研究も行い、血漿の浸透圧と ADH 濃度との相関において、浸透圧閾値低下と勾配減少を認めたが^{18,24)}、怠慢のうえ他の仕事に追われ、英文にまとめられなかったのは残念である。

では、なぜ GC 欠乏で ADH 分泌不全が生ずるのであろうか。これには GC の中枢と末梢の両作用が考えられる。前者として、視束上核や旁室核の大型の ADH 産生ニューロンには GC レセプターがあり、また ADH 遺伝子の上流には GC sensitive な部分があるという。このニューロンの cell culture では、GC receptor antagonist の投与により、ADH mRNA が増加する。しかしラットの副腎摘出では、CRH 分泌ニューロンと異なり、この所見は認められていない。今後の発展が楽しみである。

DDAVP(V₂ receptor agonist)

留学から帰った翌年(1974 年)、1 人の中枢性尿崩症患者が入院した。外国勤務からの帰国者で、当時デンマーク、スイスなどで承認されたばかりの新薬 DDAVP(Minirin, Ferring AB, Sweden)の投与を受けていた。

私は、Ferring 社から DDAVP(1-deamino-8-D-arginine vasopressin)の提供を受け、順次、尿崩症に投与した。そして、すべての患者から調子が良いと喜ばれ、その有用性を直感した。1976 年、5 人の患者について最長 21 カ月に及ぶ治療効果を発表し、これが日本での最初の症例検討となった²⁵⁾。翌年、DDAVP 研究会が結成され、有用性が確認された結果²⁶⁾、1978 年、Desmopressin 点鼻液は中枢性尿崩症治療薬として輸入承認を受けるに至った。

研究面では、鋭敏な DDAVP の RIA が完成し、諸外国に先がけて、血中・尿中 DDAVP を測定し得た(このデータの一部は今も添付文書に記載されている)。この際、手持ちの ADH 抗体の一つ(帰国時の Dr. Share の

Table 2. AVP concentrations in tissue and plasma under the three experimental conditions (mean±SE)

Condition	Tissue AVP (pg/g wet weight)			Plasma AVP (pg/ml)
	Papilla	Medulla	Cortex	
Dehydration, 36 hr (n=18)	164.3±13.0	93.8±8.4	28.9±3.9	11.7±1.0
Normal hydration (n=8)	73.3±9.1	41.6±8.6	30.2±4.4	2.7±0.34
Water diuresis (n=8)	9.9±3.1	17.2±3.3	12.5±2.7	<0.5

(文献 33 より引用)

gift)がDDAVPと100% cross-reactしてくれたのは幸運であった。

DDAVP測定の結果、DDAVPの抗利尿作用はその血漿レベルに依存すること、その特徴である作用時間延長は、血中消失の遅延に基因し、これは肝、腎での不活性化遅延によることが初めて明確となった。

この成績は、モントリオールの第7回国際腎臓学会(1978年)で口演し、日光でのUS-Japan Joint Seminar of Vasopressin(1979年)(organizer, USA: L. Share, 日本: 吉田 尚)にて発表した^{27,28)}。このセミナーでは、Sawyer, Dausa, Schrier, Sladekなどの研究者が発表し、私もShare夫妻と再会できて、印象に残る有意義な会合であった。

後年、Pittsburgh大学のProf. AG Robinsonは、私への手紙で、先の論文²⁷⁾を“the best study on the pharmacology of DDAVP in humans”と評し、彼の論文(Editorial)²⁹⁾で引用し、知らぬ人達に紹介したいと記して下さった。有難いことであった。

振り返って、治療では、患者の喜びを自分の喜びとした。30年近く投与し、ともに歳を重ねた患者もいる。不幸にして肝硬変を併発し、尿崩症ながら腹水を呈し、そして剖検へと貴重な臨床経験を与えてくれた患者もいる³⁰⁾。

