

糖尿病サマーキャンプにおける短期間血糖
コントロールによる血漿レニン活性, 血漿
アルドステロン濃度, 尿中プロスタグラン
ディン濃度の変動

新潟大学医学部小児科学教室 (主任: 堺 薫教授)

五味 崇行・橋本 尚士・相川 務

Changes in Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone Concentration,
Urinary Prostaglandin E Concentration and Urinary
6-Keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ Concentration due to Short-term
Blood Sugar Control in Diabetic Children at Summer Camp

Takayuki GOMI Naoshi HASHIMOTO Tsutomu AIKAWA

Department of Pediatrics Niigata University School of Medicine
(*Director: Prof. Kaoru SAKAI*)

Generally, the control of blood sugar in diabetic children admitted to a summer camp for diabetic care is poor for the first few days, but gradually improves, and is well controlled by the last day.

We studied the relation between plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC), urinary prostaglandin E (PGE) concentration, and urinary 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ concentration and changes in blood glucose level.

On the second day of camp, the mean blood glucose level was 176.5 ± 68.0 mg/dl. On the last day, it was 126.9 ± 59.5 mg/dl, a significant decrease ($P < 0.05$). The PRA and PAC level also decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Urinary PGE/Cre increased significantly ($P < 0.01$), but urinary 6-keto $PGF_{1\alpha}$ /Cre did not change. It was suggested that the changes in PRA and PAC might be due to the blood glucose level or psychic stress.

Key words: IDDM, Summer camp for diabetic care, plasma renin activity,
plasma aldosterone concentration.

インスリン依存型糖尿病, 糖尿病サマーキャンプ, 血漿レニン活性,
血漿アルドステロン濃度.

Reprint requests to: Takayuki GOMI,
kido Hospital, kamikido 777, Niigata
City, 950, JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市上木戸 777
医療生活協同組合 木戸病院

五味 崇行

1. 緒 言

成人の糖尿病性腎症などでは低レニン性低アルドステロン血症が注目されており¹⁾²⁾、自律神経障害との関連が考えられている。しかし小児糖尿病においてはレニン・アルドステロン系についての報告は少ない³⁾。筆者らは糖尿病サマーキャンプに参加した患児の血漿レニン活性(以下 PRA) および血漿アルドステロン濃度(以下 PAC)を測定し、糖尿病小児の PRA, PAC に影響をおよぼす因子について検討した。また小児糖尿病サマーキャンプでは、最初の1~2日は血糖値のコントロールが悪く、慣れるに従って次第にコントロールされてくる傾向がみられる。そこでキャンプ2日目と最終日の早朝安静臥位での PRA, PAC を比較し、血糖値の改善に伴ってこれらの変動状態を検討し、併せて血清 Na, K, 尿中 Na, K, PGE, 6ケト PGF1 α を測定し、血糖コントロールに伴う変動について検討した。

2. 対象・方法

対象は糖尿病サマーキャンプに参加したインスリン依存型糖尿病患児14例とインスリン非使用例1例の15例で、男子5例女子10例であった。年齢は9歳から16歳までで、平均年齢は12.3歳であった。また臨床腎障害、高血圧のある例はなかった。

糖尿病サマーキャンプは3泊4日で実施し、2日目と

4日目の早朝6時に安静臥位のまま採血し、その後採尿を行なった。PRA の測定は、ガンマーコートレニンキット RIA で、PAC の測定はダイナボットアルドステロン RIA キット2で行なった。また尿中プロスタグランディンE, 6ケトプロスタグランディン F1 α は、RIA・DCC 法で行ないクレアチニン比を求めた。

3. 成 績

キャンプ2日目と4日目の血糖値を比較すると、前夜低血糖のため補食を取った2例を除く13例中11例に血糖値の改善がみられた。2日目の平均値は176.5 \pm 68.0mg/dl、最終日では126.9 \pm 59.5mg/dl で有意に低下していた(p<0.05)。

PRA を前後で比較すると、2日目では5.5 \pm 3.5ng/ml/hr、最終日で3.5 \pm 2.7ng/ml/hr と内山らが既に報告した同年齢の健常小児値(2.0 \pm 1.1ng/ml/hr)⁴⁾よりいずれも高かったが最終日の方が有意に低下していた(p<0.05)。

