

特集：尿細管疾患の臨床

# 腎性尿崩症

根 東 義 明

腎性尿崩症(nephrogenic diabetes insipidus : NDI)とは、腎において集合管主細胞(principal cell)の抗利尿ホルモン(antidiuretic hormone : ADH)に対する感受性が減弱し、尿濃縮力の低下をきたす疾患である<sup>1,2)</sup>。日常の臨床で遭遇する腎性尿崩症の大部分は、薬剤による副作用や電解質異常が引き起こす後天的なものであり、その病態は複雑な場合も少なくない。

一方、小児期には遺伝性に NDI が発症し、臨床的にも重要な位置を占めている。先天性の NDI では遺伝性に集合管でのバソプレシン(AVP)受容体 AVPR2 や水チャネル AQP2 が機能異常を起こし、下垂体後葉で AVP が過剰に分泌されているにもかかわらず、腎がその刺激を正常に受け取れず、腎髄質部の浸透圧勾配形成が障害されて尿崩症を発症する。

ヒトでは現在まで、AVPR2 異常症が NDI の大半を占め、さらに AQP2 異常も多数報告されているが、マウスモデルでは水チャネル AQP3, AQP4<sup>3)</sup>やクロライドチャネル CLC-K1<sup>4)</sup>、さらに尿素輸送体<sup>5)</sup>などの膜輸送蛋白の機能欠損が尿濃縮障害を起こすことが証明されており、今後、これらの膜輸送蛋白、そしてその発現や機能を調節するシグナル伝達系の異常で発症する遺伝性 NDI が報告される可能性も小さくないと思われる。

## NDI の病因

NDI の病因を分類することは必ずしも明快ではないが、先天性、後天性、薬剤性、腎疾患、その他に分類するのが妥当と思われる。表 1 にそれらを整理した。

### 1. 先天性 NDI

腎集合管における AVPR2 刺激を介した AQP2 機能発現

表 1 腎性尿崩症の原因

1. 先天性
1) 伴性 AVPR2
2) 常染色体劣性 AQP2
3) 常染色体優性 AQP2
4) その他
2. 後天性
1) 高カルシウム血症
2) 低カリウム血症
3. 薬剤性
リチウム, デメクロサイクリン, アンホテリシン B, アミノグリコシド系薬剤, メトキシフルレンなど
4. 腎泌尿器疾患
1) 慢性腎不全
2) 逆流性腎症, 間質性腎炎
3) 異型性腎, 髄質嚢胞性疾患, ネフロン癆
4) Fanconi 症候群(シスチン蓄積症, 他), Bartter 症候群
5) 尿路閉塞
5. その他
1) サルコイドーシス
2) アミロイドーシス
3) Sjögren 症候群
4) 鎌状赤血球症
5) 浸透圧利尿(糖, マンニトール, ナトリウム)

の細胞内機序は、おおまかには図 1 に示すようにまとめられる<sup>6)</sup>。現在ヒトで報告されている先天性 NDI は、いずれの場合にも腎集合管での AQP2 の機能発現が障害されることにより発症する。

先天性 NDI の約 9 割は AVP 受容体遺伝子 AVPR2 の遺伝子変異を病因とし、X 連鎖性で男性 100 万人に 4 人程度の発症率が認められている<sup>7)</sup>。AVPR2 遺伝子異常は、2008 年の Spanakis らによる文献調査からは、326 家系 211 種の機能異常を伴う変異と 71 家系 21 種類の機能異常を伴わない変異がこれまでに報告されている。これらの 55% 以上はミスセンス変異である<sup>7)</sup>。その他約 10% の NDI は、腎集合管主細胞管腔側細胞膜上に出現する AVP 感受性水チャ

