

原 著

浮腫を伴うネフローゼ症候群におけるレニン・アンジオテンシン・ アルドステロン (RAA) 系の動態について

東京女子医科大学 第四内科学 (主任: 杉野信博教授)

沼 田 久 美 子

(受付 平成4年2月21日)

Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Nephrotic Edema

Kumiko NUMATA

Department of Medicine IV (Director: Prof. Nobuhiro SUGINO), Kidney Center,
Tokyo Women's Medical College

Pathogenesis of edema formation in nephrotic syndrome is still controversial. Our present study was conducted in order to elucidate how predominantly humoral factors, such as renin-angiotensin-aldosterone (RAA), antidiuretic hormone (ADH) and atrial natriuretic peptide (ANP) may contribute to the nephrotic edema. We measured plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) in twenty-six patients with nephrotic syndrome, and plasma volume was also simultaneously measured in twenty of these patients.

The patients were divided into two groups according to the grade of edema and these humoral factors were compared between marked and mild edematous groups. Furthermore, whether the difference of renal histopathology might influence the humoral factors or not was discussed. Our findings revealed the inverse correlation between the serum albumin concentration and the grade of edema, but no significant differences were found between the humoral factors and the grade of edema.

In addition, no close relationship was seen between changes in RAA system and either plasma volume or renal histopathology. Fourteen patients had low PAC levels. Four of them underwent AII and ACTH loading test, resulting in poor response of aldosterone secretion. The low response might be related to low of serum potassium, sodium overload, hypoalbuminemia and hyperlipidemia in nephrotic edema.

緒 言

ネフローゼ症候群 (NS) における浮腫発生の機序は、心不全や肝硬変に伴う体液量の増加とは異なるものであり¹⁾、また臨床的に同程度のアルブミン濃度であっても症例や病期により、また浮腫の程度により種々の様相を呈するためその病態は必ずしも明らかではない。1917年 Epstein²⁾の報告以来本症では低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧低下が循環血漿量低下を介して腎尿細管の Na 再吸収を亢進させる結果浮腫を形成するという、いわゆる underfilled 説が主流であった。しか

し1979年 Dorhout Mees ら³⁾の RISA 法による循環血漿量の測定結果から、本症での循環血漿量は必ずしも減少していないということや、Na・水貯留に強く関与するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系が、本症では多くの場合正常もしくは抑制されているとの Brown ら⁴⁾、Meltzer ら⁵⁾の発表から、NSの浮腫が underfilled 説のみでは説明できないことが明らかとなってきた。本症における循環血漿量の動態、RAA 系の関与についての見解は一致していないが、現在、浮腫に関して種々の報告がなされている。例えば

Ichikawa ら⁶⁾はラットを用いた片腎 NS モデルの実験により、本症での腎内因子による遠位尿管での Na 再吸収の亢進を提唱した。また Pederson ら⁷⁾は水負荷試験の結果から NS の AVP の高値は自由水クリアランスや尿管での Na 再吸収に直接的な関連のないことを指摘している。その他 atrial natriuretic peptide (ANP) に関しては NS では高値を示すという Pederson ら⁸⁾や Garin ら⁹⁾の研究、NS のアルブミン投与時の利尿に ANP が関与しているとの Tulassay ら¹⁰⁾の報告もある。また Herman ら¹¹⁾は NS では輸出細動脈の交感神経の緊張が亢進していることが腎での Na 貯留の一因であるとし、さらに毛細血管の透過性亢進¹²⁾との関係も示唆されている。

本研究は NS 患者における循環血漿量および RAA 系などの各種体液量調節因子を測定し、NS における浮腫の成因に関与するこれらの動態を中心に考察した。更に、本症の半数以上において低アルドステロン症を認めたため、その機序を明らかにする目的で浮腫期およびステロイド治療後の非浮腫期に副腎皮質の反応性についての検討を加えた。

対象および方法

対象は東京女子医大第 4 内科入院中の浮腫を伴う一次性 NS 患者 (NS 群) 26 例で、男性 18 例、女性 8 例、平均年齢 36.1 ± 14.8 歳 (18~71 歳) (表 1) であり、健常成人 4 例、浮腫や高血圧を伴わない腎機能正常の軽症糸球体腎炎 3 例の合計 7 例を対照群とした。NS 群 26 例中 24 例はステロイド剤非投与例であるが、2 例 (No. 10, 18) はステロイド療法による寛解期からの再発例である。血圧は全例とも正常域にあり、また検査開始 3 日前より利尿剤の投与は中止し、1 日 5g の NaCl 制限食として検討を行った。

23 例には経皮的腎生検が施行され、光学顕微鏡、蛍光抗体染色法、電子顕微鏡による観察の結果、組織学的診断は微小変化群 (MC) 16 例、膜性腎症 (MN) 7 例であった。

NS 群の浮腫期および非浮腫期と対照群において、血清アルブミン (Alb)、K、24 時間 Ccr、尿中たんぱく排泄量、循環血漿量 (PV)、血漿レニン

活性 (PRA)、血漿レニン濃度 (PRC)、血漿アルドステロン濃度 (PAC)、抗利尿ホルモン (ADH)、心房性ナトリウムペプチド (ANP)、アンジオテンシン II (AII) を測定した。なお、PRA、PRC、PAC、ADH、ANP、AII は radioimmunoassay により測定した。

