

Dent 病

五十嵐 隆

はじめに

Dent 病は出生時から近位尿細管機能障害を呈し、加齢とともに遠位尿細管障害が加わり、成人になってから糸球体硬化による腎機能低下をきたす X 染色体性の遺伝疾患である。本症は、はじめ新潟大学医学部小児科 岡田敏夫講師(後の富山医科薬科大学医学部小児科教授)らによって特発性尿細管性蛋白尿症というわが国固有の疾患として提唱された¹⁾。後にわれわれが中心となって、わが国固有の疾患とされた特発性尿細管性蛋白尿症が英国の Dent 病と同じクロライドチャンネル 5(chloride channel-5: CIC-5)蛋白の異常による疾患であることを臨床的にも成因論的にも明らかにした^{2,3)}。わが国では、学校検尿により蛋白尿を指摘されることを契機に小児期に診断される患者が多い。

病因と発症機序

1. 本症の病因

Dent 病の主たる原因は CIC-5 遺伝子(*CLCN5*, 遺伝子座 Xp11.22)の異常による CIC-5 蛋白の機能低下である^{4~9)}

(図 1)。本症と診断された患者の約 6 割に *CLCN5* の異常が認められる。さらに、約 1 割に Lowe 症候群の原因遺伝子(*OCRL1*, 遺伝子座 Xq25~26)の異常が認められる¹⁰⁾。

CLCN5 のサイズは 25~30 kb で 12 のエクソンから成る。遺伝子解析の結果から推定される CIC-5 蛋白のアミノ酸組成は CIC-4 と約 80%, 他の CIC 蛋白と約 20~30% の相同性がみられる⁵⁾。CIC-5 蛋白はアミノ酸数 746 個から構成され、2 分子が互いに接して diamond 型を呈する homodimer として機能する¹¹⁾。CIC-5 蛋白は、① 11 の膜貫通部位を有し、② 疎水性の強いドメイン 4 のみが細胞外に存在し、③ ドメイン 8 と 9 の間の細胞外ループに糖鎖が付着し、④ C 末端は細胞内に存在する、という構造的な特徴を有する。また、CIC-5 蛋白は主として腎、脳に発現し、他の臓器での発現は比較的弱い。

一方、*OCRL1* がコードする蛋白はイノシトールポリホスフェート-5-ホスファターゼにアミノ酸配列が類似しており、イノシトールリン脂質の代謝に関与し endocytosis の機能維持に寄与する。また、同酵素は endosome の機能維持に関与しており、同酵素の障害は endosome 機能を障害する。

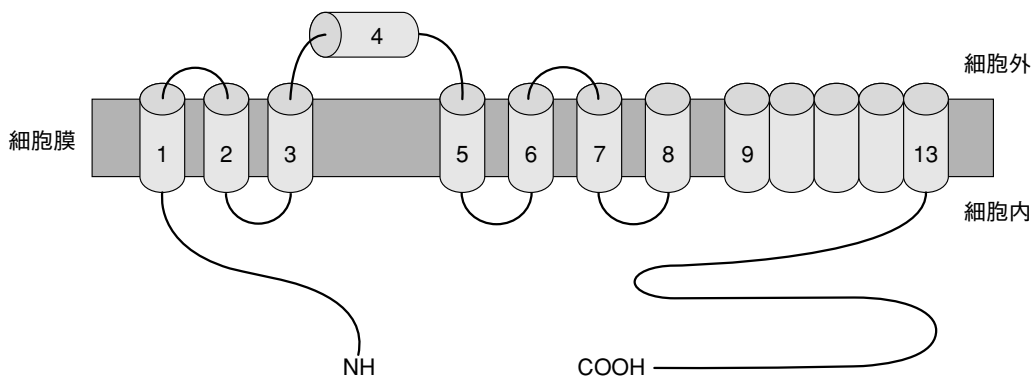


図 1 CIC-5 蛋白の膜貫通部位予想図
数字はドメイン番号を示す。

2. 発症機序

1) 低分子蛋白尿

CIC-5 蛋白は H^+ -ATPase とともに主として近位尿管管、Henle 上行脚、集合管 α 介在細胞の主として endosome 膜に位置する¹²⁾。糸球体を通過した蛋白は megalin や cubilin と結合して近位尿管管腔内から細胞内に取り込まれ (endocytosis), lysosomal enzyme の作用でアミノ酸に分解される。このときに CIC-5 は H^+ -ATPase とともに endosome 内の HCl 濃度を上げて pH を 4 程度にまで (細胞質の pH は 6 程度) 下げ, lysosomal enzyme が作用するために相応しい低 pH 環境を維持する。endosome 内部が強い酸性に保たれることは megalin や cubilin を持つ endosome の管腔側膜への移動 (trafficking) に不可欠とされる。その結果, 近位尿管管腔側膜に本来発現すべき megalin や cubilin の発現量が低下し低分子蛋白尿の原因となる¹³⁾。本症の患者では, 腎生検組織の近位尿管管腔側膜の megalin の発現量が低下する¹⁴⁾。さらに, 正常では尿中に排泄される megalin の量が患者では低下する¹⁵⁾。また, *CLCN5* ノックアウト (*CLCN5* KO) マウスによる検討では, endosome 膜の CIC-5 と megalin の発現が共に低下する^{16,17)}。一方, OCRL1 蛋白は endocytosis の機能維持に寄与し, *OCRL1* の異常による Dent 病でも endocytosis の異常が生じ, 低分子蛋白尿をきたすと推定される。

