腎機能低下を契機に発見された Familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease の 15 歳男児例

北川 康作^{*1} 酒井 圭子^{*2}・三木 葉子^{*2}・前田 衛作^{*2}

要 旨

Glomerulocystic kidney disease (以下 GCKD と略す) の 15 歳男児例を経験した。

患児は、腎機能低下を主訴に他院より紹介され、高砂市民病院小児科を受診した。腎生検の結果、多数の glomerular cyst を認め、先天性奇形や発達障害を認めないことより、GCKD と診断した。患児には蛋白尿・血尿は認めないものの持続した低調尿を認め、経過観察中腎機能は安定 (CCr: 66.3~70.7 ml/min/1.73 m²) していた。腎臓は年齢体格に比較して著しく小型 (右: 8.1×3.5 cm, 左: 7.8×3.9 cm) であった。家族検索をすすめたところ、母親にも患児と同程度の腎機能低下と低調尿が認められ、母親の腎臓も小型 (右: 7.0×3.2 cm) であることがわかった。これらの所見より、本症例を Familial hypoplastic GCKD と診断した。筆者の調べた限り、これまでに本邦では本疾患の報告はなかった。

序 言

ボーマン嚢が嚢胞状に拡大し、その辺縁に圧排され萎縮した糸球体係蹄が認められるという特異な所見を呈する症例は以前より知られていた。1976 年に Taxy らは

このような所見を呈する疾患を Glomerulocystic kidney (以下 GCK と略す) と命名し報告した¹⁾。その後このような所見を有する症例は多数報告され、先天性奇形症候群に合併する症例が多いことがわかってきた。1993 年、Bernstine らは GCK を表 1 に示すように、3 つの群にわけ、特発性に発症するものを GCKD と命名し、奇形症候群に合併するものと明確に区別した²⁾。GCKD は比較的まれな疾患であるが、そのうち Rizzoni らの提唱した Familial hypoplastic GCKD の診断基準を満足する症例は、Rizzoni らと Kaplan らの報告合わせて 3 家系が報告されているのみである^{3,4)}。

今回私達は、Familial hypoplastic GCKD の一症例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患児: 15 歳, 男児

主訴: 腎機能低下

家族歴: 祖父母, 両親兄弟で、これまでに尿所見の異常を指摘されたものはいない。また、高血圧、腎機能の低下を指摘されたものもない。

既往歴: 出生時および発育歴に特記すべき事項なし。3 歳時にけいれんを起こし、以後近医にて投薬を受け、10 歳時に服薬を終了した。患児は、これまでに学校検尿などで尿所見の異常を指摘されたことはなかった。

現病歴: 1999 年 7 月、腹痛のため近医を受診し、過敏性大腸炎と診断され、入院加療を受けた。入院中に腎機能低下を指摘され、退院後精査目的にて高砂市民病院小

^{*1}西脇市西脇病院 小児科

(〒677-0043 兵庫県西脇市下戸田 652-1)

^{*2}高砂市民病院 小児科

A case of familial hypoplastic GCKD
in a Japanese family

Kousaku Kitagawa^{*1}, Keiko Sakai^{*2}, Youko miki^{*2},
Eisaku Maeda^{*2}

^{*1}Department of Pediatrics, Nishiwaki General Hospital

^{*2}Department of Pediatrics, Takasago Municipal Hospital

Key words: 糸球体嚢胞腎

腎不全

遺伝性腎嚢胞性疾患

small kidney

Familial hypoplastic GCKD

表1 Categorization of glomerulocystic kidney

Glomerulocystic kidney disease (GCKD)
Autosomal dominant polycystic kidney disease in young infant
Dominant glomerulocystic kidney disease in older patient
Sporadic nonsyndromal glomerulocystic kidney disease
Familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease
Glomerulocystic kidney in heritable malformation syndromes
Tuberous sclerosis
Orofaciodigital syndrome type 1
Brachymesomelia-renal syndrome
Trisomy 13
Short rib-polydactyly syndrome
Jeune asphyxiating thoracic dystrophy syndrome
Zellweger cerebrohepato-renal syndrome
Familial juvenile nephronophthisis
Glomerular cysts in dysplastic kidney
Diffuse cystic dysplasia
Renal-hepato-pancreatic dysplasia

文献2)より引用

表2 来院時検査所見

尿検査		血清学検査	
Pro	(-)	IgG	1193 mg/dl
OB	(-)	IgA	90 mg/dl
比重	1.010	IgM	578 mg/dl
尿 β_2 MG	254 μ g/l	C3	53 mg/dl
尿NAG	4.7 U/l	C4	23.5 mg/dl
		CH50	31.2 U/ml
血液検査		CCr	
WBC	4610 / μ l		70.7 ml/min/1.73m ²
Hb	12.8 g/dl		
Plt	16.1 / μ l		
生化学検査			
TP	7.3 g/dl		
Alb	4.9 g/dl		
GOT	25 IU/L		
GPT	12 IU/L		
LDH	236 IU/L		
BUN	19 mg/dl		
Cr	1.4 mg/dl		
Na	141 mEq/l		
K	4.0 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		
Ca	10.1 mg/dl		
P	4.2 mg/dl