また個々の症例における体重 (BW) 増加率を浮腫率 (Δ BW) として

$$\Delta BW = \frac{\text{浮腫時 BW} - \text{非浮腫時 BW}}{\text{非浮腫時 BW}} \times 100\%$$

の式より求め、PV および PRA、PAC などの液性因子との関係を検討した。

PV は ¹³¹I-HSA 法 (¹³¹I-human serum albumin) (9 例) または ⁵¹Cr-RBC 法 (12 例) により測定した。¹³¹I-HSA 法は 10 μ Ci の ¹³¹I-HSA を静脈内投与し、10 分後に採血を行い、希釈法より PV を計算した。また ⁵¹Cr-RBC 法は患者の全血約 20ml に Na₂⁵¹CrO₄ 100 μ Ci を添加して赤血球標識後、1% アスコルビン酸溶液 0.5ml を加えて ⁵¹Cr を 6 価から 3 価へ還元した。標識された赤血球を洗浄後、再び静脈内投与して、15 分、30 分後に採血を行い同様に希釈法を用いて PV を計算した。

NS 群 26 例中 9 例ではステロイド療法後の非浮腫期にも上記の生化学、ホルモン検査、PV 測定を行った。

一方、アルドステロン分泌刺激試験として AII 負荷試験を行い、副腎皮質の反応性を検討した。AII 負荷試験は、NS 群の浮腫期 10 例、非浮腫期 6 例と対照群 7 例に、また ACTH 負荷試験は NS 群 7 例に施行した。

AII 負荷試験は臥位 1 時間後の早朝空腹時に 5% ブドウ糖液に溶解した AII を、1 ng/min/kg より倍濃度増加式に各 15 分間ずつ 8 ng/min/kg まで持続静脈内投与を行った。2 分毎に血圧を測定し、平均血圧の上昇度 (Δ MBP) と共に投与前と各濃度毎に PRA、AII、PAC を測定した。

ACTH 負荷試験は早朝空腹時に 0.25mg のテトラコサチドを静脈内投与し、投与前並びに投与後 30 分、60 分、90 分、120 分に採血し cortisol、PAC を測定した。

統計学的処理には non-paired t 検定を用いた。

表1 ネフローゼ症候群患者の臨床検査値

Pt No	Age	Sex	Pathology ①	S-Alb g/dl	U-prot. V g/day	U _{Na} .V mEq/day	ΔBW %	PV ml/kg ②	Group of edema ③	Stage of edema ④	PRA ng/ml/hr	PAC ng/dl
1	18	M	MC	1.5	12.1	14.0	40.3	*37.2	A	a	3.2	16.5
2	22	M	MC	1.4	40.0	19.9	27.0	*39.0	A	nd	2.0	2.0↓
3	31	M	MC	1.3	21.4	46.4	21.8	—	A	nd	2.8	2.0↓
4	29	M	MC	1.5	8.5	1.9	19.6	*41.4	A	a	3.2	3.6
5	32	M	MC	1.8	3.7	1.0	16.0	*36.6	A	a	3.8	15.6
6	35	M	MC	1.4	5.7	43.0	14.1	*41.1	A	b	0.9	2.0↓
7	36	M	MC	1.9	13.6	40.1	12.2	*38.1	A	nd	2.9	2.0↓
8	24	M	MC	1.6	11.7	73.0	12.0	—	A	nd	4.2	2.0↓
9	24	M	MC	1.9	13.1	58.4	10.2	—	A	nd	1.6	2.0↓
10	26	M	MC	1.4	12.0	40.0	23.2	33.8	A	c	3.9	3.5
11	39	F	MC	2.0	5.0	3.1	10.6	40.3	A	a	1.4	2.8
12	29	F	MC	1.5	10.0	48.0	23.0	33.0	A	a	18.8	28.4
13	24	F	MC	1.5	4.6	53.0	12.8	37.9	A	a	31.0	125.0
14	47	M	MN	1.3	18.0	—	13.8	37.9	A	c	0.5	2.0↓
15	71	M	—	1.4	7.9	26.0	21.2	43.4	A	b	3.1	2.0↓
16	56	M	—	1.5	4.3	44.2	16.0	52.0	A	b	0.5	2.0↓
17	20	F	MC	1.3	1.2	51.0	5.2	45.2	B	b	4.3	5.7
18	21	M	MC	1.9	8.0	59.0	8.1	43.6	B	b	5.2	2.0↓
19	21	F	MC	1.6	6.0	95.5	8.2	39.9	B	c	5.9	8.2
20	69	F	MN	2.0	5.9	52.5	6.7	*41.7	B	b	0.6	2.0↓
21	27	M	MN	2.0	5.1	117.0	5.4	*34.9	B	c	1.7	2.0↓
22	36	M	MN	2.4	4.5	73.0	3.7	*41.4	B	nd	2.4	18.4
23	46	F	MN	2.6	7.2	135.0	3.4	—	B	c	3.0	2.0↓
24	44	F	MN	2.2	14.8	123.0	3.2	—	B	c	4.4	10.9
25	40	M	MN	2.8	5.3	95.0	5.4	34.8	B	b	0.6	2.0↓
26	65	M	—	1.6	7.0	82.0	5.3	35.0	B	c	3.5	5.2
Mean±SD				1.7±0.4	10.0±7.9	56.5±38.2	12.8±9.2	39.7±5.3 *39.0±2.4			3.5±3.5	10.6±24.3

① Pathology: MC; minimal change, MN; membranous nephropathy, ② Estimation of PV: 無印: ⁵¹Cr-RBC法, *: ¹³¹I-HSA法, ③ Group of edema: A; 10% ≤ ΔBW, B; 10% > ΔBW, ④ Stage of edema: a; 浮腫増強期, b; 浮腫持続期, c; 利尿期, nd: 不明.

