

複数の要因によって発現したと考えられる IV 型尿細管性 アシドーシスを呈した糖尿病性腎症の 1 剖検例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

大江 厚, 金内 雅夫, 勝山 慶之,
鷗山 秀人, 嶋 宏子, 藤本 隆,
椎木 英夫, 土肥 和紘

奈良県立医科大学第 1 病理学教室

松岡 弘樹, 市島 國雄

AN AUTOPSY CASE OF DIABETIC NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH TYPE IV RENAL TUBULAR ACIDOSIS

ATSUSHI OE, MASAO KANAUCHI, YOSHIYUKI KATSUYAMA,
HIDETO UYAMA, HIROKO SHIMA, TAKASHI FUJIMOTO,
HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

HIROKI MATSUOKA and KUNIO ICHIJIMA

First Department of Pathology, Nara Medical University

Received February 20, 1998

Abstract: We report a case of diabetic nephropathy and type IV renal tubular acidosis in a 65-year-old woman. She was admitted to our hospital because of unstable angina pectoris and was found to have severe metabolic acidosis and hyperkalemia. She gave a history of non-insulin-dependent diabetes mellitus beginning when she was 39 years old, rheumatoid arthritis at 60 years, and hypertension at 64 years of age. Laboratory data on admission were as follows: sodium, 129 mEq/l; potassium, 8.2 mEq/l; chloride, 111 mEq/l; bicarbonate, 14.5 mEq/l; and creatinine clearance, 61 ml/min. Bicarbonate loading test revealed that FEHCO₃ was 0.043%, and U-BPCO₂ was 12 mmHg.

Renin-aldosterone system responded poorly to a furosemide loading test. Renal biopsy revealed diabetic nephropathy (diffuse III) and interstitial fibrosis. At the age of 66 years, the patient underwent coronary artery bypass grafting. At age 71, she died of acute myocardial infarction (AMI). Autopsy findings included AMI, arteriosclerosis, and diabetic nephropathy (diffuse III, nodular II).

In this case, we speculated that type IV renal tubular acidosis developed as a result of impairment of tubular potassium excretion induced by attenuated responsiveness to aldosterone (pseudohypoaldosteronism), hyporeninemic hypoaldosteronism, and drug therapy (a nonsteroidal anti-inflammatory drug and an ACE inhibitor).

Index Terms

ACE inhibitor, diabetic nephropathy, hyporeninemic hypoaldosteronism, nonsteroidal anti-inflammatory drug, pseudohypoaldosteronism, type IV renal tubular acidosis

はじめに

IV型尿管細管性アシドーシス(IV型 RTA)は、遠位尿管管でのアルドステロン作用不足によって尿中へのH⁺とK⁺の排泄が障害され、代謝性アシドーシスと高K血症を呈する疾患群である。IV型 RTA は、発症機序からアルドステロンの合成・分泌不全によるものと作用不全によるものに大別される¹⁾。低レニン性低アルドステロン症は前者の代表的疾患であり、しばしば糖尿病患者に合併してIV型 RTA を呈することが報告されている²⁻⁵⁾。一方、後者に分類される偽性低アルドステロン症(PHA)はアルドステロンの合成・分泌不全がないにもかかわらずアルドステロン欠乏状態に類似の所見を呈する病態であるが、糖尿病患者に合併したという報告は稀である。今回著者らは、糖尿病性腎症に起因する低レニン性低アルドステロン症およびPHA類似のアルドステロン作用不全に、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬と非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の服用によるアルドステロンの合成・分泌不全も加わって発現したと考えられるIV型 RTA の1剖検例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：65歳、女性
主 訴：前胸部痛

家族歴：兄と弟 糖尿病

既往歴：39歳 インスリン非依存型糖尿病, 60歳 慢性関節リウマチ, 糖尿病性網膜症で光凝固施行, 64歳 高血圧

現病歴：平成元年11月に初めて労作時に前胸部痛を自覚した。平成2年5月29日から労作時に前胸部痛を頻回に自覚しており、不安定狭心症の診断で当科に入院した。入院時、高度の代謝性アシドーシスと高K血症が認められた。なお、最近1年間は、captopril 1日75mgとdiclofenac sodium 1日75mgを服用している。

入院時身体所見：身長147cm, 体重51kg。血圧は、140/70mmHgで、左右差がない。脈拍は、78/分で、整。結膜に軽度の貧血を認めるが、黄染はない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音であるが、両肺底部に捻髪音を聴取する。心窩部に圧痛を認める。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。腹部に血管雑音を聴取しない。下腿に浮腫を認めない。左肘、手関節(MCP), 右母指、および右示指(PIP, MP, およびDIP)に関節の腫脹を認める。膝蓋腱反射は、減弱しているが、左右差はない。

