

腎盂破裂を契機に発見された高齢者の腎性尿崩症の1例

大分三愛メディカルセンター泌尿器科

花田 麻里*・大野 仁・野村 芳雄

大分三愛メディカルセンター内科

生 山 祥 一 郎

抄録：

高齢になって初めて診断された先天性腎性尿崩症の1例を報告する。症例は70歳，男性。突然の左側腹部痛を主訴に当院救急外来受診。CTにて両側水腎症，膀胱内尿貯留，左腎盂破裂および尿嚢腫の診断。生化学所見では腎機能の増悪を認めた。尿閉による腎後性腎障害と判断し尿道カテーテルを留置。入院時より1日尿量約8,000～16,000 mlの著しい多尿を認め，当初は急性腎障害の利尿期と考えて経過を見ていた。第9病日のCTでは左後腹膜の尿嚢腫および水腎症の改善を認めたが，多尿と低浸透圧利尿が遷延したため尿崩症を疑った。5%高張食塩水負荷試験では血清Na上昇に伴い，血中バゾプレシン値が上昇したにもかかわらず尿浸透圧は上昇しなかった。さらにバゾプレシン負荷試験でも尿浸透圧の有意な上昇を認めなかったことから，腎性尿崩症と診断した。幼少期より多尿を訴える血縁者がいること，2次的に本症をきたす明らかな誘因がないことから，遺伝子検査は行えなかったが先天性腎性尿崩症と考えられた。トリクロロメチアジド4 mg/日の投与で1日尿量は約4,000 mlに減少した。

(西日泌尿. 82:111-116, 2020)

キーワード：腎盂破裂，多尿，腎性尿崩症

緒 言

腎性尿崩症では，腎臓の腎尿細管細胞の抗利尿ホルモン（バゾプレシン）に対する反応性が低下するため，水の再吸収が障害される。そのため尿濃縮障害が惹起され多尿を呈する。先天性腎性尿崩症は国の指定難病であり，国内の患者数は約200人とされている¹⁾。稀な遺伝性疾患であり，多尿や脱水症に伴う多彩な症状から多くの場合，乳幼児期に発見されている。我々は多尿による腎盂破裂を契機に70歳の高齢になって初めて確定診断された本疾患の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 70歳，男性
主訴 左側腹部痛
既往歴 高血圧症
手術歴 なし
家族歴 父 肝臓癌

現病歴 2019年2月18日，外傷等の誘因なく，夕方の安静時に突然の左側腹部痛を自覚し当院救急外来を受診。CTにて両側水腎症，左後腹膜に尿嚢腫を認め，左腎盂破裂が示唆された。軽度の前立腺肥大症があり膀胱は著明に拡張し，両側尿管は膀胱壁内尿管まで拡張を認めた（Fig. 1A, B）。尿閉に伴う腎後性腎障害を疑い，尿道カテーテルを留置し入院となった。

入院時現症 身長170 cm，体重68.4 kg。意識清明。血圧162/82 mmHg，脈拍62/分，整。体温36.2℃。SpO₂ 97%，room air。下腹部膨満，左側腹部圧痛あり。腹膜刺激症状なし。

尿一般 比重1.005，pH 5.0，糖（-），蛋白（3+），潜血（3+）

尿沈渣 赤血球>100/HPF，白血球30-49/HPF，細菌（±），円柱（-）

末梢血液検査 WBC $11.86 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，Hb 14.4 g/dL，Plt $210 \times 10^3/\mu\text{L}$

血液生化学検査 AST 17 U/L，ALT 11 U/L，BUN 27.7 mg/dL，Cr 2.23 mg/dL，eGFR 23.8 mL/min/1.73，Na 149 mmol/L，K 4.7 mmol/L，Cl 117 mmol/L，Ca 9.3 mmol/L，CRP 1.25 mg/dL，BS 215 mg/dL

* 〒870-1151 大分市大字市1213
 TEL 097-541-1311, FAX 097-541-5218
 E-mail: hanada@san-ai-group.org.

