症例報告

尿糖陽性から診断に至ったぶどう膜炎を伴う 尿細管間質性腎炎症候群 (TINU 症候群) の 1 例

伊藤 薫子^{*1}・梅村佳予子^{*2}・山本 康人^{*2}・諸岡 正史^{*2}・浅野 喜造^{*2}

(受付日：平成19年 1 月29日 採用日：平成19年 3 月 5 日)

要 旨

症例は13歳，女兒。夜尿症での経過観察中に尿糖が持続したため，当科を紹介され受診した。尿糖は陽性であったが，血糖，HbA1C は正常であった。血清 Cr が軽度上昇し，尿中 β_2 MG， α_1 MG が高値であったことから間質性腎炎が疑われた。眼症状はなかったが，眼科的検索を行ったところ，両側ぶどう膜炎を認めた。腎生検で尿細管間質性腎炎の像を認めたことから TINU 症候群と診断した。経過観察のみで尿蛋白，尿糖は陰性化し，腎機能も改善した。TINU 症候群は他の間質性腎炎と異なり自然軽快するものも多い。腎性糖尿をみた際に本症候群も念頭において検索を進めることは治療法選択の上でも重要と思われた。

序 言

ぶどう膜炎を伴う尿細管間質性腎炎症候群 (tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome：以下，TINU 症候群) は，原因不明の尿細管間質性腎炎にぶどう膜炎を伴う症候群である。詳細な発症機序は明らかでないが，予後はおおむね良好で，自然軽快することも多い。今回我々は，尿糖陽性を契機に診断し，特別な治療を要

さず軽快した TINU 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：13歳，女兒。

主訴：尿糖陽性。

既往歴：特記すべき事項なし。平成12年以前の学校検尿では異常なし。

家族歴：母親が顕微鏡的血尿で経過観察中。

現病歴：平成10年 1 月から夜尿症のため某市民病院泌尿器科で経過観察されていた。平成12年頃から尿潜血 (±) ~ (+) となり，平成17年 8 月から尿糖 (+) が持続したため，12月26日に同市民病院の小児科を受診した。血液検査では血清 Cr が 0.9mg/dl とやや高めであった以外に特に異常はなかった。尿検査では尿糖が (±) で尿中 α_1 MG が 18.5 μ g/l， β_2 MG が 8.451 μ g/l と高値だった。血糖が 91mg/dl，HbA1C が 4.7% と正常であり，糖尿病は否定的であったため腎性糖尿と判断した。尿細管間質性腎炎が疑われたため，特に眼症状はなかったが，眼科的検索を行ったところ，両側に角膜後面沈着物を認め (図 1)，両前眼部ぶどう膜炎と診断された。以上の結果から TINU 症候群が疑われたため，精査加療目的で平成18年 1 月16日，当院に紹介され入院した。

入院時現症：身長157.1cm，体重52.1kg，体温37.6℃，血圧106/76mmHg。眼球結膜に充血なく，口腔内，胸腹部，四肢に異常所見はなかった。浮腫はなく，皮疹もみられなかった。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査では血清 Cr は若

^{*1}藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 小児科
(〒454-8509 名古屋市中川区尾頭橋3-6-10)

^{*2}藤田保健衛生大学 小児科

A case report of tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome found by glucosuria

Nihoko Ito^{*1}, Kayoko Umemura^{*2}, Yasuto Yamamoto^{*2},
Masashi Morooka^{*2}, Yoshizo Asano^{*2}

^{*1}Department of pediatrics, Fujita Health University Banbuntan-hotokukai Hospital

^{*2}Department of pediatrics, Fujita Health University

Key words：尿糖

腎性糖尿

TINU 症候群

間質性腎炎

β_2 MG

干高値であったが、その他に異常はなく、抗核抗体は陰性で補体価も正常範囲内であった。尿検査では尿蛋白は陰性だったが、尿糖は(1+)だった。尿潜血は陽性で非糸球体性の赤血球を多数認めたが、これは月経中のためと考えられ、月経終了後には陰性化した。尿中 α_1 MG、 β_2 MG、NAGは高値で、CCrは36.8ml/min/1.73m²と腎機能低下を認めた。Fishberg濃縮試験では軽度の濃縮力障

