

心不全治療で電解質異常が増悪した 続発性偽性低アルドステロン症の新生児一症例

宮木紀代[†] 飛弾麻里子

IRYO Vol. 76 No. 3 (235–239) 2022

要旨

症例は在胎39週6日、出生体重2628 g、Apgar score 7/8点で出生した正期産の女児。胎児期より単一臍帯動脈と左腎盂拡張を指摘されていた。出生後には心室中隔欠損症と心房中隔欠損症、左高度水腎症と中部尿管狭窄、先天性食道閉鎖症（GrossC型）が判明し、VACTERL連合と診断した。出生時から、血清ナトリウム低値、血清カリウム高値、代謝性アシドーシスを認め、輸液による補正を必要とした。抗心不全治療として利尿薬（フロセミドとスピロノラクトン）を開始したところ、電解質異常の増悪を認め、治療内容の修正を必要とした。電解質異常は、腎瘻造設、尿管再建術後に自然軽快した。経過の初期には末梢血の血清アルドステロンと血漿レニンの高値を認め、腎尿路系の治療経過とともに改善したことから先天性腎尿路異常にともなった続発性偽性低アルドステロン症であったと判断した。

乳幼児の抗心不全治療での利尿薬投与では、続発する電解質異常を想定して、ループ利尿薬に抗アルドステロン薬を併用する機会が多い。しかし、今回のように腎疾患を合併する症例では、治療開始により電解質異常が増悪する可能性がある。先天性腎尿路奇形を合併する新生児が血清カリウム高値を呈する場合には、まれな病態ではあるが続発性偽性低アルドステロン症を鑑別疾患に考えること、利尿薬を開始する場合にはレニン・アルドステロン系の評価を行いながら治療内容を選択することが重要であると考えられた。

キーワード VACTERL連合、血清カリウム高値、続発性偽性低アルドステロン症、新生児、心室中隔欠損症

はじめに

続発性の偽性低アルドステロン症（pseudohypoaldosteronism : PHA）は先天性腎尿路異常にともな

い乳児期早期に発症する電解質異常症である¹⁾。腎集合管でのアルドステロン作用不全により、ナトリウムの再吸収やカリウムの排泄が阻害され発症する。本病態は基本的には補液やナトリウム補充、背

慶應義塾大学医学部 小児科 [†]医師

著者連絡先：宮木紀代 慶應義塾大学医学部 小児科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

e-mail : kiyomiyaki@gmail.com

(2022年1月21日受付、2022年2月24日受理)

A Neonatal Case of Secondary Pseudohypoaldosteronism in which Electrolyte Abnormalities were Exacerbated by Treatment for Heart Failure

Kiyo Miyaki and Mariko Hida, Keio University School of Medicine

(Received Jan. 21, 2022, Accepted Feb. 24, 2022)

Key Words : VACTERL association, hyperkalemia, secondary pseudohypoaldosteronism, neonate, ventricular septal defect : VSD

図1：入院後経過：血清Na/K、アルドステロンの推移

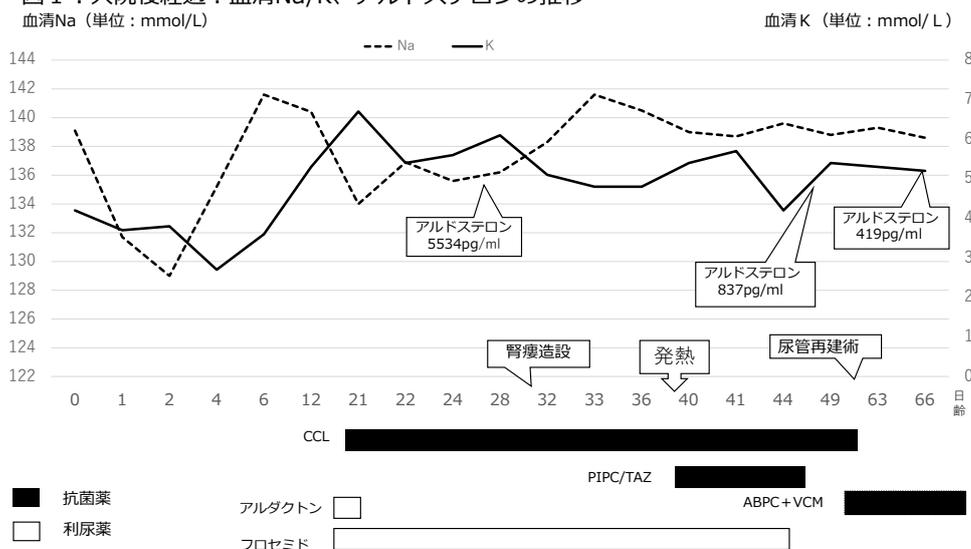


図1 入院後経過

図内の略語：CCL（セファクロル）、PIPC/TAZ（ピペラシリン／タゾバクタム）、ABPC（アンピシリン）、VCM（バンコマイシン）、Na（ナトリウム）、K（カリウム）

