

原発性アルドステロン症と糖尿病を合併した ネフローゼ症候群の1例

万井 弘基 武田 和夫 木山 昌洋 森本 智
中田 徹男 佐々木 享 中川 雅夫

A case of nephrotic syndrome with diabetes mellitus and primary aldosteronism

Hiroki MAN-I, Kazuo TAKEDA, Masahiro KIYAMA, Satoshi MORIMOTO,
Tetsuo NAKATA, Susumu SASAKI, and Masao NAKAGAWA

Second Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

A 65-year-old man had been followed by a family doctor for the treatment of hypertension and chronic hepatitis (type C) for about 20 years. Although he was pointed out to have impaired glucose tolerance and primary aldosteronism in 1995, he refused an adrenal tumor operation. He was admitted to our hospital on December, 1997 for further evaluation of general malaise, pitting edema of the legs, and positive urinary protein. A diagnosis of nephrotic syndrome was made on admission and a renal biopsy was performed. Histological findings indicated that he was at the early phase of diabetic nephropathy and hypertensive renal sclerosis. It is commonly believed that diabetic nephropathy develops after ten years of diabetic history and under poor control conditions. The diabetic history of this patient was only several years and the disease was under good control. In contrast to blood glucose, hypertension was not well-controlled with any antihypertensive drug, because he had a primary aldosteronism. Unfortunately, he could not take a spironolactone because of side effects. After removal of his adrenal tumor, his blood pressure was normalized gradually, and concomitantly his urinary protein was reduced and plasma protein and albumin were restored. Hypokalemia also disappeared. These findings suggest that uncontrolled hypertension may have accelerated the condition of diabetic nephropathy. The data indicates that the control of hypertension is important for inhibiting the progression of diabetic nephropathy.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 442-447.

Key words: diabetic nephropathy, primary aldosteronism, hypertension, blood pressure control

はじめに

近年、糖尿病性腎症は増加傾向にあり、透析治療を要する腎不全の原因疾患として今や原発性糸球体腎炎を越し第1位に近づきつつある。したがって、糖尿病患者の管理の面で腎症発症の予防は最も重要な治療目標の一つとなっており、厳重な血糖コントロールが最大の予防効果をもたらすことはこれまで示されてきているが¹⁾、また同時に合併する高血圧の治療も、糖尿病性腎症の進展抑制には重要であることはこれまでに指摘されている²⁾。顕性糖尿病性腎

症は通常、糖尿病歴が長期に存在して出現することが知られているところであるが³⁾、今回われわれは、原発性アルドステロン症を合併し血圧コントロールが不十分であったため、糖尿病の増悪とともに短期間にネフローゼ状態を惹起したと考えられる早期糖尿病性腎症と腎硬化症を合併した1例を経験したので報告する。

症例

患者：68歳、男性

主訴：全身倦怠感、下腿浮腫

既往歴：13歳 虫垂炎、36歳 C型慢性肝炎、58歳 急性膵炎、61歳、63歳 大腸ポリープ、64歳 脳動脈瘤

家族歴：母 腸結核、姉 胃癌

現病歴：20年来、近医にて高血圧症、C型慢性肝炎にて経過観察中であったが、平成7年脳動脈瘤を指摘され、その術前心機能評価目的にて当科入院。その際耐糖能異常を指摘され、また高血圧症の原因として原発性アルドステロン症が判明し、泌尿器科にて摘出術を勧められたが拒否した。以後再び近医で治療されていたが血圧はコントロール不良であった。平成7年12月頃より尿蛋白が(±～+)から(3+～4+)に増悪し、平成9年にはいり全身倦怠感、両側下腿浮腫を自覚するようになり、また半年間で体重が7kg増加したため、腎障害の精査治療目的に当科再入院した。

入院時現症：身長160cm、体重66kg、血圧188/90mmHg、脈拍68/分、整。結膜に貧血、黄疸を認めない。心音は純で、胸骨左縁第4肋間に収縮期駆出性雜音を聴取する。呼吸音は正常肺胞音で、副雜音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、肝を5横指触れる。脾・腎を触知しない。腹部に血管雜音を聴取しない。下腿に浮腫を認める。

