

著明な腎石灰化を合併した偽 Bartter 症候群の 1 例

山本 駿一^{*1} 家里 憲二 長谷川 茂 塚原 常道
近藤洋一郎^{*2} 吉田 弘道^{*3} 寺野 隆^{*4}

A case of pseudo-Bartter's syndrome with marked nephrocalcinosis

Shunichi YAMAMOTO^{*1}, Kenji IESATO, Shigeru HASEGAWA, Tsunemichi TSUKAHARA,
Yoichiro KONDO^{*2}, Hiromichi YOSHIDA^{*3}, and Takashi TERANO^{*4}

^{*1}Department of Nephrology, ^{*2}Department of Pathology, Chiba Social Insurance Hospital,
^{*3}Department of Internal Medicine, Sanai Memorial Hospital, ^{*4}Department of Internal Medicine,
Chiba City Hospital, Chiba, Japan

A 38-year-old woman was admitted to our hospital on October 21, 1996 for evaluation of thirst, bilateral backache and a feeling of abdominal fullness. She had hypokalemia, normotension, hyperreninemia, hyperaldosteronism and hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus on renal biopsy. Ultrasonography, intravenous pyelography and computed tomography showed marked bilateral renal calcification. Considering her history of persistent soft stool caused by chronic laxative abuse for 15 to 16 years and past diuretic abuse for several years since 1986, we diagnosed her as pseudo-Bartter's syndrome with nephrocalcinosis. The value of urinary Ca excretion was in the normal range, and acidification disturbance in NH_4Cl loading test was revealed. In addition, she had taken analgesics for 2 to 3 years and interstitial nephritis on renal biopsy was seen.

It is thus suggested that the cause of nephrocalcinosis in this case was the reduction of Ca solubility in the tubular cavity induced by incomplete renal tubular acidosis associated with analgesic nephropathy or interstitial nephritis caused by hypokalemia.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 597-602.

Key words : pseudo-Bartter's syndrome, nephrocalcinosis, laxative and diuretic abuse, interstitial nephritis, incomplete distal tubular acidosis

はじめに

Bartter 症候群は周知のように、低 K 血症、代謝性アルカローシス、正常血圧、高レニン高アルドステロン血症、傍糸球体装置の過形成、アンジオテンシン II に対する昇圧反応の低下などを示す症候群で、Bartter ら¹⁾により最初に記載された。その後、利尿薬や下剤の長期連用、慢性の嘔吐・下痢、神経性食欲不振症などでも Bartter 症候群類似の病態がみられることが判明し、偽 Bartter 症候群(pseudo-Bartter's syndrome)²⁾と呼ばれている。

筆者らは最近、下剤を長期連用中で、過去に利尿薬の服用歴がある偽 Bartter 症候群に両腎髓質の著明な石灰化を合併した 1 例を経験したので、本症と腎石灰化の因果関係について若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：38 歳，女性

主 訴：口渇，両側背部鈍痛，腹部膨満感

家族歴：父 脳梗塞，糖尿病，母 糖尿病

^{*1} 千葉社会保険病院腎臓内科，^{*2} 同 病理，^{*3} 三愛記念病院内科，^{*4} 千葉市立病院内科

(平成 12 年 8 月 3 日受理)

既往歴：14歳急性腎炎(当時、腎石灰化は指摘されていない。), 33歳頃健診で腎結石を指摘されたことがある(石の大きさ, 形, 腎内での存在部位などは不明)。37歳時耐糖能異常(IGT)を指摘される。

現病歴：従来, 脱力, 痙攣発作, 嘔吐, 体重減少, 食欲不振などではなく, 血清電解質異常を指摘されたこともなかったが, 1994年頃から口渇を自覚していた。1996年4月頃から両側背部鈍痛(特に体動時), 腹部膨満感が出現。同年6月初旬近医を受診, 腹部超音波検査で腎石灰化を指摘された。同年6月24日千葉市立病院を紹介され入院。低K血症, アルカローシス, 高レニン高アルドステロン血症などがみられたことから, Bartter 症候群が疑われた。7月1日(退院)よりK製剤を処方されたが8月下旬自己判断で内服を中止した。

