

水電解質

Water and electrolytes

鶴岡 秀一 酒井 行直

Shuichi TSURUOKA and Yukinao SAKAI

はじめに

2013年には水電解質の分野においても、他の分野に勝るとも劣らず数多くの発表がなされた。近年、この分野では基礎的な成果が著しいものの、残念ながら臨床面での成果がそれに追いついていない状況にある。本稿では敢えて2013年および2012年後半に発表された水電解質に関するトピックスのなかから、なるべく臨床に近いものを中心にいくつかのものを選び、概説した。

水 Na 代謝異常

1. 水利尿薬の臨床と基礎—トルバプタンを中心に—

バソプレシン V_2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) および低ナトリウム血症治療薬として欧米でも発売されている。一方、本邦では心性浮腫と肝性浮腫に対する利尿薬として承認が得られ、ループ利尿薬による治療を補う薬物として使用が拡大されつつある¹⁾。今まで心不全治療に用いられる利尿薬はループ利尿薬が中心であったが、治療を行う際には急激な腎血流低下によると思われる腎機能低下が起こることがあり、臨床上的問題となっている。一方、トルバプタンの腎機能への影響についてはまだ明らかではない。このような状況下において、今回さまざまな程度の腎機能障害を持つ多発性嚢胞腎患者を対象に本薬剤を使用し、¹²⁵I-iothalamate clearance を指標とした短期的な腎機能への影響を前向きに検討した試験が報告された²⁾。これによると、CKD ステージ G1 から G4 までの被検者ではトルバプタンによりごく軽度の GFR 低下がみられ、また、ステージ G5 では

利尿効果は維持されるにもかかわらず GFR 低下はみられなかった²⁾。比較対照群はないものの、ループ利尿薬によって同様の利尿効果をきたした場合と比較しても、GFR 低下効果は軽微という結果であった。この結果から類推すると、自力で水分摂取可能な比較的軽症な体液過剰例にこの薬剤を使用した場合には、他の利尿薬よりも腎機能保持の面でメリットがある可能性がある。今後、多発性嚢胞腎以外を基礎疾患としたさまざまな体液貯留を伴う CKD 患者においても同様の結果が得られるか、更なる検討が待たれる。また後ろ向き小規模検討ではあるが、心不全を伴うステージの進んだ CKD 患者にトルバプタンを併用したときの腎機能変化は少なかったという国内の報告もあった³⁾ (図 1)。最近の心不全患者を対象とした前向き研究でも、本剤併用群では既存の利尿薬のみによる治療群と比較して、腎機能悪化が少なかったと報告されている⁴⁾。

水電解質への作用ではないが、多発性嚢胞腎の進展には V_2 受容体 cAMP を介したシグナルの関与が知られている⁵⁾。これを背景として、常染色体優性多発性嚢胞腎における腎容積増大作用へのトルバプタンの効果を検討した第 3 相国際共同治験の結果が 2012 年末に報告された⁶⁾。それによると、本薬剤はプラセボ群に比べて、嚢胞増大を有意に軽減したという結果であり、腎機能低下を指標とした副次的エンドポイントにおいてもプラセボ群に比して有意に優れた効果を示した⁶⁾。しかし、米国で多発性嚢胞腎治療薬としての適応は現時点で獲得できていない。また国内では、多発性嚢胞腎治療薬としての承認申請も終了し当局の判断を待つ状態であり、今後 V_2 受容体拮抗薬の新たな適応が獲得される可能性がある。一方、同論文⁶⁾を基にして cost-effectiveness の観点からトルバプタン長期投与のシミュレーション検討も 2013 年に報告された。それによると、今回の治験で得られた効果が長期に持続できれば、ト

