

## 原著

# *Citrobacter freundii* 感染により，一過性偽性低アルドステロン血症をきたした巨大尿管症の 1 乳児例

佐藤 信一<sup>1)</sup> 箕浦 貴則<sup>1)</sup> 貴田岡 節子<sup>1)</sup> 田澤 雄作<sup>1)</sup>

**要旨** 尿路感染により，一過性偽性低アルドステロン血症（PHA）をきたした巨大尿管症の 4 カ月男児例を経験した。尿路奇形や尿路感染症により二次性に PHA をきたすことが知られており，その場合の尿路感染の原因菌としては大腸菌，クレブシエラなどが報告されている。今回の二次性 PHA の症例は現在までに報告例がない *C. freundii* 感染により発症しており，その臨床経過を報告する。

## はじめに

偽性低アルドステロン血症（pseudohypoaldosteronism：PHA）は，PHA I 型と II 型に分類される。I 型は鉱質コルチコイド（アルドステロン）受容体の存在する腎遠位尿細管・集合管がアルドステロンに不応となり，低 Na 血症，高 K 血症，代謝性アシドーシスを呈するものである。Na 再吸収不全のため循環血液量は低下し，レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系が賦活され，高レニン，高アルドステロン血症を呈する。さらに PHA I 型は病型として，mineralocorticoid receptor や epithelial sodium channel（ENaC）に関連する遺伝子異常による一次性 PHA と，今回の症例のように腎尿路における器質的異常や尿路感染に伴い発症する二次性 PHA に分類される。なお PHA II 型は腎尿細管機能異常により高 K 血症，高 Cl 血症性代謝性アシドーシスをきたすまれな疾患である。

今回われわれは小児尿路感染症の起原因菌としてはまれな *C. freundii* の感染により二次性に PHA を発症した巨大尿管症の症例を経験したので報告する。

## I. 症例提示

**症例**：4 カ月の男児。

**主訴**：嘔吐，下痢，体重増加不良。

**既往歴**：在胎 41 週，3,285 g，当院で自然分娩により出生した。胎児期，新生児期には特に異常なく，新生児マススクリーニングでも異常なかった。当院の 1 カ月健診時は体重増加良好で黄疸などの異常はなかった。3 カ月時に高熱を認め近医で抗生剤を点滴静注され解熱したが，感染源は不明であった。また同医の 3～4 カ月健診で体重増加不良を初めて指摘された。

