糖尿病におけるレニン・アンジオテンシン系

東京大学医学部第二内科学教室（指導 村尾 寛教授）

池田 寿雄

THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN DIABETES MELLITUS

Toshio IKEDA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

(Director: Prof. Satoru Murao)

概要 腎機能正常な糖尿病 (DM) 患者および腎不全あるいはネフローゼ (ネ) 症候群を示すDM患者の血漿レニン活性 (PRA) を測定し、それぞれ正常対照者および腎炎性腎不全ならびにネ症候群患者と比較した。安静時PRAは腎機能正常DM患者のうち、非神経障害例では正常対照者と差を示さないが、神経障害例では著明に低下していた。DM患者において、PRAと平均血圧との間には有意な負の相関関係がみられたが、神経障害例のPRAは高血圧の有無にかかわらず、非神経障害例の約20%と低下し、起立またはfurosemide静注に対するPRA増加量 (Δ PRA) も有意に減少していた。また、起立1時間後の心拍数の変化と Δ PRAとの間には高度に有意な正の相関関係が認められ、神経障害例では心拍数増加も著明な減少を示した。なお神経障害を有するDM患者にみられた血清K上昇はPRA低下に伴う二次的なものと考えられた。DM性腎症による腎不全あるいはネ症候群患者では、1例を除き全例に神経障害がみられ、安静時PRAはそれぞれ腎炎性腎不全あるいはネ症候群患者に比し、有意に低値を示した。神経障害のないDM性腎不全患者のPRAおよび起立による Δ PRAは共に正常であつた。循環血流量は腎機能正常DM患者と正常対照者との間には差がなく、腎不全およびネ症候群では、DM性、腎炎性共に同程度のそれぞれ有意の増加および減少を示した。以上の所見から、DM患者におけるレニン・アンジオテンシン系の抑制は、主として神経障害に起因すると考えられる。

緒 言

レニン・アンジオテンシン系は血圧に対して直接的影響を及ぼすのみならず体液量および電解質平衡に対しても、アルドステロンを介し重要な調節作用を有すると考えられている。

糖尿病患者におけるレニン・アンジオテンシン系については、最近いくつかの報告がなされている。Gossainら¹⁾は、糖尿病性合併症のない患者では、安静時血漿レニン活性は正常値を示し、レニン分泌刺激に対しても正常に反応することを示

している。Christliebら²⁾³⁾は、高血圧を伴う糖尿病性腎症あるいは網膜症を有する患者では、血漿レニン活性は低下していること、また起立性低血圧を示す糖尿病患者では、起立によるレニン分泌反応の低下がみられると報告している。一方、Hauger-Kleveneら⁴⁾は、臨床的に腎症あるいは神経障害の認められない患者でも、高血圧の有無にかかわらずfurosemideに対するレニン分泌反応は減弱していることを示し、この変化は早期の糖尿病性腎血管障害を反映していると報告している。

このように、糖尿病患者におけるレニン・アン

[昭和51年9月29日受稿]

ジオテンシン系の変化についての報告は少なく、それらの観察結果はかならずしも一致していない。腎からのレニン分泌は、食塩摂取量、血圧値、腎実質性障害の存在あるいは交感神経緊張等多くの因子の影響を受けることが知られており、ある特定の疾患におけるレニン・アンジオテンシン系の評価には、慎重な分析が必要である。本研究では、糖尿病患者におけるレニン・アンジオテンシン系の変化を、とくに糖尿病性神経障害および血圧値の面から検討し、さらに糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群および腎機能不全を呈する患者については、体液量の面からも検討した。

対象と方法

I. 対象患者の臨床所見

対象は、当内科および三井記念病院健康管理科の入院患者である。

糖尿病患者は、病歴、一般臨床検査および内分泌学的検査により二次性糖尿病を除外された症例であり、腎機能正常な糖尿病患者44例（30～77才，男20例，女24例）および血清クレアチニン（Crと略記）2mg/dl以上の腎機能不全を有する糖尿病性腎症患者7例（30～70才，男3例，女4例）の計51例である。

糖尿病患者は全例食事療法をうけており、23例（45%）は経口糖尿病薬を、また12例（24%）はインスリンの投与をうけていた。空腹時血糖値は41例（80%）で150mg/dl未満にコントロールされ、尿糖も43例（84%）で1日10g未満であった。3例に不安定型糖尿病がみられた。検査施行時にケトアシドーシスを呈した症例はなく、またうつ血性心不全、心筋硬塞あるいは脳血管障害を合併した症例もなかった。

糖尿病性合併症および高血圧の頻度を表1に示した。腎機能正常な糖尿病患者では、網膜症は27例（61%）に認められた。腎症の頻度は、腎生検を施行しえなかった症例では、常時尿蛋白陽性例を腎症としてとりあつかうと13例（29.5%）であり、このうちネフローゼ症候群を示した症例は5例（11.3%）であった。神経障害については、

アキレス腱反射の減弱あるいは消失、および下肢振動覚の低下あるいは消失をとともに認めるものを末梢神経障害を伴うものとしてとりあつかった。末梢神経障害は19例（43%）に認められ、このうち18例は種々の自律神経障害を伴っていた。すなわち、起立性低血圧12例、膀胱障害6例、高度な便秘あるいは下痢5例、発汗異常2例、頻脈2例および対光反射の遅延2例である。末梢神経障害がなく自律神経障害のみを認めた症例はなかった。外来通院時または入院時に160/95mmHg以上の血圧値を示した症例を高血圧を伴うものとした。高血圧の合併頻度は44例中21例47.7%であり、年齢別に検討すると、30～59才では26例中10例38.4%、60才以上では18例中11例61.6%であった。これらの高血圧合併患者のうち、腎動脈狭窄あるいは副腎機能異常による高血圧が疑われた症例はなかった。