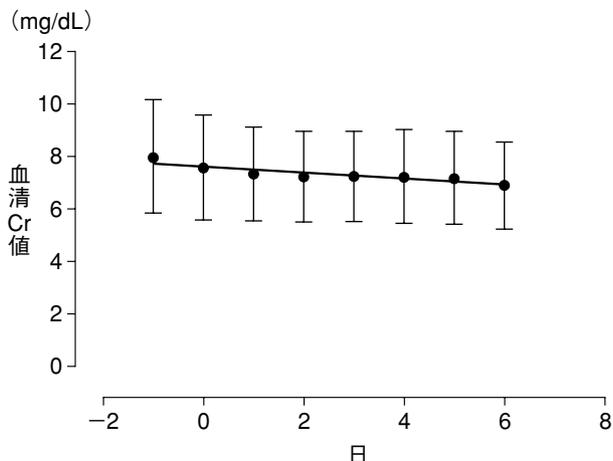


図 1 CKD ステージ G3~5 心不全患者ヘトルバプタンを使用した際の Cr 濃度への影響 (文献 3 より引用)

ルバプタン投与は嚢胞腎患者の総死亡および末期腎不全到達を有意に抑制するものの、費用もかかるため cost-effectiveness とは断定できないというものであった⁷⁾。今後はこのような観点からの新たな検討が、特にわが国において待たれる。

またごく最近、 V_2 受容体拮抗薬とは異なる機序による新たな水利尿薬出現の可能性も報告された。集合管における水利尿には V_2 受容体刺激を介した管腔膜への AQP2 の sorting が不可欠である。しかし、ここでの水輸送の駆動力は管腔膜側に比して間質側に高い浸透圧であり、この浸透圧勾配がなければ水は輸送できない^{8,9)}。末期腎不全では尿濃縮障害による夜間多尿がみられるが、この原因は間質で高い浸透圧を形成できないためと説明されている。この水利尿に不可欠な浸透圧勾配形成に際して、哺乳類では尿素が大きく関与している⁹⁾(図 2)。間質における尿素蓄積の機序に関しては、さまざまな変遷を経てきた。現在では尿細管内腔からの間質への再吸収は、主に集合管とヘンレの細い下行脚で行われ、尿素輸送体 UT-A1/A3 (SLC14A2) と UT-A2 がそれぞれ関与すると考えられている。また間質から vasa recta への移動については、vasa recta 下行脚に局在する尿素輸送体 UT-B も、間質の尿素蓄積に関与していると考えられている⁸⁾(図 3)。したがって、UT-A および UT-B の機能を抑制できれば、尿素の間質蓄積が弱わることで水の再吸収を抑制できることになる。このうち UT-B 阻害薬として triazolothienopyrimidine¹⁰⁾および small-molecule thieno-quinolin¹¹⁾が低分子化合物のスクリーニングにより発見され、共に動物において水利尿作用のあることが報告された。バソプレシンは集合管やヘンレのループにおいて

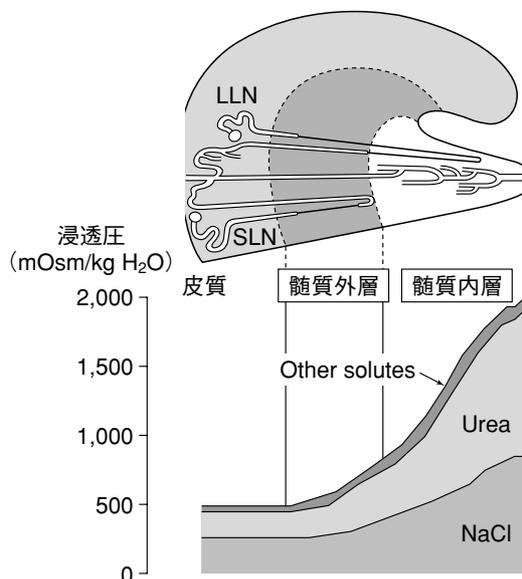


図 2 哺乳類における間質の浸透圧とその組成
SLN : short loop nephron, LLN : long loop nephron (文献 9 より引用)