角膜後面沈着物

図1 前房部所見

害を認めたが、PSP排泄試験は正常範囲内であった。腹部超音波検査では腎尿路系に奇形等はなく、胸部単純X線検査でも肺門部の異常陰影などはなかった。Gaシンチグラムでは両腎に軽度の集積亢進を認めた。

腎組織(図2): 光顕では糸球体の変化は非常に軽微で、ボーマン嚢の不規則な肥厚、わずかなメサンギウム基質の増生を認めたのみであった。間質にはリンパ球浸潤、線維化があり、尿細管萎縮や尿細管上皮細胞の変性を認めた。蛍光抗体法ではIgG、IgA、IgM、C3、C4のいずれも陰性で有意な所見はなかった。免疫染色では尿細管間質にT細胞系のマーカー(CD3、CD4、CD8)が、なかでもCD4が最も強く染まっていた。

以上より TINU 症候群と診断した。

臨床経過(図3): 当院入院時、CCrは36.8ml/min/1.73m²と低下していたが、無治療で経過観察していたところ、すみやかに改善し、入院7日には113ml/min/1.73m²まで回復した。咽頭炎を契機に一時的に尿中 β_2 MGが増加し、尿所見も悪化した。解熱とともに尿蛋白、尿糖は陰性化した。しかしながら、尿中 β_2 MGはその後4,000~8,000 μ g/lと高値のまま推移しているため、今後も定期的な経過観察が必要と思われる。平成18年3月にGaシンチグラムを再検したが、入院時と同様に両腎の集積は軽度亢進していた。ぶどう膜炎に対して

表1 入院時検査所見

《血液検査》				《尿検査》 (月経中)			
WBC	5,200/ μ l	Ca	9.4mg/dl	pH	6.5		
Neutro	62%	P	3.2mg/dl	蛋白	(-) 18mg/dl		
Eosino	4%	IgG	1,197mg/dl	潜血	(3 +)		
Lymph	28%	IgA	142mg/dl	糖	(1 +)		
Mono	6%	IgM	143mg/dl	沈渣; RBC多数(非糸球体性)			
RBC	465 $\times$ 10 ³ / μ l	C3	103mg/dl	WBC	2 ~ 4 HPF		
Hb	11.5g/dl	C4	25mg/dl	α_1 MG	11.2 μ g/l		
Ht	38.2%	CH50	45.1 U/ml	β_2 MG	8,554 μ g/l		
Plt	16.4 $\times$ 10 ³ / μ l	C1q	2.1mg/dl	NAG	10.1U/l		
TP	7.5g/dl	CRP	0.4mg/dl	CCr	36.8ml/min/1.73m ²		
Alb	4.5g/dl	ESR	19mm/h	《Fishberg濃縮試験》			
GOT	14 IU/l	ACE	13.9IU/l	尿浸透圧	尿比重		
GPT	9 IU/l	RF	20 IU/ml	(mOsm)			
LDH	150 IU/l	抗核抗体	(-)	起床時	566	1.012	
Tchol	171mg/dl	抗SS-A抗体	1.4 U/ml	1時間後	490	1.014	
TG	61mg/dl	抗SS-B抗体	8.0 U/ml	2時間後	626	1.017	
BUN	11mg/dl	EBV-VCA-IgG	< 160	《PSP試験》			
UA	2.5mg/dl	EBNA-IgG	(+)	15分値	37%		
Cr	0.8mg/dl	pH	7.345	30分値	56%		
Na	140mEq/l	HCO ₃ ⁻	29.1mmol/l	60分値	74%		
K	3.8mEq/l	BE	2.5mmol/l	120分値	86%		
Cl	106mEq/l	(静脈血)