腎機能不全を示す糖尿病患者では、全例高血圧と高度な網膜症を有し、7例中6例に高度な末梢神経障害が認められた（表1）。

入院患者および人間ドック入院患者の中から正常血圧を有し、肝・腎あるいは心疾患等のレニン・アンジオテンシン系に影響を及ぼすと考えられる疾患を認めない症例69例（20～88才，男39例，女30例）を選び、正常対照者とした。さらに腎機能不全あるいはネフローゼ症候群を示す糖尿病（糖尿病性腎不全および糖尿病性ネフローゼ症候群と略記）患者の病態の検討には、対照として慢性糸球体腎炎による腎機能不全（腎炎性腎不全と略記）患者25例（17～76才，男17例，女8例）およびネフローゼ症候群（腎炎性ネフローゼ症候群と略記）患者14例（16～60才，男8例，女

表1. 糖尿病患者の合併症

	腎機能正常な糖尿病患者 (44例)	腎機能不全を伴う糖尿病患者 (7例)
網膜症	27例 (61%)	7例 (100%)
腎症	13例 (29.5%)	7例 (100%)
神経障害	19例 (43%)	6例 (85.7%)
高血圧	21例 (47.7%)	7例 (100%)

6例)を選び、同様な検索を行なった。

腎機能不全患者の血清Crは2.4~25.0mg/dlであつたが、乏尿を呈した症例はなく、全例非透析例であつた。腎炎性腎不全患者25例では、160/95mmHg以上の高血圧を示したもの21例(84%)、正常血圧4例(16%)であつた。高血圧を合併した糖尿病性腎不全患者および腎炎性腎不全患者には、furosemide(40~80mg/日)あるいは α -methyl dopa(750mg/日)が投与されていた。

腎炎性ネフローゼ症候群患者の腎組織所見は、増殖性腎炎12例および膜性腎炎2例であつた。8例(57%)は、prednisolone 20~30mg/日の投与を受けており、利尿剤の投与を受けていた症例はなかつた。

II. 検査方法

食塩摂取量は、正常対照者および腎機能正常な糖尿病患者では1日8~10g/日とし、腎機能不全およびネフローゼ症候群患者では1日3~10gとした。上記食塩制限を1週間以上続けたのちに、検査前日の尿ナトリウム、カリウム(それぞれNa, Kと略記)およびCr排泄量を測定し、一定のNaバランスにあることを確認して諸検査を行なった。

安静時血漿レニン活性は、早朝空腹時、臥位安静下に採血測定し、同時に心拍数、血圧、血清総蛋白、Na, K, Crおよび血糖を測定した。一部の症例では、レニン分泌刺激試験を施行した。すなわち、第1日目には安静時ならびに1時間の起立歩行後に、第2日目にはfurosemideを体重1kg当たり0.5mgを静注し、静注前および静注後20分に、血漿レニン活性、心拍数および血圧を測定した。さらに同一食塩摂取下において、内因性クレアチニン・クリアランスおよび循環血液量を測定した。循環血液量は、 125 I-RISAを用い稀釈法にて循環血漿量を測定し、ヘマトクリット値より算出した。

血漿レニン活性は、生検定法⁵⁾により測定した。ethylene diaminetetraacetic acid disodium (EDTA-Na₂)添加試験管に採血し、冷却遠沈にて

血漿を分離後、diisopropylfluorophosphate (DFP)を加え、pHを5.5に調整し、24時間37°Cにてインキューベート。インキューベート後煮沸し、上清をpentolinium tartrate(20mg/kg)前処置ラットに静注し、その昇圧値を標準アンジオテンシンII(Hypertensin, CIBA)と比較し、ngアンジオテンシンII/ml血漿 (ng/ml)の単位で表示した。

血清総蛋白、Crはオートアナライザー法、Na, Kは炎光法、血糖は耳朶血にてマイクロホフマン法および尿糖はカラメル化法によりそれぞれ測定した。

成 績

I. 腎機能正常な糖尿病患者の血漿レニン活性(PRAと略記)

1) 安静時PRA

PRAは加齢により漸次低下することが知られており、本研究においても安静時PRAを年齢別に検討した。正常対照者のPRAを10才毎に区切つて比較すると、50才台までは20才台と有意な差は認められないが、60才以上ではそれ以前の年代に比し、有意に低値を示した(図1)。したがつて、以下に述べる糖尿病患者のPRAの検討は、加齢の影響を考慮し、30~59才および60才以上の2群に分けて行なった。

図1. 正常対照者における血漿レニン活性と年齢との関係(柱は平均値を、細棒は標準誤差を示す)

正常対照者および糖尿病患者の安静時PRAならびに臨床所見を表2に示した。30～59才では、正常対照者の安静時PRAは 11.9 ± 0.9 (Mean $\pm$ SE) ng/mlであるのに対し、糖尿病患者全体では 6.9 ± 1.1 ng/mlと有意に低値を示した。60才以上でも、糖尿病患者の安静時PRAは低値の傾向を示した。正常対照者および糖尿病患者両群間で、心拍数、平均血圧、血清総蛋白、Cr, Na, K, 尿中NaおよびK排泄量に有意な差を認めなかった。血清