結 果

26例のNS群の成績を表1に示した。腎組織学的診断ではMCが16例, MNは7例であり平均Ccrは78.7±28.0ml/min, 血清Albは1.7±0.4g/dlと低値を示し, 24時間尿中たんぱく排泄量は10.0±7.9g/dayであった。ΔBWは平均12.8±9.2%であり, ΔBW>10%の群(以下group A)は16例, ΔBW<10%の群(以下group B)は10例であった。また浮腫の経過状態をretrospectiveにみて増強期(以下stage a), 持続期(以下stage b), 利尿期(以下stage c)に分類した。その結果はgroup Aでstage a(Aaと表現)が6例, b(Ab)が3例, c(Ac)が2例, 詳細不明5例であり, group Bではa(Ba)が0例, b(Bb)が4例, c(Bc)

が5例, 不明1例であった。

PVの測定は¹³¹I-HSA法または⁵¹Cr-RBC法で21例に施行した。前者9例の平均は39.0±2.4ml/kg, 後者12例の平均は39.7±5.3ml/kgで症例や浮腫程度の詳細は異なるが両者間に差を認めなかった。

ΔBWと血清Albの間には負の相関が有り(Y=-0.079X+3.09, r=-0.77), 特に血清Alb 1.5g/dl以下では浮腫が高度な例が多かった。またstage aの6例はすべてAlb低値(2.0g/dl以下), ΔBW高値(10%以上)であった(図1)。しかしΔBWと¹³¹I-HSA法, ⁵¹Cr-RBC法測定によるPV値の間には一定の相関がなかった(r=-0.25)(図2)。浮腫の程度および組織診断別によ

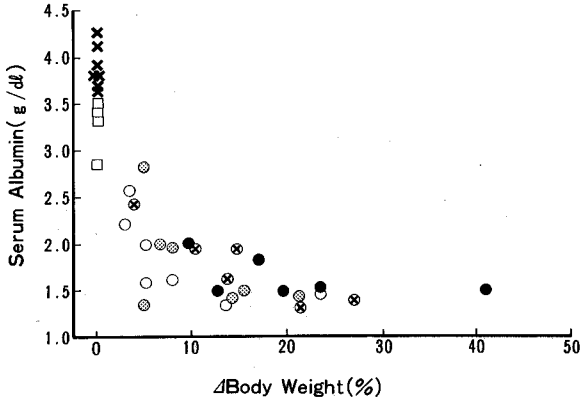


図1 血清 albumin 値と浮腫率 (Δbody weight) との関係
 ●: 浮腫増強期, □: 非浮腫期, ●: 浮腫持続期,
 ○: 利尿期, ⊗: stage 詳細不明, ×: 対照群.
 n=36, r=0.77, Y=-0.079X+3.09.

る比較は表2および3に見られるように, group A では14例中13例がMC, 1例がMN であり平均 ΔBW 18.5±8.0%と高度の浮腫を呈し, 血清 Alb, Ccr は共に低値で Na 貯留傾向が著明であった. また stage 分類を加えると Aa が6例と54% を, Bb, Bc が50%ずつを占めた. しかし PRA, PAC, ADH, ANP, PV はいずれも group A と group B の両群間および MC と MN 群の間で差はなかった.

ΔBW に対する PRA, PAC (図3) は両者とも上昇していた2例 (No. 12, 13) を除き, PRA は正常域または軽度上昇し, 一方 PAC は2.0ng/dl 以下の例が26例中14例, 正常域は7例であり, ΔBW との間に関連は見られなかった.

stage 分類で見ると詳細不明例を除き, stage a は PRA 高値が12例中5例, PAC 高値が4例中4例で浮腫の増強を予想させた. 一方, b の9例中6例, c の9例中3例は PAC 2.0ng/dl 以下であった.

PV に対する PRA, PAC の関係 (図4) は, ΔBW と同様で, 浮腫期には PV 値との間に相関性が見られなかった. しかし非浮腫期での測定では PV 値と PAC は逆相関 (r=-0.81, p<0.05) した.

浮腫期および非浮腫期の PRA, PAC の関係は

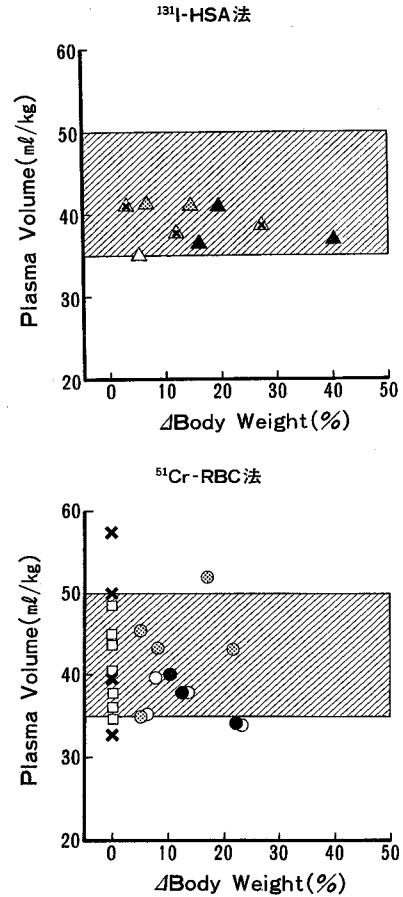


図2 循環血漿量 (PV) と浮腫率 (Δbody weight) との関係
 △: ¹³¹I-HSA 法, ○: ⁵¹Cr-RBC 法, ■: 浮腫増強期, ●: 浮腫持続期, △: stage 詳細不明, ×: 対照群, 斜線部: 循環血漿量正常域.
 (42.7±7.2ml/kg)

