

ロブリン様ドメイン2つとシグナルペプチドがあり、分泌蛋白と考えられた。Pi-gは2.9kbに632アミノ酸の蛋白がコードされ、SH3結合蛋白と類似し、心臓、肝、膵、骨格筋などに発現していた。Pi-aは確認された2.1kbに568アミノ酸の蛋白がコードされ、線虫で明らかにされた蛋白と45%相同性を示し、下垂体と胃で高頻度に発現し、重要な蛋白と考えられた。

GH, PRL, TSHなどの下垂体ホルモン複合欠損症患者の原因として報告された変異Pit-1遺伝子のうち、転写活性化領域に変異を持つmutant Pit-1 (P14L, P24L) の機能解析を行った。発現実験において、P24LのPRLやGHのプロモーター活性化能は明らかに低下していたが、P14Lはwild Pit-1と差がなかった。多くの転写因子のコアクチベータとして知られる、CREB-binding protein (CBP)とP24Lとの結合性に問題があった。cAMPはPit-1の対象遺伝子の発現を増強するが、P24LはcAMPによる遺伝子発現増強反応を示さなかった。Pit-1とCBPの結合が、この経路の活性化に必須であることが明らかにされた。

ラットの下垂体細胞の分化にPit-1とGATA-2のバランスが重要である。ヒト下垂体腺腫におけるGATA-2とPit-1の蛋白と遺伝子の発現を、免疫組織学的手法とRT-PCRにより検討した結果、免疫染色では、ゴナドトロピン産生腺腫では全例にGATA-2の発現を認めたが、Pit-1の発現は認められなかった。GH産生腺腫、PRL産生腺腫ではPit-1は全例陽性であったが、GATA-2の発現はほとんど認められなかった。GATA-2とPit-1の遺伝子や蛋白の発現はラットの下垂体細胞の分化過程の発現と類似しているため、ヒト下垂体腺腫においてもGATA-2は機能発現に強く関与すると考えられる。

リンパ球性下垂体炎における自己抗体の検討を行うために、各種下垂体機能低下症患者のガンマグロブリンが、下垂体前葉ホルモン分泌に影響するか否かにつき検討した。リンパ球性下垂体炎患者で認められる下垂体細胞サイトゾールの22kDa抗原のN端アミノ酸配列はヒトGHに相当し、49kDa抗原のN端アミノ酸配列は免疫グロブリン重複領域に一致していた。リンパ球性下垂体炎患者血清から抽出したガンマグロブリンは、ラット下垂体前葉細胞のACTH分泌抑制やPRL分泌刺激活性を示した。

中枢性尿崩症の発症12年後に下垂体機能低下症をきたし、下垂体前葉のリンパ球浸潤を認めた頭蓋咽頭腫の1例を報告した。組織的に頭蓋咽頭腫と診断され、間質にリンパ球の浸潤がみられた。隣接する下垂体前葉にはリンパ球の広範な浸潤が認められたが、自己免疫よりも二次性リンパ球性下垂体炎の像と考えられた。リンパ球性下垂体炎との鑑別診断が必要なことが示された。

5) 疫学実態調査

過去4年間にわたって疫学担当調査研究班（大野良之班長）と共同で、各種視床下

部・下垂体疾患（自己免疫性視床下部下垂体炎、Kallmann症候群、家族性中枢性尿崩症、プロラクチン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症）の全国疫学調査を実施した。平成12年度は下垂体incidentalomaと、成人下垂体機能低下症についての全国疫学調査に着手した。下垂体incidentalomaは画像検査の進歩により急速に認識されるようになったが、実態や治療方針、予後等に不明な点が多い。第一次調査では664例の該当症例を得た。二次調査を行い、予後や病像について解析する予定である。成人下垂体機能低下症も最近、その病因、治療成績、予後等についてあらためて注目されている疾患であり、一次調査の調査票を全国3,948科を対象として一次調査を開始した。

4. 結論

PRL、ゴナドトロピン、ADH分泌異常症の病態の解明や診断において飛躍的な成果を得た。しかし、なお不明な点が少なくない。とくに、生命予後とQOLの改善を目的にした治療に関しては未解決の領域が大きい。DDAVP錠の経口投与のように、行政やメーカーの協力が得られれば解決が比較的容易な問題も含まれている。家族性中枢性尿崩症における遺伝子異常の検索は、これらの異常と発症機序との関係を解明することによって治療に結びつくと考えられるので、さらに研究の発展が望まれる。ADH生物活性の新しい指標である尿中アクアポリン2の測定系(RIA)はADH分泌異常症の新しい診断法として診断に応用が可能であり、測定系の確立と普及に一層努力する必要がある。自己免疫性視床下部下垂体機能低下症の診断に不可欠な自己免疫異常評価法を確立する為には広範な検索が必要がある。器質的疾患による成人下垂体機能障害は高脂血症、骨粗鬆症、動脈硬化を伴い、これまでの副腎や甲状腺ホルモンの補償に加えてゴナドトロピンやGHの補償によりQOLの改善が期待される。実態調査をすすめる段階にある。いずれにおいても国際的な医療レベルを考慮してさらに研究を継続するとともに、得られた成果を臨床の現場に還元することが不可欠である。

VI. 研究成果の概要

1. プロラクチン(PRL)分泌異常症

- 1) PRL産生腫瘍細胞GH₃において、TRHはMAPキナーゼ活性化を介してPRL遺伝子発現を促進することを見出した。
- 2) 新転写因子mPOUは、Pit-1及びc-AMP存在下にPRL遺伝子発現を増強させるが、細胞質と核に局在することを明らかにした。
- 3) ヒト下垂体腫瘍細胞に一酸化窒素合成酵素(NOS)が存在し、PRL産生腫瘍ではiNOSの発現がみられることを明らかにした。

