家族性サルコイドーシスとの鑑別に難渋したTINU症候群の1例

有竹秀美¹⁾, 村上康司¹⁾, 玉田 勉¹⁾, 蒲生俊一¹⁾, 村松聡士^{1,3)}, 奈良正之²⁾, 大友孝昭⁴⁾, 吉田真彰⁴⁾, 谷内真司⁵⁾, 一ノ瀬正和¹⁾

【要旨】

症例は19歳男性。14歳の弟が1年半前に肉芽腫性ブドウ膜炎、間質性腎炎を認めサルコイドーシス（腎・眼）と診断。X-1年10月より悪心と体重減少、X年5月より夜間多尿が出現したため近医内科受診。血清Cre 2.41 mg/dL、尿中 β 2ミクログロブリン165.210 μ g/Lと著しく高値を示す腎機能障害を認めた。当院腎臓内科に紹介され腎生検にて尿細管間質性腎炎と診断された。また、X年5月中旬より霧視を自覚し、当院眼科にてぶどう膜炎と診断され、家族性サルコイドーシスが疑われ当科紹介。胸部X線写真では明らかなBHLや肺病変は認めなかったが、気管支肺胞洗浄ではリンパ球分画48%と増加を認めた。しかし、組織学的に肉芽腫が証明されなかったためサルコイドーシス診断基準は満たさず、TINU症候群と診断された。本症例はBALF所見の異常、同胞発症等、典型的なTINU症候群とは異なる特徴を有し、サルコイドーシスとの鑑別が困難であった貴重な1例であった。

[日サ会誌 2018; 38: 89-93]

キーワード：TINU症候群（tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome）、腎サルコイドーシス、ぶどう膜炎、尿細管間質性腎炎

A Case of TINU Syndrome Difficult to Differentiate from Familial Sarcoidosis

Hidemi Aritake¹⁾, Koji Murakami¹⁾, Tsutomu Tamada¹⁾, Shunichi Gamo¹⁾, Soshi Muramatsu^{1,3)}, Masayuki Nara²⁾, Takaaki Otomo⁴⁾, Masaaki Yoshida⁴⁾, Shinji Taniuchi⁵⁾, Masakazu Ichinose¹⁾

Keywords: TINU (tubulointerstitial nephritis and uveitis) syndrome, renal sarcoidosis, uveitis, tubulointerstitial nephritis

はじめに

TINU症候群（tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome）は原因不明の間質性腎炎にぶどう膜炎を伴う症候群である。サルコイドーシスやベーチェット病など、他の間質性腎炎とぶどう膜炎を合併する疾患との鑑別が重要であり、臨床上しばしば鑑別が困難なことが報告されている^{1,2)}。家族発症はTINU症候群ではかなり稀であるが、サルコイドーシスは患者全体の1.8%と報告され、同胞間での発症が多いとされている^{3,4)}。また、HLA-DR52などの特定のHLA型が遺伝的背景として報告されている⁴⁾。

今回、弟がサルコイドーシスと診断されていたため、家族性サルコイドーシスとの鑑別が重要であったTINU症候

群の1例を経験した。本症例は鑑別のために気管支鏡検査を施行したが、TINU症候群における気管支鏡検査のまとまった報告は我々の知る限りなく、その検査結果からサルコイドーシスとの鑑別に難渋した。非常に示唆に富む症例と考えられたため若干の文献的考察を加えて報告する。

症例提示

- 症例：19歳、男性。
- 主訴：悪心、体重減少、夜間頻尿。
- 既往歴：特記事項なし。
- 家族歴：弟 サルコイドーシス（腎、眼）、祖父 糖尿病。
- 生活歴：飲酒・喫煙歴なし

1) 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野
2) 東北大学病院 臨床研究推進センター
3) 山形県立中央病院 呼吸器内科
4) 東北大学大学院医学系研究科 眼科学分野
5) 大崎市民病院 病理診断科

著者連絡先：村上康司（むらかみ こうじ）
〒980-0872 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野
E-mail: k-mura@rm.med.tohoku.ac.jp

1) Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
2) Clinical Research Innovation and Education Center Tohoku University Hospital
3) Department of Respiratory Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital
4) Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine
5) Department of Pathology, Osaki Citizen Hospital