入院時検査成績(Table)：糖尿病についてはFBS 128mg/dl、HbA1c 6.0%，尿糖0.85g/dayであり、75g OGTTでは糖尿病型を示したが、コントロールは比較的良好であった。また、総蛋白5.7g/dl、Alb 3.0g/dl、尿蛋白9.0g/dayとネフローゼ症候群に合致する所見であった。尿中 β_2 -ミクログロブリン、NAGは若干の高値を示したが、BUN、Cr、Ccrからは明らかな腎機能障害は認めなかった。血漿レニン活性は低値であり、血清アルドステロンは高値を示し、また低カリウム血症も認め、これらは原発性アルドステロン症に合致する所見であった。また軽度の肝機能異常を示したが、血小板数、血清コリンエスチラーゼからは肝硬変症は否定的だった。補体は正常範囲内であった。腹部CTにて左副腎に直径1.6cm大のlow density areaを認め(Fig. 1)、¹³¹Iアドステロールシンチにて、左副腎に強い集積を認めた(Fig. 2)。選択的副腎採血は、右副腎静脈；血清アルドステロン44.6ng/dl、血漿レニン活性0.5ng/dl、左副腎静脈；血清アルドステロン値1,073.1ng/dl、血漿レニン活性0.4ng/dl(Fig. 3)であった。

入院後経過：糖尿病については食事療法(1,700kcal/day、NaCl 8g)のみで、上述のようにコントロールは比較的良好であった。眼底所見は軽度の高血圧性変化(H₁S₀)を認めるのみで、糖尿病性変化は認めなかった。CcrはTable

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis	Biochemistry		
Protein	9.0 g/day	LDH	247 IU/l
Sugar	0.85 g/day	AST	42 IU/l
β_2 -MG	8.3 mg/day	ALT	54 IU/l
NAG	29.9 U/day	ALP	274 IU/l
Peripheral blood		γ -GTP	114 IU/l
WBC	6.9 $\times 10^3/\mu l$	ChE	6.9 IU/m/l
RBC	4.40 $\times 10^6/\mu l$	T-Bil	0.31 mg/dl
Hb	14.1 g/dl	TP	5.7 g/dl
Hct	42.5 %	Alb	3.0 g/dl
PLT	168 $\times 10^3/\mu l$	BUN	16 mg/dl
75gOGTT		Cr	0.7 mg/dl
FBS	114 mg/dl	UA	5.3 mg/dl
2 hours	273 mg/dl	Na	145 mmol/l
Endocrinology		K	3.1 mmol/l
Plasma renin activity		Cl	108 mmol/l
<0.1 ng/ml/hr		Ca	7.8 mg/dl
Serum aldosterone		IP	3.1 mg/dl
	29.5 ng/dl	Mg	2.7 mg/dl
Serology		T-CHO	213 mg/dl
CRP	0.0 mg/dl	HDL-C	61 mg/dl
RF	11.1 > IU/ml	TG	177 mg/dl
C3	108.0 mg/dl	FBS	128 mg/dl
C4	31.2 mg/dl	HbA1c	6.0 %
CH50	45.8 U/ml	Renal function	
IgA	286 mg/dl	Ccr	84.4 ml/min
IgG	1,080 mg/dl		
IgM	196 mg/dl		

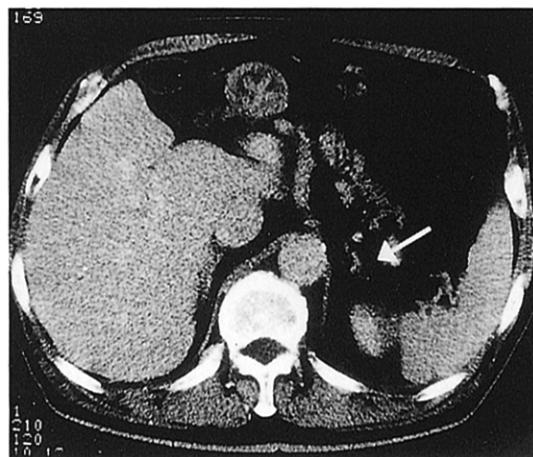


Fig. 1. Adrenal tumor in abdominal CT with contrast enhancement

It shows a low density area(1.6 cm) at the left adrenal gland.