2. ゴナドトロピン分泌異常症

- 1) Kallmann症候群の家族例および孤発例を対象として、本邦におけるKAL遺伝子の変異の頻度を検討した。
- 2) GnRHアゴニストによる性腺抑制療法を受けた思春期早発症の女兒において、治療中止後、早期に排卵性月経が回復することを明らかにした。
- 3) 無排卵症に対する排卵誘発法として、FSH低用量持続療法よりもFSH-GnRH律動療法がより有効であり、かつ多胎などの副作用が少ないことを明らかにした。

3. 抗利尿ホルモン(ADH)分泌異常症

- 1) 家族性中枢性尿崩症の家系において新しく見出された変異遺伝子の発現実験から、家族性中枢性尿崩症の発症には変異ADH前駆体蛋白の小胞体内貯留に基づく細胞壊死が関与することが示唆された。
- 3) 副腎皮質機能低下状態における水利尿不全は、ADHの抗利尿作用部位である腎集合尿細管のAVP感受性水チャネル、アクアポリン(AQP2)産生系の賦活化亢進に由来することを臨床的ならびに実験的に明らかにした。
- 4) SIADHの低ナトリウム血症の急速な矯正で生じる非可逆的中枢神経障害は一酸化窒素(NO)を介すること、NO産生抑制によって防げることが示唆された。
- 5) ADH分泌低下に伴う尿崩症において、DDAVP錠の経口投与が簡便でかつ有用なことが示された。

4. 下垂体ホルモン複合欠損症

- 1) 自己免疫性視床下部下垂体炎における自己抗体の実態に性質について検討した。
- 2) 家族性複合性下垂体ホルモン欠損症の原因となるヒトmutant Pit-1 (P14L、P24L)

の機能解析を施行し、CBPとの結合性に異常が生じることを明らかにした。

- 3) 下垂体に特異的に存在する未知の遺伝子解析を行った。
 - 4) 下垂体腫瘍の分化に関与するGATA-2遺伝子が機能発現に関与することを示唆した。
5. 疫学実態調査
- 1) 下垂体偶発腫瘍incidentalomaに関する疫学調査（1次、2次）を開始した。
 - 2) 疫学研究班と協同で成人下垂体機能低下症を対象とした疫学調査1次調査を開始した。

VII. 分担研究報告

【1】抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症

「抗利尿ホルモン（ADH）分泌異常症」座長のまとめ

齊藤寿一（自治医科大学内分泌代謝科）

ADH（バゾプレシン、AVP）分泌異常症の研究では、AVP分泌の亢進と低下の両面について検討が加えられた。分泌亢進症であるADH分泌異常症候群（SIADH）については尿中アクアポリン2を指標とした病態解析と、治療過程における中枢神経系障害の発症機序について報告された。また分泌低下症である尿崩症の治療に関わる研究では経口的に投与できる尿崩症治療薬、クロフィブレート的作用機序と経口的に投与できるデスマプレシン（DDAVP）錠剤の有用性についての検討成績が報告された。

1 SIADH

SIADHについて齊藤らはAVP依存性水チャネル、アクアポリン2を指標として臨床的および基礎的検討を行なった。健常人と低ナトリウム血症と水利尿不全のある患者について血漿AVP濃度、尿浸透圧および尿中AQP2排泄量を測定すると基礎値では血漿AVP濃度は両群で差を認めなかったが、尿中AQP2では患者群で健常者の3倍に達する高値を認めた。また急性水負荷試験では、負荷後も患者群では血漿AVP、尿浸透圧および尿中AQP2の何れも健常者群に比して高値に止まった。腎におけるAVPの作用を臨床的に評価するには従来から尿浸透圧が使われて来たが、今回の検討成績では尿中AQP2が有用な生化学的指標となりうることを示された。ラットでDDAVPの持続皮下注入と液体食の投与で低ナトリウム血症を来した動物とDDAVP投与のみで液体食を投与しない血清ナトリウム正常ラットとを比較すると、低ナトリウム血症ラットでは負荷経過中に尿浸透圧はいったん上昇したが、その後は次第に低下しAVPエスケープ状態となっていることが示された。この状態では低ナトリウム血症ラットでは腎のAQP2 mRNA発現はDDAVP単独投与ラットに比較して低下していた。AVPのV2受容体は両群に差を認めず、AVPエスケープはAQP2の生合成抑制に由来していることが示唆された。

SIADHの低ナトリウム血症を高張食塩水投与により急速に矯正すると非可逆的中枢神経障害である橋中心髄鞘溶解を生じる。大磯らは、ラットにおいてDDAVP皮下投与と液体食の投与によって低ナトリウム血症動物を作成し、これに高張食塩水を投与し急速に血清ナトリウムを補正して脱髄性変化を伴う神経障害を実験的に惹起させることができた。しかしながら、予め一酸化窒素（NO）の産生を抑制するiNOS阻害薬を投与しておくことこの神経障害の発生を抑制し生存率を上昇させることができた。この実験成績から低ナトリウム血症で血清ナトリウムの急速な是正によっておこる橋中心髄鞘溶解がNO産生によって助長され、iNOS阻害剤がその発症阻止に有効であることが示唆された。