景となる腎疾患の治療で改善し、予後良好であるが、治療介入の遅延により電解質異常が重篤化する可能性がある。今回、VACTERL連合を背景疾患に持つ新生児の続発性PHA症例を経験した。腎疾患を合併する新生児の心不全治療では利尿薬選択に注意を要すると考えられたので報告する。

症 例

在胎39週6日、出生体重2,628 g、Apgar score 7/8点で出生した女児。母体は初産婦であり、顕微授精胚移植で妊娠に至った。妊娠35週から胎児超音波検査で単一臍帯動脈と左腎盂拡張を指摘されていた。児は経膈分娩で出生し、呼吸障害のため、新生児特定集中治療室に入院した。

入院時現症：体重2,628 g (-1.1SD)、身長51.5 cm(+1.2SD)、体温36.6 °C、心拍数140-180拍/分、SpO₂100% (室内気)、血圧80/42 mmHg。明らかな外表奇形を認めず。胃管挿入を試みたが、先端が口腔内に戻り、挿入できず。陥没呼吸あり。心雑音聴取せず。

血液検査：入院時血液検査では有意所見を指摘しなかった。

胸部単純X線写真：肺野に異常はなかった。胃管のコイルアップサインを認めた。

超音波検査：心臓には心室中隔欠損症（VSD）径3.5 mm、心房中隔欠損症（ASD）径5 mmを認めた。腹部では左水腎症（The Society for Fetal Urology; SFU分類、Gr4）を認め、右腎臓は正常だった。

入院後経過：入院後経過を図1に示す。

食道閉鎖GrossC型（気管支食道瘻）、VSD、先天性水腎症からVACTERL連合と診断した。出生12時間後に食道再建術を行った。日齢8に経消化管栄養を、日齢12に経口哺乳を開始した。頻脈、呼吸苦等の心不全症状が出現し、日齢19にフロセミドとスピロノラクトン各1 mg/kg/dayの内服を開始したが、日齢21に血清カリウム高値を認めたため、スピロノラクトンの内服を同日中止した。日齢46の心臓超音波検査でVSDとASDは閉鎖傾向を確認した。理学所見でも心不全兆候を認めなくなっていたため、日齢46にフロセミドの内服も終了した。その後退院まで心不全兆候の再燃はなかった。

一方で、胎児期より指摘されていた左水腎症に関しては、経過観察を継続していた。日齢17の尿検査で膿尿を認めた。無症候性で、培養検査も陰性であったが、高度水腎症であるため、セファクロルで抗菌薬予防内服を開始した。日齢27の腹部超音波検査では左腎実質非薄化の増悪を認めたため（図2）日齢32に腎瘻を造設した。しかし日齢40に尿路感染症または腎瘻周囲の蜂窩織炎を示唆する所見があり、一

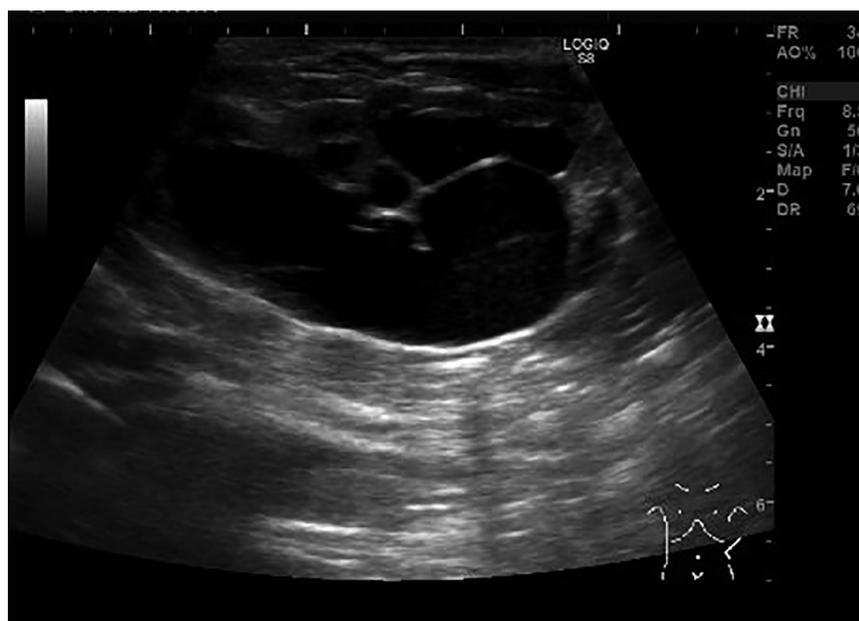


図2 左腎の超音波画像（日齢27）

腎盂・腎杯の拡張が著明で、腎実質は非薄化している。

週間の抗菌薬治療を要した。日齢47の腎臓造影検査で中部尿管の高度狭窄を認めた。日齢49の腎レノグラム検査で分腎機能比は右78.2%，左21.8%と左右差を確認し、日齢62に尿管形成術を行った。術後は合併症なく経過し、日齢70に造影検査で尿管通過良好であることを確認し、日齢75に退院した。