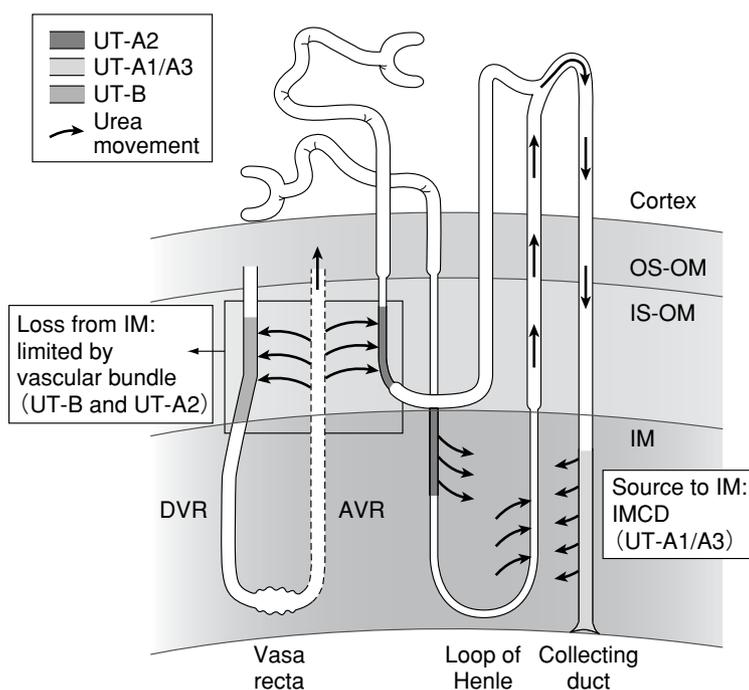


図 3 腎臓における尿素輸送体の局在
OS-OM : outer stripe of outer medulla, IS-OM : inner stripe of outer medulla, IM : inner medulla, DVR : descending vasa recta, AVR : ascending vasa recta (文献 8 より引用)

それぞれ V_2/V_1 受容体を介して Na の再吸収にも関与しているため、 V_2 受容体拮抗薬は軽度ながら Na 利尿作用を持つと考えられている^{12,13)}。これに対して尿素輸送体阻害薬

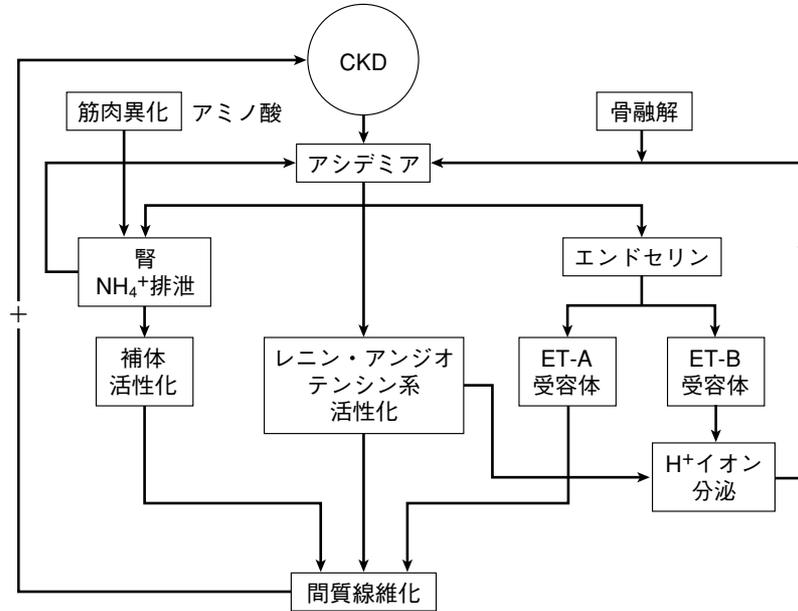


図 4 アシデミアが腎間質線維化をもたらす機序(文献 14 より引用)