2 尿崩症

AVPの分泌低下、即ち尿崩症は著しい多尿や慢性の高ナトリウム血症を招く。木村ら

は従来から尿崩症の治療に使われて来たクロフィブレードの抗利尿効果発現機序を検討した。脳外科手術後の慢性高ナトリウム血症患者4例について高張食塩水負荷試験を行なって、血漿浸透圧と血漿AVP濃度との相関を検討し基礎状態ではこれらの高ナトリウム血症患者では血漿浸透圧－血漿AVP相関は右方に偏位しAVP分泌浸透圧域値の上昇が示された。これらの患者にクロフィブレードを投与すると高張食塩水負荷におけるAVP分泌域値は低下して正常化し、同時に高ナトリウム血症も改善した。一方、ラットで代謝ケージを用いて尿中AVP排泄量を測定すると、クロフィブレードの経口投与は尿中AVPの排泄量を増加させることが示された。これらの事実は尿崩症治療におけるクロフィブレードの抗利尿作用の発現機序はAVP分泌域値の低下によるAVP分泌増加であることが示された。

多尿を主徴とする尿崩症治療での第一選択はわが国ではDDAVPの点鼻またはスプレーである。一方、諸外国ではDDAVPの経口製剤が汎く使用されている。大磯らはその有用性を確認する目的で正常人における抗利尿効果の発現と尿崩症患者の意見を調査した。正常人で水負荷後にDDAVP100 μ gを経口的に投与すると投与2時間後には抗利尿作用が出現し4時間以上にわたって持続した。一方、多尿治療にDDAVP点鼻を使用している中枢性尿崩症患者29名にDDAVP錠使用の希望をアンケート調査したところ27名(93%)が使用を希望し、希望しない者は2名(7%)に止まった。その理由としては「携帯しやすいこと」(11名、38%)、「使用法が簡便」(8名、27%)および「保存が容易」(6名、21%)などが挙げられ、今後わが国でもDDAVP錠剤の導入に向けて検討すべきであることが示された。

バソプレッシン(AVP)依存性水利尿不全における AVP escape とアクアポリン-2 (AQP-2)

分担研究者	齊藤寿一	(自治医科大学内分泌代謝科)
研究協力者	斎藤孝子	(同)
	石川三衛	(同)

【背景】

アルギニンバソプレッシン(AVP)の分泌過剰は腎集合尿管細胞での水の再吸収を促進する結果、体液量増加に基づく低ナトリウム(Na)血症を招来する。AVP依存性水利尿不全は、低Na血症の病態の主要因となり、大部分の低Na血症に認められる¹⁾。腎集合尿管細胞には水チャネルアクアポリン-2 (AQP-2) が存在するが、AQP-2はAVPの作用の最終effectorとして管腔側細胞膜での水の再吸収に直接関与する²⁾。AVPによるAQP-2調節には、細胞内での細胞膜小胞から管腔側膜へのtrafficking (short-term調節)と、AQP-2蛋白の産生(long-term調節)の2系が存在する。これまでの*in vivo*動物実験から、AVP依存性水利尿不全ではAQP-2 mRNAの発現亢進が明らかとなってきた³⁾。腎集合尿管細胞のAQP-2のうち、約3%が尿中に排泄される。私たちは、尿中AQP-2排泄がAVP依存性の水代謝異常の診断に有用なことを示してきた⁴⁾。この尿中AQP-2排泄は腎内AQP-2の動態を反映するものと考えられる。

今回の研究では、臨床的および動物モデルを用いて、AQP-2発現からAVPの関与を検討した。臨床的には、水利尿不全に基づく低Na血症の患者における尿中AQP-2排泄動態を解析した。さらに、*in vivo*でSIADHモデルラットを作製して、AVP過剰時の腎の尿濃縮力とAQP-2発現動態を検討し、“AVP escape”現象におけるAQP-2発現と、AVP V2受容体機能の変化について明らかにした。

【方法】

1. 低Na血症を主徴とする水利尿不全の患者10例(男6例、女4例、年齢 55-75歳)と健常者12名を対象に、血漿AVP濃度、尿中AQP-2排泄を検討した。水利尿不全の患者10例の内訳は、SIADH 2例、下垂体前葉機能低下症6例、Mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly (Salt-wasting症候群の類似疾患) 2例であった。血清Na値は 128.6 ± 3.8 mEq/l、血漿浸透圧(Posm)は 267.3 ± 7.5 mOsm/kg H₂O、尿中Na排泄は 97.7 ± 35.5 mEq/dayであった。早朝8時に採血、8-9時の1時間採尿を行い、Posm、血漿AVP濃度、尿クレアチニンおよび尿中AQP-2を測定した。さらに、急性経口水負荷試験を施行した。早朝空腹時、水20 ml/kgを30分間で飲水後、30分ごとに採尿、1時間ごとに採血して

計4時間観察した。Posm、血漿AVP濃度、尿量、尿浸透圧(Uosm)、尿クレアチニン、および尿中AQP-2を測定した。

2. 雄性SDラット(200-220 g)を用いて、実験的SIADHラットを作製した。ラットの背部皮下に浸透圧ミニポンプを埋め込み、持続的にV2アゴニストDDAVPを5 ng/hrの速度で投与した。食餌は液体食 60 ml/dayまたは固形食で行い、7日間観察した。液体食投与群では、2日目以降著しい低Na血症(120 mEq/l以下)を呈し、この群のラットをSIADHラットとした。一方、固形食投与群では持続的なDDAVP投与にもかかわらず血清Na濃度は正常値域を維持した(DDAVP excessラット)。この2群のラットについて、腎内AQP-2 mRNA、AQP-2蛋白発現、AVP受容体結合能およびAVP V2受容体mRNA発現を対照、3h、12h、2日、4日、7日目と経時的に検討した。

