慢性血液透析患者における著明な高アルドステロン血症の成因に関する研究 —目標体重増加による影響—

椿原 美治 倭 英 司 横山 健二 北村 栄作
岡田 倫之 中西 功 飯田 喜俊 藤井 良一^{*1}

大阪府立病院腎疾患専門診療科 藤井病院^{*1}

(昭和 62 年 2 月 7 日受付)

key words : hemodialysis, hyperaldosteronemia, dry weight, adrenal hyperplasia, hypotension

〈要旨〉

長期血液透析患者の中に血漿アルドステロン値 (PAC) が著しい高値を呈する症例が存在する。レニン活性 (PRA) の高値を伴い、レニン-アンギオテンシン系を介する分泌が主因と考えられるがその成因は不明である。我々の検討では、多くの症例が透析中低血圧発作を呈し、生体腎移植後に体重の増加が著明であることを認めている。

そこで、慢性透析患者 84 例中、PAC が 160 ng/dl 以上の著明な高値例 (16 例、女性 11 例) のうち、同意の得られた 10 例を対象に、目標体重を 2 週毎に 1 kg ずつ増量し、PRA, PAC, その他の臨床所見に及ぼす影響を検討した。PAC 高値例は全例 CGN 患者で、他の症例に比べ有意に若年で、しかも女性に多い。透析後の実測体重が平均 2.0 ± 0.2 kg ($3.6 \pm 0.4\%$) 増加したのに伴い、透析前体重も 1.7 ± 0.2 kg ($3.0 \pm 0.3\%$) 増加した。透析間の体重増加率は目標体重増加前に比べ有意に低下し、口渴の改善が一因と考えられる。また、10 例中 7 例に見られた透析中の低血圧発作は全例消失または改善した。CTR は全例拡大したが ($45.0 \pm 1.4\% \rightarrow 48.1 \pm 1.4\%$)、50% 以上は 2 例のみで心エコー検査では特に異常は見られなかった。透析前の血圧は全例上昇したが高血圧を呈する例は見られなかった。また透析前後の Cr 値や電解質にも差はなかった。一方、透析前 PRA は $6.1 \pm 1.3 \rightarrow 3.0 \pm 0.6$ ng/ml/hr, PAC は $331 \pm 48 \rightarrow 119 \pm 17$ ng/dl といずれも有意に低下した。また体重の増加率と PAC の低下率の間に有意の正相関を認めた。

以上より、透析の目標体重が真の dry weight より低値であることがレニン-アンギオテンシン系の慢性刺激となり副腎過形成を招き、著明な高アルドステロン血症を呈すると推測した。また、PRA や PAC が慢性透析患者の目標体重設定の指標としての有用性が示唆された。

Remarkable hyperaldosteronemia in long-term hemodialysis

Yoshiharu Tsubakihara, M. D., Eiji Yamato, M. D., Kenji Yokoyama, M. D., Eisaku Kitamura, M. D., Noriyuki Okada, M. D., Isao Nakanishi, M. D., Nobutoshi Iida, M. D. and Ryoichi Fujii, M. D.^{*1}

Kidney Disease Center, Osaka Prefectural Hospital ; Fujii Hospital^{*1}

Remarkable hyperaldosteronemia (HA) (PAC > 160 ng/dl) has been recognized in about 20% of patients on long-term hemodialysis (HD) therapy in Japan. We have shown that the weight gain occurring after renal transplantation from live-related donors in non-nephrectomized recipients with remarkable HA was significantly higher than in other patients, and concluded that chronic and severe dehydration during HD therapy could cause remarkable HA. In the present study, the effects of increment of body weight (BW) on PAC, PRA and other clinical findings were investigated in 10 HD patients with remarkable HA. BW before and after HD was increased from 1.7 ± 0.2 kg ($3.0 \pm 0.3\%$) to 2.0 ± 0.2 kg ($3.6 \pm 0.4\%$), respectively. Hypotensive episodes during HD found in 7 patients were eliminated in all cases. CTR was increased ($45.0 \pm 1.4 \rightarrow 48.1 \pm 1.4\%$) and blood pressure before HD was elevated significantly in each patient. PAC and PRA before HD were decreased significantly (PAC, 331 ± 48

