小児尿細管疾患の臨床**

——最近のトピックス——

Renal tubular disorders in children: new findings

五十嵐 隆*

TAKASHI IGARASHI, M. D.

小児の尿細管疾患の臨床につき、最近の知見を中心に解説した。1)腎尿細管性アシドーシス：遠位型では①無治療下で著しい尿細管性蛋白尿が見られ治療にてそれが消失すること、②約7割に腎嚢胞が生じることが明らかになった。2)特発性低分子蛋白尿症：本症は集団検尿にて無症状の時期に蛋白尿の指摘を契機に発見される。糸球体障害や腎髄質の石灰化が高率に出現することが明らかとなり、腎機能予後は良好ではない可能性が高い。また、臨床像が英国のDent病(塩素イオンチャンネルの異常)に類似することが明らかとなった。3)腎性低尿酸血症：人における核酸の最終代謝産物である尿酸のクリアランスが亢進し低尿酸血症を呈する病態で、頻度は小児では約0.4%である。運動後に急性腎不全を呈する患者が増加している。活性酸素を中和する抗酸化作用が本症では低下していることが、活性酸素による血管収縮や尿細管障害を生じ急性腎不全を惹起するものと推定される。4)細菌毒素による腎障害：Yersinia毒素とペロ毒素は共に尿細管細胞にリセプターを有し、尿細管障害の原因となる。Yersinia感染症や病原性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群における急性腎不全の成立に細菌毒素による尿細管障害が関与する可能性が指摘される。

キーワード：腎尿細管性アシドーシス、特発性低分子蛋白尿症、Dent病、腎性低尿酸血症、細菌毒素

Key words: renal tubular acidosis, idiopathic low molecular weight proteinuria, Dent's disease, renal hypouricemia, bacterial toxins

はじめに

小児の尿細管疾患は比較的頻度の低いものが多く、これまで病因病態に関し不明の点が多かった。近年、分子生物学的手法により本疾患の遺伝子座や病因が明らかにされると共に、臨床像について

もこれまで知られていなかった知見が得られている。さらに従来、知られていなかった尿細管疾患の存在も明らかにされつつある。本稿においては小児の尿細管疾患に関して最近の知見を含め解説する。

I. 腎尿細管性アシドーシス renal tubular acidosis (RTA)

腎尿細管性アシドーシスは尿細管腔へ水素イオンを排出できないために酸を尿中に排泄できない(遠位型: distalあるいはI型)、または重炭酸イ

* 東京大学医学部附属病院分院小児科
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,
The University of Tokyo, Mejiro-dai
Campus, Tokyo, Japan

** 第273回順天堂医学会学術集会(May 26, 1995開催)
[May 8, 1995 原稿受領]

オンを近位尿管にて再吸収できないために、アルカリを尿中に失う（近位型：proximalあるいはⅡ型）ために代謝性アシドーシスとなる病態の総称である。一般に小児期発症の distal RTA (dRTA) は原発性が多いのに対して、proximal RTA (pRTA) では pRTA 単独で発症する例は稀でむしろ代謝異常症による Fanconi 症候群の一症状として発症する例がほとんどである。さらに、乳児期に発症する RTA の一部には成長と共に治癒するものがあり¹⁾、特に pRTA にその傾向が強く見られる。

RTA の病態生理と病因

1. 水素イオンと重炭酸イオン代謝

遠位尿管細胞は主として H^+ -ATPase の作用により尿管腔内に水素イオンを分泌し、腔内と尿管細胞内の水素イオン濃度比は 800 : 1 とすることができるが、dRTA では水素イオン放出障害のために濃度比が 80 : 1 にしかならず、尿を十分に酸性化 (pH 6.2 以下) することができない²⁾。接合集合管・皮質部尿管・髄質外層集合尿管の内在細胞に存在する H^+ -ATPase の先天障害が小児の dRTA の原因と推定される。また、Sjögren 症候群の母胎から出生した新生児が生後 9 週間 dRTA を呈したことから、自己抗体 (IgG) が H^+ -ATPase の機能を障害する可能性が指摘されている³⁾。

重炭酸イオンは糸球体から完全にボウマン嚢に濾過された後近位尿管細胞から再吸収される。pRTA では重炭酸イオンの再吸収能が低下し、近位尿管にて再吸収されない重炭酸イオンが尿中に漏出する病態である。その結果、血中重炭酸イオン濃度が低下する。一般に、年齢が未熟なほど小児の血中重炭酸イオン濃度は成人よりも低値であり、これは年齢と共に近位尿管細胞における重炭酸イオン再吸収能が成熟するためと考えられている。成人や年長児では血中重炭酸イオン濃度が 20mM/L 以下となると近位尿管から尿中の重炭酸イオンは 100 % 吸収されて尿中への重炭酸イ

オンの漏出は見られない。ところが、pRTA では血中重炭酸イオン濃度が 20mEq / L 以下でも尿中に重炭酸イオンが漏出する（重炭酸イオン再吸収閾値の低下）⁴⁾。しかし、代謝性アシドーシスがさらに強くなると尿中への重炭酸イオンの漏出が見られなくなる。再吸収閾値の低下の程度は pRTA の重症度と一致する。一般に Fanconi 症候群での閾値は 15mM/L 程度であるが、単独持続性の pRTA ではそれがさらに重症で 10mM/L 以下である⁵⁾。近年、炭酸脱水酵素Ⅱ型の障害による pRTA が報告され、病因解明に進展が見られている。