【結果】

1. 水利尿不全群の患者10例の血漿AVP濃度は 1.3 ± 0.4 pg/mlで、健常者のそれと差を認めなかった。しかし、Posm 267.3 mOsm/kg H₂O (mean)と比べると、血漿AVP濃度は相対的に高値を示した。尿中AQP-2排泄は患者群で 516.9 ± 137.5 fmol/mg creatinineに達し、健常者の 153.3 ± 28.1 fmol/mg creatinineに比べて約3倍に増加した。

急性経口水負荷試験では、患者群の尿排泄量は負荷水量の $29.9 \pm 4.6\%$ (健常者 $70.2 \pm 7.8\%$)、最小Uosm 387.8 ± 61.1 mOsm/kg H₂O (健常者 94.4 ± 9.8 mOsm/kg H₂O)と、患者群で明らかな水利尿不全を認めた。血漿AVP濃度はPosmに比べて相対的高値となり抑制が不十分であった。尿中AQP-2排泄は、健常者では 42.0 ± 5.6 fmol/mg creatinineまで低下したが、患者群では 253.9 ± 54.3 fmol/mg creatinineまでしか低下せず、明らかな高値にとどまった($P < 0.01$)。

2. UosmはDDAVP excessラットでは観察した7日間3000 mOsm/kg H₂O以上に維持されたが、SIADHラットでは2日目に1707 mOsm/kg H₂Oに達したものの、その後は800-900 mOsm/kg H₂Oにとどまり、いわゆるAVP escapeが確認された。また血清Na濃度はSIADHラットで2日目以降120 mEq/l以下に低下し、観察した7日間低値を持続したが、DDAVP excessラットでは血清Na値は正常値を保持した。腎内AQP-2 mRNA発現は、両群のラットともにupregulationされたが、発現の程度はDDAVP excessラットに比べてSIADHラットで有意に減弱していた(2日目: 183 vs. 298 %; 7日目: 154 vs. 324 %, $P < 0.05$)。同様に、AQP-2蛋白の産生も亢進したが、SIADHラットで減弱することが示された(2日目: 221 vs. 290 %; 7日目: 199 vs. 303 %, $P < 0.05$)。これに対して、腎髄質部のAVP受容体結合能は、最大受容体結合能BmaxがSIADH, DDAVP excessラットともに2日目にnadirに達し、その後対照の60%程度に抑制された。Bmaxは両群ラット間に差を認めなかった。また解離平衡定数Kdも両群ラットに差がみられなかった。AVP V2受容体mRNAの発現は第2日目に前値の25%まで抑制され、その後前値の25-46%に抑えられた状況が続いたが、2群ラットの間には有意差は認められなかった。

【考察】

AVPの分泌過剰に基づく水利尿不全は、体液量の増加をもたらす低Na血症を惹起する。血漿AVP濃度は正常値域にとどまるものの、低血漿浸透圧に比べ相対的高値を示すことがしばしば経験される。健常人では尿中AQP-2排泄は腎内AQP-2発現を的確に反映するものと考えられる⁵⁾。今回の研究では、水利尿不全の患者で尿中AQP-2排泄が健常者の約3倍に増加し、急性水負荷後も十分に抑制されないことを明らかにした。尿中AQP-2はAVPの腎作用の絶対的評価となり、水代謝異常症への臨床診断への有用性を改めて示唆するものと考えられる。

SIADHモデル動物における*in vivo*の実験から、持続的なAVP過剰状態では、尿濃縮力の減退、いわゆるAVP escapeがみられることが確認された。固形食を投与したDDAVP excessラットでは、尿濃縮力は保持されて、血清Na濃度も正常値域にとどまる。DDAVP excessラットに比べてSIADHラットの相違点は、体液量の増加とこれに伴う低血漿浸透圧の存在である。両群のラットにおいて、AVP受容体結合能、AVP V2受容体mRNA発現は有意差をみとめないものの、AQP-2発現には大きな差違がみられた。いずれの群でもAQP-2 mRNAおよび蛋白の発現はupregulationされた状況にあるが、その発現の程度はSIADHラットで有意に減弱していた。これは、SIADHラットにおける腎集合尿細管細胞の尿濃縮力減退が、AQP-2 mRNAの発現低下と密接に関連することを示している。SIADHラットでは、体液量の増加あるいは低血漿浸透圧が、直接AQP-2発現に、または受容体以降のシグナル伝達系のいずれかに作用し、AQP-2発現を低下させてAVP escape現象をもたらすことが示唆される。

【文献】

1. Berl T, Schrier RW: Disorders of water metabolism. IN: Renal and Electrolyte Disorders. 5th Ed. (ed) Schrier RW. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp. 1-71.
2. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, et al: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 361: 549-552, 1993.
3. Fujita N, Ishikawa S, Sasaki S, et al: Role of water channel AQP-CD in water retention in SIADH and cirrhotic rats. *Am. J. Physiol.* 269: F926-F931, 1995.
4. Ishikawa S: Urinary excretion of aquaporin-2 in pathological states of water metabolism. *Ann. Med.* 32: 90-93, 2000.
5. Saito T, Ishikawa S, Sasaki S, et al: Urinary excretion of aquaporin-2 water channel in the diagnosis of central diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 1823-1827, 1997.