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

Table 1. 初診時検査所見及びBALF所見

〈血算〉		〈生化学〉				〈尿所見〉	
WBC	7600/ μ L	T-bil	0.7 mg/dL	ACE	14.7 IU/L	糖	3+
Neu	69.7%	ALP	323 IU/L	sIL-2R	1,070 IU/mL	蛋白	2+
Eos	4%	γ -GTP	21 IU/L			潜血	+
Baso	0.5%	AST	16 IU/L	抗核抗体	40未満	尿中Ca	99.2 mg/day
Lym	20.6%	ALT	21 IU/L	C-ANCA	1.0以下	NAG	23.1 IU/L
Mono	5.2%	LDH	185 IU/L	P-ANCA	1.0以下	β 2MG	132,490 μ g/L
RBC	4.18×10^4 / μ L	BUN	17 mg/dL	SS-A	1.6 IU/mL	〈BALF所見〉	
Hb	11.9 g/dL	Cre	1.78 mg/dL	SS-B	1.8 IU/mL		
Hct	35.3%	TP	7.7 g/dL	ds DNA	1.5 IU/mL		
Plt	21.1×10^4 / μ L	Alb	4.3 g/dL				
		γ -gl	20.5%				
		Na	134 mEq/L				
		K	3.6 mEq/L				
		Cl	101 mEq/L			AM	49.3%
		Ca	8.9 mg/dL			Lym	49.9%
		IP	2.6 mg/dL			Neu	0%
		Glu	97 mg/dL			Eos	0.8%
		HbA1c	5.4%			CD4/CD8	1.6
		CRP	0.6 mg/dL

Figure 1. 胸部X線写真
明らかな異常所見は認めない。

●職業歴：土木関連の仕事（粉塵吸入なし、重金属の取り扱いなし）。

●内服：なし。

●現病歴：X-1年10月頃より悪心、食思不振、体重減少などが出現しA医院を受診したが原因が特定されなかった。その後も症状が持続しX年5月初旬より夜間頻尿を認めBクリニックを受診した。尿検査で蛋白陽性、血液検査ではBUN 21.4 mg/dL、Cre 2.41 mg/dLで、尿中 β 2ミクログロブリン（ β 2MG）は165,210 μ g/Lと著しく高値を示す腎機能障害を認めた。5月中旬より眼の霞みも自覚した。弟が同様の症状で当院眼科通院中であったため、X年7月に精査・加療目的に当院腎臓内科に紹介された。

Figure 2. 腹部CT
両側腎臓の腫大を認める。

●初診時現症：身長177 cm、体重88.7 kg、意識清明、血圧134/83 mmHg、脈拍85/分・整、体温37.0℃、SpO₂ 98%、眼結膜に黄疸・貧血なし、表在リンパ節触知せず、心雑音なし、呼吸音整、腹部平坦・軟・圧痛なし、肋骨脊椎角に叩打痛なし、神経学的異常所見なし、皮疹なし。

●初診時検査所見（Table 1）

尿検査で蛋白（2+）、潜血（1+）、尿中 β 2MG 132,490 μ g/L、NAG 23.1 IU/L、血液検査でCre 1.78 mg/dLと尿細管間質性腎炎が疑われた。抗核抗体を含めた各種自己抗体は陰性であった。ACEは正常範囲、sIL-2R 1,070 U/mLと上昇を認めた。