2) 高カルシウム尿症

Megalyn は parathyroid hormone (PTH), vitamin D-binding protein と Ca を結合して近位尿管細胞内に取り込む。PTH は遠位尿管からの Ca の再吸収を増やし, 近位尿管でのビタミン D を活性化する。近位尿管で endocytosis され分解される PTH が減少するため, 尿管管腔内から PTH が近位尿管細胞に取り込まれビタミン D が活性化され, 消化管からの Ca の吸収が増加することが高カルシウム尿症の原因と推定される (absorptive hypercalciuria)。

3) 高リン尿症

CLCN5 KO マウスでは通常では近位尿管管腔側膜に存在する Na-P cotransporter (NaPi-2) が細胞質 (subapical) の endosome 膜に移動する¹⁸⁾。NaPi-2 は近位尿管における P の再吸収の主な担い手で, NaPi-2 の細胞質内への移動は高リン尿症の原因となる。

4) 腎石灰化

集合管細胞の管腔側に Ca などの結晶が付着すると, 一部の集合管細胞では近位尿管細胞と同様の endosome の作用により, この結晶を取り込み分解して処理する機序が存在する¹⁸⁾。実際, CIC-5 は集合管細胞の管腔側膜と細胞

内に発現する。CIC-5 の異常はこの機序を障害し, 集合管内での結晶の処理障害 (その結果として尿路結石) や endosome 内での処理障害 (腎石灰化) をきたすことが推定されている (crystal agglomeration)。Dent 病の患者にみられる尿路結石の成分は遠位尿管管性アシドーシス患者と同様のリン酸カルシウム結石である。CIC-5 KO マウスは腎間質への細胞浸潤, 線維化, 石灰化をきたして慢性腎不全になる¹⁹⁾。

5) 尿濃縮力障害

集合管管腔側膜には Ca sensing receptor が存在する。高カルシウム尿症があると Ca sensing receptor はこれを感じて細胞質内の cyclic AMP の産生を低下させ, その結果 aquaporin の発現が低下し, 集合管での尿濃縮力障害が生じる。

6) 尿酸性化障害

Dent 病の患者の集合管細胞では, 本来管腔側膜に発現すべき H^+ -ATPase が基底膜側に移動するため, 尿中への H^+ の排泄が低下し, 尿酸性化障害が生じる²⁰⁾。

7) 腎機能障害

CLCN5 KO マウスから得た近位尿管細胞および Dent 病の患者において, 酸化的ストレスと尿管細胞の増殖能が亢進する²¹⁾。これらの異常は, Dent 病においてゆっくりと進行する腎機能障害の原因となることが推定される。

症状と検査所見

Dent 病に最も特徴的な所見は蛋白尿 (成人で 1.5 g/day 以上) で, 分子量が 4.5 万 Da 未満の低分子蛋白が全体の 45~60% 以上を占める。患者のほとんどは男児である。小児期の患者の尿 β_2 -microglobulin は 1 万 $\mu\text{g/L}$ 以上に, α_1 -microglobulin は 100 $\mu\text{g/L}$ 以上に増加する。潜血反応陽性あるいは微小血尿を呈する。年長児ではアミノ酸尿, 糖尿, 低リン血症などの近位尿管機能異常, 尿濃縮力低下, 腎性高カルシウム・高リン尿症, 尿路結石, 不完全型尿酸性化障害などの遠位尿管・集合管の機能異常, 糸球体機能の軽度低下を合併する^{1,2)}。腹部 CT で腎髄質を中心とする石灰化, 腎超音波検査で髄質の輝度上昇が認められる¹⁰⁾。成人になると腎機能低下や末期腎不全に至る。小児の腎組織では, 異常がない例から糸球体硬化, 尿管萎縮, 間質への細胞浸潤, 線維化がみられる例までさまざまな病像を呈する。尿管間質に腎石灰化を認める³⁾。英国では末期腎不全例が少なくなく, 平均年齢 49 歳で末期腎不全となる²⁾。わが国では本症の末期腎不全例はこれまでのところ報告が少ないが, 原因遺伝子の異常を証明された成人の末期腎不全患者が報告されている。また, 小児期に明らかな