電解質異常は、以上の心疾患、腎疾患の経過と並行して推移した。生直後の血液検査では有意所見を指摘しなかったが、日齢10より血清ナトリウム低値、血清カリウム高値の傾向が目立つようになった。前述したように、心不全治療で日齢19にスピロラクトンを開始したところ、日齢21に血清ナトリウム134 mEq/l、血清カリウム6.7 mEq/lと血清カリウム高値を認めた。日齢28の血清アルドステロン値は5534 pg/ml（基準値：36-240 pg/ml）と著明高値で、PHAが疑われた。日齢32の腎臓を造設後、血清ナトリウム値、血清カリウム値の改善傾向を認めた。日齢48の血清アルドステロン濃度は低下傾向であったが837 pg/mlと高値で、血漿レニン活性も26.7 pg/ml（基準：2.5-21.4 pg/ml）と高値だった。血清コルチゾール値は正常だった。この間、尿中ナトリウム濃度は25-164 mEq/lと高値、尿中カリウム濃度は3-9 mEq/lと低値であった。尿管形成術後の日齢66には、血清アルドステロン濃度はさらに低下し419 pg/ml、血漿レニン活性も14.2 pg/mlと正常化した。生後5カ月には、血清アルドステロン値、

血漿レニン活性、尿中ナトリウム、尿中カリウム濃度、血清カリウム値の正常化を確認した。以上より先天性腎尿路異常にともなった続発性PHAであったと判断した。

なお、本症例の論文投稿に関して、家族から口頭で同意を得た。

考 察

今回われわれは、VACTERL連合が基礎疾患にある新生児で、続発性PHAを呈した症例を経験した。先天性腎尿路奇形をとまなう症例の心不全治療では、続発性PHAの存在を念頭におき、利尿薬の選択に注意を要することが改めて示唆された。

続発性PHAの病態の詳細には未解明の部分が多い。しかし、発症時期が新生時期から乳児期早期に集中しており、再発は少ないことから、尿細管機能の未熟性の関与が推測されている。本邦での新生児症例報告の一部を表1に示す²⁾⁻⁸⁾。先天性腎尿路奇形を背景疾患にもち、尿路感染症の合併などを契機として続発性PHAを認識されている症例が多い。元々の尿細管機能低下リスク状態に、感染による炎症などが加わることでミネラルコルチコイド受容体の作用が減弱すると考察されている。しかし有意な尿路奇形をとまなわない早産、低体重の新生児症例も散見される。新生児期は、尿細管のナトリウム再

表1 続発性偽性低アルドステロン症新生児の国内報告例

報告者	文献番号	発覚時期	背景疾患	発覚契機となった症状	治療
西田ら	2	日齢9	軽度片側腎盂拡張	哺乳不良, 体重減少	輸液, NaCl補充
Kodo et al.	3	日齢12	軽度片側腎盂拡張	哺乳不良, 体重減少	輸液, NaCl補充
今井ら	4	日齢26	両側腎低形成, 尿路感染症	哺乳不良, 体重減少	腹膜透析, 抗菌薬投与
市川ら	5	日齢0	早産, 低体重	初回血液検査でK高値	輸液, GI療法, Ca投与
片山ら	6	日齢16	両側水腎症	乏尿, 活気不良, 呼吸障害	輸液, NaCl補充
Nakashima et al.	7	日齢31	腎静脈血栓症後	血液検査で電解質異常	NaHCO ₃ , NaCl補充
金森ら	8	1カ月齢	右腎無形成, 左水腎症	嘔吐, 哺乳不良	輸液
自験例		日齢21	左水腎症, VSD, 食道閉鎖術後	血液検査でK高値	利尿剤変更, 尿路形成術

表内の略語: VSD (心室中隔欠損症), K (カリウム), NaCl (塩化ナトリウム), GI療法 (グルコース・インスリン療法), Ca (カルシウム), NaHCO₃ (炭酸水素ナトリウム)

吸収能が低く, 血清アルドステロン値は上昇し, 尿細管でのナトリウム輸送の維持に寄与していることが示唆されている. レニン-アルドステロン系および尿細管機能の未熟性が本症の病態の本質と考えられる.