●胸部X線（Figure 1）：BHLなし、肺野に異常陰影なし、CTR 40.8%。

●胸腹部CT（Figure 2）：肺門・縦隔リンパ節腫大なし、肺野に異常陰影なし、両腎の腫大を認める。

Figure 3. 腎生検組織所見 (PAM染色)
尿細管間質への単核球を中心とする細胞浸潤, 尿細管基底膜の菲薄化を認める。

●PET-CT●：活動性サルコイドーシスを示唆する明らかな異常集積は認めない。

●12誘導心電図：HR 72 bpm, 洞調律, 脚ブロックなどなし。

●心臓超音波検査：EF 61%, 心室中隔基部の菲薄化なし, その他サルコイドーシスを示唆する異常所見なし。

●臨床経過

腎病変の診断目的に腎臓内科で腎生検を施行したところ, 尿細管間質への単核球を中心とする細胞浸潤, 尿細管基底膜の菲薄化を認め尿細管間質性腎炎と診断された (Figure 3 PAM染色)。肉芽腫や血管炎を疑わせる所見は認められなかった。抗核抗体・抗SS-A抗体・抗SS-B抗体・MPO-ANCA・PR3-ANCA等は陰性であった。また当院眼科にて右眼の視神経乳頭に局所的な過蛍光, 耳側周辺部に分節性の網膜静脈炎を認め, 後部ぶどう膜炎と診断された。TINU症候群, サルコイドーシスの鑑別が必要であり当科紹介され, 気管支鏡検査を実施した。肉眼的には粘膜下の網目状血管怒張が目立ち (Figure 4), 気管支肺胞洗浄 (BALF) ではリンパ球分画48%, CD4/CD8比1.60で (Table 1), 経気管支肺生検では肉芽腫を含めた特異的な所見は認めなかった。以上からサルコイドーシスも完全には否定できないものの診断基準は満たさず, TINU症候群の診断となった。腎機能は改善傾向にあったため無治療で経過観察の方針となった。

考察

TINU症候群は若年発症, 原因不明の間質性腎炎にぶどう膜炎を伴う症候群で, 典型例ではぶどう膜炎は前房のみの炎症が多く眼底の異常所見は認めないことが多い。腎機能の予後は良くステロイド投与は必要としない⁵⁾。サルコイドーシス, シェーグレン症候群などの膠原病, ベーチェット病などとの鑑別がしばしば問題となる^{1,2)}。詳細な発症機序は不明であるが, 腎間質とブドウ膜に存在する

Figure 4. 気管支鏡検査内腔所見
網目状血管怒張を認める。

共通抗原に対し細胞免疫を中心とした免疫応答が生じたものと推測される⁵⁾。TINU症候群から他の症例に移行した症例報告は検索した限りでは報告は認めなかった。本症例はMandeville等が提唱した診断基準に基づき典型的な間質性腎炎と非典型的なぶどう膜炎症状からpossible TINU症候群と診断された⁶⁾。膠原病は各種自己抗体が陰性で眼と腎以外に特徴的な症状に乏しい点から否定的であった。また, ベーチェット病は眼以外の主症状・副症状を認めず否定的であった。サルコイドーシスに関しては弟が間質性腎炎の組織所見と肉芽種性ブドウ膜炎の存在からサルコイドーシスと他科で診断されていたため, 当初は家族性サルコイドーシスを強く疑って精査したが, ①腎生検と経気管支肺生検ではサルコイドーシスの特徴が検出されていない, ②罹患臓器としては眼と腎臓の複数臓器が障害されていたものの, 心臓に異常は認めていない, ③呼吸器病変としては気管支鏡検査にて肉眼的に網目状血管怒張所見を認め, かつBALFのリンパ球分画増加などからサルコイドーシス病変の存在が示唆されるものの, その他画像所見等から呼吸器病変を示唆する臨床所見は満たしているとは言えず, ④特徴的な検査所見としてはsIL-2R上昇の1項目のみ陽性であり, BHLは認めていない, など現時点でサルコイドーシスの診断基準は満たしていないと判断した。

TINU症候群とサルコイドーシスにおける腎病変の相違について, 尿中 β 2MG値の上昇の程度が参考になることを示唆する報告がいくつかある。Hettingaらは若年発症のぶどう膜炎患者45名の尿中 β 2MGを前向きにフォローしその後にTINU症候群と診断がついた症例の尿中 β 2MGの平均値は $1,950 \mu\text{g/L}$ ($1,260 \sim 5,160 \mu\text{g/L}$) と報告した⁷⁾。また, 加瀬らはTINU症候群17例の尿中 β 2MGの平均値が $4,060 \pm 1,310 \mu\text{g/L}$ であったと報告している⁸⁾。サルコイ