椿原 美治 大阪府立病院腎疾患専門診療科

〒558 大阪市住吉区万代東 3-1-56 (06-692-1201)

→119±17 ng/dl, PRA 6.1±1.3→3.0±0.6 ng/ml/h). A significant correlation was recognized between the rate of decrease of PAC and the rate of increase of BW. From these results, we conclude that chronic dehydration during long-term HD therapy causes remarkable HA (perhaps showing adrenal hyperplasia) which can be corrected by fluid replacement. Measurement of PAC and PRA may be useful for evaluating the dry weight of chronic HD patients.

緒言

慢性血液透析患者の中に高レニン血症を伴う著明な高アルドステロン血症例が存在する。我々の調査では血漿アルドステロン値 (PAC) が 160 ng/dl 以上の症例が 20% に認められている¹⁾。しかし、このような症例の病態に関してはほとんど検討がなされていない²⁾。

我々は著明な高アルドステロン血症例の生体腎移植前後の体液バランスを検討し、透析療法期の目標体重 (透析後の体重) が真の dry weight をはるかに下回っていることにより、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が慢性的に刺激され、副腎過形成を伴いこのような病態を呈するものと考察した¹⁾。

そこで本研究では、この仮説をさらに実証する目的で、著明な高アルドステロン血症を呈する慢性透析患者の目標体重を増加し、血漿レニン活性 (PRA) や PAC に及ぼす影響を検討した。

対象・方法

長期慢性血液透析患者 84 例のうち、透析前 PAC が 160 ng/dl 以上を呈し (16 例)、同意の得られた 10 症例 (表 1) を対象とし、臨床所見を観察しながら目標体重を 2 週間毎に 1 kg ずつ増加した。観察した主な臨床所見は血圧、透析中の低血圧発作の頻度、CTR、その他の自覚症状などである。いずれも月水金、または火木土の週 3 回の透析を受け、目標体重増加前と、以後 2 週毎の月または火曜日の透析前後で PRA, PAC, その他の検査を

施行した。

成績

1. 対象患者

透析患者 84 例 (男 46 例) のうち、PAC が 160 ng/dl 以上の症例が 16 例 (19%) で全例が CGN 由来である。女性が 11 例を占め男性より有意に多い。平均年齢は 43.8±2.9 歳で、PAC が 160 ng/dl 以下の症例に比べ有意に低い。全例に目標体重増加の目的を説明したが、6 例は現状維持を希望し拒否された。同意の得られた 10 症例を表 1 に示したが女性が 7 例を占める。透析間の体重増加は 5% 以内を指導しているが、1 週間の平均体重増加は 5.3±0.2% であった。しかしこの値は PAC が 160 ng/dl 以下の群 (5.2±0.2%) と差がなかった。高血圧症例は 1 例もなく、透析中に処置を要する低血圧発作を呈する例が 7 例に見られた。透析後の CTR は平均 45.0±1.4% で、50% 以上の症例が 2 例見られた。全ての症例に心エコー検査を施行したが特に異常が見られた例はなかった。透析前の PAC は希釈測定の結果、最低 171 ng/dl で、平均 331±48 ng/dl と著明な高値であった。PRA は平均 6.1±1.3 ng/ml/hr で PAC が 160 ng/dl 以下の群 (3.0±0.6 ng/ml/hr) に比べ有意に高値であったが、血清 Cr や Ht 値、K, Na, Ca, HCO₃⁻ などの電解質濃度には差はなかった。