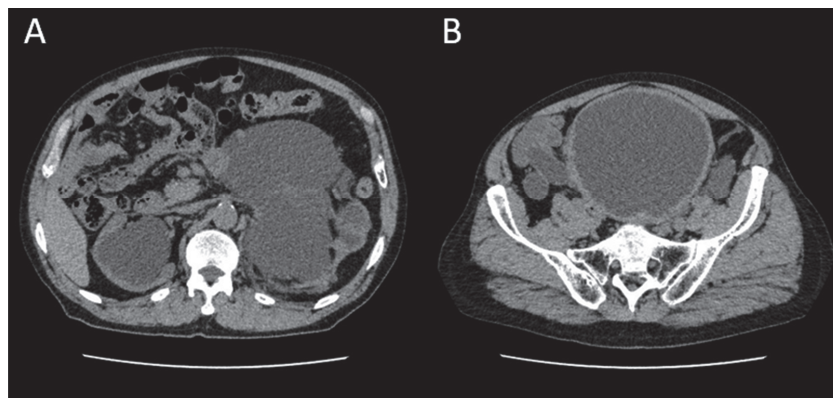


Fig. 1 CT scan images on admission.

A; Bilateral hydronephrosis, atrophic kidneys and left postperitoneal urinoma
B; Full bladder and bilateral hydroureters

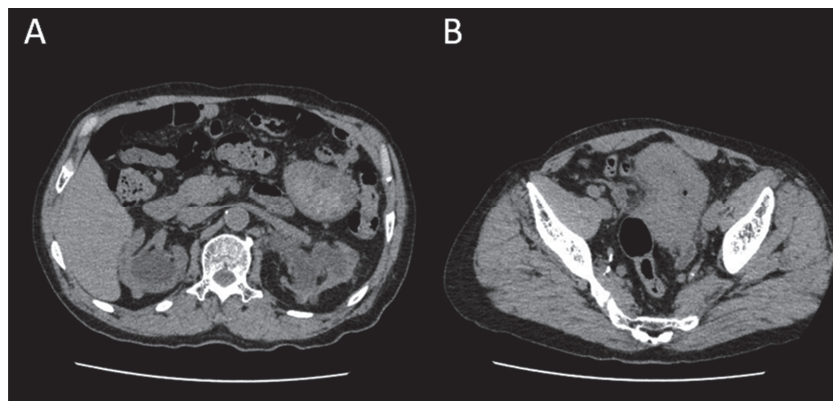


Fig. 2 CT scan images on the ninth sick day

A: Hydronephrosis has improved and the left urinoma has disappeared.
B: Hydroureters are also improved and the bladder wall is quite thick.

入院後経過 入院後、血圧は保たれ全身状態は良好であったため、尿道留置カテーテルによる尿路の減圧と補液による保存的治療を継続した。第9病日のCTでは左後腹膜の尿嚢腫および水腎症の著明な改善を認めたが (Fig. 2A, B)、入院時からみられた1日尿量 8,000 ~ 16,000 ml の異常な多尿が持続した。当初は急性腎障害の利尿期と考えて前日の尿量の 50% 程度を目安として補液を継続していたが、低浸透圧尿が全く改善しないため、尿崩症等のバゾプレシン作用低下を強く疑い負荷試験を行った。5% 高張食塩水負荷試験²⁾ (Table 1, Fig. 3) では、5% 高張食塩水の投与により血清 Na は上昇し、バゾプレシンは上昇反応を認めたことから、下垂体後葉の機能は正常と考えられた。一方、尿浸透圧は有意の上昇を認めず、MRI で下垂体後葉の所見も正常であったことから腎性尿崩症を強く疑った。このためバゾプレシン負荷試験²⁾ (Table 2) を行ったところ、バゾプレシンに対する尿量の減少および尿浸透圧の上昇反応を認め