Clofibrate と ADH 分泌

分担研究者 木村時久（古川市立病院）
研究協力者 太田耕造（ 同 ）
太田昌宏（東北大学医学部腎高血圧内分泌科）
伊藤貞嘉（ 同 ）

【背景】

中枢性尿崩症における尿量調節にclofibrateが有効である事が知られているが、その詳細は未だ不明である。今回我々は渴感の低下とADH分泌低下を伴った、いわゆる本態性高Na血症4例に対し、clofibrate投与前後でCarter-Robbins testを行いADHの分泌動態を検討した。さらに、ラットを用いclofibrateを経口投与して、尿中ADH排泄量を測定した。

【症例】

症例は頭蓋咽頭腫、および奇形腫術後にNa168-182mEq/Lと高Na血症を呈し、当科転院となった4例である。いずれの症例においても入院時、BUN, Cr, UAの高値および高Na血症を呈していた。脱水を考慮し、3号液の補液を行った。UAは低下し脱水は補正されるも、数日目より低張、多尿が出現し、血清Na濃度は160mEq/l前後までは低下するも、それ以下には低下しなかった。

そこで、ADH分泌閾値の高値へのresettingを疑い、Carter-Robbins testを行った。体重1kg当たり20mlの飲水を45分かけて行い、その後2.5%の高張食塩水を300ml点滴静注して、尿量、尿浸透圧、血漿浸透圧、血清Na濃度、血中ADH濃度を測定した。本例では、血漿浸透圧の低下にもかかわらず尿量、尿浸透圧は変化せず、高張食塩水の投与により血漿浸透圧が上昇するとむしろ尿量は増加した。血漿浸透圧と血中ADH濃度との相関を見るとclofibrate非投与下ではこの相関は右方へshiftしていた。

clofibrateを投与し、血清Na濃度が正常化した後のCarter-Robbins testの結果では、この関係は左方へ(正常の方向へ)shiftしていた。すなわち、かかる症例においては、ADH分泌閾値が高値へresettingされていたため、低張液の補液をおこなっても血漿浸透圧はADH分泌閾値までしか低下せず、それ以降はADHが抑制されてしまうために、低張、多尿となり血漿浸透圧はそれ以下には低下しなかったと考えられる。clofibrateの投与により、血漿浸透圧と血中ADH濃度との相関が左方へshiftした事は、血漿浸透圧の変化に対するADH分泌能が改善したと考えられた。

【動物実験】

clofibrateが実際にADH分泌に影響を与えるかどうかをラットを用いて検討した。SDラット(250-300g)を代謝ケージにて飼育し連日、体重、飲水量、粉末飼料摂取量、尿量、尿浸

透圧、尿中Na, K, Cl濃度および尿中ADH濃度を測定した。ADH濃度はSep-packにて抽出後、既報のRIAにて測定し、一日排泄量として示した。ラットは代謝ケージにて2日間飼育し、環境に順応した後実験を行った。まず3日間のcontrol periodの後、clofibrateを400mg/kg/dayを粉末飼料に混ぜて投与した。

clofibrateの投与は尿量、尿浸透圧には有意な変化を与えなかった。一方、clofibrateの投与は尿中ADH排泄量を有意に増加させた。以前、我々は同量のclofibrateの投与により血中ADH濃度には影響を与えない事を確認しており、今回の結果と合わせて、ラットにおいてはclofibrateは血中ADH濃度には有意な変化を与えないものの、一日の尿中ADH排泄量は有意に増加している事から、clofibrateがADH分泌刺激作用を有している事が示唆された。

【結論】

渴感の低下とADH分泌低下を伴った、いわゆる本態性高Na血症においては補液のみでは高Na血症は改善せず、かかる症例においてclofibrateはADH分泌を亢進させ、高Na血症の改善に有効と考えられた。

デスモプレシン錠剤による中枢性尿崩症治療に向けて

分担研究者	大磯ユタカ（名古屋大学第一内科）
研究協力者	石崎誠二（同）
	梶村益久（同）
	村瀬孝司（同）

【背景】

中枢性尿崩症の第一選択治療薬であるデスモプレシンは世界中で広く使用されている。わが国では、1978年に点鼻チューブを用いた第一世代の剤型が認可され、1999年に第二世代のスプレー剤が発売された。しかし、現在、アジア、欧米等世界約30カ国では使用が簡便である第三世代のデスモプレシン錠剤による治療が第一選択となっている。

【目的】

中枢性尿崩症治療のQOL上、デスモプレシン錠剤の早期導入の必要性を検討する目的で、今回の研究では正常人においてデスモプレシン錠剤の有用性を検討し、またデスモプレシン治療に関する患者アンケート調査を行った。

【対象および方法】

1. デスモプレシン錠剤の抗利尿作用の検討

正常人4名において、水負荷（15 ml/kg）による水利尿状態下で1)、デスモプレシン錠剤（100 μ g）経口服用前後の尿量、尿浸透圧、自由水クリアランスなどの変化を検討した。初回の飲水負荷後、採尿は30分ごとに240分まで行い、採尿時ごとに排尿量と同量の水を追加摂取した。なおデスモプレシン錠剤の服用に当たっては、試験の目的および海外における治験成績を十分に説明した上で同意を得た医師4名において施行した。

