

報 告

著明な発育障害と血清電解質異常で発見された Bartter 症候群の 1 例

東京女子医大東医療センター小児科（指導：杉原茂孝教授）

*現 光ヶ丘スペルマン病院小児科

ミゾグチ ユミコ スズキ リカ スズキ ケイコ スギハラ シゲタカ
溝口由美子・鈴木 里香・鈴木 恵子・杉原 茂孝

（受理 平成19年3月5日）

A Case Report of Bartter's Syndrome with Severe Growth Retardation and Abnormal Serum Electrolytes

Yumiko MIZOGUCHI, Rika SUZUKI, Keiko SUZUKI and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

*Department of Pediatrics, Hikarigaoka Spellman Hospital

Bartter's syndrome is a rare inherited renal tubular disorder. We experienced an 8-month old male patient admitted to our ward with hepatitis. His growth was severely retarded, and he had abnormalities of serum electrolytes including hyponatremia, hypokalemia, and hypochloremia with metabolic alkalosis. He needed continuous intravenous infusion and electrolyte supplementation. Further, his plasma renin and aldosterone concentrations were remarkably elevated. Because of his normal blood pressure, normal serum magnesium and hypercalciuria, we diagnosed him as having Bartter's syndrome. Gene analysis revealed type III Bartter's syndrome.

Key words: Bartter's syndrome, growth retardation, hypokalemia, metabolic alkalosis, elevation of plasma renin and aldosterone concentration

はじめに

Bartter 症候群は尿細管機能異常による稀な先天性疾患である。新生児、乳児期から著しい体重増加不良、多飲多尿、筋力低下を示し、低 K 血症、代謝性アルカローシス、レニン-アルドステロン系の亢進、高 Ca 尿症などを呈する。

今回私たちは、肝炎発症を契機に当科入院となった症例を経験した。血清電解質異常が継続し、成長曲線では入院前から著明な発育障害が認められ、その後の検査と遺伝子解析により Bartter 症候群 III 型と診断した。Bartter 症候群は稀な疾患であるが、著明な成長障害の児を診た場合、血清電解質の検査を含め本疾患を考慮する必要があると考えられるため文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：8 ヶ月、男児。

主訴：発育障害、眼球結膜黄染、白色便。

母体妊娠分娩歴：妊娠第 1 回、流死産歴はなく、

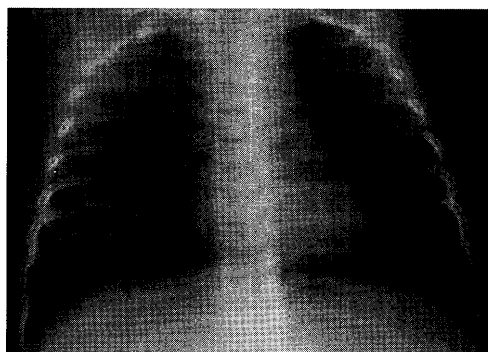
周産期の異常は特にない。

既往歴：在胎 38 週 2 日、体重 2,552g、身長 48cm、頭位経膈自然分娩で出生。新生児期は特に問題はなかった。混合栄養で、3 ヶ月頃より母乳主体、4 ヶ月頃より離乳食を開始した。生後 4 ヶ月ごろより発育発達異常を指摘され、近医で経過観察中であった。これまで慢性的な嘔吐・下痢は認めなかった。

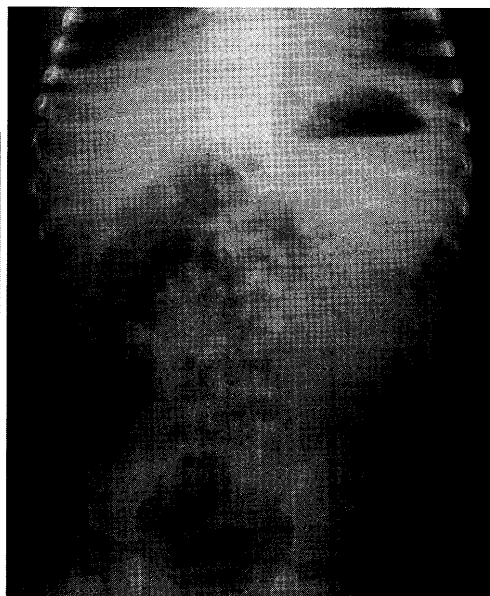
家族歴：低身長、不整脈の者はない。母は日本人、父は韓国人。

現病歴：1 週間前より水様性鼻汁があり、3 日前から眼球結膜の黄染に気付き、その後食欲低下、白色便と嘔吐があった。前日近医を受診し、抗生剤 (CCL)、去痰剤などの処方を受けた。白色便が継続したため東京女子医大病院東医療センター小児科を受診した。体重増加不良、黄疸が認められたため精査加療目的で当日 (平成 14 年 10 月 12 日) 当科入院となった。