現在、外国では尿崩症にDDAVPの静注剤、経口剤も承認されている。最近、日本でも夜尿症に適応が拡大された。

ちなみに、ADHとDDAVPが分別測定可能となったことから、血中ADHが視床下部へフィードバックされ、直接的にADH分泌に影響を与えるか否かについて検討したことがある³¹⁾。Selective V₂ agonist, DDAVPはイヌにおいてADH分泌に影響を与えなかった。

腎組織 ADH

血中、尿中ADHが測れた段階で、どうしても腎組織のADHを測定してみたくなった。はたして証明できるのか、どの程度の濃度なのか。水負荷でどう変化するのか、もちろん参考文献はなかった。

この研究はラットを用いて行った。しかし、この測定は当初考えていたほど簡単ではなかった。まず、組織ADH抽出法に試行を繰り返した。また腎はADH代謝物などを多く含むため、RIAで測定される物質がADHであるとの同定が必要となる。最終的にはimmunoreactive ADHのゲル濾過パターンやRIAとbioassayの比較がこの同定に役立った。

結果はTable 2³³⁾に示すごとくで、ADHは髄質に多く、組織濃度は血漿濃度の数10倍に達した。この組織濃度の上昇はADHレセプターとの結合を介する。レセプターと結合せず、生物学的活性もない¹²⁵I-AVPを投与しても髄質/血漿比は上昇しない。一方、腎で不活化を受けないDDAVP投与後の髄質/血漿比は著しい高値を示した。

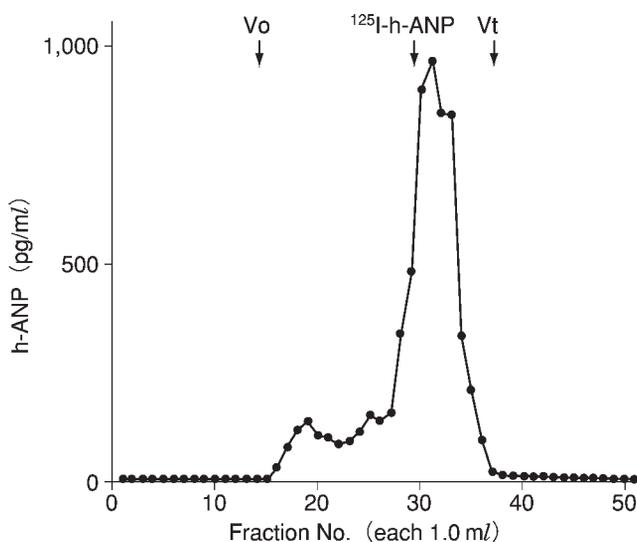


Fig. 4. Immunoreactive α -h ANP concentration in Sephadex G50 eluates of tumor tissue extract.

(文献 34 より引用)

なお、肝組織からも比較的高濃度の ADH が証明された (unpublished data)。肝には V_{1a} レセプターがある。また、イヌでも類似の所見が得られた。

この成績は日本内分泌学会シンポジウム³²⁾で発表後、アテネの第 8 回国際腎臓学会 (1981 年) で発表した。発表直後、通路側にいた外国人が非常にすばらしい発表だったと話しかけてくれた。嬉しかった。アテネは暑く、学兄数人と木蔭で飲んだビールがうまかった。その後、これは KI に発表した³³⁾。

ANP 産生腫瘍

SIADH では ANP (atrial natriuretic peptide) の血漿濃度が高値を示すことがあり、この高値は、従来、体液量増加が心房での ANP 分泌を刺激するためと解釈されていた。しかし、私は、症例によっては、腫瘍が ADH のみならず、同じペプチドである ANP を産生する可能性を予測していた。

1989 年、われわれは SIADH を呈する肺小細胞癌で血中 ADH (21.5 pg/ml) と ANP (293 pg/ml) が高値の症例を経験した。そこで剖検時の腫瘍組織を検索し、その抽出物より高濃度の ANP (7,288 pg/g wet weight) と AVP (299 pg/gww) を検出した。ゲル濾過分析でも、これらは h-ANP (Fig. 4)³⁴⁾ ならびに AVP と一致した。予想していたこととは言え、あまりの適中に、喜ぶ前にびっくりし、本当かと疑った。