表 特発性低分子蛋白尿症の暫定的診断基準(鈴木好文 1992年)

A. 主要項目
1. 尿中 β_2 -microglobulin や α_1 -microglobulin 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. 腎超音波検査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, 尿細管や間質は微小変化か, ごく軽い変化であることが多い。

腎機能低下を呈する患者も報告されている。

蛋白尿の精査のために腎生検を行い, 本症を巣状分節性糸球体硬化症と診断されることがあるとの報告が欧米において散見される。

患者の母は健康で, 一般検尿で異常を指摘されることは少ない。母の尿 β_2 -microglobulin は数千 $\mu\text{g/L}$ 程度に上昇するが, そうでない保因者もみられる¹²⁾。また, 女性保因者は高齢になると糸球体機能の低下, 低リン血症などの異常を呈することがある。これらは, X 染色体不活化が均等に行われていないためと推定される。

診断(表)

小児期の本症に最も特徴的な検査所見は蛋白尿で, β_2 -microglobulin や α_1 -microglobulin などの分子量 4.5 万 Da 未満の低分子蛋白の尿中への漏出が増加する(低分子蛋白尿症)。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 ポリアクリラミドゲル電気泳動(図 2)にて行う。ヘモグロビンの再吸収障害により尿潜血反応が陽性となる。尿沈渣で近位尿細管細胞を中心とした多数の尿細管細胞が認められる。軽度の尿濃縮力障害, 高カルシウム尿を呈する。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, 加齢とともにその頻度が高くなる。年長患者では低リン血症, 高リン尿や糸球体機能の軽度低下を呈する。成人になって末期腎不全を呈する。塩化アンモニウム負荷にて不完全型尿酸性化障害を呈

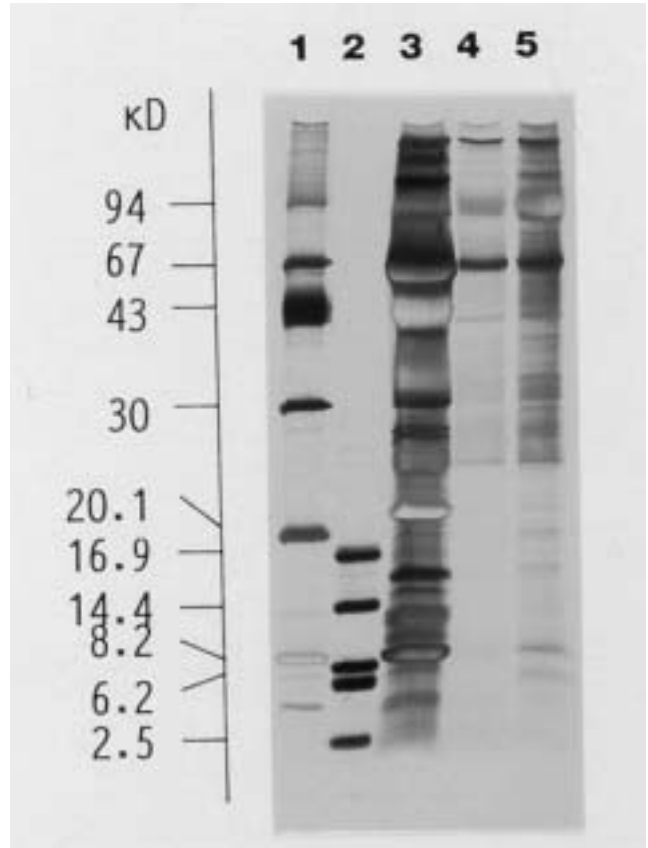


図 2 Dent 病患者とその家族の尿 SDP ポリアクリラミド解析
レーン 1, 2: 分子量マーカー, レーン 3: 患児, レーン 4: 父(正常), レーン 5: 母(保因者)

することがある。画像検査で腎髄質を中心とする石灰化が検出される。小児期の患者の腎生検では異常がないことが多いが, 加齢とともに糸球体硬化, 尿細管萎縮, 間質への細胞浸潤, 線維化などを呈する。また, 尿細管細胞と周囲の石灰化が生じる。遺伝子解析は本症の補助診断としてきわめて有用で, はじめに *CLCN5* を解析し, 異常のない場合に *OCRL1* を解析する。鑑別診断は Fanconi 症候群の原因となるすべての疾患である。

治療

1. 治療方針

本症の患者の多くは健康で, 日常生活に支障をきたすことはない。小児期には無治療で経過観察される。ゆっくりと進行する尿細管機能障害や糸球体機能障害を確実に阻止できる治療法は現在のところない。本症は成人になると不全型 Fanconi 症候群を呈するため, 必要に応じて尿中に失われる P や重炭酸イオンの補充を行う。

