

偽性低アルドステロン症 I 型を呈した 両側原発性閉塞性巨大尿管症の 1 例

牧野 雄樹¹, 兼松 明弘¹, 今村 正明¹, 吉村 耕治¹

西山 博之¹, 依藤 亨², 小川 修¹

¹京都大学泌尿器科, ²京都大学小児科

PSEUDOHYPOALDOSTERONISM TYPE 1 IN AN INFANT WITH BILATERAL PRIMARY OBSTRUCTIVE MEGAURETER: A CASE REPORT

Yuki MAKINO¹, Akihiro KANEMATSU¹, Masaaki IMAMURA¹, Koji YOSHIMURA¹,
Hiroyuki NISHIYAMA¹, Tohru YORIFUJI² and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University

²The Department of Pediatrics, Kyoto University

A 35-day-old male infant was referred to our hospital for bilateral hydroureteronephrosis on postnatal ultrasonography. He was born at 37 weeks and 2 days of gestation, weighing 2,765 g. He was diagnosed with bilateral primary obstructive megaureter. During observation, at 3 months and 2 weeks of age, he presented with dehydration and showed hyponatremia and hyperkalemia. An endocrinological examination led to a diagnosis of pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1). After bilateral percutaneous nephrostomy, PHA1 resolved. He underwent bilateral ureteral tapering and ureteroneocystostomy at 5 months and 3 weeks of age. Since PHA1 recurred after removal of urethral catheter, urethral catheter and bilateral double-J-stent was kept until 8 months old. He was followed-up until 3 years old with no signs of PHA1 recurrence. For an infant with obstructive uropathy or vesicoureteral reflux showing hyponatremia and hyperkalemia, PHA1 should be considered.

(Hinyokika Kiyo 57: 193-197, 2011)

Key words : Pseudohypoaldosteronism, Megaureter

緒 言

偽性低アルドステロン症 I 型 (Pseudohypoaldosteronism type 1; 以下 PHA1) は, 遠位尿細管・皮質集合管がアルドステロン (以下 Ald) に応答するため, 低 Na 血症, 高 K 血症, 代謝性アシドーシスなどを呈する一方で, 血中 Ald が上昇する稀な疾患である。PHA1 は新生児～乳児期に発症し, 遺伝子異常により生じる一次性と, 尿路奇形や尿路感染症に続発する二次性に分類される^{1,2)}。

原発性閉塞性巨大尿管症 (Primary Obstructive Megaureter; 以下 POM) は, 周産期に無症候性に発見される症例が増加しているが, 大半が自然軽快するため無治療で経過観察されることが多い³⁾。

今回われわれは, 両側 POM 経過観察中に PHA1 を発症し, POM 根治術後も PHA1 が遷延した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児 : 生後 35 日, 男児

主訴 : 水腎症精査

合併異常 : 多発外表情形 (両側唇顎口蓋裂, 両側裂

手症, 両側多趾合趾症) を認めた。

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 在胎 37 週 2 日, 生下時体重 2,765 g。体外受精・胚移植 (IVF-ET) による双胎第一子として帝王切開で出生。出生後超音波検査で両側水腎水尿管を指摘された。水腎水尿管症の精査のため, 生後 35 日に当科を紹介受診した。

初診時の血液検査は, Cr 0.4 mg/dl, BUN 7.3 ml であり, 電解質異常を認めなかった。超音波検査では右尿管径 7 mm, 左尿管径 8 mm と両側尿管の拡張と, 両側水腎を認めた。右は Society for Fetal Urology (SFU) 分類 grade 3, 左は grade 4 であった (Fig. 1)。VCG では明らかな VUR を認めず, 両側原発性閉塞性巨大尿管症 (POM) と診断。予防的抗菌薬投与の上, 経過観察とした。

生後 3 カ月 2 週に, 脱水・発熱を認め近医小児科受診し, 尿路感染症の診断で入院した。このとき, Na 120 mEq/l, K 5.9 mEq/l, Cl 93 mEq/l と電解質異常があり, 代謝性アシドーシスも認めた。副腎機能を評価したところ, 血中 Ald 2,360 pg/ml (基準値 30~159), 血漿レニン活性 21.0 ng/ml/hr (基準値 0.2~2.7), 血中コルチゾール 7.6 μg/dl (基準値 4.0~

