

# 甲状腺中毒症を合併した成人男性 TINU 症候群の 1 例

岩本俊輔 笥 咲紀 田中啓之 藤井徹郎  
戸田孝之 松井則明

An adult male with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome complicated with thyroiditis

Shunsuke IWAMOTO, Saki KAKEI, Hiroyuki TANAKA, Tetsuro FUJII, Takayuki TODA, and Noriaki MATSUI

Division of Nephrology, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Ibaraki, Japan

## 要 旨

症例は 46 歳男性。人間ドックにて血清尿素窒素(BUN)26 mg/dL, 血清クレアチニン値(Cr)2.4 mg/dL, 尿蛋白 2+, 尿糖 2+を指摘された。数週間後, 左眼痛, 充血を認め, 近医眼科を受診。左眼ぶどう膜炎と診断され, 点眼治療を受けた。その後, 全身疾患検索目的に当科紹介受診し, 腎機能障害精査加療目的に入院となった。入院時検査にて腎機能障害のほか, 遊離トリヨードサイロニン(free T3), 遊離サイロキシシン(free T4)の高値, 甲状腺刺激ホルモン(TSH)の低値を認め, ガリウム(Ga)シンチグラフィでは甲状腺, 両腎への集積を認めた。甲状腺機能亢進の原因となりうる各種抗体価はすべて陰性であり, 頸部超音波でも異常所見を認めなかった。腎生検では尿管間質障害を認め, 糸球体には硬化性変化以外の異常を認めなかった。常用薬中止後も腎機能の改善を認めず, ぶどう膜炎の原因となる疾患を否定したため, tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome(TINU 症候群)と診断した。ステロイド全身投与(プレドニゾロン 15 mg/day)を開始したところ, 徐々に腎機能とともに甲状腺ホルモン値の正常化を認め, 寛解に至った。

TINU 症候群に甲状腺中毒症を合併した報告例はあるものの数少ない。本症例においては, TINU 症候群の病因といわれる T 細胞による免疫反応が甲状腺組織内でも起こり, 破壊性甲状腺炎に至ったことが原因と考えられた。病因を明らかにするには, 今後も症例の蓄積が必要であり, TINU 症候群の診断時は甲状腺ホルモン値の測定も重要と考えられる。

TINU 症候群と甲状腺ホルモン値異常について文献的考察を加え報告する。

Renal dysfunction was detected by routine medical examination in a 46-year-old man (blood urea nitrogen : 26 mg/dL, creatinine : 2.4 mg/dL and moderate proteinuria). A few weeks later, he visited a local ophthalmologist complaining of left eye pain and red eye. He was diagnosed as left uveitis, prescribed eye-drops and referred to our hospital for further examination. At the first visit, test results pointed to renal dysfunction and a high level of thyroid hormones (creatinine : 1.8 mg/dL, free T3 : 7.41 pg/mL, free T4 : 3.18 ng/dL, thyroid stimulating hormone : 0.010 $\mu$ IU/mL). Gallium scintigraphy showed an increased uptake of the tracer in bilateral thyroid glands, parotid glands and kidneys. No autoantibodies to thyroid gland were detected. Ultrasonography of the thyroid gland revealed no abnormal findings. Renal biopsy showed interstitial nephritis with minor glomerular abnormalities except for a few sclerotic changes. As no improvement was observed after stopping all drugs, and no disease causing uveitis was detected, he was diagnosed as tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU syndrome). After oral glucocorticoid was prescribed (prednisolone 15 mg/day), both renal function and thyroid abnormalities were normalized gradually.

TINU syndrome with hyperthyroidism is rare. Although the precise etiology is not known, the same mechanism might occur in the thyroid gland as in TINU syndrome where abnormal cellular immunity, especially in

helper T cell is said to play a role. In conclusion, in cases of TINU syndrome, systemic investigation, including the thyroid gland should be mandatory.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 523-528.