かくて、本例は、ANP の産生と血中への放出を証明しえた ANP 産生腫瘍の最初の症例報告となった³⁴⁾。幸運にも、生涯で一度は初の症例をといての願いは、辛くも叶えられた。

その後、今日まで類似の症例や肺小細胞癌培養株からの ANP mRNA の証明などが相次いで報告されている。

ところで SIADH 症例としては、本例と同様、ANP と ADH の同時産生が多く、低 Na 血症の発生には、ADH による水貯留に、ANP による Na 排泄も関与している可能性が大きい。一方、ANP 産生だけで低 Na 血症をきたす症例もあるかもしれない。あるとすれば、これは Na 欠乏に基づくもので、SIADH とは病態も治療法も異なることになる。

ちなみに cerebral salt wasting では ANP または BNP の産生増加により、同様の低 Na 血症を呈するとの説もある。

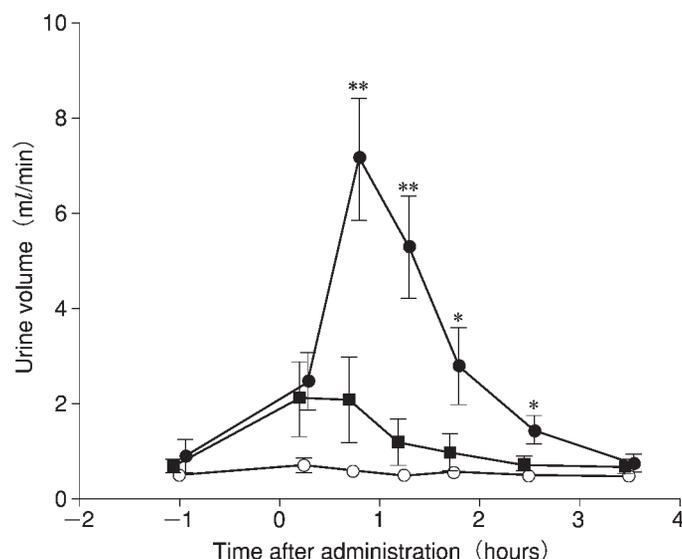


Fig. 5. Effect of OPC 31260 on urine volume.

The drug was injected at time zero. Symbols are : (○) control group, (■) low dose group with 0.1 mg/kg of OPC-31260, (●) high dose group with 1.0 mg/kg of OPC-31260.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with control group. Bars indicate mean \pm SEM, $n = 5$. (文献 35 より引用)

V₂ antagonist (OPC-31260)

現在、最も求められている薬剤の一つにバズプレッシンの V₂ receptor antagonist がある。もし開発されれば、これは水利尿薬(aquaretic)として、SIADH や浮腫疾患など、低 Na 血症の治療に極めて有用な薬剤となろう。

V₂ antagonist に関しては、ADH アナログが 20 年も前から研究されてきた。しかし、動物では水利尿をきたしても、ヒトでは V₂ agonist としての作用が発現してしまい、水利尿としてはついに完成されなかった。

近年、それらに代わり、非ペプチド系の V₂ antagonist が日本、欧米各国で競って開発されつつある。私はその一つ、OPC-31260 についてその作用を検討する機会を得た。

すなわち、正常者に水制限下にこれを投与すると、用量依存的な水利尿作用を認めた。高用量では尿量は 8 倍に増加し (Fig. 5)³⁵⁾、尿浸透圧は 900 から 100 mOsm/kg H₂O へと低下した。このとき、30 分毎の採尿で尿コップに尿があふれた。まさに 1 L の水負荷試験を想起させる水利尿であった。Na 排泄は不変で、尿量増加はすべて自由水増加による。この結果、期待通り血清 Na 濃度は上昇した。