遠位尿管での水素イオン放出障害と近位尿管での重炭酸イオン再吸収障害を合併した病態を広義の hybrid RTA と呼ぶ。乳幼児に特有の重炭酸イオン再吸収閾値の低下を伴った dRTA を distal RTA with bicarbonate wasting (type Ⅲ) と呼ぶが、この型の多くは成長と共に重炭酸イオン再吸収閾値が上昇し最終的に dRTA のみに移行することから、dRTA の亜型と考えられている。一方、Sjögren 症候群・腎アミロイドーシス・炭酸脱水酵素Ⅱ型欠損症などにおいて dRTA と pRTA の両方を合併する病態を type I・type II hybrid RTA として type Ⅲとは別に独立して呼ぶ場合がある。

遠位尿管の機能障害により K^+ 、 H^+ の排泄が障害されその結果、高 K 血症を伴う代謝性アシドーシスを type IV RTA と呼ぶことがある。これはミネラルコルチコイド欠乏やその作用不全による病態である。偽性低アルドステロン血症Ⅰ型を除いて成人に比べ小児での頻度は少ない。

2. 電解質代謝

dRTA では尿中へ H^+ が放出しない代わりに Na^+ 、 K^+ の排泄が増加する。その結果細胞外液量が減少し、二次性高アルドステロン症となることが多い。アルカリ投与はアシドーシスを補正して Na^+ 、 K^+ の尿中排泄を減少させるが低 K 血症の改善を期待することはできない。低 K 血症は dRTA のほとんどの場合に見られる。

pRTA では重炭酸イオン喪失に伴う細胞外液量

図-1 dRTA 患者の両側性腎石灰化 (腹部単純 CT)

図-2 dRTA 患者の腎嚢胞 (造影剤投与後の腹部 CT)

の低下により二次性の高アルドステロン血症を来し、遠位尿細管での K^+ 、 H^+ の尿中分泌と Na^+ の再吸収が増加する。低 K 血症の程度はdRTAよりも軽度のことが多い。アルカリ投与は遠位尿細管への Na^+ 負荷を増加させるためさらに Na^+ の再吸収が増加し尿中への K^+ 排泄が増加し、低 K 血症が増悪する。Fanconi 症候群の一症状として発症するpRTAでは尿中 P ・尿酸排泄の亢進による低 P 血症や低尿酸血症を呈する。

3. Ca ・クエン酸代謝

dRTAでは代謝性アシドーシスの結果尿中 Ca 排泄は $10\sim 20mg/kg/day$ (正常 $2.5mg/kg/day$ 以下)に亢進する。dRTAの尿はアルカリ性であり且つ高 Ca 尿であるため、リン酸 Ca やシュウ酸 Ca などの腎への沈着や尿路結石が生じやすくなる。さらにdRTAでは尿中における Ca の最も有効なキレート剤であるクエン酸の尿中排泄が低下することも、腎石灰化や尿路結石の原因である⁶⁾。dRTAにおける尿中クエン酸排泄の低下は細胞内アシドーシスがクエン酸合成を抑制するためと考えられているが詳細は不明である。

pRTAでは遠位尿細管に対する重炭酸イオンが

正常よりも多く、遠位尿細管での重炭酸イオンや Ca^{2+} の再吸収が高く、アシドーシスにて尿細管への骨からの Ca の負荷は亢進しているが結果的に尿中 Ca 排泄は正常であり、また尿中クエン酸排泄は低下しないため、dRTAと異なり腎石灰化や尿路結石を生じることはない。

dRTAでは Ca 喪失による骨軟化症やくる病がみられることがある。pRTAでは低 P 血症を合併する場合に上記の骨病変が見られる。また、ミトコンドリア病によるpRTAでは低 P 血症がなくともくる病が出現する。ビタミン D の $1-\alpha$ -hydroxylationがミトコンドリアを場にして行われており、ミトコンドリア障害が原因となってビタミン D の活性化を障害することがくる病の原因と推定される。

RTA の病型診断

1. 臨床症状から

dRTAでは尿濃縮力障害による多飲多尿や夜間尿・腎石灰化(図-1)・腎嚢胞(図-2)や尿路結石・骨軟化症による四肢痛やくる病、低 K 血症に

よる筋力低下・四肢麻痺・不整脈・心停止、年少児では発育障害・歯牙崩壊磨滅・齲歯が見られる。dRTA の2～3割に難聴を合併する⁷⁾。

pRTA では成長障害が主な症状で、くる病・腎石灰化・腎結石を合併することはない⁸⁾。Fanconi 症候群の一症状としての pRTA では成長障害・くる病などを呈する。純型永続性の pRTA は白内障・緑内障・帯状角膜角化症などの眼症状を呈する。