同年9月26日腎精査を希望して千葉社会保険病院腎臓内科を受診, 10月21日入院となった。

入院時現症：身長152.8 cm, 体重45.8 kg, 脈拍92/分, 整, 血圧100/74 mmHg, 貧血・黄疸なし, 心音純, 皮膚乾燥なし, 胸部・腹部に異常所見なし, 浮腫なし

入院時検査成績(Table 1, Table 2): 末梢血では血液濃縮(Hb 16.6 g/dl, Ht 46.6 %, RBC $520 \times 10^4/\mu l$, WBC $10,000/\mu l$)がみられた。白血球分画には著変なく, 血小板

数は正常であった。血液生化学検査では肝機能に異常はなかったが, 電解質に著明な低Cl血症(91 mEq/l)と低K血症(2.39 mEq/l)がみられた。Naは正常下限(135 mEq/l), UAは軽度高値(7.0 mg/dl), Ca, Mg, P, BUN, Crは正常範囲であった。空腹時血糖は軽度上昇(135 mg/dl)がみられた。内分泌検査では高レニン(20.1 ng/ml/hr)高アルドステロン(224 pg/ml)血症がみられた。c-PTHは正常範囲, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は24.8 pg/ml(正常範囲27.5~68.7 pg/ml)で低値であった。血液ガス分析ではpH 7.433でアルカローシスにはなっていなかった。免疫検査ではIgGが1,820 mg/dlと正常域を越えていたがIgA, IgM, C_3 , C_4 , CH50, ANA, aDNA-abは正常範囲内にあり, aSS-A/RO, aSS-B/LAも陰性であった。尿検査では蛋白・糖陰性, 潜血陽性, 沈渣赤血球5~9/hpf, 白血球5~9/hpf, 円柱陰性であった。NAGは高値を示していた(14.7 U/l)が, $\beta_2\text{MG}$ は正常であった。尿中クエン酸は20 mg/l以下と減少していた。尿量は24時間蓄尿で1,600 mlであった。尿生化学検査ではNaとClの排泄量(Na 54.6 mEq/day, Cl 50.4 mEq/day)が摂取量(食塩7 g すなわち120 mEq/day)に比し著しく減少していた。Ca排泄量は正常範囲内(88.2 mg/day)で, 尿中Ca/Cr比も0.19と正常範囲であった。腎機能検査ではCcrの中等度低下(55.9 ml/

Table 1. Laboratory findings on admission(1)

CBC		Blood chemistry(2)		Arterial blood gas	
Hb	16.6 g/dl	ZTT	0.4 k/u	pH	7.433
Ht	46.6 %	GOT	16 IU/ml	pCO ₂	36.8 mmHg
RBC	$52 \times 10^4/\mu l$	GPT	16 IU/ml	pO ₂	94.0 mmHg
WBC	$10,000/\mu l$	LDH	314 IU/ml	HCO ₃	24.2 mmol/l
Neut	72.0 %	Al-P	123 IU/ml	BE	0.8 mmol/l
Ly	20.3 %	γ GTP	26 IU/ml	SaO ₂	97.3 %
Mo	5.9 %	Na	135 mEq/l	Immunology	
Eo	1.3 %	Cl	91 mEq/l	IgG	1,820 mg/dl
Ba	0.5 %	K	2.39 mEq/l	IgA	218 mg/dl
Plt	$28.5 \times 10^4/\mu l$	Ca	10.2 mg/dl	IgM	194 mg/dl
Blood chemistry(1)		Mg	2.2 mg/dl	C_3	92 mg/dl
TP	7.9 g/dl	P	3.4 mg/dl	C_4	34.6 mg/dl
Alb	5.2 g/dl	UA	7.0 mg/dl	CH 50	50.0 U/ml
Gl α 1	0.2 g/dl	BUN	12 mg/dl	ANA	(-)
α 2	0.7 g/dl	Cr	0.7 mg/dl	aDNA-Ab	1.9 U/ml
β	0.6 g/dl	FBS	135 mg/dl	aSS-A/RO	(-)
γ	1.3 g/dl	Endocrinology		aSS-B/LA	(-)
A/G	1.95	Plasma renin activity			
TC	198 mg/dl	(PRA)	20.1 ng/ml/hr		
TG	126 mg/dl	Plasma aldosterone			
		(PAC)	224 pg/ml		
		c-PTH	<0.6 ng/ml		
		$1,25(\text{OH})_2\text{D}$	24.8 pg/ml		