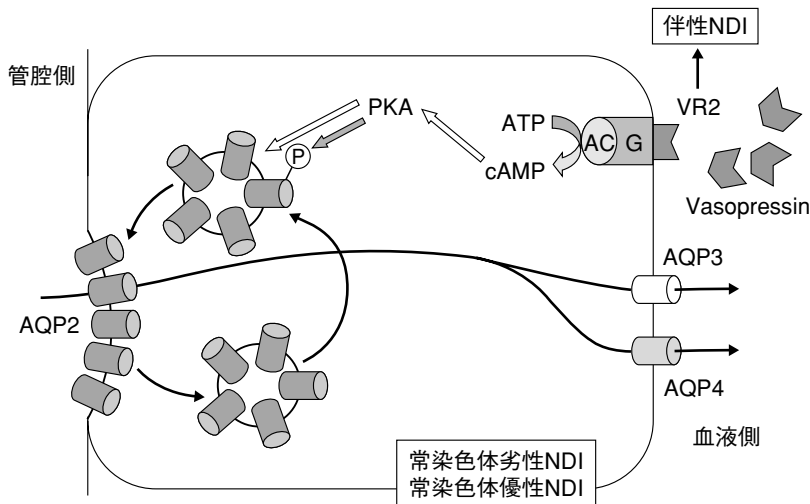


図1 集合管主細胞における AVP の作用機序

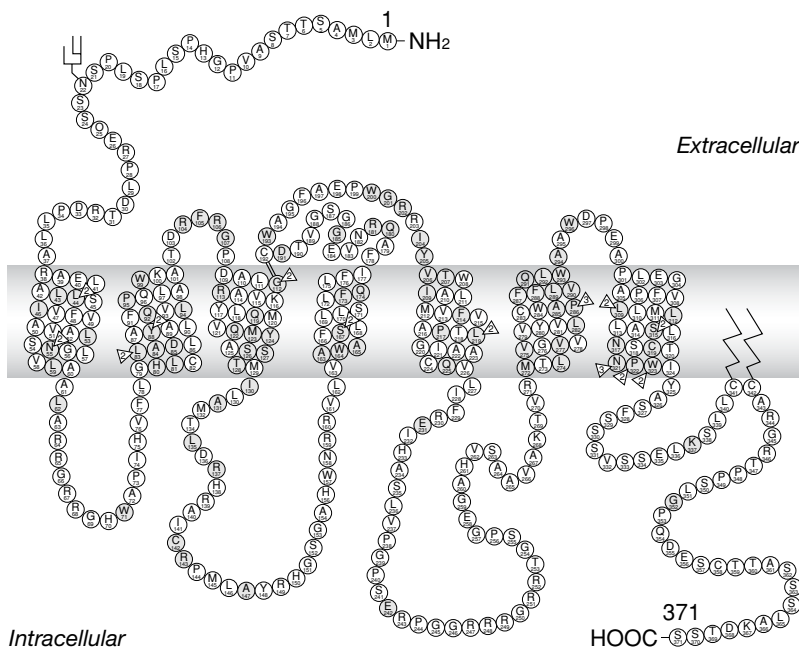


図2 V2 受容体の分子構造(文献9より引用)

ネル遺伝子 *AQP2* の異常により発症し、常染色体性劣性ないしは優性遺伝形式をとる<sup>8)</sup>。

*AVPR2* は、3種類の AVP 受容体 *V1aR*、*V1bR*、*V2R* のうち、*V2* 受容体 *V2R* の遺伝子であり、ヒトでは *Xq28* に存在する。*AVPR2* は3エクソンを含む約2 kbの小さな遺伝子で、*V2R* は図2のごとくアミノ酸371残基から成る分子量40.5 kDaの蛋白である<sup>9)</sup>。*V2R* に AVP が結合すると、G蛋白・アデニル酸シクラーゼが働いて細胞内 cAMP が増加し、プロテインキナーゼ A が活性化される。プロテインキナーゼ A は、*AQP2* 自体を活性化するとともに管腔側

細胞膜への発現を促進し、集合管の水透過性を亢進させ、腎髄質部浸透圧勾配を増加させて尿濃縮機構を活性化する。*AVPR2* 異常では AVP に対する腎集合管の抗利尿機構全体が障害されるため、強い尿濃縮障害が発症する。

*AQP2* は1993年初めてFushimiらによりラット腎でクローニングされた腎集合管の AVP 感受性水チャネル遺伝子で<sup>10)</sup>、図3のごとくアミノ酸271残基から成る分子量29 kDaの6回貫通膜蛋白質であり<sup>9,11)</sup>、ヒトでは12q13にその遺伝子が存在することが知られている<sup>12)</sup>。Fujiwaraら<sup>9)</sup>によると、2005年の時点で34種の*AQP2*異常が報告され、常染色体劣性遺伝形式と常染色体優性遺伝形式の双方が報告されているが、そのうち27種は劣性遺伝形式である。

このほかに触れるべき先天性 NDI として、病因には提示しなかったが、*AQP1* 異常症の報告がヒトでみられる<sup>13)</sup>。通常の水電解質環境では明らかな臨床症状がみられず、24時間の水制限で健常人よりも著しい尿濃縮力の低下が報告されている。マウスで*AQP1* 遺伝子欠損モデルが強い NDI 症状を発症することとは対照的だが<sup>14)</sup>、ヒトにおいても下痢・嘔吐などの病的状態では臨床症状を悪化させる危険を持つことが予想される<sup>15)</sup>。