図5に見られるごとく, 浮腫期の PRA は高値13例 (50%), 正常域13例 (50%) であり, PAC は NS 群26例中14例 (54%) において2.0ng/dl 以下の低値を, 2例 (No. 12, 13) で異常高値, 3例は軽度高値, 7例は正常域にあった.

非浮腫期に PRA, PAC とも正常域の例は7例中6例であった.

さらに10例の NS 群について, 浮腫期の PAC 値により2.0ng/dl 以下, 2.1~15.0ng/dl, 15.1ng/dl 以上の3群に分類し浮腫期 (stage a, b, c) と非浮腫期で検討した結果を表4に表した. PAC

表2 浮腫の程度別での臨床, ホルモン検査値

		Group A ΔBW>10% (n)	Group B ΔBW<10% (n)	P value
Age	(ys)	32.5±13.0(14)	38.9±17.7(10)	ns
Ccr	(ml/min)	70.5±24.1(13)	85.5±17.0(10)	ns
S-Alb	(g/dl)	1.6±0.2 (14)	2.0±0.4 (10)	p<0.05
Uprot. V	(g/day)	12.5±9.1 (14)	6.4±3.5 (10)	p<0.05
ΔBW	(%)	18.5±8.0 (14)	5.0±2.2 (10)	p<0.05
PRA	(ng/ml/h)	3.7±4.5 (13)	3.2±1.8 (10)	ns
PAC	(ng/dl)	14.1±31.7(14)	5.8±5.1 (10)	ns
U _{Na} V	(mEq/day)	34.1±21.8(15)	88.5±27.2(10)	ns
ADH	(pg/ml)	2.0±0.3 (5)	1.7±0.4 (2)	ns
ANP	(pg/ml)	57.7±45.2(10)	39.3±28.0 (6)	ns
PV ¹³¹ I-HSA	(ml/kg)	38.9±1.8 (6)	39.3±3.1 (3)	ns
⁵¹ Cr-RBC		39.7±6.0 (7)	39.7±4.3 (5)	
Pathology	MC/MN	13/1	3/6	
Stage of edema	a/b/c	6/3/2	0/4/5	

ns : 有意差なし

表3 組織診断別での臨床, ホルモン検査値

		Minimal change (n)	Membranous nephropathy (n)	P value
Age	(ys)	26.9±6.3 (16)	44.1±13.0 (7)	p<0.05
Ccr	(ml/min)	73.8±22.8(16)	95.6±28.1 (7)	ns
S-Alb	(g/dl)	1.6±0.2 (16)	2.2±0.5 (7)	p<0.05
Uprot. V	(g/day)	11.0±9.1 (16)	8.7±5.4 (7)	ns
ΔBW	(%)	16.5±7.0 (16)	5.9±3.7 (7)	p<0.05
PRA	(ng/ml/h)	5.9±7.8 (16)	1.8±1.5 (7)	ns
PAC	(ng/dl)	13.9±30.5(16)	5.6±6.5 (7)	ns
U _{Na} V	(mEq/day)	40.5±26.7(16)	99.3±31.8 (7)	p<0.05
ADH	(pg/ml)	2.0±0.3 (6)	1.7±0.4 (3)	ns
ANP	(pg/ml)	40.3±22.0(12)	55.5±27.3 (4)	ns
PV	(ml/kg)	39.0±3.5 (12)	37.3±3.2 (3)	ns

ns : 有意差なし

2.0ng/dl以下の例は4例であり、いずれもPRAは正常域を示し、stage bが4例中3例を占めた。同一症例の非浮腫期に検討したPACでは4例中2例が正常域にあった。

以上の結果から得られた、浮腫期(stage b, c)における低PAC値の原因を明らかにするためにAII負荷試験およびACTH負荷試験を実施し、両刺激に対する副腎皮質の反応性を検討した結果が図6, 7である。NS群10例中6例では非浮腫期におけるAIIの反応も検討した。図6左にみられるように浮腫期にPACが2.0ng/dl以下の低値にあった4例(Ab, Ac)では、AIIに対する血管反

応性を表す平均血圧変化率(ΔMBP)は22.7±5.4 mmHgと、PACが2.0ng/dl以上である群の10.1±1.8mmHgあるいは対照群の15.5±7.3 mmHgに比べ高い傾向があった。また非浮腫期では両群とも対照群との間に有意差はなかった。一方アルドステロン(aldo)の反応性を示す浮腫期でのΔPACは図6右のごとくPAC 2.0ng/dl以下の群で0.5±0.9ng/dlと他群に比べて明らかに低反応であった。しかし非浮腫期での反応性は軽度ながら改善した。図7はACTH負荷試験に対するPAC, cortisolの反応性を経時的に追跡した結果である。PAC 2.0ng/dl以下の群(stage b)で