Table 2. Laboratory findings on admission (2)

Serology		Urine chemistry		NH ₄ Cl loading test		
CRP	<0.3 mg/dl	Na	54.6 mEq/day	before	Urine pH	7.5
RF	<20 IU/ml	Cl	50.4 mEq/day			
ESR	18 mm/hr	K	23.1 mEq/day	after	1 hr	7.5
TPHA	(-)	Ca	88.2 mg/day		2 hr	7.5
HBs-Ag	(-)	P	390.6 mg/day		3 hr	7.0
HCV-Ab	(-)	UA	294 mg/day		4 hr	7.0
Urinalysis		UN	4,536 mg/day		5 hr	7.5
Protein	(-)	Cr	525 mg/day		6 hr	7.5
Sugar	(-)	Ca/Cr	0.19			
O. B.	(++)	Renal function				
Sediment		Ccr	55.9 ml/min			
RBC	5~9/hpf	Fishberg test				
WBC	5~9/hpf	1.009 (270 mOsm/kg · H ₂ O)				
Cast	(-)	1.010 (286 mOsm/kg · H ₂ O)				
NAG	14.7 U/l	1.010 (282 mOsm/kg · H ₂ O)				
β_2 MG	83 μ g/l					
Citric acid	<20 mg/l					
Urine volume	1.6 l/day					



Fig. 1. Ultrasonogram showing echogenic, calcified renal pyramids



Fig. 2. Intravenous pyelogram showing diffuse renal medullar calcification

min)と尿濃縮力の著しい低下(Fishberg testで尿比重最大1.010, 尿滲透圧最大286 mOsm/kg · H₂O)がみられた。塩化アンモニウム負荷試験では負荷後も尿pHが7.0以下には下らず, 尿の酸性化障害が認められた。

画像診断: 腹部超音波検査(Fig. 1), 経静脈腎盂造影(Fig. 2), 腹部CT(Fig. 3)で両腎髓質に一致してびまん性に著明な石灰化像が認められた。

腎生検: 光顕標本にはPAS染色で12個の糸球体が含まれており, うち4個は完全硝子化していた。残りの8個にはメサンギウムや係蹄壁には著変がなかったが, 3個に傍糸球体装置(JGA)の過形成(Fig. 4a)が見られた。間質は

巣状に強い円形細胞浸潤と軽い線維化(Fig. 4b)をみた。蛍光抗体法と電顕では糸球体や尿細管に著変をみなかった。

入院後経過: 入院当初は低K血症, 正常血圧, 高レニン高アルドステロン血症, JGA過形成などから, 腎石灰化を伴ったBartter症候群と考えていた。しかし, 入院後の詳細な病歴聴取から, 本例は便秘のため1981年頃から緩下剤ビスコジル1日2~3錠(10~15 mg)の服用を続けており, 常に軟便で排便回数も1日2回と多いことが判明した。さらに, 1986年頃から顔面や下肢の浮腫のため利尿薬フロセミド1日20~40 mgを約3年間にわたって服



Fig. 3. Computed tomogram showing calcification of renal medulla

用していたこともわかった(本人によれば、その後は服用頻度を減らし、1992 年以降は全く服用していないという)。また、自覚的には軽い口渇があったうえ、血液濃縮所見(Hb, Ht, RBC, WBC の上昇)がみられるなど脱水症状があることも確認された。これらのことから、本例は上記薬剤の連用による持続的な体液量の減少をきたして二次的にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進が生じ、Bartter 症候群類似の症候を呈した偽 Bartter 症候群であることが判明した。