**現病歴**：生後 2 カ月で体重 6,245 g（+1.0 SD）であったが，その後 2 カ月で 110 g 程度しか体重が増加しなかった。生後 4 カ月時に嘔吐，下痢を

**Key words**：偽性低アルドステロン血症，pseudohypoaldosteronism type I，PHA type I，*Citrobacter freundii* (*C. freundii*)，巨大尿管症

1) 国立病院機構仙台医療センター

〔〒983-8520 仙台市宮城野区宮城野 2-8-8〕

表 入院時検査所見

【血液検査】	ACTH 12.4 pg/ml (基準値：随時 7.2~63.3 pg/ml)	U-Cl 18 mEq/l
WBC 16,200/mm <sup>3</sup>	Cortisol 16.5 μg/dl	U-Ca 4.6 mEq/l
Neu 13.6%	Renin 14 ng/ml/h (基準値：0.3~2.9 ng/ml/H)	U-Ca/Cr 0.21
Lym 77.5%	Aldosterone 32,100 pg/ml (基準値：36~240 pg/ml)	尿 anion gap 13 mEq/l
RBC 554 万/mm <sup>3</sup>		【尿検鏡】
Hb 12.4 g/dl		グラム陰性桿菌 多数
Plt 53.7 万/mm <sup>3</sup>		
【生化学】	【静脈血液ガス】	【尿培養感受性】
TP 7.5 g/dl	pH 7.367	<i>C. freundii</i> (菌量 10 <sup>6</sup> )
GOT 82 IU/l	PCO <sub>2</sub> 22.5 mmHg	ABPC 4 R
GPT 94 IU/l	HCO <sub>3</sub> 12.9 mmol/l	PIPC 4 R
UA 4.8 mg/dl	B. E -12 mmol/l	CEZ 4 R
BUN 15 mg/dl	Anion Gap 14 mmol/l	CTM 2 S
Cr 0.30 mg/dl		CAZ 4 S
NH <sub>3</sub> 55 μg/dl	【尿一般・沈渣】	IPM 1 S
T-CHO 155 mg/dl	混濁 (1+)	GM 2 S
TG 126 mg/dl	比重 1.005	MINO 2 S
Glu 116 mg/dl	pH 6.0	SBT/ABPC 4 R
Na 118 mEq/l	蛋白 (1+)	CMZ 8 S
K 6.8 mEq/l	糖 (-)	CFPM 2 S
Cl 87 mEq/l	アセトン (-)	AZT 2 S
Ca 11.2 mEq/l	潜血 (1+)	CTX 4 S
P 5.7 mEq/l	ビリルビン (-)	TAZ/PIPC 4 S
CRP 0.2 mg/dl	亜硝酸塩 (1+)	(数値は MIC)
C3 98 μg/dl	赤血球 1 未満/HPF	【便培養】
C4 33 μg/dl	白血球 100 以上/HPF	<i>C. freundii</i> 3+
IgG 1,203 mg/dl		
IgA 30 mg/dl	【尿生化学】	
IgM 251 mg/dl	U-Na 12 mEq/l	
	U-K 19.1 mEq/l	

認め当科外来を受診した。感染性胃腸炎と診断され経過観察となっていたが、症状の改善がみられなかった。1週間後の再診時には脱水と哺乳低下、不機嫌を認めたため精査加療目的に当科入院となった。

**入院時現症：**体温 36.7°C，体重 6,125 g (-1.1 SD) で活動性の低下があり，capillary refill time は 4~5 秒と延長し脱水所見を認めた。全身の色素沈着や陰茎の異常は認めなかった。

**入院時検査所見：**血液検査で低 Na 血症，高 K 血症および静脈血液ガスにて代謝性アシドーシスを認め，ACTH，コルチゾールは基準値内だが，レニン，アルドステロンは高値を示していた。尿検査では白血球が増加し，グラム陰性桿菌が多数

確認できた(表)。尿 anion gap が増加しているため尿細管性アシドーシスを疑う所見を示した。また腹部造影 CT では副腎に異常なかったが，両側腎盂尿管の拡張と右腎に造影不良域を認めた。

**入院後経過(図 1)：**生理食塩水で水分，電解質を補充し，尿路感染に対しては CTRX (200 mg × 2/日) の点滴静注を開始した。入院 3 日目に施行した DMSA では，右腎上極の集積が欠損していた(図 2)。入院 5 日目に施行した MR urography では両側腎盂尿管の拡張がみられ，特に右腎が著明に拡張していた(図 3)。退院時に施行した排尿時膀胱尿道造影では啼泣時に左側尿管のみ VUR IV 度の逆流を認めた。下部尿道の異常は認められなかった。レノグラムでは明らかな閉塞パターンは

