著名な blood urea nitrogen-creatinine ratio の 低下を示した慢性腎不全の 1 例

名古屋大学医学部附属病院分院内科

斎藤 明[◇] 前田 憲志 柴田 昌雄 小林 快三

社会保険中京病院腎臓科

杉山 敏 大野 秀作 加納 薫 太田 和宏

A CASE WITH CHRONIC RENAL FAILURE SHOWING A STRIKING DECREASE IN BLOOD UREA NITROGEN-SERUM CREATININE RATIO

Akira SAITO, MD, Kenji MAEDA, MD, Masao SHIBATA, MD and Kaizo KOBAYASHI, MD, Ph D
The Department of Internal Medicine, Branch Hospital, Nagoya University, School of Medicine
Satoshi SUGIYAMA, MD, Shusaku OHNO, MD, Kaoru KANO, MD and Kazuhiro OHTA, MD
Chukyo Hospital, Nagoya

概要 腎機能低下に伴い血清クレアチニンは高値をしめす一方血清尿素窒素は低値をつづけ、blood urea nitrogen (BUN)-serum・creatinine ratioが1.17にまで低下した慢性腎不全の1例を経験した。症例は22才の男子であり、昭和46年8月に多量の蛋白尿と高脂血症、低蛋白血症を示し、臨床的にはネフローゼ症候群を呈して入院した。副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤の投与を行なつたが治療に抵抗を示し、昭和48年6月にはクレアチニン・クリアランス41ml/minに低下し、尿蛋白6~14g/日の状態で退院した。その後血清クレアチニン値は徐々に上昇を示した。昭和50年8月にはクレアチニン・クリアランス5.4ml/min、血清クレアチニン12.4mg/dlを示したが血清尿素窒素は37mg/dlであり、摂取蛋白50g/日より30g/日に減ずることにより、血清クレアチニン12.8mg/dl、血清尿素窒素15mg/dlとさらに血清尿素の低下を示した。その際に窒素出納と¹⁵N-尿素の投与による¹⁵Nの動態を検索した。窒素出納では、平均食餌窒素4.90g/日、平均尿中尿素窒素4.26g/日、平均糞便中窒素1.42g/日より、平均窒素出納はマイナス0.76g/日の負のバランスを示した。50%¹⁵N-尿素2gの静脈投与による¹⁵Nの尿中排泄率は35.5%、糞便中排泄率1.9%、¹⁵Nの血清アルブミンへの取込みはその最高値が0.036atom %excessであり、正常者や他の慢性腎不全症例に比し、¹⁵Nの血清アルブミンへの取込みが明らかに亢進していた。従つて、本症例では尿素窒素のアルブミン合成への再利用が盛んなため腎機能の低下にもかかわらずBUNの低値がつづいたものと考えられる。

I. 緒 言

慢性腎不全では窒素化合物の蓄積が生じ、これをおさえるために低蛋白、高カロリー食が用いら

れる。この低蛋白、高カロリー食は、窒素代謝産物中で食餌の影響を受けやすい尿素の産生を抑えることと、尿素窒素が腸内細菌の尿素分解酵素ウレアーゼによりアンモニアに変えられ、再び吸収されて肝臓において非必須アミノ酸に合成されることを促進するためである。一方、クレアチニン

[昭和52年8月29日受稿]

本論文の要旨は第110回日本内科学会東海地方会(昭和51年11月13, 14日)において発表した。

は主に筋肉内代謝の産物であり、その産生量は比較的に安定しており、食餌による影響をうけにくい。慢性腎不全ではこの異なる二つの窒素化合物の比は食餌蛋白の摂取量と良く相関を示し¹⁾、蛋白質摂取の多い場合BUN・S・creatinine ratioは高くなり、蛋白質摂取を少なくすると逆に低い値を示す。その比の幅は一般に4.0~14.0である。

著者らは今回組織学的にmembranous glomerulonephritisを示し、臨床的にはネフローゼ症候群を呈した慢性腎不全症例で、30 g/日の蛋白質摂取下でのBUN・S・creatinine ratioが極めて低い1.17を示した症例を経験したので報告し、かつその原因を知る目的で30 g/日の蛋白質摂取時の窒素出納と、¹⁵N-尿素の投与による¹⁵Nの動態の検索を行なった結果も合わせて報告する。