このため、病状を詳しく説明して下剤の連用を止めるように、また利尿薬は今後も服用しないよう指導し 1996 年 10 月 26 日(退院)以降外来治療に切り替えた。同年 10 月 29 日からアスパラギン酸 K 600 mg(K 20 mEq 含有)/日とスピロノラクトン 25 mg/日の内服を開始。同年 12 月 13 日には血清 Na(以下、s-Na)135 mEq/l、血清 Cl(以下、s-Cl)95 mEq/l、血清 K(以下、s-K)3.29 mEq/l と改善傾向をみた。1997 年 1 月 13 日からは更なる改善を期待してインドメタシン 25 mg/日を追加。同年 2 月 21 日には s-Na 136 mEq/l、s-Cl 98 mEq/l、s-K 2.92 mEq/l で s-K はまた低下していた。そこで同年 3 月 10 日からはアスパラギン酸 Ca 600 mg/日、スピロノラクトン 50 mg/日、インドメタシン 50 mg/日とした。しかし、同年 9 月 12 日には s-Na 131 mEq/l、s-Cl 91 mEq、s-K 3.19 mEq/l と s-K はいくらか改善されていたが s-Na と s-Cl はむしろ悪化していた。同年 8 月 22 日に 2 回目の腹部超音波検査を施行したが 1996 年 10 月 21 日のときと同様に両腎髓質に著明な石灰化が認められた。経過中、軽度の口渇、両側背部鈍痛、腹部膨満感などの自覚症状に変わりなかった。外来では血漿レニン活性、血漿アルドステロンの測定は行わなかった。なお、患者は 1997 年 10 月 3 日以降受診しな

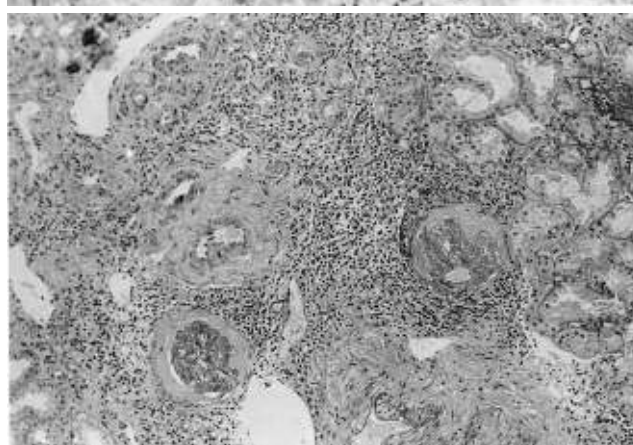
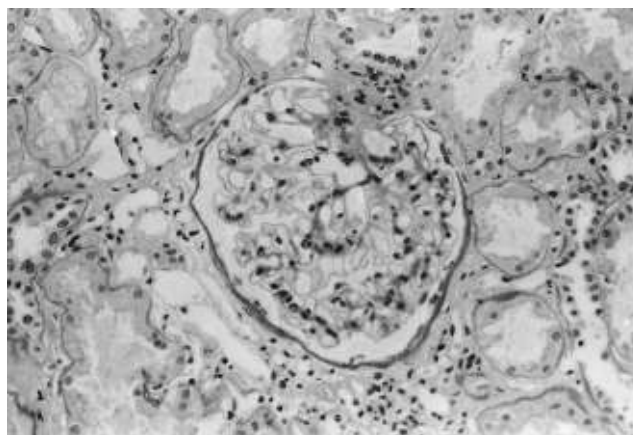


Fig. 4. Light microscopy of renal biopsy

a : Mild hyperplasia of JGA is seen. (PAS stain, $\times 165$)

b : Marked interstitial cell infiltration, mild fibrosis and glomerular obsolescence are seen. (PAS stain, $\times 82.5$)

くなった。

経過中は再三にわたり下剤の服用を止めるように注意したが、習慣性になっていて止められず服用を続けていた模様である(家族の証言による)。また、家族からの聞き取りから、頭痛のため韓国の鎮痛薬“ケボリン”(1錠中アセトアミノフェン 300 mg、イソプロピルアンチピリン 150 mg、無水カフェイン 50 mg 含有)を 1994 年頃から服用していたことも判明した。

考 察

本例は上記諸検査結果と下剤および利尿薬の服用歴から偽 Bartter 症候群と診断することができたが、尿中 Na と Cl の排泄量をみると摂取量の 1/2 以下であった。このことは、下剤連用による軟便や頻回便のため Na と Cl の吸収障害があることを示しており(浮腫や高血圧がないため腎による排泄障害はないと考えられる)、現時点では利尿