2. 検査所見から

RTA では血液重炭酸イオンの低下・塩素イオンの上昇(従って anion gap は正常)、尿 pH 高値が特徴的な検査所見である。上記に述べた臨床症状からある程度の病型診断が可能であるが、診断確定のために塩化アンモニウム負荷試験(0.1 g/kg または 75 mEq/m^2)を行う。本試験にて尿 pH が6.0 以下とならず、net acid excretion が $70\text{ mEq/min}/1.73\text{ m}^2$ 以上にならない場合(尿酸性化ができない)に dRTA と診断できる。重篤なアシドーシスがすでに見られる場合には本試験は行わない、あるいは十分な注意の下に行う。

dRTA においては、腹部単純レントゲン・腎超音波検査・腹部 CT にて、腎髄質の石灰化や嚢胞が見られる。腎石灰化はほぼ全例に、腎嚢胞は7割程度に認められる⁹⁾¹⁰⁾。また、未治療の dRTA においては $\beta 2$ -microglobulin などの低分子蛋白尿が見られるが、治療にて消失する¹¹⁾。機能的尿管障害が dRTA に存在する真の理由は現在の処不明である。近年 dRTA と cystic fibrosis との合併例が報告され、dRTA の責任遺伝子が7番染色体 q31 領域近傍に存在する可能性が出てきた。

dRTA では尿酸性化能は正常であるため、塩化アンモニウム負荷にて尿 pH は6.0 以下となる。アルカリ投与にて血液重炭酸イオン濃度が正常化した際の FEHCO_3^- (fractional excretion of bicarbonate= $\text{U/P HCO}_3^-/\text{U/P creatinine}$ (P; 血中濃度, U; 尿中濃度)) は15%以上となる。ただしこの値は経験的な値であり近位尿管での重炭酸イオン再吸収能や血中重炭酸濃度の値によって変動する。要は血液重炭酸濃度を正常化しよう

とすると尿中の重炭酸イオンの漏出がいちじるしく増加するという意味と理解したい。Fanconi 症候群に合併する pRTA では低分子蛋白尿・ブドウ糖尿・アミノ酸尿・高P・尿酸尿などの近位尿管障害による尿異常が認められる。pRTA 単独発症例では低分子蛋白尿は極軽度であるか、あるいは見られない。

type III または type I, type II hybrid RTP では水素イオン分泌障害のために尿 pH は6.0 以下に低下しない。アルカリ投与下の FEHCO_3^- は type III で5～10%程度、type I, type II hybrid では15%以上、type IV RTA ではアルドステロン欠乏あるいはそれに類似した状態により高K血症を呈することが特徴的である。軽度から中等度の腎機能障害がみられたり、低レニン血症の合併することがある。

治 療

アルカリとKの補充が原則である。代謝性アシドーシス・低K血症を正常化すると共に、種々の合併症を予防あるいは治療することを目的とする。原則的には一生を通した治療が必要である。現在最も服用しやすい薬剤はウラリットU(粉末1g中にクエン酸Na 290mg・クエン酸K 463mgを含み、重炭酸イオンとして9mEqに相当、錠剤1錠は粉末0.5gに相当)である。投与するアルカリ量は体内での酸生成量と尿中への重炭酸漏出分を補う量の合計量を補うのが原則で、RTA のタイプや同一患者においても年齢により必要量が異なる。

乳児期から思春期までの dRTA では2～4mEq/kg/day、年長児では1～2mEq/kg/day の重炭酸イオンが必要である。早期発見とコンプライアンスの良い治療にて成長障害や腎石灰化は予防可能である¹²⁾。しかし、すでに形成された腎石灰化・腎嚢胞・尿濃縮力障害は適切な治療にて改善は期待できない。乳児期のアシドーシスの補正目標は重炭酸濃度として20～22mEq/L程度に設定するのが良く、それ以上の改善は不要である。

pRTAではアシドーシスを完全に補正するためには重炭酸イオンとして $5\sim 15\text{mEq/kg/day}$ という大量のアルカリが必要である。但し、大量のアルカリ投与は低K血症を増悪するので、K剤の補充や、hydrochlorothiazide $1\sim 3\text{mg/kg/day}$ などの利尿剤を併用して必要なアルカリ量を減らすことができる¹³⁾。以上の治療にてもアシドーシスの改善が得られない場合には、それ以上の治療は行うことが出来ないのが実状である。Fanconi 症候群ではPの補充(中性リン酸塩)や活性型ビタミンDの投与が骨病変の治療に有効である。

type IVの治療は原因に応じた治療が原則である。低アルドステロン血症による場合には mineralocorticoid $0.05\sim 0.2\text{mg/kg/day}$ の投与のみにてアシドーシス・低K血症は改善する。偽性低アルドステロン血症I型では食塩の補充のみが有効である。その他の場合には、食事からのK摂取量を減じK排泄型の利尿剤(furosemide $1\sim 4\text{mg/kg/day}$)やK吸着性レジン(kayexalate 1g/kg/day)の投与が有効である。

II. 特発性低分子蛋白尿症 idiopathic low molecular weight proteinuria

特発性低分子蛋白尿症は家族性特発性低分子蛋白尿症・特発性尿細管性蛋白尿・無症候性低分子蛋白尿、あるいは先天性近位尿細管機能異常症などと種々の名称にてわが国で呼ばれ、未だに統一した呼称の定められていない疾患である。本症は1980年および1985年にSuzukiらが報告し¹⁴⁾ ¹⁵⁾、以来主としてわが国において多数の報告が見られる。本症はわが国では小児期に診断される症例が多く、長期予後や特に成人に至ってからの臨床的全体像については不明の点が少ない。外国においては1985年イタリアのGearyらが同様の症例を報告している¹⁶⁾。