入院時現症：体重 5.13kg (-3.7SD)、身長 63cm



胸部単純X線



腹部単純X線

図1 入院時単純X線写真
腹部では腎石灰化はみられていない。

表1 入院時検査所見

末梢血全血算		血液生化学		血清電解質	
WBC	14,500 / μ l	TP	7.2 g/dl	Na	130 mEq/L
RBC	481×10^4 / μ l	Alb	4.6 g/dl	K	2.3 mEq/L
Hb	12.9 g/dl	CRP	0.63 mg/dl	Cl	88 mEq/L
Ht	37.0 %	AST	206 IU/L	Ca	10.2 mg/dl
Plt	40.5×10^4 / μ l	ALT	261 IU/L		
		LDH	323 IU/L	血液ガス (V)	
凝固系		ALP	556 IU/L	pH	7.516
PT	10.1 sec	γ -GTP	550 IU/L	pCO ₂	40.2 mmHg
APTT	36.3 sec	T.Bil	5.9 mg/dl	HCO ₃ ⁻	31.8 mmol/L
Fib	313 mg/dl	BUN	4.8 mg/dl	BE	8.2 mmol/L
ATIII	181 %	Cr	0.11 mg/dl		
FDP	5.1 μ g/ml	T.Chol	220 mg/dl	尿検査	
		NH ₃	88 μ g/dl	比重	< 1.005
免疫グロブリン		BS	95 mg/dl	pH	8.0
IgA	63.7 mg/dl	血中ケトン	1,395 mol/L	蛋白	(-), 潜血(-), ケトン(-)
IgG	362.0 mg/dl			沈査	RBC 1/1-5HPF,
IgM	111.0 mg/dl			WBC	1/1-5HPF, 円柱(-)

(-1.7SD). 脈拍 155/分, 呼吸数 55/分, 体温 37.7°C, 血圧 100/50mmHg. 全身状態はやや不良で, 不活発, 意識清明, 栄養状態は不良であった. 浮腫は認めなかった. 眼球周囲は陥凹し, ツルゴール低下, 眼球結膜に黄染があり, 肺野呼吸音は清, 心雑音はなく, リズムは整であった. 腹部肝右 MCL 上 3cm 触知, 脾は触れない. 四肢の筋緊張低下があり (左右差なし), 両側 PTR は軽度亢進し, 麻痺はなく, 病的反射はない.

検査所見: 入院時の胸部・腹部単純 X 線検査で

はいずれも特に異常所見は認めず, 異常石灰化はみられなかった (図1).

入院時の血液検査所見を表1に示す.

軽度の炎症所見と AST, ALT, γ -GTP, T-BIL の上昇があり, 肝細胞障害, 胆汁鬱滞が疑われた. 血清電解質は, Na 130, K 2.3, Cl 88 (mEq/L) といずれも低値であり, 血液ガスでは中等度の代謝性アルカローシスを認めた.

肝障害について各種ウイルス抗体価の検索を行ったが, 原因ウイルスは確定できなかった. 腹部エコー

表2 入院後検査所見

血液検査	腹部エコー
(10月15日)	(10月16日) 肝内胆管の拡張なし、総胆管の閉塞なし、軽度肝腫大あり、胆嚢萎縮疑い、腎異常なし。
HA-IgM (EIA) (-)	
HBs-Ag (-)	
HBs-Ab (-)	
HCV抗体 (-)	
CMV (EIA) IgM (-)	(10月22日) 左軽度水腎症あり。
IgG (+)	
トキソプラズマ (FA) IgM 0.1	その他
IgG < 3	脳波；年齢相当、位相の左右差なし、突発波はみられず。
HSV (FA) IgM < 10	
IgG < 10	
EB.EADR IgG < 10	頭部MRI；特に異常なし。
EB.VCA-IgM < 10	
EB.VCA-IgG 10	眼科的検査；特に異常なし。
EB.EBNA < 10	