**Key words :** interstitial nephritis, uveitis, hyperthyroidism

## はじめに

TINU 症候群 (tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome) は、1975 年に Dobrin ら<sup>1)</sup> によって初めて報告された間質性腎炎にぶどう膜炎を伴う症候群である。その発症機序についてはいまだ不明な点が多く、T 細胞を中心とした免疫反応の関与が示唆されている。

近年、TINU 症候群の症例が蓄積されるようになり、甲状腺機能亢進を伴う例が散見されるようになったものの数少ない。また、TINU 症候群は思春期女児に好発するといわれており、成人男性例は稀である。

今回、成人男性に発症した TINU 症候群に甲状腺炎を併発した例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

**患 者 :** 46 歳, 男性

**主 訴 :** 蛋白尿

**既往歴 :** 20 代～; 高血圧, 10 年前; 帯状疱疹, 7 年前～; うつ病 (近医精神科通院中)

**家族歴 :** 特記事項なし

**生活社会歴 :** タバコ (-), アルコール (-), アレルギー (-), 輸血歴 (-), 職業; 公務員 (デスクワーク)

**現病歴 :** 2007 年, 腎機能 (BUN 13 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL), 甲状腺機能 (free T3 3.29 pg/mL, free T4 1.34 ng/dL, TSH 1.43 μIU/mL) とともに正常であった。1 年 2 カ月後に施行した人間ドックにて BUN 26 mg/dL, Cr 2.4 mg/dL, 尿蛋白 2+, 尿糖 2+ を指摘された。同月末に左眼痛, 充血を認め, 近医眼科を受診。左眼ぶどう膜炎と診断され点眼治療を開始した。翌月初旬, 当科紹介受診。腎機能障害精査目的に入院となった。

**入院時現症 :** 身長 180.1 cm, 体重 75.6 kg (3 カ月で -5 kg), 体温 36.4°C, 血圧 148/88 mmHg, 脈拍 57 bpm・整, 甲状腺腫大なし, 表在リンパ節は触知せず, 両側耳下腺の圧痛, 腫大なし, 下肢に軽度圧痕性浮腫を認める。皮疹なし, 発汗なし, 眼球突出なし。神経学的異常所見なし。

**検査所見 (Table) :** BUN 31 mg/dL, Cr 1.8 mg/dL, クレア

チニンクリアランス (CCr) 35 mL/min と腎機能の低下を認めた。尿所見としては定量尿蛋白 828 mg/day を認め, 尿中 β<sub>2</sub> ミクログロブリン (β<sub>2</sub> MG) 98,369.6 μg/day と高値を示していた。その他, 血清尿酸値 (UA), 血清リン酸値 (P) の低値を認め, 尿糖 (+) であることから尿細管間質障害を呈していると考えられた。また, 白血球数 (WBC) 11,930/μL, C 反応性蛋白 (CRP) 1.3 mg/dL と軽度炎症反応の上昇を認めた。甲状腺ホルモンは free T3 7.41 pg/mL, free T4 3.18 ng/dL, TSH 0.010 μIU/mL と甲状腺機能亢進所見を認めた。腎機能障害, 甲状腺機能亢進の原因となりうる各種抗体価はいずれも正常値であった。

頸部超音波検査では左右に直径 4 mm 程度の腺腫を認めたが, 腫大, 血流亢進などは認めなかった。腹部超音波検査では両腎ともサイズは保たれており, 微小な石灰化を認めた。また, 皮質辺縁はやや不整を呈していた。その他, 胸部 CT では肺門部リンパ節の腫大や肺野の異常影は認めず, 心電図上も異常所見を認めなかった。また, ツベルクリン反応は弱陽性であった。ガリウムシンチグラフィでは両側甲状腺, 耳下腺, 両腎に集積を認めた (Fig. 1)。