図2 腎組織像
a : PAS 染色 (×100), b : PAM 染色 (×100)

図3 臨床経過

はステロイドの点眼のみで炎症所見は改善している。

考 察

糖は糸球体を通じた後に近位尿細管でほぼ100%再吸収される。血糖値の上昇や近位尿細管細胞の機能障害があると尿糖が出現してくる。尿糖陽性となる疾患には、高血糖を伴うものとして糖尿病、膵疾患（膵炎、膵

癌、グルカゴノーマ）、肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）、内分泌疾患（Cushing 症候群、褐色細胞腫、肥満）、中枢神経疾患（脳腫瘍、脳出血、外傷後）、消化器疾患（胃切除後）、その他（ステロイド、ストレス、妊娠、感染）などがある。一方、血糖値が正常範囲にもかかわらず尿糖が陽性の場合には腎性糖尿と判断され、これを呈する疾患には特発性腎性糖尿、Fanconi 症候群、尿細管疾

患, 間質性腎炎, ネフローゼ症候群, 慢性腎炎, 重金属薬物中毒などが含まれる¹⁾。本症例でも血糖, HbA1C は正常であったが, 尿糖が持続していたために腎性糖尿と判断し, 精査を進めたところ TINU 症候群の診断に至った。特発性の腎性糖尿として放置しているものの中には, 一部, このように尿細管間質性腎炎などが含まれている可能性があると思われ, 腎性糖尿をみた際にはこれらの腎疾患を念頭においた検索が重要と思われた。

TINU 症候群は原因不明の急性尿細管間質性腎炎にぶどう膜炎を伴う症候群で, 思春期の女性に好発する。詳細な発症機序は未だ明らかでないが, 自己免疫的機序が関与していると考えられており, 腎尿細管間質とぶどう膜に存在する共通抗原に対して細胞性免疫を中心にした免疫応答が生じたものと推測されている²⁾。HLA との関連も示唆されており, 本症例でも過去に報告があるような HLA A31, B35, DR 4 などが陽性であった。その他, HLA A24(9), B51, CW 1, CW 3, CW 7, DR 6, DQA 1, DQB 1 が多いとの報告もみられる^{3,4)}。全身倦怠感, 不明熱, 体重減少などの全身症状を契機に尿細管機能障害や腎機能障害が発見されることが多く, ぶどう膜炎と腎障害は同時に存在することもあるが, どちらが先行してもよく, 羞明や眼痛などの眼症状を契機に診断されることもある。本症診断の際には, 全身性エリテマトーデス, サルコイドーシス, ベーチェット病, シェーグレン症候群, トキソプラズマ症, 伝染性単核球症, ブルセラ症などの全身性疾患を除外しておく必要がある。

検査では蛋白尿, 糖尿, アミノ酸尿, β_2 MG 高値などの尿細管機能障害, BUN, Cr の上昇, CCr の低下などの腎機能障害がみられる。その他には血清総蛋白の上昇, 赤沈の亢進, 高 IgG 血症などを伴うこともあるが, 自己抗体はおおむね陰性で, 低補体血症も通常は認めない。腎組織は間質にリンパ球, 形質細胞などの浸潤があり, 尿細管上皮の扁平化, 萎縮, 尿細管上皮細胞の脱落, 尿細管炎などを認めるが, 蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着は認めない。間質に浸潤している免疫担当細胞は, T 細胞, 単球/マクロファージ系が有意で, T 細胞の CD 4 / CD 8 比は症例により異なる。Ga シンチグラムでは炎症を反映して腎に集積亢進を認める。本症の腎機能障害の程度はさまざまで, 尿中 β_2 MG と間質性腎炎の重症度とは有意な関連性があり, 尿中 β_2 MG の測定は病勢や治療効果を評価する上で有効である。同様に Ga シンチグラムも病勢を反映することから, 経過観察をする上で有用であるとの報告もみられる⁵⁾。