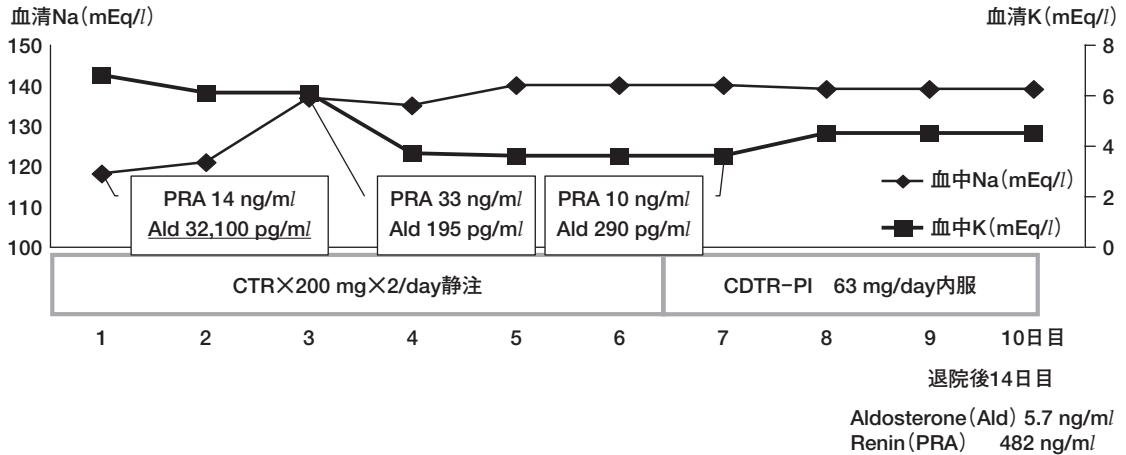


図1 入院後経過

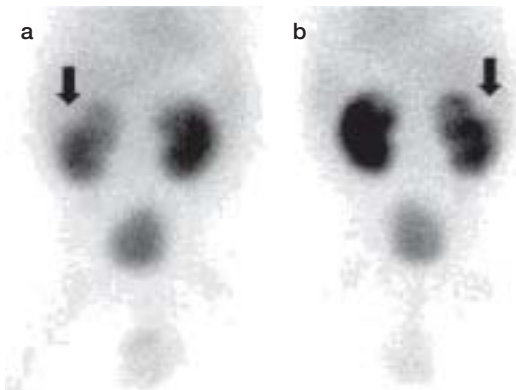


図2 DMSA scintigraphy 入院3日目

a: ANT b: POST

矢印は集積低下部位を示す。



図3 MR urography 入院5日目

認めず、分腎機能として右腎が35%と低下していた。治療開始後徐々に活動性・哺乳力などの身体所見が改善し、血清電解質・尿所見も改善した。後日尿培養検査で *C. freundii* が検出された。また退院時にはレニン、アルドステロンは基準値内に改善していた。退院後はST合剤予防内服で症状の再燃なく経過し、順調な体重増加が得られている。退院後6カ月目のDMSAシンチでは右腎の集積欠損は改善し、また1年後に施行したMR urographyでは、尿管の拡張は改善傾向であった。

## II. 考 察

二次性PHAは1983年にRodriguez-Sorianoら

が報告して以来93例が報告されている<sup>1)</sup>。84/93人が尿路奇形を合併し、75/84人(89.3%)が尿路感染症を伴っていた。9/84人(10.7%)は感染のみで尿路奇形を伴わない症例であり、感染と尿路奇形の双方が病態成立に寄与していることを推測させる<sup>1)</sup>。

尿路感染、尿路奇形に伴う二次性PHAは7カ月未満の乳児に好発<sup>13)</sup>し、尿細管の未熟性に伴って炎症や圧損傷が加わることでアルドステロン受容体の作用が減弱したり、細菌毒素や高アルドステロン血症がアルドステロン受容体のdown regulationを引き起こすことによると考えられる<sup>12)</sup>が、発症機序の詳細は不明のままである。

二次性 PHA を引き起こす尿路感染の原因菌として、われわれが検索し得た 2000 年以降では大腸菌 11/23 例 (47.8%), *Klebsiella pneumoniae* 2/23 例 (8.6%), *Staphylococcus aureus* 1/23 例 (4.3%), *Proteus* spp 1/23 例 (4.3%) の順に認められ、一般の尿路感染の起原因菌と大差はみられなかった<sup>2-9)</sup>。また培養前に抗菌薬を投与されている例も多く、尿路感染の可能性は高いものの培養検査での検出に至らない例も多くみられた。今回の症例で検出された *C. freundii* は検索範囲内の文献では見当たらなかった。

腸内細菌科 *Citrobacter* 属 *C. freundii* はグラム陰性桿菌で、土壌などに広く分布する日和見菌で、尿路感染の他、髄膜炎、骨髄炎、胃腸炎などの原因菌として知られている。感染経路としては、新生児期の垂直感染が多く、その他新生児室での院内感染も報告されている。3 歳未満の尿路感染症の起原因菌として *Citrobacter* 属は 1.4% を占めている<sup>11)</sup>。また *Citrobacter* 属による小児尿路感染症に関する報告では、37 例中 7 例 (19%) に膀胱尿管逆流、4 例 (11%) に尿路奇形を合併していた<sup>14)</sup>。