発症年齢・性別・遺伝性

乳児から成人まで発見時の年齢は種々であるが、

多くは学童・生徒である。その理由は小児期の本症患者の多くは無症状で、学校検尿その他の検尿にて蛋白尿を指摘されたことを契機に本症と診断されることがほとんどであるからである。

患者の多くは男児であるが女児の報告も見られる。男性患者の母親は患者よりも程度の軽い低分子蛋白尿を呈することが多く、その他の尿細管機能障害や糸球体障害も軽度である。従って、これら男性患者の母親を軽症患者と呼称することは問題ないと思われるが、遺伝性を考慮した場合に保因者と呼ばれることがある。すなわち、遺伝形式はX染色体性である¹⁷⁾ ¹⁸⁾。

女性患者の中には僅かではあるが男性患者と同程度の臨床症状を呈する者がある。これらの女性患者は他のX染色体性疾患と同様にX染色体の不活化 Lyonization が不均衡に生じた結果(X染色体上の一対の遺伝子のうち正常遺伝子のみが抑制される現象)と考えられる。

臨床症状と検査所見の特徴

——内科医・泌尿器科医への啓蒙が必要——

小児期に診断される症例の多くは無症状である。身体・知能に異常は見られない。ただし身長がやや小柄の患者が多い。その理由を低分子蛋白である成長ホルモンの尿中喪失に求める研究者がいるが、現在のところ不明であり、ここでは後述するカルシウム代謝の異常と関係している可能性を指摘しておきたい。

本症に最も特徴的な検査所見は蛋白尿で、しかもそのうち $\beta 2\text{-microglobulin (b-MG)}$ や $\alpha 1\text{-microglobulin (a-MG)}$ などの分子量4万ダルトン未満の低分子蛋白の占める割合が高い(図-3)¹⁴⁾ ²⁰⁾。血尿を呈することは少ない。その他、アミノ酸尿・糖尿などの近位尿細管異常を合併することがあり、加齢と共にその頻度が高くなる傾向が見られる。尿濃縮力障害・腎性高カルシウム尿を呈することも多い。年長患者では低P血症・高P尿や糸球体機能の軽度低下を呈することがある²⁰⁾。ただし、小児患者での末期腎不全例の報告はこれ

図-3 特発性低分子蛋白尿症患者と家族の尿 SDS ポリアクリラマイドゲルによる解析

lane 1, 2, 8, 9は分子量マーカー。3, 4は正常。5は患者。6は母。7は父

までにない。塩化アンモニウム負荷にて不完全型尿酸性化障害を呈することがある。典型的な近位尿管性アシドーシスを呈する報告はこれまでにみられない。

腹部CTにて腎髄質を中心とする石灰化を呈することがある(図-4)²¹⁾。腎エコーでも髄質の輝度上昇を呈する¹⁵⁾。ただし、腎石灰化の程度はたとえば原発性遠位尿管性アシドーシス患者のそれに比較すると軽度である。

腎生検では異常が見られないとする報告が多いが、糸球体硬化症・尿管萎縮・間質への細胞浸潤・線維化等を呈することがある^{14) 20) 22)}。その傾向は年長患者に高い。これまで、あまり注意して検討されることは少なかったが、腎組織切片のKossa(カルシウム)染色にて尿管細胞と周囲の石灰化像を呈することがある^{21) 22)}。

以上をまとめると、本症の全体像は1)小児期からの低分子蛋白尿を初めとする各種近位尿管障害や尿濃縮力、および酸分泌障害などの遠位尿管障害が機能および形態学的に加齢と共に徐々に進行するだけでなく、2)糸球体硬化などの糸球体障害をも生じることと、まとめることができる。

すなわち、本症は何十年にもわたり徐々に進行する尿管および糸球体障害を特徴とするX染色

図-4 特発性低分子蛋白尿症患者の腎髄質石灰化(腹部単純CT)

性の遺伝性疾患で、腎機能予後は最終的には良好ではないことが推察される。小児期から長期にわたって経過観察された例が少ないため断定はできかねるが、末期腎不全に至る例がありうること、また、その際の年齢はおそらく中年期以降と推定される。本症は遺伝性疾患ではあるが、小児期にのみ限定されるべき疾患ではない。現在本症が内科医や泌尿器科医にあまり知られていないためか成人領域からの症例、特に末期腎不全症例の報告が極めて少ない。しかし、存在するものの、末期腎不全を呈した原因不明のFanconi症候群として理解されている可能性がある。本症の全体像を明らかにするため、今後、内科医や泌尿器科医への啓蒙が是非必要と思われる。

糸球体機能障害が重篤でない小児期においては、本症患者は低分子蛋白尿のみを呈する患者からFanconi症候群に極めて近似した病像を示す患者まで多彩な病型を示すが、いずれにしても尿管障害が主体の病像である。しかし、多彩な尿管障害を呈する例であっても典型的なFanconi症候に比べるとその臨床症状は軽微であり、しかも腎石灰化を呈しうることが本症にユニークな点と言えよう。さらに、本症では高カルシウム尿症の合併が多いことから、今後、osteomalaciaなどの骨病変や腎尿路結石の合併についても検討する必要があると考えられる。

