シンポジウム II

本邦における糖尿病とその合併症

追加発言：糖尿病性腎症にみられる低レニン性低アルドステロン症の
病因と対策

福島県立医科大学第三内科 福地 総逸

腎症は特に本邦に多い糖尿病の合併症である。糖尿病性腎症の中には、BUN、クレアチニン(Pcr)、クレアチニン・クリアランス(Ccr)などで示される腎機能がそれ程悪化していない時期に低Na血、高K血性アシドーシス、起立性低血圧などの末期腎不全症状を呈する症例がみられる。その原因として低レニン性選択的アルドステロン症(HSHA)の存在が注目されている。そこで糖尿病性腎症に伴うHSHAの原因ならびに頻度を明らかにすると共に、その対策について考察した。

1. 方法：糖尿病118例を、非合併症(I)群、神経症(+)腎症(-)(II)群、神経症(-)腎症(+)(III)群、神経症(+)腎症(+)(IV)群の4群に分け、対照として正常者8例、ならびに慢性糸球体腎炎18例を選んだ。まず、早朝空腹時2者負荷(furosemide 60mg静注の上に2時間立位)を行い、その前後の血漿レニン活性(PRA)および血漿アルドステロン含量(PAC)を測定し、合併症との関連を検討した。さらに血漿中の活性型および不活性型レニン濃度(ARCとIRC)を測定し、合併症とレニン活性化の変化との関連についても検討した。また、早朝空腹時安静臥床時にカプトプリル25mgを経口投与し、投与前後のARCとIRCを測定することによりレニン活性化の変化を検討した。次にACTHならびにアンギオテンシンII(AII)投与前後の血漿中11-デオキシコルチコステロン(DOC)、コルチコステロン(B)、18-OH-コルチコステロン(18-OH-B)、PACおよびハイドロコチゾン(F)を測定し、アルドステロン生合成過程について検討した。

2. 結果：PRAは糖尿病I群ではやや低値、II群では低値、IIIおよびIV群ではさらに著明な低値を示した。PRAは糖尿病の罹病期間の長い例程、低値を示し、10年以上の症例では明らかな異常低値を示した。従って高齢者に多く、男女差はみられなかった。ARCはI群 15.8 ± 3.3 pg/ml、II群 9.0 ± 2.9 pg/ml、III群 13.7 ± 2.2 pg/ml、IV群 17.4 ± 3.0 pg/ml(正常 23.7 ± 4.6 pg/ml、慢性糸球体腎炎 17.2 ± 3.9 pg/ml)と糖尿病でいずれも低値を示し、特に神経症を伴う症例で低値を示した。これに対しIRCはIV群のみで 323.1 ± 87.5 pg/ml(正常 141.8 ± 35.6 pg/ml、慢性糸球体腎炎 149.5 ± 17.2 pg/ml)の著明な高値を示した。ARC/IRCはI群 0.18 ± 0.05 、II群 0.07 ± 0.02 、III群 0.27 ± 0.09 、IV群 0.08 ± 0.05 (正常 0.24 ± 0.07 、慢性糸球体腎炎 0.15 ± 0.06)と神経症を伴う症例で低位を示した。ARC/IRCとCcrの間にはカプトプリル投与前後のいずれも慢性糸球体腎炎では正の相関がみられたが、糖尿病特に腎症を伴う症例では相関がなかった。ARC/IRCとPcrまたは眼底所見の間には糖尿病のいずれの群でも相関がみられなかった。PACは、I群では 7.5 ± 2.6 ng/100mlの正常値、II群では 6.0 ± 1.6 ng/100ml、IIIおよびIV群では 4.7 ± 2.4 ng/100mlの明らかな低値を示した(正常値 7.7 ± 2.2 ng/100ml)が、AIIやACTHの副腎皮質を直接刺激する操作にはある程度反応した。FとBはやや低値を示し、ACTHとAIIに正常に反応したが、PACと18-OH-Bは腎症と神経症を伴う症例では低値を示し、ACTHとAIIに対

Symposium on diabetes mellitus and its complications in Japan

Studies on the cause and the treatment of hyporeninemic selective hypoaldosteronism in diabetic nephropathy

Soitsu FUKUCHI, The Third Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College