II. 症 例

患者： ████████，22才，男子，無職。

主訴： 浮腫，蛋白尿。

既往歴： 小学校2年生よりしばしば扁桃炎に罹患した。

家族歴： 父親に胃潰瘍の既往があるが、他に特記すべきことなし。

現病歴： 昭和46年8月，眼瞼浮腫と全身倦怠感がつよいため，某診療所を受診し，尿蛋白陽性を指摘され，同年11年8日まで治療のために入院した。しかし，尿蛋白量はいつこうに減量しないため同年11月11日に本院へ転院した。

〔入院時（第1回）現症〕

身長171.5cm，体重62kg，最高血圧138mmHg，最低血圧84mmHg，栄養状態可，両眼瞼に浮腫をみとめた。入院時の諸検査成績は表1に示した。この時点の尿蛋白量は5~7 g/日であつた。

〔第1回入院後の経過〕

昭和46年11月25日に腎生検を施行した結果，membranous glomerulonephritisと判定した。入院後の血清尿素窒素，血清クレアチニン，血清蛋白量，尿蛋白量，クレアチニン・クリアランスの推移は図1に示した。

昭和46年12月7日よりprednisolone 40mg/日より投与を開始し，12月28日より30mg/日に減量し，

図1. 経過に伴うBUN，血清クレアチニン，血清総蛋白，尿中蛋白量，クレアチニン・クリアランスの推移

以後漸減した。その間の尿蛋白は増量を示し、8～14 g/日程度であつた。昭和47年4月22日には副腎皮質ホルモンの投与を中止し、合成ACTH 25unitsを週1回、cyclophosphamide 50mg/日を3投4休の頻度で続けたが尿蛋白量は6～14 g/日程度がつづき減量をみなかつた。

一方、入院時のASLO値は50unitsであつたが、昭和47年10月上旬よりその値は833units以上となり、cefalexin 2 g/日の経口投与を行なつたが昭和48年3月24日まで高値を示した。耳鼻咽喉科を受診し、慢性扁桃炎と診断されたが扁桃摘出は腎機能の予後を悪化させると判定された。昭和48年3月のクレアチニン・クリアランスは41ml/minを示した。昭和48年6月に退院し、退院時の血清総蛋白5.0 g/dl、血清アルブミン2.29 g/dl、尿蛋白量5～8 g/日であつた。

昭和50年1月24日より感冒に罹患し、38℃程度の発熱、下痢、悪心、嘔吐などの症状があらわれ、1月29日より2回目の入院をした。入院時の血清尿素窒素31mg/dl、血清クレアチニン8.3mg/dlであつた。同年2月22日には退院し、再び通院にうつつたが、血清尿素窒素は高値を示していないので、50 g/日の食餌蛋白質と2400/日のカロリー

摂取をするように指導した。血清クレアチニン値はその後も漸増を示したが、血清尿素窒素はほぼ30mg/dl前後の値に安定していた。

昭和50年8月、悪心、下痢、全身倦怠等の症状がつづき8月12日より第3回目の入院をした。第3回目の入院時検査成績も第1回目とともに表1に示した。また昭和50年9月23日より同年11月15日までの血清尿素窒素、血清クレアチニン、血清総蛋白、尿中尿素窒素、尿中蛋白量を図2に示した。尿中尿素窒素は1日2～3 gを示し、尿蛋白量は1日4～6 g程度をみとめた。

50 g/日の蛋白質の摂取下のBUN-S・creatinine ratioが2.80～2.90と低値を示した。さらに摂取蛋白質を30 g/日に低下させてBUN、血清クレアチニンの動きを追うと同時に、10日間にわたる窒素出納の測定と、50%の¹⁵N-尿素2 gを200mlの生理食塩水に溶解させたものを点滴静注し、¹⁵Nの動態を検索した。摂取蛋白質を30 g/日に低下させることにより血清尿素窒素は15mg/dlにまで下がり、BUN-S・creatinine ratioは1.17に低下した。再び50 g/日の摂取蛋白に変更することにより血清尿素窒素は35mg/dlに上昇した。血清尿素窒素が低い一方貧血は進行していくので、同年11月3日

