

## 尿細管機能と膜輸送体異常症

関根 孝司

### はじめに

腎は体液の恒常性を保つ臓器であり、その機能は、1)糸球体における限外濾過、2)尿細管による濾過液の再吸収、3)尿細管による分泌、の3つの機能より成る。

糸球体では1日に約180Lという多量の血漿成分が濾過され、尿細管において水および有機溶質はその大半が(99%)、電解質についてはその種類によりさまざまな程度に再吸収が行われ、細胞外液の量および質を一定に保っている。糸球体障害により糸球体濾過率(GFR)が低下した場合も、その程度に応じて尿細管での再吸収および分泌を制御することで、病態時も体液の恒常性がある程度維持することが可能である。

尿細管は細胞外液の恒常性を維持するために、巧妙な調節を行えるように構造的・機能的に設計されている。尿細管における溶質輸送の分子実体はチャネルおよびトランスポーターである。

1990年代の後半から、Bartter症候群やGitelman症候群、Liddle症候群などの遺伝性輸送体機能異常症の分子病態が明らかになり、尿細管機能異常症を分子の言葉で理解できるようになった。同時に、尿細管の有する生理機能および病態生理がこれまで古典的な手法を用いて明らかにされた通りであることも証明された。「輸送体異常症」の病態生理を理解することは、腎機能そのものを理解することにもつながる。

本稿では腎臓専門医として理解すべき尿細管の機能と構造、およびその分子病態について概説する。本稿の後半では、できる限り実際の症例を提示し、臨床現場での応用につながるように努めた。

### 尿細管の構造および機能の概略

尿細管は構造および機能が高度に分化した上皮である。図1に記すようにボウマン嚢に引き続き、近位尿細管(S1, S2, S3にさらに細分される)、Henle係蹄(細い下行脚, 細い上行脚, 太い上行脚), 遠位曲尿細管, 接合尿細管, 集合管(皮質集合管, 髓質集合管, 髓質内層集合管に細分)の各分節に分類される<sup>1)</sup>。それぞれの分節を構成する細胞は、その機能を最大限に発揮できるように構造が大きく異なり、さらに分節特有の細胞間輸送(paracellular transport)が行われるよう、細胞間接着分子も異なる<sup>注1)</sup>。

近位尿細管は溶質輸送が最も盛んな部位であり、エネルギー消費量も多く<sup>2)</sup>、1)ミトコンドリア含有量が多い、2)刷子縁膜(brush border membrane)が存在し、糸球体濾過液との接触面積を増やしている、という特徴を持つ。近位尿細管のなかでも輸送が特に盛んな前半部(S1およびS2)では前記の特徴が顕著である。

Henle係蹄はさらに細い下行脚, 細い上行脚, 太い上行脚の3つに細分され、その構造および機能にも大きな相違がある。Henleの係蹄は全体としては髓質浸透圧勾配の維持という尿濃縮, 希釈にとって必須の役割を担っているが、その機能を遂行するためにこのような構造的特徴を有している。細い下行脚は水に対しての透過性は高いがNaClに対しての透過性はきわめて低く、濾過液は細い下行脚を下行するに従い濃縮される。一方、上行脚(細い上行脚, 太い上行脚ともに)はNaClに対しての透過性がきわめて高いが水に対しては不透過であり、Henleの係蹄を上行していく間に濾過液は希釈される。特にHenle係蹄太い上行脚は

注1) 近位尿細管の細胞間接着は水および電解質に対しての透過性が高く、このため近位尿細管での再吸収は等張性に行われる。一方、Henle係蹄太い上行脚での細胞間接着分子は水に対しての透過性がほとんどなく、この部位での濾過液の希釈という機能に合目的的になっている。