には Na 利尿作用はないと考えられるので、将来的には用途に応じた使い分けも可能になるかもしれない⁸⁾。

酸塩基平衡の臨床と基礎

1. CKD におけるアルカリ補充療法のエビデンス

CKD においては代謝性アシドーシスが進行する。特に CKD ステージ G3 になるとアンモニウムイオン排泄障害が、さらに G4 になるとリン酸など滴定酸排泄障害が顕性化し、それぞれアニオンギャップ正常ならびにアニオンギャップ開大した代謝性アシドーシスをきたす。また、アシドーシス自体がアンジオテンシン II およびエンドセリン受容体 ET-A を介して、さらには腎内アンモニウムイオン蓄積も介して腎間質の線維化をきたし、最終的には双方により腎不全を悪化させることも判明している¹⁴⁾(図 4)。他方、アシドーシスによるエンドセリン-1(ET-1)分泌亢進は集合管細胞の ET-B 受容体を介した negative feedback として H⁺分泌を亢進させることも報告されている^{14,15)}(図 4)。臨床の現場では古くから、代謝性アシドーシスがあれば炭酸水素ナトリウムなどによるアルカリ補充が行われていたが、その長期投与に CKD 進展抑制効果が本当にあるのか否かは検討されてこなかった。このような背景のもと、近年、アルカリ補充療法が直接的に CKD 進展を抑制するか否か、臨床研究が比較的小規模ながら進められている。それによると、CKD ステージ G2 患者に対してプラセボを対

照とした無作為二重盲検試験を 5 年間にわたって行ったところ、炭酸水素ナトリウム補充が eGFR の低下、尿 ET-1 排泄、アルブミン尿を有意に軽減させたことが報告されている¹⁶⁾。これらをまとめた最近のメタアナリシスでも、平均 0.5 mEq/kg/day の炭酸水素ナトリウムによるアルカリ補充が血圧上昇を伴わずに CKD にみられる eGFR 低下、血清クレアチニンや BUN, K, Cl 上昇を軽減させること¹⁷⁾、さらには筋肉量を増加させることも報告された¹⁸⁾。また、炭酸水素ナトリウム以外の方法によるアシドーシス補正との比較を行った試験としては、CKD ステージ G4 患者を対象に、炭酸水素ナトリウム投与および果物+野菜中心食によるアルカリ化の効果を 1 年間にわたって比較した無作為オープン試験の結果が近年報告されている。それによると、両群で eGFR の低下速度は同等ながら炭酸水素ナトリウム群において血清 K 濃度は有意に低く、かつ血圧上昇もみられなかったと報告されており、高カリウム血症を伴いやすい CKD 患者では重炭酸ナトリウムによる補充が中心となるようである^{19,20)}。

2. 集合管における HCO₃⁻ 輸送蛋白 pendrin

Pendrin は Pendred 症候群という甲状腺腫と難聴をきたす疾患の原因蛋白として発見された²¹⁾。甲状腺の Cl/I⁻ 交換輸送や内耳リンパにおける Cl/HCO₃⁻ 輸送に異常をきたすことでそれらの症状をきたすとされている。一方、pendrin は腎集合管の β 間在細胞管腔膜にもあり、ここでの HCO₃⁻ 分泌の主役をなしている²²⁾(図 5)。これまでに pen-