この成績は、第 67 回日本内分泌学会(1994 年)臨床・ワークショップで発表後、KI に発表した³⁵⁾。

ちなみに、本剤に関しては、SIADH を対象に臨床治験が行われ、有用性が確認された³⁶⁾。われわれの SIADH の 1 例は本剤投与の最初の症例であったが、水利尿と血清 Na 濃度上昇が明瞭であった³⁷⁾。

ところで、浮腫性疾患では血漿 ADH は高く、しばしば低 Na 血症を示す。そこでループ利尿薬と V₂ antagonist の併用は、前者単独よりも優れた臨床効果をもたらす可能性がある。ただし、併用するとループ利尿薬はヘンレ係蹄上行脚での NaCl 再吸収を阻止するため、自由水産生が低下し、V₂ antagonist の作用が阻害される可能性がある。

そこで、次に OPC-31260 とフロセミドの併用効果を正常者で検討した。その結果、フロセミドの Na 利尿作

用と OPC-31260 の水排泄作用の相加効果が得られ、併用群では血清 Na 濃度が有意に上昇した。すなわち、併用の臨床的有用性が示唆された。また相加作用の機序として、フロセミドを併用すると、自由水産生は確かに減少するが、その分、集合管での水の back diffusion が減少することが明らかとなった³⁸⁾。

V₂ antagonist に関しては、現在 USA で心不全を対象に、長期予後の検討を含めた治験が行われていると聞く。また、その短期投与が心不全や肝硬変などの低 Na 血症の改善に有効であったとの報告もみられる。

今後、V₂ antagonist の有用性が確認され、薬剤として承認されることが待たれる。

E-CH₂O

Solute-free water clearance(CH₂O)に慣れていたためか、electrolyte-free water clearance(E-CH₂O)が使われ始めたとき戸惑いがあった。しかし、E-CH₂O が理論的に正しいことは確かである。

ここで問題は、両者で水バランスの評価にどのような違いが生ずるのかである。しかし、これに答える系統立った研究が見当たらなかった。そこで検討結果にいくつかの個人的見解を加えて、これを Nephron³⁹⁾ に報告した。

結論として、E-CH₂Oは CH₂Oより 1 ml/min 程度高く出る。この差は大きい。CH₂Oでは Uosm < 300 mOsm/kgH₂O で自由水が排泄されるが、E-CH₂Oでは正常者の場合、500 mOsm/kgH₂O 以下となれば、すでに自由水が排泄される。

不易流行ではないが、この辺はトピックとは無縁の分野であるが、臨床的には重要である。例えば、CH₂Oの概念に従えば、SIADH に等張食塩液の投与は、正しい治療とは言えない。さて、E-CH₂Oに基づけばどういう結論になると思われるか。

Kaffein-freier Kaffee なる語がある。Electrolyte-free water は無電解質水とでも訳されるのであろうか。周知のように、従来の free water(自由水)は solute-free water の略で、溶質を含まぬ純水を意味している。

おわりに

長年にわたり、内科、腎、内分泌の診療と平行して、研究的仕事も続けてこられたのは誠に幸せであった。色々と支え、助けてくださった恩師、先輩、共同研究者など、数え切れぬほど多くの方々に心から感謝の気持を伝えたい。もし、これらの研究結果が、ほんのわずかでも人の役に立つのであれば、幸いこれに過ぎることはない。

本文は、学術論文ではないので、くだけた感覚的表現も使わせていただいた。バゾプレッシンは AVP と略するのが一般的であるが、あえて ADH を用いた。また、便宜上、文献は自分に関連したものに絞り、文献的考察は各論文にゆだねた。

言うまでもなく、水電解質代謝は主に腎と内分泌に跨る分野であり、臨床面からみても、症例の病態把握には両知識が不可欠である。長年かかわってきた「臨床体液研究会」の症例検討でも同じことを痛感している。腎内分泌(代謝)内科の標榜はこの面でもうなずける。