**腎生検所見 (Fig. 2) :** 間質には好中球, リンパ球を中心とした炎症細胞浸潤を認め, 好酸球も散見された。尿細管では基底膜が不鮮明となり, 上皮細胞の間にリンパ球が入り込んでいる像 (tubulitis) を認めた。また間質には肉芽腫性の変化を認め, 特異的な原因による慢性炎症が示唆された。一部の糸球体には硬化像を認めたが, その他異常を認めなかった。蛍光染色では, 免疫グロブリン G (IgG), 免疫グロブリン A (IgA), 免疫グロブリン M (IgM), 免疫グロブリン E (IgE), C3, C4, C1q いずれにも有意な沈着を認めなかった。

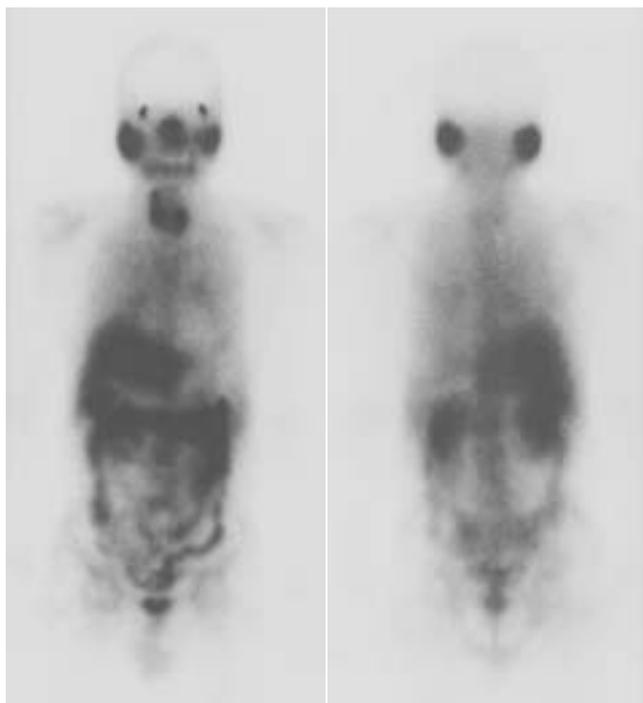
以上の腎組織所見から間質性腎炎 (interstitial nephritis) と診断した。

**臨床経過 :** 血液, 尿検査所見より Fanconi 症候群様の尿細管機能障害が認められた。原因として, 薬剤, 感染症, 膠原病やサルコイドーシスを含む免疫疾患, 悪性腫瘍 (骨髄腫, 悪性リンパ腫など) を疑い検査を進めた。感染症や免疫疾患, 悪性腫瘍などについては, 有意な検査所見は認めなかった。また, 腎間質に肉芽腫性の変化を認めたものの,

**Table Laboratory data on admission**

Peripheral blood		HbA <sub>1c</sub>	5.5 %	Serological test	
WBC	11,930/ $\mu$ L	FT3	7.41 pg/mL (2.20~4.10)	IgG	1,199 mg/dL
RBC	$392 \times 10^4$ / $\mu$ L	FT4	3.18 ng/dL (0.88~1.81)	IgM	77 mg/dL
Hb	11.2 g/dL	TSH	0.010 $\mu$ IU/mL (0.35~3.73)	IgA	139 mg/dL
Ht	33.6 %	Urinalysis		IgE	42.2 mg/dL
Plt	$32.4 \times 10^4$ / $\mu$ L	SG	1.019	C3	163 mg/dL
Blood chemistry		pH	7.0	C4	50 mg/dL
CRP	1.3 mg/dL	Urinary protein	(2+)	RA	$\leq 18$ IU/mL
TP	7.8 g/dL	Glu	(2+)	ANA	$\times 40$ (Speckled)
Alb	4.3 g/dL	OB	( $\pm$ )	Clq	$\leq 1.5 \mu$ g/mL
BUN	31 mg/dL	Uro	( $\pm$ )	antiSS-A ab	(-)
Cr	1.8 mg/dL	WBC	(-)	antiSS-B ab	(-)
AST	14 IU/L	Hyaline cast	(1+)	ACE	11.1 IU/L
ALT	23 IU/L	Granular cast	(1+)	Calcitonin	36 pg/mL
LDH	180 IU/L	Bence Jones protein	(-)	KL-6	29 IU/mL
Amy	273 IU/L	TP	828 mg/day	Antimicrosome ab	$\leq \times 100$
P-Amy	55 IU/L	CCr	35 mL/min	Antithyroglobulin ab	$\leq \times 100$
UA	2.7 mg/dL	$\beta_2$ MG	98,369.6 $\mu$ g/L	antithyroid peroxydase ab	$\leq 0.3$ U/mL
Na	140 mEq/L	NAG	18.5 U/L	TSH stimulating ab	114 %
K	3.7 mEq/L				
Cl	107 mEq/L				
Ca	8.9 mg/dL				
P	3.2 mg/dL				
Glu	100 mg/dL				