に示すごとく正常範囲内であったが、ネフローゼ症候群の原因を明らかにするため腎生検を施行し、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症と診断した。すなわち、腎生検組織所見

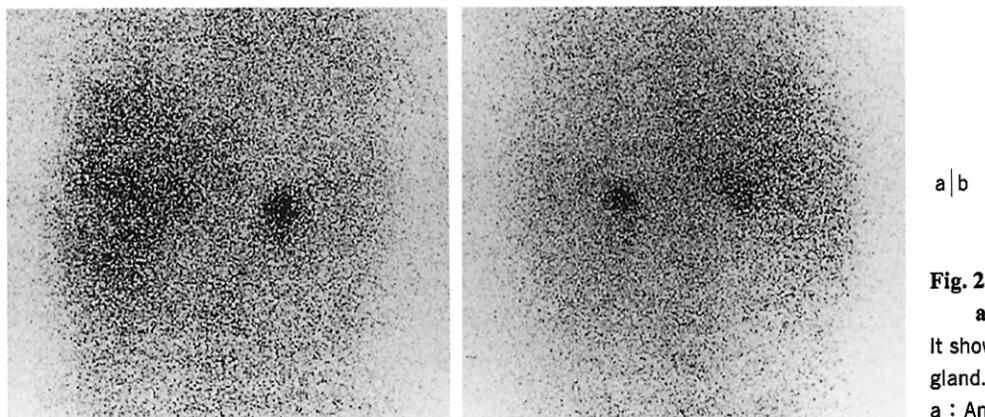


Fig. 2. Adrenal tumor in iodine-131 adsterol scintigram

It shows a strong uptake at the left adrenal gland.

a : Ant, b : Post

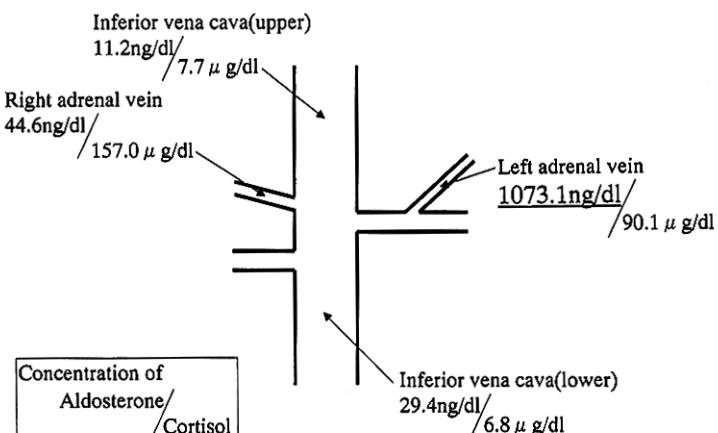


Fig. 3. Hormonal data from selective sampling of adrenal vein

として PAS 染色にて、糸球体に軽度のメサンギウム細胞の増加を認め(Fig. 4)，また一部に糸球体硝子化を認め、細動脈の硬化と間質の線維化および間質への炎症細胞浸潤も認めた。さらに蛍光抗体法による C3 染色では linear pattern, IgM 染色では granular pattern, IgG 染色でも軽度ではあるが沈着を認めた。これらの所見より病初期の糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症が合併していると考えられた。なお Masson's Trichrome 染色にて結節性病変は認めず、PAS, PAM 染色にて基底膜に spike, double track, dense deposit は認めなかった。

高血圧については近医にて一時抗アルドステロン剤を投与され降圧を得ていたが、女性化乳房が出現したため中止され他剤に変更された。入院時には diltiazem, nifedipine を内服中であったが血圧は 170~180/90~100 とコントロール不良であったため、imidapril, terazosin を開始したが無効で、imidapril を captopril に変更し、さらに azosemide を加薬したがやはり十分な降圧は得られなかっ

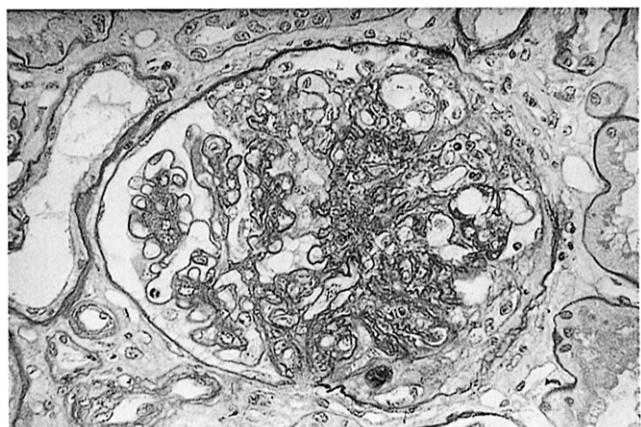


Fig. 4. Light microscopic finding of the renal biopsy specimen (PAS stain, $\times 200$)

Mesangial cells are increased in number in a few glomeruli.