薬よりも下剤のほうが本症の進展に深くかかわっていると推定できる^{3,4)}。

著明な腎石灰化を伴う偽 Bartter 症候群はこれまでも報告例があるが⁵⁾、本例は稀な 1 例と思われる。そこで、本例にみられた腎石灰化形成にかかわっている因子について若干考察を加えてみたい。まず、c-PTH は正常範囲であったため副甲状腺機能亢進症は否定され、また血中 1,25(OH)₂D は低下していたが臨床的にくる病、骨軟化症なども否定的であることから、腎石灰化を起こす可能性のある他の Ca 代謝異常があるとは考えられなかった。したがって、この腎石灰化には偽 Bartter 症候群が関係している可能性が高かった。この件に関して偽 Bartter 症候群は報告例が稀なため腎石灰化を伴った Bartter 症候群での報告例をみると、尿中 Ca 排泄量の増加が腎石灰化の原因であるとするものが多い⁶⁻¹³⁾。この Ca 排泄増加は腎での PGE₂ 産生増加⁷⁻¹⁰⁾、近位尿細管およびヘンレー係蹄での Na 再吸収障害^{11,12)}、集合管での K 輸送障害¹³⁾などに起因すると推定されている。しかし Garel ら¹⁴⁾は腎石灰化はあっても必ずしも尿中 Ca 排泄量は増加していないとし、Levine ら¹⁵⁾のデータを引用して、Cl 欠乏とアルカローシスが腎石灰化発生因子ではないかと述べている。

以上の諸報告に照らして本例について考察すると、本例では尿中 Ca 排泄量は正常範囲内にあったので Ca 排泄増加による腎石灰化機序は考え難い。ただし、尿中 Na と Cl の排泄量が著しく減少していたことから、尿細管への相対的 Ca 負荷増加も考慮されるが、尿中 Ca/Cr 比は正常範囲(0.21 以下)であったため、単位ネフロン当たりの Ca 負荷量は増加していないと考えられ、Na・Cl 排泄減少の腎石灰化へのかかわりも否定的である。

また、低 Cl 血症と尿中 Cl 排泄減少を勘案すれば Garel ら¹⁴⁾の示唆した Cl 欠乏による腎石灰化も想定されるが、Levine ら¹⁵⁾は Cl 欠乏に P 排泄量の増加を伴うことが腎石灰化の要因であるとしている。本例では尿中 P 排泄量は正常値以下であったため、この石灰化機序も肯定し難い。

一方、本例は塩化アンモニウム負荷試験で尿の酸性化障害を認め、尿中クエン酸の減少がみられていたことから、不全型遠位尿細管性アシドーシス(incomplete distal RTA)があって尿細管腔内での Ca 溶解度低下を起こし、腎石灰化を招いた可能性が考えられる。このことに関連して、腎生検での間質病変について考察したい。ここでみられた間質の軽い線維化を伴う強い細胞浸潤は間質性腎炎の所見と思われる。本例の場合、このような病変を起こしうる原因としてはアセトアミノフェンなど消炎鎮痛薬の連用¹⁶⁾、ま

たは低 K 血症¹⁷⁾が考えられる。一方、この間質病変は上述の潜在性遠位尿細管性アシドーシスの発症に深くかかわっていると思われる。以上の思考過程を辿れば、消炎鎮痛薬連用または低 K 血症が尿細管間質病変を引き起こし、最終的に腎石灰化に繋がったと言える。この際、潜在性遠位尿細管性アシドーシスの原因を消炎鎮痛薬に求めるならば、本例は偽 Bartter 症候群と鎮痛剤性腎症(analgesic nephropathy)の合併ということになり、低 K 血症に求めるならば、偽 Bartter 症候群で一元的に考えることができる。本例がそのどちらに属するかは不明と言わざるを得ないが、両因子が相加的または相乗的に作用して著明な腎石灰化がもたらされたという解釈も可能と思われる。

なお、慢性間質性腎炎と遠位尿細管性アシドーシスがあって腎石灰化を合併してくる疾病として Sjögren 症候群がよく知られているが、本例は軽度の口渇を訴えてはいたものの唾液分泌減少の徴候はなく、また、ANA、aSS-A/RO、aSS-B/LA など陰性であったことから否定的である。

