

経時的腎生検を施行した Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome の 1 例

鈴木 康一* 中畑 徹 田中 完 和賀 忍**

Repeat renal biopsy in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome : report of a case

Koichi SUZUKI*, Tohru NAKAHATA, Hiroshi TANAKA, and Shinobu WAGA**

*Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine,

**Division of Pediatrics, National Aomori Hospital, Aomori, Japan

A Japanese girl aged 12 years who presented with a month history of uveitis developed a significant elevation of urinary β_2 microglobulin (β_2 MG) up to 13,933 $\mu\text{g/l}$. A percutaneous renal biopsy revealed a dense CD4-positive T-cell infiltration with focal tubulitis in the interstitium. The tubulointerstitial score (TI score) described by Foster et al. was 7 points. She was diagnosed as having tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU). Due to the severe interstitial infiltration, a 6-month course of prednisolone at the dose of 30 mg per alternate day was started. The levels of urinary β_2 MG dramatically decreased following treatment and the renal function remained normal. The second renal biopsy performed 6 months later revealed mild persistent CD4-positive T-cell infiltration associated with 19 % periglomerular thickening, with the TI score of 4 points. These clinical observations suggest that the interstitial cell infiltration persists for a relatively long time in a proportion of patients with TINU. Since persistent interstitial infiltration has been known to be harmful to the kidney, we therefore speculate that prompt administration of corticosteroids might be beneficial to these patients.

Although the renal outcome of TINU has been reported to be favorable to date, patients with severe interstitial infiltration should be followed under close observation. Study of similar patients is needed to clarify our understanding of effective therapy for TINU.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 445-448.

Key words : repeat renal biopsy, tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU), tubulointerstitial score, urinary β_2 -microglobulin

緒 言

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU) は、1975 年に Dobrin ら¹⁾ によって初めて報告された急性尿細管間質性腎炎にブドウ膜炎を合併する比較的稀な疾患である。これまで多くの症例が蓄積されてきたが、その病因はいまだ不明で、発症に免疫学的機序が関与する可能性が示されてきた²⁾。TINU の腎機能予後に関しては概ね良好であるとされている^{2,3)} が、組織障害の進展をみるための経時的な腎組織評価を行った報告^{4,5)} は比較的稀である。