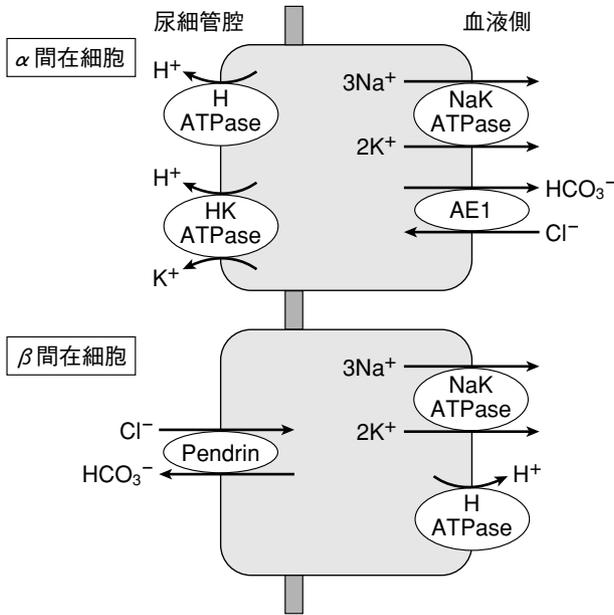


図5 集合管細胞における2種の酸塩基分泌細胞と pendrin

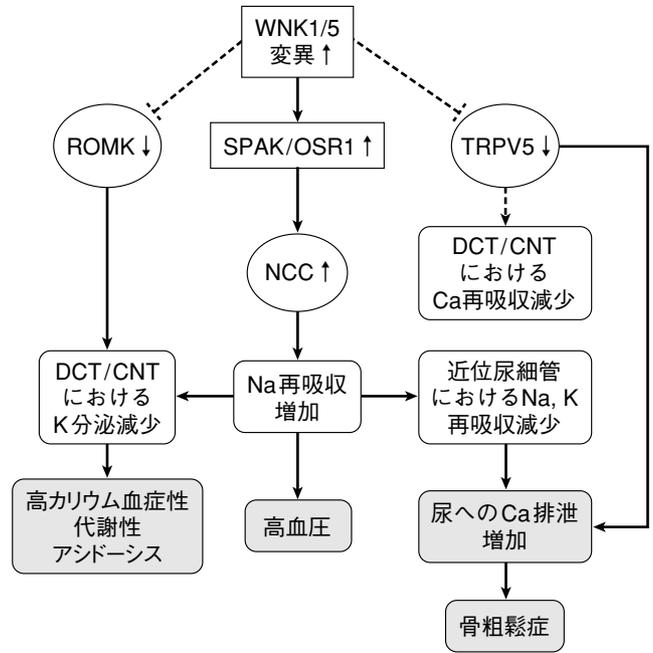


図6 WNK/SPAK-OSR1系のイオン輸送体への影響 (文献27より引用)

drin のノックアウトマウスでは、尿への重炭酸排泄が低下するために尿がアルカリに傾くという酸塩基平衡異常は出現するものの、血圧には変化がないことが報告されている²³⁾。また同じ遠位尿細管に局在し、サイアザイド系利尿薬の標的輸送体である Na-Cl 共輸送体(NCC)の単独ノックアウトマウスでも、血圧に変化が起こらないことが過去に報告されている²⁴⁾。このような背景のもと、最近 pendrin と NCC のダブルノックアウトマウスの機能解析が報告された。単独のノックアウトマウスでは血圧低下のみられないマウス同士から作製された両者のダブルノックアウトにおいて、有意な血圧低下、体液欠乏、さらには腎不全を呈することが今回報告された²⁵⁾。NCC の機能欠損である Gitelman 症候群は、比較的臨床症状が軽微であり、成人になってから発見される場合もあることはよく知られている。今回の結果は、Gitelman 症候群においても pendrin が NCC の Cl 輸送を代償しているために、症状がマスクされうことを示唆している。一方、集合管特異的に pendrin を過剰発現させたマウスの機能についても最近報告された。それによると、pendrin 高発現により Cl 再吸収が亢進するのみならず、ENaC の二次的機能亢進により Na 再吸収も増加するために血圧の上昇がみられるとのことである²⁶⁾。