本症でのぶどう膜炎に対しては一般的にステロイド点

眼が行われるが, 再発することが多い。他の間質性腎炎(感染性, 薬剤性, 急性尿細管壊死, 免疫異常, 血液疾患, 逆流性腎症, 閉塞性腎症, 遺伝性疾患, 電解質・代謝異常など)の治療は原因の除去, 基礎疾患の治療が基本となる。一方, TINU 症候群における間質性腎炎の多くは自然寛解するため特別な治療を必要としないことも多い。しかし, 急速に腎機能が低下する場合や全身症状が強い時は, 短期間副腎皮質ステロイド薬の全身投与が必要になる⁶⁾。

本症例でも間質性腎炎に対しては特別な治療を行わなかったが, 腎機能障害は自然に軽快した。しかし, Ga シンチグラムでの腎への異常集積は軽度亢進したままであり, 尿中 β_2 MG も高値で推移していることから, 今後も注意深く経過をみていく必要があると考える。本症例のようにぶどう膜炎による自覚症状がない場合や, ぶどう膜炎の発症が遅れる場合は本症の診断はつきにくく, 原因不明の間質性腎炎と診断される。したがって, 原因不明の間質性腎炎をみた場合には, 本症を疑って眼科検査を繰り返すことが治療法選択の上でも重要と思われる。

結 び

尿糖陽性から診断に至った TINU 症候群の 1 例を経験した。腎炎については経過観察のみで腎機能および尿所見は改善傾向にある。腎性糖尿をみた際には TINU 症候群などの腎疾患を念頭においた検索が重要と思われた。

参考文献

- 1) 藤田尚代: 尿糖, 尿ケトン体, 尿ビリルビン, 尿ウロビリノーゲン, 尿潜血反応. 小児内科 37: 39-42, 2005.
- 2) 竹村 司: ぶどう膜炎 間質性腎炎症候群. 小児内科 36: 1658-1661, 2004.
- 3) Goda C, Kotake S, Ichiishi A, Namba K, Kitaichi N, Ohno S: Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. Am J Ophthalmology 10: 637-641, 2005.
- 4) Levinson RD, Park MS, Ridders SM, Reed EF, Smith JR, Martin TM, Rosenbaum JT, Foster CS, Sherman MD, Holland GN: Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. IOVS 44: 653-657, 2003.
- 5) Helms E, Servilla KS, Hartshorne MF, Harris AH, Nichols MJ, Tzamaloukas AH: Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: use of gallium scintigraphy in its diagnosis and treatment. Int Urol and Nephrol 37: 119-122, 2005.
- 6) Takemura T, Okada M, Hino S, Fukushima K, Yamamoto S, Miyazato H, Maruyama K, Yoshioka K: Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. Am J Kid Dis 34: 1016-1021, 1999.

A case report of tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome found by glucosuria

*¹Department of pediatrics, Fujita Health University Banbuntanehotokukai Hospital

*²Department of pediatrics, Fujita Health University

Nihoko Ito *¹ , Kayoko Umemura *² , Yasuto Yamamoto *² , Masashi Morooka *² , Yoshizo Asano *²

The patient is a 13 year-old girl who had glucosuria in the course of enuresis. Though she had continuous glucosuria, her blood sugar and HbA1c levels were normal. However, as her serum creatinine and urine β_2 MG were high, tubulointerstitial nephritis was suspected. Although she had no eye symptoms, she was diagnosed with bilateral uveitis. A renal biopsy specimen showed typical tubulointerstitial nephritis, and she was also diagnosed with TINU syndrome. Her urinalysis and serum creatinine level improved without specific agents like prednisolone. It is reported that most cases of TINU syndrome recover spontaneously unlike other types of tubulointerstitial nephritis. Therefore, when we encounter renal glucosuria, it is important to consider TINU syndrome even if no eye symptoms exist.

Key words : glucosuria, renal glucosuria, TINU syndrome, interstitial nephritis, β_2 MG