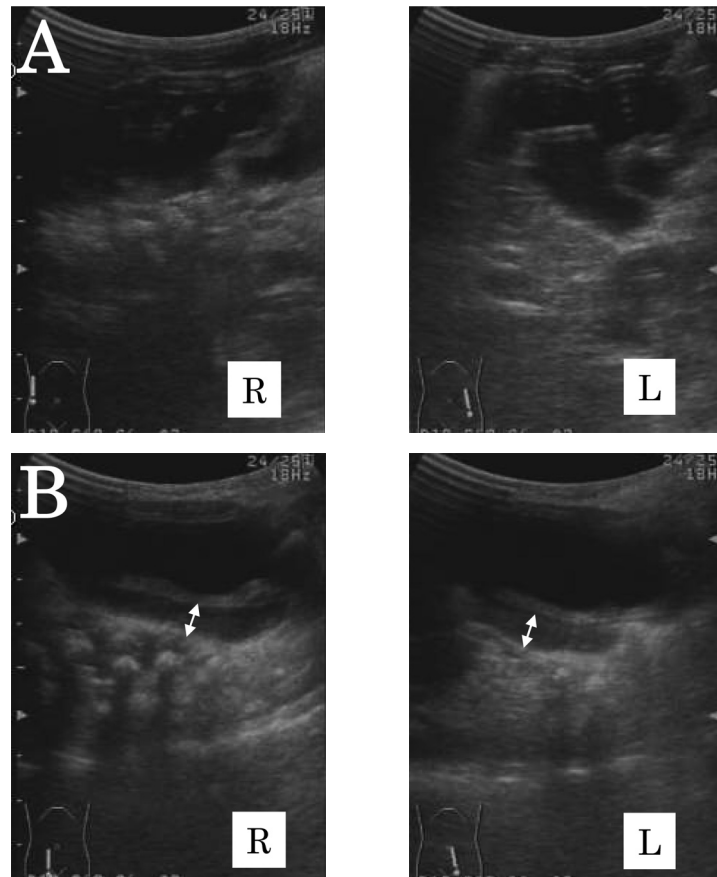


Fig. 1. Abdominal ultrasonography showed bilateral hydronephrosis. (A) Right: SFU grade 3, Left: SFU grade 4 hydronephrosis. (B) Right ureter: 7 mm, Left ureter: 8 mm in diameter (arrows).

18.3) と高レニン・高Ald血症を呈していた。以上の検査結果と閉塞性尿路疾患および尿路感染症が存在することから、電解質異常の病態は PHA1 と診断された。尿路感染は抗菌薬加療にて軽快したが、低Na血症が遷延し、点滴による補正を要した。Crの上昇もあり、尿路閉塞の解除が必要と考えられたために、生後4カ月1週、当院に転院した。

入院時現症：身長60 cm，体重5,680 g。意識清明。胸部・腹部に特記すべき所見認めず。外性器は正常男性型で異常なし。

入院時検査所見：WBC 18,500/ μ l，Hb 9.4 g/dl，PLT 17.2万/ μ l，Cr 0.8 mg/dl，BUN 23 mg/dl，Na 136 mEq/l，K 4.7 mEq/l，Cl 110 mEq/l，CRP 0.6 mg/dl，血中Ald 7,370 pg/ml，血漿レニン活性 27.4 ng/ml/hr。

動脈血液ガス所見：pH 7.41， $p\text{CO}_2$ 20.8 mmHg， $p\text{O}_2$ 80.5 mmHg，BE -10.1 mmol/l， HCO_3^- 12.9 mmol/ml。

超音波検査：右尿管径15 mm，左尿管径14 mm。両腎とも，SFU分類 grade 3~4 の水腎症。

入院後経過：転院当日，両側腎瘻造設術を行った (Fig. 2)。同時に膀胱鏡を施行し，両側壁に巨大尿管と思われる隆起を認めた。



Fig. 2. Bilateral percutaneous nephrostomy and antegrade pyelography.

