

高血圧を伴った先天性腎性尿崩症の1例

南 順一 温 璟 稲田英毅 小野英彦
石光俊彦 松岡博昭

A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus accompanied by hypertension

Junichi MINAMI, Kei ON, Hideki INADA, Hidehiko ONO, Toshihiko ISHIMITSU, and Hiroaki MATSUOKA

Department of Medicine, Division of Hypertension and Cardiorenal Disease,
Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan

Congenital nephrogenic diabetes insipidus is a rare disorder in which the kidney is insensitive to the antidiuretic hormone, vasopressin. In most cases, a mutation in the vasopressin type 2 (V_2) receptor gene is the genetic cause of the disease. So far, few cases of congenital nephrogenic diabetes insipidus with hypertension have been reported.

We report one male case of congenital nephrogenic diabetes insipidus accompanied by hypertension. The patient was a 24-year-old man who had suffered from polyuria and polydipsia since infancy and had been found to have hypertension at about 16 years. He was admitted to hospital in May 2000 for investigation of polyuria and hypertension with a high plasma level of renin activity of 10.4 ng/ml/hr. On physical examination, the blood pressure was 150/90 mmHg and the daily urinary output was 18.5 l. There was no change in urine volume and urine osmolality after an intramuscular injection of vasopressin and water deprivation. The blood pressure and plasma renin activity were increased from 127/73 mmHg to 146/87 mmHg and from 4.9 ng/ml/hr to 6.1 ng/ml/hr, respectively, by a 4-hour dehydration test. He was found to have a C-to-T transition at nucleotide position 675 by sequencing analysis of the V_2 receptor gene. After administration of hydrochlorothiazide, both the blood pressure and urine volume were reduced.

Consequently, it was suggested that activation of the renin-angiotensin system by dehydration, at least in part, contributed to high blood pressure in this case.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 35-38.

Key words : diabetes insipidus, hypertension, V_2 receptor gene

はじめに

先天性腎性尿崩症は、腎尿細管でのバソプレッシン情報伝達系の異常が原因であると考えられており、近年、バソプレッシン V_2 受容体遺伝子¹⁾、あるいは水チャネル遺伝子²⁾がクローニングされ、その遺伝子変異により腎性尿崩症を発症することが明らかにされている^{3,4)}。

これまでに、腎性尿崩症と高血圧の合併例はほとんど報告されていない。今回われわれは、高血圧を合併し、バソプレッシン V_2 受容体遺伝子解析により診断を確定した先

天性腎性尿崩症の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 24歳, 男性

主 訴 : 口渇感, 多尿

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 家族および血縁関係のある近親者に多尿などの症状を訴えるものは見当たらない。両親のいずれにも高血圧の既往はない。

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry	
Specific gravity	1.005	LDH	380 IU/l
Osmolality	21 mOsm/kg·H ₂ O	AST	19 IU/l
pH	7.0	ALT	30 IU/l
Occult blood	(-)	ALP	224 IU/l
Protein	(-)	γ-GTP	19 IU/l
Glucose	(-)	ChE	251 IU/ml
Peripheral blood		T-Bil	0.6 mg/dl
WBC	7.6 × 10 ³ /μl	TP	8.4 g/dl
RBC	5.79 × 10 ⁶ /μl	Alb	5.0 g/dl
Hb	17.3 g/dl	BUN	8 mg/dl
Hct	51.6 %	Cr	0.8 mg/dl
PLT	351 × 10 ³ /μl	UA	6.4 mg/dl
Endocrinology		Na	144 mmol/l
Plasma renin activity	7.9 ng/ml/hr	K	4.1 mmol/l
Plasma aldosterone	17.3 ng/dl	Cl	106 mmol/l
Plasma adrenaline	0.08 ng/ml	Ca	10.0 mg/dl
Plasma noradrenaline	0.35 ng/ml	IP	3.4 mg/dl
Plasma vasopressin	4.99 pg/ml	T-CHO	144 mg/dl
Serology		HDL-C	43 mg/dl
CRP	< 0.3 mg/dl	TG	71 mg/dl
Renal function		FBS	95 mg/dl
Ccr	142 ml/min/1.73 m ²	HbA _{1c}	5.0 %

現病歴：乳児期より口渇、多飲、多尿を認め、当院小児科に入院して精密検査を受け、腎性尿崩症と診断され11歳頃までサイアザイド系利尿薬を投与されていたが、その後通院しなくなり、治療は中断されていた。16歳頃から高血圧(150~160/90 mmHg)を指摘され、平成12年5月、高レニン血症(10.4 ng/ml/hr)を伴う若年性高血圧の精密検査目的で近医より紹介を受け、当院当科に入院した。