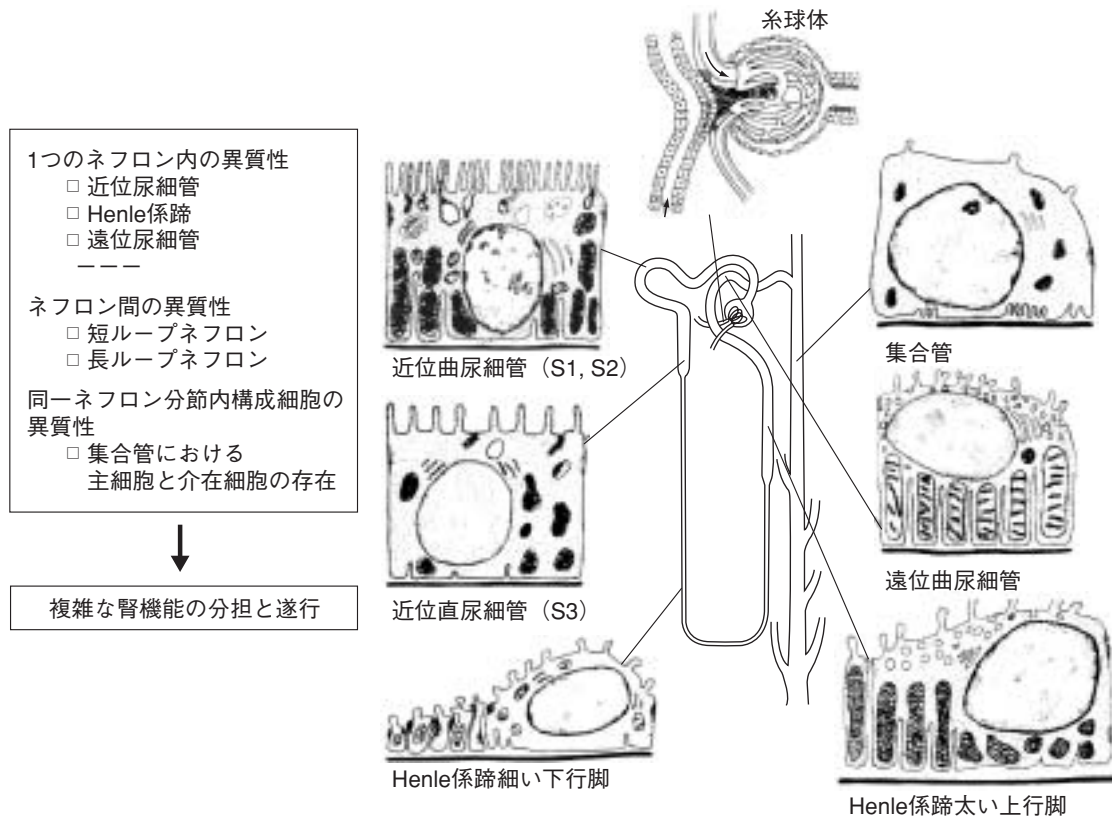


図 1 解剖学的なネフロンの変異性(文献 1 より引用, 改変)

希釈分節 (diluting segment) と呼ばれ、糸球体濾過液の約 20~30% の NaCl の再吸収を行っている。この部位に作用し Na の再吸収を阻害するループ利尿薬の作用が強力なのはこのためであり、Na 利尿を呈する典型的な輸送体異常症である Bartter 症候群はこの部位での NaCl 輸送に関連する分子の異常により発症する。Henle 系蹄の太い上行脚では Ca および Mg の細胞間輸送も行われている。

遠位尿細管~皮質集合管はアルドステロンを介した Na 輸送の微調整、K およびプロトンの分泌を行っている。この部位の障害では K 異常、酸塩基平衡の異常を呈することがある。また Ca の経細胞輸送が制御されている部位でもある。

髄質集合管は、抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone : ADH) を介した水輸送の調節により、尿濃縮あるいは希釈を制御することが主要な役割である。

各ネフロン分節はそれぞれ分化した溶質役割を担っており、ネフロン分節ごとに障害により発症する異常は異なる。図 2 にはネフロン分節ごとの代表的な尿細管疾患を記した。

### 膜輸送体：トランスポーターとチャネル

膜輸送体とは、脂質二重膜に存在し、親水性物質(グルコースやアミノ酸などの有機物、電解質)の膜通過(拡散)を促進する分子であり、トランスポーター(transporter)およびチャネル(channel)の2つに分類される。

トランスポーターとチャネルの本質的な違いは、「単位時間当たりの基質の輸送速度」にある。単一のチャネル分子の基質輸送速度(例: ENaC の 1 分子を 1 秒間に通過する Na の分子数)はトランスポーターの約 1,000~10 万倍である。チャネルもトランスポーターともに膜貫通蛋白であり、構造上は大きな相違はないが、基質を輸送する際の輸送体の構造変化に大きな違いがある。

トランスポーター分子は、1) 基質のトランスポーターへの結合(binding あるいは association)、2) トランスポーター分子の構造変化(conformational change, translocation)、3) 膜の反対側への基質の遊離(unbinding あるいは dissociation)という過程を経る。このなかで、2) の conformational change にエネルギーおよび時間を要するため、トランスポーターの輸送はチャネルより遅い。一方、チャネルは基

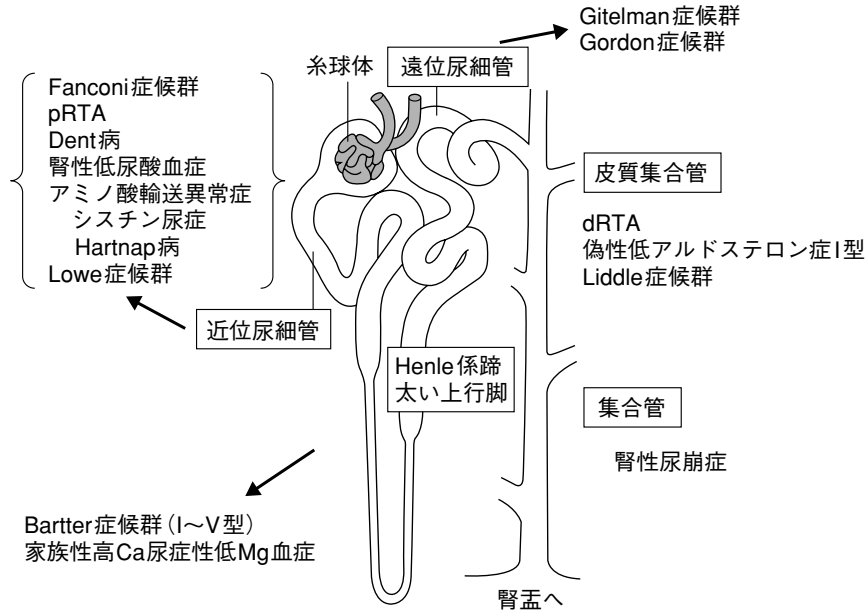


図 2 ネフロン分節の尿細管疾患

質(電解質, 水分子)の輸送はチャネル分子の構造変化を伴わないため輸送速度が速い。

トランスポーターとチャネルには輸送速度以外に重要な相違点がある。チャネル分子は開口と閉鎖の2つの状態のいずれかをとるのみであり、チャネルが開口しているときに電気的濃度勾配に従った方向だけに基質が移動する(例: Na チャネルは細胞外から細胞内への基質の移動しか起こらない)。一方、トランスポーター分子はエネルギーを利用した輸送が可能であるため、電気的濃度勾配に逆った輸送も可能である。トランスポーターはそのエネルギー利用方法の違いにより1次能動輸送体( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase=Na pump など)、2次能動輸送体( $\text{Na}^+$ -glucose cotransporter,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  cotransporter など)、3次能動輸送体( $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  antiporter など)に分類される。

