特発性尿細管性蛋白尿症の一家系

田中里江子・百井 亨

要 旨

診断時3歳の男児を発端者とするDent病の一家系を経験した。患児は3歳児検尿で蛋白尿を指摘され初診。尿蛋白(++)、セルロースアセテート膜電気泳動で α グロブリンが46.9%、SDS-PAGE法による分子量4万以下の蛋白が49.5%を占め、尿中BMGが37,602 μ g/lと著増していた。8歳時に患児と母の遺伝子検索を行いCLCN5遺伝子異常のホモ接合で母はヘテロ接合であった。診断後7年の経過で腎石灰化の出現、1日尿蛋白の増加を認め、進行性であると考えられた。家系内検索で母方伯父と母の従兄弟を本症と診断した。彼らはそれぞれ3歳時、8歳時に腎炎で入院の既往があるが、それぞれ30歳、34歳時点で、蛋白尿は(+)程度であり、成長障害も認めなかった。母方伯父は38歳で再度検査を行い、腎機能正常で患児よりはるかに軽度の腎石灰化を認めている。これらにより、同一遺伝子異常であっても臨床像には差があることが示唆された。

序 言

特発性尿細管性蛋白尿症は、1980年にSuzukiら¹⁾によって1疾患単位として提唱された疾患であり、診断は鈴木ら²⁾による暫定的診断基準によってなされている。一方、Dent病は英国のDent&Friedman³⁾が1964年に報告した疾患であるが、その後Wrongら⁴⁾がDentの2例を長期追跡しさらに症例を加えて検討した。1994年に五十嵐ら⁵⁾⁶⁾が本症と英国のDent病が臨床的に酷似している

ことを報告し、1997年に本症の約7割にDent病と同一のCLCN5遺伝子異常を証明した⁷⁾⁸⁾。

今回我々は、診断時3歳の男児を発端者とするDent病の一家系を経験し、発端者以外に2名の患者を見出したが、発端者と比べてこの2名の臨床経過は緩徐であり同一遺伝子異常における臨床症状の多様性が示唆された。

症 例

症例：初診時3歳男児。

主訴：蛋白尿、低身長。

家族歴：母方伯父、母の従兄弟がそれぞれ3歳時と8歳時に腎炎で入院の既往があり、母と母方祖父に尿路結石の既往がある。

既往歴：出生時体重3,100g、満期頭位分娩で仮死はなく、発達は正常範囲内であった。

現病歴：1991年11月に3歳児検尿で蛋白尿を指摘され、1992年2月2日に蛋白尿と低身長の精査を希望して当科を受診した。蛋白尿が(++)であり、同日精査のため入院となった。

入院時現症：身長89cm(-1.98SD)、体重13kg(-0.78SD)、血圧98/58。貧血浮腫なく、その他の理学的所見にも異常はなかった。

入院時検査所見：血液生化学は異常なく、アシドーシスも認めなかった。尿検査で、1日尿蛋白量は686-984mg、セルロースアセテート膜電気泳動でアルブミンが29.9%、 α -グロブリンが46.9%を占め、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法(以下SDS-PAGE)で分子量4万以下の低分子蛋白が49.5%を占めた(表1)。さらに尿中 β 2ミクログロブリン(以下BM

日本赤十字社和歌山医療センター 小児科
(〒640-8558 和歌山市小松原通4-20)

A family with idiopathic low molecular weight proteinuria

Rieko Tanaka, Toru Momoi

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Society
Wakayama Medical Center

Key words：特発性尿細管性蛋白尿症

CLCN5

進行性

腎石灰化

臨床的多様性

G)が $37602.8 \mu\text{g}/\text{l}$ と高値を示し、リゾチームなどの低分子蛋白も高値を示した。また、尿濃縮能は $651 \text{mOsm}/\text{kg}/\text{H}_2\text{O}$ と軽度低下していたが、他の腎機能検査は正常範囲内であった。以上から特発性尿細管性蛋白尿症と診断した。

