



軽度の片側性水腎症に合併した続発性偽性低アルドステロン症の1新生児例

西田, 浩輔 ; 藤岡, 一路 ; 芦名, 満理子 ; 阿部, 真也 ; 福嶋, 祥代 ; 生田, 寿彦 ; 大山, 正平 ; 飯島, 一誠

(Citation)

小児科臨床, 72(3):337-341

(Issue Date)

2019-03

(Resource Type)

journal article

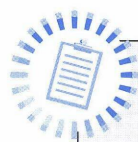
(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006129>





軽度の片側性水腎症に合併した続発性偽性低アルドステロン症の1新生児例

にしだ こうすけ
西田浩輔
ふくしまさち よ
福嶋祥代

ふじおかかずみち
藤岡一路
いく た としひこ
生田寿彦

あし な まり こ
芦名満理子
おおやましょうへい
大山正平

あべ しんや
阿部真也
いいじまかずもと
飯島一誠

要 旨

症例は、在胎 37 週 5 日、出生体重 2,735 g、Apgar score 9/10 点で出生した二絨毛膜二羊膜双胎の第 1 子の男児。生直後からの哺乳不良・体重減少を主訴に日齢 9 に当院入院となった。検査で、代謝性アシドーシス、低 Na 高 K 血症を認め、腹部エコーにより左水腎症（SFU 分類 2 度）を認めていた。入院後提出した血中アルドステロン濃度 3,950 pg/mL、レニン活性 230 ng/mL/hr と上昇を認めたことより、続発性偽性低アルドステロン症（pseudohypoaldosteronism：以下 PHA）と診断した。低 Na 血症の改善を認めないため日齢 22 より NaCl 補充を開始したところ、電解質異常・代謝性アシドーシスは速やかに軽快した。退院後の検査で、ミネラルコルチコイド受容体遺伝子に変異は認めなかった。本症例のように、尿路感染症を伴わず、軽微な腎病変しか認めない症例であっても、新生児期には続発性 PHA を発症することがあるため注意を要する。

[小児科臨床 72 : 337, 2019]



KEY WORDS

続発性偽性低アルドステロン症、水腎症、新生児、高 K 血症

緒 言

偽性低アルドステロン症（pseudohypoaldosteronism：以下 PHA）とは、腎臓の遠位尿細管から集合管における先天性のアルドステロン不応性を意味し、新生児期から乳児期にかけて、塩喪失や高 K 血症などのアルドステロン欠乏症状を呈する疾患である。PHA は腎に器質的異常を伴わず遺伝子異常により生じると考えられている原発性と、腎に器質的異常を伴う続発性に分類されている^{1)~4)}。今回我々は、軽度の片側性水腎症に伴い、生直後からの哺乳不良により発症した続発性 PHA の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：在胎 37 週 5 日、出生体重 2,735 g、Apgar score 9/10 点で出生の二絨毛膜二羊膜双胎第 1 子。

妊娠分娩歴：母体は初産婦であり、感染症なし、妊

娠合併症なし。経過中に特記すべき異常なく、妊娠 37 週 5 日、選択的帝王切開により出生。

現病歴：仮死なく出生し全身状態良好であったが、生直後より哺乳不良を認め、体重増加も不良であったため、日齢 9 に体重 2,480 g（-9.3 %）で当院紹介となる。第 2 子は 2,375 g で出生し、日齢 9 で 2,480 g と体重増加良好であった。

身体所見：明らかな外表奇形を認めなかったが、活気不良、皮膚ツルゴールの低下を認めていた。多呼吸を認めず、肺音清明であり、心雑音を認めなかった。腹部は平坦、軟で、肝脾腫を触知せず、筋緊張は正常であった。

検査所見：入院時検査所見を示す（表）。脱水に起因すると思われる BUN・Cre の上昇および著明な代謝性アシドーシスを呈していた。また、低 Na 高 K 血症を認め、精査のため提出した各種内分泌検査より血中アルドステロン濃度 3,950 pg/mL、レニン活性