トランスポーターでも GLUT に代表される促進拡散型輸送体はチャネルと同様に電気的濃度勾配に従った方向にしか輸送はできない。

### 輸送体異常と調節異常

体液の最終調節臓器は腎臓(特に尿細管)であるのだから、すべての電解質異常症はなんらかの形で腎機能との関連を持つ。例えば SIADH(不適切 ADH 分泌症候群)では ADH の非生理的分泌により自由水の再吸収増加(水チャネル AQP2 の非生理的発現)が認められるが、SIADH は AQP2 の一時的な調節異常であり、通常の状態では AQP2

の調節は正常であり輸送体機能異常症には含まれない。

また、Ca 異常症や P 異常症の多くは PTH やビタミン D 代謝異常により尿細管での Ca あるいは P の輸送が障害された状態であり、これらも輸送体異常症には含めない。

次項以降で述べる輸送体異常症では、1) 輸送体自体の構造異常、2) 輸送体の調節の恒常的異常、の2つに関して記す。

### 電解質異常症(Na 過剰吸収による遺伝性高血圧症も含む)

電解質輸送体異常症にはそれぞれに特徴的な血液電解質異常のパターンがある。電解質輸送体異常症の診断は、その特徴となる電解質異常のパターンを認識し理解することである。

典型的な電解質異常のパターンは以下の通りである。

- 1) 低 K 血症および低 Cl 性代謝性アルカローシス+(低 Na 血症)
- 2) 高 K 血症および高 Cl 性代謝性アシドーシス
- 3) 高 Na 血症
- 4) 高 Cl 性代謝性アシドーシス
- 5) 低 P 血症
- 6) 低 Mg 血症

以下にそれぞれの代表的な疾患について、臨床例を用いて解説する。

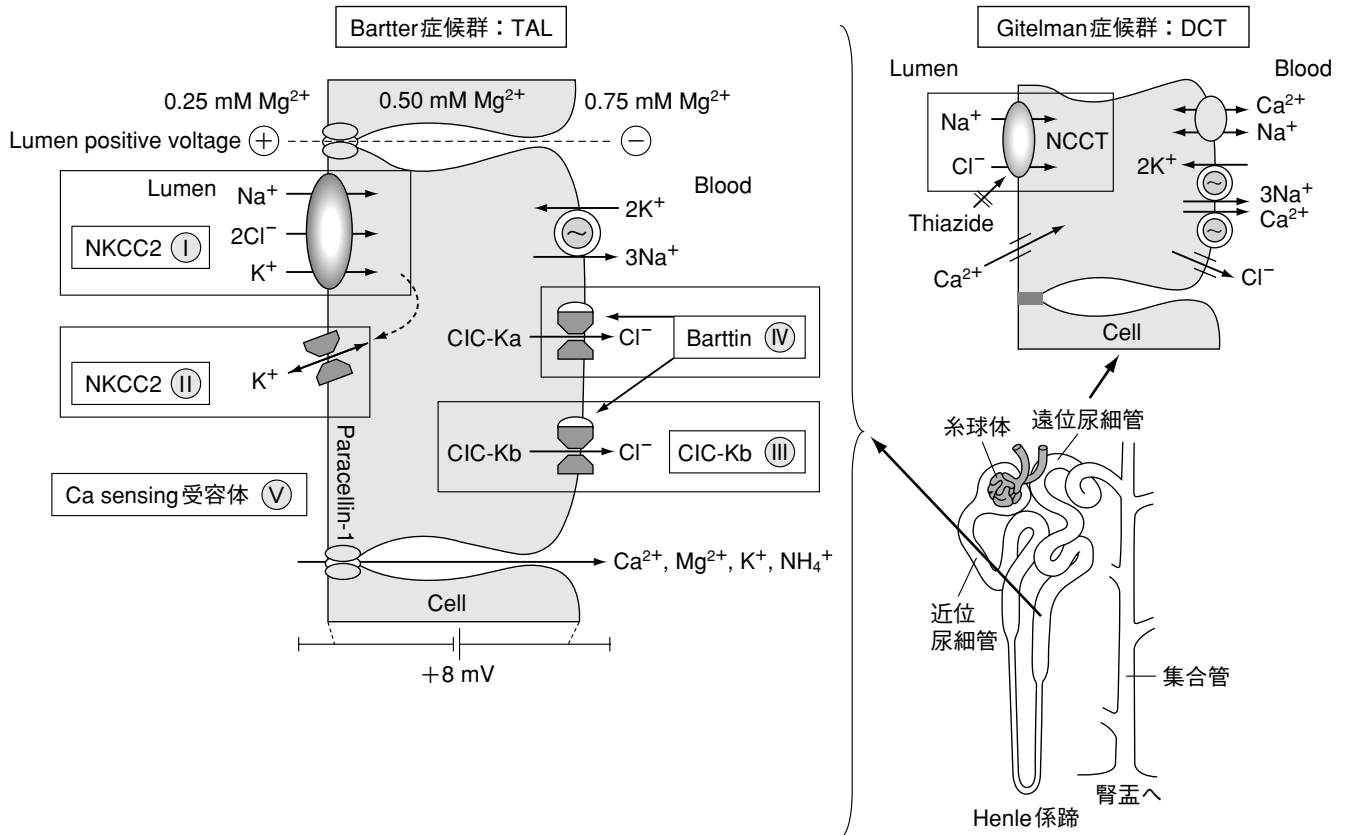


図 3 低 K 血症，代謝性アルカローシス，細胞外液減少を呈する疾患(文献 3 より引用，改変)