2. 中枢性尿崩症患者アンケート

当科で治療中の中枢性尿崩症患者および中枢性尿崩症患者の会の協力を得、主として中枢性尿崩症治療に関するアンケートを送付した。その結果29名から回答が得られ、それらを対象として解析を行った。アンケート内容の概要は、1)年齢、2)性別、3)デスモプレシン点鼻液（チューブ）またはデスモプレシンスプレー使用経験年数、4)デスモプレシンの治療以前に他の薬剤により治療を受けた経験、5)現在使用中のデスモプレシン点鼻液（チューブ）あるいはスプレーに関して使用上、不便である、あるいは改良して欲しい点、6)デスモプレシン錠剤が認可されれば使用したいか、7)デスモプレシン錠剤を使用したい場合、その理由、8)デスモプレシン錠剤を使用したくない場合、その理由、の以上8項目である。

【結果】

1. デスモプレシン錠剤の抗利尿作用の検討 (図1、2)

正常人 4 名に15 ml/kg の水負荷を行った結果、負荷 30～60 分後には尿量が平均 329.5 ml/30min、尿浸透圧が平均 117.5 mOsm/kgと著明な低張利尿状態となったため、負荷60分後にデスモプレシン錠剤を100 μ g経口服用した。尿量はデスモプレシン錠剤服用後30分以後減少し、最終採尿を行った服用後3時間の時点では平均38.5 ml/30 minまで低下した。尿浸透圧はこれとは対照的に、デスモプレシン錠剤服用30分後から上昇し、3時間後には平均534.5 mOsm/kgとなった。自由水クリアランスは、デスモプレシン錠剤服用15分前では平均6.5 ml/minであったが、服用75分後には-0.6 ml/minと陰性化した。経過中に特記すべき副作用の出現は見られなかった。

2. 中枢性尿崩症患者アンケート (図3、4)

中枢性尿崩症患者29名の協力を得て得られたアンケート結果の一部を示す。年齢は平均36歳(10カ月～76歳)、男性 14人、女性15人であり、デスモプレシン点鼻液の使用経験年数は平均9.6 年(3カ月～23年)であった。デスモプレシン錠剤を使用したいと答えた人は27名(93.1%)で、その理由は1.携帯しやすい、2.使用法が簡便、3.保管が容易、の順であった。従来のデスモプレシン点鼻液またはスプレーの使用上の問題点は1.冷蔵保存が必要、2.点鼻容器の完成度の低さ、3.鼻炎時等で無効、を指摘する人が多かった。デスモプレシン錠剤を使用したくないと答えた人は2名(6.9%)で、その理由は従来のデスモプレシン製剤で特に支障を感じないことをあげていた。

【考察】

一般にペプチドホルモンの経口投与は、消化管内の酵素によって破壊されるため生理活性を発揮できず無効な治療法と考えられていた。しかし、1980年代半ばから、デスモプレシンの投与量を増やし経口服用することにより利尿状態における正常人²⁾ および中枢性尿崩症患者^{3、4)}において抗利尿効果が点鼻製剤と同等に発揮できるとする報告が発表されるようになり、各国でデスモプレシン錠剤に関する研究⁵⁾および治験が進んだ。その結果、例えば米国では1995年にFDAが正式認可を行い臨床的に使用が開始されるなど、現在北米、南米、欧州、アジアの30カ国近くでデスモプレシン錠剤が発売され、中枢性尿崩症患者の治療に日常的に使用されている。

今回は健常人に水負荷を行い水利尿状態におけるデスモプレシン錠剤の作用効果を検討したが、特に副作用なく服用後3時間にわたって尿量の減少、尿浸透圧の上昇、自由水クリアランスの陰性化を見ることができた。今回の観察はデスモプレシン錠剤服用3時間後までのみの観察であったが、文献的には投与8時間前後まで有意な抗利尿効果を示すと報告されている¹⁾。

一方、中枢性尿崩症患者のアンケートにおいても、デスモプレシン錠剤を使用したいという意見が90%以上にのぼり、特に管理・使用の簡便さなどの点に利点を認める人が多く

見られた。また、ほとんどの人が従来のデスモプレシン製剤の使用についても多くの問題点を感じていることも明らかとなった。

【結論】

以上の結果を総合すると、水利尿に対するデスモプレシン錠剤の有用性は明らかであり、中枢性尿崩症患者から治療のQOL改善を強く求められている点を考え合わせると、デスモプレシン錠剤のわが国への早期導入を実現し、世界各国の治療水準に達する必要があるものと結論される。

【文献】

1. Williams TDM, Dunger DB, Lyon RJ et al: Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. 1. Studies in adults and children. J Clin Endocrinol Metab 63: 129-132,1986.
2. Vilhardt H, Bie P: Antidiuretic effect of perorally administered DDAVP in hydrated humans. Acta Endocrinol 105:474-476,1984.
3. Hammer M, Vilhardt H: Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, desmopressin. J Pharmacol Exper Therap 234: 754-760,1985.
4. Cunnah D, Ross G, Besser GM: Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin(DDAVP). Clin Endocrin 24:253-257,1986.
5. Rittig S, Jensen AR, Jensen KT et al: Desmopressin tablet treatment: factors influencing gastrointestinal absorption. Scand J Urol Nephrol. Suppl 183: 51-52, 1997.