a|b



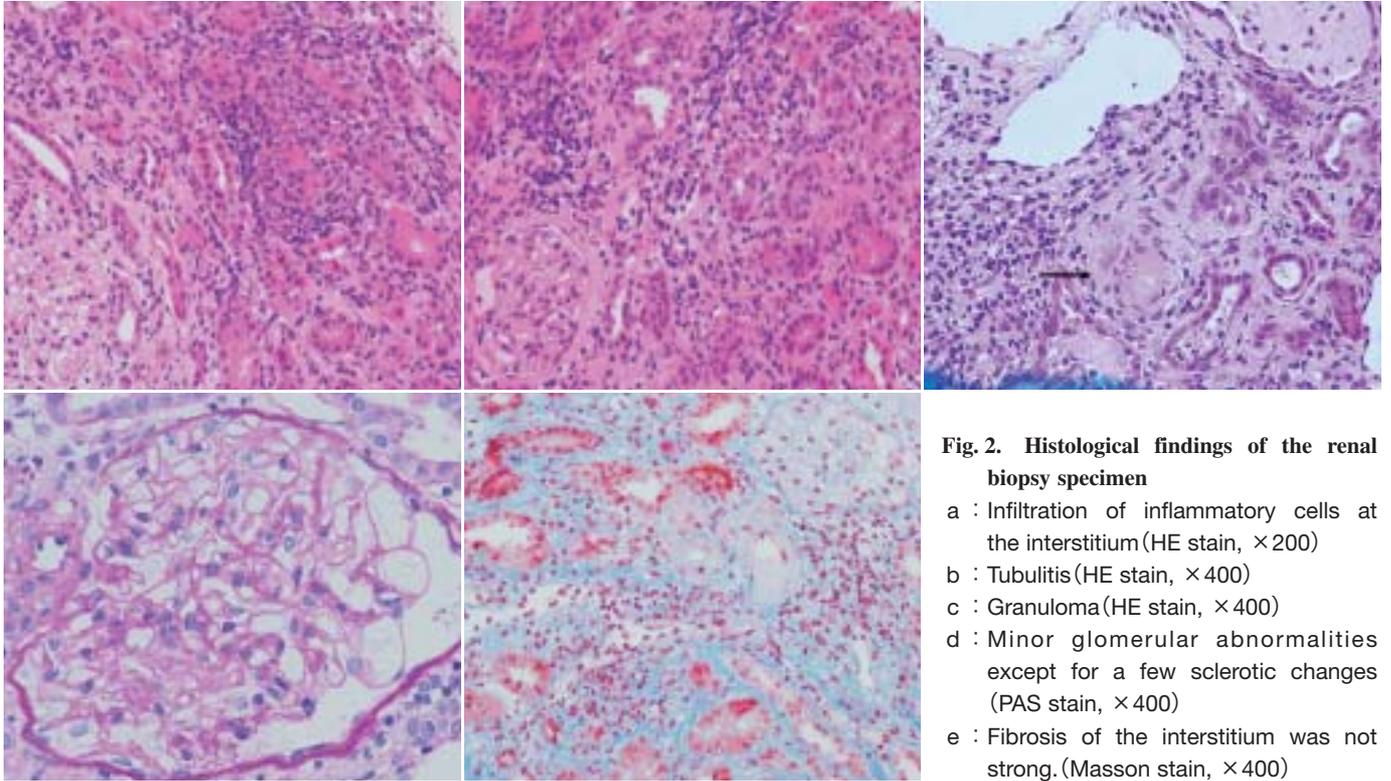
**Fig. 1. Gallium scintigraphy**

a : ventral, b : dorsal

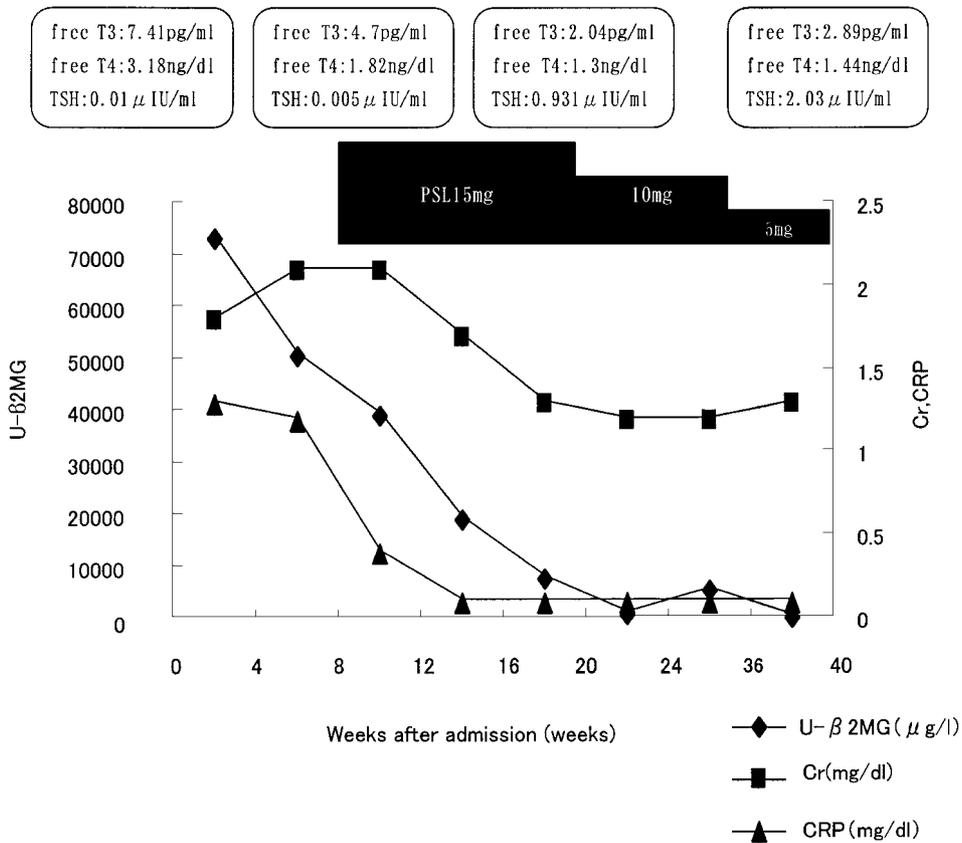
Uptake of the tracer in bilateral thyroid glands, parotid glands and kidneys

肺病変や不整脈などの心電図異常，皮疹などの皮膚所見，末梢神経障害を認めず，血液検査(血清カルシウム値，血清ACE 値など)やツベルクリン反応でも異常所見を認めなかったため，サルコイドーシスは否定的と考えられた。