1. 低 K 血症，低 Cl 性代謝性アルカローシス，および低 Na 血症(図 3)

【症例 1】7 歳女児

在胎 29 週，890 g で出生。羊水過多を指摘されていた。生後早期から低 K 血症に気づかれ，1 歳時に下記の臨床診断を受けている。妹も低 K 血症あり。現在，NSAID，アルダクトン A®，カリウム製剤で加療中。

血液生化学(7 歳時)：Na 139 mEq/L，K 2.6 mEq/L，Cl 103 mEq/L，BUN 26 mg/dL，Cr 0.48 mg/dL，Ca 9.1 mg/dL，Pi 4.7 mg/dL，Mg 1.8 mg/dL

PRA 9.6 ng/mL/hr，アルドステロン 260 ng/dL

血液ガス：pH 7.37，CO<sub>2</sub> 47.8 Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 30.6 mmol/L，BE+1.2 mmol/L

尿生化学：Ca 10.3 mg/day，Ca/Cr 0.7(0.1~0.3)

腎エコー：著明な腎石灰化あり

診断：Bartter 症候群(I 型)

解説：本症例の特徴は，低 K 血症，代謝性アルカローシス(アニオンギャップ正常)，RAS 系の高度活性化，高 Ca 尿症，腎石灰化である。発症は新生児期からで，羊水過多(胎児羊水は胎児の尿からなっている)から胎児期にすでに

多尿であったことが推測される。臨床的には Bartter 症候群が強く疑われる。この患児は遺伝子解析にて Na<sup>+</sup>，K<sup>+</sup>，2Cl<sup>-</sup> cotransporter(NKCC2) 遺伝子に複合ヘテロ接合体変異が認められ，Bartter 症候群 I 型と確定診断された。

【症例 2】14 歳女性

7 歳時，扁桃炎にて近医で入院加療を受けた際に低 K 血症を指摘されている。14 歳時，頭痛，嘔気を認め近医小児科受診。輸液加療，制吐剤処方を受けるも症状の改善は得られなかったため紹介となる。

血液生化学：BUN 17.6 mg/dL，Cr 0.6 mg/dL，Na 136 mEq/L，K 2.8 mEq/L，Cl 97 mEq/L，Mg 1.4 mg/dL

PRA 23.7 ng/mL/hr(0.2~3.9)，アルドステロン 20.6 ng/mL(3~21)

静脈血ガス：pH 7.461，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 32.2 mmol/L，BE+8.2 mmol/L

尿生化学：Ca/Cr 0.03(0.1~0.3)

診断：Gitelman 症候群

解説：本症例も症例 1 と同様，低 K 血症，代謝性アルカローシス(アニオンギャップ正常)，RAS 系の高度活性化がある。しかし症例 1 と異なり著しい低 Ca 尿症および，



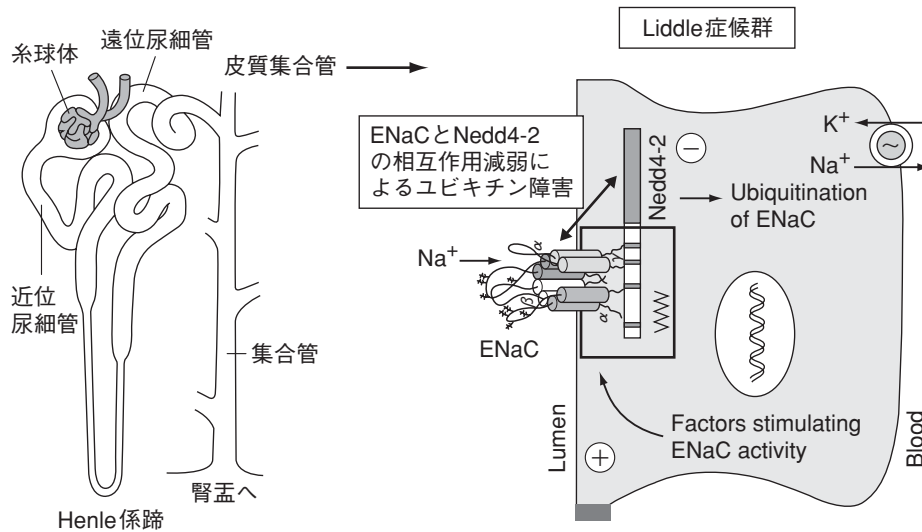


図 4 低 K 血症，代謝性アルカローシス，細胞外液増大を呈する疾患  
ENaC は Nedd4-2 と PY motif を介して結合し，ユビキチン化される。Nedd4-2 によるこのユビキチン化により ENaC の膜発現レベルが調節されるが，Liddle 症候群では ENaC の PY motif の変異により Nedd4-2 との相互作用が減弱し，ユビキチン化を受けにくくなるため ENaC が恒常的に皮質集合管に発現し，生理的制御のない Na 再吸収が生じる。  
(文献 3 より引用，改変)

