

「肝臓内科レター第46号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

秋も深まり紅葉が美しい季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は利尿剤「トルバプタン」についての予定でしたが、利尿剤の作用機序を調べていると、いろいろと興味深い事柄がわかったのでもとまとめてみました。

## ＜腎臓の進化・河川に適応するための糸球体の発達＞

釈迦に説法ですが、腎臓についておさらいします。腎臓の本質的な役割は、老廃物の排泄よりむしろ、体液量と電解質を適正に保つ「恒常性（ホメオスターシス）の維持」です（コトバンクー家庭医学館（小学館）「腎臓のしくみとはたらき」）。心拍出量の20%（毎分1~1.2L）が腎臓に流入し糸球体で濾過されており、クレアチニンクリアランスを100 ml/minとして、濾過される原尿の1日量を計算すると  $100\text{ml}/\text{min} \times 60\text{min} \times 24\text{hr} = 144000\text{ml} = 144\text{L}/\text{日}$  になります。実際の尿量は1~1.8L/日なので、ほとんどが再吸収されるわけですが、何故こんなに原尿が多いのか不思議に思われたので調べてみると、これは脊椎動物が進化してきた中で、いろいろな環境に適応してきた結果だとわかりました。

### ナメクジウオ(原索動物)



public domain Wikimedia commons より採取

### チョッカクガイ(オウムガイの祖先種)



©N. Tamura Wikimedia commons より採取

### ヤツメウナギ



public domain Wikimedia commons より採取

脊椎動物の祖先で脊椎がまだない原索動物（ナメクジウオなど）は約6億年前に古生代カンブリア紀の海底で生活し、海水を飲んで腎管という単純な導管で排泄していました（Biol. Sci. Space 14;22-31:2000）。最初の脊椎動物である無顎類（現在のヌタウナギ、ヤツメウナギなどの仲間）は、5億年前のカンブリア紀末期の海に出現しましたが、当時の海はオウムガイなどの頭足類が頂点捕食者で、これらから逃れるために汽水域（河口）から河川に進出したそうです（日本海洋生物研究所年報 2008;pp. 74-82）。

河川は当然淡水で、体内との浸透圧差が大きいので、飲まなくても体内に大量の水が文字通り浸み込んでくるので、塩分を保持して大量の水を排泄する必要があります。この環境に適応するために糸球体が「水排泄装置」として出現したのだそうです（Nephrology Frontier 14;344-347:2015）。糸球体の発達と同時に、原尿に漏れるブドウ糖やアミノ酸などの有用な成分

を回収する「近位尿細管」に加えて、原尿から塩分を再吸収して希釈尿を出すための「遠位尿細管」が発達しました（ソルトサイエンス・シンポジウム 2009 講演要旨;1-10:2009）。ちなみに、海水魚は塩分濃度が高いことに適応する必要から、水分を体に保持して塩分を排出するしくみが発達しており、たくさんの尿を出す必要がないため糸球体を持たないものもあるそうです（Wikipedia「海水魚」）。