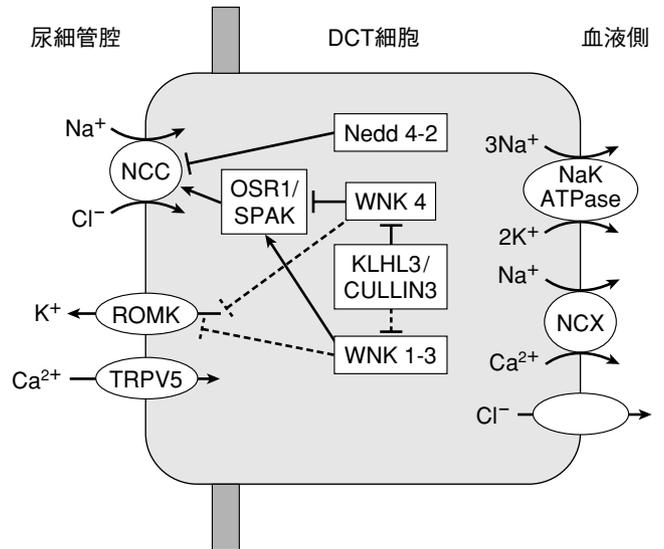


図7 KLHL3/CULLIN3によるNCC機能の制御 (文献27より引用)

K 代謝異常

1. Na-Cl 共輸送体(NCC)の機能調節機序

Na-Cl 共輸送体(NCC)の機能亢進と考えられ、サイアザイド系利尿薬が治療薬として有効である偽性低アルドステロン症II型(PHA II, Gordon 症候群, OMIN No 145260)に関する一連の検討から、NCC の機能は WNK/SPAK-OSR1

によって制御されていることが明らかになってきた^{27~29)}。ちなみに、WNK family は遠位尿管において細胞においてNCCのみならず、K排泄にかかわるROMKやCa再吸収にかかわるTRPV5の機能調節など、多方面の機能調節を並行して行っていることも明らかになりつつある²⁷⁾(図6)。近年、PHA II家系の原因遺伝子検索から新たな蛋白質KLHL3とCULLIN3のPHA IIへの関与が明らかになった^{27,30)}(図7)。さらにKLHL3とCULLIN3がWNKのubiquitinationを行うことでWNKの機能調節を行っていることが複数報告されている^{31,32)}。

Ca 代謝異常

1. ヘンレの太い上行脚における再吸収への Ca sensing receptor の関与

Ca sensing receptor (CaSR) は副甲状腺のPTH分泌に大きな役割を果たしている。一方、CaSRは副甲状腺以外に腎、特にヘンレの太い上行脚にも発現しているが、この機能については不明な点が多かった。近年、腎特異的なCaSRのconditional knockoutマウスが作製され、claudin 14の減少とclaudin 16の増加によるparacellular absorptionが亢進しCa排泄が低下すること、さらにこれらはPTHを介した経細胞的再吸収とは無関係に起こることが報告された³³⁾。

おわりに

2013年にみられた水電解質についての進歩として、主に水・Na代謝および電塩基平衡の臨床にかかわる話題を中心に概説した。このほかにもMg、P代謝など取り上げるべき話題も多数あったが、スペースに限りもあり割愛させていただいた。2014年は、基礎、臨床ともにこの分野に関連してさらに大きな飛躍のあることを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Jovanovich AJ, Berl T. Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 563-567.
2. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, Bakker SJ, Czerwiec FS, Struck J, et al. Short-term renal hemodynamic effects of tolvaptan in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease at various stages of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 31 : 285.
3. Otsuka T, Sakai Y, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S.