PAC でも2日目では167.0 \pm 66.5pg/m が最終日には115.3 \pm 55.4pg/ml と有意に低下していた(p<0.01)。

尿中 PGE/クレアチニン比は2日目の235.09 \pm 86.65に対し最終日は375.60 \pm 170.85 と有意に上昇していた(p<0.01)。

尿中6ケト PGF1 α はキャンプの前後で有意な変化はみられなかった。

表1 キャンプ2日目と最終日での血糖値, PRA, PAC, 尿中 PGE/Cre, 尿中 6-keto-PGF1 α /CRE の比較

項 目	2日目	4日目	有意差
血糖値	176.5 \pm 68.0mg/dl	126.9 \pm 59.5mg/dl	p<0.05
P R A	5.51 \pm 3.51ng/ml/hr	3.51 \pm 2.70ng/ml/hr	p<0.05
P A C	167.0 \pm 66.5pg/ml	115.3 \pm 55.4pg/ml	p<0.01
血清 Na	140.3 \pm 1.9mEq/l	142.6 \pm 1.7mEq/l	p<0.01
血清 K	4.68 \pm 0.66mEq/l	4.08 \pm 0.27mEq/l	p<0.01
尿 PGE/Cre	235.09 \pm 86.65 pg/mg Cre	375.60 \pm 170.85 pg/mg Cre	p<0.01
尿 6-keto-PGF1 α /Cre	665.30 \pm 313.54 pg/mg Cre	747.93 \pm 444.51 pg/mg Cre	n s
尿 Na/Cre	0.086 \pm 0.046 mEq/mg Cre	0.182 \pm 0.199 mEq/mg Cre	n s
尿 K/Cre	0.039 \pm 0.036 mEq/mg Cre	0.051 \pm 0.045 mEq/mg Cre	n s