Crは、60才以上の糖尿病患者では高値を示す傾向がみられ、クレアチニン・クリアランスは有意に低値を示した(表2)。

対象とした糖尿病患者の43%に糖尿病性神経障害がみられたので、神経障害の有無で安静時PRAについて検討した(表3)。神経障害を伴わない糖尿病患者(非神経障害群と略記)の安静時PRAは、30～59才では 10.6 ± 1.5 ng/ml, 60才以上では 7.3 ± 1.8 ng/mlであり、同年令の正常対照者と差はないのに対し、神経障害を伴う糖尿病患者(神経障害群と略記)では、30～59才で 1.8 ± 0.7 ng/ml, 60才以上では 2.1 ± 0.6 ng/mlであり、正常対照者および非神経障害群に比し著明な低値を示した。平均血圧および血清Kは、神経障害群では他の2群に比し高値を示し、30～59才の症例ではその差は有意であつた。心拍数、血清総蛋白、Cr, Na, 尿中NaおよびK排泄量は3群の間に有意差はなく、神経障害の有無で空腹時血糖値および尿糖に差を認めなかった。

神経障害群の平均血圧は、正常対照者および非神経障害群に比し高く、全糖尿病患者44例について安静時PRAと平均血圧との関係を見ると、図2に示したごとく両者の間には低いけれども有意な負の相関関係が認められた。しかし、糖尿病患者

表2. 正常対照者および腎機能正常な糖尿病患者全症例の安静時血漿レニン活性と臨床検査所見

	30～59才		60才～	
	正常対照者	糖尿病患者	正常対照者	糖尿病患者
症例数	36	26	11	18
平均年齢(才)	45.1	45.7	72.6	67.6
安静時PRA (ng/ml)	11.9 ± 0.9	6.9 ± 1.1 └P<0.01┘	7.6 ± 1.2	5.0 ± 1.2
心拍数	69.3 ± 1.7	66.7 ± 1.8	70.6 ± 2.9	70.6 ± 1.7
平均血圧 (mmHg)	88.4 ± 1.7	93.2 ± 2.9	93.9 ± 4.8	104.3 ± 2.7
血清総蛋白 (g/dl)	7.2 ± 0.1	7.0 ± 0.1	7.0 ± 0.5	7.1 ± 0.2
血清Cr (mg/dl)	0.85 ± 0.03	0.85 ± 0.05	0.87 ± 0.07	1.06 ± 0.05
血清Na (mEq/l)	142 ± 0.4	141 ± 0.5	143 ± 0.5	142 ± 0.2
血清K (mEq/l)	4.2 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.2 ± 0.1	4.4 ± 0.1
空腹時血糖 (mg/dl)	89.6 ± 2.4	142.6 ± 13.2 └P<0.001┘	92.1 ± 4.4	121.3 ± 5.4 └P<0.001┘
尿中Na排泄量 (mEq/日)	117 ± 6	107 ± 9	102 ± 13	109 ± 5
尿中K排泄量 (mEq/日)	41 ± 3	39 ± 3	34 ± 2	33 ± 3
クレアチニンクリアランス (ml/分)	78.3 ± 3.8	75.6 ± 4.1	76.7 ± 0.7	51.6 ± 2.2 └P<0.01┘

(数値はMean $\pm$ SEを示す)

表3. 正常対照者、神経障害を伴う糖尿病患者(神経障害群)および神経障害を伴わない糖尿病患者(非神経障害群)における安静時血漿レニン活性と臨床検査所見

	30～59才			60才～		
	正常対照者	神経障害群	非神経障害群	正常対照者	神経障害群	非神経障害群
症例数	36	11	15	11	8	10
平均年齢(才)	45.1	47.7	44.3	72.6	66.1	68.8
安静時PRA (ng/ml)	11.9 ± 0.9	1.8 ± 0.7 └P<0.001┘	10.6 ± 1.5 └P<0.001┘	7.6 ± 1.2	2.1 ± 0.6 └P<0.05┘	7.3 ± 1.8 └P<0.05┘
心拍数	69.8 ± 1.7	69.1 ± 2.9	65.3 ± 2.4	70.6 ± 2.9	71.2 ± 3.5	70.2 ± 1.5
平均血圧 (mmHg)	88.4 ± 1.7	103.6 ± 3.8 └P<0.001┘	85.7 ± 3.4 └P<0.01┘	93.9 ± 4.8	105.8 ± 5.0	103.1 ± 3.2
血清総蛋白 (g/dl)	7.2 ± 0.1	6.6 ± 0.2	7.3 ± 0.2	7.0 ± 0.5	7.2 ± 0.2	7.1 ± 0.3
血清Cr (mg/dl)	0.85 ± 0.03	1.01 ± 0.13	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.07	1.06 ± 0.09	1.10 ± 1.55
血清Na (mEq/l)	142 ± 0.4	141 ± 0.7	141 ± 0.8	143 ± 0.5	142 ± 1.0	142 ± 0.7
血清K (mEq/l)	4.2 ± 0.1	4.8 ± 0.2 └P<0.01┘	4.1 ± 0.1 └P<0.01┘	4.2 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.2 ± 0.2
空腹時血糖 (mg/dl)	90 ± 2	153 ± 27 └P<0.001┘	135 ± 13 └P<0.001┘	92 ± 4	126 ± 9 └P<0.01┘	118 ± 4 └P<0.01┘
尿糖 (g/日)	0	14 ± 6	7 ± 3	0	7 ± 5	1 ± 0.5
尿中Na排泄量 (mEq/日)	117 ± 6	95 ± 12	120 ± 12	102 ± 13	115 ± 3	103 ± 15
尿中K排泄量 (mEq/日)	41 ± 3	38 ± 3	41 ± 4	34 ± 2	34 ± 4	33 ± 4

(数値はMean $\pm$ SEを示す)