Table 2. TINU 症候群及び腎サルコイドーシスの腎機能予後の比較

	症例数 (例)	全身ステロイド治療例 (%)	診断時腎機能 (中央値)	1年後腎機能 (中央値)
<u>TINU 症候群</u>				
Takemura T, et al. ¹²⁾	10	7 (70%) (全例眼症状に対して)	Ccr = 54 ml/min	全例で Ccr > 70 ml/min
<u>腎サルコイドーシス</u>				
Mahevas M, et al. ¹³⁾	47	47 (100%)	eGFR = 20.5 ml/min/1.73 m ² 全例 :	eGFR = 47.0 ml/min/1.73 m ²
安藤 優, 他. ¹¹⁾	11	7 (64%)	eGFR = 40.1 ml/min/1.73 m ² ステロイド治療例 : eGFR = 28.25 ml/min/1.73 m ²	eGFR = 20.5 ml/min/1.73 m ² (半年後, ステロイド治療例のみ)

(Ccr: creatinine clearance, eGFR: estimated glomerular filtration rate)

ドーシスによる間質性腎炎での尿中 β 2MG 値はしばしば数万以上の高値を示すことが報告されているが、上記を含め複数の報告から TINU 症候群の尿中 β 2MG 値は明らかに低値である傾向が指摘されている^{2,9,10)}。本症例では尿中 β 2MG 値が 100,000 μ g/L 以上と非常に高値であったため、サルコイドーシスによる間質性腎炎を疑う要因となった。本症例では組織学的に腎臓に肉芽腫は証明されていないが、サルコイドーシスに伴う腎病変は、非肉芽腫性の間質性腎炎を示す症例も多く、これのみで腎サルコイドーシスとの鑑別は困難である¹¹⁾。一般的に、TINU 症候群ではステロイド全身投与無しで自然軽快する例が多く、腎サルコイドーシスはステロイド療法が必要なケースが多いとされる^{12,13)} (Table 2)。したがって、両者の鑑別は腎機能予後を考えた上で非常に重要であるが、本症例のように病理所見や尿所見からだけでは鑑別が困難であり、全身所見から総合的に診断することが重要であると考えられた。

TINU 症候群の BALF 所見に関してはまとまった報告がなく不明である。本症例は CT で肺野に異常は指摘できなかったが、気管支鏡検査で肉眼的に網目状血管怒張が目立ち、BALF でリンパ球分画の著しい増加 (48%) を認めた。一方で CD4/CD8 比は正常範囲に留まりサルコイドーシスに典型的とまでは言えなかった。胸部 HRCT にて 0 期と判断された眼サルコイドーシスのみの症例でも BALF 中リンパ球比率の軽度上昇を認めるとの報告があるため¹⁴⁾、BALF のリンパ球比率だけでサルコイドーシス肺病変の存在を否定も肯定もできない。一方で、BALF 中リンパ球比率 15% 以上の上昇はサルコイドーシスのようなリンパ増殖性疾患として有意であるとも記載され¹⁴⁾、本症例ではサルコイドーシス肺病変の可能性を強く示唆するとも考えられる。しかしながら、今までに TINU 症候群にリンパ球性胞隔炎を合併した報告が 2 例されており^{15,16)}、本症例も同様に TINU 症候群に関連したリンパ球性胞隔炎を併発していた可能性もあり、厳密な鑑別は困難であった。TINU 症候群の原因自体が不明のためその合併の機序に関しては明らかでないが、腎臓と肺の組織から同じ CD3+T リンパ球が証明されたことから、何らかの自己免疫学的機序の関与がその背景として考察されている¹⁷⁾。

本症例は家族性サルコイドーシスを当初疑ったが、サル

コイドーシスの同一家系内発症は患者全体の 1.8% で、同胞間での発症が多いと報告されている^{3,4)}。特定の HLA 型が発症に関与するとされており HLA-DR52 及びこれに関連した表現型が報告されている⁴⁾。一方で TINU 症候群の家族発症の報告はこれまで 4 例のみであり、非常に稀である¹⁸⁻²¹⁾。本症例でも稀ではあるが TINU 症候群の家族発症例ともとらえることが可能かもしれないが、眼所見が肉芽腫性ブドウ膜炎の診断で弟は TINU 症候群ではなく明らかにサルコイドーシスと診断がなされており、その可能性は低いものと考えられた。TINU 症候群においても HLA 型の解析は進んでおり HLA-DQA1, HLA-DQB1 及び HLA-DRB1 が発症との関連が報告されている^{22,23)}。本症例においては遺伝子検査の同意が得られず HLA 型は不明であるが、HLA 型の検索が診断の一助になった可能性があり、今後同様の症例において検討することが有用であると考え