n s : 有意差なし

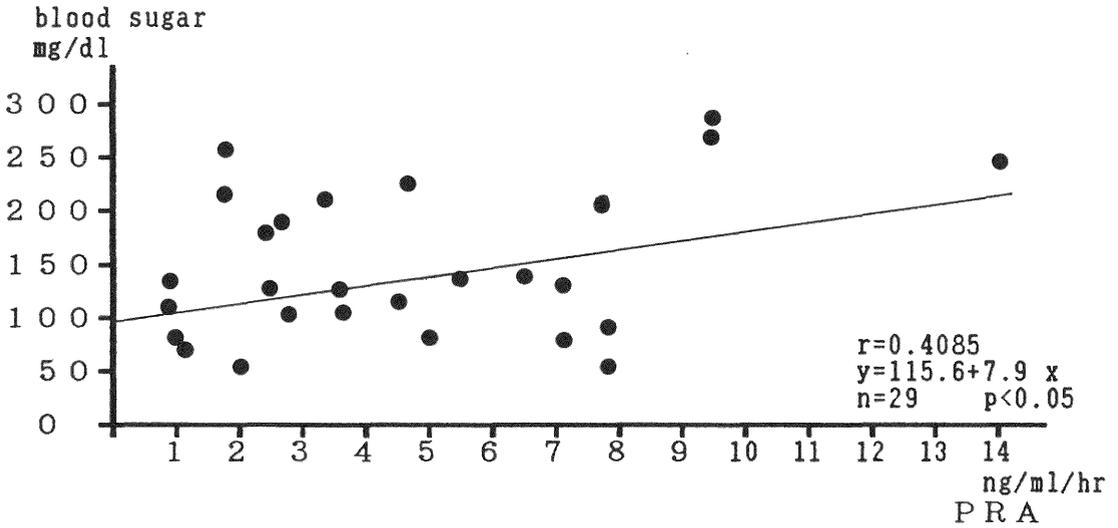


図1 血糖値と血漿レニン活性 (PRA) の相関

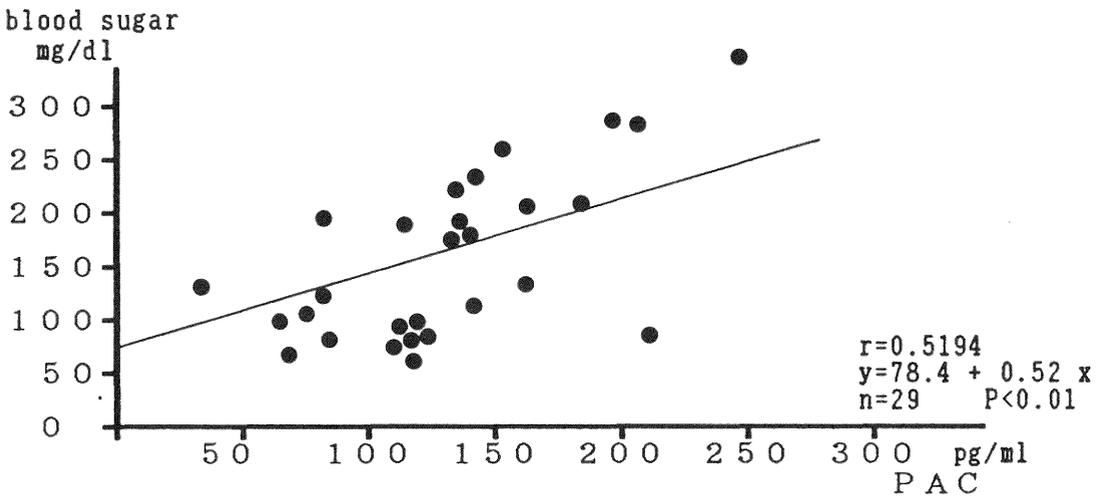


図2 血糖値と血漿アルドステロン濃度 (PAC) の相関

さらに血清 Na は2日目より最終日の方が有意に増加していた ($p < 0.01$). Kは逆に有意に低下していた ($p < 0.01$). しかし尿中 Na, Kはクレアチン比で検討したが前後で有意差はみられなかった.

血糖値と PRA の相関を求めると相関係数 $r = 0.4085$ と有意の正の相関がみられた ($p < 0.05$) (図1). PRA とヘモグロビン A1, A1c との相関はみられなかった. 同様に血糖値と PAC の相関を求めると相関係数 $r = 0.5194$ と有意な正の相関がみられた ($p < 0.01$) (図2). また PAC とヘモグロビン A1, A1c との相関はみられな

かった.

PRA の値を患児の年齢別にプロットしてみると年齢が若いほど PRA 値は高値であった (図3).

4. 考 案

小児の PRA, PAC の安静臥位での正常値はともに新生児では高値で、長ずるに従って低下する⁴⁾⁵⁾. 健康成人群でも加齢とともに PRA は低下する傾向がみられる⁶⁾.