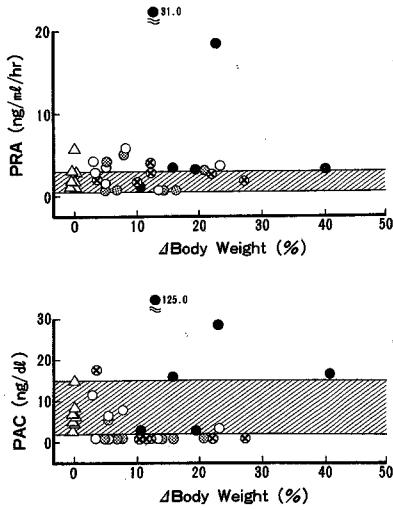


図3 血漿レニン活性 (PRA) および血漿アルドステロン濃度 (PAC) と浮腫率 (Δ body weight) との関係
 ●: 浮腫増強期, ●: 浮腫持続期, ○: 利尿期, ⊗: stage 詳細不明, △: 非浮腫期, 斜線部: 正常域。

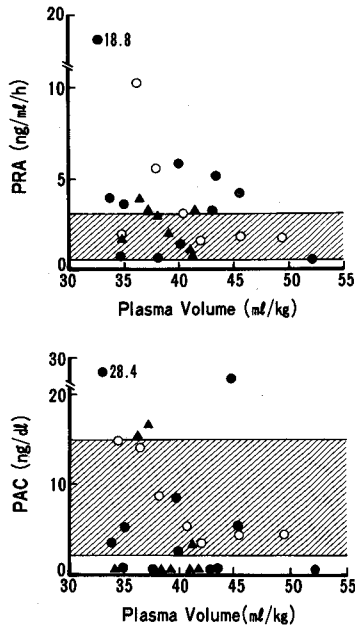


図4 血漿レニン活性 (PRA) および血漿アルドステロン濃度 (PAC) と循環血漿量 (PV) との関係
 ▲: 浮腫期 131 I-HSA 法 n=8, ●: 浮腫期 51 Cr-RBC 法 n=11, ○: 非浮腫期 51 Cr-RBC 法 n=7, 斜線部: 正常域。

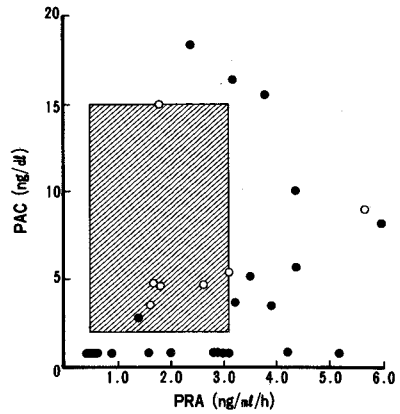


図5 血漿レニン活性 (PRA) と血漿アルドステロン濃度 (PAC) との関係
 ●: 浮腫期 n=24, ○: 非浮腫期 n=7, 斜線部: 正常域。

は負荷後の cortisol の反応性は保たれていたが, aldo の反応性については実施した 3 例ともに無反応であった。

考 察

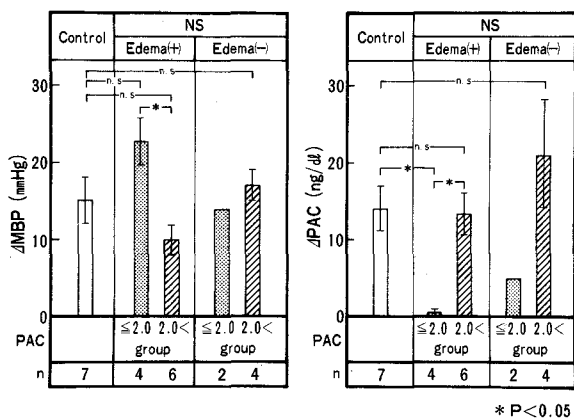
NS の浮腫発現機序については, 従来低 Alb 血症による PV の減少に伴う RAA 系亢進が主役を果たすとする underfilled 説が主流であった。しかし実際はそれほど単純ではなく必ずしも上記学説で説明のつかない場合が少なくない。事実, NS 患者の PV は正常ないし増加を示すとの Geers ら¹³⁾の結果や, 12 症例の NS を対象とした臨床例において PRA と PV は相関性を示さないとした Brown ら⁴⁾の報告が発表された。一方, NS 患者での赤血球を使用して膜の透過性を検討した Hollander ら¹⁴⁾や 131 I-Alb を皮下注射しその消失速度を追跡した Levin ら¹²⁾の実験結果から, 本症での浮腫発症に対する毛細血管透過性亢進説も提唱されている。さらに血漿および間質の膠質浸透圧を測定した Fadnes ら¹⁵⁾の報告も NS 浮腫の特徴を知る上で興味深いものである。

本研究では浮腫を伴う NS 群の総体液量の指標として体重の変化率 (Δ BW) を使用し, Δ BW と血清 Alb 値とは逆相関を認めた。また, 図 1 にみられるように Δ BW 10% 以上の群では 16 例すべてが血清 Alb 2.0g/dl 以下であった。しかし逆