表 入院時検査所見

【CBC】				【静脈血液ガス】	
WBC	13,800 / μ L	IgG	1,230 mg/dL	pH	7.276
RBC	464万 / μ L	IgM	55 mg/dL	pCO ₂	28.9 mmHg
Hb	15.8 g/dL	IgA	<8 mg/dL	HCO ₃	15.0 mmol/L
Ht	43.6 %	T-bil	9.2 mg/dL	BE	-12.5 mmol/L
Plt	68.4万 / μ L	D-bil	0.2 mg/dL		
【生化学】		NH3	33 ng/dL	【尿検査】	
CRP	<0.1 mg/dL			蛋白	(-)
AST	28 IU/L	【内分泌検査】		潜血	(-)
ALT	14 IU/L	ACTH	22.8 pg/mL	Na	14 mEq/L
LDH	347 IU/L	コルチゾール	5.0 μ g/dL	K	11 mEq/L
CPK	98 IU/L	17 α -OHP	1.6 ng/mL	Cl	15 mEq/L
BUN	38 mg/dL	アルドステロン	3,950 pg/mL	浸透圧	77
Cre	1.69 mg/dL	レニン活性	230 ng/mL/hr	BUN	47.2 mg/dL
Na	132 mEq/L	ADH	2.23 pg/mL	Cr	9.9 mg/dL
K	6.2 mEq/L	BNP	6.92 pg/mL	β_2 MG	20,268 mg/dL
Cl	108 mEq/L	HANP	36.5 pg/mL		
Ca	11.0 mg/dL			【尿培養】	
P	7.6 mg/dL				陰性

230 ng/mL/hr と著明な上昇を認めていたことから、PHA と診断した。X線所見は、肺野、腹部に異常を認めなかった。エコー所見では、頭部、心臓に異常を認めなかったが、腹部エコーで左水腎症を認め、続発性PHA と考えた（図1）。また、原発性PHA の検索目的にミネラルコルチコイド受容体遺伝子の解析を行ったが変異は認めなかった。

入院後経過：入院後経過を図2に示す。入院時、脱水所見、電解質異常、代謝性アシドーシスを認めたため、輸液を開始した。輸液開始後、徐々にアシドーシス、低Na血症は改善し、哺乳力も改善してきたため、日齢14に輸液を中止した。しかし、輸液中止後に再び血中Naは減少傾向を示し、日齢18には132 meq/Lまで低下、いったん軽快していた腎機能も日齢23にはBUN 33 mg/dL、Cre 1.39 mg/dLと再度上昇した。以降も哺乳力は良好であったが、高レニン・高アルドステロン血症は不変であり、アルドステロンは最大 8,950 pg/mLまで上昇した。低Na血症の改善も認めないため、日齢22よりPHAの特異的治療としてNaCl内服を開始した。NaCl内服開始後は低Na血症の速やかな改善を認め、正常範囲内で安定したため日齢30に退院となった。

退院後経過：外来で電解質異常の再燃がないこと、および高レニン・高アルドステロン血症の改善を確認のうえ、生後5カ月にNaCl内服を中止した。

考 察

PHAはアルドステロン分泌および糸球体機能に異

常を認めないにもかかわらず、高K血症、高Cl性代謝性アシドーシスを呈する疾患である。腎に器質的異常を伴わず遺伝子異常により生じる原発性と、腎に器質的異常を伴う続発性に分類されている^{1)4)~7)}。原発性PHAは常染色体優性遺伝の疾患であり、アルドステロン受容体の欠失であることが示されているが⁸⁾、続発性PHAについては病態が現在まで解明されていない。Armanini, Kuhnleらは、閉塞性尿路疾患に伴う続発性PHAにおいて急性期に単核球のアルドステロン受容体が減少していることを確認し、さらに当該症例においては外科的修復術後に受容体数が正常範囲内に回復していたことを報告した⁹⁾。彼らは、アルドステロン受容体数減少の機序について、尿路感染に伴う細菌毒素によるダメージ、血中アルドステロン高値に伴うdown regulationなどを推測している。新生児期は、尿管のナトリウム再吸収能は低い一方、血清アルドステロン値は上昇しており、新生児期の尿管でのナトリウム輸送は、アルドステロンの影響が強いことが示唆されている。そのため、アルドステロン受容体の異常が臨床症状として顕在化しやすいと考えられる。児の成長に伴い、レニン・アンジオテンシン系が成熟するため、本疾患は新生児期から乳児期に好発するが、再発は少ないと考えられている¹⁰⁾。一方、神田らは77例の二次性PHAを検討した結果、性別は男児44例（73%）に対して、女児16例（27%）と男児に多く、発症月齢は2カ月未満に集中して多いこと、原疾患は感染のみ5例（7%）、尿路奇形のみ11例（15%）、尿路奇形があり感染を認めるもの