成人の糖尿病患者での PRA, PAC は一般に合併症

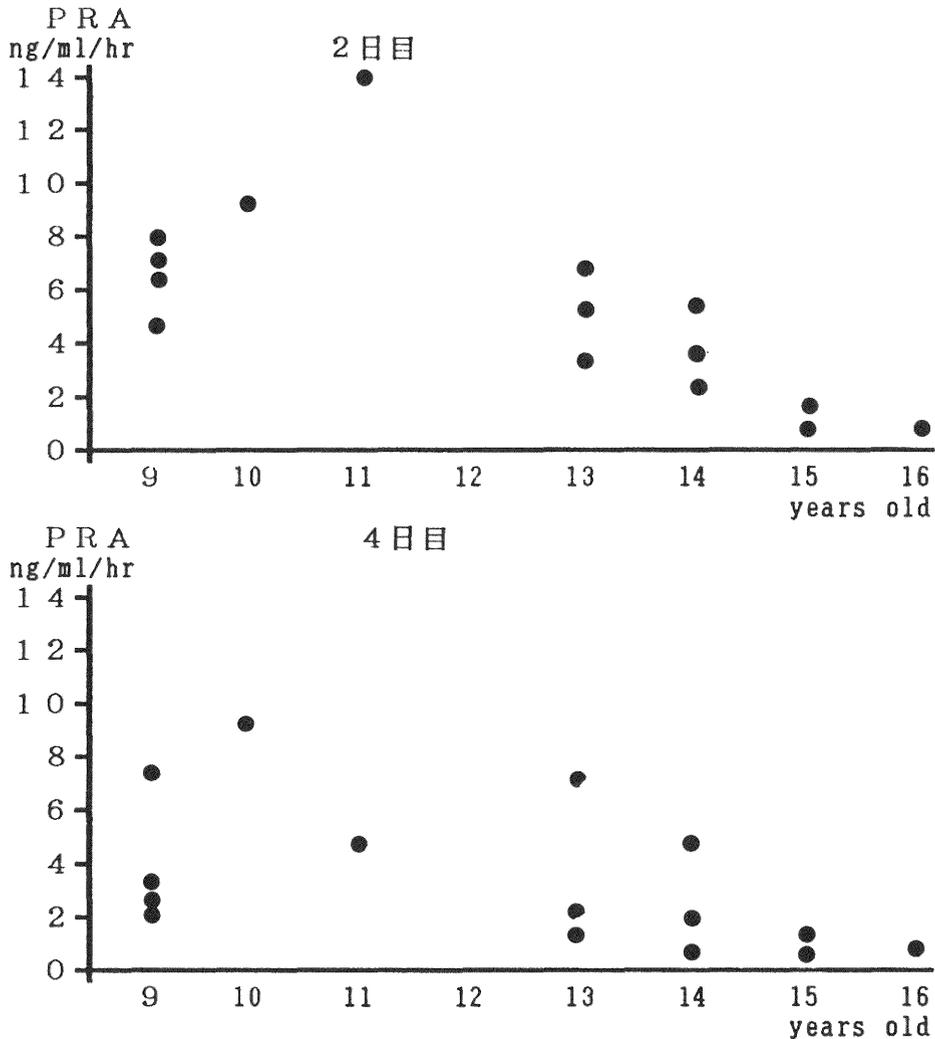


図3 糖尿病患児の年齢別血漿レニン活性 (PRA)

のない群では正常であると言われている⁷⁾。一方合併症のある群でも、ない群でも20から30歳台の IDDM 患者では、同年齢の対照群より PRA が高値で、かつ合併症のある群の方がより高値であるとの報告がある⁸⁾。これらの症例でも年齢の多いほど PRA は低下する傾向がみられている⁸⁾。しかし50歳以上の NIDDM 患者では低レニン活性のみられる例が多い⁹⁾。これらの中には低レニン性低アルドステロン血症を呈するものが見られる²⁾⁷⁾。しかしこの原因については現在まだ明らかにされていない。

一方小児糖尿病患児の PRA, PAC についての報告

は少ない。筆者らは今回糖尿病サマーキャンプに参加した患児の早朝安静臥位の PRA, PAC をキャンプの2日目と最終日に測定した。測定値はキャンプの前後とも同年齢の健常児より高値であった。年齢別に患児の PRA, PAC を検討してみると対象児は9歳から16歳までであったが、キャンプ前後のどちらも加齢とともに低下していた。またキャンプの前後の値を比較すると血糖値は有意に低下していた ($p < 0.05$)。PRA, PAC も有意に低下していた (両者とも $p < 0.01$)。さらに血糖値と PRA, および PAC の相関をみるといずれも有意な相関を認めた (前者 $p < 0.05$, 後者 $p < 0.01$)。しかし

グリコヘモグロビンとの相関はなかった。糖尿病小児における PRA, PAC は短期的な血糖コントロールによる影響が大きいと考えられた。しかし年齢による影響も少なくないので、さらに同年齢の症例を多数集めて検討する必要があると思われた。

腎の PGE₂ は尿細管の Na, 水排泄作用を促す降圧系の物質であり、また6ケト PGF_{1α} も血管内で作られる血管拡張作用を持つ降圧性物質である PGI₂ の代謝産物である。アラキドン酸の組織内含量の調節はインスリン依存性であるため糖尿病ではプロスタグランジンの産生が低下していると言われている¹⁰⁾。今回の測定では尿中 PGE/クレアチニン比はキャンプ4日目で血糖値が低下したのに対し増加の傾向を認めた。キャンプ前後でインスリン投与量は変わっておらず、血糖値が低下しているときはインスリンの感受性が高くなったためプロスタグランジンの合成が増加したと考えられた。

尿中 PGE/クレアチニン比とグリコヘモグロビン値とは相関関係はみられなかった。6ケト PGF_{1α}/クレアチニン比は血糖値の変化とは相関がみられなかったがヘモグロビン A₁ 値と有意な相関がみられた ($r = 0.7242$, $n = 29$, $p < 0.01$)。

今回の測定により血糖値の低下により昇圧系物質のレニン・アルドステロン系が低下し、降圧系の PGE 排泄が増加する所見が得られた。しかし Esmatjes ら¹¹⁾ は13歳から32歳の合併症のない IDDM 患者で人工臓臓を用いて血糖値を正常化させると尿量が減少し、糸球体濾過率が低下し、尿中 PGE₂ 排泄量も低下するが PRA は有意な変化がみられないと筆者らのデータと異なる報告をしている。PRA や尿中 PGE の排泄が単に血糖値の変動に伴う変動なのか、他の別の原因が関与しているのか検討の余地がある。