図2. 糖尿病患者における安静時血漿レニン活性と平均血圧との関係

図4. 糖尿病患者における安静時血漿レニン活性と血清Kとの関係

を高血圧および神経障害の有無で4群に分け、各群の安静時PRAを比較すると、30～59才では、神経障害群の安静時PRAは高血圧の有無にかかわらず非神経障害群のその約20%であり、有意に低値を示した。また、非神経障害群および神経障害群いずれにおいても、高血圧の存在により安静時PRAは低値を示す傾向がみられたが有意な差ではなかった。60才以上では、30～59才の年代についての場合と同様な傾向を認めたが有意ではなかった(図3)。

次に、安静時PRAと血清Kとの関係をみると、糖尿病患者44例において、両者の間には有意な負の相関関係が認められた(図4)。しかし、この関係を非神経障害群および神経障害群について別個に検討すると、PRAと血清Kとの間の相関係数はそれぞれ $r = -0.23$ ($P > 0.05$) および $r = 0.007$ ($P > 0.9$) で、有意な一定の関係はみられなかった。

なお、糖尿病患者において、空腹時血糖値、尿糖および投与薬剤の種類と安静時PRAとの間には

図3. 安静時血漿レニン活性と高血圧および糖尿病性神経障害との関係〔()内の数字は症例数を、柱は平均値を、細棒は標準誤差を示す〕

図5. レニン分泌刺激試験における安静時血漿レニン活性とレニン活性増加量(ΔPRA)との関係

一定の関係を見出しえなかつた。

2) レニン分泌刺激試験に対するPRAの変化

30～59才の正常対照者11例および糖尿病患者22例に、レニン分泌刺激試験を施行した。

安静時PRAとレニン分泌刺激試験に対するPRA増加量(ΔPRAと略記)との関係を全症例について検討した。起立試験およびfurosemide試験いずれにおいても、両測定値の間には高度な正の相関関係が認められた。相関係数は、起立試験では0.78, furosemide試験では0.56であり、回帰直線の勾配は、それぞれ1.2および0.83であつた(図5)。

起立およびfurosemide試験におけるPRA, 心拍数および平均血圧の各変化を神経障害の有無で検討し、正常対照者と対比させ表4に示した。対象患者の平均年齢は、神経障害群で若干高い傾向を示したが有意な差はなかつた。起立により3群でPRAの有意な増加がみられた。ΔPRAを比較すると、正常対照者 21.4 ± 2.4 ng/ml 神経障害群 3.9 ± 1.0 ng/ml および非神経障害群 15.2 ± 1.8 ng/ml であり、神経障害群では他の2群に比し有意に小であつた。また、起立による心拍数の増加も、神経障害群では有意に小であつた。正常対照者および非神経障害群では、起立により平均血圧

表4. 正常対照者, 神経障害を伴う糖尿病患者(神経障害群)および神経障害を伴わない糖尿病患者(非神経障害群)におけるレニン分泌刺激に対するレニン活性, 心拍数および平均血圧の変化

	正常対照者	神経障害群	非神経障害群
症例数	11	9	13
平均年齢(才)	40.6	47.5	43.8
起立試験			
レニン活性増加量(ng/ml)	21.4 ± 2.4	3.9 ± 1.0	15.2 ± 1.8
		$P < 0.001$	$P < 0.001$
心拍数の変化	22.9 ± 3.7	11.1 ± 2.4	21.8 ± 1.6
		$P < 0.02$	$P < 0.01$
平均血圧の変化(mmHg)	4.1 ± 2.2	-22.4 ± 7.6	1.1 ± 2.2
		$P < 0.001$	$P < 0.01$
Furosemide試験			
レニン活性増加量(ng/ml)	13.2 ± 2.4	5.5 ± 2.2	16.7 ± 3.5
		$P < 0.05$	$P < 0.05$
心拍数の変化	-1.2 ± 0.9	2.0 ± 0.8	-0.1 ± 1.7
平均血圧の変化(mmHg)	1.5 ± 2.6	-5.6 ± 1.4	6.7 ± 2.6
			$P < 0.05$

(数値はMean ± SEを示す)

は不変であつたのに対し、神経障害群では著明に下降した。furosemide投与によりPRAは3群で有意に増加したが、ΔPRAは神経障害群で有意に小であつた(表4)。

起立試験におけるPRAと心拍数の変化との関係を見ると、ΔPRAと心拍数増加との間には正常対照者, 非神経障害群および神経障害群各群で、それぞれ有意な正の相関関係が認められた。回帰直線の勾配は、正常対照者0.51, 非神経障害群0.63 および神経障害群0.30であり、神経障害群で他の2群に比べ小であつたが推計学的に有意な差ではなかつた(図6)。

II. 腎機能不全あるいはネフローゼ症候群を示す糖尿病患者におけるPRA

糖尿病性腎不全患者7例と高血圧を示す腎炎性腎不全患者21例および血圧正常な腎炎性腎不全患者4例について、安静時PRAおよびその他の臨床所見を比較した(表5)。糖尿病性腎不全患者では、全例高血圧があり7例中6例に神経障害が認められた。神経障害が認められなかつた1例の安静時PRAは 6.4 ng/ml であり、起立およびfurosemideに対するΔPRAも正常対照者と差がなかつたが、他の6例の安静時PRAは 4.0 ng/ml 以下であり、群全体の平均値は 1.7 ng/ml と低く、高血圧を

図6. 起立試験におけるレニン活性増加量(ΔPRA)と心拍数増加(ΔHR)との関係

伴う腎炎性腎不全群および血圧正常な腎炎性腎不全群に比較し有意に低値を示した。血清総蛋白, Cr, Na, K, 尿量, 尿中NaおよびK排泄量には, これら3群の間に有意な差はみられなかった。