診断・鑑別診断、および治療

本症の診断基準(表-1)が鈴木らによって提唱されている²³⁾。尿中低分子蛋白の確認はセルロースアセテート膜電気泳動あるいはSDS ポリアクリラマイドゲル電気泳動にて行う。尿中 b-MG や a-MG の定量も有用である。特に、尿中 b-MG 値は患者では1万 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以上(正常の100倍以上)に、男性患者の母では数千 $\mu\text{g}/\text{l}$ 程度に上昇するため、スクリーニングには極めて有用である。

本症の最終診断を下す前に、カドミウム・リチウム・バナジウム・白金・フェナセチンなどの重金属、微量元素や薬物による中毒、Wilson 病・ガラクトース血症・シスチン血症・Lowe 症候群・慢性 K 欠乏症・間質性腎炎・腎低形成および異形成・多嚢胞腎・慢性腎不全などを除外しなくてはならない。

本症は成因不明であり、特別な治療法はない。各種尿細管機能障害への対症療法が必要なことがある。

本症と Dent 病との類似性について

1964 年英国の Dent らは、軽度のくる病・高カルシウム尿・アミノ酸尿・低分子蛋白尿・尿濃縮力障害、低身長を呈する6歳男児と軽度のくる病・低分子蛋白尿・高カルシウム尿・尿濃縮力障害・腎機能障害、低身長を呈する2.5歳の男児を報告した²⁴⁾。いずれも短期間のビタミン D の投与にてくる病は改善したが、いちじるしい低身長は残存した。Dent はこれらの疾患を renal tubular rickets と呼び、遺伝性の疾患ではないとした。一方、1990 年 Wrong らは Dent らの報告した2例を長期観察し、さらに同様の6名の患者を加え、合計8家系の患者の家族53名を対象に臨床像を検討した²⁵⁾。その結果、23名に尿細管障害、22名に低分子蛋白尿、16名に高カルシウム尿、6名にくる病または osteomalasia、12名に腎石灰化、8名に末期腎不全が見られた。2家系は3世代にわたって

表-1 特発性低分子蛋白尿症の暫定的診断基準

(鈴木, 1992 年)

A. 主要項目

1. 尿中 β_2 -ミクログロブリンや α_1 -ミクログロブリンなどの低分子蛋白が異常に高値である
2. 身体発育や知能は正常である
3. 理学的に異常所見はない
4. 血液生化学的検査・免疫学的検査で異常はない
5. 腎エコーや静脈性腎盂撮影で腎の形態異常はない
6. 次のものがある場合は除外する
 - a. 腎障害を起こす薬物服用
 - b. 重金属に曝された既往
 - c. 明らかな尿細管障害を起こす疾患

以上を満足すれば本症の診断に間違いはない

B. 参考項目

1. 男性である
2. 血尿を伴うことは少ない
3. 小児期では腎機能は正常である
4. 腎生検で糸球体・尿管や間質は微小変化か、ごく軽い変化であることが多い

患者が見られた。一般に男性患者の方が女性患者よりも重篤で、男性患者の末期腎不全に至る平均年齢は49歳であった²⁶⁾。以上より、Wrong らは Dent の報告した2例を含むこれらの患者は遺伝性疾患であり、Dent 病: a familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure と命名し、新しい疾患であることを提唱している²⁵⁾。さらに、既知の DNA プロローブを用いて患者家族の連鎖解析を行い、Dent 病の責任遺伝子が X 染色体のセントロメアに極めて近傍の位置である Xp11.22 であることを証明した²⁷⁾。さらに、Thakker らは遺伝子に欠失のある Dent 病患者の欠失部にこれまで知られていなかった塩素イオンチャンネルの遺伝子が存在することを発見した²⁸⁾。さらに、Dent 病患者の同塩素イオンチャンネル遺伝子を解析し、家系毎に異なった異常が見られることを報告した²⁹⁾。

Wrong らの8家系の症例はわが国の特発性低

分子蛋白尿症 (Suzuki, 1980, 1985) に極めて類似していると思われる。しかし、臨床的には2つの点で差がみられる。Dent 病には末期腎不全患者とくる病が多いことである。

Dent 病に末期腎不全患者が多いのはおそらく Wrong が観察した Dent 病患者が成人期の患者であるためと推察される。末期腎不全に至る Dent 病患者の平均年齢は49歳である。一方、わが国では小児期に集団検尿を行うために患者の多くは小児であり、末期腎不全例が少ないと推察される。わが国の特発性低分子蛋白尿症は英国の Dent 病の初期像と言い換えることが可能かもしれない。

一方、わが国の特発性低分子蛋白尿症患者にくる病の合併が見られないのは、わが国では英国に比べ日照時間が長く潜在的ビタミンD欠乏が少ないためと推察される。もし、尿中へのカルシウム喪失の多いわが国の特発性低分子蛋白尿症の若年患児が日照の少ない地域で長期間暮らすとくる病を発症する可能性が考えられる。この点に関しては、成人期の特発性低分子蛋白尿症患者における osteomalacia の発症共々、今後検討しなくてはならない問題であると思われる。

