

バソプレシンとその拮抗薬の 血圧および血行動態への影響

Vasopressin and the antagonist for blood pressure and fluid balance

山本 卓 Suguru Yamamoto 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター
成田 一衛 Ichiei Narita 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学教授

Summary

慢性心不全、慢性腎臓病ではレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の亢進のため腎でのNa再吸収が促進され、またバソプレシンの作用による水利尿の抑制から体液貯留が亢進し、高血圧を生じうる。バソプレシンの分泌増加はRAASと連動し、アンジオテンシン、アルドステロンの作用に加えてバソプレシンによる体液貯留の影響から高血圧が増悪する可能性がある。

慢性腎臓病患者においては、バソプレシンV₂受容体拮抗薬が利尿効果だけでなく降圧効果、蛋白尿減少を示した報告もあり、同薬剤は慢性腎臓病患者における体液管理のほか血圧管理あるいは腎保護作用にも有用である可能性がある。

Keywords

バソプレシン レニン-アンジオテンシン-アルドステロン V₂受容体拮抗薬 慢性腎臓病 高血圧

はじめに

慢性心不全、慢性腎臓病(CKD)ではレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の亢進のため腎でのNa再吸収が促進され、またバソプレシンの作用による水利尿の抑制から体液貯留が亢進し、高血圧を生じる。バソプレシンのV₂受容体拮抗薬は水利尿を促進するため、体液貯留を伴う慢性心不全、CKDの治療に有効である。本稿では、バソプレシンの慢性心不全、CKDに対する血行動態への影響とそれに対するV₂受容

体拮抗薬の効果について概説する。

バソプレシンの作用と血圧への影響

わが国の高血圧人口は約4,000万人といわれており、30歳以上の日本人男性の47.5%、女性の43.8%が収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期血圧90mmHg以上、あるいは降圧薬使用中である¹⁾。最近の急速な高齢化の進行から今後高血圧人口の増加が推測され、その対応はますます重要となる。血圧が高いと脳血管障害、心障害、

腎障害、血管障害など臓器障害が進行し、予後に影響する。高血圧に対する治療は生活習慣の修正と降圧薬治療からなり、それぞれが合併症によりその進行予防を含めた治療法が提案されている。

心臓病、腎臓病では、RAASとともにバソプレシンの分泌も亢進する。バソプレシンは脳下垂体から分泌されるペプチドホルモンであり、体液量減少の際にそのシグナルが腎集合管の細胞膜にあるV₂受容体を介して伝えられる。それにより活性化されたAキナーゼが小胞にあるアクアポリン2を管腔側に移行させて、管腔内の水を再吸収する(図1)。この作用はRAASと連動するものであり、アンジオテンシン、アルドステロンの作用に加えてバソプレシンによる体液貯留の影響も高血圧を助長する可能性がある。実際、一般に男性は女性と比較して高血圧を発症しやすいが、男性のほうが血中バソプレシン濃度が高値であることや、バソプレシンの抗利尿効果は男性でより高度に現れることが知られている²⁾。さらに、African AmericansはEuropean Americansと比較して高血圧を発症しやすいが、その原因として血中バソプレシン高濃度と高尿浸透圧が挙げられ³⁾⁴⁾、さらにRAASとの関連が示唆されている³⁾。

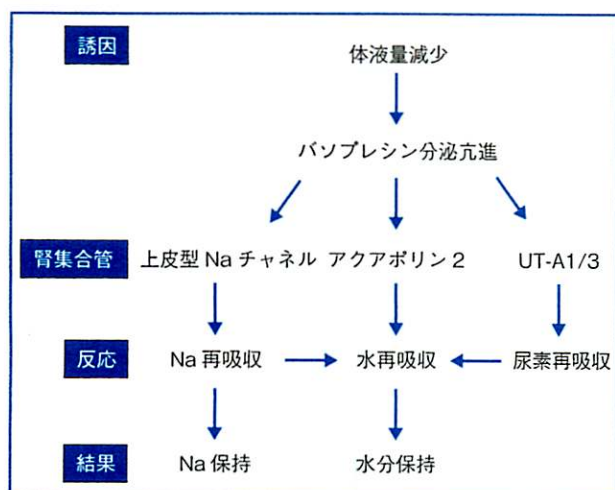


図1. 体液量減少時のバソプレシンの腎集合管に対する作用
バソプレシンは、腎集合管のアクアポリン2、上皮型NaチャンネルおよびUT-A1/3に作用して水、Naおよび尿素の再吸収を行い、水分、Na保持に働く。

バソプレシンの心臓への作用と影響

慢性心不全では、血圧低下や心拍出量低下などによりRAASの亢進とともに非浸透圧性刺激による脳下垂体からのバソプレシンの分泌が亢進する。そのため、RAASによる腎尿細管でのNa再吸収の促進とバソプレシンによる腎集合管での水利尿抑制により、体液貯留が亢進する。