表1. 入院時検査所見

	第1回入院	第3回入院		第1回入院	第3回入院
末梢血所見			血清脂質		
赤血球	517 万/mm ³	216 万/mm ³	トリグリセリド	461 mg/dl	203 mg/dl
白血球	15700	5400	膽 脂 質	262	214
桿状球	25.5%		総コレステロール	370	213
分核球	44.5%		βリポ蛋白	950	622
好酸球	0		血清総蛋白	6.2 g/dl	5.4 g/dl
好塩基球	0		アルブミン	56.2 %	61.8 %
単 球	2.0%		α ₁ グロブリン	3.3	3.7
リンパ球	28.0%		α ₂	19.8	13.9
尿 所 見			β	9.9	9.9
蛋 白	6.0g/day	5.4g/day	r	10.8	10.5
糖	(-)	(±)	腎 機 能		
ウロビリノーゲン	N	N	血清尿素窒素	12.5 mg/dl	28.0 mg/dl
沈 渣			血清クレアチニン	0.95	10.4
赤血球	1/3SF	1 2/1SF	血 清 尿 酸	5.2	5.9
白血球	1/10SF	3-5/1SF	クレアチニン・クリアランス	86.0 ml/min	5.4 ml/min
上皮	1 2/1SF	3 4/1SF	PSP 15'	24.0 %	1.0 %
血清電解質			total	68.5 %	7.0 %
Na	140mEq/L	140mEq/L	肝 機 能		
K	3.5	4.1	血清アンモニアN		66 μg/dl
Cl	96	94	GOT	31	28
Ca	4.5	4.2	GPT	29	27

図 2. 第 3 回入院時の臨床検査データの推移

より食餌中の蛋白質を 70 g/日に変え、週 3 回の頻度で血液透析を開始した。その後透析前血清尿素窒素値は漸増し、60~70mg/dl を示すようになった。

III. 窒素出納と ^{15}N -尿素の動態

摂取蛋白質 30 g/日における 10 日間の窒素出納は、食餌、残食、糞便を採取し、窒素測定には Macro-Kjeldahl 法を用いた。また ^{15}N の分析には日立製質量分析装置 RM I-II 型を用いた。これらの詳細な方法については既に報告している²⁾³⁾⁴⁾。

この 10 日間の窒素出納では、図 3 に示す如く食餌摂取は窒素量に換算して平均 4.90 g/日、尿中排泄窒素量は平均 4.26 g/日、糞便中排泄窒素量は平均 1.42 g/日であった。平均窒素出納は -0.76 g/日のマイナスのバランスを示した。

次に図 3 下段に示す如く、50% ^{15}N -尿素 2 g の静脈内投与による ^{15}N の尿中排泄率は投与後 1 週間で 35.5% を示した。投与 ^{15}N の 1.9% は糞便中にもみとめられた。また ^{15}N の血清アルブミンへの取込みは、その最高値が 0.036 atom% excess であった。すなわち、この症例では尿素窒素のアルブミン合成への再利用が異常に亢進していることが窺えた。

IV. 考 案

慢性腎不全では十分なカロリーの摂取下でその

 図 3. 30 g/日の蛋白摂取時の窒素出納と ^{15}N 分析

BUN-S・creatinine ratio はほぼ 10 を示し、蛋白質摂取を 0.5 g/kg/日程度に制限することにより、その比が小さくなってゆくことは良く知られた事実である。しかし、その比はどこまでも低下する

わけではない。著者らは慢性腎不全症例67例に対し、0.5 g/kg/日の蛋白質を投与したところ、BUN-S・creatinine ratioはそれぞれの平均最低値が 7.25 ± 2.03 (SD)であつた。このような食餌蛋白質の制限によるBUNの低下は、尿素窒素が非必須アミノ酸の合成に再利用されることにより、もたらされている⁵⁾⁶⁾。

今回著者らの経験した症例は、BUNが血清クレアチニンに比し極めて低値であつた。この点については次のことが考慮される。すなわち、この例は臨床的にネフローゼ症候群を呈しており、その蛋白代謝はネフローゼ症候群を呈さなかつた他の慢性腎不全のそれとは異なるところがある。ネフローゼ症候群では多量の蛋白質の尿中排泄と腎内における蛋白分解があり⁷⁾⁸⁾⁹⁾、蛋白質のturn overは促進している^{10)~13)}。著者らの¹⁵N-グリシンの投与による血清アルブミン合成への¹⁵Nの取込みの検査では³⁾、すべてのネフローゼ症例は正常者のその約2倍を示した。しかしネフローゼ症例では低蛋白血症に伴う浮腫、腹水により食欲不振、悪心などがあらわれ、蛋白異化傾向がたつよくなるため必ずしもBUN-S・creatinine ratioの低下を示さないのが現実である。