結論

サルコイドーシスの家族歴を有し、尿中 β 2MG 値の異常高値と BALF 中リンパ球分画高値などからサルコイドーシスとの鑑別に難渋した TINU 症候群の 1 例を経験した。若年者で眼および腎病変が顕在化している症例では、TINU 症候群とサルコイドーシスの鑑別が困難である。両者では間質性腎炎の自然予後が異なることもあり、積極的に鑑別のための検査を実施する必要があると考えられた。また、本症例のように非典型的な所見を有する例では、TINU 症候群と診断後であっても、サルコイドーシスを含め他疾患の合併が将来出現する可能性を念頭に慎重に経過を追う必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Clive DM, Vanguri VJ. The syndrome of tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU). Am J Kidney Dis 2017; Epub ahead of print.
- 2) Pepple KL, Lam DL, Finn LS, et al. Urinary β 2-microglobulin testing in pediatric uveitis: a case report of a 9-year-old boy with renal and ocular sarcoidosis. Case Rep Ophthalmol 2015; 6 (1): 101-5.

- 3) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-9.
- 4) 片岡幹男, 中田安成, 平松順一, 他. サルコイドーシスの家族発生—本邦家族発症例の文献的考察と遺伝的素因の検討. *日サ会誌* 2000; 20: 21-6.
- 5) 宇都宮靖, 佐野仁志, 大谷英之, 他. TINU 症候群の一例. *日児腎誌* 2006; Vol. 20 No. 1, 31-34.
- 6) Mandeville JTH, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 46 (3): 195-208.
- 7) Hettinga YM, Scheerlinck LM, Linien MR, et al. The value of measuring urinary β 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(2): 140-5.
- 8) Kase S, Kitaichi N, Namba K, et al. Elevation of serum Krebs von den Lunge-6 levels in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(6): 935-41.
- 9) Nagashima T, Ishihara M, Shibuya E, et al. Three cases of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with different clinical manifestations. *Int Ophthalmol* 2017; 37(3): 754-9.
- 10) Hatta T, Tanda S, Kusaba T, et al. Sarcoid granulomatous interstitial nephritis and sarcoid abdominal aortic aneurysms. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1480-2.
- 11) 安東 優, 西尾末広, 江原千尋, 他. 腎機能障害を呈したサルコイドーシス症例の検討. *日サ会誌* 2012; 32: 101-5.
- 12) T, Okada M, Hino S, et al. Course and outcome of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (6): 1016-21.
- 13) Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 98-106.
- 14) T. Takahashi, A. Azuma, S. Abe, et al. Significance of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage in suspected ocular sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001; 18: 515-21.
- 15) Khammassi N, Mohsen D, Ounissi M, et al. TINU syndrome and lymphoid interstitial alveolitis: a new observation. *Tunis Med* 2011; 89(2): 210-2.
- 16) Hofmann N, Muller KM, Morah C, et al. Lymphoid interstitial lung disease in a patient with acute tubulointerstitial nephritis and uveitis: a new facet of a rare syndrome? *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4): e55-9.
- 17) Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1): 93-100.
- 18) Dusek J, Urbanova I, Stejskal J, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a mother and her son. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(11): 2091-3.
- 19) Tanaka H, Waga S, Nakahata T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in siblings. *Tohoku J Exp Med* 2001; 194(1): 71-4.
- 20) Biester S, Muller C, Deuter CM, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in siblings. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18(5): 370-2.
- 21) Howarth L, Gilbert RD, Bass P, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in monozygotic twin boys. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(8): 917-9.
- 22) Levinson RD, Park MS, Rikkers SM, et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(2): 653-7.
- 23) Perasaari J, Saarela V, Nikkila J, et al. HLA associations with tubulointerstitial nephritis with or without uveitis in Finnish pediatric population: nation-wide study. *Tissue Antigens* 2013; 81(6): 435-41.