## 2. 後天性 NDI

腎尿細管におけるカルシウム受容体を介すると考えられる高カルシウム血症由来の NDI や、低カリウム血症による尿濃縮障害など、電解質異常を原因とする場合もある。

## 3. 薬剤性 NDI

薬剤性のものとして重要なのは、特に躁うつ病の治療に用いられるリチウムによる NDI が最も多く<sup>16)</sup>、このほかにも抗生物質をはじめとするさまざまな薬剤で NDI が発症する<sup>17)</sup>。

## 4. 腎泌尿器疾患

慢性腎不全をはじめ、腎尿細管機能を低下させるすべての腎泌尿器疾患は、尿濃縮力を低下させ、NDIの病態を引き起こすと考えられる。これらには、間質性腎炎などの免疫学的病態やシスチン蓄積症、Bartter 症候群などの遺伝性疾患における尿濃縮力の低下も包含される。

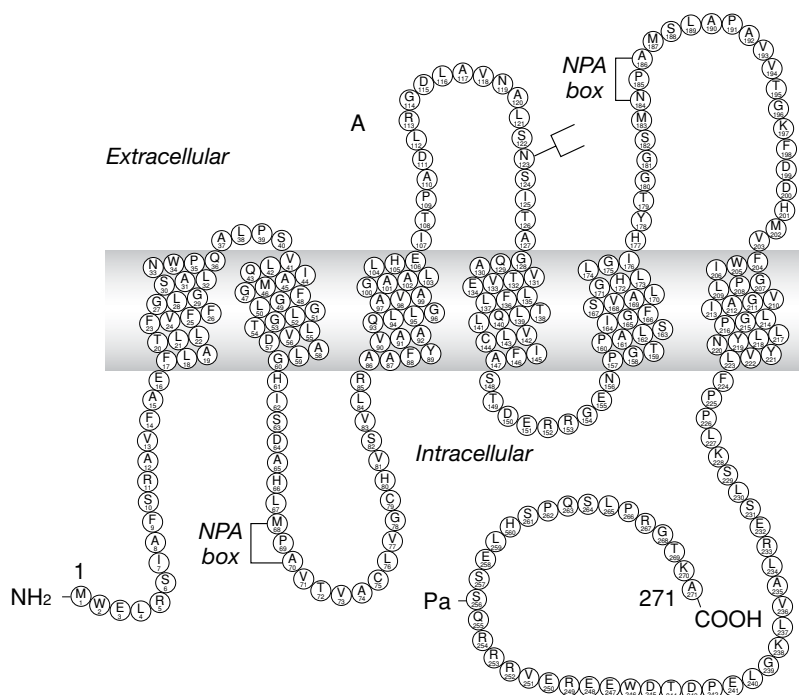


図 3 AQP2 の分子構造(文献 9 より引用)

## 5. その他

上述のさまざまな原疾患のほか、頻度は低いがサルコイドーシスなどの全身疾患でも NDI が発症することがある。アミロイドーシス、鎌状赤血球症でも NDI の発症が報告されている。

### 臨床症候

先天性腎性尿崩症の場合は、すでに胎児期に羊水過多を指摘される。また、新生児期には生理的にも尿濃縮力は低く、とりわけ母乳栄養の場合には飲水量を把握しにくいために、多飲多尿が見過ごされやすく、体重増加不良、不明熱、嘔吐、便秘、痙攣などの症状に至ることが多い。このため、診断が遅れて適切な治療を怠れば、高浸透圧血症による不可逆的な知能障害が生じ、精神発達の予後に重大な影響を及ぼす場合もありうる。年長児では夜尿症を主訴に来院することもある。さらに年齢を重ねるにつれ、著明な尿量による尿路系の異常(水腎症・尿路拡張など)を呈することが少なくない。