低 Mg 血症を呈しており，発症は比較的遅く，学童期以降である。Gitelman 症候群が疑われる。この症例は遺伝子診断にて NCCT (thiazide sensitive NaCl cotransporter) 遺伝子の複合ヘテロ変異が同定され確定診断された。

症例 1, 2 は低 K 血症および代謝性アルカローシスを呈し細胞外液 (extra cellular fluid: ECF) の減少を伴う疾患である。図 4 には症例 1 および 2 と同じ低 K 血症および代謝性アルカローシスを呈するが ECF の増大を呈する Liddle 症候群の分子病態を記した。

## 2. 高 K 血症および高 Cl 性代謝性アシドーシス (図 5)

### 【症例 3】3 カ月男児

生後 2 カ月で体重増加不良に気づく。その後も体重増加不良は続き近医再診。低 Na 血症，高 K 血症 (7.2 mEq/L) を指摘される。3 カ月で精査加療目的にて当科入院。体重 4,676 g (-2.7 SD)

血液生化学：Na 128 mEq/L, K 6.2 mEq/L, Cl 94 mEq/L, BUN 10.5 mg/dL, Cr 0.23 mg/dL, 血清浸透圧 271 mOsm/kg  
血液ガス：pH 7.445, CO<sub>2</sub> 23.2 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19.2 mmol/L, BE -6.2 mmol/L

PRA 290.3 ng/mL/hr, アルドステロン 209 ng/dL

ACTH 22 pg/mL (7.0~56.0), コルチゾール 14.5 μg/dL (4.0~23.3)

### 診断：偽性低アルドステロン症 I 型

解説：本症例の特徴は，腎不全が存在しないにもかかわらず著明な高 K 血症，代謝性アシドーシス (アニオンギャップ正常)，低 Na 血症を呈している点である。第一に副腎不全を疑うが，アルドステロンは著明高値，コルチゾール，ACTH も正常である。以上の結果は偽性低アルドステロン症 I 型に合致する。本症例は NaCl の投与のみでその後体重増加が認められ，血清アルドステロン値も次第に低下した。

## 3. 高 Na 血症 (図 6)

### 【症例 4】4 カ月女児

39 週，2,355 g にて出生。生後 1 カ月半頃に発熱あるも数日にて解熱。受診の少し前よりミルクをしきりに欲しがらようになった。体重増加不良，頻脈，発熱，活動性の低下があり，生後 4 カ月に精査入院となる。多飲，多尿の家族歴なし。入院時の体重 4.5 kg，身長 57.5 cm と著しい体重増加不良と脱水の所見あり。

血液生化学：Na 180 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 139 mEq/L, BUN 37.5 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL (この年齢での正常値は 0.2 mg/dL 程度)，血清浸透圧 380 mOsm/kg, ADH 53.0 pg/mL (0.3~3.5)

検尿：SG < 1.005, pH 6.5, Pro (-), OB (-), Glu (-)

診断：腎性尿崩症

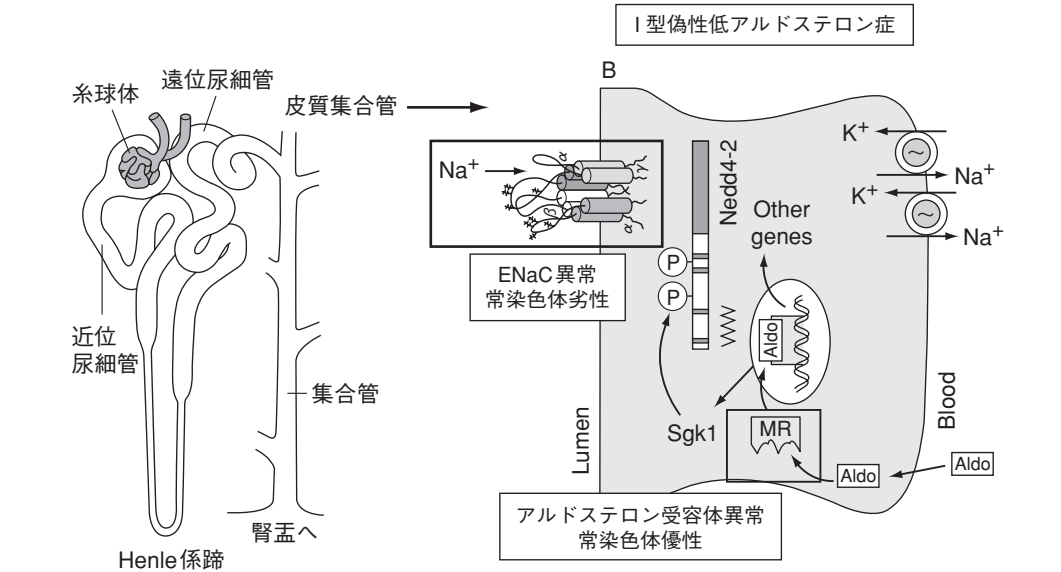


図 5 高 K 血症, 代謝性アシドーシスを呈する疾患の責任分子(文献 3 より引用, 改変)