最後に今回、このような内容の話を書く機会を与えていただいたことに、深く感謝するものである。

文 献

1. 清水倉一. 浸透圧調節系に関する研究—Simulation による実験的考察. 日腎会誌 1967; 9: 251-281.
2. 清水倉一. 水代謝の調節機能—腎の水排泄作用を中心として. 日本臨床代謝学会記録 1966; 3: 126-129.
3. Claybaugh JR, Share L, Shimizu K. The inability of infusions of angiotensin to elevate the plasma vasopressin concentration in the dog. *Endocrinology* 1972; 90: 1647-1652.
4. Shimizu K, Share L, Claybaugh JR. Potentiation by angiotensin II of the vasopressin response to an increasing plasma osmolality. *Endocrinology* 1973; 93: 42-50.
5. Share L, Claybaugh JR, Shimizu K, Yamamoto M, Shade RE. Role of the renin-angiotensin system and the prostaglandins in the control of vasopressin release. In: Jergensen CB, Skadhauge E(eds) *Osmotic and Volume Regulation*. Munksgaard: Academic Press, 1978: 248-257.
6. 清水倉一. アンギオテンシンの中枢作用と体液調節. 医学のあゆみ 1974; 88: 81-86.
7. Kato A, Klein JD, Zhang C, Sands JM. Angiotensin II increases vasopressin-stimulated facilitated urea permeability in rat terminal IMCDs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F835-F840.
8. Ruiz-Opazo N. Identification of a novel dual angiotensin II/vasopressin receptor. *Néphrologie* 1998; 19: 417-420.
9. Shimizu K, Kurosawa T, Maeda T, Yoshitoshi Y. Free water excretion and washout of renal medullary urea by prostaglandin E₁. *Jap Heart J* 1969; 10: 437-455.
10. 清水倉一, 本田西男, 相沢 力, 鈴木慶二. 皮質機能と髄質機能の分別(第 18 回日本腎臓学会総会シンポジウム—腎機能の原点). 日腎会誌 1975; 18: 65-69.
11. Shimizu K, Yamamoto M, Yoshitoshi Y. Effects of saline infusion on prostaglandin-like materials in renal venous blood and medulla of canine kidney. *Jap Heart J* 1973; 14: 140-145.
12. 清水倉一. プロスタグランジンと腎. 代謝(臨時増刊, プロスタグランジン)1975; 12: 1611-1620.
13. 清水倉一. 濃縮能とホルモン(第 12 回日本腎臓学会東部会ワークショップ: 腎機能検査の新しい見方). 日腎会誌 1982; 24: 1321-1322.
14. 清水倉一. 尿濃縮における ADH とプロスタグランジンの相関(第 64 回日本医学会シンポジウム: 体液のホメオスタシス 腎性調節). 日医会誌 1983; 90: 707-715.
15. 清水倉一. ADH と水代謝(第 3 回琵琶湖カンファランス特別講演). 臨床水電解質 1984; 2: 407-419.
16. 清水倉一. 中尾彰秀. 水電解質とホルモン(第 14 回日本腎臓学会東部会ワークショップ: 慢性腎不全の代謝). 日腎会誌 1984; 26: 1594-1595.
17. Shimizu K, Hoshino M. Application of vasopressin radioimmunoassay to clinical study. Role of vasopressin in hypo- and hypernatremia and some other disorders of water metabolism. *Contrib Nephrol* 1978; 9: 42-60.
18. 清水倉一. 水・ナトリウム異常(第 12 回内科学の展望—電解質異常). 日内会誌 1985; 74: 11-15.
19. 清水倉一. 高 Na 血症(第 17 回日本腎臓学会東部会腎疾患フォーラム). 日腎会誌 1987; 29: 1468.
20. Koide Y, Oda K, Shimizu K, Shimizu A, Nabeshima I, Kimura S, Maruyama M, Yamashita K. Hyponatremia without inappropriate secretion of vasopressin in a case of myocedema coma. *Endocrinol Japon* 1982; 29: 363-368.
21. Kleeman CR. Newer aspects of the clinical physiology of water metabolism. 第 20 回日本医学会総会誌(I) 1979; 23-32.
22. 塩之入 洋, 義井 譲, 加藤 孝, 西郡克郎, 二瓶東洋, 近藤 潔, 野田和正, 金子好宏(横浜市立第二内科), 清水倉一(東大第一内科); 低ナトリウム血症を呈し antidiuretic hormone (ADH) 分泌異常を伴った ACTH 単独欠損症の 1 例. 日内会誌 1978; 67: 179-186.
23. 清水倉一, 加藤達雄, 本田勝紀, 岡 博, 織田敏次. 原発性副腎機能低下症の 1 例における低ナトリウム血症と ADH 分泌異常の病態. 日内会誌 1981; 70: 82-86.
24. 清水倉一. SIADH をめぐる最近の話題(第 11 回日本腎臓学会東部会指名講演). 日腎会誌 1981; 23: 1545.
25. 清水倉一, 星野正信, 鈴木秀郎. バゾプレッシン誘導体 DDAVP による尿崩症の治療. 内科 1976; 37: 838-843.
26. 田苗綾子, 清水倉一, 吉田 尚: バゾプレッシン誘導体 DDAVP による尿崩症の治療成績—37 施設による共同研究一. 日内分泌会誌 1978; 54: 676-691.
27. Shimizu K, Hoshino M, Kumagaya J, Oda J. Mechanisms of the prolonged antidiuretic action of DDAVP and its metabolic features. In: Yoshida S, Share L, Yagi K(eds) *Antidiuretic Hormone*. Tokyo: Japan Scientific Society Press and Baltimore: University Park Press. 1980; 271-284.
28. 清水倉一, 星野正信. 尿崩症治療における DDAVP の血中濃度とその代謝特性. 最新医学 1978; 33: 1875-1882.
29. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin; Diagnosis and treatment. *Drugs five years later*. *Ann Int Med* 1985; 103: 228-239.