薬剤については，尿細管間質障害をきたす薬剤の内服既往はなかったが，うつ病にて処方されているプロマゼパムとビペリデンも原因の可能性があると考え，両剤とも内服を中断した。その後 4 週間経過しても腎機能の改善を認めなかったため，薬剤性間質性腎炎も否定的と考えられた。その他，肉芽腫をきたす疾患(結核，抗酸菌などの感染症，過敏性肺炎などの肺疾患，ANCA 関連血管炎など)についても検査上有意な所見を得られなかったため，ぶどう膜炎を伴う特発性急性間質性腎炎(TINU 症候群)と診断した。うつ病の既往があり，Cr 値上昇の経過が急激でないことから，6 月 11 日よりプレドニゾロン(PSL) 15 mg/日の内服を開始した。経過中に急激な増悪を認めた場合は，ステロイドパルス療法，増量を考慮することとした。投与後，徐々に尿中 $\beta_2$ MG 値，Cr 値，甲状腺ホルモン値は並行して改善していったため，PSL を 5 mg/日 ずつ漸減し，第 38 週よりステロイド投与を中止とした(Fig. 3)。治療開始 1 年



**Fig. 2. Histological findings of the renal biopsy specimen**  
 a : Infiltration of inflammatory cells at the interstitium (HE stain, ×200)  
 b : Tubulitis (HE stain, ×400)  
 c : Granuloma (HE stain, ×400)  
 d : Minor glomerular abnormalities except for a few sclerotic changes (PAS stain, ×400)  
 e : Fibrosis of the interstitium was not strong. (Masson stain, ×400)



**Fig. 3. Clinical course**  
 After treatment with prednisolone (15 mg/day), both renal function and thyroid abnormalities were normalized gradually. Accordingly, a dose of prednisolone was tapered slowly.

後, BUN 13 mg/dL, Cr 1.16 mg/dL, free T3 2.91 pg/mL, free T4 1.25 ng/dL, TSH 1.56 $\mu$ IU/mL, 尿中 $\beta_2$ MG 102.9 $\mu$ g/L と, 腎, 甲状腺障害はともに再発を認めていない。また, UA 3.8 mg/dL, P 3.8 mg/dL, 尿糖(一)と尿細管障害も改善したと考えられる。一方, ぶどう膜炎に関しては寛解に至らず, 現在もステロイド点眼を継続中である。

## 考 察

急性間質性腎炎の発症頻度は Clarkson ら<sup>2)</sup>の腎生検を施行した 2,598 例の解析によると 2.6%と報告されており, 頻度としては多くない。原因が明確でない特発性急性間質性腎炎のうち, ぶどう膜炎を伴うものは TINU 症候群と呼ばれる。1975 年, Dobrin ら<sup>1)</sup>が思春期の女性患者について骨髓肉芽腫とぶどう膜炎を伴った急性好酸球性間質性腎炎を報告して以来, 骨髓肉芽腫の有無にかかわらず, 間質性腎炎とぶどう膜炎の合併例が相次いで報告され, 一つの疾患概念として捉えられている。本症例では腎間質に肉芽腫性の変化を認めたため, 肉芽腫性病変をきたす疾患の鑑別が必要となった。

TINU 症候群の詳細な発症機序は不明とされているが, 間質への浸潤細胞が同定されるようになり, CD4 陽性 T 細胞優位の細胞性免疫反応が関与しているといわれている<sup>3,4)</sup>。その他, HLA との関連を示す報告<sup>5,6)</sup>や, ANCA 陽性例<sup>7)</sup>, KL-6 上昇例<sup>8)</sup>など, 徐々に症例が蓄積されつつある。

好発年齢は思春期に多く, 男女比は 1:8 といわれており, 本症例のように成人男性に発症する例は稀である。初発症状は発熱, 全身倦怠感, 食欲不振, 貧血など非特異的な症状が多く, また, 1~3 カ月間に 5 kg 前後の急激な体重減少をきたすことも報告されている。本症例でも 3 カ月で約 5 kg の体重減少を認めたが特異的な症状とは言い難い。

