Liddle症候群の1家系例

兵庫医科大学第一内科

福武尚重◇ 川嶋成乃亮 松本敏昭 梁 勝則 三谷頼永 岩崎忠昭

概要 症例, 18才女性. 四肢末梢のしびれ感を主訴に受診, 高血圧 (182/112mmHg), 低K血症 (2.8mEq/l), の精査目的にて入院. 入院時血漿レニン活性低値 (0.10ng/ml/h以下), 血漿アルドステロン低値 (30pg/ml以下), 代謝性アルカローシスを認めた. 著明な高血圧の家族歴を有し, 母系に同様の検査所見を得た. 下垂体副腎系等の内分泌器官は正常で, triamtereneにて降圧を見, spironolactoneは無効であった. 以上よりLiddle症候群と診断した.

〔日内会誌 77: 441~442, 1988〕

緒言: Liddle症候群は1963年にLiddleらによって報告された高血圧, 低K血症, 代謝性アルカローシス, 低血漿レニン活性, 低血漿アルドステロン血症を特徴とする疾患であり, その大多数に家族性発生を見るとされている¹⁾. 本症は極めてまれな疾患であるが, 今回我々は本症候群と思われる症例を経験し, その明らかな家族性発生を示す所見を得たので報告する.

症例: 患者: 18才女性. 主訴: 四肢末梢のしびれ感. **家族歴:** 父母系共に高血圧の家族歴を有す. **現病歴:** 数年前より冬期に外出後四肢末梢のしびれ感を自覚し指先が動かしにくくなり, 昭和59年11月本院整形外科受診, この時初めて高血圧を指摘され精査のため当科入院となる. **入院時現症:** 身長158cm, 体重55kg, 脈拍70/分整, 血圧右上肢180/106mmHg, 左上肢182/112mmHg, 心肺異常を認めず, 腹部血管雑音を聴取せず. 二次性徴正常, 月経周期28日, 初潮13才時. **検査成績:** 検血, 検尿共に異常なく生化学検査も正常範囲内である. 血清電解質にて, Na 139mEq/l, K 2.9mEq/l, Cl 103mEq/lと低K血症を認め, 動脈血液ガス分析では, pH 7.48, $Paco_2$ 45.7torr, HCO_3^- 33.4mEq/lと代謝性アルカローシスを認めた. 唾液のNa/K比は1.2と正常. 眼底所見に高血圧性変化を認めず, 血漿レニン活性 (radioimmunoassay法, 正常値0.7~2.8ng/ml/h, 以下PRA) は0.1ng/ml/h以下, 血漿アルドステロン値 (radioimmunoassay法, 正常値40~100

pg/ml, 以下PAC)も30pg/ml以下と共に低値であり, furosemide 40mg負荷試験においても, PRA 0.35ng/ml/h, PAC 39pg/mlと軽度上昇にとどまった. 各種内分泌機能検査に異常を認めず, 副腎皮質ステロイドの, 主要合成経路における中間代謝産物もすべて正常範囲内であった (表1). 各種腎機能検査は, いずれも正常範囲内であった. カメラレノグラム, DIP共に異常所見は無く¹³¹I-Adosterolによる副腎シンチグラムでも欠損像および異常集積像を認めなかった. dexamethasone 4mg/d 10日間投与により, 副腎シンチグラムは正常に抑制された. 一方高血圧の家族歴を有するため, 患者の両親, 母親の妹および患者の姉について血圧, PRA, PAC, 血清K値を検索したところ, 母親 (160/110mmHg, 0.32ng/ml/h, 42pg/ml, 2.3mEq/l), 母親の妹 (170/110mmHg, 0.1ng/ml/h, 53pg/ml, 2.8mEq/l), 患者の姉 (150/100mmHg, 0.13ng/ml/h, 50pg/ml, 3.0mEq/l), と本症例と同様の結果を認めたが, 父親には異常値を認めなかった. **臨床経過** (図1): 初回入院時, 食事をNa 10g/d食とし10日間のdexamethasone 4mg投与負荷を施行したが, 血圧, 血清Na, K値尿中Na, K排泄量およびPRA, PACはいずれも著明な変動を示さなかった. 血中ACTH, cortisol値は充分な抑制を見た. dexamethasone投与終了後よりtriamterene 150mgの投与を開始したところ, 血清K値の正常化, 尿中K排泄量の減少傾向, 血圧の降下を見た. 尿量も増加し, 自覚症状

〔昭和62年2月3日受稿〕

A case of Liddle's syndrome with familial occurrence.