今回の症例は浮腫、腹水の管理、十分なカロリーの摂取、長期の低アルブミン血症の存在などにより、その蛋白合成の亢進する条件が満たされていたといえる。BUN値の極端な低下はその蛋白合成への再利用に負うところが大きい。尿素窒素の尿中排泄は約2 g/日と低値であり、糞便中排泄窒素は1.42 g/日であり、摂取蛋白質に比し多量を示したが¹⁵Nの糞便中排泄率が1.9%にすぎないことより、尿素の糞便中排泄は微量と言える。

次に図4に本症例(TN)と臨床的にネフローゼを呈さない慢性腎不全症例(TY)、正常人症例(SS)に¹⁵N-尿素2 gを投与した際の¹⁵Nの血清アルブミンへの取込みと、¹⁵Nの尿中排泄率を示した。正常人症例(SS)では¹⁵N-尿素的投与後1週間の¹⁵Nの尿中排泄率は86.2%を示したが、¹⁵Nの血清アルブミンへの取込みはみとめられなかつ

図4. 本症例とネフローゼ症候群を呈さない腎不全症例、正常人の¹⁵N-尿素的投与による血清アルブミンへの取込みと尿中排泄率

た。ネフローゼ症候群を呈した本症例とネフローゼ症候群を呈さなかつた慢性腎不全症例(TY)は¹⁵N投与後1週間の尿中排泄率がそれぞれ35.5, 32.5%であり同程度を示したが、¹⁵Nの血清アルブミンへの取込みは本症例が0.036 atom% excessであるのに比し、TYでは0.011 atom% excessであつた。この対照試験により本症例は、尿素の再利用が盛んであることにより、クレアチニンに比し極度にBUN値の低下を示したものと考えられる。

透析への導入によりBUN、血清クレアチニンは一般腎不全と同レベルに戻つたのは食餌蛋白質の増加、定期的な窒素代謝産物の除去などによると思われる。

V. 結 語

腎機能の低下に伴い血清クレアチニンは上昇したが、血清尿素窒素が高値を示さず、そのBUN-S・creatinine ratioが著明に低い慢性腎不全の1例を経験したので、窒素出納と¹⁵N-尿素的投与による¹⁵Nの動態の検索を行ない、その結果も合わせて報告した。

文 献

- 1) Kopple JD, et al: Evaluation of chronic uremia, importance of serum urea nitrogen,

- serum creatinine, and their ratio. J Amer Med Assoc 227: 41, 1974.
- 2) Saito A, et al: Change in nitrogen metabolism in dialysis patients treated with 10L dialysate supply system with adsorbents. Proc Europ Dial Transpl Assoc 12: 534, 1975.
 - 3) Saito A, et al: Nitrogen metabolism in nephrotic syndrome using ^{15}N -labelled glycine and urea, renal research. Contr Nephrol 6: 141, 1977.
 - 4) 斎藤 明, 他: 慢性腎不全の窒素代謝に関する研究 第1報 窒素出納と ^{15}N -尿素の動態を中心として. 日腎誌 19: 165, 1977.
 - 5) Rose WC, et al: Urea as a source of nitrogen for the biosynthesis of amino acids. J Biol Chem 223: 107, 1956.
 - 6) Giordano C: Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. J Lab Clin Med 62: 231, 1963.
 - 7) Katz J, et al: Role of the kidney in plasma albumin catabolism. Amer J Physiol 198: 814, 814, 1960.
 - 8) Katz J, et al: The effect of nephrectomy on the plasma albumin catabolism in experimental nephrosis. J Lab Clin Med 63: 680, 1964.
 - 9) Spector WG: The reabsorption of labelled proteins by the normal and nephrotic rat kidney. J Path Bact 64: 187, 1954.
 - 10) Gitlin D, et al: Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. I. Albumin, gamma-globulin and iron-binding globulin. J Clin Invest 35: 44, 1956.
 - 11) Kait AL: Albumin metabolism in nephrotic adults. J Lab Clin Med 53: 186, 1959.
 - 12) Freeman T, et al: Plasma-protein metabolism in the nephrotic syndrome. Protides of the biological fluids. 1961, p 230.
 - 13) Ahlinder S, et al: Protein losses studied with double isotope technique; in Koblet, Vesin, Diggelmann and Barandun, Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism. Huber. Bern, 1965, p 53.