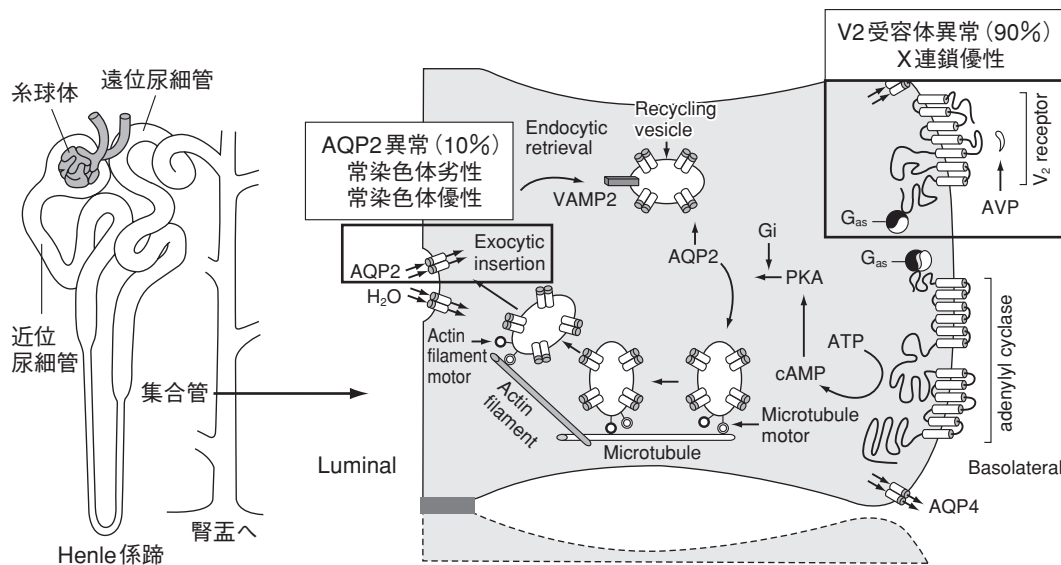


図 6 自由水の異常を呈する疾患の責任分子(文献 3 より引用, 改変)

解説：本症例は、高度脱水があるにもかかわらず多尿(低張尿)が存在し、高 Na 血症, ADH 高値であり、典型的な腎性尿崩症の所見である。腎性尿崩症は通常 X 連鎖遺伝であり(90%), 男子のみが発症する。X 連鎖の家系では家族は水分摂取の重要性を認識しており(腎性尿崩症と診断されていない症例でも家族が水分を過剰に摂取しなければならないことを経験的に知っていることが多い), 本症例のような高度の脱水, 高 Na 血症に陥ることは少ないが, 本症例は女兒で家族歴もなく, 家族はこうした異常に気づかなかつた。腎性尿崩症の 10% は水チャネル(AQP2)の異常であることが知られており, この患者も AQP2 の常染色体

劣性遺伝形式によるものと推察される。

#### 4. 高 Cl 性代謝性アシドーシス(図 7)

##### 【症例 5】10 カ月男児

生後 4 日目よりミルクの飲みが悪く, 体重減少があったため生後 9 日入院した。体重は出生時は 2,710 g であったが, 入院時には 2,348 g にまで減少していた。(後に出生する男児も同様な疾患を発症)

血液生化学：K 4.8 mEq/L, Cl 131 mEq/L

血液ガス：pH 7.05, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1.9 mmol/L

尿 pH：6.5

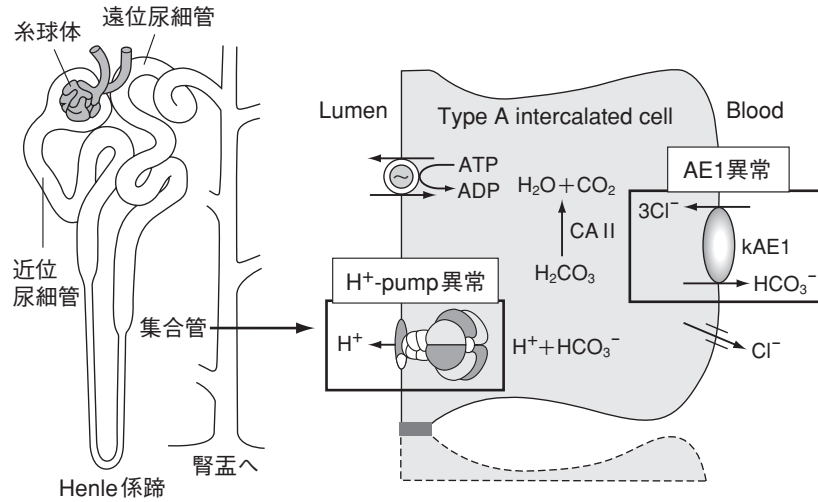


図 7 遠位尿細管性アシドーシス(文献 3 より引用, 改変)

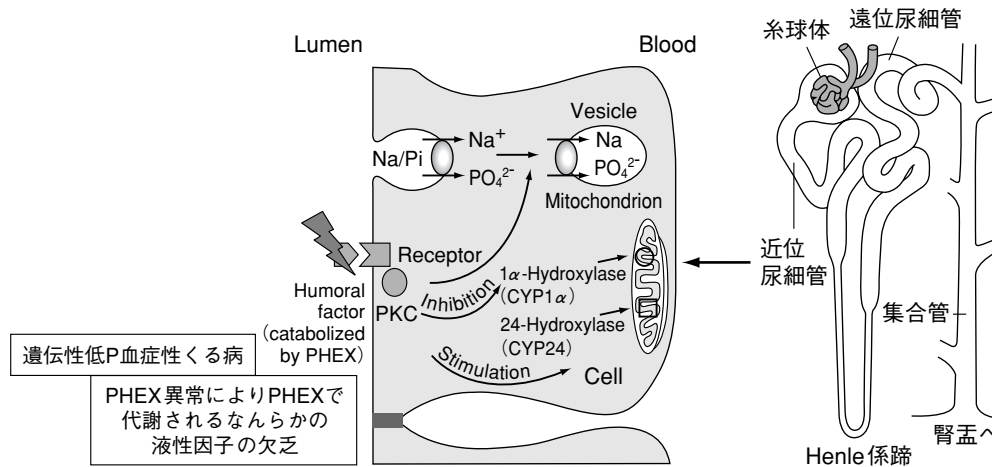


図 8 遺伝性低 P 血症性くる病(文献 3 より引用, 改変)