両疾患が同一か否かを決定するには、1) わが国の特発性低分子蛋白尿症患者をさらに長期にわたって経過観察を行うことにより全体像を明らかにすること、2) Dent 病の責任遺伝子と考えられる塩素イオンチャンネルの遺伝子異常が特発性低分子蛋白尿症患者にも見られるかを分子レベルで明らかにすることが必要と思われる。

特発性低分子蛋白尿症は英国の Dent 病に極めて類似した疾患と思われる。もし、両疾患が同一であるならば、わが国の特発性低分子蛋白尿症患者の腎機能予後は必ずしも良好とは言えないであろう。さらに、特発性低分子蛋白尿症という名称は本症の全体像を正しく意味しないばかりか誤解を与えかねない名称であるため再考が必要であろう。

Ⅲ. 腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症とは近位尿管での尿酸の再吸

収が低下、あるいは分泌が亢進することにより尿中への尿酸クリアランスが亢進し低尿酸血症を呈する病態である³⁰⁾。低尿酸血症の定義には議論があるが、成人においては 2.0mg/dl 以下の血中尿酸値を低尿酸血症と定義することが多い。小児の血中尿酸値は年齢・性により差がみられ、低尿酸血症の定義もないのが現状である³¹⁾。

1. 病態

腎からの尿酸の排泄機構は複雑で完全には解明されていない。Steele らの提唱した1) 尿酸が糸球体から濾過された後、近位尿管にて2) 再吸収、3) 分泌、4) 再吸収されるとする4 components system が現在最も広く認められている。すなわち、血漿蛋白と結合していない尿酸(血中全尿酸の約95%)は糸球体からほぼ完全に濾過され、その後近位尿管にて複雑な転送を受けた後、尿中には僅かの尿酸しか排泄されない。正常では尿酸のクリアランスはクレアチニンクリアランスの6~10%程度であり、人の腎は近位尿管においてエネルギーを使って尿酸を保持していると言い換えることが可能である。

pyrazinamid は尿酸分泌を阻害、probenecid, benzbromarone は尿酸分泌後の再吸収を阻害する薬剤であるが、これらの薬剤投与による尿酸排泄率の変化によって5型に分類される(図-5)。

本症は日本人とユダヤ人に多い疾患とされ、成人における頻度は0.15~0.4%程度とされる³²⁾。一方、小児においても血中尿酸値 2.0mg/dl 以下を低尿酸血症と定義するならば、腎臓病3次検診を受診し起立性蛋白尿症以外に持続する尿異常のない正常腎機能小児の0.4%が腎性低尿酸血症であった³¹⁾。

2. 臨床症状

本症は従来から無症状あるいは約17%に尿路結石(尿酸結石・尿酸カルシウム結石・リン酸カルシウム結石)、約20%に高カルシウム尿症が見られることが報告されていた^{33) 34)}。近年、内科領域から運動後の急性腎不全を呈する本症若年男性患者の報告が増加し、小児科領域からの報告も増加

図-5 腎の尿酸輸送機構と腎性低尿酸血症の病型

し注目を集めている^{35)~37)}。

本症に見られる急性腎不全には以下の臨床的特徴が見られる。

1) 急性腎不全患者の多くは15~25歳の若年男性がほとんどである。2) 運動後に急性腎不全を呈することが多い。3) 急性腎不全発症時に腹痛・背部痛・悪心嘔吐などの症状を呈する。4) 急性腎不全発症時の血清尿酸値は正常のことが多く、回復時には 1.0mg/dl 以下の低尿酸値となる。5) 急性腎不全の際に無尿となることはなく、多くの場合安静と補液にて自然回復する。6) 腎不全回復時の腹部CTにて楔状の造影剤残存像を呈することがある。7) 回復時の腎生検にて多くの場合急性尿細管壊死が見られる。

3. 本症における運動後の急性腎不全の病因

急性腎不全の成因について、運動による組織崩壊の結果尿酸の急激な産生により尿細管への急激な尿酸負荷が生じ、急性尿酸腎症を引き起こすことが初め考えられていた³⁵⁾。しかし、腎生検像やCT像からは急性尿酸腎症が生じていることを示唆する結果が得られることは少ない。近年、詳細

は不明であるが、低尿酸血症による抗酸化作用の低下が急性腎不全の病因となる可能性が指摘されている³⁸⁾。

尿酸は同様の抗酸化作用を有するアスコルビン酸・トコフェロール・メチオニン・グルタチオンなどに比べ正常では血中濃度が高く、血中で生じた全酸化物質の30~65%を中和する能力を有する。尿酸の抗酸化作用は同作用を有する生体内物質中最大の能力である。一方、尿酸は細胞内においても産生され血中と同様の作用を示す。とりわけ、酸化による細胞障害を最も強く受ける血管内皮細胞における尿酸産生能は最大である³⁹⁾。

運動により体内の酸化物質の産生は増加する。特に、腎においては運動により有効循環血液量が一時的に低下することも原因となっており、酸化物質の産生が他の臓器に比べいじりく多い。酸化物質は直接血管内皮細胞中のサイクロオキシゲナーゼを不活化し血管を収縮させる。腎性低尿酸血症においては細胞内の尿酸濃度も低値のため、運動後に生じた酸化物質が尿酸にて十分に中和されず、腎血管が収縮し腎血流量が低下し、腎血流再開時

