Bartter 症候群の小児慢性腎不全患児に 腎移植を施行した 1 例

関根 芳岳 羽鳥 基明 武井 智幸 柏木 文蔵
曲 友弘 福岡 裕二 西井 昌弘 濱野 達也
山本 巧 柴田 康博 伊藤 一人 黒川 公平
町田 昌巳 林 雅道 鈴木 和浩

群馬大学大学院泌尿器病態学分野

key words: Bartter 症候群, 生体腎移植, 慢性腎不全

〈要旨〉

Bartter 症候群では一般的に腎不全に進行することは少ない。今回われわれは腎不全を呈した小児 Bartter 症候群 type IV 症例に対して生体腎移植を施行した 1 例を経験したので報告する。患者は 15 歳男児で、新生児期より哺乳不良、体重増加不良であり、10 か月時多飲多尿が出現した。1 歳 9 か月時の精査にて血漿レニン活性の高値、低カリウム血症、難聴などを認めたことから Bartter 症候群 type IV と診断されインドメタシン、スピロノラクトン、塩化カリウムの投与が開始された。腎機能に関しては、乳児期より低下していたが思春期になりさらに低下し、生体腎移植目的に 2004 年 4 月に当科紹介受診となった。2004 年 11 月中旬に移植予定であったが、10 月中旬に BUN 156 mg/dL, Cr 17.2 mg/dL と腎機能の悪化を認めたため、腎移植前のコンディショニングとして血液透析を開始し、11 月中旬に 40 歳の母親をドナーとして生体腎移植を施行した。Bartter 症候群の腎移植症例として、術前に RAA 系の亢進は認めていなかったがマレイン酸エナラプリルとロサルタンカリウムを移植前より投与した。腎移植後、腎機能は改善し RAA 系の亢進も認めていない。Bartter 症候群では一般的に腎不全に進行することはまれであり、腎不全の因子としては Bartter 症候群の病態だけでなく、Bartter 症候群の治療に用いられる NSAIDs もその因子の一つである。またこれまでの報告を含め、腎不全を呈した Bartter 症候群に対しては、腎移植後に腎不全だけでなく Bartter 症候群による内分泌学的異常も改善し、腎移植が有用な治療であると考えられた。

A pediatric case of kidney transplantation in Bartter's syndrome with end-stage renal failure

Yoshitaka Sekine, Motoaki Hatori, Tomoyuki Takei, Bunzo Kashiwagi, Tomohiro Magari, Yuji Fukuma, Masahiro Nishii, Tatsuya Hamano, Takumi Yamamoto, Yasuhiro Shibata, Kazuto Ito, Kohei Kurokawa, Masami Machida, Masamichi Hayashi, Kazuhiro Suzuki
Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine

We report here on a pediatric case of preemptive kidney transplantation in type IV Bartter's syndrome with end-stage renal failure. The patient was a 15-year-old boy. Oral intake and weight gain in infancy were poor and, at 10 months old, polyposia and polyuria were evident. Laboratory data documented hypokalemia, a high level of plasma renin activity, and moderate renal insufficiency at 1 year 9 months old, which established the diagnosis of Bartter's syndrome with sensorineural deafness (type IV Bartter's syndrome). He was treated with indomethacin, spironolactone and potassium chloride orally thereafter. Renal function had been deteriorating since puberty, and he was referred to our hospital for kidney transplantation in April 2004. Although we intended to perform living-related kidney transplantation for him in November 2004, blood urea nitrogen (156 mg/dL) and serum creatinine (17.2 mg/dL) levels became elevated in October. Therefore, we began hemodialysis before

関根 芳岳 群馬大学大学院泌尿器病態学分野 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22
Yoshitaka Sekine Tel: 027-220-8306 Fax: 027-220-8318