2. 目標体重増加後の成績

目標体重増加後の臨床所見を表 2 にまとめた。目標体

表 1 著明な高アルドステロン血症を呈する慢性血液透析患者

症 例	年 齢	性	透析前 血 圧	目標 体重 (kg)	透析間 体重増加 kg (%)	透析中 低血圧* (回)	透析後 CTR (%)	透 析 前		透 析 前		
								PRA (ng/ml/hr)	PAC (ng/dl)	Cr (mg/dl)	K (mEq/l)	Ht (%)
1	41	♀	120/70	51.0	2.4 (4.7)	2	38.4	4.1	343	17.8	5.6	35
2	48	♀	100/60	62.0	3.2 (5.2)	4	46.0	11.2	651	16.9	5.3	23
3	51	♀	120/80	46.5	2.7 (5.8)	6	48.0	7.0	246	14.5	5.6	22
4	53	♀	102/76	56.5	2.9 (5.9)	4	50.0	2.8	171	12.8	5.6	28
5	37	♀	108/72	44.5	2.4 (5.4)	0	44.0	12.9	306	15.7	5.1	26
6	36	♂	138/72	54.0	2.6 (4.8)	0	41.3	3.5	249	14.8	4.8	22
7	60	♀	108/60	58.5	2.8 (4.8)	4	51.7	1.5	172	14.6	4.6	29
8	35	♀	110/80	62.5	3.1 (5.0)	2	47.1	6.4	204	16.8	5.7	20
9	45	♂	136/90	62.5	3.0 (4.8)	2	43.5	4.9	439	18.3	5.6	21
10	32	♂	140/70	52.0	3.3 (6.3)	0	40.0	10.3	390	13.2	5.0	21

* : 透析中処置を要する低血圧発作の頻度

重の増加量は透析直後の実測体重の1週間の平均値の差で表わした。この結果、最低1.3 kg (増加前の目標体重の2.4%に相当)、平均で 2.0 ± 0.2 kg ($3.6 \pm 0.4\%$) 増加した。これに伴い透析前の体重も 1.7 ± 0.2 kg ($3.0 \pm 0.3\%$) 増加した。一方透析間の体重増加の平均は 2.4 ± 0.2 kg ($4.2 \pm 0.3\%$) となり、目標体重増加前 ($5.3 \pm 0.2\%$) に比べ有意に低下した。

透析前の血圧は全例で上昇したが降圧剤を必要とするほどではなかった。また CTR も全例増大したが、50%以上であった症例は従来より50%以上を呈していた2例(症例4, 7)のみであった。透析中低血圧発作の見られた症例では全例に発作の消失あるいは改善が見られた。

PRA と PAC は全例有意に低下し、その平均値はそれぞれ 3.0 ± 0.6 ng/ml/hr, 119 ± 17 ng/ml であった。特に症例7では3.7 kg (6.3%) の体重増加に伴い PRA は 0.6 ng/ml/hr, PAC は 38 ng/dl まで低下した。その他では希釈によると思われる Ht 値の低下傾向を認める以外、血清 Cr 値や電解質濃度には変化は見られなかった。

図1は目標体重の増加に伴う透析前および後の平均体重増加量と増加前の目標体重との割合(体重増加率)と、透析前 PAC の低下率の関係を示しているが、 $r=0.64$ で有意の正相関を認めた。

3. 血液透析による PRA, PAC の変動

PAC が 160 ng/dl 以下の CGN 患者の透析前後の PRA, PAC の変動を図2に示した。PRA は $3.3 \pm 0.3 \rightarrow 6.0 \pm 0.5$ ng/ml/hr と有意に上昇し、PAC は $55 \pm 8 \rightarrow 38 \pm 6$ ng/dl と有意に低下した。一方、PAC が 160 ng/dl 以上の症例の変動を図3に示した。実線は目標体重増加前、破線は後の変動を示している。目標体重増加前には PRA は $6.1 \pm 1.3 \rightarrow 8.9 \pm 2.0$ ng/ml/hr と透析によって有意に上昇し、PAC は $331 \pm 48 \rightarrow 239 \pm 40$ ng/dl と有意に低下した。しかし、目標体重の増加後では PRA は $3.0 \pm 0.6 \rightarrow 5.1 \pm 1.3$ ng/ml/hr と上昇するのに対し、PAC の変動は一定せず、平均値も $119 \pm 17 \rightarrow 130 \pm 32$ ng/dl と不変であった。

考察

長期慢性血液透析患者の中に PAC が著明な高値を呈する症例が存在する^{1,2)}。高血圧症例は少なく、低血圧症例の多いのが特徴である^{1,2)}。我々はこのような症例の生体腎移植後の動態を検討し、透析療法期の目標体重に比べ平均10%以上の体重増加を呈することから、目標体重が真の dry weight をはるかに下回っていることにより、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が慢性的に刺激され、このような病態を呈するものと考察した¹⁾。