その後，電解質異常・代謝性アシドーシスは速やかに改善するとともに，Crは徐々に低下し (0.4 mg/dl 前後)，腎瘻造設16日後に血中Aldは170 pg/mlまで低下した。哺乳良好で着実に体重増加し，生後5カ月3週で7,150 gになった時点で，閉塞性巨大尿管症の根治術として，両側尿管形成術 (tapering) + 両側尿管膀胱新吻合術 (Cohen 法) を施行した。

手術所見：膀胱容量は約30 ml。左右の尿管末端に約1 cmの狭窄部位があり，その頭側に著明な尿管拡

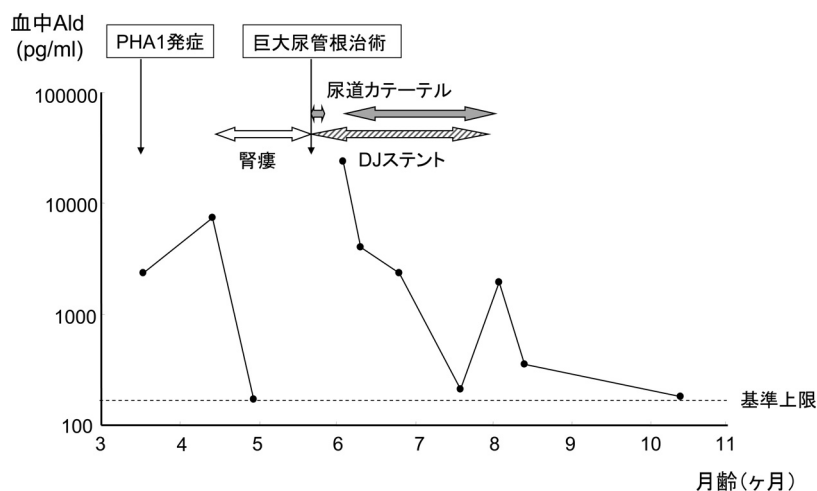


Fig. 3. Clinical course is shown along with plasma aldosterone level.

張を認めた。尿管は膀胱内のみから剥離を行い、両側とも狭窄部分を切除し、左尿管は2.5 cm、右尿管は2 cm tapering した。膀胱尿管新吻合はCohen 法にて行った。腎瘻は抜去し、両側ダブルJ ステンツ (4.7 Fr) を留置した。

術後経過：術後3日目に尿道カテーテルを抜去した。この時の超音波検査で grade 1 の水腎症を認めたが、巨大尿管術後として通常の経過と思われた。術後5日目の血液検査で、Na 133 mEq/l, K 6.1 mEq/l, Cr 0.5 mg/dl と低 Na 血症、高 K 血症、Cr 上昇を認め、術後9日目には Na 128 mEq/l, K 7.5 mEq/l, Cr 0.6 mg/dl とさらに増悪し、水腎症が grade 2 に悪化していた。この時、血中 Ald は 23,600 pg/ml に上昇していた。膀胱内圧がダブル J ステンツから腎に伝わったことが原因と考えられ、同日尿道カテーテルを再留置したところ、水腎症と電解質異常は速やかに改善し、その後は安定した。尿道カテーテルを留置したまま、術22日後に一旦退院とした。

術後9週 (生後8カ月) の時点で再入院し、まず全身麻酔下に両側ダブル J ステンツを抜去し、尿道カテーテルは再留置した。6日間、電解質異常や腎機能低下を来たさないことを確認した後に、尿道カテーテ

ルを抜去し、その後問題なく退院した。

以後、Ald は正常化し、電解質異常の再燃や腎機能悪化は認めていない。以上の臨床経過と血中 Ald の推移を Fig. 3 に示した。排尿機能には大きな異常は認めず、術後1年5カ月目のVCGでVURを認めないことを確認し、予防的抗菌薬を終了した。3歳の時点でCrは0.3~0.4 mg/dlで安定している。

考 察

偽性低アルドステロン症 I 型 (PHA1) は、遠位尿細管・皮質集合管が Ald に不応性を呈し、塩類喪失・脱水が起こり、低 Na 血症、高 K 血症、代謝性アシドーシスなどの Ald 欠乏症状を示す稀な疾患である。結果的に血中レニン・Ald は上昇する。PHA は I 型と II 型に分類されるが、II 型は高 K 血症・代謝性アシドーシスを示すものの、塩類喪失を伴わず高血圧を呈し、血中 Ald も上昇しないことが多いので、まったく別の疾患と考えてよい。