表3 入院後検査所見

内分泌検査	血清 Mg	2.6 mg/dl
ACTH 18.1 pg/ml	血清浸透圧	270-272 mOsm/L
コルチゾール 23.1 µg/dl	尿浸透圧 (随時尿)	175-501 mOsm/L
血漿アルドステロ 370 pg/ml		
(N 50-900 pg/ml)	母乳中電解質	
血漿レニン活性 100 ng/ml/h	Na 7.1	
(N 0.3-2.9 ng/ml/h)	K 12.4	
血漿レニン定量 12,000 pg/ml	Cl 12.6 (mEq/L)	
(臥位. N 9.8-31.3 pg/ml)	患児汗電解質	
血漿 PGE ₂ 170 pg/ml	Na 26	
(N < 8.4 pg/ml)	K 8.2	
	Cl 13 (mEq/L)	
TSH 3.99 µU/ml	その他	
fT ₃ 4.92 pg/dl	尿中 β ₂ MG 72 (µg/L)	
fT ₄ 1.50 ng/dl	NAG 2.7 (U/L)	
HANP 18 pg/ml	24 CCR 71.7 (ml/min/1.73m ²)	
(N < 40 pg/dl)	%TRP 98.7 (%)	
	FENa 0.14 (%)	
	尿中アミノ酸分析：異常なし	
	尿中有機酸分析：異常なし	

では肝・胆道系の明らかな形態異常は見られなかった (表2)。

成長障害、電解質異常に関しては内分泌疾患や代謝性疾患を疑い検査を行った。血漿レニン活性・定量ともに著明に上昇していた。低K血症、代謝性アルカローシスを認め血圧は正常、血清Mg値の低下はないことから、Bartter症候群と診断した。

甲状腺機能・副腎機能は正常であった。

腭嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) による偽性 Bartter 症候群の報告があり、患児の汗の電解質を調べたが正常範囲内であった。また母乳中 (成乳) の電解質濃度についても検討したが、正常範囲内であっ

た。

腎機能に明らかな異常は認めず、尿アミノ酸、有機酸分析とも異常はなかった (表3)。

入院後の経過を図2に示す。入院当初、嘔吐による低張性脱水と考え補液による電解質補正を試みたが血清Na、K、Cl低値は継続した。尿中Na、K、Cl濃度は増加しており、尿中への電解質喪失が原因と考えられた。また、尿中Ca/Cr比は増加していた。

血漿レニンは著明に高値で、その後の血漿アルドステロン値の上昇、血圧正常、血清Mg値正常、高Ca尿症を認めたことから、Bartter症候群と診断し、治療を開始した。

(入院後日数)	1	10	20	30	40	60	80	100	120
治療									
カプトリル								(1 mg/kg/day)	
Lアスパラギン酸カリウム								(0.3 mEq/kg/day)	
塩化カリウム								(5.4 mEq/kg/day)	
BP (mmHg)	100/50				110/60	106/64	106/60	92/70	100/60
血清Na (mEq/L)	130	134	133	134	136	132	139	133	133
血清K (mEq/L)	2.3	2.4	2.5	2.6	3	2.9	3.7	3.1	3.7
血清Cl (mEq/L)	88	84	83	87	91	88	95	89	86
血ガスHCO ₃ ⁻ (mmol/L)	31.8	26.4	25.2	24.3	21.3	25.9	21.7	26.6	17.1
血漿レニン活性 (ng/ml/h)			100	110		160			
血漿レニン定量 (pg/ml)	2800	12000	7300	11000	4700		>400		
血漿アルドステロン (ng/dl)	21	37	80	200	130		34		
尿 Ca/Cr	0.46	0.60	0.69	0.95	0.28	0.42	1.21		
尿 Na (mEq/L)	91	39	52	101	68	30	24	47	
尿 K (mEq/L)	63	48	34	35	47	42.4	44.1	72.2	
尿 Cl (mEq/L)	43.2	28.8	41.9	66	36.3	55	49	89	