そこで本研究では、この仮説を裏付けるために、著明

図1 目標体重増加率と透析前 PAC 低下率の関係

図2 血液透析による PRA, PAC の変動 (PAC < 160 ng/dl 例)

な高 PAC 例の目標体重を増加し、PAC が抑制されるか否かについて検討した。

その結果、平均 $3.6 \pm 0.4\%$ の目標体重の増加に伴い、透析前 PAC は $331 \pm 48 \rightarrow 119 \pm 17$ ng/dl と著明に低下し(図3)、体重増加率と PAC の低下率に有意の正相関が見られた(図1)。また PRA も $6.1 \pm 1.3 \rightarrow 3.0 \pm 0.6$ ng/ml/hr と有意に低下した(図3)。中でも症例7は目標体重を3.7 kg (6.3%) 増加することによって PRA が 0.6 ng/ml/hr, PAC が 38 ng/dl まで低下した(表2)。

以上の成績からも透析療法の目標体重が真の dry weight を下回っていることが著明な高アルドステロン血症の主因であると考えられる。したがって、このような患者は低血圧傾向であることが多く、透析中の除水に

表 2 目標体重増加後の臨床所見

症例	目標体重増加 kg (%)	透析間 体重増加 kg (%)	透析前 血 圧	透析中 低血圧* (回)	透析後 CTR (%)	透 析 前		透 析 前		
						PRA (ng/ml/hr)	PAC (ng/dl)	Cr (mg/dl)	K (mEq/l)	Ht (%)
1	1.3 (2.5)	2.0 (3.8)	142/80	0	41.3	0.9	163	17.5	5.3	34
2	2.2 (3.9)	3.0 (4.7)	130/60	0	48.2	5.5	232	15.4	5.3	22
3	1.7 (3.6)	2.8 (5.8)	148/90	0	49.0	4.2	111	14.5	4.9	22
4	1.5 (2.7)	2.7 (4.7)	142/80	1	52.5	1.4	118	12.5	5.5	26
5	1.6 (3.6)	2.0 (4.3)	128/84	0	46.1	5.1	133	16.6	5.0	24
6	1.3 (2.4)	2.1 (3.8)	132/80	0	46.8	3.4	122	15.9	5.0	21
7	3.7 (6.3)	1.4 (2.3)	156/68	0	56.3	0.6	38	14.0	4.5	22
8	2.5 (4.0)	2.5 (3.8)	130/80	0	49.5	1.0	75	17.5	5.6	20
9	2.6 (4.2)	2.5 (3.8)	150/92	0	48.9	2.1	60	18.1	5.7	20
10	1.6 (3.1)	2.8 (5.2)	156/86	0	41.9	5.3	135	15.1	5.1	21

*：透析中処置を要する低血圧発作の頻度

図 3 血液透析による PRA, PAC の変動 (PAC>160 ng/dl 例)

に伴い低血圧発作を呈し、目標体重の増加に伴い改善したものと考えられる (表 1, 2)。

一般に PRA と PAC は密接な相関関係にあることが多いが、著明な高 PAC 例の PAC/PRA 比は他の症例に比べ極めて高値である。アルドステロンは一部腎排泄を受けるが、主に肝で代謝されるため^{3,4)}、腎機能の廃絶した透析患者でも低 PAC 血症例がかなりの頻度に認められる。したがって著明な高 PAC 血症はアルドステロンの分泌過剰が主因であると考えられる。目標体重の増加に伴い PAC が低下する事実もこれを支持している。血清 K 値の上昇は強力なアルドステロン分泌刺激であり、腎不全患者の PAC/PRA 比が高値である主因とされているが^{3,4)}、今回検討した PAC の高値例と、他の症例の間で血清 K 値に差は見られなかった。また、目標体重増加前の PRA は高値であり、体重増加後の PRA が