入院時現症：身長170 cm、体重70.7 kg、体温37.3°C、意識清明。血圧150/90 mmHg(amlodipine 5 mg服用下)、脈拍84/分。胸部では打診上心拡大はなく、聴診上も心雑音、副雑音を聴取しない。

入院時検査成績 (Table)：尿検査で尿量18.5 l/日、比重1.005、尿浸透圧21 mOsm/kg·H₂Oと顕著な低張性多尿を認めたが、潜血、蛋白、糖などは陰性であった。末梢血では多血症の傾向を認めた。内分泌学的検査では、血漿レニン活性の上昇と、血漿アルドステロン濃度の軽度の上昇を認めたが、血漿カテコールアミン濃度は正常域にあった。血漿バソプレッシン濃度は高値を示していた。内因性クレアチニンクリアランス値は142 ml/分であった。血液生化学において血清総蛋白値が軽度上昇している以外は異常を認めなかった。

眼底所見はScheie分類でH₁S₀で軽度の高血圧性変化を認めるのみであり、胸部X線心上心拡大は認められず(心胸

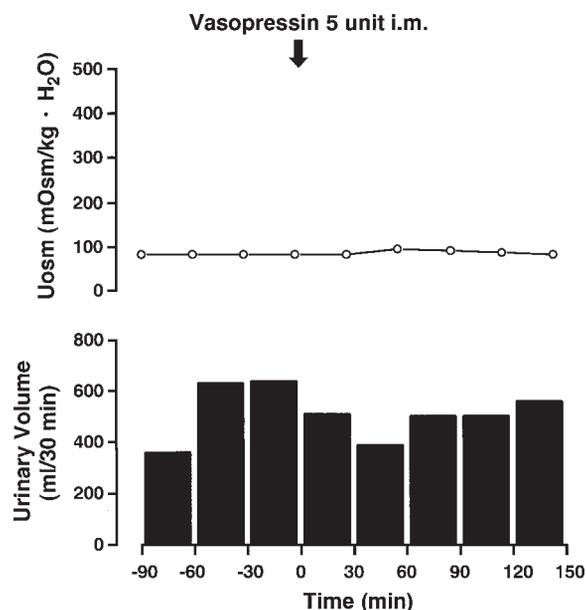


Fig. 1. Changes in urinary osmolality (Uosm) and urinary volume after an intramuscular injection of vasopressin

郭比42.9%)、心電図にも左室高電位などの異常所見はなかった。

頭部CTおよびMRI検査でも異常は認められなかった。腹部CTおよび超音波検査で水腎症の所見は明らかでなかったが、膀胱は拡張気味であった。

レノグラムでは両側腎からの排泄は正常型であり、腎血管性高血圧を示唆する所見はなかった。

バソプレッシン感受性試験において、5単位の水溶性バソプレッシン筋注後も低張性多尿は持続した(Fig. 1)。水制限試験において、血清浸透圧は300 mOsm/kg·H₂O前後と高値であるのに対して、尿浸透圧は20~30 mOsm/kg·H₂Oと極めて低値のままで上昇することはなかった(Fig. 2)。同時に測定した血漿レニン活性は4.9 ng/ml/hrから6.1 ng/ml/hrへ上昇し、血圧も127/73 mmHgから146/87 mmHgへ上昇を認め、脈拍数も76/分から93/分へ上昇した。

全訂版田研・田中ビネー知能検査では、生活年齢17歳9月、精神年齢8歳8月、知能指数(IQ)49の評価であり、知能障害が認められた。

十分なインフォームド・コンセントを得た後の遺伝子解析(ダイデオキシ法を用いたダイレクトシーケンシング法)⁵⁾の結果、健常者(32歳、男性)のバソプレッシンV₂受容体遺伝子のcDNAの675番目の塩基がCであるのに対