続いて、家系内検索を行い、患児と母、母方祖父母、母方伯父と母の従兄弟に高 BMG 尿症を認めた(図1)。母方伯父と母の従兄弟はそれぞれ $21 \text{mg}/\text{dl}$, $74 \text{mg}/\text{dl}$ の蛋白尿を認め、尿中 BMG はそれぞれ $22, 217 \mu\text{g}/\text{l}$, $54, 600 \mu\text{g}/\text{l}$ と上昇、SDS-PAGE による分子量4万以下の蛋白はそれぞれ61.6%, 51.8%を占めた(表2)。母方祖父は高 BMG 尿症を認めたが、分析結果より糸球体性蛋白尿と考えられた。母と母方祖母はそれぞれ尿中 BMG が $1,603 \mu\text{g}/\text{l}$, $830.2 \mu\text{g}/\text{l}$ と高値を示したが、蛋白尿を認めず、保因者と考えられた。遺伝形式から母方祖母の姉も保因者と考えられたが、尿中 BMG は正常範囲内であった。

経過：8歳時に本例と母の遺伝子検索を行い、本例に CLCN 5 遺伝子の exon 3, codon64 の T の欠失による frame shift を認めた。母は正常と変異遺伝子のヘテロ接合であった。

9歳時に腹部エコーで両側腎髄質の著明な輝度の上昇を認め、腹部CTで両側腎の髄質に沿った石灰化を認めた(図2, 3)。

10歳時の腎生検では基底膜の肥厚した萎縮尿細管を散在性に認め、一部の間質にPAS陽性の沈着物(Tamm Horsfall protein)を認めた。糸球体には変化なく、蛍光抗体法で、IgG, IgA, IgM, C3, C1q, フィブリノー

表1

1日尿蛋白	686-984mg
早朝尿蛋白	(++)
潜血	(+)
沈渣	2-4/HPF、円柱なし
尿蛋白分析	
セルロースアセテート膜電気泳動法	<div> <div>膜アルブミン</div> <div>α グロブリン</div> <div>β グロブリン</div> <div>γ グロブリン</div> </div> 29.9% 46.9% 11.2% 12.0%
SDS-PAGE法	<div> <div>分子量</div> <div>$>7.0 \times 10^4$</div> <div>6.8×10^4</div> <div>$6.8-4.0 \times 10^4$</div> <div>$<4.0 \times 10^4$</div> </div> <div> <div></div> <div>1.1%</div> <div>26.9%</div> <div>22.5%</div> <div>49.5%</div> </div>
β_2 ミクログロブリン	$37602.8 \mu\text{g}/\text{l}$
リゾチーム	$264.2 \mu\text{g}/\text{ml}$
α_1 ミクログロブリン	$130 \text{mg}/\text{l}$
レチノール結合蛋白	$12.4 \text{mg}/\text{l}$
NAG	$21.33 \text{U}/\text{l}$
Ca/Cr比	0.12
GH	$400000 \text{pg}/\text{mgCr}$
クレアチンクレアランス	$145 \text{ml}/\text{min}$
フィッシュバーグ試験	$365,510,651 \text{mOsm}/\text{kg}/\text{H}_2\text{O}$
PSP (15分値)	37%
レノグラム	異常なし
IVP	異常なし

図1 患児を発端者とする家系検索

表 2

	本例 (3歳) 3歳児検尿で 蛋白尿、血尿	母方伯父 (30歳) 3歳時 腎炎で入院	母の従兄弟 (34歳) 8歳時 腎炎で入院	母 (28歳) 尿路結石	母方祖母 (53歳)	母方祖父 (60歳) 尿路結石 蛋白尿
身長 (cm)	89(-1.98SD)	172	168	154	150	164
尿蛋白 (mg/dl)	(++) 100-150	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
潜血	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
糖	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
アミノ酸	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
セルロース Alb (%)	29.9	46.0	35.0			74.0
アセテート α g (%)	46.9	20.3	20.9			9.5
膜電気泳動 β g (%)	11.2	22.1	22.4			7.2
γ g (%)	12.0	11.6	21.7			8.9
SDS-PAGE 分子量 $<4 \times 10^4$ (%)	49.5	61.6	51.8	68.0		33.9
尿BMG (μ g/l)	37602	22217	54600	1603	830.2	1038
尿NAG (U/l)	21.33	4.73	13.1	8.82	8.71	10.8
尿Ca/Cr	0.12	0.08		0.12		0.05
尿GH (pg/mgCr)	400000	6200		700		1.6
血清BMG (μ g/ml)	1.7	1.4		1.0		0.9
血清Cr (mg/dl)	0.3	0.7		0.5