先天性以外の NDI は、成人例や年長児を中心に発症するが、原疾患に伴う各種の症状とともに、多飲・多尿症状が出現する。

表 2 水制限試験

- 1) 試験開始前に排尿させて正確に体重を測定後、絶飲食とする。
- 2) 1 時間おきに体重・尿量・尿浸透圧を測定する。
- 3) 体重が 3% 減少し、血清 Na 150 mEq/L 以上で、血清浸透圧 300 mOsm/kg 以上に増加あるいは尿浸透圧が平衡に達したら、水溶性ピトレン<sup>®</sup>を 5 単位/m<sup>2</sup>皮下注射。ピトレン<sup>®</sup>投与直前には血漿 ADH の採血を行う。ピトレン<sup>®</sup>の代わりに DDAVP を点鼻する場合もありうるが、確実な投与・効果の発現のためにはピトレン<sup>®</sup>皮下注射が好ましい。(尿浸透圧の平衡到達は、4 回連続の尿浸透圧変動が 100 mOsm/kg 以内と長谷川らが提案している。)
- 4) 皮下注射後、30~60 分おきに尿浸透圧を測定、3 回測定して終了となる。

### 診断のための臨床検査

一度腎性尿崩症を疑えば、典型的な症例では①大量の低張尿、②高浸透圧血症、高ナトリウム血症、③血漿 AVP 高値などから診断は必ずしも難しくない。尿濃縮力低下の存在とその原因が腎由来であることを明らかにするため、早朝尿の比重・浸透圧、血清浸透圧を測定する。しかし、最終的に中枢性尿崩症や心因性多飲との鑑別には、下記の検査が必要となる。

1) 水制限試験：表 2 の手順で水制限試験を行う。最大尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満は明らかに病的であり、ピトレン<sup>®</sup>皮下注射に対する反応の有無によって中枢性あるいは腎性尿崩症と診断する。

2) 遺伝子検査：先天性腎性尿崩症の責任遺伝子 AVPR2 および AQP2 遺伝子のサイズは小さく、遺伝子解析の有用性は低くない。確定診断や女性保因者の同定、さらには今後の新たな治療法開発への道を開くためにも、遺伝子解析は可能な限り実施すべきと考えられる。

### NDI の治療

NaCl や尿素などの浸透圧物質は、腎への負荷を増悪する。また、水電解質排泄バランスの調節および抗利尿ホルモン作用の間接的増強を行うためにも、塩分・蛋白質摂取

の制限, サイアザイド系利尿薬の投与, さらには必要に際しては非ステロイド系抗炎症薬の投与を行う。

浸透圧物質負荷の軽減としては, まず塩分制限だが, 効果が不十分であれば, 蛋白制限を実施する。小児では成長障害に十分な注意を払わなければならない。塩分制限に加え, サイアザイド系利尿薬(ヒドロクロロサイアザイドで2~4 mg/kg/日)を併用すると, 近位尿細管での水電解質の再吸収促進を介して, 集合管への水電解質の負荷を軽減すると考えられる。実際に, サイアザイド系利尿薬の投与は多くの症例で有効である。

これらの治療を行ってもどうしても効果が不十分な場合には, プロスタグランジン合成阻害薬としてインドメタシン2 mg/kg/日を併用する場合もある。胃腸障害が出やすいため, COX-2 阻害薬で代用することもある。

利益相反: 申告するべきものなし

## 文 献

- Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626-637.
- Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006; 26: 244-248.
- Verkman AS. Renal concentrating and diluting function in deficiency of specific aquaporin genes. *Exp Nephrol* 2002; 10: 235-240.
- Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, Miyazaki H, Ko SB, Hayama A, Morimoto T, Liu W, Arisawa M, Sasaki S, Marumo F. Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. *Nat Genet* 1999; 21: 95-98.
- Fenton RA. Urea transporters and renal function: lessons from knockout mice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 513-518.
- Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol* 2009; 29: 399-411.
- Spanakis E, Milord E, Gagnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: review and missense mutation significance. *J Cell Physiol* 2008; 217: 605-617.
- Loonen AJ, Knoers NV, van Os CH, Deen PM. Aquaporin 2 mutations in nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2008; 28: 252-265.
- Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2836-2846.
- Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993; 361: 549-552.
- Verkman AS. Aquaporins: translating bench research to human disease. *J Exp Biol* 2009; 212: 1707-1715.
- Sasaki S, Fushimi K, Saito H, Saito F, Uchida S, Ishibashi K, Kuwahara M, Ikeuchi T, Inui K, Nakajima K, et al. Cloning, characterization, and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest* 1994; 93: 1250-1256.
- King LS, Choi M, Fernandez PC, Cartron JP, Agre P. Defective urinary-concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N Engl J Med* 2001; 345: 175-179.
- Verkman AS. Dissecting the roles of aquaporins in renal pathophysiology using transgenic mice. *Semin Nephrol* 2008; 28: 217-226.
- Schrier RW, Cadnapaphornchai MA. Renal aquaporin water channels: from molecules to human disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2003; 81: 117-131.
- Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270-276.
- Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 193-202.