30. 小松義昌, 清水倉一, 野中博子. 特発性尿崩症に非代償性肝硬変を合併した1例—腹水とADHとの相関および視床下部下垂体系の剖検所見—. ホルモンと臨床(特集 内分泌 興味ある症例 第23集)1994; 42: 66-69.
31. Shimizu K, Nakao A. Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin(DDAVP) on vasopressin release and blood pressure during hemorrhage. *Endocrinol Japon* 1992; 39: 517-523.
32. 清水倉一. 腎組織のバゾプレッシン(第54回日本内分泌学会総会シンポジウム: Vasopressinに関する最近の進歩). *日内分泌会誌* 1981; 57: 407.
33. Shimizu K, Nakao A, Nonaka T, Oka H. Identification of vasopressin and determination of its corticomedullary levels in rat kidney tissue. *Kidney Int* 1984; 26: 785-790.
34. Shimizu K, Nakano S, Nakano Y, Ando M, Seki K, Kameda N. Ectopic atrial natriuretic peptide production in small cell lung cancer with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer* 1991; 68: 2284-2288.
35. Shimizu K. Aquaretic effects of the nonpeptide V₂ antagonist OPC-31260 in hydropenic humans. *Kidney Int* 1995; 48: 220-226.
36. Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kawai K, Yamada K, Shimizu K, Saruta T, Yoshida S. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin(AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone(SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1054-1057.
37. 西村英樹, 浦一美, 清水倉一: 頭部外傷後に発症し, V₂ receptor antagonist(OPC-31260)の作用を検討しえたSIADHの症例. *ホルモンと臨床(特集 内分泌 興味ある症例 第25集)*1995; 43: 90-94.
38. Shimizu K. Combined effects of Vasopressin V₂ receptor antagonist and loop diuretic in humans. *Clin Nephrol* 2003; 59: 164-173.
39. Shimizu K, Kurosawa K, Sanjo T, Hoshino M, Nonaka T. Solute-free versus electrolyte-free water clearance in the analysis of osmoregulation. *Nephron* 2002; 91: 51-57.