する反応性も低下していた。A IIに対する反応性の低下はACTHに対する反応性の低下よりも大であった。PACは血清Kとの間に軽度の負の相関を認めた。Ccr41ml/minの糖尿病性腎症の1例では、明らかなPRAとPACの低下と共に高K血性アシドーシス(血清K5.1~5.7mEq/l)を認めHSHAと診断したが、2年後Ccrが16.2ml/minに低下した時点ではPACが4.2ng/mlに上昇すると共に、ACTHやA IIに対する反応性も改善した。さらにイオン交換樹脂(calcium polystyrene sulfonate, 15g/日)投与により血清Kを正常にした所、PACは血漿Kと正の相関を示した。HSHA 3例に対し食塩15g/日として9 α -fluorohydrocortisoneを投与した所、高K血性アシドーシスの改善と共に、めまい、全身倦怠感、脱力、食欲不振などの一般症状が著明に改善した。また心電図所見も改善し、高血圧の存在に拘らず、これらの治療により血圧は上昇しなかった。イオン交換樹脂やサイアザイド系利尿薬も有効で、糖尿病を悪化させることはなかった。

3. 考案：糖尿病腎症や神経症を合併する症例の中に、腎機能がそれ程悪化していないのに著明な高K血性アシドーシスを呈し、食欲不振、全身倦怠感、脱力、起立性低血圧、体重減少、不整脈などを呈するHSHAの症例が存在する。レニン低下の原因としては、腎症による腎組織障害、神経症による自律神経失調、体液貯留、インスリン分泌不全に基づく高血糖による細胞内Kイオンの細胞外へのshiftが考えられる。このレニン生成障害には糖尿病性神経症(自律神経失調)によるレニンの活性化障害が関与する。アルドステロン分泌低下の原因としては長期のレニン・アンギオテンシン系の低下に由来する18-hydroxylaseならびに18-OH-dehydrogenaseの欠乏が考えられる。さらにアルドステロン生合成系のlate stepだけでなくearly stepの3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 21-hydroxylaseまたは11 β -hydroxylaseの欠乏も生じ、副腎皮質の組織障害も生ずるようになる。その他腎症に由来する体液貯留を介するANPの分泌亢進や腎内PGE₂産生低下も関

連する。しかしHSHA症例の腎機能障害が進行すると、腎障害による高K血がアルドステロン分泌を刺激して低アルドステロン状態が改善する場合がある。すなわちHSHAはある程度可逆的な病態であることを示唆する。

糖尿病腎症によるHSHAに対しては、食事療法として、蛋白摂取量を制限すると共に血糖コントロールに注意しながらカロリー量をやや多めに与えることが必要である。食塩としては1日15~20gを与える。食塩の過剰摂取のみで改善する症例も多い。本邦では糖尿病性腎症でアルドステロン分泌障害がありながら、明らかなHSHAの臨床症状を呈しない症例が多くみられるのは食塩摂取量が比較的多量なためかもしれない。薬物としてはDOCA10mg/日または9 α -fluorohydrocortisone 0.1mg/日を投与する。これにより全身倦怠感、食欲不振、脱力、などの一般症状が著明に改善する。一般に血圧はあまり上昇せず、血清Kも異常低値になることは少ない。しかし高血圧や腎機能障害が高度の場合には、尿量、血圧、浮腫の出現、電解質、酸塩基平衡、心電図に注意して投与する。高血圧を伴う症例に対して、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、抗アルドステロン薬、インドメタシン、ACE阻害薬などの投与はレニンまたはアルドステロン産生を阻害するので好ましくない。イオン交換樹脂のほか、高K血が高度の場合にはサイアザイド系利尿薬やループ利尿薬を使用する。

結語：糖尿病の罹病期間が長くなり神経症や腎症を合併すると、腎機能障害が高度でないのに拘らず、全身倦怠感、食欲不振、起立性低血圧、脱力、四肢麻痺などの症状を訴え、高度の高K血性アシドーシスや不整脈を来すことがある。このような場合には低レニン性選択的低アルドステロン症を念頭において、血漿レニン活性と血漿アルドステロン含量を測定することが必要である。診断が確定したならば、血糖コントロールに注意しながら、蛋白制限を行って腎症の進行を阻止し、食塩摂取量を15~20g/日の比較的多量にし、さらに必要な場合にはDOCAや9 α -fluorohydrocortisoneを投与する。