〔受付日: 2007 年 2 月 1 日, 受理日: 2007 年 4 月 13 日〕

kidney transplantation to improve his general condition. Kidney transplantation from his mother, who was forty years old, was successfully performed. We administered enalapril maleate and losartan potassium preoperatively, although the levels of hormones involved in the renin-angiotensin-aldosterone system were normal preoperatively. After transplantation, renal function improved and there were no abnormalities in the renin-angiotensin-aldosterone system. Chronic renal failure rarely develops in Bartter's syndrome. The administration of NSAIDs, which is often recommended to treat Bartter's syndrome, may promote renal dysfunction, as does the disease itself. Moreover, we consider kidney transplantation a useful treatment for Bartter's syndrome patients with chronic renal failure because not only renal function but also endocrine abnormalities caused by Bartter's syndrome improve after transplantation.

緒 言

Bartter 症候群は 1962 年に Bartter ら¹⁾によって初めて記載された症候群で、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAA 系)の亢進、低カリウム血症、正常血圧などを認めるが、一般的に腎機能は正常に保たれることが多い²⁾。今回われわれは腎不全を合併した Bartter 症候群の小児に対して腎移植を施行したので文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：15 歳，男児。

診断：慢性腎不全，Bartter 症候群 type IV。

合併症：難聴，痙攣発作。

家族歴：父，母とも特記事項なし（兄弟なし）。

既往歴：妊娠 8 か月時に母が急性膵炎に罹患。その際に羊水過多を指摘された。在胎 37 週に帝王切開で出生。出生児体重 2,680 g。日齢 5 に高ビリルビン血症のため光線療法を施行された。

現病歴：新生児期（1989 年）から哺乳不良により体重の増加が不良であった。生後 3 か月の検診で定頸なく後弓反張を認めたため、脳性麻痺を疑われ近医を受診し精査が開始された。10 か月頃より多飲多尿が出現し、その後も改善傾向がないため 1 歳 9 か月時（1991 年）近医に入院となった。入院時、尿素窒素 45 mg/dL、血清クレアチニン 0.7 mg/dL と腎不全を認め、血清ナトリウム 135 mEq/L、血清カリウム 2.0 mEq/L、血清クロール 95 mg/dL、血漿レニン活性 124 ng/mL/hr（基準値；0.1-2.0）、血漿アルドステロン 72 ng/dL（基準値；2-12）、アンジオテンシン II 114 pg/mL（基準値；<60）（基準値はいずれも 1991 年の前医における数値）と著明な低カリウム血症および RAA 系の亢進を認めたこと、また難聴および特徴的な顔貌（a triangular face, large eyes, protruding ears など）を認めたことより Bartter 症候群 type IV の診断とされ

た。固有腎生検は未施行であった。その後、インドメタシン、スピロラクソン、塩化カリウムの投与が開始され（いずれも腎移植前まで内服を続行していた）臨床的にはコントロールされていた。しかし 13 歳ごろよりさらに腎機能が悪化し末期腎不全状態となったため、14 歳時（2004 年）に生体腎移植目的に当科へ紹介受診となった。

入院前経過：4 月に第 1 回目の生体腎移植の説明を両親に施行した。本人には両親より自宅にて生体腎移植の説明を施行した。その後 6 月、7 月と両親に説明して、11 月中旬に透析療法を未施行で生体腎移植術（preemptive renal transplantation）を計画した。しかし、10 月中旬に食欲不振が顕著となり、尿素窒素 156 mg/dL、血清クレアチニン 17.2 mg/dL と腎機能のさらなる悪化を認めた。そのため、腎移植前のコンディショニングとして 10 月 14 日、当科へ入院後、血液透析を開始した。

入院時現症：身長 157 cm、47 kg、血圧 125/75 mmHg、著明な女性化乳房を認める。

入院時検査所見：入院時の血液生化学所見を表 1、2（基準値はいずれも 2004 年の当院における数値）に示す。正球性正色素性貧血および高リン血症を認めた。血漿レニン活性、アルドステロン、アンジオテンシン I、アンジオテンシン II はいずれも基準値内であり、RAA 系の亢進は認めなかった。