図1. デスモプレシン錠剤投与による尿量の変化

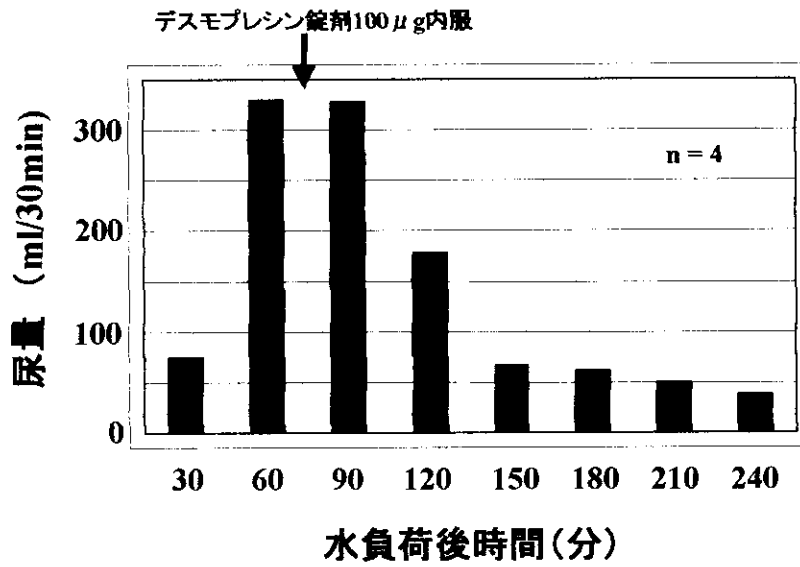


図2. デスモプレシン錠剤投与による尿浸透圧の変化

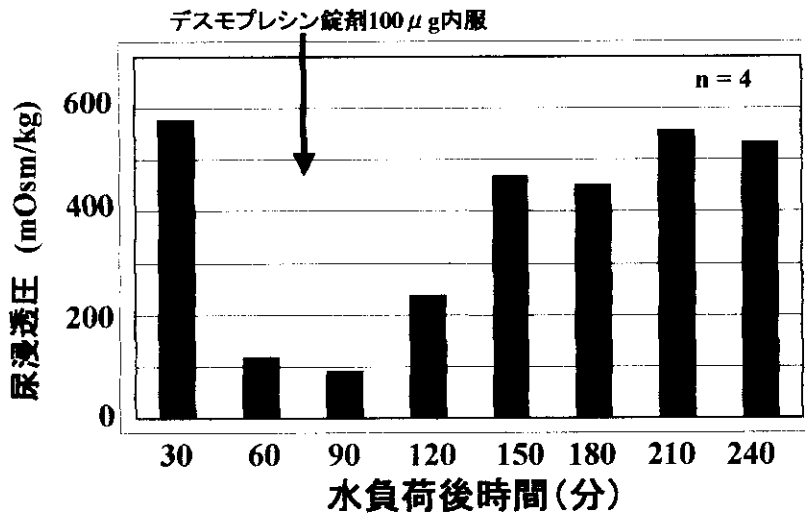


図3. デスモプレシン錠剤を使用したい最大の理由

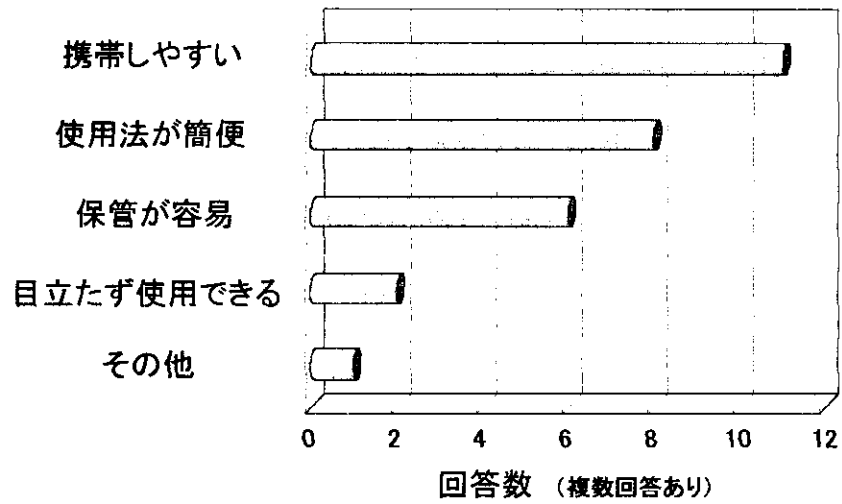
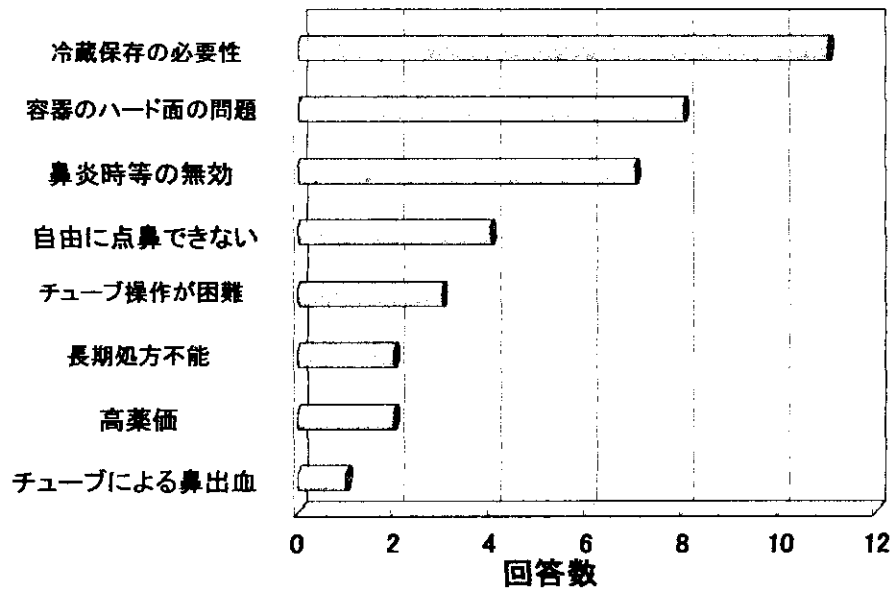