表4 ネフローゼ症候群におけるアルドステロン基礎値での分類

PAC ng/dl	pt No	PRA ng/ml/h		PAC ng/dl		PV ml/kg		S-Alb g/dl		S-K mEq/l		S-Na mEq/l		Δ BW %	Stage of edema
		E	nonE	E	nonE	E	nonE	E	nonE	E	nonE	E	nonE		
Low PAC group (2.1↓)	14	0.5	2.6	2.0↓	4.8	37.9	40.6	1.3	2.8	3.6	4.7	141	141	13.8	c
	15	3.1	—	2.0↓	—	43.4	—	1.4	—	5.6	—	140	—	21.2	b
	16	0.5	—	2.0↓	—	52.0	—	1.5	—	3.6	—	138	—	16.0	b
	18	5.2	3.1	2.0↓	5.4	43.6	40.6	1.9	3.5	3.5	3.4	144	144	16.0	b
Normal PAC group (2.2~15)	10	3.9	1.8	3.5	4.7	33.8	40.6	1.4	3.5	4.6	3.7	140	141	23.2	c
	17	4.3	1.6	5.7	3.5	45.2	44.0	1.3	3.4	4.6	—	137	—	5.2	b
	19	5.9	1.7	8.2	4.9	39.9	49.2	1.6	3.9	3.8	3.5	143	142	8.2	c
	26	3.5	5.7	5.2	9.0	35.0	38.1	1.6	2.8	4.1	3.9	138	140	5.3	c
High PAC group (15.1↓)	12	18.8	10.7	28.4	14.2	33.0	36.1	1.5	3.7	3.7	3.0	136	140	23.0	a
	13	31.2	1.8	125.0	15.0	37.9	34.9	1.5	3.3	4.0	3.9	135	140	12.8	a

E: edematous state, nonE: nonedematous state

図6 アンジオテンシンII負荷試験による血圧変化率 (Δ MBP) と血漿アルドステロン濃度の変化率 (Δ PAC)

□: 対照群 n=7,
 ▨: PAC>2.0ng/dl群 浮腫例 n=6
 非浮腫例 n=4
 ▩: PAC≤2.0ng/dl群 浮腫例 n=4
 非浮腫例 n=2

MBP: mean blood pressure, ns: 有意差なし, *: 有意差あり, p<0.05.

に血清 Alb 2.0g/dl 以下でも 6 例は Δ BW が 10% 以下であり, 血清 Alb が減少すなわち膠質浸透圧が低下しても必ずしも浮腫が顕著でない場合もあった。さらに浮腫と PV との間にも明らかな相関性はなかった(図 2)。PV 測定の方法に関しては, 血管透過性に影響をうけない⁵¹Cr-RBC 法

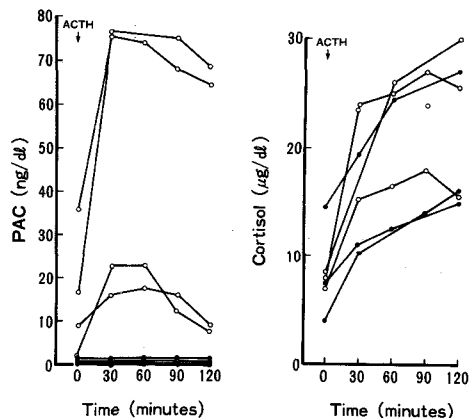


図7 ACTH負荷試験における血漿アルドステロン濃度(PAC)とコルチゾール(cortisol)の時間的変化
 ○—○: PAC>2.0ng/dl群, ●—●: PAC≤2.0ng/dl群.

は¹³¹I-HSA法に比較して約20%低値を示すという Gurら¹⁶⁾, Olmerら¹⁷⁾の報告がある。しかし本研究では同一症例における測定ではないが両測定法での平均値に明らかな差はなかった。PRA, PACが著しい上昇を示した2例を除き, 24例ではPVの値に拘らずPRAは正常ないしやや高値, PACは正常ないし低値であった。

浮腫の程度によって group A と group B に分類した結果(表2)でも, PAC 2.0ng/dl 以下は Δ BW 10%以上の group A 群で16例中9例,

group B群で10例中5例と約50%以上を示しており、浮腫の程度とPACの間には相関性が無かった。しかし浮腫の状態によって分類したstage aでは、 Δ BW高値、PRA、PAC高値の例が多かった。

また、PVの値のいかに拘らずPACは2.0 ng/dl以下の例が26例中14例と過半数であった。しかし個々の症例でPVが比較的low値にあり、PRAとPACはともに高値の2症例(No. 12, 13)では短期間(1~2週)に高度の浮腫をきたし、検査時stage aのためこれらの例はPVの低下によるRAA系亢進が考えられた。

組織別での比較ではMCにおいて血清Alb低値、 Δ BW高値を示し、Na貯留傾向が大であるため浮腫の程度が強いことがわかる。そしてPACはMCの16例中7例、MNの7例中5例が2.0 ng/dl以下のlow値であった。Dorhout Mees³⁾はMCでもRAA系は正常ないし低下、PVは正常ないし高値を示し、治療後PVはやや減少していることを報告しており、本研究の成績とほぼ一致している。一方Hammond¹⁸⁾はMCではPRA、PACは亢進しているがPVは正常範囲と指摘している。このような種々の報告および今回の著者の検討から、浮腫増強期等の一定時期にPV減少、RAA系亢進のメカニズムが関与することはあろうが、NSでの浮腫発生機序に関するunderfilled説では理解できない症例も多く、NSの浮腫とPV、PRAの相関性は少ないことが示唆された(overflow説)。