図2 入院後の治療経過と検査結果の推移

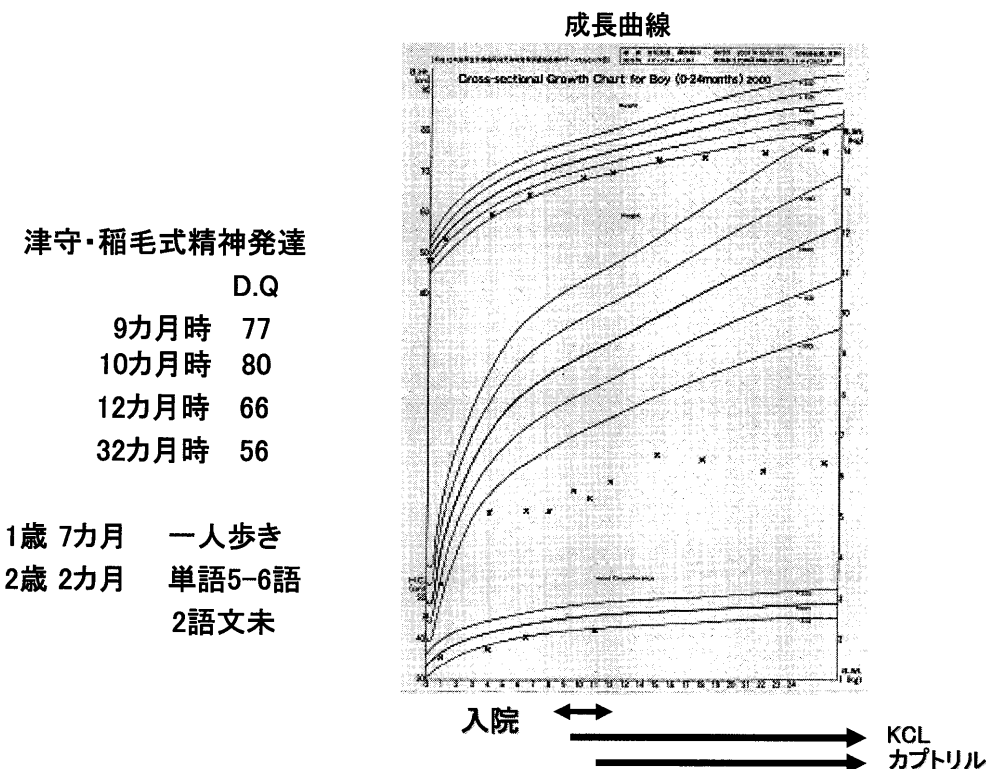


図3 入院前後での発育と発達の経過

入院 14 日目より塩化カリウム (KCL) 内服を試みたが、患児の発熱などで一時中止となり、25 日目より再開し、漸次増量した。また 63 日目から ACE

阻害剤のカプトリル内服を併用した。血清 Na, Cl 値、および代謝性アルカローシスは改善傾向であったが、血清 K は低値が継続したため、71 日目よりア

表4 本邦における Bartter 症候群の診断基準⁸⁾

1. 血漿レニン活性の増加
2. 血漿アルドステロン値の増加
3. 低 K 血症
4. 代謝性アルカローシス
5. 正常ないし低い血圧
6. アンジオテンシン II に対する昇圧反応の低下
7. 神経性食思不振症, 慢性の下痢, 嘔吐や下痢, 利尿剤の長期投与がない
8. 腎生検で傍糸球体の過形成を証明することが望ましい (小児では不要)

スパラギン酸 K の内服も併用した。

図3に入院後の成長発達を示した。

KCL 内服, カプトリル内服開始とともに一時的に体重増加に改善傾向がみられたが, インフルエンザに罹患し, その後RSウイルスによる細気管支炎に罹患し, 退院後の体重増加は不良である。

身長は徐々にではあるが増加傾向にあり, 2歳2ヵ月時点で身長74.5cm (-3.57SD), 体重6.28kg (-5.2SD) である。また症状として1歳9ヵ月頃から多飲が目立ってきている。

発達に関しては津守・稲毛式による発達指数は入院当初, 社会面・言語理解面はほぼ良好で, 運動面・食事面での遅れが目立った。1歳7ヵ月で一人歩き可, 2歳2ヵ月で単語が5~6語あるが2語文はない。年齢増加とともに発達指数は低下傾向で, 2歳8ヵ月時点では食事・排泄・生活習慣・理解・言語面での遅れが目立っている。

遺伝子検査では, CL チャネル K_b (CLCNKB) 責任遺伝子 exon 16 の TGG が TGA に変化しており, stop codon が認められた (北海道大学医学部小児科田島敏広先生により解析)。このことより Bartter 症候群の III 型と診断した。