図1 ×40倍 (HE染色)
皮膜直下に多数の微小嚢胞を認める。

図2 ×200倍 (HE染色)
嚢胞の辺縁に、圧排され萎縮した糸球体系蹄を認める。尿細管、間質には変化を認めない。

児科へ紹介された。

来院時現症：身長 168.2cm, 体重 51.3kg と体格は良好。血圧は、110/72 mmHg と高血圧は認めなかった。顔貌は、軽度の下顎突出を認めるが、外表奇形は見られなかった。患児は剣道部の代表選手を務めており、運動機能に異常は認めなかった。

来院時検査所見 (表2)：蛋白尿・血尿は認めず、早朝第一尿の尿比重は1.010 と低かった。BUN 19 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl と軽度上昇を認め、CCr 70.7 ml/min/1.73m² と腎機能は軽度低下していた。貧血はなく、血清電解質異常も認めなかった。また尿中尿細管性蛋白の増加も認めなかった。IVP および腹部 CT では異常を指摘されなかった。腹部エコーでは、腎臓は右：8.1×3.5 cm, 左：

7.8×3.9 cm であった。同年齢児の腎縦径は平均 10.2 cm と考えられ、患児の体格が良好であることからすると患児の腎臓は著しく小型であった。

経過：腎生検を考慮するが、患児の都合により約一年間同院小児科腎外来にて経過観察となる。経過観察中血尿・蛋白尿は認めず、早朝尿の比重は1.008～1.012 の間にあった。腎機能はほぼ安定しており、CCr は、66.3～70.7 ml/min/1.73m² で推移した。患児の進学が確定し時間的余裕ができたため、今回腎生検に至った。

腎組織所見 (図1, 2)：図1に患児の腎生検組織弱拡大像 (×40倍, HE染色) を示す。腎皮膜直下の皮質部に多数の cyst を認めた。図には示されていないが、髄質部には cyst は認められず、間質を含めた腎の構造に異常

表3 Familial hypoplastic GCKD の診断基準

1. Chronic renal failure from infancy followed by stable but reduced renal function over many years.
2. Small kidneys with irregular out lines of the calyces and abnormal renal papillae in the absence of any other abnormalities of the collecting system.
3. Similar findings in a parent.
4. Histological evidence of glomerular cysts.

文献3)より引用

は見られなかった。図2にcystの拡大像(×200倍, HE染色)を示す。辺縁に圧排された糸球体係蹄が認められた。このことから、このcystが糸球体由来で、Bowman腔が拡大したために発生したものと考えられた。他のcystにおいても同様の所見を認め、cystの由来は同一であると考えられた。これらの組織所見から、病的にはGCKと診断するに至った。なお、免疫染色、電子顕微鏡では特記すべき所見は認めなかった。

臨床的に、患児に奇形症候群の合併症は認められないことから、本症例をGCKDと診断した。

家族検索：患児の腎生検後、母親の腎疾患検索を行った。母親もこれまでに尿所見の異常を指摘されたことはなかったが、患児と同様に早期第一尿の比重が1.009と低かった。検査をすすめたところ、生化学検査ではBUN=14mg/dl, Cr=1.2mg/dl, CCr=57.8ml/min/1.73m²と、患児と同程度の腎機能低下を認めた。腎エコーでは母親の右腎は7.0×3.2cmと小さく、左腎には直径4.7cmと2.2cmの2個のcystを認めた。なお、cystの突出があるため、母親の左腎縦径は計測していない。

表3に、Rizzoniらの提唱したFamilial hypoplastic GCKDの診断基準³⁾を示す。図1, 2に示すような病理所見に加え、急激に進行することのない腎機能低下とsmall kidneyを認め、さらに母親にも同様の臨床症状を認めることから本症例は、この4つの項目全てをみたしていると考えられ、Familial hypoplastic GCKDと診断した。

考 察

BernstineらがGCKDという分類を提唱して以後、その疾患概念は定着しつつある。しかしその成因に関しては、糸球体-尿細管接合部に狭窄を認めたという報告もあるが⁵⁾、認めなかったという報告もあり⁶⁾、未だ不明な点が多い。またGCKDの多くの症例が新生児期から乳