検査値の異常は, 蛋白尿, 尿中 $\beta_2$ MG 高値, 腎機能低下, 尿糖, アミノ酸尿, 無菌性膿尿, 高 IgG 血症, インターロイキン 2(IL2)レセプター上昇などである。本症例でも尿中 $\beta_2$ MG 高値, BUN や P の低値, 尿糖を認め, 尿細管障害を示唆するものであった。これらの所見は治療とともに正常化したため, 尿細管間質性障害による異常値であったと考えられる。

眼症状はぶどう膜炎症状で, 両側前眼房性であることが多い。TINU 症候群では, 尿細管間質性腎炎の出現後にぶどう膜炎を発症することが多いとされるが, ぶどう膜炎が

先行することもある。また, 腎障害は一般的な急性間質性腎炎と同様, 比較的再発が少ないとされるのに対し, ぶどう膜炎はしばしば寛解と再発を繰り返すことが特徴とされる<sup>6,9,10)</sup>。本症例においても腎障害はほぼ寛解に至り, ステロイド投与中止後も再発は認めていないが, ぶどう膜炎については寛解を得られず, ステロイド点眼を継続している。

本疾患は自然軽快例も多くみられるとされ, またステロイド投与の有無が腎予後に影響しないとの報告<sup>6,11,12)</sup>もあり, ステロイド投与に関する一定の見解は得られていない。進行例に対しては全身ステロイド投与が行われることが多く, 反応性も良好といわれる。一方, ぶどう膜炎はステロイド投与の反応性が不良の例や再発する例が多く, シクロスポリン投与にて軽快した例<sup>13)</sup>も報告されており, 今後の症例の集積が課題である。

本疾患に甲状腺ホルモン値上昇が合併した報告も症例の蓄積とともに散見されるようになったが, 数少ない。過去の報告 5 例を集計すると, 甲状腺ホルモン値に関連すると思われる症状を呈したものは, 体重減少 4 例, 発熱 2 例, 頻脈 1 例である。いずれの報告でも甲状腺ホルモン値上昇を示唆する特異的な症状は少ないとされ, 本症例においても体重減少以外, 有意な症状は認めなかった。

Elahna らの考察<sup>14)</sup>では, 本疾患の一症状とされる体重減少が甲状腺ホルモン値上昇と関連する可能性も指摘している。甲状腺ホルモン値上昇についても本疾患と同様, 合併機序は不明とされる。甲状腺ホルモン値が上昇する疾患として最も頻度が高い Graves 病は, TSH 刺激性レセプター抗体(TSAb)や TSH レセプター抗体(TRAb)が発症機序である。一方 Plummer 病は, 甲状腺結節を形成し, そこから甲状腺ホルモンを放出する。また, 亜急性甲状腺炎は慢性甲状腺炎経過中に発症し, 発熱や甲状腺の圧痛, 血液検査上炎症反応上昇などを認めるとされる。過去の報告例では, 本疾患に合併した場合, 甲状腺に関連する各種抗体価は陰性であり, <sup>125</sup>I シンチグラフィにおいても集積は認めないとされ, 軽度炎症反応上昇以外, 甲状腺機能亢進疾患を示唆する所見は認めない。

本症例においても抗体価はすべて陰性であり, 超音波検査, 身体所見上でも有意なものは認めず, 上記の甲状腺機能亢進疾患は否定的と考えられる。McLachlan ら<sup>15)</sup>による免疫学的分析によると, 一般的に T 細胞による免疫反応が甲状腺機能亢進を惹起するとされる。本疾患の発症機序も T 細胞性免疫反応とされ, 甲状腺組織内でも同様の免疫反応が起きたために, 甲状腺ホルモン値が上昇したと考えることができる。つまり, 本疾患に合併する甲状腺ホルモン

値上昇の機序は、免疫反応による甲状腺組織の破壊性の変化(破壊性甲状腺炎)と考えることができる。本症例では、ガリウムシンチグラフィで甲状腺に集積を認めており、炎症が示唆された。