た。そこで約 2 年前に指摘され放置されていた原発性アルドステロン症について再精査を施行したところ、腹部 CT, ^{131}I アドステロールシンチにて上記の所見を得、内分泌学的検査にてもレニン、アルドステロンはともに原発性アルドステロン症に合致する値を示した。さらに選択的副腎静脈採血にて Fig. 3 のように左副腎静脈のアルドステロン濃度が著明な高値を示したため、左副腎腫瘍は活動性があり降圧薬の内服治療は無効と判断し、泌尿器科にて左副腎摘出術を施行された。その後、降圧を認め降圧薬も徐々に減量することができ、また尿蛋白も著明に低下し、低蛋白血症、低カリウム血症も改善した(Fig. 5)。

副腎摘出標本：(マクロ所見)副腎皮質に、薄い被膜に覆われた $1.4 \times 1.2 \text{ cm}$ 大の腫瘍を認め、剖面は黄橙色であった(Fig. 6)。(ミクロ所見)HE 染色にて、腫瘍細胞の細胞質には空胞化が見られ、好酸性もみられた。核は腫大し不整形で濃縮しており、多倍体化した細胞や分裂期の細胞も見られ、副腎皮質腺腫に合致する所見であった(Fig. 7)。

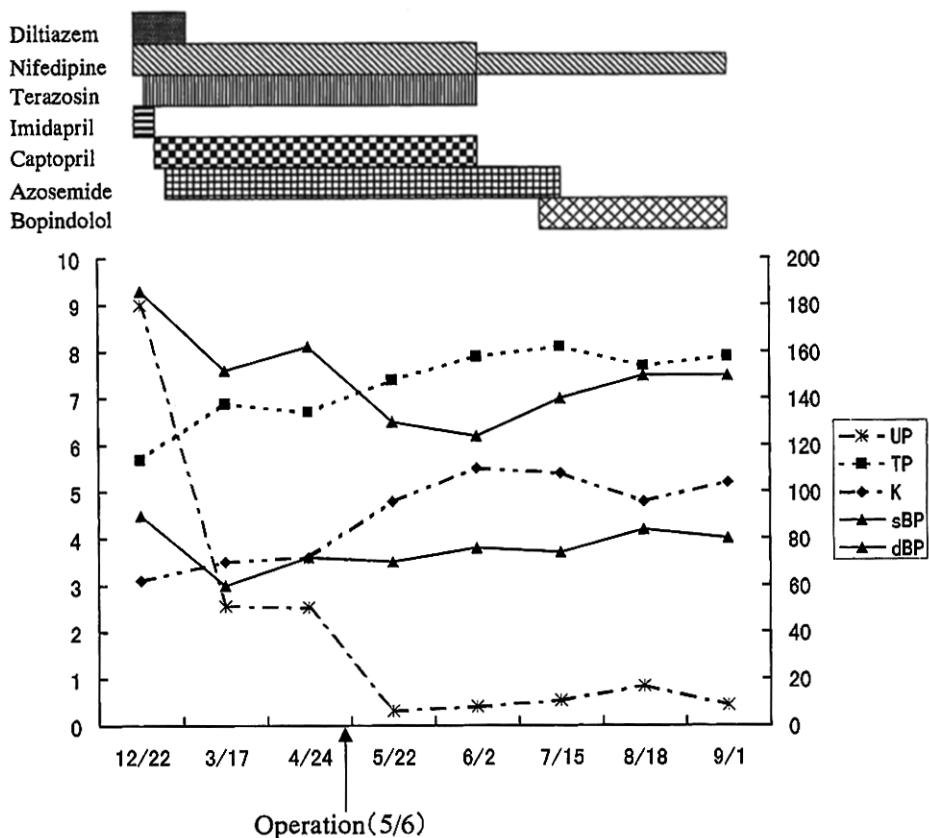


Fig. 5. Clinical course

UP : urinary protein, TP : total plasma protein, K : potassium, sBP : systolic blood pressure,
dBp : diastolic blood pressure