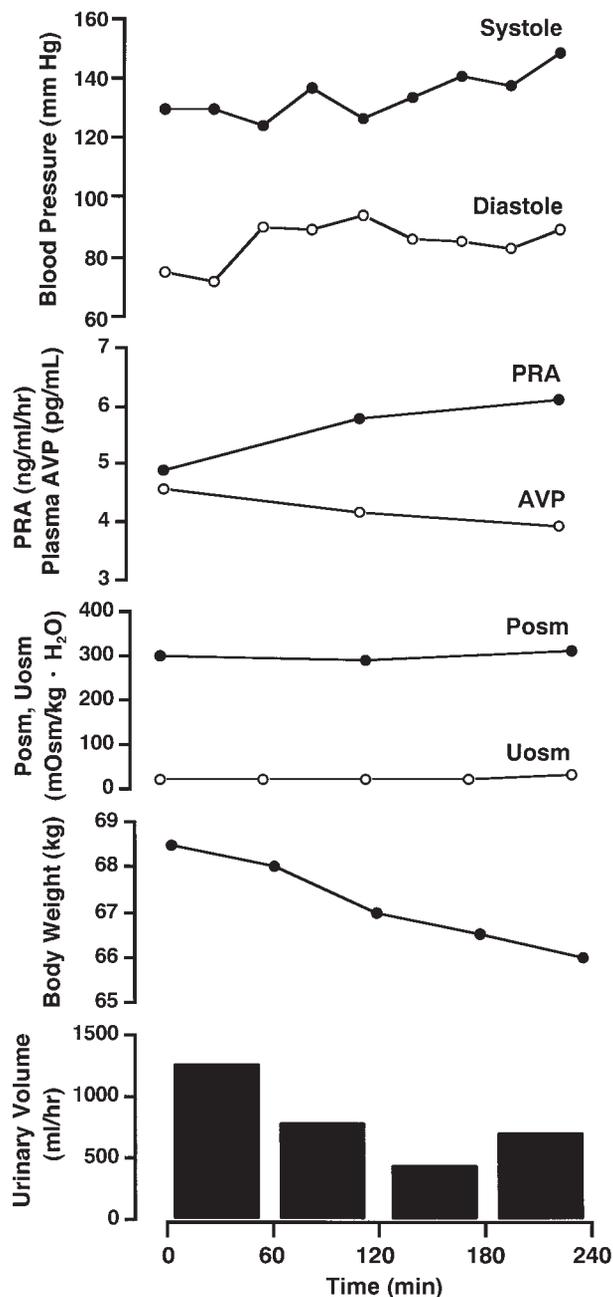
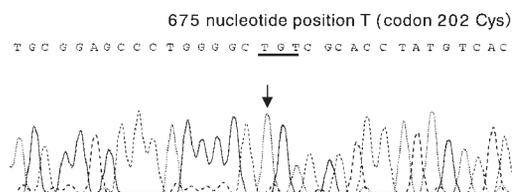


Fig. 2. Changes in systolic and diastolic blood pressures, plasma renin activity (PRA), plasma vasopressin concentration (AVP), plasma osmolality (Posm) and urinary osmolality (Uosm), body weight, and urinary volume during a 4-hour dehydration test

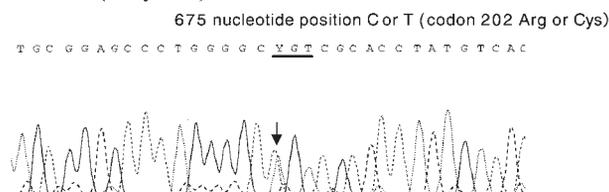
して (Fig. 3 下段), 本症例においては C が T に変異しており (Fig. 3 上段), 母親 (49 歳, 健康) においては C と T の混在状態であった (ヘテロ) (Fig. 3 中段)。

入院後経過: 入院後 15~18 l/日の低張性多尿は持続し, 最も多い日で 25.2 l/日に達した。血圧は入院後低下の傾

Patient



Mother (49 years)



Control subject (32 years, healthy man)

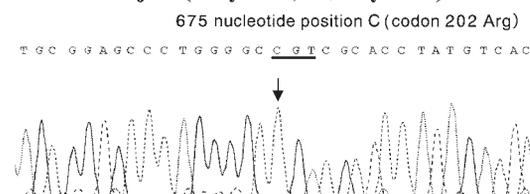


Fig. 3. Sequencing analysis of the vasopressin type 2 (V_2) receptor gene in the patient (upper panel), his mother (49 years old, middle panel), and a control subject (32 years old, a healthy man; lower panel).

向を示し, 第 8 病日より降圧薬 (amlodipine) を中止した。その後血圧は 120~150/70~90 mmHg で推移した。第 18 病日より hydrochlorothiazide 50 mg/日の投与を開始し, 尿量, 血圧ともに低下し, 改善を認め経過は良好である。

考 察

腎性尿崩症は, 腎集合管のバソプレッシンに対する反応性の低下により, 尿濃縮が障害された状態であり, 大部分は薬剤による尿細管障害や尿路閉塞などの後天的原因によるものであるが, 一部に本症例のような先天性を示す一群の存在が知られている⁶⁾。近年, 腎臓での尿濃縮の分子機構の解明が進み, 先天性腎性尿崩症の原因遺伝子が明らかになってきている。原因遺伝子としては, バソプレッシン V_2 受容体遺伝子^{1,3)} と集合管バソプレッシン感受性水チャネル (AQP2) 遺伝子^{2,4)} が判明しているが, ほとんどが伴性劣性遺伝による V_2 受容体遺伝子の変異によるものであ