入院時検査成績：検尿では、尿糖は1日0.2gであるが、尿ケトン体は陰性であった。血液学検査では、軽度の正球性正色素性貧血が認められた。血液生化学検査では、Naは軽度低下、Kは8.2mEq/lの高度上昇、Clは軽度上昇を示した。腎機能検査では、Ccrは61ml/分

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		LDH	486	IU/l	Serology	
protein	0.5 g/day	TP	6.8	g/dl	RF	16 U/ml
sugar	0.2 g/day	albumin	3.7	g/dl	CRP	0.5 mg/dl
ketone bodies	(-)	TC	204	mg/dl	ANA	(-)
Hematology		TG	100	mg/dl	Renal function	
RBC	326×10 ⁴ /μl	Scr	1.3	mg/dl	Ccr	61 ml/min
Ht	27.7 %	BUN	36.0	mg/dl	serum β ₂ MG	2.8 mg/l
Hb	9.7 g/dl	UA	5.7	mg/dl	urine β ₂ MG	166 μg/l
WBC	7,100 /μl	glucose	82	mg/dl	Blood gas analysis (O ₂ 2L/min)	
Plt	18.5×10 ⁴ /μl	Na	129	mEq/l	pH	7.284
Blood biochemistry		K	8.2	mEq/l	PO ₂	177.4 mmHg
CPK	67 IU/l	Cl	111	mEq/l	PCO ₂	31.6 mmHg
GOT	12 IU/l	Ca	8.9	mg/dl	HCO ₃ ⁻	14.5 mEq/l
GPT	7 IU/l	HbA1c	7.2	%	BE	-10.8 mEq/l
					anion gap	9.5

あり、中等度の腎機能障害が認められた。血液ガス分析では、代謝性アシドーシスが認められた(Table 1)。

重曹負荷試験：重曹負荷時の炭酸水素塩排泄率は正常であるが、U-BPCO₂は12 mmHgに低下していた(Table 2)。

フロセミド負荷試験：負荷前後でのレニンとアルドステロンの反応性は低下していた(Table 2)。

食塩制限試験：血清 Na と Cl 値は、食塩制限前が135 mEq/l と 100 mEq/l、制限後が136 mEq/l と 101 mEq/l であり、食塩制限前後で変化しなかった(Table 2)。

腎生検の組織像：メサンギウム域の中等度の拡大(びまん性病変Ⅲ度)、間質の軽度線維化、およびほぼ全周に

及ぶ細動脈壁の硝子化(血管病変Ⅲ度)が認められた(Fig. 1)。

入院後経過：第1回入院後、不安定狭心症に対して冠動脈造影が施行され、3枝病変が確認された。そこで、66歳時(第2回入院時)に冠動脈バイパス術が施行された。その後、外来で経過が観察されていたが、狭心症状が高頻度に出現しており、71歳時(第3回入院時)に急性心筋梗塞による心不全に気管支肺炎を合併して死亡した。

剖検所見：主病変は心筋梗塞、副病変は1)慢性気管支炎、気管支肺炎、および肺膿瘍 2)動脈硬化症 3)糖尿病性腎症 4)胸水貯留であった(Table 3)。

剖検腎の組織像：糸球体には腎生検時とほぼ同程度のメサンギウム域の中等度の拡大(びまん性病変Ⅲ度)が認められ、一部の糸球体には結節性病変(結節性病変Ⅱ度)も認められた。細動脈壁の硝子化(血管病変Ⅲ度)が認め

Table 2. Renal tubular function

Bicarbonate loading test		
FEHCO ₃ ⁻ (%)		0.043
U-BPCo ₂ (mmHg)		12
Furosemide loading test		
	Before	After
PRA (ng/ml/hr)	2.37	3.31
Aldosterone (pg/ml)	112	125
Sodium restriction test		
	Usual diet (10 g/day)	Sodium -restriction (3 g/day)
Na (mEq/l)	135	136
Cl (mEq/l)	100	101

PRA: plasma renin activity

FEHCO₃⁻: fractional excretion of HCO₃⁻

U-BPCo₂: urine Pco₂-blood Pco₂

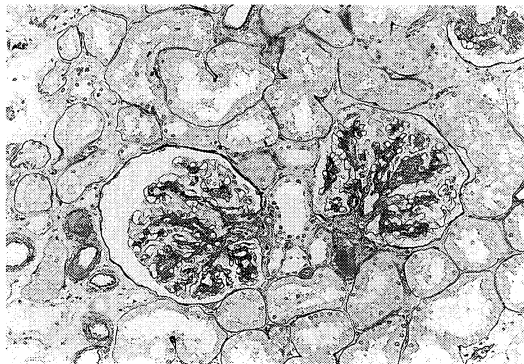


Fig. 1. Light microscopy of renal biopsy specimen.