PRAは血中アンジオテンシノーゲンの影響を受けるため、レニン基質が変動する疾患ではPRCと比較してPRAが低い傾向を示すとの報告¹⁹⁾がある。今回著者が比較した浮腫時NS群10例のPRCとPRA同時測定ではPRA低下を認めなかったため、PRAが実際の活性よりlow値であると考えるにくい。

また今回対象とした症例におけるPACのlow値例は、治療による非浮腫期には正常域に戻り、PACとPVは逆相関した(5図)。すなわちNSの浮腫期においては総体液量が明らかに増加している一方、PVは多くの例で正常範囲内に維持され、

PAC値は低下していることが明らかとなった。さらに浮腫の経過を追うとstage aではPRA、PACともに上昇、stage bではPRAやや高値ないし正常域、PAC low値、stage cではPRAやや高値ないし正常域、PAC正常域ないしlow値例が多く一定の傾向がみられた。

NSでのPV測定法に関しては以前より問題点の多いところであり、Evans blueを使用した色素法や放射性同位元素を用いた⁵¹Cr-RBC法、¹³¹I-HSA法、^{99m}Tc-RBC法等種々行われている。NSでは血管の透過性亢進が指摘されているため、血管を透過しない赤血球に標識した⁵¹Cr-RBC法が真に近いPV値を反映していると考えられている。

当内科小松は5症例NSに対して浮腫の程度が変化していない1週間以内に¹³¹I-HSAと⁵¹Cr-RBC法を行い両者での比較をした。同一症例のPV測定では¹³¹I-HSA法 36.6 ± 5.2 ml/kg、⁵¹Cr-RBC法 33.8 ± 4.7 ml/kgと両法の測定値に有意差はなかった(小松義昌:ネフローゼ症候群の循環血漿量、未発表)。

今回の測定においては同一症例測定ではないが、両測定法での平均値に有意差は無かった。また、¹³¹I-HSA法、⁵¹Cr-RBC法ともNSの浮腫時のみでなく、非浮腫時、対照群での測定でも測定値のばらつきが少なくなかった。個人差、状態の差の関与も考えられるが、測定法そのものの正確さも問われるところであろう。さらに正確なPV測定法の確立が望まれる。

またNSでのANPに関してwater immersionによりNS、対照群ともANPは増加するが、尿へのNa排泄は対照群と比較して著しく減少するため、NSではANPのNa利尿作用に対する集合管の反応性低下が起こる²⁰⁾とされている。しかし本研究ではNS浮腫期の血中ANP濃度は非浮腫期あるいは対照群に比べ有意差がなく、またPACとの間に一定の関連はなかった。PAC low値のメカニズムについて、NSでは血中ANPが増加し、PVの増加に加えてANPの直接作用によりaldo分泌が抑制される可能性も考えられている⁸⁾が、本症に見られるlow PAC値にはANPの関与は少

ないものと思われる。

なお、ANP以外の体液性因子ADHは今回の測定では正常域内を示し、その関与は明らかでない。

副腎からのaldo分泌能を検討するために行ったAII負荷、ACTH負荷試験の結果は、低PAC群(2.0ng/dl以下4例)では浮腫期においてAII負荷に対するaldoの反応が有意に低下しており、またACTHによるaldoも無反応であった。寛解による非浮腫期にはAIIによるaldoの分泌反応性は、少数例での検討ではあるがやや改善を示した。以上より、本症の浮腫期では副腎皮質のaldo分泌反応、特にその刺激因子であるAII、ACTHに対する反応性の低下が明らかであった。さらにACTH負荷試験におけるcortisolの反応性が正常であったことから、主にaldo分泌に関わる副腎皮質球状層の反応異常が示唆された。AIIに対する反応性の低下は、AII受容体との結合能およびその後の代謝過程の両者を考慮する必要がある。副腎皮質球状層のAII受容体の数に影響を与える因子としては、steroid類²¹⁾、prostaglandin²²⁾、Na、K、Caなどの陽イオン²³⁾²⁴⁾が、受容体との親和性に影響する因子ではfatty acid²⁵⁾等が挙げられる。Aguileraら²⁶⁾は、Na過剰状態では副腎AII受容体の数は減少し、末梢細動脈のAII受容体の数は増加すると報告している。またTheodoreら²⁵⁾は不飽和脂肪酸が副腎皮質球状層におけるAII結合を阻害するがalbumin投与によって改善すると述べている。NSでは浮腫期にNa貯留や低Alb血症、高脂血症が認められるため、Naや不飽和脂肪酸の関与も考慮される。今後、NS浮腫時における副腎皮質球状層の反応性低下の機序についての詳細な検討が必要と思われる。

今回著者が調査したNS患者では従来のunderfilled説に合致する例はごく一部にすぎず、多くはoverflow説に当てはまる型であった。またその症例中に副腎皮質からのaldo分泌抑制例がみられ浮腫の消失とともに改善傾向がみられた。

結 論

① 浮腫の程度と血漿膠質浸透圧規制物質である血清Alb値との間には負の相関性を認めたが、

血清Alb値2.0g/dl以下の高度な低膠質浸透圧でも6例はΔBWが10%以下であった。

② 浮腫の程度とPV値とは相関性を認めなかった。

③ NS患者の浮腫増強期(stage a)ではPRA、PAC高値、持続期(stage b)ではPRA正常域ないしやや高値、PAC低値、利尿期(stage c)にはPRA正常域ないしやや高値、PAC正常域ないし低値を示す例が多かった。