Naoshige FUKUTAKE, Seinosuke KAWASHIMA, Toshiaki MATSUMOTO, Katsunori RYO, Yoshiaki MITANI and Tadaaki IWASAKI, The First Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya

表1. 内分泌学的検査

Serum Adrenalin	0.01 ng/ml
Serum Noradrenalin	0.05 ng/ml
Serum 11-deoxy-corticosterone	0.16 ng/ml
Serum Corticosterone	0.82 ng/ml
Serum 18-hydroxy-corticosterone	0.019 ng/ml
Serum 11-deoxycortisol	0.143 ng/ml
Serum 11-OHCS	13.5 µg/dl
Urinary 17-OHCS	1.3 mg/d
Urinary 17-KS	5.0 mg/d
Serum T ₃	119 ng/dl
Serum T ₄	10.1 µg/dl

図1. 臨床経過における血圧、血清および尿中電解質の変動

も消失した。PRA, PACは低値のままであった。triamtereneを約1ヵ月間休業し再入院した。血圧は160/110mmHgと再上昇しており、血清K値も3.0mEq/lと低下していた。4日間の低Na食(Na 1g/d) 負荷により、尿中Na排泄量は100mEq/dから32mEq/dと減少したが、尿中K排泄量、血清Na, K値には変動を認めず、PRA, PACは軽度の上昇を見た。血圧には有意な変動を認めなかった。次に、spironolactone 150mg/d投与を開始したが血圧降下、血清K値の上昇は認められなかった。

考案： 本症例は若年令の拡張期高血圧例であり、二次性高血圧が疑われた。また腎機能は正常で低K血性アルカローシスを認めたが、PRA, PAC共に抑制されており、原発性アルドステロン症は否定された。このような病態は、アルドステロ

ン以外のmineralocorticoidの過剰分泌でも生じるため、下垂体-副腎皮質系を中心とした精査を行なったが全て正常範囲内であった。17 α , 18 β -hydroxylase欠損症等のsteroid合成系の酵素欠損症も、本症例においては何れの間代謝産物も正常範囲内であり、二次性徴にも異常を認めない点から否定しうる。これらは、アルドステロン以外の既知のmineralocorticoidの過剰分泌を否定するものであるが、未知のmineralocorticoidの分泌異常もdexamethasone負荷時に血圧、血清K値、尿中K排泄量に著変を認めないこと、spironolactoneに無反応であることを合わせ考えると、その可能性は少ないと思われる。以上の所見と著明な家族歴を有することより、Liddle症候群の可能性が高いと考えられる。本症候群の病因に関しLiddleらは尿細管におけるNa-K転送を直接ブロックするtriamtereneおよびNa制限が有効なことより、遠位尿細管細胞レベルでの電解質転送に遺伝的な異常があると考えた¹⁾²⁾。そのためにNa再吸収が異常亢進し、体内にNaが貯留することにより体液量が増加する。その結果二次的にレニン-アルドステロン系が抑制され高血圧をきたし、同時にK⁺およびH⁺イオンの分泌が促進され、低K血症と代謝性アルカローシスをきたすと考えられる。本症例においても、Na制限に対するPACの反応は鈍く尿中Naの排泄抑制も不十分であった。Na制限によっては血圧の降下を認めなかったもののtriamtereneが有効であり同様の機序が働いていると推察される。この細胞膜における電解質転送の異常について、Liddleらは唾液中のNa/K比が低い事より尿細胞に局限したものと考えていた。本症例においても唾液中のNa/K比は正常であった。しかしながらその後、赤血球膜にもNa輸送の異常が存在することが報告されており³⁾、今後の研究課題として残されている。

文 献

- 1) Liddle GW, et al: A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. Trans Assoc Amer Physicians 76: 199, 1963.
- 2) Sebastian A, et al: Disorders of distal nephron function. Amer J Med 72: 289, 1982.
- 3) Gardner JD, et al: Abnormal membrane sodium transport in Liddle's syndrome. J Clin Invest 5: 2253, 1971.