一方で乳児期早期の心不全治療の第一選択薬は利尿薬である. とくにスピロラクトンに代表されるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は抗アルドステロン効果を有し, 心保護効果があるといわれている⁹⁾. そのため, フロセミドにスピロラクトンを併用することで, 血中カリウム低下予防に加えて, 心臓の予後改善に繋がる^{つな}ことが期待されており, 診療ガイドラインなどで推奨はされていないものの, 国内外の教科書や総説にこの二剤の併用が記載されている.

本症例では, 心不全の経過は短く, 程度も軽度であったため, スピロラクトン投与の主たる目的はカリウム低下防止であった. 基礎疾患として高度水腎を合併していたことから, 続発性PHA発症リスクが高い症例であり, さらに生直後に食道再建術などの侵襲があり, 尿細管に負荷がかかっていたと考えられる. 食道再建術後の急性期離脱後の血清カリウム軽度高値について, 採血手技による修飾なども考慮して, 許容範囲内 (正期産児の血清カリウム基準値が 5.1 ± 0.2 mEq/l) と判断していた. しかしこ

の時点で, PHAの可能性を念頭において, レニン・アルドステロン系の評価を行っていれば, 心不全治療開始にあたり, 利尿薬の適切な選択ができたと考ええる. 結果として, スピロラクトンの内服開始後, 血清カリウム値6.7 mEq/lと急上昇し, 内服を中止した後も血清カリウム値5.2-5.4 mEq/lと血清カリウム高値が持続した. 新生児特定集中治療室入院中であつたので, 慎重な経過観察が可能であつたが, 対応が遅れていたら, 重篤な転帰となつた可能性もあつた. 心室中隔欠損症への利尿薬による心不全治療は, 外来診療で行われる場合も多い. 続発性PHA症例の中には, 有意な先天性腎尿路奇形をともしなわぬ, 軽症早産・低体重児の報告もあることを考えると, 続発性PHAの存在を認識されずにいる症例も少なくないと考えられる. 利尿薬の選択や開始後の経過観察は慎重に行う必要がある.

結 語

先天性腎尿路奇形をともしなう早期乳児に血中ナトリウム低値, 血中カリウム高値を認めた場合には続発性偽性低アルドステロン症を鑑別にあげることが重要である. さらに, 当該病児が心疾患を合併する際は, レニン・アルドステロン系の評価を進めつつ心不全治療薬を選択する必要がある. とくにループ

利尿薬へのミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の併用は電解質異常を増悪させる可能性があり、注意を要する。

謝辞：本症例の診療および本稿作成にあたりご指導賜りました，慶應義塾大学医学部小児科学教室高橋孝雄教授，各専門班医師，関係各科医師に深謝いたします。

著者役割：宮木は筆頭著者として論文の構想，執筆，校正を担当した。飛弾は論文作成または重要な知的内容に関する批判的校閲に関与した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Sethi SK, Wazir S, Bansal S, et al. Secondary pseudohypoaldosteronism masquerading congenital adrenal hyperplasia in a neonate. *Kidney Int Rep* 2018 ; **3** : 752-4.
- 2) 西田浩輔, 藤岡一路, 芦名満理子ほか. 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. *小児臨* 2019 ; **72** : 337-41.
- 3) Kodo K, Goto S, Katsumi Y. Secondary pseudohypoaldosteronism associated with mild hydronephrosis in a newborn. *Cureus* 2021 ; **20** : 13 : e13462.
- 4) 今井智子, 浅野祥孝, 大島あゆみほか. 腹膜透析を必要とした続発性偽性低アルドステロン症の1例. *日小児救急医学会誌* 2018 ; **17** : 81-4.
- 5) 市川裕太, 藤岡一路, 芦名満理子ほか. 出生後初回の採血で著明な高血症を呈した尿路奇形を伴わない続発性偽性低アルドステロン症の1新生児例. *小児臨* 2019 ; **72** : 1030-4
- 6) 片山修一, 後藤隆文, 中原康雄ほか. 尿路感染症を伴わない続発性偽性低アルドステロン症の1新生児例. *日周産期・新生児会誌* 2017 ; **53** : 1092-7.
- 7) Nakashima H, Kibe T, Ohro Y, et al. Neonatal renal venous thrombosis followed by secondary pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Int* 2012 ; **54** : 936-8.
- 8) 金森 透, 田中絵里子, 岡本圭祐ほか. 機能的片腎症と膀胱尿管逆流を背景に続発性偽性低アルドステロン症を繰り返した一例. *日小児体液研会誌* 2019 ; 19-23
- 9) 絹川真太郎. 利尿薬と予後. *Fluid Manag Renaiss* 2015 ; **5**(4) : 54-8.