腎機能正常な糖尿病性腎症患者のうちネフローゼ症候群を示した5例と, 慢性糸球体腎炎によるネフローゼ症候群患者14例について, 安静時PRAを比較した(表5)。糖尿病性ネフローゼ症候群患者の安静時PRAは $1.3 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ であり, 腎炎性ネフローゼ症候群患者の $27.4 \pm 4.2 \text{ ng/ml}$ に比し有意に低値を示し, 全例に高血圧が認められた。腎炎性ネフローゼ症候群患者で高血圧を呈し

た症例はなかった。血清総蛋白, Cr, Na, 尿量, 尿中NaおよびK排泄量には2群間に差はなく, 血清Kは糖尿病性ネフローゼ症候群患者で有意に高値を示した(表5)。腎炎性ネフローゼ症候群患者では, 8例(57%)にprednisoloneが投与されていたが, prednisolone投与例の安静時PRAは $28.6 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$, 非投与例は $25.8 \pm 8.2 \text{ ng/ml}$ で, 両群間に差は認められなかった。

III. 循環血液量の比較

正常対照者20例, 腎機能正常な糖尿病患者10例, 高血圧を伴う腎炎性腎不全患者16例, 糖尿病性腎不全患者5例, 腎炎性ネフローゼ症候群患者

表5. 腎不全およびネフローゼ症候群患者の安静時血漿レニン活性と臨床検査所見

	腎 不 全			ネフローゼ症候群	
	腎炎(高血圧)	腎炎(正常血圧)	糖尿病	腎炎	糖尿病
症 例 数	21	4	7	14	5
平 均 年 令 (才)	42.1	39.7	50.0	32.5	45.2
安静時PRA (ng/ml)	26.6 ± 6.2	5.6 ± 1.5	1.7 ± 0.9	27.4 ± 4.2	1.3 ± 0.6
		$P \approx 0.05$		$P < 0.05$	
心 拍 数	75.0 ± 2.4	67.5 ± 3.4	77.8 ± 6.2	71.7 ± 2.2	78.0 ± 4.3
平 均 血 圧 (mmHg)	120.7 ± 4.3	92.3 ± 5.2	129.6 ± 5.8	96.8 ± 2.4	111.3 ± 4.9
	$P < 0.02$	$P < 0.01$		$P < 0.01$	
血 清 総 蛋 白 (g/dl)	6.7 ± 0.1	7.0 ± 0.2	6.3 ± 0.4	5.5 ± 0.2	5.8 ± 0.1
血 清 Cr (mg/dl)	7.8 ± 1.2	6.8 ± 2.2	7.6 ± 1.8	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2
血 清 Na (mEq/l)	140 ± 0.6	141 ± 1.7	141 ± 1.9	141 ± 0.6	139 ± 0.6
血 清 K (mEq/l)	4.8 ± 0.1	4.7 ± 0.4	5.1 ± 0.2	4.2 ± 0.1	5.4 ± 0.4
				$P < 0.05$	
尿 量 (ml/日)	1182 ± 78	1207 ± 67	1061 ± 85	1206 ± 118	1220 ± 81
尿中Na排泄量 (mEq/日)	62.2 ± 3.6	73.3 ± 8.3	73.0 ± 14.3	82.5 ± 8.9	93.3 ± 12.0
尿中K排泄量 (mEq/日)	25.9 ± 3.2	22.2 ± 4.3	26.8 ± 4.2	37.8 ± 4.0	33.9 ± 2.7

(数値はMean±SEを示す)

12例および糖尿病性ネフローゼ症候群患者2例について、循環血液量を測定した。

正常対照者では、体重1 kg当りの循環血液量は身長³を体重で除した値、すなわち“やせ係数” (leanness index, H^3/W) と高度な正の相関を有し、体形、性および年齢等の循環血液量への影響をより少なくすることが報告されている⁶⁾。本研究でも、正常対照者20例について循環血液量 (ml/kg) と“やせ係数” との関係を見ると、両者の間には高度な正の相関関係が存在した (図7)。したがって、各患者の循環血液量は、各例の“やせ係数”を求め、正常対照者の回帰直線からえられた理論値に対する% (%正常) で表示した。

腎機能正常な糖尿病患者の循環血液量は、正常の99%であり、正常対照者と差を認めない。神経障害あるいは高血圧の有無で検討しても有意な差はなかつた (図8)。

腎不全患者では、腎炎性および糖尿病性いずれにおいても、それぞれ108%および110%と有意な増加が認められ、その増加の程度は両群で差がなかつた。これに対し、ネフローゼ症候群患者では、腎炎性および糖尿病性両群でそれぞれ正常の94%および90%であり、ともに有意な減少を認めた (図8)。

考 案

本研究では、糖尿病におけるレニン・アンジオテンシン系の変化とそれに影響を及ぼす要因を明らかにするため、糖尿病患者の安静時PRAおよびレニン分泌刺激試験に対するPRAの変化を調べ、正常対照者あるいは慢性糸球体腎炎患者のそれと比較した。

レニン・アンジオテンシン系は、加齢の影響を受けることが知られているので、ある特定疾患のレニン・アンジオテンシン系を正常対照者のそれと比較する場合には、年齢の影響を考慮する必要がある。Sambi⁷⁾は、1時間起立後のPRAは加齢に伴い低下し、50才以上の年代では20才台に比し有意に低下していると報告している。Abe⁸⁾

図7. 正常対照者における循環血液量 (BV) とやせ係数 (H^3/W) との関係

図8. 糖尿病、腎不全およびネフローゼ症候群患者の循環血液量

は、高食塩食を摂取している正常血圧者の安静時PRAを検討し、60才以上では低値を示すと報告している。本研究でも、正常対照者の安静時PRAは加齢に伴い低下する傾向を示したが、60才以上ではそれ以前の年代に比べ有意に低下し、Abeらの報告と一致する所見がえられた。したがって、本研究では、腎機能正常な糖尿病患者のPRAの検討は30~59才および60才以上の2群に分けて行なつた。それぞれの年代につき、糖尿病患者と正常対照者との年齢の平均値および分散には差がなかつた。腎機能不全を示す糖尿病患者については、60才以上の症例もまとめて検討したが、対照には年齢をマッチさせた慢性糸球体腎炎による腎不全患