なかったことから、腎性尿崩症と診断した。

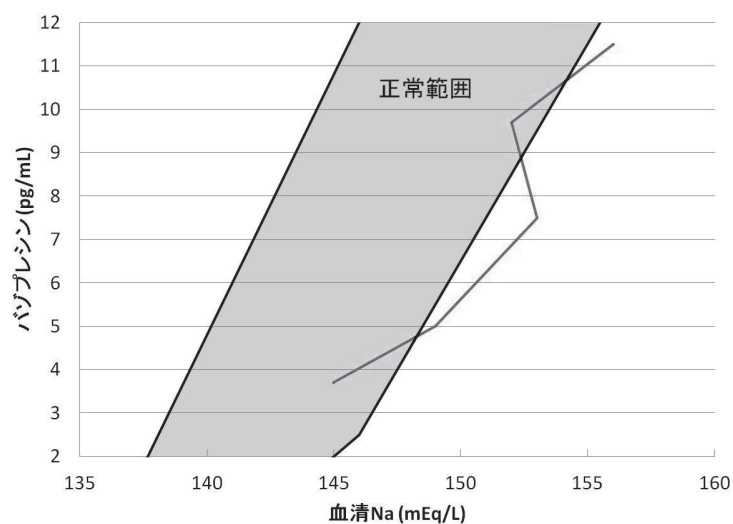
本症例では、心因性多尿や2次的に腎性尿崩症をきたし得る他の器質的腎疾患は否定的であり、また腎性尿崩症の原因となり得る薬剤の投与もなかった。改めて病歴聴取を行ったところ、本患者は幼少の頃よりの多飲、多尿を自覚していたこと、同様の症状を呈する血縁者が複数存在することが判明した (Fig. 4)。有症の血縁者に対する検査や遺伝子解析は同意が得られず実施しなかったが、本患者の病態は先天性腎性尿崩症として矛盾しないと考えた。治療としてトリクロルメチアジド 2 mg/日から開始し、血圧、腎機能、尿量を観察しながら漸増したところ、4 mg/日まで増量したところで1日尿量は約 4,000 ml まで減少した。

考 察

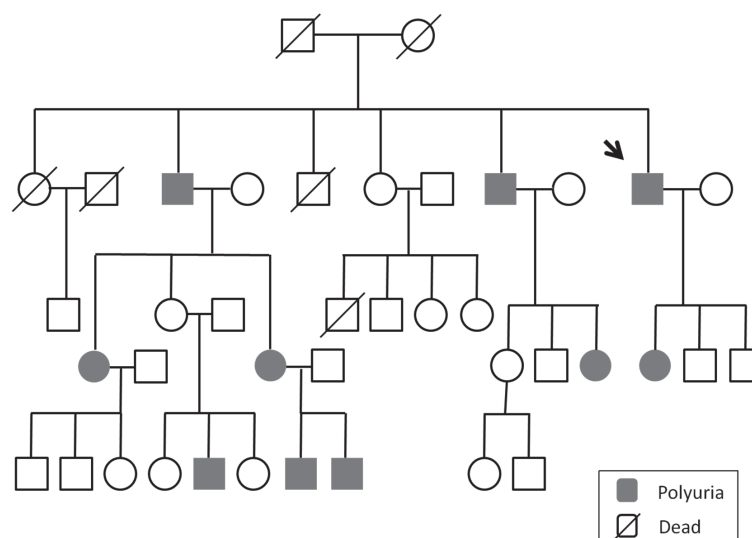
尿崩症はバゾプレシン作用の欠落によって主に、口渴・多飲・多尿を主症候とし、1日 3,000 ml 以上の多尿、

Table 1 5% Hypertonic saline load test

Na 負荷	0 分	30 分	60 分	90 分	120 分
血清 Na (mmol/L)	145	149	153	152	156
血漿バゾプレシン (pg/mL)	3.7	5	7.5	9.7	11.5
血漿浸透圧 (mOsm/kg)	300				326
尿浸透圧 (mOsm/kg)	107				150

**Fig. 3** Serum vasopressin levels with serum sodium values. A solid line shows the values of our patient.**Table 2** Pitressin load test

ピトレスシン負荷	負荷前	30 分	60 分	90 分	120 分	150 分
尿浸透圧 (mOsm/kg)	109	100	172	168	132	
30 分尿量 (mL)		80	30	170	170	170