図 1 a

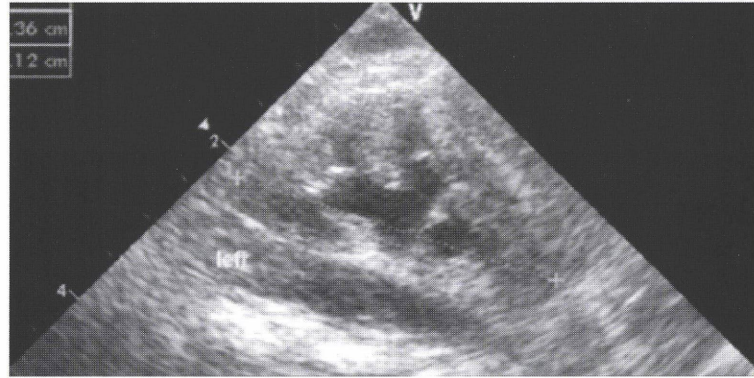


図 1 b

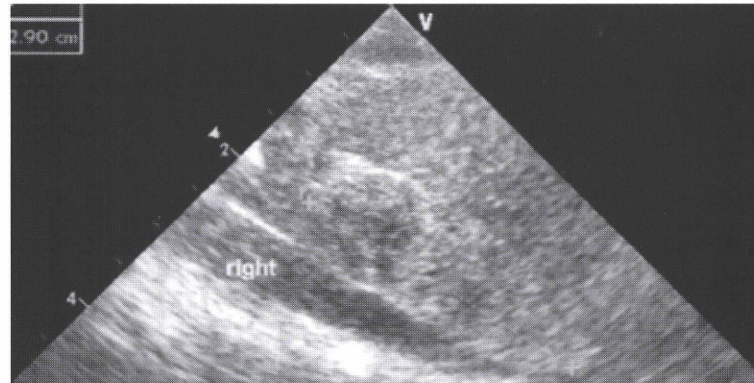


図 1 腹部エコー

図 1 a 左側腎、腎盂の拡張は腎内側縁より内方に留まる。
図 1 b 右側腎、腎盂の拡張を認めない。

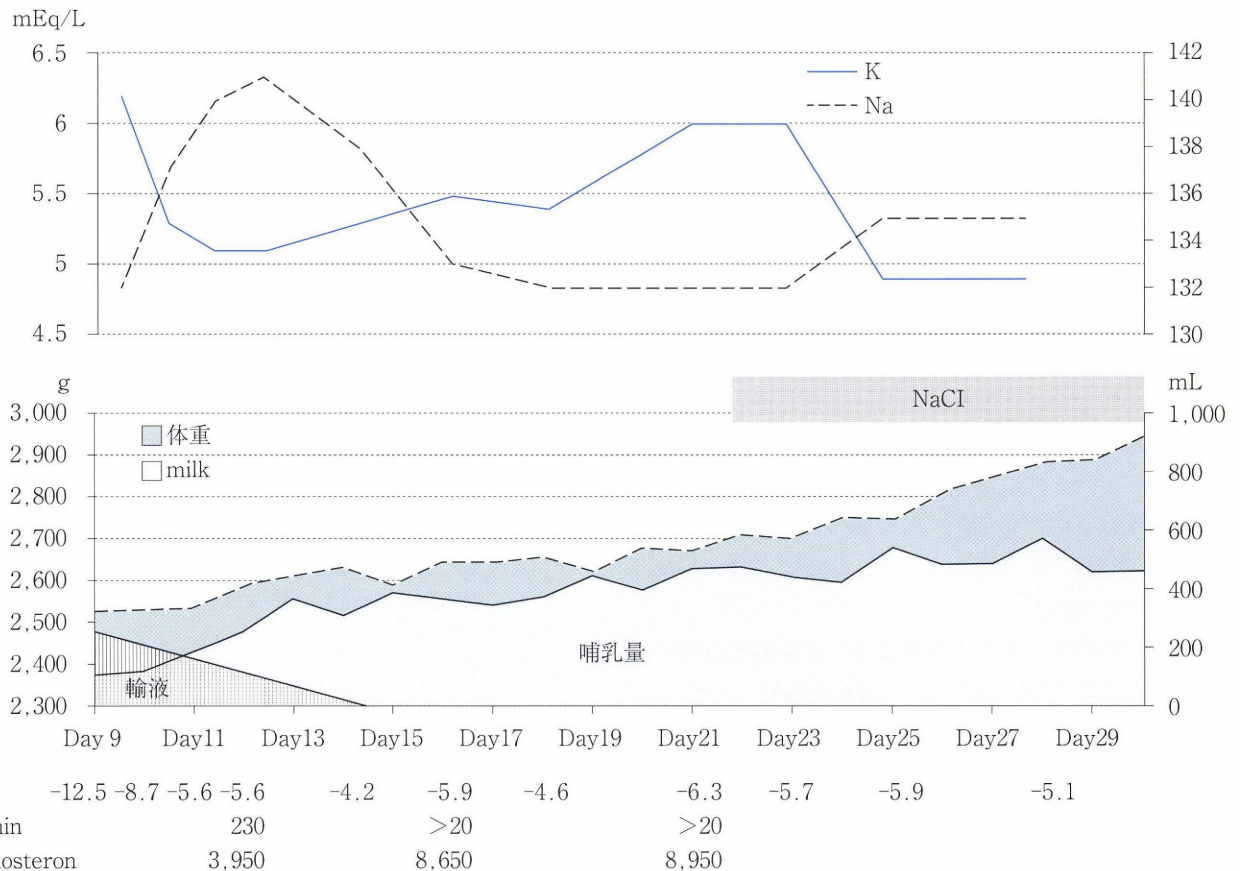


図 2 入院後経過

輸液開始後、アシドーシス・哺乳力が改善し、日齢14に輸液をいったん中止したが、輸液中止後に再び低 Na 高 K 血症を来した。また、高レニン・高アルドステロン血症も持続したため、日齢22より NaCl 内服を開始したところ、低 Na 高 K 血症の改善を認めた。

56例 (78 %) の割合であったことを報告した¹¹⁾。そのほかの原因として, SLE, sickle cell nephropathy, acute renal allograft rejection, chronic allograft nephropathy などが報告されている¹²⁾。PHA の症状は, 体重増加不良, 哺乳不良, 脱水など非特異的であることが多い一方で, けいれんや致死性不整脈など重篤な症状を呈することもある¹¹⁾¹³⁾。

体重増加不良, 哺乳不良を呈する新生児の疾患としては, 感染症, 血糖・電解質異常, 代謝・内分泌異常, 循環器疾患, 神経筋疾患, 消化器疾患, 環境異常など多岐にわたるが¹⁴⁾, PHA を鑑別することは極めて重要であると考ええる。また, 新生児期に低 Na 血症, 高 K 血症, 代謝性アシドーシスを呈する疾患として, 塩喪失型の先天性副腎過形成 (CAH) との鑑別が必要となる。