者を選んだ。

腎機能正常な糖尿病患者の安静時PRAは、正常対照者に比し低値を示し、この変化は30～59才の年代で有意であつた。その他の臨床検査所見では、血糖値以外に両群間で有意な差異は認められなかつた。糖尿病患者では、血糖の上昇による細胞外液は高浸透圧となり、循環血漿量は増加している可能性がある。さらに尿糖排泄による浸透圧利尿がみられ、これらはPRAを低下させる因子となりうる。しかし、本研究では、血糖値あるいは尿糖排泄量とPRAとの間には一定の関係は認められず、腎機能正常な糖尿病患者の循環血液量は正常対照者の99%であり増加を示さなかつた。Christlieb²⁾は、スルフォニール尿素剤の投与をうけている症例では、食事療法あるいはインスリンでコントロールした群に比し、PRAはやや高値を示し、これはスルフォニール尿素剤が腎のphosphodiesterase活性を抑制し、cyclicAMPを増加させるためと報告しているが、本研究では、使用したインスリンあるいは経口糖尿病薬の種類によりPRAに差を認めなかつた。すなわち、糖尿病コントロールの良否あるいは使用薬剤の差がPRAに及ぼす影響は少ないと考えられる。

糖尿病性合併症とPRAの関係をみると、神経障害の有無で安静時PRAおよびレニン分泌刺激に対する反応に著しい差がみられた。すなわち、非神経障害群では、安静時PRA、起立およびfurosemideによるPRA増加量は正常対照者と差を認めなかつたのに対し、神経障害群では、非神経障害群に比べ、安静時PRAは低く、起立およびfurosemideに対するPRA増加量はともに減少していた。

神経障害群では、安静時PRAの低下に伴い安静時臥位平均血圧および血清Kはともに高くなる傾向を示した。血圧の上昇自体が腎レニン分泌に対し、抑制的に作用することが本態性高血圧症では観察されている。本研究で対象とした糖尿病患者においても、安静時PRAと平均血圧との間には粗ではあるが有意な負の相関関係がみられ、糖尿病においても血圧の上昇がPRA低下に関与している

可能性がある。しかし、腎機能正常な糖尿病患者を正常血圧群と高血圧群に分け、それぞれの群について神経障害の有無で安静時PRAを比較すると、いずれの場合にも神経障害を有する患者のPRAは、神経障害のない患者に比べ著しく低値を示した。したがって、神経障害を有する糖尿病患者における安静時PRAの低下は、高血圧の存在のみでは説明できず、神経障害の影響が大きいと考えられる。

また、糖尿病患者では、安静時PRAと血清Kは負の相関関係を示し、神経障害群では血清Kは高値を示した。血清Kの上昇は、副腎よりのアルドステロン分泌を直接刺激し、腎でのNa再吸収を増加させ間接的に腎よりのレニン分泌を抑制するほか、直接的に腎レニン分泌を抑制することが知られている。神経障害群におけるPRA低下は高K血症に基づく可能性もあげられる。しかし、Kイオン自体のレニン分泌抑制作用については否定的な報告もある。Kotchen⁹⁾は、Kイオンを重炭酸カリウムとして投与した場合には、塩化カリウムとして投与した場合と同程度の血清Kの上昇をみるにもかかわらず、腎レニン分泌抑制作用は認められないと報告している。すなわち、Kイオン自体にレニン分泌抑制作用があるか否かについては現在のところかならずしも明らかではない。本研究で、糖尿病患者における安静時PRAと血清Kとの関係を非神経障害群、および神経障害群につき別個に検討すると、いずれの場合にも有意な一定の関係はみられなかつた。さらに、神経障害群と非神経障害群との間で尿中K排泄量および血清Crに差を認めず、神経障害群で血清Kが腎障害の結果上昇したとは考えにくい。最近、腎機能障害が比較的軽いにもかかわらず高K血症を呈する腎実質障害患者が少なくないことが指摘され、これらの患者の一部では、低レニン血症によるアルドステロン不足の結果高K血症をきたすと考えられている。これらの患者では、ミネラルコルチコイド作用を有するfludrocortisone投与により血清Kは正常化することが報告されている¹⁰⁾。これらの

事実を総合すると、神経障害群にみられた安静時PRAの低下は、血清Kの上昇に基づくと考えられるよりも、むしろPRA低下によりアルドステロン分泌が低下し、その結果血清Kが上昇した可能性が考えられる。

神経障害群では、起立に対するPRA増加量は非神経障害群に比し減少していた。起立に対するレニン分泌増加は、主として血圧下降に対する反射性交感神経興奮によると考えられ¹¹⁾、心拍数の増加はその指標とみなしうる。腎糸球体輸入血管および輸出血管に、交感神経線維が分布していることは組織学的に確かめられており、交感神経刺激は腎レニン分泌を刺激することが知られている。Christensenら¹²⁾¹³⁾は、糖尿病性神経障害と交感神経機能との関係を検討し、一般に起立に対する心拍数増加と血漿カテコラミンの増加とは正の相関関係を示し、末梢神経障害を伴う糖尿病患者では、これらがともに減少していること、さらにこれらの患者では、心および四肢動脈壁内のノルアドレナリン含量が著明に減少していることを報告している。本研究でも、糖尿病患者において起立による心拍数の増加とPRA増加量との間には高度な正の相関関係が認められ、神経障害群では起立により平均血圧は著明に下降したが、心拍数の増加は少なく、これはPRAの変化の程度と平行していた。したがって、神経障害を伴う糖尿病患者にみられた起立に対するPRA増加量の減少は、糖尿病性神経障害に基づく交感神経機能の低下を反映していると考えられる。