**Fig. 4** Pedigree chart of the patient. Arrow shows the proband. Some female carriers come down with polyuria.

尿浸透圧 300 mOsm/kg 以下の低張尿をきたす。中枢性と腎性に大別され、中枢性尿崩症では下垂体後葉からのバゾプレシン分泌が低下するのに対し、腎性尿崩症ではバゾプレシン分泌は保たれているにもかかわらず、腎尿細管におけるバゾプレシン感受性が低下することが原因である。腎性尿崩症は多嚢胞腎のような器質的疾患や炭酸リチウム等の薬剤により発症する続発性尿崩症と、遺伝子異常が解明されている先天性腎性尿崩症に分類されている。先天性では抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子、アクアポリン 2 遺伝子の変異が解明されており、V2 受容体遺伝子異常は X 連鎖性劣性遺伝で、約 90% を占める。アクアポリン 2 遺伝子変異は常染色体劣性または優性遺伝で、約 10% とされる。X 連鎖性劣性遺伝における女性のヘテロ接合保因者では、無症状のものから男性と同程度の多尿・口渇を呈するものまで様々な表現型がある³⁾。厚生労働省「腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成」研究班の診断基準として①1日尿量 3,000 ml 以上、②尿浸透圧 300 mOsm/kg 以下、③水制限試験において尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下、④血漿バゾプレシン濃度は 1.0 pg/ml 以上、⑤バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めないとされている¹⁾。続発性では、高 Ca 血症、低 K 血症等の電解質異常によるもの、炭酸リチウム等の薬剤によるもの、腎障害によるもの等がある⁴⁾。

本症例では MRI で下垂体後葉障害をきたすような頭蓋内病変を認めず、高張食塩水負荷試験でバゾプレシンの上昇を認めるにもかかわらず尿浸透圧の上昇がないこと、ピトレスイン投与でも尿浸透圧の上昇反応を認めないことから腎性尿崩症と診断した。多尿の原因として比較的多いものに心因性多尿があるが、高張食塩水負荷試験で尿浸透圧の上昇がないことから否定的であった。また、薬剤性や電解質異常によるものは薬歴や生化学所見から否定的であった。入院前血清 Cr 1.6 mg/dl, eGFR 30 ml/min/1.73 程度であったが、尿道カテーテル留置による水腎症の改善後にベースラインまでの腎機能回復を認めた。高齢でもともと慢性腎臓病 (G3b) の存在が認められるため続発性の可能性を完全には否定できないが、この腎機能低下はむしろ長期にわたる多尿で慢性的な水腎症をきたし、腎障害が徐々に進行していたものではないかと考えられる。家族歴聴取で、家系内に多尿を訴える血縁者が多数存在しており、家系図から X 連鎖性劣性遺伝の遺伝様式が推測された。患者の希望により遺伝子検査は実施できなかった。

腎性尿崩症の治療法は、チアジド系利尿剤、K 保持性利尿剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)、減塩

の食事療法等が知られている³⁾。軽症例では抗利尿ホルモン投与も有効な場合がある¹⁾。チアジド系利尿剤が有効である機序として、近位尿細管でのナトリウムと水の再吸収を促進することで、バゾプレシンの作用部位である集合管へ到達する水分が減少し、尿量が低下するとされている⁵⁾。本症例ではトリクロルメチアジドの投与で、尿量は半分程度まで減少した。

本症の合併症として、乳幼児期では高度の高 Na 血症や脱水による中枢神経障害が重要である。また、多尿による水腎症や巨大膀胱、逆流性腎症等から腎不全に至ることも知られている。本症の尿路合併症は 46% と高率であり、なかでも水腎症は一側性も含め 42% にもなるとされている⁶⁾。1日 4.5 ~ 5.5 L の飲水習慣がある多飲多尿の女性で、尿路閉塞がなくても水腎症をきたした報告があり、飲水量を 1日 2 L 以下へ減らすことで水腎症が改善した⁷⁾。このことから、尿崩症における水腎症の原因は多尿によるものが考えられ、下部尿路閉塞を取り除くことで膀胱拡張を避け、水腎症や逆流性腎症の軽減を図れる可能性がある。水腎症、残尿、尿路感染症の反復等がある場合、一時的または恒久的な尿道留置カテーテル、膀胱瘻造設術、経尿道的膀胱頸部切開術等が勧められている⁸⁾。

本症例では、腎盂破裂の誘因となり得る外傷のエピソードは認めておらず、詳細は不明であるが、長期にわたり多尿による慢性的な高度水腎症に軽微な圧上昇が加わり、菲薄化した腎盂が破綻したものと考ええる。腎性尿崩症による腎盂破裂は稀であるが、同様の症例報告として、13 歳男児でボールによる打撲、22 歳男性で自転車事故を契機として尿路破裂をきたした報告があり⁹⁾、破裂前の 1日尿量はそれぞれ 10 L, 8 L で水腎症を呈していた。本症例と同様にいずれも保存的治療にて回復している。