る⁷⁾。本症例においても、バソプレッシン V₂受容体遺伝子の cDNA の 675 番目の塩基が C から T に変異していたが、これによりアルギニンからシスチンへのミスセンス変異が生じる。母親においても C と T の混在状態であるヘテロ型であることが判明した。本症例に認められた遺伝子変異は、これまでに同定されている V₂受容体遺伝子変異のうちの一つであり、この変異は遺伝子多型ではないため 1%以上の確率では存在せず、正常 X 染色体 100 アリル以上でこの変異が存在しないことなどが明らかにされている^{7,8)}。

先天性腎性尿崩症に高血圧を合併した症例は極めて少なく、国内外において数例の報告をみるのみである。高木ら⁹⁾は、高血圧を伴った先天性腎性尿崩症の症例(30歳, 男性)について報告している。この症例の血漿レニン活性は 2.3 ng/ml/hr とわれわれの症例のように高値を示しておらず、腎生検による腎組織像において慢性糸球体腎炎の存在も認めず、父親に高血圧の既往を認めることなどから、高血圧の原因は本態性であり、腎性尿崩症と高血圧との間に直接の関連性はないものと推測している。一方、本症例においては両親に高血圧の既往は認めず、自己測定による家庭血圧値も 140/85 mmHg 前後と高値を示しており、白衣高血圧の関与は否定的であった。入院後血圧は徐々に低下していったが、その理由として、入院後の安静や減塩などに加え、本症例においては水摂取は自由とし十分な水補給がなされたことも関与しているものと推測される。

興味あることに、水制限試験において低張性多尿は持続し、血漿浸透圧と血漿バソプレッシンは高値のまま持続したが、血漿レニン活性は徐々に上昇し、これに伴って明らかな血圧の上昇が認められた。したがって、本症例における昇圧機序として、水制限による循環血液量の減少に伴ったレニン・アンジオテンシン(RA)系と交感神経活性の亢進が一部関与しているかもしれない。しかしながら、循環血液量の減少を伴う病態において、RA 系の亢進に起因する血圧上昇が常にもたらされるわけではない。したがって、本症例においては、血漿バソプレッシンが高値であることや、一般に腎性尿崩症では V₁受容体の機能は正常とされていること¹⁰⁾なども考え併せ、バソプレッシンによる V₁受容体を介した血管収縮に起因する血圧上昇の関与も否定できないのではないかと考えられた。しかしながらこの点に関しても、非ペプチド性 V₁受容体拮抗薬を投与することによりバソプレッシンがヒトの高血圧にどの程度関与しているかを検討した最近の研究成績¹¹⁾によると、高血圧モデル動物でのバソプレッシンの役割に比べて、ヒトの

高血圧へのバソプレッシンの関与は小さいとする報告もなされており、今後さらに検討を重ねていく必要があるものと考えられる。

今回われわれは、高血圧を合併し、水制限試験において血漿レニン活性の上昇とともに血圧上昇を認め、バソプレッシン V₂受容体遺伝子解析により診断を確定した先天性腎性尿崩症の 1 例を経験したので報告した。

文 献

1. Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antaramian A, Brabet P, Rosenthal W. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 1992; 357: 333-5.
2. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993; 361: 549-52.
3. Rosenthal W, Seibold A, Antaramian A, Lonergan M, Arthus MF, Hendy GN, Birnbaumer M, Bichet DG. Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992; 359: 233-5.
4. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-5.
5. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-7.
6. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1958-64.
7. Bichet DG, Arthus MF, Lonergan M, Hendy GN, Paradis AJ, Fujiwara TM, Morgan K, Gregory MC, Rosenthal W, Didwania A, Antaramian A, Birnbaumer M. X-linked nephrogenic diabetes insipidus mutations in North America and the Hopewell hypothesis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1262-8.
8. van den Ouweland AM, Dreesen JC, Verdijk M, Knoers NV, Monnens LA, Rocchi M, van Oost BA. Mutations in the vasopressin type 2 receptor gene (AVPR2) associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Genet* 1992; 2: 99-102.
9. 高木信嘉, 新藤 正, 浜田皓二, 畝田 進, 塩之入 洋, 金子好宏. 高血圧症と atonic bladder を伴った家族性腎性尿崩症の 1 例. *日腎会誌* 1981; 23: 359-67.
10. Kobrin S, Goldfarb S. Disorders of renal tubular transport. In: Stein JH (Editor-in-Chief) *Internal Medicine* 5th edition. St. Louis: Mosby, 1999: 878-84.
11. Thibonnier M, Kilani A, Rahman M, DiBlasi TP, Warner K, Smith MC, Leenhardt AF, Brouard R. Effects of the nonpeptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR49059 in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 1293-300.