PAC が 160 ng/dl 以下であった例と同レベルまで抑制されているにもかかわらず、PAC はなお高値を持続している (図 2, 3)。

通常、透析によって PRA は上昇し、PAC は低下する (図 2)。これは除水量と血清 K 値の変動によって影響される。しかし体重増加後の透析による PAC の変動は一定しない (図 3)。PRA の上昇の影響を強く受け PAC が上昇する症例もあり、PAC が抑制されにくい状態にあるものと考えられる。すなわち、長期間の脱水状態に伴う慢性刺激により過形成を呈しているものと推測され、適正な体液管理によって徐々に抑制されるものと期待される。事実、PAC 高値を呈する症例の生体腎移植後には一時的に高アルドステロン血症によると考えられる溢水傾向を呈するが、その後適正な体重で安定し、PAC/PRA 比も正常化することを認めている¹⁾。

しかし、腺腫による原発性アルドステロン症でさえ、PAC が 100 ng/dl 以上を呈する症例は稀であり⁵⁻⁷⁾、平均 331 ± 48 ng/dl という高値を分泌過剰のみで説明するのは困難であり、腎排泄障害、その他の因子により増幅されているものと推測される。

さて、このような脱水状態がどのような経過で生じ、持続されるのかについても疑問が抱かれる。

我々の検討では全例他臓器に合併症を有しない CGN 患者で、他の透析症例に比べ有意に若年で、しかも女性に多く見られた。すなわち、このような症例では過剰な除水によっても透析の継続が困難となるほど重篤な症状を呈しないものと推測される。また、透析導入時からの体重管理に関する厳しい指導のためか体重の増加に対して罪悪感があり、女性に多い原因と考えられる。さらに透析中血圧低下などの症状があるにもかかわらず、現状維持を希望する症例が多い。16 例中 6 例に目標体重の増

量を拒否されたり、study の経過中にも本人の希望から目的の体重まで増加し得なかった症例も存在した。

このような観点からも目標体重の再検討を行わずに透析中の血圧低下を安易に透析困難症などと決めつけることを避け、患者の性格や心理を認識し、種々の臨床症状を参考にして PRA や PAC を一指標とした目標体重の設定、指導が望まれる。

結語

透析患者の目標体重は種々の臨床所見を参考に決定されており、真の dry weight と異なるのは当然である。循環器や自律神経系の合併症を有することが多い DM 症例などでは除水困難から目標体重が dry weight を上回っていると思われることも多い。このような症例に対し、血液濾過法、重曹透析、高 Na 透析、さらには CAPD といった新たな透析技術が開発されその有効性が確認されている。

一方、本論文で呈示した症例はこれらとは逆の病態を呈しており、透析技術の発達をもたらした医原性の要素を含んでいると思われる。少なくともこのような症例においては PRA や PAC が目標体重設定の優れた指標となり得ると考えられる。

本論文の要旨の一部は、第 31 回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) 椿原美治, 中西 功, 倭 英司, 横山建二, 万代尚史, 岡田倫之, 飯田喜俊, 佐川史郎, 新 武三: 慢性血液透析患者における著明な高アルドステロン血

症の成因に関する研究—生体腎移植後の動態—。透析会誌, 投稿中。

- 2) 三村信英: 長期透析症例の合併症。腎と透析, 17: 873-884, 1984.
- 3) Hené, R. J., Boer, P., Koomans, H. A. and Mees, E. J. D.: Plasma aldosterone concentration in chronic renal failure. Kid. Intern., 21: 98-101, 1982.
- 4) Olgaard, K.: Plasma aldosterone regulation in anephric and non-nephrectomized patients on regular hemodialysis. Danish Med. Bull., 27: 22-35, 1980.
- 5) Streeten, D. H. P., Tomycz, N. and Anderson Jr., G. H.: Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. Am. J. Med., 67: 403-413, 1979.
- 6) Wisgerhof, M., Brown, R. D., Hogan, M. J., Carpenter, P. C. and Edis, A. J.: The plasma aldosterone response to angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52: 195-198, 1981.
- 7) Wenting, G. J., Veld, A. J. M., Derkx, F. H., Brummelen, P. V. and Schalekamp, M. A. D. H.: ACTH-dependent aldosterone excess due to adrenocortical adenoma; A variant of primary aldosteronism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 326-335, 1978.