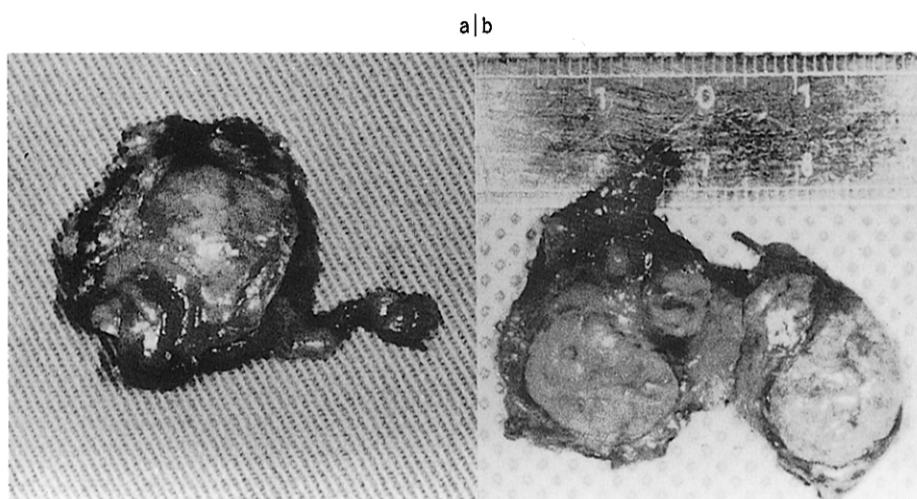


Fig. 6. Macroscopic finding of the resected left adrenal gland

- a : The tumor is encapsulated with a thin fibrous tissue specimen at the adrenal cortex.
b : The tumor is yellow-orange on cross section. It measured 1.4 × 1.2 cm.

考 察

本症例は、糖尿病の罹患歴は短く血糖コントロールは比較的良好で、眼底に糖尿病性変化を認めず、腎生検の所見

も典型的な糖尿病性腎症に特徴的なものではない。蛍光抗体法にて糖尿病性腎症に最も特徴的な所見は IgG が糸球体係蹄壁に沿って微細かつ線状に染色されることであるが、その強度は臨床病期や個人によって差があり、またそ

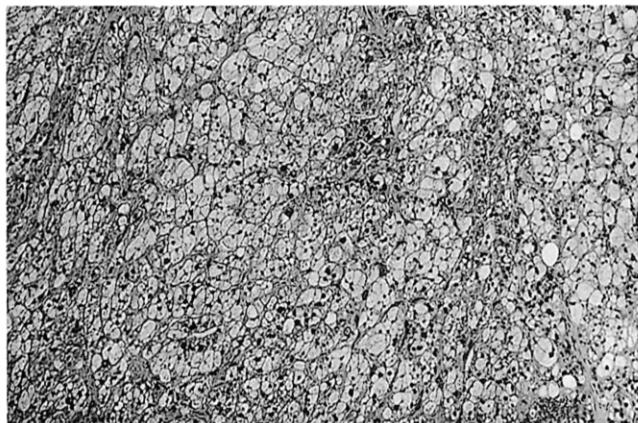


Fig. 7. Light microscopic finding of the adrenal tumor (HE stain, $\times 100$)

The architectural patterns are cells in nesting, alveolar arrangement or short cords. Tumor cells have vacuolated or eosinophilic cytoplasm and enlarged irregularly shaped hyperchromatic nuclei. Multinucleated cells and pyknotic cells are presented. Several mitotic figures are found.

の他の C3, IgM なども同様に沈着することもあり、さらにメサンギウム領域へ IgG, IgM, C3 がわずかに沈着することもある。本症例では光顕上も軽度ではあるが確かにメサンギウム細胞の増加は認められ、以上のことと臨床経過よりごく初期の糖尿病性腎症は存在すると考えた。

また、上述のように腎生検にて腎硬化症も認めたが、それだけでは蛍光抗体法の所見が説明できず、また高血圧症に伴う蛋白尿は通常 1 日 1 g 以下で、腎障害の進行した例や重症高血圧症では 3 g/日以上のネフローゼ症候群に匹敵する蛋白尿が持続することもあるが、本症例のように血圧上昇といえど 188/90 程度でそれほど著明ではないのに 10 g/日の蛋白尿を呈するとは考えにくいと思われる。しかし、ネフローゼ状態の発現は腎硬化の病態による可能性は否定しえない。

さらに本症例は HCV 抗体陽性であり軽度肝機能異常を認めており、慢性肝炎を基礎疾患として認めた。C 型肝炎患者に膜性増殖性腎炎が起こることもあり、本症例もそれによりネフローゼ症候群を惹起した可能性もある。同腎症においては高率に低補体血症を認め、腎生検にては光顕上基底膜の肥厚や二重化構造を認め、蛍光抗体法では C3 の fringe pattern の沈着が見られるなどの特徴的所見があるが、本症例ではいずれも認めずその可能性は低いと考えられる。