④ 低PAC群ではAII、ACTHいずれに対してもaldoの反応性は著しく低下していたが、非浮腫期では改善した。一方、AII負荷に対する血管反応性はaldoの反応性とは異なり、低PAC群では浮腫期にはやや高い反応を示し、非浮腫期には対照群と同様であった。

⑤ 本症の浮腫期における低PAC群では副腎皮質球状層の刺激に対する不応性が明らかとなった。

⑥ 他の体液性因子すなわちANP、ADHに明らかな血中濃度異常を認めなかった。

稿を終えるに当たり、本研究に関する御指導、御校閲を賜りました恩師杉野信博教授、二瓶 宏教授並びに終始御指導、御教示頂きました荒井純子講師、成瀬光栄講師に深謝致します。また、ご協力頂きました当教室各位に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 319: 1065-1072, 1988
- 2) Epstein A: Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis and methods for its relief. *Med Rec* xci: 128, 1917
- 3) Dorhout Mees EJ, Roos JC, Boer P et al: Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. *Am J Med* 67: 378-384, 1979
- 4) Brown EB, Markandu ND, Roulston JE et al: Is the renin-angiotensin-aldosterone system involved in the sodium retention in the nephrotic syndrome? *Nephron* 32: 102-107, 1982
- 5) Meltzer JI, Keim HJ, Laragh JH et al:

- Nephrotic syndrome vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann Int Med* 91 : 688-695, 1979
- 6) **Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al**: Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 71 : 91-103, 1983
 - 7) **Pedersen E, Danielsen H, Sorensen S et al**: Renal water excretion before and after remission of nephrotic syndrome: relationship between free water clearance and kidney function, arginine, vasopressin, angiotensin II and aldosterone in plasma before and after oral water loading. *Clin Sci* 71 : 97-104, 1986
 - 8) **Pedersen EB, Danielsen H, Eisker H et al**: Increased atrial natriuretic peptide in the nephrotic syndrome. Relationship to the renal function and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Scand J Clin Lab Invest* 48 : 141-147, 1988
 - 9) **Garin EH, Paul RU**: Atrial natriuretic factor in idiopathic minimal-lesion nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol* 10 : 65-67, 1990
 - 10) **Tulassay T, Rascher W, Lang RE et al**: Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 31 : 1391-1395, 1987
 - 11) **Herman PJ, Sawin LL, Dibona GF et al**: Role of renal nerves in renal sodium retention of nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 256 : F823-F829, 1989
 - 12) **Levin M, Smith C, Walters S et al**: Steroid-responsive nephrotic syndrome. A generalised disorder of membrane negative charge. *Lancet* 2 : 239-242, 1985
 - 13) **Geers AB, Koomans HA, Boer P**: Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 38 : 170-173, 1984
 - 14) **Hollander W, Reilly P, Burrows BA**: Lymphatic flow in human subjects as indicated by the disappearance of ¹³¹I-labeled albumin from the subcutaneous tissue. *J Clin Invest* 40 : 222-233, 1960
 - 15) **Fadnes HO, Pape JF, Sundsfjord JA**: A study on edema mechanism in nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 46 : 533-538, 1986
 - 16) **Gur A, Erben G**: Plasma volume determination with two different methods in children nephrotic syndrome. *Turk J Pediatr* 20 : 17-23, 1978
 - 17) **Olmer M, Berland Y, Purgus R et al**: Determination of blood volume in nephrotic patients. *Am J Nephrol* 9 : 211-214, 1989
 - 18) **Hammond TG, Whitworth MJA, Saines PD et al**: Renin-Angiotensin-Aldosterone system in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 4 : 18-23, 1984
 - 19) 成瀬清子, 成瀬光栄, 出村黎子ほか: 直接ラジオイムノアッセイ法を用いた各種疾患における血中レニン濃度測定 of 臨床的意義. *ホルモンと臨床* 36 : 91-95, 1988
 - 20) **Peterson C, Madsen B, Perlman A et al**: Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans. *Kidney Int* 34 : 825-831, 1988
 - 21) **Campanile CP, Goodfriend TL**: Steroids as potential modulators of angiotensin receptors in bovine adrenal glomerulosa and kidney. *Steroids* 37 : 681-700, 1981
 - 22) **Simpson RU, Theodore L, Goodfriend MW**: Angiotensin and prostaglandin interactions in cultured kidney tubules. *J Lab Clin Med* 103 : 255-271, 1984
 - 23) **Catt KJ, Aguilera G, Capponi A et al**: Angiotensin II receptors and aldosterone secretion. *J Endocrinol* 81 : 37-48, 1979
 - 24) **Gunther S, Gimbrone MA, Alexander RW**: Identification and characterization of the high affinity vascular angiotensin II receptor in rat mesenteric artery. *Circ Res* 47 : 278-286, 1980
 - 25) **Teodore L, Goodfriend L**: Fatty acids effects on angiotensin receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 1276-1283, 1986
 - 26) **Aguilera G, Schirar A, Baukal A et al**: Angiotensin II receptors. Properties and regulation in adrenal glomerulosa cells. *Circ Res* 46 : I-118-127, 1980