PHA1 は、遺伝子異常により生じる一次性と、腎の器質的異常により生じる二次性に分類されるが、臨床症状に大きな差はない²⁾。一次性 PHA1 は、常染色体優性遺伝であるミネラルコルチコイド受容体 (MR)

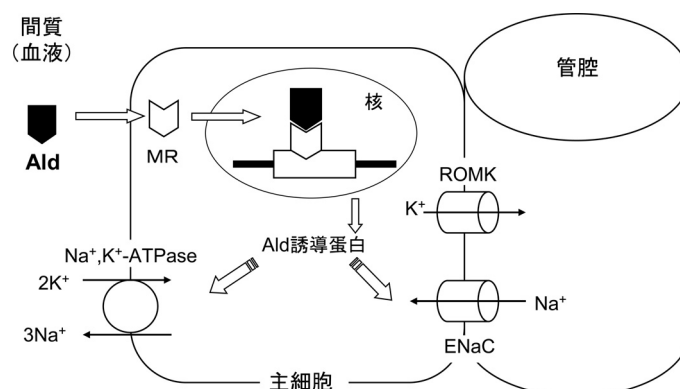


Fig. 4. Function of aldosterone in the collecting duct.

の遺伝子異常と、常染色体劣性遺伝である上皮性 Na チャネル (ENaC) の遺伝子異常が報告されている⁴⁾。二次性 PHA1 は、尿路奇形 (閉塞性尿路疾患, VUR) と尿路感染を合併して発症することが多いとされるが、おのおの単発で発症することもある⁵⁾。

Ald は遠位尿細管・皮質集合管細胞において、MR に結合して Ald 誘導蛋白の合成を促進する (Fig. 4)。Ald 誘導蛋白は管腔側の ENaC の輸送を促進し、同時に血管側の Na^+/K^+ -ATPase の発現を刺激することにより、Na の再吸収が亢進する。K は管腔側膜に ENaC と共発現している K^+ チャネル (ROMK) により管腔側に排泄される。このように Ald は Na の再吸収と K の排泄を調整しているが、一次性 PHA1 では、MR または ENaC が障害されることで、結果として低 Na 血症、高 K 血症が引き起こされる⁴⁾。二次性 PHA1 の発症機序は明らかになっていないが、尿路の閉塞や感染が誘因となり、それに伴って産生される様々なサイトカインやエンドトキシンも作用して、Ald の活動を阻害したり、MR の数や反応を低下させたり、ENaC・ Na^+/K^+ -ATPase を障害したりすることが原因と推測されている⁵⁾。

臨床症状は、新生児期～乳児期に、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、多尿、脱水、発熱などの非特異的な症状を主訴とすることが多い。重症例では、高 K 血症による心停止、低 Na 血症による中枢神経症状、循環血漿量減少によるショックなどを呈することがあり、注意が必要である。

臨床検査では、血中レニン・Ald 値の高値、高 K 血症、低 Na 血症、高 Cl 代謝性アシドーシス、尿中 Na 排泄増加、尿中 K 排泄低下を認める⁶⁾。鑑別診断として、乳児期に塩類喪失・高 K 血症を呈する先天性副腎皮質過形成は考慮する必要がある。実際、血液検査で ACTH・コルチゾール、レニン・Ald の結果が判明するまで、ハイドロコルチゾンで治療されていた例も多い⁵⁾。

初期治療は、補液による低 Na 血症・高 K 血症・循環血漿量低下の是正、代謝性アシドーシスの補正を行い、検査値が正常化したのちは食塩の経口投与を行う。二次性 PHA1 の場合は、誘因となった尿路感染の抗菌薬加療や、状況によっては尿路閉塞の解除が必要になる。多くの症例では、治療に反応して数日以内に電解質が正常化し、症状が安定したのちは発達発育も順調となる。塩分補充も、遺伝子異常のある一次性 PHA1 でも生後数年で中止できる場合が多く、予後は良好である。これは新生児期・乳児期には本来尿細管機能が未熟で、Na 再吸収能が低いことが背景にあると思われる。またそのことを反映してか、われわれが検索しえた限り成人での PHA1 の報告例は認められなかった。