図 2 9歳時の腹部エコー

ゲンは陰性であった。電顕においても特徴的な所見は認めなかった。また、Kossa 染色を施行したが、陰性であった。

診断7年後の1999年3月(10歳時)、身長は $-0.95SD$ と改善していたが、1日尿蛋白が $2.1g/day$ と増加、尿潜血(++)、早朝第1尿Ca/Crが0.31、最大尿浸透圧 $588 mOsm/kg/H_2O$ と軽度ながら進行を認め、腎石灰化も来している(表3)。一方、母方伯父と母の従兄弟は幼少時に腎炎で入院した時には共に尿蛋白(++)で、成長と共に徐々に減少していったとの経過であり、患児のように成長障害も認めなかった。最近再び母方伯父に検査をする機会があり(38歳時)、尿蛋白は $71mg/dl$ 、尿中BMGは $89,849\mu g/l$ 、尿Ca/Crは0.10、血清Crは $0.8mg/dl$ 、腎エコーで左腎に軽度の髄質の輝度の上昇を認めた。また、遺伝子解析で発端者と同一の遺伝子異常を認

図 3 9歳時の腹部のCT

めた。伯父も腎石灰化を来しているが本例よりはるかに程度が軽く、臨床経過は本例より緩徐であると思われた。

考 察

特発性尿細管性蛋白尿症の臨床症状は多様で予後についても良好な例から不良な例までが報告されている。五十嵐は特発性尿細管性蛋白尿症は単一疾患ではなく De-

表 3

	1992.3 (3歳)	1993.3 (4歳)	1999.3 (10歳)
身長 (-SD)	-1.98	-1.20	-0.95
尿検査			
早朝尿蛋白(mg/dl)	100-150	227-235	140-160
1日尿蛋白 (g/日)	0.68-0.98	1.5	1.8-2.1
潜血	(+)	(+)	(++)
糖尿	(-)	(-)	(-)
アミノ酸尿	(-)	(-)	(-)
β_2 ミクログロブリン(μ g/l)	37602	60442	64118
(μ g/mgCr)	134	104	71
リゾチーム(μ g/ml)	264	304	ND
最大尿浸透圧 (mOsm/kg/H ₂ O)	651	545	588
早朝第1尿Ca/Cr	0.12	0.12	0.10
最低-最高値	-0.22	-0.23	-0.31
クレアチンクリアランス (ml/min)			
%TRP (%)	87	88	88
血清			
β_2 ミクログロブリン(g/ml)	1.7	2.2	2.2
Cr (mg/dl)	0.3	0.3	0.5
BUN (mg/dl)	14	14	17
Ca (mEq/l)	4.7	5.1	4.9
P (mg/dl)	4.6	4.2	4.0
腎石灰化	(-)		(+)

nt病がその中核をなすと報告した⁸⁾。松山らは特発性尿細管性蛋白尿症を SDS-PAGE で3つのタイプ(1~3型)に分け、血縁関係のあるものは全て同一群に限定され、再検してもタイプは変化せず、遺伝子異常を示した5例は全て2型であると述べた⁹⁾。このため、本家系の3名について同様の分析を行ったが、分子量27,000~29,000のピークと13,000~14,000のピークの間に20,000前後のピークがあり、松山らの3型の程度の強いものかあるいは他のタイプと考えられた(図4)。同一家系は同一タイプに含まれるという点については一致したが、遺伝子異常のある群は2型のみではなく、これら3つのタイプ以外のタイプが存在する可能性が示唆され、さらなる検索が必要と考えられた。彼らは、同一家系内でも腎石灰化や高カルシウム尿症を認める例と認めない例があると述べており、同一家系内の症状の多様性を示している。自験例でも、発端者は他の2例に比べて症状の進行が早く、低身長も伴っていたことから、同一遺伝子異常であっても臨床的に差を示すことが示唆された。また、発端者の症状の進行が早いことから、今後もより慎重な経過観察が必要であると考えられた。