尿中滴定酸排泄：1.63 mEq/min/1.73 m<sup>2</sup> (新生児の正常値：12~52 mEq/min/1.73 m<sup>2</sup>)

尿中アンモニア排泄：5.2 mEq/min/1.73 m<sup>2</sup> (新生児の正常値：14~47 mEq/min/1.73 m<sup>2</sup>)

診断：遠位尿細管性アシドーシス (dRTA)

解説：本症例は発育障害に高度の高 Cl 性代謝性アシドーシスを合併している。著明なアシドーシス存在下でも尿 pH は 6.5 とわずかな酸性化しかできず、尿中滴定酸およびアンモニア排泄低値であり、遠位尿細管性アシドーシス (dRTA) と診断される。

5. 低 P 血症(図 8)

【症例 6】1 歳 7 カ月男児

1 歳 1 カ月でひとり歩きを開始してから O 脚を指摘された。1 歳過ぎより身長増加の低下を認めたため精査となる。

血液生化学：Ca 8.9~9.3 mg/dL, P 2.1~2.8 mg/dL, ALP 1,732~2,495 IU/L, iPTH 46~75 pg/mL, 1,25(OH)<sub>2</sub> ViTD<sub>3</sub> 37.7~40.0 pg/mL

尿生化学：Ca/Cr 0.0, TmP/GFR 2.48(正常値：4.9±0.2)

診断：低 P 血症性くる病

解説：本患者は低 P 血症を示し、血清 Ca および PTH は正常である。TmP/GFR は低下しており尿細管での P 再吸収障害が主たる病態と考えられる。O 脚はくる病の結果である。遺伝性低 P 血症性くる病で最も頻度が高いのは、X 連鎖優性家族性低リン血症 (XLH) である。

血清 P の調節は近位尿細管での Na リン酸共輸送体 (NaPi-II) により行われている。NaPi-II の膜表面の発現は、neutral endopeptidase と相同性を有する PHEX により代謝される未知の液性因子により調節されている。XLH は PHEX の遺伝的変異により、NaPi II の膜発現が恒常的に減弱していることによる。

6. 低 Mg 血症

Ca 輸送および Mg 輸送を担う Henle 係蹄の太い上行脚の細胞間接着分子である paracellin-1(別名: claudin 16)の異常による腎石灰化を伴う遺伝性高 Ca 尿症性低 Mg 血症(FHHNC)という稀な疾患が存在する。近年同じく TAL に存在する claudin 19 異常による低 Mg 血症も報告されている。

有機物輸送異常症

近位尿細管では電解質の輸送とともに糸球体で濾過された有機溶質の輸送を行っている。近位尿細管では Na は濾過量の 60%程度が輸送されるが、その多くは有機溶質輸送と共役しており、有機溶質の輸送のために Na 輸送が行われていると言っても過言ではない<sup>注2)</sup>。近位尿細管全体の障害である Fanconi 症候群では糖尿やリン酸尿、アミノ酸尿などさまざまな溶質が尿中に漏出する。ここでは近位尿細管における2つの代表的な疾患について記す。

【症例7】7歳男子

小学校1年生の学校検尿で蛋白尿(1+)を指摘された。兄弟にも同様の者がいる。

血液生化学: 異常なし

検尿: 蛋白尿(1+), 血尿(1+), 尿中 RBC 0~3/HPF, 尿中 β<sub>2</sub> microglobulin 28,500 μg/L, 尿 Ca/Cr 0.5

他院での腎生検の結果: minor glomerular abnormalities

腎エコー: 軽度の石灰化を認める。

診断: Dent 病<sup>注3)</sup>

解説: 本症例は Dent 病である。本症の特徴は、尿細管性蛋白尿(低分子蛋白尿)、高 Ca 尿症、腎石灰化であり、X 連鎖遺伝のため男児のみが症状を呈する。成人では尿路結石(リン酸カルシウム結石)を認めることがある。遺伝学的には CLCN5 の異常が約 70%, OCRL1 異常が約 10%を占める。本患者も遺伝子解析で CLCN5 遺伝子にミスセンス変異が同定された。欧米の Dent 病は 40 歳代で約半数が末期腎不全となるが、本邦の Dent 病の長期予後は不明である。成人の原因不明の腎不全の一部に本症が含まれている可能性がある。

注2) ただし溶質の輸送の機動力(driving force)はあくまでも細胞内外の Na 濃度勾配である。

注3) Dent 病の本態は低分子蛋白の endocytosis 障害で輸送体異常症とは言えないが、重要な疾患のためあえてここに記載した。

【症例8】12歳男児

8月の午前中にサッカーの練習を行う。翌日夕方に腰痛・腹痛、嘔吐出現。3日後も嘔吐持続のため来院。腎疾患の既往なし

血液生化学: BUN 100 mg/dL, Cr 5.1 mg/dL, UA 2.6 mg/dL, CK 67 IU/L

検尿: Prot(1+), OB 陰性

尿生化学: FENa 2.9%, UNa 81 mEq/L, 尿ミオグロビン < 5 ng/mL

入院後の経過: 輸液管理のみで腎不全は軽快。退院時の血清 UA は 0.7 mg/dL

診断: 腎性低尿酸血症に伴う運動後急性腎不全(ALPE)