キャンプの初期に血糖値が高くなる原因として強い精神的ストレスが考えられる。またレニンを分泌する傍糸球体細胞は交感神経優位の神経支配を受けている¹²⁾。レニン分泌調節は交感神経、プロスタグランジン、血清電解質濃度などでなされるが、キャンプ前後で電解質の変動幅は小さく、レニン分泌に影響する程とは思われない。原因を精神的ストレスによる交感神経系の緊張亢進と考えるとキャンプ初期の高血糖と PRA の高値は同時に説明できるが、その証拠は得られていない。今後さらに検討する必要がある。精神的緊張が取れてくるキャンプ最終日の PRA, PAC は有意に低下しているが依然として健常児より高値であり、総じて小児 IDDM の PRA, PAC は健常児より高値であると思われた。

5. 結 語

糖尿病サマーキャンプ参加者を対象に血糖値と PRA, PAC, 尿中 PGE, 6ケト PGF_{1α} を測定し、次の様な結果を得た。

1. 糖尿病小児の PRA, PAC は同年齢の健常小児に較べ高値であった。
2. PRA, PAC は血糖値とともに変動し血糖コントロールが良くなると低下する傾向がみられた。
3. 尿中 PGE・クレアチニン比は血糖値が改善すると上昇した。グリコヘモグロビン値とは相関はなかった。
4. 尿中6ケト PGF_{1α}・クレアチニン比は血糖値とは関係なく、むしろグリコヘモグロビン値と相関した。
5. PRA, PAC, 尿中 PGE 値が単に血糖値の変動に伴い変動するものか、他の原因が関与しているかさらに検討する必要がある。

本論文を終えるにあたり、御助言をいただきました大分医科大学小児科助教授内山聖先生、御校閲を賜りました恩師堺薫教授に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) 竹田亮祐, 宮森 勇, 滝本弘明, 本定 晃, 森瀬敏夫, 安原修一郎, 越田英夫, 武田仁勇, 池田正寿, 森本眞平, 藤村昭夫: 糖尿病に伴う低レニン性低アルドステロン症. 日本臨床, 40: 2048~2053, 1982.
- 2) 杉山博通: 糖尿病における hyporeninemic hypoaldosteronism 腎症および自律神経異常との関連について. 日内会誌, 72: 553~561, 1983.
- 3) Otto-Buczowska E., and Kokot F.: Verhaltender Reninaktivität im Blutplasma bei diabetischen Kindern. Monatsschr Kinderheilkd, 127: 91~94, 1979.
- 4) Uchiyama, M., Otsuka, T., Shibuya, Y., and Sakai, K.: Changes in plasma renin activity and aldosterone concentration at different ages and under different conditions of sampling in normal children. Acta Medicaet Biologica, 32: 39~43, 1984.
- 5) 小島滋恒: 正常新生児における血漿アルドステロン濃度, 血漿レニン活性の年齢的差異, 及び血漿・血球内電解質, 経口ナトリウム摂取量との関係. 日内分泌会誌, 55: 1019~1037, 1979.

- 6) 上園慶子, 川崎晃一, 上野道雄, 中牟田澄子, 尾前照雄: 正常人の血漿レニン活性・血漿アルドステロン濃度に及ぼす加齢・性・月経周期および電解質の影響. 日内分泌会誌, **56**: 1618~1629, 1980.
 - 7) Drury, P.L., Bodansky, H.J., Oddie, C.J., and Edwards C.R.W.: Factors in the control of plasma renin activity and concentration in type 1 (insulin-dependent) diabetes. Clin Endocrinol, **20**: 607~618, 1984.
 - 8) Drury, P.L., and Bodansky, H.J.: The relation ship of the renin-angiotensin system in type 1 diabetes to microvascular disease. Hypertension, **7** (suppl II): II 84~II 89, 1985.
 - 9) 一二三宣秀: 糖尿病における起立性低血圧と血漿ノルエピネフリン, レニン, アルドステロンの反応性. 日内分泌会誌, **58**: 1040~1054, 1982.
 - 10) 高橋龍太郎, 折茂 肇: 内分泌疾患と PG. 糖尿病. 最新医学, **38**: 2008~2014, 1983.
 - 11) Esmatjes, E., Levy, I., Gaya, J., and Rivera, F.: Renal excretion of prostaglandin E₂ and plasma renin activity in type 1 diabetes mellitus: Relationship to normoglycemia achieved with artificial pancreas. Diabetes care, **10**: 428~431, 1987.
 - 12) 羽田勝計, 吉川隆一, 繁田幸男: 体液量調節系としてのレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系. 日本臨床, **45**, 夏期増刊号, 333~343, 1987.
-