入院後経過：血液透析開始後、全身倦怠感、食欲不振は改善した。腎移植前検査に異常を認めず、11 月 11 日に 40 歳の母親をドナーとして生体腎移植を施行した。HLA は A、B が 1 ミスマッチ、DR が 1 ミスマッチであった。腎移植後 16 分で移植腎より尿の流出を認めた。初期免疫抑制剤は、ステロイド、サイクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、抗 CD25 モノクローナル抗体の 4 剤併用療法とした。また術前に RAA 系の亢進は認めていなかったが、ドナー由来の移植腎の動脈系はアンジオテンシン II に対して正常な収縮反応を示すと考えられるため、マレイン酸エナラプリル（2.5 mg/日、10 月 22 日より）とロサルタンカ

表 1 入院時検査所見

<血算など>		<生化学など>			
WBC	3,500 /mm ³	TP	7.1 g/dL	Ca	8.5 mg/dL
RBC	297×10 ⁴ /mm ³	Alb	4.4 g/dL	P	11.5 mg/dL
Ht	24.9 %	BUN	156 mg/dL	ALP	569 IU/L
Hb	8.4 g/dL	Cr	14.7 mg/dL	pH	7.35
PLT	25.7×10 ⁴ /mm ³	Na	139 mEq/L	BE	4.6 mmol/L
MCV	83.8 %	K	4.9 mEq/L	HCO ₃ ⁻	27.9 mmol/L
Fe	135 μg/dL	Cl	88 mEq/L	intact PTH	670 pg/mL

表 2 移植前後の RAA 系内分泌学的検査所見

	10/14	10/29	11/15	11/29	12/10
アルドステロン (pg/mL) (随時 35.7-240)	210	300	37	33	95
レニン活性 (ng/mL/時間) (臥位 0.3-2.9)	2.8	5.9	0.7	4.3	7.6
ACE (IU/L/37°C) (8.3-21.4)	16	1.1	2.9	3.8	7
アンギオテンシン I (pg/mL) (180 以下)	71	180	26	267	142
アンギオテンシン II (pg/mL) (50 以下)	11	10	2 以下	12	8

ACE; アンギオテンシン変換酵素
E; enalapril maleate
L; losartan potassium

↑
10/22 E 開始
↑
11/10 L 開始
↑
11/11 腎移植

リウム (25 mg/日, 11 月 10 日より) を移植前より投与した。両薬剤とも腎移植後も内服は続行した。術前後の RAA 系内分泌検査値を表 2 に示す。術直後 (11/15) は術後 (11/29～) とくらべて RAA 系の低下が認められ、術直後は軽度溢水傾向であった (11/29 では, 11/15 より体重が 6 kg 減少した) ことが影響したと考えられた。また術後, スピロノラクトン内服中止 (11 月 10 日まで, 20 mg/日内服していた) によると思われるアルドステロンの低下を認め, RAA 系の著明な亢進は術前同様認めなかった。腎移植後は合併症が出現せず, 移植後 32 日目に退院した。術後 2 年となる 2007 年 2 月で血清クレアチニン 1.1 mg/dL と腎機能は保持されており, また難聴以外の Bartter 症候群に特徴的な症状は認めておらず外来にて経過観察中である。

II. 考 察

Bartter 症候群は, RAA 系の亢進, 低カリウム血症, 代謝性アルカローシス, 外因性アンギオテンシン II に対する昇圧反応の低下, 正常ないし低血圧を示す遺伝性疾患であり, その遺伝的背景より 5 つのタイプ (type I; Na-K-Cl 共輸送体 (NKCC 2) の欠損, type II;

K チャンネル (ROMK) の欠損, type III; Cl チャンネル (ClC-Kb) の欠損, type IV; 腎での Cl 再吸収や内耳での K 分泌に必要な, Cl チャンネル β サブユニットである, barttin の欠損, type V; カルシウム感受容体の変異) に分類される³⁾。本症例は, 難聴およびその特徴的な顔貌より type IV と診断された。Type IV は 1p31 に存在する *BSND* 遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝疾患である⁴⁾と報告されており, 本症例においても, *BSND* 遺伝子の変異が判明している⁵⁾。