Ebihara らの報告<sup>16)</sup>によれば、ステロイド投与による尿細管障害の改善とともに、甲状腺ホルモン値も改善するといわれ、尿細管間質と甲状腺組織内は同様の免疫機序が関与していると考えられる。本症例においても腎機能と並行した改善経過を辿っており、前述した破壊性甲状腺炎の可能性を示唆する経過であった。また、本症例ではガリウムシンチグラフィで両側耳下腺にも集積を認めた。入院時、血清アミラーゼ値(Amy)、血清腓型アミラーゼ値(P-Amy)は共に軽度高値であったが、治療経過とともに値の低下を認めており、甲状腺組織と同様の免疫機序による破壊性炎症が生じていたと考えられる。最後に本症例における反省点として、<sup>123</sup>Iシンチグラフィや甲状腺生検を行わなかったため、詳細な甲状腺の評価ができなかったことがあげられる。

## 結 語

成人男性に発症した甲状腺中毒症を伴う TINU 症候群の 1 例を報告した。甲状腺ホルモン値上昇の原因は明らかではないが、検査所見、治療経過からすると、甲状腺組織内において腎と同様の免疫機序が生じていたと考えられた。TINU 症候群を診断する際、間質性腎炎の原因検索と同時に甲状腺機能の評価を行うことが重要と考えられる。

本論文の要旨は、2009 年日本腎臓学会東部学術大会で発表した。

## 文 献

1. Dobrin R, Vernier R, Fish A. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. *Am J Med* 1975; 59: 325-333.
2. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2778-2783.
3. Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny LL, Sarte-

4. let H. Presense of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 23: 1452-1455.
4. 鈴木康一, 中畑 徹, 田中 完, 和賀 忍. 経皮的腎生検を施行した Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome の 1 例. *日腎会誌* 2003; 45: 445-448.
5. Goda C, Kotake S, Ichiishi A, Namba K, Kitaichi N, Ohno S. Clinical features in tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 637-641.
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 Kidney Dis* 1999; 34: 1016-1021.
7. Simon AH, Alves-Filho G, Ribeiro-Alves MA. Acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 124-127.
8. Kase S, Kitaichi N, Namba K, Miyazaki A, Yoshida K, Ishikura K, Ikeda M, Nakashima T, Ohno S. Elevation of serum Krebs von den Lunge-6 levels in patients with tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 935-941.
9. Sessa A, Meroni M, Battini G, Vigano G, Brambilla PL, Paties CT. Acute renal failure due to idiopathic tubulo-intestinal nephritis and uveitis: "TINU syndrome". Case report and review of the literature. *J Nephrol* 2000; 13: 377-380.
10. 西本 創, 吉村千登世, 高見沢 勝, 五十嵐 隆, 岩田 力, 井上賢治, 藤野雄次郎, 村上俊一, 崎山 弘. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome の一例. *小児科臨床* 2000; 53: 343-347.
11. Vohra S, Eddy A, Levin AV, Taylor G, Laxer RM. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children and adolescents. Four new cases and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 426-432.
12. 宇都宮 靖, 佐野仁志, 大谷英之, 戸川雅美, 田村明子, 常井幹生, 星加忠孝, 林 篤. TINU 症候群の 1 例. *日児腎誌* 2006; 20: 31-34.
13. Lee JW, Kim HJ, Sung SH, Lee SJ. A case of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome with severe immunologic dysregulation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1805-1808.
14. Elahna P, van Why S, Carpenter TO. Hyperthyroidism: A novel feature of the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Pediatrics* 1999; 104: 314-317.
15. McLachlan SM, Rapoport B. Autoimmune hypothyroidism: T cells caught in the act. *Nat Med* 2004; 10: 895-896.
16. Ebihara I, Hirayama K, Usui J, Seki M, Higuchi F, Oteki T, Kobayashi M, Yamagata K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with hyperthyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 216-221.