図4 SDS・PAGE法による尿分析結果

結 び

特発性尿細管性蛋白尿症の一家系を経験した。同一家系内に3名の患者を認めたが、発端者は他の2名に比べて進行が早いと考えられ、同一遺伝子異常の表現型の多様性を示唆した。

発端者とその母、母方伯父の遺伝子検索を行って下さいました東京大学医学部小児科五十嵐隆先生に深謝します。また、腎生検の病理組織に関してご指導いただきました倉敷中央病院小児科武田修明先生、信州大学医学部第一病理重松秀一先生、当院第二泌尿器科東義人先生に深謝します。

尚、本論文の一部は1993年の第28回日本小児腎臓病学会(福島, 1993年5月)で報告した。

文 献

- 1) Suzuki Y, Okada T, Konishi T, Higuchi A, Shimao S, Ogata Z: The low molecular weight of protein components in children urine. Acta Pediatr Jpn 22:1-5, 1980.
- 2) 鈴木好文, 岡田敏夫: 家族性特発性低分子蛋白尿症—特発性尿細管性蛋白尿症, 血尿と蛋白尿, New Mook, 川戸英彦, 五十嵐隆編, 金原出版, 東京 210-214, 1992.
- 3) Dent CE, Friedman M: Hypercalcuric rickets associated

- with renal tubular damage. Arch Dis Child 39:240-249, 1964.
- 4) Wrong OM, Norden AGW, Feest TG: Dent's disease: a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. Q J Med 87:473-493, 1994.
 - 5) Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, Kawato H, Yan K, Kawaguchi H, Yamanaka T, Tsuchida S, Akagi K: Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: Is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? Nephron 69:242-247, 1995.
 - 6) 五十嵐 隆: 特発性低分子蛋白尿症—本症 (Suzuki, 1980, 1985) は英国の Dent 病 (Wrong, 1990) と同一疾患か? 腎と透析 37: 871-874, 1994.
 - 7) Lloyd SE, Pearce SH, Gunther W, Kawaguchi T, Igarashi T, Jentsch TJ, Thakker RV: Idiopathic low molecular weight proteinuria associated with hypercalciuric nephrocalcinosis in Japanese children is due to mutations of renal chloride channel (CLCN5). J Clin Invest 99:561-568, 1997.
 - 8) 五十嵐 隆, 芥 直子, 早川 浩, 松山 健, 白髪宏司, 川口治夫, Lloyd SE, Pearce SH, Thakker RV: 特発性尿細管性蛋白尿症における CLCN 5 遺伝子の異常. 日児腎誌 6:135-139, 1996.
 - 9) 松山 健, 川村 研, 上山泰淳, 本田雅敬, 五十嵐 隆, 上牧 勇, 小林靖明, 栗津 緑, 長谷川 理, 伊藤 拓: ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法を用いて評価した特発性尿細管性蛋白尿症の多様性. 日児誌 101:1171-1176, 1997.

A family with idiopathic low molecular weight proteinuria

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

Rieko Tanaka, Toru Momoi

We reported a family with Dent's disease. The 3-year-old boy showed proteinuria (150mg/dl), 49.5% of which comprised low molecular weight protein. Urinary BMG was 37,602 μ g/l. CCN5 gene of the patient and his mother was analyzed when he was 8 years old. The proband was homozygous for the mutant gene and his mother was heterozygous. At age 10 years he developed nephrocalcinosis and massive proteinuria (2.1g/day). By analyzing urinary protein we detected two other patients in his family, his uncle and his mother's cousin. They had the history of hospital admission due to "glomerulonephritis" at age 3 years and 8 years, respectively. They showed mild proteinuria (+) at age 30 years and 34 years, respectively. His uncle showed normal renal function and mild nephrocalcinosis at 38 years.

These findings suggest that Dent's disease shows diverse phenotypic heterogeneity.

Key words : idiopathic low molecular weight proteinuria, Dent's disease, CLCN5, nephrocalcinosis, phenotypic heterogeneity