今回われわれは、経時的な腎生検を施行し、臨床組織学的な評価を行い得た TINU の 1 女児例を経験したので報告する。

症 例

患 者：12 歳，女児

主 訴：結膜充血，体重減少

家族歴：父方の祖父にブドウ膜炎の既往があるが，尿所見は正常であった。

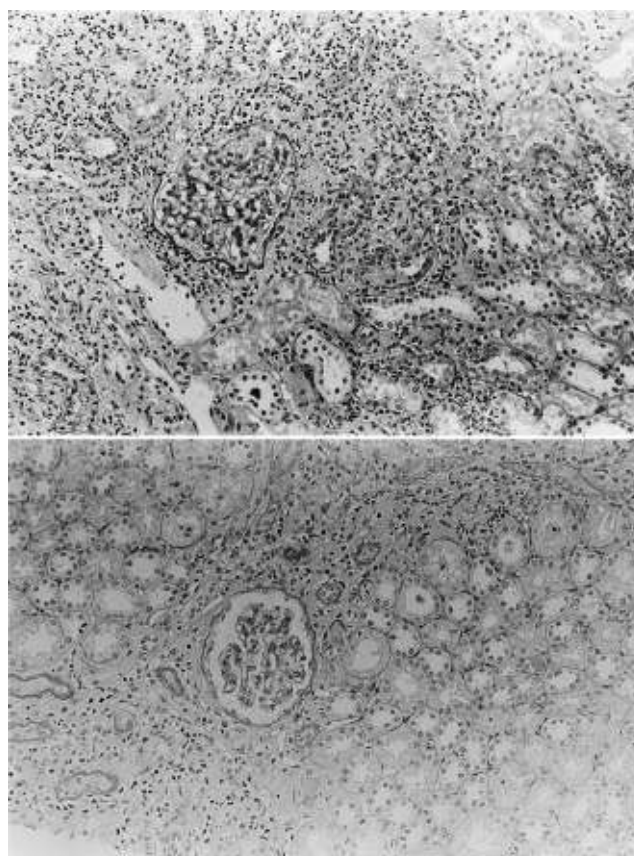
既往歴：1歳時よりアトピー性皮膚炎

現病歴：平成14年の学校検尿にて初めて尿糖を指摘された。同年4月21日に両眼の結膜充血が出現し近院の眼科を受診しブドウ膜炎と診断された。尿検査では蛋白(1+)、尿中 β_2 -microglobulin(β_2 MG)13,933 μ g/lと著明な高値から、間質性腎炎の合併が疑われたため同院小児科に紹介された。ステロイド薬点眼によりブドウ膜炎の軽快は認められたが、尿中 β_2 MGの高値が持続するため、5月28日弘前大学医学部附属病院小児科を紹介され第1回目の入院となった。

入院時現症：体重は56.2 kgでそれまでの4カ月間に約5 kgの体重減少を認めていた。発熱はなく血圧は118/66 mmHgであった。浮腫や発疹は認めなかった。眼科診察では両眼のブドウ膜炎の遷延を指摘され、ステロイド薬点眼が継続された。

入院時検査所見：末梢血ではHb 12.0 g/dlと貧血を認めず、血液生化学ではBUN 12 mg/dl, creatinine(Cr)0.6 mg/dlと腎機能は正常であった。静脈血ガス分析では HCO_3^- 23.1 mmol/lと正常範囲であり、代謝性アシドーシスは認められなかった。免疫学的検査ではIgG 1,610 mg/dl, IgE 484 IU/mlと軽度高値を認めたが、他の免疫グロブリン、補体は正常範囲であり抗核抗体、抗DNA抗体も陰性であった。Epstein-Barr virusは既感染パターンであった。一般尿検査では比重1.023, pH 7.0, 蛋白27 mg/dl, 潜血は陰性で尿糖(1+)、沈渣では尿細管上皮や顆粒球円柱が認められた。尿中 β_2 MGは7,460 μ g/l(正常<300 μ g/l)と高値が持続していた。尿細管機能検査は正常範囲内であった(FENa 0.68%, FEK 5.6%, %TRP 87.2%)。腎機能検査では, creatinine clearance(Ccr)118.2 ml/minで正常であったが、Fishberg濃縮試験(FCT)は最大比重1.020, 最高浸透圧686 mOsmと軽度の尿濃縮力の低下を認めた。経静脈性腎盂造影, 99mTc DMSA腎シンチグラムでは腎尿路系に形態異常は認められなかったが、左腎の摂取率が20%で正常下限であり、右腎では16%と軽度低下していた。

腎生検所見 (Fig. a)：5月31日に診断確定のため左腎生検が施行された。光顕で観察された糸球体は26個で、いずれも微小変化群の範疇であった。一方、間質には浮腫とび慢性の単核細胞浸潤が認められ、尿細管上皮細胞の萎縮、脱落の所見が認められた。monoclonal抗体を用いた浸潤細胞の同定ではほとんどがCD3陽性、CD4陽性のT-cellであった。蛍光抗体法、電顕では免疫複合体の沈着は認められなかった。腎間質の組織障害の評価のために



a
b

Fig.

- a : First renal biopsy revealed dense mononuclear cell infiltration in the interstitium. Glomeruli showed minor glomerular abnormalities.(periodic acid-Schiff stain, $\times 200$)
- b : Repeat renal biopsy 6 months after the first revealed mild persistent mononuclear cell infiltration. Tubular atrophy, interstitial fibrosis and periglomerular thickening were observed.(periodic acid-Schiff stain, $\times 200$)

Foster ら⁶⁾の tubulointerstitial score(TI score)を用いた。すなわち、①単核細胞浸潤、②間質浮腫、③尿細管傷害、④間質線維化ならびに尿細管萎縮の4項目について、各々50%以上の領域に及ぶ場合を2点、50%以下の場合を1点、認められない場合を0点として、計8点でスコア化を行った。本症例ではTI scoreは7点であり高度の間質病変と判断した。

以上の検査成績からTINUの診断を得た。

入院後経過 (Table)：全身状態は良好だが高度の腎間質病変が認められたため、外来で観察可能な中等量以下のステロイド療法を選択し、6月7日よりprednisolone(PSL)30 mgの隔日投与が開始された。PSL投与開始後より速やかな尿中 β_2 MGの低下が認められ、3カ月後の8月30日には278 μ g/lとほぼ正常化した。同日よりPSLを20 mg