交感神経系は、腎レニン分泌のみならず、腎レニン合成に対しても重要な調節因子として関与することが知られている。腎神経除去により腎レニン含量の低下あるいは傍糸球体細胞顆粒の減少がみられることが報告されている¹⁴⁾。Ishiiら¹⁵⁾は、長期間β受容体遮断剤を投与したラットでは、PRAのみならず腎レニン含量も減少し、PRAと腎レニン含量との間には高度な相関関係がみられることを観察している。したがって、神経障害群では、長期にわたる交感神経機能異常の結果腎レニ

ン含量は低下し、起立に対するPRA増加反応の減弱には、腎レニン含量の低下も関与していると推測される。

また、神経障害群では、furosemideによるPRA増加量の減少も観察された。furosemideによるレニン分泌機序はかならずしに明らかではなく、Vanderら¹⁶⁾は、遠位尿細管のmacula densa細胞におけるNa転送を直接抑制するためであると推定している。furosemideによるレニン分泌は、β受容体遮断剤投与により抑制されず、交感神経を介する機序の関与は少ないと考えられる。しかし、すでに述べたように、神経障害を有する患者の腎レニン含量は減少していると推定され、furosemideに対するPRA増加反応の低下は腎レニン含量の減少を反映するものと考えられる。ラットを用いた実験では、腎レニン含量とfurosemideによるPRA増加量は平行することが確かめられている¹⁷⁾。

糖尿病性神経障害とレニン・アンジオテンシン系について検討した報告は少なく、Christliebら¹⁸⁾の報告をみるにすぎない。彼等は、起立性低血圧を示す患者では全例に末梢神経障害を認め、臥位の平均血圧は有意に高く、起立に対する心拍数およびPRA増加は起立性低血圧を認めない患者に比し、有意に小であると報告している。さらに、1例にノルアドレナリンの注入試験を施行し、PRAの上昇が認められないことから、これらの患者にみられるレニン・アンジオテンシン系の抑制は、交感神経の障害よりはむしろ糖尿病に固有な腎の器質的障害に基づくレニン合成能、あるいは分泌機序の障害によるためであろうと推論している。しかし、長期間の交感神経障害は、腎レニン含量の低下あるいはレニン分泌刺激に対する腎の感受性を変化させる可能性があり、短期間のノルアドレナリン注入に対しレニン分泌が認められないのは当然とも考えられる。

糖尿病性神経障害の病理組織学的検討から、末梢神経にみられる病変は分節状の脱髄、軸索の変性および神経終末板のシャボン玉状腫大や変性などが認められると報告されている¹⁹⁾。自律神経系

の病変としては、内臓神経、腹神経叢、海綿体および膀胱内交感神経の変化が報告されているにすぎず不明な点が多い¹⁹⁾。糖尿病患者において、腎の交感神経系を組織学的に検討した報告はなく、腎交感神経障害の直接的な証明は残された問題と考えられる。

以上の所見を総合すると、腎機能正常な糖尿病患者に認められる安静時PRA低下およびレニン分泌刺激に対するPRA増加反応の減弱は、主として交感神経障害に起因すると考えられる。しかし、神経障害を有する患者では、同時に糖尿病性腎症の存在を示唆する所見を示すことが多く、腎レニン分泌の障害には腎の器質的障害も関与している可能性は否定できない。

糖尿病性腎症のより進行した状態と考えられる腎機能不全あるいはネフローゼ症候群を示す患者では、全例に高血圧が認められた。これらの患者の安静時PRAをそれぞれ同じ年齢分布と同程度の腎機能障害を有する慢性糸球体腎炎患者のそれと比較したところ、いずれの場合においても糖尿病患者で有意に低値を示した。これらの糖尿病性腎症患者の安静時PRAは、神経障害を有する腎機能正常な本症患者のそれとほぼ同程度に低下していた。一方、慢性糸球体腎炎による腎不全では、高血圧を伴う患者の安静時PRAは正常血圧患者のそれよりも高い値を示し、かつ正常対照者のそれよりも有意に上昇していた。ネフローゼ症候群を示す慢性糸球体腎炎患者でも同様な所見が認められた。したがって、糖尿病性腎障害に基づく腎不全やネフローゼ症候群におけるレニン・アンジオテンシン系は、慢性糸球体腎炎の場合と全く異なった様相を呈すると考えられる。

慢性腎不全患者では、細胞外液量の変化がPRAに大きな影響を及ぼすことが知られているので、これらの患者について循環血液量の比較を試みた。血液量は腎機能正常な糖尿病患者と正常対照者とでは差がないが、腎不全患者では増加し、ネフローゼ症候群患者では減少を示し、その変化の程度は糖尿病患者および慢性糸球体腎炎患者で差

を認めなかつた。したがって、糖尿病による腎不全あるいはネフローゼ症候群におけるPRAの低下は、細胞外液量以外の要因によるものと考えられる。

腎不全あるいはネフローゼ症候群を示した糖尿病患者では、1例を除き全例に高度な網膜症と神経障害を認めた。神経障害を伴わなかつた腎不全の1例では、安静時PRAは正常値を示し、レニン分泌刺激に対し正常に反応した。この所見は、糖尿病性腎症患者にみられたPRAの抑制にも、神経障害の因子が強く関与していることを示唆している。