The glomeruli show diffuse expansion of mesangial area (diffuse III). Interstitial fibrosis and hyalinosis of the arteriole wall are observed (PAS, ×100).

Table 3. Autopsy findings of present case

Major diagnosis	
Acute myocardial infarction (inferior, lateral wall)	
Old myocardial infarction (anterior, anteroseptal wall)	
weight of heart; 295 g	
Minor diagnosis	
1.	Chronic bronchitis+bronchopneumonia+lung abscess (rt. middle lobe) (lt; 225 g, rt; 315 g)
2.	Arteriosclerosis (severe)
3.	Diabetic nephropathy (lt; 115 g, rt; 120 g)
4.	Pleural effusion (lt; 50 ml, rt; 50 ml)



Fig. 2. Light microscopy of autopsy specimen (kidney).

The glomeruli show diffuse expansion of mesangial area (diffuse III). Some glomeruli revealed nodular lesion (nodular II). Interstitial fibrosis was advanced (PAS, ×100).

られ、間質の線維化は腎生検時に比して進行していた (Fig. 2)。

考 察

本例では、代謝性アジドーシスが認められたが、血糖値が正常範囲、尿ケトン体が陰性、anion gapも正常範囲にあったことから、糖尿病性ケトアジドーシスと乳酸アジドーシスは否定された。また、重曹負荷による炭酸水素塩排泄率が正常範囲にあり、近位尿細管障害も否定された。一方、U-BPCO₂が12 mmHgに低下しており、遠位尿細管障害の存在が示唆された。さらに、フロセミド負荷試験で負荷前後でのレニンとアルドステロンの反応性が低下していたので、本例はアルドステロン作用不足によるIV型RTAと診断された。

1. IV型RTAの原因

前述したように、IV型RTAの原因は、1)アルドステロンの合成・分泌不全によるものと、2)アルドステロンの作用不全に大別される¹⁾。前者には、遺伝性のアルドステロン合成酵素欠損症、低レニン性低アルドステロン症(糖尿病性腎症、尿細管間質障害、腎硬化症、非ステロイド性抗炎症薬など)、ACE阻害薬によるアンジオテンシンII不足、Addison病、21β-hydroxylase欠損症、両側副腎摘除などが挙げられる。後者には、PHA、間質性腎炎、閉塞性尿路障害、移植腎、ループス腎炎、薬物(スピロラクトン、アミロライド、シクロスポリン)によるものなどが含まれる。

2. 糖尿病と低レニン性アルドステロン症

低レニン性低アルドステロン症患者81例を集計したDeFronzo²⁾の報告では、糖尿病に続発したものが最多の40例(49%)を占めていた。しかも、低レニン性低アルドステロン症の合併頻度は、糖尿病性腎症、網膜症、あるいは神経障害を有さない群に比して有する群で高率であるといわれている⁹⁻¹¹⁾。糖尿病における低レニン血症の発生機序としては、1)傍糸球体装置の器質的障害、2)交感神経障害、3)不活性レニンから活性レニンへの転換障害、4)高血糖による細胞内Kイオンの細胞外への移行、5)プロスタグランジンの合成障害などが考えられている^{3,4,12-14)}。本例は、腎生検で傍糸球体装置の器質的変化が認められなかったが、糖尿病罹病期間が長く、糖尿病性腎症、網膜症、および神経障害を有しており、しかもフロセミド負荷試験でレニンとアルドステロンの反応性が低下していたことから、低レニン性低アルドステロン症を合併していたものと考えたい。

3. 糖尿病とPHA

1958年にCheek & Perry⁷⁾は、腎機能と副腎機能に明

らかな異常がないにもかかわらず、脱水、哺乳力低下、成長障害、およびチアノーゼを呈した3カ月齢男児を経験しており、この病態をsalt wasting syndromeとして報告した。しかも、彼らは、その病因をアルドステロンに対する腎尿細管の作用不全によるものであると推論したのである。salt wasting syndromeは、低Na血症、高K血症、高Cl⁻性代謝性アジドーシスなどの低アルドステロン症類似の症状を示すが、アルドステロン分泌能が正常であるので、1963年に偽性低アルドステロン症(PHA)の名称に統一された⁶⁾。さらに、1981年にはSchambelan, et al.⁸⁾は、塩喪失を伴うものをI型PHA、伴わないものをII型PHAに分類している。I型はアルドステロン作用不全によるNa喪失と低血圧を呈するが、II型は遠位尿細管におけるNaCl再吸収亢進あるいはK分泌障害のために高血圧になる。つまり、両者の病態は明らかに異なっているのである。なお、I型は現在までに約130例、II型は約50例が報告されているにすぎない¹⁵⁾。本例は、低血圧や脱水などの症状を呈さず、食塩制限によっても血清Na値と血清Cl⁻値が正常範囲に保持されていたので、II型PHAに類似の病態に該当するといえよう。