CAH では ACTH の上昇, コルチゾールの低下があり, 糖質コルチコイドの早急な補充を要するが, PHA では, ACTH, コルチゾールは異常を認めず, 補充療法を要さない。症状の違いとして, CAH では皮膚の色素沈着や, 女児の外性器異常などの特徴があるが, PHA では特異的な症状はない。

本症例では, 体重増加不良・哺乳不良に加え, 低 Na 血症・高 K 血症を認めた。精査の結果, 片側軽度水腎症に加え, 高レニン・高アルドステロン血症を認めたことから続発性 PHA と判断し, NaCl 投与を行った結果反応良好であった。

過去の続発性 PHA の報告によると, 輸液, 電解質補正などの治療に加えて, 尿路感染や腎尿路奇形の治療を要するものが多い。しかし, 本症例では尿検査で尿路感染の所見はなく, 腎病変は SFU 分類Ⅱ度の左水腎症のみで, 過去の報告と比べると軽症であった。このような軽微な腎病変しか伴わず, PHA を発症した原因としては, 新生児期特有のアルドステロン受容体の未熟性に加えて, 脱水に伴う腎血流の低下も影響したのではないかと考えられた。また, 本児においては, 入院時の β_2 MG が著明な高値 (20,268 mg/dL) を呈していた。他院からの紹介症例であり出生時の詳細な状況は不明であるが, 周産期のジストレスなどの腎機能に影響を与える因子が PHA 発症に関与した可能性が考えられた。

新生児の哺乳不良および軽度水腎症は臨床現場ではよくみられる症状であるが, PHA を鑑別の一つとしてあげることが重要である。

英文抄録作成に関してご指導いただいた Stanford University School of Medicine, Ronald. J. Wong 先生に深謝します。