幼児期に発見されるのに対して、成人期に発見される例や、Wegener肉芽腫症やHUSと合併して後天的に発症したとされる報告もあり^{7,8)}、さまざまな病態が混在しているものと考えられる。一般にGCKDは、比較的まれな疾患と紹介されるが、末期腎不全に至った患者で偶然に発見された例も報告され、実際には見過ごされている例も多いのではないかという推測もある⁹⁾。

乳幼児期に発症・発見されるGCKD症例は、臨床症状および腹部エコーを含めた検査所見は、Auto-dominant PKD(ADPKD)と類似している。なかには乳幼児期にGCKDと診断され、後年ADPKDと再診断された例も報告されており、同一疾患の異なる表現形ではないかとも考えられている^{10,11)}。

このようなGCKDという疾患群のなかにあって、Familial hypoplastic GCKDのもっともユニークな特徴は、腎臓の大きさにある。一般にGCKD例では腎は腫大する。これに対しFamilial hypoplastic GCKDでは、診断基準に含まれるとおり腎は小型である。Kaplanらの報告よりFamilial hypoplastic GCKDとADPKD、Auto-recessive PKD(ARPKD)を比較した部分を抜粋し、表4に示す⁴⁾。Rizzoniらの報告した2家系はいずれも母娘例であり、Kaplanらは母息子例を報告した。本疾患の遺伝形式は、auto-dominantまたはX-linkedと考えられる。私達が経験した症例もこの遺伝形式に矛盾するものではなかった。組織所見を比較する。ARPKDでは集合管にcystが発生するため、通常cystは髄質に集中する。これに対してFamilial hypoplastic GCKDでは、cystが糸球体由来であることより、皮質に集中する。ADPKDでは、cystはネフロンのある部位に発生しうるので、皮質と髄質の両方にまたがって認められる。最後に臨床経過の比較であるが、ADPKDでもARPKDでも腎機能低下は進行性で、特にARPKDでは早期に腎不全に陥ることが知られている。これに対し

表4 Inherited Forms of Cystic Kidney Disease in Infants and Children

	Autosomal recessive PKD	Autosomal dominant PKD	Familial hypoplastic glomerulocystic kidney
Mode of inheritance	Recessive	Dominant	Dominant
Age of presentation: usual	Neonates	Adult	Children, infants
occasional	Children	Children, infants	Adults
Radiologic studies	Large kidneys	Large kidneys	Normal or small kidneys
Ultrasonography	Echo-dense with loss of normal cortico-medullary distinction; bright kidney	Bilateral transsonic cysts	Bright kidneys with small cortical cysts
Pathology	Dilated collecting tubules	Cystic dilatation of any portion of the nephron	Dilatation of glomerular corpuscles
Course	Early death from respiratory or renal failure. Later death from portal hypertension or chronic renal failure	Gradual progression to CRF over many years	Stable chronic renal failure

文献 4) より抜粋

て本疾患では、早期から腎機能低下が認められるものの、比較的長期にわたり腎機能が維持されることが知られている。本症例では、母親は学生時代からテニスの選手をしており、運動制限、食事制限などは行っていないが、現在患児と同程度の腎機能を保持している。このことから患児も、特別な治療を施さなくても長期にわたって現在の腎機能を維持できるのではないかと考えている。

本年1月、Binghamらは、Familial hypoplastic GCKDの2家系（RizzoniらとKaplanらの報告した各1家系）に、Hepatocyte Nuclear Factor-1 β （以下HNF-1 β と略す）のmutationを認めたと報告した¹²⁾。HNFは、肝臓の初期発生分化に重要な転写因子であり、糖尿病の発症と関連があるのではないかと考えられ、最近注目を集めている。特にHNF-1 α , 4 α は、maturity-onset diabetes of the young（一般に、MODYと略す）との関連があると考えられている。今回、HNF 1- β にmutationが発見されたFamilial hypoplastic GCKDの一家系でも、糖尿病に陥った例や耐糖能の異常を認めた例が報告されている。今回私達の経験した症例では、母子ともに尿糖は認めていない。しかし今後腎機能の推移に十分注意すると同時に、耐糖能も含めて慎重に観察を

続けていく必要があると考える。

結 び

- 1) 腎機能低下を主訴とする15歳男児の腎生検を実施した。組織所見、臨床像よりGCKDと診断した。
- 2) 患児の腎臓の大きさは、同年代の平均を大きく下回っていた。また患児の腎機能低下は、経過観察中ほとんど進行しなかった。
- 4) 母親の腎臓も著しく小型で、患児と同程度の腎機能低下が存在することが判明した。以上より、Familial hypoplastic GCKDと診断した。
- 5) 今後、腎機能の変動に注意すると同時に、糖尿病・耐糖能低下に注意して観察を続ける必要があると考える。