Bartter 症候群では, 腎不全に進行する例は一般的には少ない。Rudin ら²⁾の, Bartter 症候群の患者 28 人を対象に 10 年間追跡調査を行った結果, わずか 1 例のみに腎不全を認めたという報告や, 本邦では斉藤ら⁶⁾の, 本邦での Bartter 症候群 49 例いずれにも腎不全は認めなかったという報告など, 腎不全の発生頻度は低いと考えられる。Bartter 症候群 type IV においても, *BSND* 遺伝子に変異を認めた 22 例中 2 例のみに腎不全を認めており, Kitanaka ら⁵⁾は腎不全をひき起こす, *BSND* 遺伝子変異以外の因子が存在するであろうと報告している。これまで Bartter 症候群における腎不全をひき起こす因子としては, 腎小血管の肥厚およ

び血管腔の狭小化による糸球体の血流障害をもたらす糸球体硬化の進展⁷⁾、低カリウム血症によって産生が促進された近位尿細管でのアンモニアによる間質障害⁸⁾など、Bartter 症候群の病態が腎不全の発症に関与していると推測されている一方で、Bartter 症候群の治療に用いられる NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) がその因子であるとの報告も散見される⁹⁻¹¹⁾。Bartter 症候群では、腎でのプロスタグランジンの産生増加が認められるため、インドメタシンなどの NSAIDs が投与されることが多い。NSAIDs が投与されていた Bartter 症候群の 4 例が腎不全となり、NSAIDs を中止したところ 2 例の腎不全が改善したという報告⁹⁾や、腎生検では糸球体硬化などの糸球体病変を認めず、インドメタシンの長期使用が腎不全の原因であったと考えられる Bartter 症候群の報告¹⁰⁾などから、NSAIDs の長期投与が Bartter 症候群の腎不全の原因の一つであることが推測される。本症例では診断時にすでに腎機能障害を認めていたが、その後インドメタシンの長期使用を行っており、この投与がさらなる腎機能障害をひきおこした可能性も考えられた。

これまでわれわれが検索しえた限りでは海外で 6 例^{1,9-12)}、本邦で 4 例¹³⁻¹⁶⁾において (type IV への腎移植は 2 例目)、Bartter 症候群の腎不全例に対して腎移植が行われている。データの記載されている症例ではいずれも、低カリウム血症や RAA 系ホルモンの上昇などの Bartter 症候群に特徴的な内分泌学的異常は腎移植後に改善されている^{10,12,13)}。本症例では、初診時には RAA 系の亢進を認めたものの、移植前にはスピロノラクトン内服によると思われるアルドステロンの軽度上昇を認める以外 RAA 系の亢進は認めず、移植後も RAA 系はほぼ正常であった。また一般的に、Bartter 症候群ではアンギオテンシン II に対する昇圧反応の低下がみられるためアンギオテンシン II が高濃度の状態であっても腎動脈を含めた血管の収縮がおきにくい、ドナー由来の移植腎の動脈系はアンギオテンシン II に対して正常な収縮反応を示すと考えられるため、Bartter 症候群のレシピエントに移植された腎では血管の攣縮がおこり、移植腎機能に重大な影響を及ぼしうる。そこで Bartter 症候群のレシピエントに対して腎移植を行う際にはアンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬を術前から投与することが勧められている¹⁵⁾。本症例では移植時には RAA 系の亢進を認めていなかったものの、術前よりマレイン酸エナラプリルおよびロサルタンカリウムの投与を行い、結果として術後血圧の変動や腎血流の低