解説: 若年成人に発症した運動後腎不全の症例である。運動後腎不全としてはマラソンやトライアスロンなど長時間の激しい運動後に発症するミオグロビン尿症によるものが第一にあげられる。本患者は、半日間軽いサッカーの運動をしたのみであり、ミオグロビン尿症もなくこの病態は否定的である。本症例に特徴的なのは腎不全時にも血清尿酸値が比較的低く、腎不全から回復した後は著明な低値(0.7 mg/dL)を示したこと、また、腎不全発症時に強い腹痛、腰背部痛を訴えたことである。

これらの所見は、「腎性低尿酸血症に合併した運動後急性腎不全」に合致する。この患者は後に、尿酸輸送体(hURAT1)の W258X 変異が同定された。

問題と解説

問題1 疾患と電解質異常の組み合わせで誤りはどれか。

- a. Bartter 症候群——低 K 血症
- b. Gitelman 症候群——低 K 血症
- c. 腎性尿崩症——高 Na 血症
- d. 偽性低アルドステロン症——低 Na 血症
- e. 遠位尿細管性アシドーシス——低 Cl 性代謝性アシドーシス

問題2 尿細管分節とその機能の特徴の組み合わせで誤りはどれか。

- a. 近位尿細管——リン酸の再吸収
- b. Henle 係蹄細い上行脚——水の透過性が高い
- c. Henle 係蹄太い上行脚——NaCl の能動輸送
- d. Henle 係蹄太い上行脚——Ca および Mg の細胞間輸送



- e. 皮質集合管———アルドステロンを介した  
Na 再吸収

**問題 3** 疾患と尿細管の障害部位の組み合わせで誤りはどれか。

- a. Fanconi 症候群———近位尿細管  
b. Bartter 症候群———Henle 係蹄太い上行脚  
c. Gitelman 症候群———遠位尿細管  
d. Liddle 症候群———髄質内層集合管  
e. 偽性低アルドステロン症——皮質集合管

**問題 4** 疾患と症状の組み合わせで誤りはどれか。

- a. シスチン尿症———尿路結石  
b. シスチン症———Fanconi 症候群  
c. 腎性低尿酸血症———運動後腎不全  
d. Hartnap 病———中性アミノ酸尿  
e. Dent 病———低 Ca 尿症

**問題 5** Bartter 症候群で認められる異常として誤りはどれか。

- a. 低 K 血症  
b. 代謝性アルカローシス  
c. 血中レニン活性高値  
d. 尿中プロスタグランジン低値  
e. 血中アルドステロン高値

#### <正解と解説>

**問題 1**

正解：e

**【解説】**

尿細管性アシドーシスは、通常、アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスであり、高 Cl 性代謝性アシドーシスを呈する。

**問題 2**

正解：b

**【解説】**

Henle の係蹄は細い上行脚も太い上行脚もともに水に対する透過性が低く、Henle 係蹄を上行するに従い、尿は希釈される。

**問題 3**

正解：d

**【解説】**

Liddle 症候群は ENaC の変異によりそのユビキチン化が障害され、皮質集合管において過剰発現状態が続くため過剰な Na 再吸収を呈する疾患である。ENaC の主要な発現部位は皮質集合管であり、髄質内層集合管での発現はほとんどない。

**問題 4**

正解：e

**【解説】**

Dent 病は、尿細管性蛋白尿症とも呼ばれ、低分子蛋白尿症を特徴とする。高 Ca 尿症を示す患者が多く、腎石灰化、腎結石を合併することが多い。欧米では中年期以降に末期腎不全に至る症例が多い。本邦における Dent 病の長期予後は不明である。

**問題 5**

正解：d

**【解説】**

Bartter 症候群は Henle の係蹄太い上行脚の NaCl 輸送が障害された結果、Na 利尿を生じ、volume depletion のためにレニン、アルドステロンの過剰分泌が生じ、低 K 血症、代謝性アルカローシスを呈する疾患である。腎におけるプロスタグランジン産生は亢進しており、治療として NSAIDs が用いられ臨床症状の改善には有効である。一方、NSAIDs の長期使用による腎障害にも注意が必要である。

#### 謝 辞

本原稿中の Bartter 症候群、Gitelman 症候群の症例、遺伝子型については、神戸大学小児科 野津寛大先生より資料をいただきました。X 連鎖低 P 血症の症例は、清瀬小児病院の長谷川行洋先生著「小児内分泌疾患を楽しく学ぶ」より引用させていただきました。深く御礼申し上げます。

#### 文 献

1. Valtin H. Renal function, mechanisms preserving fluid and solute balance in health, 2nd ed, 飯田喜俊(監訳). 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1983.
2. Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Solute transport and energy production in the kidney. In: Alpern RJ, Hebert SC (eds), Seldin & Giebisch's The Kidney, Physiology and Pathophysiology, Fourth ed, San Diego: Academic Press, 2008: 185-209.
3. Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule. In: Brenner BM(ed) The Kidney 7th ed, Philadelphia: Saunders, 2004: 1697-1742.