文 献

- 1) 神田 杏, 野津 寛, 橋村 裕, 他: 偽性低アルドステロン症 i 型. 日本小児腎臓病学会雑誌 2009; 22: 123-125.
- 2) 金子 一: 尿管疾患の臨床, 偽性低アルドステロン症 i 型. 日本腎臓学会誌 2011; 53: 150-154.
- 3) 関根 孝: 腎・泌尿器疾患診療マニュアル 小児から成人まで, 尿管機能異常症, 偽性低アルドステロン症 i 型. 日本医師会雑誌 2007; 136: S250-S251.
- 4) 齋 秀, 大関 武: 小児疾患診療のための病態生理, 内分泌疾患, 偽性低アルドステロン症. 小児内科: 2008; 40: 769-772.
- 5) 柳瀬 敏, 野見山崇, 明比 祐: 腎臓症候群 (第 2 版) 上-その他の腎臓疾患を含めて-, 尿管輸送異常症 偽性低アルドステロン症 ii 型. 日本臨牀, 東京, 2012; 01: p.834-837.
- 6) 明比 祐, 永石 綾, 竹之下博, 他: 腎臓症候群 (第 2 版) 上-その他の腎臓疾患を含めて-, 尿管輸送異常症, 偽性低アルドステロン症 i 型. 日本臨牀, 東京, 2012; 01: p.830-833.
- 7) 森 俊, 大柳 玲, 福村 忍, 他: 逆流性巨大尿管症に合併した急性腎盂腎炎による二次性偽性低アルドステロン症 i 型を呈した小児慢性良性好中球減少症の 1 例. 臨床小児医学 2003; 51: 121-127.
- 8) Armanini D, Kuhnle U, Witzgall H, et al.: The determination of mineralocorticoid receptors in human mononuclear leukocytes from patients with mineralocorticoid excess: physiological and pathological implications. Clin Exp Hypertens A 1986; 8: 781-785.
- 9) Kuhnle U, Guariso G, Sonuga M, et al.: Transient pseudohypoaldosteronism in obstructive renal disease with transient reduction of lymphocytic aldosterone receptors. Results in two affected infants. Horm Res 1993; 39: 152-155.
- 10) 久貝太麻衣, 中館尚也, 窪田 満, 他: 体重増加不良で発見された先天性尿路奇形を伴う乳児続発性偽性低アルドステロン症. 小児科臨床 2017; 70: 1441-1446.
- 11) 神田 祥, 張田 豊, 柳澤 敦, 他: 腎・尿路疾患, 続発性偽性低アルドステロン症で発見された先天性腎尿路異常の 3 カ月女児例. 小児科臨床 2005; 58: 847-851.
- 12) Belot A, Ranchin B, Fichtner C, et al.: Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1636-1641.
- 13) 藤原 幾: 小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 5 版, 内分泌疾患 偽性低アルドステロン症. 小児内科 2015; 47: 431-434.
- 14) 中尾 秀: 当直医師に必要な新生児の知識, 症候, 哺乳力低下. 小児科診療 2006; 69: 339-342.

A newborn case of secondary pseudohypoaldosteronism caused by a mild unilateral hydronephrosis

Kosuke Nishida, Kazumichi Fujioka, Mariko Ashina, Shinya Abe,
Sachiyo Fukushima, Toshihiko Ikuta, Shohei Ohyama and Kazumoto Iijima

A 37-week gestational age newborn male infant with a birthweight of 2,735 g was a first twin of dichorionic-diamniotic pregnancy. He was referred to our NICU on post-natal age 9 due to poor breastfeeding and weight loss. On admission, he was found to have metabolic acidosis, hyponatremia, hyperkalemia, and grade II hydronephrosis of the left kidney. Further investigation revealed hyperaldosteronism (3,950 pg/mL) and increased plasma renin activity (230 ng/mL/hr), which led to a diagnosis of secondary pseudohypoaldosteronism caused by a mild unilateral hydronephrosis. On post-natal age 22, NaCl supplementation was hence initiated, which resolved the electrolyte imbalance and metabolic disorders. Genetic analyses revealed no mutations of any mineralocorticoid receptor genes. In conclusion, we found that secondary pseudohypoaldosteronism can result from a mild hydronephrosis even without infection in the newborn.

Key Words : pseudohypoaldosteronism, neonate, hydronephrosis, hyperkalemia