下は認めなかった。ただこれまで術後経過が良好であった、全例の症例に対してこれらの薬剤の術前投与が行われているわけではなく、今後さらなる検討が必要である。

結 語

腎不全を呈した Bartter 症候群 type IV 患者に対して、母親をドナーとした腎移植を行った 1 例を報告した。Bartter 症候群では一般的に腎不全に進行することはまれであり、腎不全の因子としては Bartter 症候群の病態だけでなく Bartter 症候群の治療に用いられる NSAIDs もその因子の一つである。また腎不全を呈した Bartter 症候群に対しては、腎移植後に腎不全だけでなく Bartter 症候群による内分泌学的異常も改善することより、腎移植は有用な治療である。

文献

- 1) Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC : Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalaemic alkalosis. *Am J Med* 33 : 811-828, 1962
- 2) Rudin A : Bartter's syndrome. *Acta Med Scand* 224 : 165-171, 1988
- 3) Steve CH : Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12 : 527-532, 2003
- 4) Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad M, Landau D, Knoers NV, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F : Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 29 : 310-314, 2001
- 5) Kitanaka S, Sato U, Maruyama K, Igarashi T : A compound heterozygous mutation in the BSND gene detected in Bartter syndrome type IV. *Pediatr Nephrol* 21 : 190-193, 2006
- 6) 齊藤 正, 石川 勲, 森本幸子, 堀口孝泰, 四蔵直人, 桝崎繁喜, 立石圭太, 北田博久, 由利健久, 篠田 晤, 齊藤靖人, 尾内善五郎 : 尿所見に異常を認めた Bartter 症候群の 1 例. *金沢医大誌* 12 : 236-243, 1987
- 7) Arant BS, Brackett Jr NC, Young RB, Still WJS : Case studies of siblings with juxtaglomerular hyperplasia and secondary aldosteronism associated with severe azotemia and renal rickets-Bartter's syndrome or disease? *Pediatrics* 46 : 344-361, 1970
- 8) Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH : Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 17 : 654-657, 1991

- 9) Schachter AD, Arbus GS, Alexander RJ, Balfe JW : Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated nephrotoxicity in Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 12 : 775-777, 1998
- 10) Kim JY, Kim GA, Song JH, Lee SW, Han JY, Lee JS, Kim MJ : A case of living-related kidney transplantation in Bartter's syndrome. *Yonsei Medical Journal* 41 : 662-665, 2000
- 11) Chaudhuri A, Salvatierra JO, Alexander SR, Sarwal MM : Option of pre-emptive nephrectomy and renal transplantation for Bartter's syndrome. *Pediatr Transplantation* 10 : 266-270, 2006
- 12) Blethen SL, Van Wyk JJ, Lorentz WB, Jennette JC : Reversal of Bartter's syndrome by renal transplantation in a child with focal, segmental glomerular sclerosis. *Am J Med Sci* 289 : 31-36, 1985
- 13) 横山 隆 : Bartter 症候群患者の生体腎移植前後における内分泌学的検討. *日腎会誌* 37 : 580-586, 1995
- 14) 高田 剛, 清原久和, 小角幸人, 瀬口利信, 高原史郎, 石橋道男, 奥山明彦, 酒井規夫, 岡田伸太郎 : パーター症候群を合併した腎不全に対する生体腎移植の 1 例. *移植* 31 : 54-55, 1995
- 15) 野島道生, 宮本 賀, 善本哲郎, 松本富美, 井原英有, 石上由紀, 井上 徹, 平岡敬介, 高光義博, 石橋道男, 島 博基 : ACE 阻害剤で angiotensin II を抑制し, 生体腎移植を施行した Bartter 症候群の 1 例. *日泌尿会誌* 90 : 235, 1999
- 16) 磯谷周治, 藤澤正人, 石村武志, 荒川創一, 守殿貞夫, 吉川徳茂, 飯島一誠, 松本 修, 濱見 学, 吉矢邦彦 : 小児期発症の Bartter 症候群による腎不全に対する脳死下献腎移植の一例. *移植* 37 : 116-117, 2002