なお本患児の症例報告と遺伝子解析を行うにあたっては, 患児の保護者にその意義について説明を行い, 承諾を得た。

考 察

Bartter 症候群は, 1962年 Bartter らによって報告された先天性尿細管機能異常症¹⁾で低 K 血症, 代謝性アルカローシス, レニン-アルドステロン系の亢進があるにもかかわらず, 浮腫や高血圧のないことを特徴とする病態である。常染色体劣性遺伝でヘンレ上行脚での Cl⁻ 再吸収障害が一義的原因と考えられている。病因としてアンジオテンシン II に対する血管の反応性の低下や, PG 産生過剰が一義的原因と考えられたこともあったが, 現在ではいずれも二

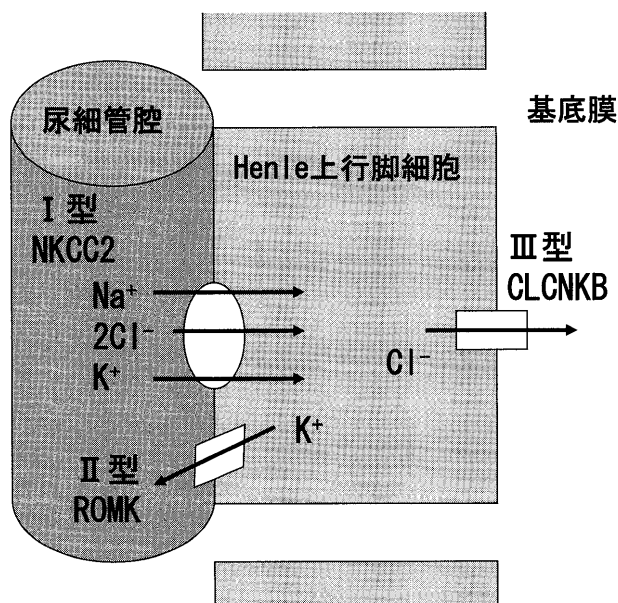


図4 Bartter 症候群の病型と遺伝子異常⁷⁾

I 型では NKCC2, II 型では ROMK, III 型では CLCNKB の遺伝子異常が原因とされる。

次的変化と考えられている。

正確な発生頻度は不明であるが, 発生には分布特異性があり, クェートでは出生10万人に対して1.7人と報告されている。

表4に厚生省による本邦における Bartter 症候群の診断基準を示す。本患児では1~5, 7の項目が認められた。慢性の嘔吐・下痢はなく, 利尿剤や下剤使用歴がないこと, 汗の電解質も正常範囲であったことから偽性 Bartter 症候群は否定した²⁾。

図4に Bartter 症候群の病型模式図を示す。Bartter 症候群は Henle 上行脚にある Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2), ATP 感受性 K チャネル (ROMK), CLCNKB といった3ヵ所のイオンチャネルに問題があり, NKCC2, ROMK, CLCNKB それぞれの遺伝子異常により I 型, II 型, III 型の病型に分けられている^{3)~5)}。

病型による症状の特徴を表5に示す。Henle 上行脚での Na, Cl 再吸収障害により遠位尿細管での尿濃縮力低下が起こり, その発症時期により羊水過多, 多飲多尿を生じ, 低 K 血症を引き起こす。また Ca 再吸収低下による高 Ca 尿症を伴うことが多いが, 高 Ca 尿症を伴わない場合には Gitelman 症候群との鑑別が必要となる^{6)~8)}。

本患児の場合は特徴的症狀がそろっており, 羊水過多はなかったこと, また血清 K 値から Bartter

表5 Bartter 症候群の病型とその病因遺伝子, 臨床症状の特徴⁷⁾⁸⁾

病型 病因遺伝子	I 型 NKCC2	II 型 ROMK	III 型 CLCNKB	自験例 (III 型) CLCNKB
発症 症状	新生児・乳児	新生児・乳児	乳児から成人	乳児
羊水過多	+	+	-	-
多飲多尿	+	+	+	-
成長障害	+	+	+	+
低 K 血症	+	+	+	+
血清 K (mEq/L)	2.2±0.24	3.3±0.08	2.4±0.12	2.3
高 Ca 尿症	+	+	+(65%)	+
低 Ca 尿症	-	-	稀に+	-
低 Mg 血症	-	-	稀に+	-

症候群の III 型あるいは I 型が疑われた。本患児では CLCNKB 責任遺伝子に異常があり, Bartter 症候群の III 型であることが判明した。exon 16 の TGG が TGA (stop codon) に変異 (ヘテロ) していた。他側が欠損しているのか, 変異部位がコンパウンドヘテロによるものかは不明である。