- The effects of tolvaptan on patients with severe chronic kidney disease complicated by congestive heart failure. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 834-838.
4. Matsue Y, Suzuki M, Seya M, Iwatsuka R, Mizukami A, Nagahori W, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population. *J Cardiol* 2013 ; 61 : 169-174.
 5. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 102-108.
 6. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2407-2418.
 7. Erickson KF, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 2013 ; 159 : 382-389.
 8. Knepper MA, Miranda CA. Urea channel inhibitors : a new functional class of aquaretics. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 991-993.
 9. 今井 正. パワーポイントで学ぶ腎臓のはたらき. 東京 : 東京医学社, 2004.
 10. Yao C, Anderson MO, Zhang J, Yang B, Phuan PW, Verkman AS. Triazolothienopyrimidine inhibitors of urea transporter UT-B reduce urine concentration. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1210-1220.
 11. Li F, Lei T, Zhu J, Wang W, Sun Y, Chen J, et al. A novel small-molecule thienoquinolin urea transporter inhibitor acts as a potential diuretic. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 1076-1086.
 12. Tomita K, Pisano JJ, Knepper MA. Control of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct of the rat. Effects of bradykinin, vasopressin, and deoxycorticosterone. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 132-136.
 13. Ecelbarger CA, Kim GH, Terris J, Masilamani S, Mitchell C, Reyes I, et al. Vasopressin-mediated regulation of epithelial sodium channel abundance in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000 ; 279 : F46-53.
 14. Loniewski I, Wesson DE. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney Int* 2013 ; 9 : 401.
 15. Wesson DE. Endogenous endothelins mediate increased distal tubule acidification induced by dietary acid in rats. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2203-2211.
 16. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 303-309.
 17. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Jaber BL, Madias NE. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease : a systematic review. *Am J Nephrol* 2012 ; 35 : 540-547.
 18. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD.

- Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 714–720.
19. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 86–93.
 20. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 371–381.
 21. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 440–443.
 22. Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, Everett LA, Suzuki K, Knepper MA, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 4221–4226.
 23. Amlal H, Petrovic S, Xu J, Wang Z, Sun X, Barone S, et al. Deletion of the anion exchanger Slc26a4 (pendrin) decreases apical $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger activity and impairs bicarbonate secretion in kidney collecting duct. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010 ; 299 : C33–41.
 24. Schultheis PJ, Lorenz JN, Meneton P, Nieman ML, Riddle TM, Flagella M, et al. Phenotype resembling Gitelman's syndrome in mice lacking the apical Na^+-Cl^- cotransporter of the distal convoluted tubule. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 29150–155.
 25. Soleimani M, Barone S, Xu J, Shull GE, Siddiqui F, Zahedi K, et al. Double knockout of pendrin and $\text{Na}-\text{Cl}$ cotransporter (NCC) causes severe salt wasting, volume depletion, and renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 13368–13373.
 26. Jacques T, Picard N, Miller RL, Riemondy KA, Houillier P, Sohet F, et al. Overexpression of pendrin in intercalated cells produces chloride-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1104–1113.
 27. Pathare G, Hoenderop JG, Bindels RJ, San-Cristobal P. A molecular update on pseudohypoaldosteronism type II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013 ; 305 : F1513–1520.
 28. Vitari AC, Thastrup J, Rafiqi FH, Deak M, Morrice NA, Karlsson HK, et al. Functional interactions of the SPAK/OSR1 kinases with their upstream activator WNK1 and downstream substrate NKCC1. *Biochem J* 2006 ; 397 : 223–231.
 29. Castaneda-Bueno M, Cervantes-Perez LG, Vazquez N, Uribe N, Kantesaria S, Morla L, et al. Activation of the renal $\text{Na}^+ : \text{Cl}^-$ cotransporter by angiotensin II is a WNK4-dependent process. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 7929–7934.
 30. Boyden LM, Choi M, Choate KA, Nelson-Williams CJ, Farhi A, Toka HR, et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature* 2012 ; 482 : 98–102.
 31. Shibata S, Zhang J, Puthumana J, Stone KL, Lifton RP. Kelch-like 3 and Cullin 3 regulate electrolyte homeostasis via ubiquitination and degradation of WNK4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 7838–7843.
 32. Wakabayashi M, Mori T, Isobe K, Sohara E, Susa K, Araki Y, et al. Impaired KLHL3-mediated ubiquitination of WNK4 causes human hypertension. *Cell Rep* 2013 ; 3 : 858–868.
 33. Toka HR, Al-Romaih K, Koshy JM, DiBartolo S, 3rd, Kos CH, Quinn SJ, et al. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1879–1890.