巨大尿管は、一般的には尿管直径が 7～8 mm 以上のものを指し、閉塞性巨大尿管、逆流性巨大尿管、非閉塞性非逆流性巨大尿管に分類されるが³⁾、単に巨大尿管と言えば原発性閉塞性巨大尿管 (POM) を意味する。症状としては、尿路感染による発熱、腹痛、血尿などが挙げられるが、最近では周産期に無症候性に発見される症例が多い。POM の大半は成長とともに自然軽快し、手術の適応となる症例は少ないので、基本的には経過観察するようになってきている⁷⁾。超音波検査、利尿レノグラムなどでフォローアップし、腎機能低下例、尿路感染を繰り返す症例、尿管拡張が増悪する症例などが手術適応とされる⁷⁻⁹⁾。手術は、病的な尿管下端を切除した後に尿管膀胱新吻合術を行うが、同時に尿管形成術が必要なことが多い。尿管形成術には、尿管壁の一部を切除する tapering 法と切除しない folding 法・plication 法がある。当科では、尿管形成術を併用した尿管膀胱新吻合術後の管理として、早期退院と乳児の体外に出るカテーテルを極力少なくすることを主眼に、ダブル J ステントを留置している。本症例の場合は、尿管カテーテルを、膀胱壁を通して体外に出し一定期間後に抜去すれば、膀胱内圧が腎盂に伝播することなく、PHA1 の再燃を防げたかもしれない。

本症例は、POM 経過観察中に尿路感染を合併し、PHA1 を発症した。Bogdanović らは、85 例の二次性 PHA1 の review の中で、全例が生後 7 カ月未満 (3 カ月未満が 90%) に発症したこと、尿路奇形を 90%、尿路感染を 90%、両者の合併を 81% に認めることから、乳児期早期、尿路奇形、尿路感染の 3 つを二次性 PHA1 のリスク因子として挙げている⁵⁾。尿路奇形の内訳は、VUR 39%、後部尿道弁 19%、腎盂尿管移行部狭窄症 14%、POM 11%、その他 17% であった。本症例はこれらのリスク因子をすべて満たし、典型的な症例ではあるが、PHA1 が長期間遷延して、その間の病態のコントロールに尿路のドレナージが非常に重要な役割を担ったことが特徴として挙げられ、最重症例に属すると考えられた。

結 語

両側 POM に伴う PHA1 を経験した。閉塞性尿路疾患や VUR の乳児に電解質異常を認めた際は、PHA1 を考慮することが必要である。

文 献

- 1) Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, et al.: Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J Pediatr* **103**: 375-380, 1983
- 2) 森 俊彦, 大柳玲嬢, 福村 忍, ほか: 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Ald症I型を呈した小児慢性良好中球減少症の1例. 臨小児医 **51** : 121-127, 2003
- 3) Khoury AE and Bağli DJ : Reflex and megaureter. In: Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Novik AC, et al., pp 3423-3481, Saunders, Philadelphia, 2007
- 4) 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, ほか : 偽性低アルドステロン症I型. 日小児腎臓病会誌 **22** : 33-35, 2009
- 5) Bogdanović R, Stajić N, Putnik J, et al. : Transient type I pseudo-hypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr Nephrol* **24** : 2167-2175, 2009
- 6) 遠藤 彰 : 偽性低アルドステロン症 (type I). 日臨 (別冊) 内分泌症候群 I : 665-668, 2006
- 7) McLellan DL, Retik AB, Bauer SB, et al. : Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter. *J Urol* **168** : 2177-2180, 2002
- 8) Gimpel C, Masioniene L, Djakovic N, et al. : Complication and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *Pediatr Nephrol* **25** : 1679-1686, 2010
- 9) 寺島和光, 藤本健吉 : 原発性巨大尿管症の治療方針. 小児外科 **24** : 629-638, 1992
- (Received on October 25, 2010)
(Accepted on December 10, 2010)