Table. Summary of the clinical course of the patient

Date	21. Apr 2002	30. Apr 2002	8. May 2002	22. May 2002	7. June 2002	3. July 2002	31. July 2002	30. Aug 2002	2. Oct 2002	6. Nov 2002	6. Dec 2002	5. Feb 2003
U- β_2 MG (μ g/l)	13,933	11,335	11,880	7,460	6,120	1,941	381	278	300	172	150	126
PSL (mg/alt. d)					30	30	30	20	20	20	20	(-)
Renal biopsy				(+)							(+)	
TI score (points)				7							4	

U- β_2 MG : urinary β_2 -microglobulin (normal : less than 300 μ g/l), PSL : prednisolone, TI score : tubulointerstitial score

隔日投与に減量したが、尿中 β_2 MG、血清 Cre とともに正常範囲内で推移し、臨床的には尿細管間質性腎炎の再燃は認めなかった。また、経過観察期間中、ステロイド薬点眼は継続され眼症状の増悪は認められなかった。腎組織再評価を目的に 6 カ月後の 12 月 4 日に当科へ第 2 回目の入院となった。

入院時検査所見：血液生化学検査では血清 Cre 0.5 mg/dl と腎機能は正常であった。免疫学的検査では有意の所見を認めなかった。一般検尿では蛋白、潜血、尿糖はいずれも陰性であり、尿中 β_2 MG は 150 μ g/l と正常範囲内であった。腎機能検査では Ccr 135.6 ml/min で、FCT 最大比重 1.030 と尿濃縮力の改善を認めた。

腎生検所見 (Fig. b)：12 月 6 日右腎生検が施行された。光顕で観察された 26 個の糸球体のうち 5 個 (19%) で periglomerular thickening が認められた。間質の一部で CD4 陽性 T-cell の浸潤が残存し、線維化、尿細管の変性萎縮像が観察されたが、TI score は 4 点と著明に改善していた。

入院後経過：臨床組織学的に改善が認められたため、PSL は中止とした。平成 15 年 2 月の最終観察時点では腎症状、眼症状ともに再燃を認めず、尿中 β_2 MG は正常範囲内であった。

考 察

TINU の病因は不明であるが、尿細管間質への浸潤細胞同定から、その大部分は活性化 T-cell であることが明らかとなり^{4,5,7,8)}、発症進展に細胞性免疫の関与が想定されている^{2,7)}。一方、これまで TINU の腎機能予後は良好であると報告されている^{2,5,10)}が、経時的な腎組織の評価を行った報告^{4,5)}は稀である。小林ら⁵⁾は PSL 投与 15 カ月後にも浸潤細胞の残存していた症例を報告した。われわれも⁴⁾経時的腎生検から PSL 療法にもかかわらず細胞浸潤が遷延していた例を報告した。急性尿細管間質性腎炎の長期予

後に関して、Schwarz ら⁹⁾は 64 症例の臨床組織学的検討から、慢性化病変に進展する因子として浸潤細胞の持続が重要であると報告している。TINU では腎機能低下は一過性であるとされる¹⁰⁾が、比較的長期の細胞浸潤の遷延は組織学的障害を進行させる可能性がある^{9,12)}。TINU においてもその長期予後に関しては、今後、多数例での再検討が必要であると考えられた。

腎間質病変の組織学的重症度を客観的に簡便にみる指標として、Foster ら⁶⁾は紫斑病性腎炎の臨床組織学的検討において、簡便な TI score を考案し、疾患重症度と治療効果の判定における有用性を報告している。すなわち、単核細胞浸潤、間質浮腫、尿細管傷害、間質線維化ならびに尿細管萎縮の 4 項目についてスコア化を行うことにより、半定量的な尿細管間質障害の指標とした。この TI score は簡便であり再現性が高いと思われたことから、本症例での間質病変判定に用いた。初回腎生検時 TI score は 7 点と高値であり、臨床検査では尿中 β_2 MG の著明高値、尿糖、軽度蛋白尿と尿濃縮力の低下が認められた。PSL 投与に伴い尿中 β_2 MG は速やかに正常範囲内へ低下し尿糖は消失した。6 カ月後の追跡腎生検では組織学的にも TI score 4 点と改善しており、尿濃縮力の正常化も確認された。今後、症例の蓄積が必要ではあるが、TINU においても間質病変の程度、治療効果の判定に TI score が簡便かつ有用である可能性が示唆された。また、一般検査では、尿中 β_2 MG の推移が疾患活動性の指標として有用²⁾である可能性が再確認された。