国内の *C. freundii* の薬剤感受性サーベイランス<sup>10)</sup>では、ABPC 耐性は全体の 62.1%，第 1・2 世代セフェム耐性株は CEZ で 89.0%，CMZ で 33.9%，第 3 世代セフェム耐性株は 7.7~29.3%，IPM/CS 耐性株は 1% 以下、アミノグリコシド剤に対しては 1.2~2.4% の耐性率であった。ペニシリン・第 1, 2 世代セフェムの多くに耐性株が存在するため、抗生物質の選択には注意を要する。今回の尿培養感受性結果 (表) では ABPC, CEZ に対して耐性を示していたが、CTX などの第 3 世代セフェムに対して感受性があり、臨床経過からも CTRX が速やかに奏効したと考えている。

最後に、尿路感染症は一般的に発熱を契機としてみつかることが多い。しかし *Citrobacter* 属による小児尿路感染症の報告では 37% は無症候性であり、発熱などの症状が出現した頻度は 18% であった<sup>14)</sup>。今回の症例においても発熱はなく、血液検査でも CRP や好中球などの炎症反応の上昇は認めなかった。その原因として、*C. freundii* が宿主側に免疫応答を起しにくい日和見菌であることなどが推測される。今回の診断の契機は、発

熱などの感染症状ではなく偽性低アルドステロン血症による脱水症状であった。それゆえ日常診療においても一般的な感染徴候がないにもかかわらず、治療が必要とされる尿路感染症があることも念頭に置く必要がある。

本文の要旨は第 113 回日本小児科学会学術集会 (2010 年 4 月, 岩手) において発表した。

## 文 献

- 1) Bogdanovic R, et al : Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism, report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr Nephrol* 24 : 2167-2175, 2009
- 2) Thies KC, et al : Ventricular flutter in a neonate-severe electrolyte imbalance caused by urinary tract infection in the presence of urinary tract malformation. *J Emerg Med* 18 : 47-50, 2000
- 3) Bulchmann G, et al : Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves—a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 11 : 149-152, 2000
- 4) Maruyama K, et al : Reversible secondary pseudo-hypoaldosteronism due to pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 17 : 1069-1070, 2002
- 5) Belot A, et al : Pseudohypoaldosteronism, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 1636-1641, 2008
- 6) Schoen EJ, et al : Transient pseudohypoaldosteronism with hyponatremia-hyperkalemia in infant urinary tract infection. *J Urol* 167 : 680-682, 2002
- 7) Kashimada K, et al : Two cases of transient pseudohypoaldosteronism due to group B streptococcus pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 23 : 863-865, 2008
- 8) Giapros VI, et al : Rare causes of acute hyperkalemia in the 1st week of life, three case reports. *Pediatr Nephrol* 19 : 1046-1049, 2004
- 9) Dolezel Z, et al : Secondary pseudohypoaldosteronism in an infant with pyelonephritis. *Bratisl Lek Listy* 105 : 435-437, 2004
- 10) 木村公重, 他 : 広島県内における主要グラム陰性桿菌の薬剤感受性サーベイランス成績. *広島県臨床検査技師会誌* 97 : 41-46, 2006
- 11) Goering R, et al : Long term epidemiological analy-

- sis of *Citrobacter diversus* in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 11 : 99-104, 1992
- 12) Komesaroff PA, et al : Pseudohypoaldosteronism molecular characterization of the mineralocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 27-31, 1994
- 13) Melzi ML, et al : Acute pyelonephritis as a cause of hyponatremia/hyperkalemia in young infants with urinary tract malformations. *Pediatr Infect Dis J* 14 : 56-59, 1995
- 14) Michelle A, et al : *Citrobacter* urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 889-892, 1999

---

**A four-month-old boy with secondary pseudohypoaldosteronism (PHA) type I due to megaureters and pyelonephritis caused by *Citrobacter freundii***

Shinichi SATO, Takanori MINOURA, Setsuko KITAOKA, Yusaku TAZAWA

*Department of Pediatrics, Sendai Medical Center*

*Escherichia coli* is the most common causative agent that has been identified for patients with secondary pseudohypoaldosteronism resulting from a urinary tract infection. This paper reports a four-month-old boy with secondary pseudohypoaldosteronism due to pyelonephritis caused by a minor pathogen, *Citrobacter freundii*.

(受付 : 2010 年 11 月 30 日, 受理 : 2011 年 6 月 27 日)

\* \* \*