Bartter 症候群の治療は今のところ対症療法であり, K を中心とした血清電解質の補正であり, 長期的には正常な成長と腎機能の保持が目標となる。K 製剤 (KCL), 抗アルドステロン薬 (アルダクトン A[®]), アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬), PG 合成阻害薬 (インダシン[®]) 投与などが試みられているが, 慢性の低 K 血症の是正は困難といわれている。患児では K 製剤, ACE 阻害薬投与で, 血清 K 値は改善傾向にあるものの成長障害は継続している。

体重増加不良については感染症罹患, K 製剤による嘔気・嘔吐の影響も無視できないが, 低身長も認められており, 低 K 血症による IGF-1 分泌低下の報告もあることから今後成長ホルモンの検索が必要と考えられる⁹⁾。

また発達遅延に関してはこれまでの低栄養が関与していると考えられるが, 近年感音性難聴を伴う Bartter 症候群の亜型が報告されており¹⁰⁾, 患児でも精査の必要があると考えている。予後に関与する腎障害に関しては, 腎の未熟性や高 Ca 尿症による腎石灰化, 低 K 血症性腎症, 使用薬物による副作用が影響しているとされる。I 型・II 型では腎石灰化を来し腎不全を生じやすく, III 型は腎石灰化を生じないとされるが, 低 K 血症性腎症の予防が必要となる。低 K 血症に対して PG 合成阻害薬投与が有効であったとする報告もあり, 低 K 血症による病態悪化を食い止める意味で, 今後患児でも併用薬として試

みる可能性がある。その一方 ACE 阻害薬や PG 合成阻害薬による腎障害も指摘されており, 使用には注意が必要と考えている。

Bartter 症候群は近年解明が進み, Henle 上行脚の尿細管のイオンチャネルの異常が病因であり, 遺伝子解析により病因遺伝子が解明されたが, その一方正確な頻度はいまだ不明であり, 亜型とされる症例もまだ報告されていること, アルドステロン値の正常例もあり, 低 K 血症の病態生理が完全に理解されたとはまだ言えず, また腎不全の予防を含めた治療課題も多く, 今後の症例の集積と遺伝子解析の結果を考慮した診断基準の作成が必要とされるなど依然課題の多い疾患である。

結 語

著明な成長障害と血清電解質異常にて発見された Bartter 症候群の 1 例を経験した。低 K 血症と代謝性アルカローシスがあり, 血漿レニン高値, 血漿アルドステロン高値を認め, 血圧は正常であった。血清 Mg 値正常, 高 Ca 尿症があることから, Gittelmann 症候群を否定し, Bartter 症候群と診断した。成長障害の児をみた場合, 本疾患も考慮する必要があると考えられた。

血清電解質の補正により身体発育に一時改善傾向が認められたが, 食思不振の継続や K 製剤による嘔気・嘔吐が問題として残っており, 現在も著明な成長障害は継続している。Bartter 症候群の治療に関しては血清電解質の補正, 特に低 K 血症の是正, 腎症の予防, 成長・発達障害の改善など課題が多く, 今後は腎機能に注意して経過観察を行う必要がある。

謝 辞

遺伝子解析を行って下さった北海道大学医学部小児科田島敏広先生に深謝いたします。

なおこの論文の主旨は、第 521 回日本小児科学会東京都地方会（2004 年 6 月）で発表した。

文 献

- 1) **Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr et al:** Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* **33**: 811-828, 1962
- 2) **金子一成:** 腎・泌尿器 pseudo-Bartter 症候群. *小児診療* **64** (増刊): 303, 2001
- 3) **Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA et al:** Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* **17**: 171-178, 1997
- 4) **Simon DB, Karet FE, Hamdan JM et al:** Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl co-transporter NKCC2. *Nat Genet* **13**: 183-188, 1996
- 5) **Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J et al:** Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* **14**: 152-156, 1996
- 6) **柴垣有吾, 藤田敏郎:** Bartter 症候群と Gittelman 症候群. *医のあゆみ* (別冊): 275-279, 1997
- 7) **関上 勇:** Bartter 症候群, Gitelman 症候群. *小児内科* **33** (増刊): 198-199, 2001
- 8) **五十嵐隆:** Bartter 症候群・Gitelman 症候群. *臨床医* **27** (増刊): 1469-1471, 2001
- 9) **Itami N, Satake N, Yoshida M et al:** Bartter's syndrome and growth hormone replacement. *Lancet* **340** (8832): 1406-1407, 1992
- 10) **Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ et al:** Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* **29**: 310-314, 2001