早期、軽症の心不全ではそれらの亢進による腎でのNa再吸収亢進および水利尿抑制は心係数と神経体液因子をほぼ正常に回復することができる。しかし、心不全が慢性化あるいは重症化した際、ノルエピネフリンおよびレニン活性の増加とともに⁵⁾⁶⁾図2のように心拍出量、心係数の減少は圧受容器からの迷走神経・舌咽神経求心路による非浸透圧性刺激を介してバソプレシンの分泌を亢進させる。心不全では、血漿浸透圧が減少した際に血中バソプレシン濃度が上昇する⁷⁾。血中バソプレシン濃度は心係数と逆相関するため⁸⁾、重度の心不全ではバソプレシン分泌亢進に対する対策が必要となる。

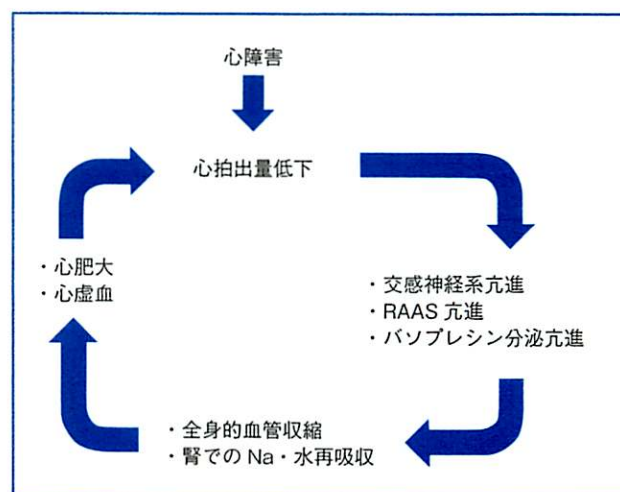


図2. 心不全が増悪する際のバソプレシン、RAASの作用
慢性心不全の増悪には心拍出量の低下による交感神経系、RAASの亢進、バソプレシン分泌亢進などが起こり、全身の血管収縮、腎でのNa・水再吸収、それにより心肥大、心虚血が進行する結果、さらに心拍出量の低下が進行する。

バソプレシンの腎臓への作用と影響

種々の腎臓病では RAAS の亢進と体液貯留が特徴的であり、合併した高血圧の治療は ACE 阻害薬、ARB などの RAAS 抑制薬の使用が第一選択となり、次にループ利尿薬などの利尿薬あるいは Ca 拮抗薬が選択される。

腎臓では、バソプレシン V_{1a} 受容体は主に小葉間動脈、緻密斑、集合管間細胞に分布する。 V_{1a} 受容体の活性は、血管収縮による血圧上昇をきたす。この血管収縮はレニン分泌を促進し、RAAS の活性を上昇させる。 V_2 受容体は腎臓の主に集合管に分布するが、ほかに緻密斑、ヘンレの太い上行脚にも分布している。バソプレシンによる V_2 受容体の活性は、集合管主細胞でアクアポリン2を介して水再吸収を起こすことに加えてヘンレの太い上行脚にある $Na^+/K^+/2Cl^-$ 共輸送体、遠位尿細管にある Na^+/Cl^- 共輸送体、そして集合管主細胞にある上皮型 Na チャネルを介して Na 再吸収を促進する。

このようにバソプレシンは生体内における体液管理において重要な役割を担うが、バソプレシンは時に腎障害を進行させる可能性がある。すなわち、バソプレシンの増加による腎血流の増加は糸球体過剰濾過をきたしうる。さらに、バソプレシンは RAAS を活性化し、腎血管収縮を促進する。バソプレシンは V_{1a} 受容体の活性により血管平滑筋への直接的な作用、あるいは V_2 受容体の活性を介して尿細管の水再吸収を促進することによる間接的作用により高血圧をきたす⁹⁾¹⁰⁾。しかし一方で、 V_{1a} 受容体の活性はプロスタグランジンの増加をきたすため、血管拡張をきたす可能性もある。また、バソプレシン自体が腎糸球体のメサンギウム細胞の増加、コラーゲンの産生、フィブロネクチンの産生、そしてマトリックスメタロプロテナーゼ2の阻害に関与していると報告されている¹¹⁾¹²⁾。

以上、バソプレシンは腎血流および糸球体に直接的あるいは間接的に作用し、腎臓病の増悪に関与している可能性が示唆される。実際に尿量の増加と尿浸透圧の低値は糸球体濾過率の低下を増強することが知られている¹³⁾。また、CKD の臨床症状として尿濃縮力障害がある¹⁴⁾。