原稿を終えるにあたり、今回の腎生検病理標本を作製していただき、診断に貴重な御意見を賜りました和歌山県立医科大学小児科学教室教授、吉川徳茂先生に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第23回近畿小児腎臓病研究会（平成13年3月17日、大阪）で口演発表した。

文 献

- 1) Taxy JB, Filmer RB : Glomerulocystic kidney : report a case. Arch Pathol Lab Med, 100 : 186-188, 1976.
- 2) Jay Bernstein : Glomerulocystic kidney disease-nosological considerations. Pediatr Nephrol, 7 : 464-470, 1993.
- 3) Rizzoni G., Loirat C., Levy M., Milanesi C., Zachello G., Mathieu H. : Familial hypoplastic glomerulocystic kidney. A new entity? Clin Nephrol, 18 : 263-268, 1982.
- 4) Bernard S. Kaplan, Isky Gordon, John Pincott, T. Martin Barratt : Familial Hypoplastic Glomerulocystic Kidney Disease : A Definit Entity With Dominant Inheritance. Am J Med Genet, 34 : 569-573, 1989.
- 5) O. Hotta, M. Sato, T. Furuta, Y. Taguma : Pathogenetic role of glomerulo-tubular junction stenosis in glomerulocystic disease. Clin Nephrol, 51 : 177-180, 1999.
- 6) J. S. Liu, I. Ishikawa, Y. Saito, T. Nakazawa, N. Tomosugi, Y. Ishikawa : Digital Glomerular Reconstruction in a Patient With a Sporadic Adult Form of Glomerulocystic Kidney Disease. Am J Kidney Dis, 35 : 216-220, 2000.
- 7) A. V. Crowe, R. G. Woolfson, M. H. Griffiths, G. H. Neild : Glomerulocystic kidney disease associated with Wegener's granulomatosis and membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant, 10 : 888-890, 1995.
- 8) G. Amir, E. Rosenmann, A. Drukker : Acquired glomerulocystic kidney disease following haemolytic-uremic syndrome. Pediatr Nephrol, 9 : 614-616, 1995.
- 9) E. Abderrahim, F. B. Moussa, T. B. Abdallah, H. Hedri, R. Goucha, F. B. Hamida, F. E. Younsi, A. Kheder, H. B. Maiz : Glomerulocystic kidney disease in an adult presenting as end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant, 14 : 1276-1278, 1999.
- 10) I. Ozhan Dedeoglu, MD, John E. Fisher, MD, James E. Springate, MD, Wayne R. Waz, MD, F. Bruder Stapleton, MD, Leonard G. Feld MD, PhD : SPECTRUM OF GLOMERULOCYSTIC KIDNEYS : A Case Report and Review of Literature. Pediatr Pathol Lab Med. 16 : 941-949, 1996
- 11) L. M. Guay-Woodford, C. A. Galliani, E. Musulman-Mroczek, G. S. Spear, A. P. Guillot, J. Bernstein : Diffuse renal cystic disease in children : morphologic and genetic correlations. Pediatr Nephrol, 12 : 173-182, 1998.
- 12) Coralie Bingham, Michael P. Bulman, Sian Ellard, Lisa I. S. Allen, Graham W. Lipkin, William G. van't Hoff, Adrian S. Woolf, Gianfranco Rizzoni, Giuseppe Novelli, Anthony J. Nicholls, Andrew T. Hattersley : Mutation in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 β Gene Are Associated with Familial Hypoplastic Glomerulocystic Kidney Disease. Am J Hum Genet, 68 : 219-224, 2001.

A case of familial hypoplastic GCKD in a Japanese family

*¹Department of Pediatrics, Nishiwaki General Hospital*²Department of Pediatrics, Takasago Municipal HospitalKousaku Kitagawa*¹, Keiko Sakai*², Youko Miki*², Eisaku Maeda*²

Glomerulocystic kidney disease (GCKD) is an uncommon type of renal cystic disease characterized by cystic dilatation of Bowman's space and atrophy of the glomerular tuft. We report a 15-year-old boy who had asymptomatic chronic stable renal failure (CCr : 66.3-70.7 ml/min/1.73 m²). His renal biopsy specimens showed cystic dilatation of Bowman's space and atrophy of the glomerular tuft. His kidneys were small (right : 8.1×3.5 cm, left : 7.8×3.9 cm) without any other malformation of the urinary tract. His 42-year-old mother had small kidneys and asymptomatic chronic renal failure (CCr : 57.8 ml/min/1.73 m²). As our patients' findings satisfied the criteria defined by Rizzoni et. al., we diagnosed this case as familial hypoplastic GCKD. This is the first report of familial hypoplastic GCKD in a Japanese family.

Key words : glomerulocystic kidney disease (GCKD), small kidney, renal failure