図4. 従来のデスモプレシン製剤の問題点



SIADHモデルを用いた慢性低ナトリウム血症の病態解析と合併症の治療

分担研究者 大磯ユタカ（名古屋大学第一内科）
研究協力者 村瀬孝司（同）
石崎誠二（同）
梶村益久（同）

【背景】

橋中心性髄鞘崩壊(Central Pontine Myelinolysis, CPM)はADH分泌異常症(SIADH)に代表される低ナトリウム血症の過剰な急速補正により中枢神経系に脱髄性病変を生じる重篤な合併症である^{1,2}。しかし、その予防のための適正な補正速度に関しては未だに統一見解はなく、また発症予防に有効な治療薬剤も見つかっていない。一方、従来、脳内の炎症性病変におけるnitric oxide(NO)の関与が想定されており、NO合成酵素(iNOS)阻害剤が脱髄性病変を主とする多発性硬化症の動物モデルであるラットの自己免疫性脳脊髄炎に対し有効との報告もある³。そこで今回、我々はSIADHのラットモデルを用いて実験的にCPMを惹起し、その予防的治療におけるiNOS阻害剤の有効性について検討した。

【方法】

雄性 Sprague-Dawley ラット(体重 300-350g)に、浸透圧ミニポンプを用いて AVP V2 agonistであるDDAVPを持続皮下投与した(5ng/hr)。DDAVP投与開始3日後より、液体食投与により水負荷をして慢性低ナトリウム血症を誘導した。液体食投与1週間後、高張食塩水(1M, 1ml/100gBW)を腹腔内注射して、低ナトリウム血症を急速補正した。実験群では補正前より連日、選択的iNOS阻害剤を皮下注射し、生理的食塩水投与の対照群と生存率及び神経症状を比較した。神経症状は症状に応じたスケールを用いて定量的に評価した(表1)。補正5日後に生存ラットより脳を摘出し病理変化を観察した。

【結果】

DDAVPと液体食投与によりラットは著明な低ナトリウム血症を呈し、高張食塩水投与により24時間で約40mEq/Lと急速に血清ナトリウムは補正された。iNOS阻害剤投与群と対照群とで補正前後の血清ナトリウム値に有意な差はみられなかった(表2)。急速補正後、ラットは重篤な神経症状を呈したが、iNOS阻害剤投与群では対照群に比べ補正後48時間以内の生存率に顕著な改善が認められた(Fig. 1)。しかし、それ以降については明らかな効果はみられなかった(Fig. 2)。補正後の神経症状についてはiNOS阻害剤投与群では対照群に比べ、全体的に改善傾向が認められた(Fig. 3)。補正5日後の脳の病理所見では視床、

基底核、外包、前交連などに広範な脱髄が認められた。

【考察】

CPMの発症機序は低ナトリウム血症の急速補正により血清ナトリウムが急激に上昇した結果、血液脳関門が破綻して脳浮腫と体液性攻撃因子の脳内浸入が生じ、oligodendrogliaの傷害から脱髄に至ると想定されているが、その詳細は未だ判然としていない(4-6)。低ナトリウム血症の急速補正により発症する疾患であるので最も重要なのは補正速度に注意をして過剰補正をしないことである。しかし、残念ながらCPMの発症を防ぐのに十分とされる補正速度の限界については未だ結論が得られていない。従って、もし補正が過剰であった場合でもそれを投与しておくことによりCPMの発症を予防できるような薬剤の発見が急務と考えられる。今回の我々の検討により、SIADHラットモデルにおいて実験的に惹起されたCPMに対し、iNOS阻害剤が有効であることが示された。このことより実際の低ナトリウム血症患者においてもiNOS阻害剤がCPM発症予防に有効である可能性が示唆された。しかし、今回のiNOS阻害剤の効果は十分のものではなくさらに今後の検討が必要と考えられた。また、今回の結果はCPMの発症機序についてもNOの関与の可能性を示唆する新知見を与えており、このことが将来さらに有効な治療薬剤の発見につながることも期待された。

【文献】

1. Laurenco, R. and B.I. Karp Myelinolysis after correction of hyponatremia *Ann Intern Med* 126(1):57-62, 1997.
2. Gross, P., D. Reimann, J. Neidel, C. Doke, F. Prospert, G. Decaux, J. Verbalis, and R.W. Schrier The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int Suppl* 64:S6-11, 1998.
3. Cross, A.H., T.P. Misko, R.F. Lin, W.F. Hickey, J.L. Trotter, and R.G. Tilton Aminoguanidine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice. *J Clin Invest* 93(6):2684-90, 1994.
4. Rojiani, A.M., J.W. Princeas, and E.S. Cho Electrolyte-induced demyelination in rats. 1. Role of the blood-brain barrier and edema. *Acta Neuropathol* 88(4):287-92, 1994.
5. Adler, S., J. Martinez, D.S. Williams, and J.G. Verbalis Positive association between blood brain barrier disruption and osmotically-induced demyelination. *Mult Scler* 6(1):24-31, 2000.
6. Baker, E.A., Y. Tian, S. Adler, and J.G. Verbalis Blood-brain barrier disruption and complement activation in the brain following rapid correction of chronic hyponatremia. *Exp Neurol* 165(2):221-30, 2000.