しかし、実際の血中バソプレシン濃度と CKD の進展の直接的因果関係は明らかでなく、その理由の1つとして血中バソプレシン濃度測定が困難であることが挙げられる¹⁵⁾¹⁶⁾。そのため近年、バソプレシンの安定した前駆体であるコペプチンの測定により血中バソプレシン濃度の代替とするようになっている。PREVEND 研究では、血中コペプチン高値では尿量が少なく、尿浸透圧が高いことと関連することが明らかとなった¹⁷⁾。さらに、血中コペプチン高値は尿中アルブミン量と関連し、それは肥満、高血糖、脂質異常症と同等の強力な関連があった¹⁷⁾。また、糖尿病患者では血中バソプレシンおよびコペプチン濃度が上昇しており¹⁸⁾¹⁹⁾、さらに糸球体濾過率と負の相関を示すことが示されている²⁰⁾。それを裏づけるように、選択的バソプレシン V_2 受容体アゴニストであるデスモプレシンは尿中クレアチニン、 β_2 -ミクログロブリンの尿中排泄には影響しないが尿中アルブミンを増加させると報告されている²¹⁾。

バソプレシン受容体拮抗薬の効果と血圧への影響

以上のように、バソプレシンが体液貯留、RAAS への作用を介して血圧、心臓病、腎疾患に大きく影響していることを考えると、バソプレシン受容体拮抗薬がそれらの進行抑制に有効であると期待される。動物モデルでは、バソプレシン V_{1a}/V_2 受容体拮抗薬を腎障害ラットに使用したところ、血圧低下、蛋白尿減少、糸球体硬化軽減の効果を示した²²⁾。その効果は ACE 阻害薬、ARB と同等の効果であり、 V_{1a}/V_2 受容体拮抗薬は RAAS も関与した腎機能改善効果があると示唆された。

現在わが国で臨床使用されているバソプレシン V_2 受容体拮抗薬はトルバプタンであり、 V_2 受容体とバソプレシンの結合を阻害することにより Na を直接体外に排泄することなく水利尿を起こす薬理特性をもつ。現時点で同薬剤の効能・効果はループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬などの利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留のみとなっている。しかし、バソプレシン V_2 受容体拮抗薬は心不全のみならず腎臓病、

高血圧にも効果的であることが示唆されている。

実際にCKD、高血圧を伴った心不全患者に対してトルバプタンが体液管理に有効であった症例を提示する。

症 例：59歳、男性。

主 訴：労作時呼吸困難。

既往歴：心房細動。

現病歴：42歳時、糖尿病を発症した。54歳時、蛋白尿を指摘された。以後次第にCKDが進行したため58歳時に腹膜透析が導入された。59歳時から体重増加、下腿浮腫、尿量低下が出現し、次第に増強したため入院した。

現 症：身長178cm、体重86.3kg（健常時より10kg増）、血圧169/77mmHg、脈拍55/分、不整、胸部…肺：異常肺音なし。心：心雑音なし、Ⅲ音(-)。腹部…腹部膨満を認める（腹膜透析液貯留状態）。下腿浮腫著明。神経学的検査…振動覚、知覚の低下を認める。

入院後経過：入院後、腹膜透析を継続のうえトルバプタン15mgの使用を開始し、経過中は700mL/日の飲水制限を行った。図3に示すとおり、入院前は400mL/日

であった尿量が第4病日以降1,200mL/日以上に増加し、血圧低下および体液量の減少を認めた。

以上のように、透析療法を必要とするほど腎機能が低下しているCKD患者でも、バソプレシンV₂受容体拮抗薬は利尿効果と降圧効果を示した。降圧効果に関しては体液量の改善によるところが大きいですが、RAAS活性の変化の可能性も考えられた。

おわりに

バソプレシンの血圧、血行動態について心不全、腎臓病の観点から概説し、それに対するバソプレシン受容体拮抗薬の効果について概説した。トルバプタンは既存の利尿薬に抵抗性の体液貯留を伴った心不全のみの適応となっているが、RAASとの関連などから降圧ならびに腎保護効果の可能性もあり、今後の臨床研究の蓄積が期待される。