## <陸上に進出するための内分泌系の獲得>

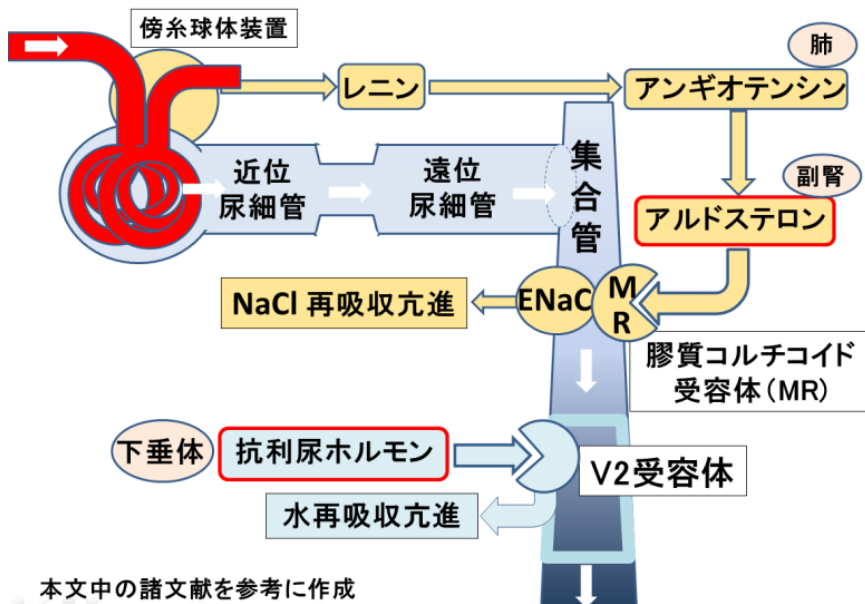
塩も水もある海から、水はあっても塩が少ない河川に適応した脊椎動物は、次に塩も水も少ない陸に上がることになります。陸上で生活するためには、塩分を保持する（ことで水分も保持する）レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（レニン・アンジオテンシン系）と、水分のみを保持するしくみである抗利尿ホルモン ADH（両生類・爬虫類・鳥類ではバゾトシン：哺乳類ではバゾプレッシン）という内分泌系を持つ必要がありました。

4億年前のデボン紀に出現して現生種もいるハイギョ（肺魚）類（英語名 lungfish）は、水が枯れる乾季に休眠状態「夏眠」になり次の雨季まで過ごせることが知られており、「雨の日に日干しレンガの家の壁からハイギョが出た」という逸話もあるそうです（Wikipedia「ハイギョ」）。ハイギョは両生類に最も近縁な魚種であることがわかっており、「生きた化石」なので内分泌系を調べることができます。近年の研究で、ハイギョはレニン・アンジオテンシン系、抗利尿ホルモンのシステムを両方とも持っていることがわかっており、彼らの祖先もおそらく同様に、陸上への進出に寄与したと考えられています（ソルトサイエンス研究財団助成研究報告書 No1131;pp. 99-106:2011、比較生理生化学 31;68-74:2014）。



## <レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と抗利尿ホルモン>

### レニン・アンジオテンシン系と抗利尿ホルモンによる再吸収



本文中の諸文献を参考に作成

の多彩な作用があり、下垂体後葉に膨大に蓄えられ、大量出血などの緊急事態に備えるシステムになっていると考えられています（日本内分泌学会雑誌 92;Suppl. 5-7:2016）。

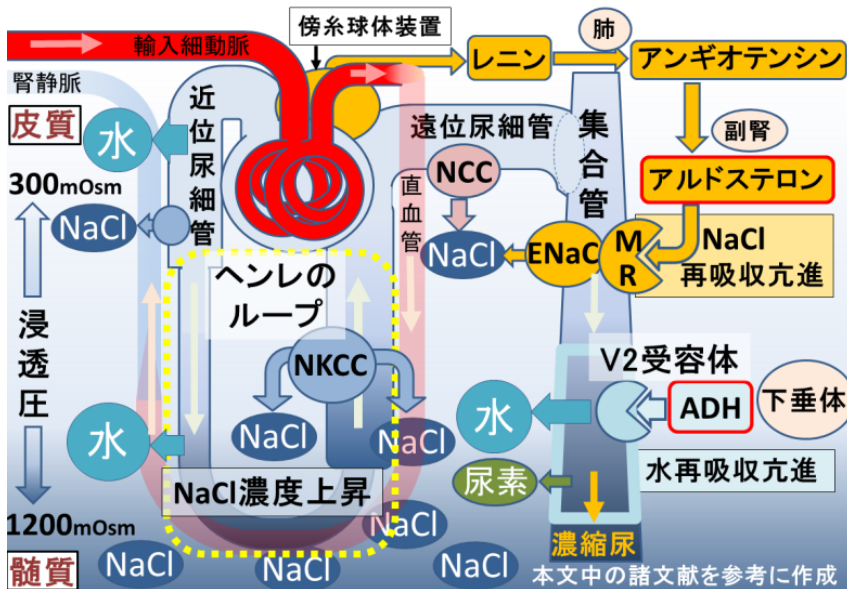
輸入・輸出細動脈と遠位尿細管に接している「傍系球体装置」は一種のセンサーで、腎動脈血流量や遠位尿細管に届く塩分の減少を感知したり、交感神経系( $\beta 1$ )の刺激があるとレニンを分泌し、アンジオテンシン II (昇圧)・アルドステロン (Na 再吸収) の産生につながっていきます(日内誌 101;323-337:2012)。一方、水分が失われて体内の塩分濃度(浸透圧)が上昇すると視床下部の浸透圧センサーがこれを感じて抗利尿ホルモン(バゾプレッシン)が下垂体後葉を通じて分泌されます(日生誌 76;167-170:2014)。バゾプレッシンには水分保持以外に、血管収縮・血小板凝集などの