本症例は、幼少期から多飲、多尿を自覚していたが、同様の症状を有する血縁者が多数いたため、特に疾患としての認識がなかったとのことである。家族内では、母乳を飲まず活気をなくした乳児に水を与えるとよく飲み活気を取り戻すということが経験的に知られていたという。54 歳で診断された先天性腎性尿崩症の報告があるが、本症例と同様に超音波検査で巨大膀胱を認めている¹⁰⁾。膀胱容量が増大し 1回排尿量が増加することにより、著明な多尿があっても日常生活に支障をきたすほどの排尿回数にはなっていなかったことも診断時期が高齢になった一因と考えられる。

結 語

我々は、遺伝性疾患でありながら老年期に腎盂破裂を契機に診断された先天性腎性尿崩症の稀な症例を報告した。

文 献

- 1) 難病情報センター「225 先天性腎性尿崩症」(<http://nanbyou.or.jp>) 2019 年 9 月閲覧.
- 2) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成13年度 総括・分担研究報告書.: 32-33, 2002.
- 3) Knoers, N.: Nephrogenic diabetes insipidus. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2000 Feb 12 [updated 2012 Jun 14].
- 4) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腎性尿崩症. 厚生労働省, 2018 年 6 月改定.
- 5) Milano, S. et al.: Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: pathophysiology and possible treatment. An Update. Int. J. Mol. Sci. **18**: 2385-2410, 2017.
- 6) Sharma, S. et al.: Long-term outcome in inherited nephrogenic diabetes insipidus. Clinical Kidney Journal. **12**: 180-187, 2019.
- 7) Maroz, N. et al.: Nonobstructive hydronephrosis due to social polydipsia: a case report. J. Med. Case Rep. **6**: 376, 2012.
- 8) Zheng, K. et al.: Congenital nephrogenic diabetes insipidus presented with bilateral hydronephrosis and urinary infection. Medicine. **95**: 1-3, 2016.
- 9) van Lieburg, A. F. et al.: Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. J. Am. Soc. Nephrol. **10**: 1958-1964, 1999.
- 10) Guo, W. H. et al.: A novel AVPR2 gene mutation of X-linked congenital nephrogenic diabetes insipidus in an Asian pedigree. J. Int. Med. Res. **44**: 1131-1137, 2016.

(2019 年 9 月 18 日受理)

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS IN AN ELDERLY PATIENT INCIDENTALLY DIAGNOSED DUE TO RENAL PELVIS RUPTURE : A CASE REPORT

MARI HANADA, HITOSHI ONO

AND YOSHIO NOMURA

Department of Urology, Oita San-ai Medical Center, Oita, Japan

SHOICHIRO IKUYAMA

Department of Internal Medicine and Clinical Investigation,

Oita San-ai Medical Center, Oita, Japan

Abstract:

Congenital nephrogenic diabetes insipidus is a rare inherited disease, which is typically found in infancy. We report an unusual case in a patient who was incidentally diagnosed at an advanced age. A 70-year-old man was brought to our emergency care center complaining of sudden left abdominal pain. Computed tomography (CT) scan indicated left renal pelvis rupture with marked bilateral hydronephrosis. Based on his blood chemistry, we considered he had deterioration of renal function probably due to postrenal acute kidney injury induced by urinary retention. We immediately commenced conservative treatment with urethral catheterization. Although CT findings were clearly ameliorated on the 9th day, he continued to have marked polyuria with low osmolarity, 8,000-16,000 mL/day, which was unchanged from the first day of admission. Accordingly, we suspected that he might have diabetes insipidus (DI), and endocrinological

evaluation was performed. Hypertonic saline infusion failed to increase urine osmolarity despite the significant elevation of serum Na and vasopressin levels. Infusion of vasopressin again failed to increase urine osmolarity, thereby strongly indicating that he had nephrogenic DI. Because of the presence of family members with polyuria and the absence of possible causes of acquired nephrogenic DI, we finally diagnosed the case as congenital nephrogenic DI. The patient was given hydrochlorothiazide, which effectively reduced urine volume to $\sim 4,000$ mL/day. (Nishinoh J. Urol. **82** : 111–116, 2020)

key words : Renal pelvis rupture, polyuria, nephrogenic diabetes insipidus