4. 本例でのIV型RTAの成因

本例に認められた高度の高K血症と尿細管性アジドーシスをアルドステロンの作用不全(つまり、II型PHA)単独で説明することには無理がある。剖検腎では、間質の線維化は腎生検時に比して進行していたが、71歳時(第3回入院時)にはIV型RTAを認めなかった。したがって、IV型RTAの誘因として他の要素が加味された可能性が高い。糖尿病性腎症に起因する低レニン性低アルドステロン症に加えて、アルドステロンの合成がACE阻害薬によって阻害されたことと、低レニン血症が非ステロイド性抗炎症薬によって増強されたことが、本例の高K血症を助長したのではないかと推測される。

5. 本例の剖検所見

本例では、剖検で腎臓に強い糖尿病性変化が認められ、また、糖尿病によると思われる全身性の動脈、および細動脈硬化症が認められた。心筋梗塞の主因も糖尿病によると思われる冠動脈硬化である。広範囲な陳旧性の心筋梗塞と点在する新鮮な心筋梗塞が認められた。直接死因は、心筋梗塞による心不全と易感染性による肺炎、および肺膿瘍であると考えられる。

ま と め

複数の要因によって発現したと考えられるIV型RTAを呈した糖尿病性腎症の1剖検例を経験したので報告し

た。

本論文の要旨は、第27回日本腎臓学会西部学術大会(1997年10月、名古屋)で発表した。

文 献

- 1) 福原吉典, 折田義正: 腎尿細管性アシドーシス type IV. *Medicina* **26**: 2222-2224, 1989.
- 2) DeFronzo, R. A.: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int.* **17**: 118-134, 1980.
- 3) Norby, L. H., Weidig, J., Ramwell, P., Slotkoff, L. and Flamenbaum, W.: Possible role for impaired renal prostaglandin production in pathogenesis of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Lancet* *ii*: 1118-1122, 1978.
- 4) Nadler, J. L., Lee, F. O., Hsueh, W. and Horton, R.: Evidence of prostacyclin deficiency in the syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism. *N. Engl. J. Med.* **314**: 1015-1020, 1986.
- 5) DuBose, T. D., Jr.: Hyperkalemic hyperchlor-emic metabolic acidosis: Pathophysiologic insights. *Kidney Int.* **51**: 591-602, 1997.
- 6) Royer, P., Bonnette, J., Mathieu, H., Gabilan, J. C., Klutchko, G. and Zittoun, R.: Pseudo-hypoaldosteronism. *Ann. Pediatr.* **39**: 596-605, 1963.
- 7) Cheek, D. B. and Perry, J. W.: A salt wasting syndrome in infancy. *Arch. Dis. Child.* **33**: 252-256, 1958.
- 8) Schambelan, M., Sebastian, A. and Rector, F. C. Jr.: Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudo-hypoaldosteronism): Role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int.* **19**: 716-727, 1981.
- 9) Christlieb, A. R., Munichoodappa, C. and Braaten, J. T.: Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes* **23**: 835-840, 1974.
- 10) Fernandez-Cruz, A., Lassman, M. N., Noth, R. H., Hollis, J. B. and Mulrow, P. J.: Low plasma renin activity in normotensive patients with diabetes mellitus: relationship to neuropathy. *Hypertension* **3**: 87-92, 1981.
- 11) Perez, G. O., Lespier, L., Jacobi, J., Oster, J. R., Katz, F. H., Vaamonde, C. A. and Fishman, L. M.: Hyporeninemia and hypoaldosteronism in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **137**: 852-855, 1977.
- 12) Williams, G. H.: Hyporeninemic hypoaldosteronism. *N. Engl. J. Med.* **314**: 1041-1042, 1986.
- 13) 田村克彦, 北岡建樹: 糖尿病性腎症における低レニン低アルドステロン. *腎と透析* **29**: 545-549, 1990.
- 14) 山口 学: 糖尿病に伴う低レニン血症の成因に関する研究. *日内分泌会誌.* **70**: 573-584, 1994.
- 15) 宗 友厚, 安田圭吾: 偽性低アルドステロン症. *ホルモンと臨床* **44**: 843-849, 1996.