## <水から離れて生活するために濃縮尿を作るー「ヘンレのループ」>

陸上進出後に、水辺から離れて生き延びるには、できるだけ水を節約しなくてはなりません。魚類から両生類・爬虫類に至るまで、前頁の図のように、ネフロンは糸球体・ボウマン嚢から尿細管まで一直線ですが、鳥類と哺乳類では、尿細管を細く引き伸ばして髄質側に向けて折り曲げた「ヘンレのループ」という、下降脚と上行脚の対向流で尿を濃縮し少ない尿量で済むように進化しました（日本海水学会誌 59;97-101:2005）。

ループの太い上行脚では「NaK-2Cl 共輸送体(NKCC2)」という「NaCl（塩）汲み出し装置」で、エネルギーを使って尿細管内から間質に塩の再吸収を行っています（日生誌 67;325-332:2005）。再吸収された塩が、対抗流の働

### ヘンレのループと内分泌系による尿濃縮のしくみ



きでだんだん髄質側に溜まっていくことで、皮質側との濃度差が大きくなり濃度勾配（浸透圧勾配）が形成されます。直血管（直細動脈）という輸出細動脈から髄質に降りていく血管（血流方向は尿細管流と逆で、これも対抗流になっています）が、下降脚で浸透圧差によって再吸収された水と、ほどほどの塩を運びだすことで髄質の高浸透圧を維持します。この高浸透圧がループの下行脚や集合管から間質に水を引き込み、集合管内の尿を濃縮して排泄する水分を少なくするために重要となります（Guyton & Hall. Medical Physiology 11<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc, pp. 348-357:2006）。

## <生命の危機にそなえるしくみと利尿剤投与>

レニン・アンジオテンシン系とバゾプレッシンはカテコラミン系などとともに緊急事態に対応するしくみでもあります。肝硬変以外に心不全やネフローゼ症候群などの疾患でもこれらの内分泌系の亢進による利尿剤抵抗性が起きます。このような状態を見るにつけ、陸上に上がった脊椎動物の長い進化の過程では、環境変化・外傷・病気などの生命の危機の際には、我々が重症者にまず生理食塩水を点滴するのと同じ理屈で、とりあえず塩と水をできるだけ体にため込んで、体内を先祖が棲んでいた古代の海に似た環境にしたほうが生き延びる確率が高かった、ということがおおよそ想像できます。

このような点から見ても、肝硬変の腹水のように、有効循環血液量の低下への代償として体に塩と水がたまっている場合、それに対して利尿剤を使用した場合にどのような状態をもたらすかについてはよく考える必要があります。もちろん症状は緩和したいところですが、原疾患を治療する薬ではないので、利尿剤投与が生命予後を改善させるエビデンスはなく、前号でも述べたように腎障害などで予後の悪化をもたらす可能性もあるからです。

次回こそは、生命予後の改善効果も期待されて登場した新しい利尿薬「トルバプタン」について述べます。

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●

#### 外来スケジュール

受付時間 8:00~11:30

(○初診・●再診)