に大量に産生する活性酸素を中和できないために急性腎不全が発症する可能性が高い。この発症機序は急性腎不全発症後に見られる CT 像を説明するのに有用かもしれない。さらに腎生検像が示唆するように、運動にて産生がいちじるしく増加した過酸化物質が低尿酸血症状態下では直接尿管細胞の障害を起こす可能性も考えられる。

従来から尿酸は水に不溶性で痛風や腎尿結石の原因となる生体にとって有害な物質と思われてきた。尿酸は人においてはプリン体の最終代謝産物である。一方、他の動物では尿酸をアラントインに代謝するウリカーゼの作用により水溶性のアラントインがプリン体の最終代謝産物である。人にはウリカーゼ遺伝子が存在するにもかかわらず、それが発現しないようにセットされている。さらに、既に述べたように血中の尿酸は糸球体血管を濾過後に近位尿管にて 90% 以上が再吸収されている。このような生理学的事実から尿酸はプリン体の単なる終末分解物、しかも生体に有害なごみとこれまで考えてきたことは誤りであるかもしれない。腎性低尿酸血症は尿酸の生理学の有用性を示唆する実験モデルであると言い換えることも可能であろう。

IV. 細菌毒素による腎障害

細菌感染症にともなう急性腎不全発症の病態生理に以下に述べるような新たな知見が得られている。

エルシニア感染症と急性腎不全

Yersinia pseudotuberculosis 感染は下痢・嘔吐・腹痛などの消化器症状、発熱・咽頭痛・咽頭発赤・咳嗽・鼻汁などの感冒症状、発疹・落屑・眼球充血・莓舌・関節炎・リンパ節腫大・肝障害などの多彩な臨床症状を呈することが知られている⁴⁰⁾。本感染症の一部が川崎病を呈するだけでなく、約 1 割の患者において急性間質性腎炎による急性腎不全を呈することが明らかとなった。さらに本菌

が産生するエルシニア毒素の研究により、本毒素はスーパー抗原としての作用を有することが明らかとなった⁴¹⁾。

腸管出血性大腸菌感染と急性腎不全

腸管出血性大腸菌 enterohemorrhagic *Escherichia coli* は菌体外毒素 Verocytotoxin (ベロ毒素) を産生し出血性大腸炎・溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome (HUS)・急性脳症など多彩な病気の原因となることが知られている⁴²⁾。ベロ毒素は真核細胞の 60S リボソーム RNA を不活化することにより蛋白合成を阻害することにより細胞障害性を示す。ベロ毒素には赤痢菌毒素 (志賀毒素) と同一の I 型と、志賀毒素とはアミノ酸配列が異なる II 型とその亜型 (数種類) が知られている。これまで、ベロ毒素は腎血管内皮の受容体 Gb3 と結合して腎血管内皮障害を生じさせることが HUS における急性腎不全の原因と考えられてきた。しかし、1) HUS 回復期症例の腎生検にて糸球体に病変がなく尿管壊死のみが見られる症例が多いこと、2) 急性期の HUS において腎機能悪化の程度にかかわらず尿中 β 2-microglobulin 高値を示す症例がほとんどであること、3) そもそも Vero 細胞とはアフリカ赤毛ざるの培養尿管細胞であり、尿管細胞はベロ毒素感受性が高いことなどから、ベロ毒素による尿管障害が HUS の急性腎不全発症に重要な役割を果たす可能性が指摘されている⁴³⁾。さらに、赤血球にもベロ毒素受容体が存在することが最近明らかにされたが、これは HUS における溶血性貧血発症の説明になるだけでなく、溶血により大量に発生したヘモグロビンが糸球体・尿管障害を起こし、急性腎不全発症に関与する可能性が考えられる。