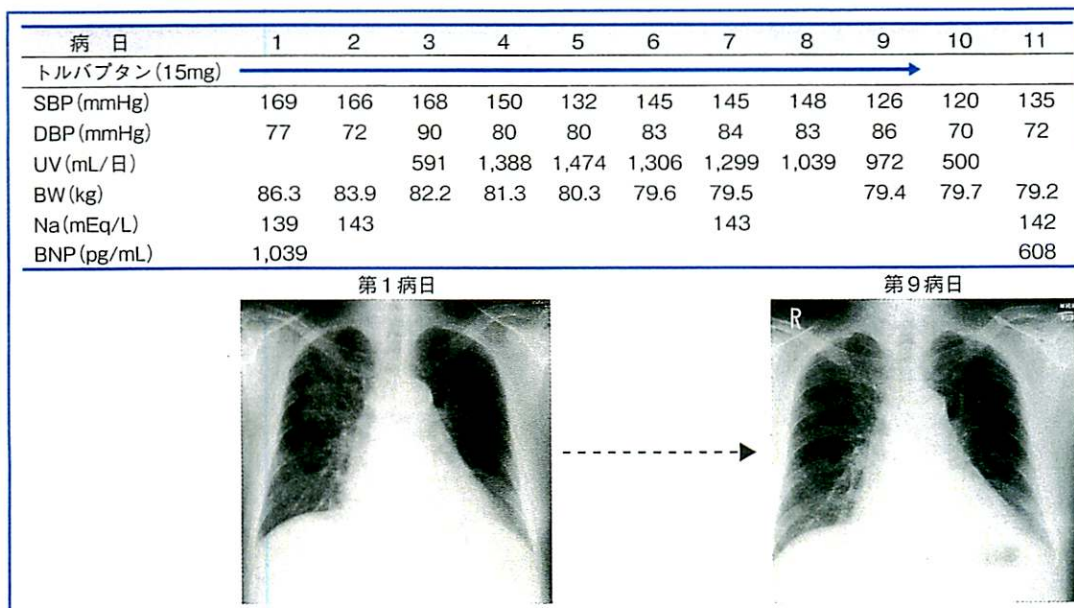


図3. トルバプタンの使用が体液管理に有効であったCKD(腹膜透析)の1例

SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、UV：尿量、BW：体重

糖尿病性腎症を原疾患とするCKDのため腹膜透析が導入されたが、経過中に心不全が進行したためトルバプタンを使用した。腎機能が高度に障害されているにもかかわらず、トルバプタンによる利尿効果、血圧低下および体液量の改善が得られた。

References

- 1) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2009。東京，ライフサイエンス出版，2009
- 2) Perucca J, Bouby N, Valeix P, et al : Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292** : R700-R705, 2007
- 3) Bankir L, Perucca J, Weinberger MH : Ethnic differences in urine concentration ; possible relationship to blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* **2** : 304-312, 2007
- 4) Chun TY, Bankir L, Eckert GJ, et al : Ethnic differences in renal responses to furosemide. *Hypertension* **52** : 241-248, 2008
- 5) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* **311** : 819-823, 1984
- 6) Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al : Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* **87** : VI40-VI48, 1993
- 7) Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al : Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* **305** : 263-266, 1981
- 8) Funayama H, Nakamura T, Saito T, et al : Urinary excretion of aquaporin-2 water channel exaggerated dependent upon vasopressin in congestive heart failure. *Kidney Int* **66** : 1387-1392, 2004
- 9) Perucca J, Bichet DG, Bardoux P, et al : Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol* **19** : 1721-1731, 2008
- 10) Bankir L, Bichet DG, Bouby N : Vasopressin V_2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption ; a risk factor for hypertension? *Am J Physiol Renal Physiol* **299** : F917-F928, 2010
- 11) Tahara A, Tsukada J, Tomura Y, et al : Effects of YM218, a nonpeptide vasopressin V (1A) receptor-selective antagonist, on vasopressin-induced growth responses in human mesangial cells. *Eur J Pharmacol* **538** : 32-38, 2006
- 12) Tahara A, Tsukada J, Tomura Y, et al : Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells. *Pharmacol Res* **57** : 142-150, 2008
- 13) Hebert LA, Greene T, Levey A, et al : High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* **41** : 962-971, 2003
- 14) Bricker NS, Dewey RR, Lubowitz H, et al : Observations on the concentrating and diluting mechanisms of the diseased kidney. *J Clin Invest* **38** : 516-523, 1959
- 15) Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, et al : Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* **5** : I129-I138, 1983
- 16) Robertson GL, Mahr EA, Athar S, et al : Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* **52** : 2340-2352, 1973
- 17) Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, et al : Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int* **77** : 29-36, 2010
- 18) Zerbe RL, Vinicor F, Robertson GL : Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. *Diabetes* **28** : 503-508, 1979
- 19) Enhorning S, Wang TJ, Nilsson PM, et al : Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* **121** : 2102-2108, 2010
- 20) Maier C, Clodi M, Neuhold S, et al : Endothelial markers may link kidney function to cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32** : 1890-1895, 2009
- 21) Bardoux P, Bichet DG, Martin H, et al : Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans ; involvement of V_2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant* **18** : 497-506, 2003
- 22) Perico N, Zoja C, Corna D, et al : V_1/V_2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* **76** : 960-967, 2009