おわりに

1) 著明な両腎髓質石灰化を伴う偽 Bartter 症候群の 1 例を経験した。

2) 本例は尿中 Ca 排泄量は正常範囲であったが、塩化アンモニウム負荷試験で尿の酸性化障害を認めたことから、不全型遠位尿細管性アシドーシスがあって尿細管腔内での Ca 溶解度の低下を起こし、腎石灰化が生じたものと思われた。

3) 腎生検にて遠位尿細管性アシドーシスの発症にかかわっていると推定される間質性腎炎の所見が得られた。この原因としては消炎鎮痛薬の連用または低 K 血症が考えられた。

本論文の要旨は第 27 回日本腎臓学会東部学術大会(1997 年 11 月、東京)において発表した。

文 献

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis : a new syndrome. Am J Med 1962 ; 38 : 811-28.
2. Meurer KA, Kauffman W, Steiner B, Schurholz J, Streicher E, Nieth H, Durr F, Held H, Allner R. Zur Differential Diagnose des Bartter-Syndroms. Med Welt 1968 ; 52 :

- 2886-93.
3. Fleischer N, Brown H, Graham DY, Delena S. Chronic laxative induced hyperaldosteronism and hypokalemia simulating Bartter's syndrome. *Ann Intern Med* 1969 ; 70 : 791-8.
 4. Robb JD, Delargy MA, Nolan M, Tomkin GH. Hypokalaemia : Bartter's syndrome or pseudo-Bartter's syndrome? *J Royal Soc Med* 1984 ; 77 : 384-6.
 5. 大沢 弘, 山辺英彰, 井沼 洋, 貝塚満明, 田村尚幸, 角田 悟, 藤田佳子, 白戸研一, 奥村 謙. Nephrocarcinosis を伴った偽性 Bartter 症候群の 1 例. *日腎会誌* 1997 ; 39 : 73.
 6. Matsumoto J, Kim Han B, de Revetto CR, Welch TR. Hypercalcemic Bartter syndrome : resolution of nephrocarcinosis with indomethacin. *Am J Roentgenology* 1989 ; 152 : 1251-3.
 7. de Rovetto CR, Welch TR, Hug G, Clark KE, Bergstrom W. Hypercalcemia with Bartter syndrome : evidence for an abnormality of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 1989 ; 115 : 397-404.
 8. Leonhardt A, Timmermanns G, Roth B, Seyberth HW. Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 546-54.
 9. Ohlsson A, Sieck U, Cumming W, Akhter M, Serenius F. A variant of Bartter's syndrome—Bartter's syndrome associated with hydroamnios, prematurity, hypercalciuria and nephrocarcinosis—. *Acta Poediatr Scand* 1984 ; 73 : 868-74.
 10. Sacco M, Dell'olio L, Scanderbeg AC. Sindrome di Bartter, presentazione di un caso clinico con nefrocalcinosi. *Minerva Pediatr* 1996 ; 48 : 155-8.
 11. Fanconi A, Schchenmann G, Nussli R, Prader A. Chronic hypokalaemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism (Bartter's syndrome), and hypercalciuria. Report of two cases with emphasis on natural history and on catch-up growth during treatment. *Helvetica Paediatrica Acta* 1971 ; 26 : 144-63.
 12. 広瀬 哲, 小沢 尚, 中谷矩章, 五島雄一郎, 藤田敏郎. 著明な両側腎石灰沈着を伴った II 型 Bartter 症候群の 1 例. *日内会誌* 1989 ; 79 : 106-7.
 13. Wang CW, Simpson IJ. Hypokalemia with nephrocarcinosis : a variant of Bartter's syndrome. *Aust NZ J Med* 1989 ; 19 : 58-60.
 14. Garel L, Filiatrault D, Robitaille P. Nephrocarcinosis in Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1988 ; 2 : 315-7.
 15. Levine DZ, Roy D, Tolnai G, Nash L, Shah BG. Chloride depletion and nephrocarcinosis. *Am J Physiol* 1974 ; 227 : 878-83.
 16. DeBroe ME, Eleseviens MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 446-52.
 17. 前川勝英, 藤本 隆, 椎木英夫, 金内雅夫, 藤井謙裕, 土肥和紘, 村田顕也, 高柳哲也. 慢性間質性腎炎による慢性腎不全を呈した Bartter 症候群の 1 例. *日腎会誌* 1998 ; 40 : 309-14.