おわりに

小児の尿管疾患の最近の臨床的知見を簡単に述べた。本稿が小児の尿管疾患の病態生理の理

解に役立つことを期待する。

文 献

- 1) Igarashi T, *et al.*: Transient neonatal distal renal tubular acidosis with secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* **6**: 267~269, 1992
- 2) Chan JCM: Renal tubular acidosis. *J Pediatr*, **102**: 327~340, 1983
- 3) Jordan SC, *et al.*: Induction of neonatal renal tubular dysfunction by transplacentally acquired IgG from a mother with Sjögren syndrome. *J Pediatr*, **107**: 566~569, 1985
- 4) Rodriguez-Soriano J, *et al.*: Renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*, **4**: 268~275, 1990
- 5) Sly WS, *et al.*: Carbonic anhydrase deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA*, **80**: 2752~2759, 1983
- 6) Norman ME, *et al.*: Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr*, **92**: 394~400, 1978
- 7) Dunger DGB, *et al.*: Renal tubular acidosis and nerve deafness. *Arch Dis Child*, **55**: 221~225, 1980
- 8) Brenner RJ, *et al.*: Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med*, **307**: 217~221, 1982
- 9) Igarashi T, *et al.*: Renal cyst formation as a complication of primary distal renal tubular acidosis. *Nephron* **59**: 75~79, 1991
- 10) Igarashi T, *et al.*: The incidence of renal cyst formation in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephron*, **66**: 474, 1994
- 11) Igarashi T, *et al.*: Reversible low-molecular-weight proteinuria in patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*, **4**: 593~596, 1990
- 12) McSherry E, *et al.*: Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest*, **61**: 509~527, 1987
- 13) Donckerwolcke RA, *et al.*: Therapy of bicarbonate-losing renal tubular acidosis. *Arch Dis Child*, **45**: 774~779, 1970
- 14) Suzuki Y, *et al.*: The low molecular weight of protein components in children urine. *Acta Pediatr Jpn*, **22**: 1~5, 1980
- 15) Suzuki Y, *et al.*: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: a report on 5 cases. *Chin Nephrol*, **23**: 249~254, 1985
- 16) Geary DF, *et al.*: Tubular proteinuria in children without other defects of renal function. *Nephron*, **40**: 329~331, 1985
- 17) 川上初美他: 先天性近位尿細管機能障害 (Congenital renal proximal tubular dysfunction) X染色体性劣性遺伝. *日児誌*, **90**: 303~308, 1986
- 18) Murakami T, Kawakami H: The clinical significance of asymptomatic low molecular weight proteinuria detected on routine screening of children in Japan: a survey of 53 patients. *Clin Nephrol*, **33**: 12~19, 1990
- 19) Murakami T, *et al.*: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: studies in five patients. *Clin Nephrol*, **28**: 93~98, 1987
- 20) Furuse A, *et al.*: Familial progressive renal tubulopathy. *Chin Nephrol*, **37**: 192~197, 1992
- 21) Igarashi T, *et al.*: 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
- 22) 古瀬昭夫, 服部新三郎, 岡田敏夫: 家族性特発性低分子蛋白尿症の長期予後と家系調査, 腎生検施行例の全国アンケート調査: *日児誌*, **96**: 2035~2042, 1992
- 23) 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. *New Mook 小児科 3*, 血尿と蛋白尿, 金原出版, 川戸英彦, 五十嵐 隆編, pp210~214, 1992
- 24) Dent CE, Friedman M: Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* **39**: 240~249, 1964
- 25) Wrong OM, Norden AGW, Feest TG: Dent's

- disease: a familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure. *Quart J Med*, **77** : 1086~1087, 1990
- 26) Wrong からの私信
- 27) Pook MA, *et al.*: Dent's disease, a renal Fanconi syndrome with nephrocalcinosis and kidney stones, is associated with a micro-deletion involving DXS255 and maps to Xp11.22. *Human Mol Genet*, **2** : 2129~2134, 1993
- 28) Fisher SE, *et al.*: Isolation and partial characterization of a chloride channel gene which is expressed in kidney and is a candidate for Dent's disease (an-X-linked hereditary nephrolithiasis). *Human Molecular Genetics*, **3** : 3053~2059, 1994
- 29) Thakker RV, *et al.*: *Human Molecular Genetics* (in print)
- 30) Sperling O. Renal hypouricemia: classification, tubular defect and clinical consequences. *Contrib Nephrol*, **100** : 1~14, 1992
- 31) Igarashi T: Normal serum uric acid concentration for age and sex and incidence of renal hypouricemia in Japanese school children. *Pediatr Nephrol* **7** : 239~240, 1993
- 32) 中沢哲也, 他: 腎性低尿酸血症. 腎と透析, **37** : 857~860, 1994
- 33) 佐々木美春, 他: 腎尿細管における尿酸分泌過剰による特発性低尿酸血症の一例. 日泌尿会誌, **77** : 1349~1352, 1986
- 34) Uribarri J, *et al.*: Renal hypouricemia and absorptive hypercalciuria: a renal syndrome. *Nephron, et al.* **63** : 172~175, 1993
- 35) Erley Ch MM, *et al.*: Acute renal failure due to uric acid nephropathy in a patient with renal hypouricemia. *Klin Wochenshr*, **67** : 308~312, 1989
- 36) Ishikawa I, *et al.*: Exercise-induced acute renal failure in 3 patients with renal hypouricemia. *Jpn J Nephrol*, **32** : 923~928, 1990
- 37) Igarashi T, *et al.*: Acute renal failure after exercise in a child with renal hypouricemia. *Pediatr nephrol* **7** : 292~293, 1993
- 38) Murakami T, *et al.*: Patients with renal hypouricemia developing acute renal failure. *Chin Nephrol*, **43** : 207~208, 1995
- 39) Becker BF, *et al.*: Towards the physiological function of uric acid. *Free Rad Biol Med*, **14** : 615~631, 1993
- 40) 武田修明: エルシニア感染症と腎合併症. 第29回日本小児腎臓病学会抄録集, p62, 1994
- 41) Yoshino K, *et al.*: Purification and characterization of a novel superantigen produced by a clinical isolate of *Yersinia pseudotuberculosis*. *FEBS Letters*, **356** : 141~144, 1994
- 42) 五十嵐 隆: 溶血性尿毒症症候群. 臨床検査, **36** : 993~997, 1992
- 43) Takeda T, *et al.*: Impairment by Verotoxin of tubular function contributes to the renal damage seen in hemolytic uremic syndrome. *J Infection*, **27** : 339~341, 1993