英国の Dent 病患者は平均年齢 49 歳にて末期腎不全と

なる。わが国でも腎機能予後不良の症例が報告されている。

2. 生活指導

特にない。

3. 薬物療法

高カルシウム尿症が尿路結石、腎石灰化と腎機能障害の原因になることを想定して、一部の専門家はダイクロトライド® (0.2~2 mg/kg, 1日2回朝, 夕)を患者に投与することがあり、高カルシウム尿症の改善に有効である。中等症までの代謝性アシドーシスには重曹(重炭酸イオンとして1~3 mEq/kg, 1日4回朝, 昼, 夕, 就寝前)を投与する。小児期に低リン血症を呈する例は少ないが、成人では必要により中性リン酸塩にてPを補充(Pとして5~25 mg, 1日4回朝, 昼, 夕, 就寝前)する。成人患者は高カルシウム尿症と尿酸性化障害が主な原因となって腎尿路のリン酸カルシウム結石を発症するので、十分量の水分を摂取することやCaのキレート作用を期待してクエン酸を投与する。CLCN5 KOマウスを用いた検討によれば、腎機能保持の目的にアルカリ療法が有効である。しかしながら、その有効性はヒトではいまだ明らかにされていない。

おわりに

本症は学校検尿により発見され、わが国では比較的頻度の高い疾患である。しかしながら、長期的予後、分子レベルでの病因、病態生理、腎機能障害を阻止できる治療法の解明が今後必要である。

利益相反：申告するべきものなし

文 献

- Suzuki Y, Okada T, Higuchi A, et al. The low molecular weight of protein components in children urine. *Acta Pediatr Jpn* 1980 ; 22 : 1-5.
- Wrong OM, Norden AGW, Feest TG. Dent's disease : a familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure. *Q J Med* 1990 ; 77 : 1086-1087.
- Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, 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* 1995 ; 69 : 242-247.
- Fisher SE, Van Bakel I, Lloyd SE, et al. Cloning and characterization of *CLCN5*, the human kidney chloride channel gene implicated in Dent disease (an X-linked hereditary nephrolithiasis). *Genomics* 1995 ; 29 : 598-606.
- Lloyd SE, Pearse SHS, Fisher SE, et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 1996 ; 379 : 445-449.
- Akuta N, Lloyd SE, Igarashi T, et al. Mutations of *CLCN5* in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 911-916.
- Igarashi T, Gunter W, Sekine T, et al. Functional characterization of renal chloride channel, *CLCN5*, mutations associated with Dent's Japan disease. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 1850-1856.
- Igarashi T, Inatomi J, Ohara T, et al. Clinical and genetic studies of *CLCN5* mutations in Japanese families with Dent's disease. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 520-527.
- Takemura T, Hino S, Ikeda M, et al. Identification of two novel mutations in the *CLCN5* gene in Japanese patients with familial low molecular weight proteinuria (Japanese Dent's disease). *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 138-143.
- Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent disease with mutations in *OCRL1*. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 260-267.
- Wu F, Roche P, Christie PT, et al. Modeling study of human renal chloride channel (*hClC-5*) mutations suggests structural-functional relationship. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1426-1432.
- Obermuler N, Grez N, Kriz W, et al. The swelling-activated chloride channel *ClC-2*, the chloride channel *ClC-3*, and *ClC-5*, a chloride channel mutated in kidney stone disease, are expressed in distinct subpopulations of renal epithelial cells. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 635-642.
- Santo Y, Hirai H, Shima M, et al. Examination of megalin in renal tubular epithelium from patients with Dent disease. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 612-615.
- Norden AG, Lapsley M, Igarashi T, et al. Urinary megalin deficiency implicates abnormal tubular endocytotic function in Fanconi syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 125-133.
- Devuyst O, Christie PT, Courtoy PJ, et al. Intra-renal subcellular distribution of the human chloride channel, *CLC-5*, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 247-257.
- Piwon N, Günter W, Schwake M, et al. *ClC-5* Cl--channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000 ; 408 : 369-373.
- Devuyst O, Guggino WG. Chloride channels in the kidney : Lessons learned from knockout animals. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 ; 283 : F1176-1191.
- Sayer JA, Simmons NL. Urinary stone formation : Dent's disease moves understanding forward. *Exp Nephrol* 2002 ; 10 : 176-181.
- Cebotaru V, et al. The *CLC-5* knockout mouse model of Dent's disease develop progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 282A.
- Moulin P, Igarashi T, Van der Smissen P, et al. Altered polarity and expression of H^+ -ATPase without ultrastructural changes in kidneys of Dent's disease patients. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1285-1295.
- Gailly P, Jouret F, Martin D, et al. A novel renal carbonic anhydrase type II plays a role in proximal tubule dysfunction. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 52-61.