糖尿病性腎症では、組織学的に糸球体輸入血管の硝子化、傍糸球体細胞の萎縮あるいは周囲の線維化が認められる。これらの高度な腎障害を有する糖尿病患者にみられるPRAの抑制には、交感神経障害の他に、傍糸球体装置の器質的障害が種々の程度に関与するものと考えられる。糖尿病性腎症におけるレニン・アンジオテンシン系の変化に、神経障害あるいは腎実質性障害のいずれがより重要な因子であるかを明らかにするためには、より詳細な病態分析と組織学的な検討が必要であろう。

糖尿病患者における高血圧の合併頻度は、同年令の非糖尿病患者に比し高率であり²⁰⁾、その頻度は16~50%と報告されている^{21,22)}。本研究においても対象とした糖尿病患者では、腎機能正常な症例の47.7%に、また腎機能不全を呈する症例では全例に高血圧を認めた。糖尿病患者における高血圧の成因は同一ではなく、糖尿病性腎症による場合、動脈硬化性高血圧症および本態性高血圧症の合併による場合があると考えられる。しかし、臨床的にこれらを明確に区別することはかならずしも容易ではない。糖尿病患者における高血圧の合併頻度は高いにもかかわらず、高血圧の重症度からみると拡張期圧 120mmHg以上を示す重症高血圧は少なく、とくに乳頭浮腫を伴う悪性高血圧症候群の出現率は、本態性高血圧症に比べ著しく低いことが報告されている²⁰⁾。悪性高血圧症候群では、多くの場合PRAの著しい上昇がみられ、このPRA

の上昇は悪性高血圧症候群における血圧上昇と血管障害の促進因子として重視されている。糖尿病患者においては、高血圧の合併率が高いにもかかわらず悪性高血圧症候群が少ないのは、糖尿病患者にみられるレニン・アンジオテンシン系の抑制に起因する可能性がある。

結 論

1) 腎機能正常な糖尿病患者のうち神経障害を認めない患者では、安静時血漿レニン活性および1時間起立あるいはfurosemide (0.5mg/kg) 静注後のレニン活性増加量は、同年令の正常対照者のそれと差がなかった。

2) 神経障害を有する患者では、正常対照者に比べ安静時血漿レニン活性は有意に低く、起立あるいはfurosemide静注後のレニン活性増加量も有意に小であった。また、起立時の心拍数増加は少なく、レニン活性増加の程度は心拍数の増加の程度が少ない症例ほど小であった。

3) 神経障害を有する糖尿病患者の血清K上昇は、血漿レニン活性低下に由来する低アルドステロン血症に関係している可能性がある。

4) 腎機能不全あるいはネフローゼ症候群を呈した糖尿病性腎症患者においても、同年令の慢性糸球体腎炎による腎不全あるいはネフローゼ症候群患者に比べ、安静時血漿レニン活性は著明に低下していたが、これらの糖尿病性腎症患者と慢性糸球体腎炎患者との間に循環血液量の差は認められなかった。

5) 以上の所見から、糖尿病患者におけるレニン・アンジオテンシン系の抑制は、主として糖尿病性神経障害による交感神経機能低下に基づくと考えられる。

謝辞：本研究に対し御協力を賜った三井記念病院健康管理科部長清瀬閣博士に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Gossain, VV et al: Plasma renin activity in juvenile diabetes mellitus and effect of diazoxide. *Diabetes* 24: 833, 1975. —2) Christlieb, AR:

- Diabetes and hypertensive vascular disease. Am J Cardiol* 32: 592, 1973. —3) Christlieb, AR et al: Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes* 23: 835, 1974. —4) Hauger-Kleven, JH and Moyano, MBBG: The renin-angiotensin system in diabetes mellitus. *Acta Physiol Lat Am* 24: 419, 1974. —5) 金子好宏: 生物学的活性測定法“Renin”. *日本臨牀*, 27: 400, 1969. —6) Nicholson, JP and Zilva, JF: Body constituents and functions in relation to height and weight. *Clin Sci* 27: 97, 1964. —7) Sami, MP et al: Essential hypertension: New concepts about mechanisms. *Ann Inter Med* 79: 411, 1973. —8) Abe, K et al: Circulating renin in essential hypertension: An evaluation of its significance in the Japanese population. *Am Heart J* 89: 723, 1975. —9) Kotchen, TA et al: Failure of NaHCO_3 and KHCO_3 to inhibit renin in the rat. *Kid Int* 8: 440, 1975. —10) Schambelan, M et al: Isolated hypoaldosteronism in adults: A renin-deficiency syndrome. *N Engl J Med* 287: 573, 1972. —11) Gordon, RD et al: Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *J Clin Invest* 46: 599, 1967. —12) Christensen, NJ: Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophysectomized subjects. *J Clin Invest* 51: 779, 1972. —13) Neubauer, B and Christensen, NJ: Norepinephrine, epinephrine, and dopamine contents of the cardiovascular system in long-term diabetics. *Diabetes* 25: 6, 1976. —14) Ueda, H et al: Effect of renal denervation on release and content of renin in anesthetized dogs. *Jap Heart J* 8: 156, 1967. —15) Ishii, M et al: A comparison of the effects of beta blocking agents on plasma renin activity, renin substrate, and renin content in rats. Florence, International Congress of Nephrology, 1975. —16) Vander, AJ and Carlson, J: Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs. *Circ Res* 25: 145, 1969. —17) 石井当男, 他: 食塩摂取のレニン分泌刺激試験に及ぼす影響に関する実験的検討. *日腎誌*, 18: 36, 1976. —18) Thomas PK and Lascelles, RG: The pathology of diabetic neuropathy. *Quart J Med* 35: 489, 1966. —19) Low, PA et al: The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. *Brain* 98: 341, 1975. —20) Vashinava, H and Bhasin RC: Hypertension in Indian diabetics. *J Chron Dis* 21: 691, 1969.