以上より、本症例は初期の糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症を合併していると診断した。

一般に糖尿病性腎症の発症は、糖尿病罹患後約 10 年とされている。発症機序としては以前から hyperfiltration theory が有力なものとして提起されてきた⁴。その後高血糖などによる循環血漿量の増加によって心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌が亢進し、糸球体輸入動脈の拡張がもたらされ、単一糸球体当たりの濾過値が亢進し、この状態が持続することにより糸球体血管壁の構造的变化を惹起し、蛋白尿の発症機序となるという報告もみられる⁵。糖尿病性腎症の初期には尿中に微量アルブミンが認められ^{6,7}、その後顕性蛋白尿が発現する。さらに進行すると、蛋白尿の増大によりネフローゼ症候群を呈するようになるが、そこまで進行するにはかなりの年限を必要とすると思われる。

本症例では糖尿病の罹患歴が約 2 年と短く、さらに糖尿病のコントロールも良好と考えられるにもかかわらず、ネフローゼ状態の糖尿病性腎症の発症をみており、これは極めて特異な経過と考えられる。なぜこのように腎障害が早期に現れたかを考えるとき、やはり原発性アルドステロン症の合併による腎硬化病変の存在が大きく寄与していたのではないかと考えられる。

糖尿病性腎症が進行して血圧上昇が認められるることはよく知られ、蛋白尿のある NIDDM では 80~90% に高血圧が合併していると報告されている⁸。しかし、本症例では早期より高血圧があり、低カリウム血症を認め、副腎静脈採血により原発性アルドステロン症が確定診断された。本症例での高血圧は腎障害によって二次的に生じたものではなく、アルドステロン症によって惹起されていることは降圧薬として抗アルドステロン剤が有効であったこと、また、副腎摘出術後血圧が降下し、降圧薬が減量できた事実からも推測される。本症例では、糖尿病があり糸球体輸入細動脈が拡張されており、高血圧の存在がより糸球体内圧上昇をきたすこととなり、hyperfiltration 状態が増悪し、またアルドステロン症による低カリウム血症も相まって蛋白尿増悪の原因となった可能性が考えられる。実際、副腎摘出後、降圧とともに尿蛋白の減少をみている。さらに本症例では、糖尿病発病からまだそれほど時間を経ていないにもかかわらず糖尿病性腎症が出現している機序としても、原発性アルドステロン症による血圧コントロールの不十分な状態が合併したことが関与している可能性が高い。糖尿病性腎症における有効な降圧治療が死亡率を 15~20% 低下させるという報告からも高血圧が糖尿病性腎症の進行に果たす役割が大きいことが推察される⁹。高血圧症の治療指針である米国合同委員会の第 6 次報告において

も糖尿病合併例での降圧目標は 130/85 mmHg と低値に設定され、さらに高血圧治療開始基準も、130～139/85～89 mmHg という正常高値群においても薬物治療開始を推奨していることは¹⁰⁾、本症例のごとく血圧上昇例で、腎硬化症の存在とともに糖尿病性腎症の発症が促進され、ネフローゼ症候群の発症を速めたと考えられることからも納得いくものである。

今回われわれは、原発性アルドステロン症を合併し高血圧コントロールが不十分なために、高血圧性腎硬化症を呈し糖尿病性腎症を早期に発症し、ネフローゼ症候群をきたしたと考えられる 1 例を経験したので報告した。

文 献

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.
2. Parving H, Anderson A, Smidt U, et al. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987 ; 294 : 1443-1447.
3. 厚生省. 厚生省平成 3 年度糖尿病調査研究報告書. 1991 ; 320.
4. Hostetter T, Rennke H, Brenner B. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982 ; 72 : 375-380.
5. Ortola F, Ballermann B, Anderson S, et al. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. Potential mediator of hyperfiltration. *J Clin Invest* 1987 ; 80 : 670-674.
6. 吉川隆一. 糖尿病腎症. *日内会誌* 1996 ; 85 : 546-550.
7. 厚生省. 厚生省平成 2 年度糖尿病調査研究報告書 1990 ; 251.
8. Parving H, Tarnow L, Rossing P. Renal protection in diabetes—an emerging role for calcium antagonist. *Cardiology* 1997 ; 88(Suppl 3) : 56-62.
9. Parving H. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertension* 1990 ; 8(Suppl 7) : 187S-191S.
10. The Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-2446.