TINU では自然寛解例も多くみられる^{2,8)}ことより、腎炎に対する PSL 投与に関しての一定の見解は得られていない。Kobayashi ら¹¹⁾は、TINU 患者では他の原因による急性尿細管間質性腎炎に比し腎機能の回復に比較的長期間を要すること、PSL 非投与群に慢性腎不全へ進行した症例が存在することより、PSL 投与の有用性を指摘している。われわれは、初回腎生検時の TI score 6 点と組織学的障害が比較的高度であったが、自然寛解を期待し無投薬で

2 年間の自然経過を観察し得た特発性尿細管間質性腎炎症例を経験している¹²⁾。この症例では、無投薬での経過観察期間中、尿中 β_2 MG が 8,250~28,420 $\mu\text{g/l}$ と高値で推移、追跡腎生検では TI score 7 点と組織障害が持続していた。この時点で PSL に cyclophosphamide を併用した免疫抑制療法を開始したが、その後の慢性腎不全への進行を阻止し得なかった。これらのことから、TI score 7 点と高値を示した本症例においては、診断後比較的早期の PSL 療法を行った。その結果、臨床組織学的経過からは PSL 投与は有効であったと考えられたが、組織学的に間質の約 20% の領域に線維化、periglomerular thickening などの慢性化病変が残存していた。以上より、尿細管間質性腎炎において、TI score が高値の症例では慢性化病変への移行を念頭におき、診断後早期の免疫抑制療法および慎重な経過観察が必要であると考えられた。

疾患概念の報告より間もない本症においては、長期観察例が少なく、自然寛解を認めるなど臨床経過にも不明な点が多い。今後、症例を蓄積し詳細な検討を行うことにより、臨床組織学的な観点からの治療方針の確立が期待される。

結 語

経時的腎生検を施行した TINU の 12 歳女児例を報告した。TI score が 7 点と間質病変が高度であったことよりステロイド療法が開始され、尿中 β_2 MG の速やかな正常化と 6 カ月後の追跡腎生検での TI score の改善が確認されたが、一部に慢性化病変への進行が認められた。TINU の腎機能予後は良好であると報告されているが、TI score 高値例では早期の免疫抑制療法と長期間にわたる慎重な経過観察が必要と考えられた。

文 献

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AJ. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymphnode granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med* 1975 ; 59 : 325-33.
2. 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 Kidney Dis* 1999 ; 34 : 1016-21.
3. Sessa A, Meroni M, Battini G, Vigano G, Brambilla LP, Paties TC. Acute renal failure due to idiopathic tubulointerstitial nephritis and uveitis : TINU syndrome. *J Nephrol* 2000 ; 13 : 377-80.
4. Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tateyama T, Waga S, Ito E. Repeat renal biopsy in a girl with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 885-7.
5. 小林靖明, 森田 都, 川村 研, 上山泰淳, 本田雅敬, 伊藤 拓. Tubulo-interstitial nephritis and uveitis syndrome の 2 症例とその免疫組織学的検討. *日児誌* 1995 ; 99 : 689-95.
6. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisolone and azathioprin : a clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 370-5.
7. Birnbacher R, Balzar E, Aufricht C, Schmaldienst S, Woloszczuk W, Forster E. Tubulointerstitial nephritis and uveitis : an immunological disorder? *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 193-5.
8. Tanaka H, Waga S, Nakahata T, Suzuki K, Ito T, Onodera N, Iwami S, Monma N, Ito E. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in two siblings. *Tohoku J Exp Med* 2001 ; 193 : 71-4.
9. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis : risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 54 : 179-90.
10. Vohra S, Eddy A, Levin AV, Taylor G, Laxer RM. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 426-32.
11. Kobayashi Y, Honda M, Yoshikawa N, Ito H. Acute tubulointerstitial nephritis in 21 Japanese children. *Clin Nephrol* 2000 ; 54 : 191-7.
12. Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Waga S. Long-term outcome of tubulointerstitial nephritis : report of a case. *Clin Nephrol* 2003 ; 59 : 65-7.