

特集：尿細管間質性腎障害

各論：尿細管間質性腎障害の最近の話題

先天性尿細管間質異常症

竹村 司

はじめに

先天性尿細管間質異常症の多くは、腎・尿路系の発生にかかわる特定の遺伝子の異常によって引き起こされるものが多い。原因が特定されているものがある一方で、明らかな原因が不明であるものも多い。一次的な先天性尿細管間質障害により小児期に末期腎不全(ESRD)に至る可能性のある代表的な疾患には、ネフロン癆、腎コロボーマ症候群、デント病(renal tubular dysgenesis : RTD)などがある。特にネフロン癆は、小児期での透析導入者の約4~5%を占める重要な疾患である。また、Alport症候群などのように、一次的な原因が糸球体障害にあっても、その後二次的に尿細管間質障害を引き起こすものもある。本稿では、一次的な先天性尿細管間質障害をきたす代表疾患の臨床組織学的特徴と原因について述べる。

主要な原因疾患

1. ネフロン癆

ネフロン癆(nephronophthisis : NPH)は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患の代表であり、組織学的には、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する。末期腎不全(ESRD)に至る時期により、3つのサブタイプに分類される。すなわち、3~5歳頃までにESRDとなる乳児ネフロン癆(NPH2)、幼少期から学童期までの比較的若年期に発症し、平均年齢13~14歳でESRDに移行する若年性ネフロン癆(NPH1)、平均年齢19歳頃にESRDに至る思春期ネフロン癆(NPH3)がある。なかでも最も頻度が高いものが若年性ネフロン癆である。遺伝形式は主として常染色体劣性遺伝を示すが、孤発例もある。

1) ネフロン癆発症にかかわる遺伝子

若年性ネフロン癆の責任遺伝子は、*NPHP1*であり、nephrocystin-1分子をコードする¹⁾。Nephrocystin(-1)は、腎尿細管上皮細胞のprimary ciliaに存在し、focal adhesion kinase 2などと連携するdocking proteinとして、細胞対細胞、細胞対細胞外マトリックスのシグナル伝達にかかわるとともに、actin-cytoskeletonの制御により、腎尿細管上皮細胞の細胞極性に関する役割も併せ持つ¹⁾。

乳児ネフロン癆の責任遺伝子である*NPHP2*は、*INVS*遺伝子、すなわちinversinと呼ばれる分子をコードする遺伝子を含み、その異常は、ネフロン癆に類似した尿細管間質障害を伴う嚢胞形成、内臓逆転位、心血管の欠損や形態異常、肝・胆管系障害などの異常をきたし、乳児期から遅くとも5歳前後にはESRDに至る²⁾。

思春期ネフロン癆の責任遺伝子(*NPHP3*)がコードする蛋白の機能についてはまだ十分には解明されていない。しかし、diacylglycerol kinase-zeta や receptor-like tyrosin kinaseなどの尿細管上皮細胞上におけるシグナル伝達に関与する分子をコードすることが推察されており、その異常は、他のタイプと同様に尿細管間質の崩壊を引き起こす³⁾。

最近になりnephrocystin homologueとしてnephrocystin-4, 5, CEP290が同定された^{4,5)}。*NPHP4*, *NPHP5*は、網膜色素変性症を伴う本症(Senior-Loken症候群)から同定された新しい蛋白である。*NPHP5*の転写産物であるnephrocystin-5は、腎尿細管細胞のprimary ciliaと網膜のphotoreceptorのconnecting cilia上に存在する。

2) 腎組織所見と臨床症状

ネフロン癆の尿細管基底膜における病理学的特徴は、特に皮髄境界部に、主として遠位尿細管を起源とする嚢胞が多数認められ、進行すると、尿細管の萎縮、尿細管基底膜の肥厚や萎縮などの出現をみる(図1a)。さらに末期に至ると、腎間質や糸球体周囲の線維化、硬化糸球体が出現し、腎萎縮の状態に至る。これらの変化は3つのタイプに共通

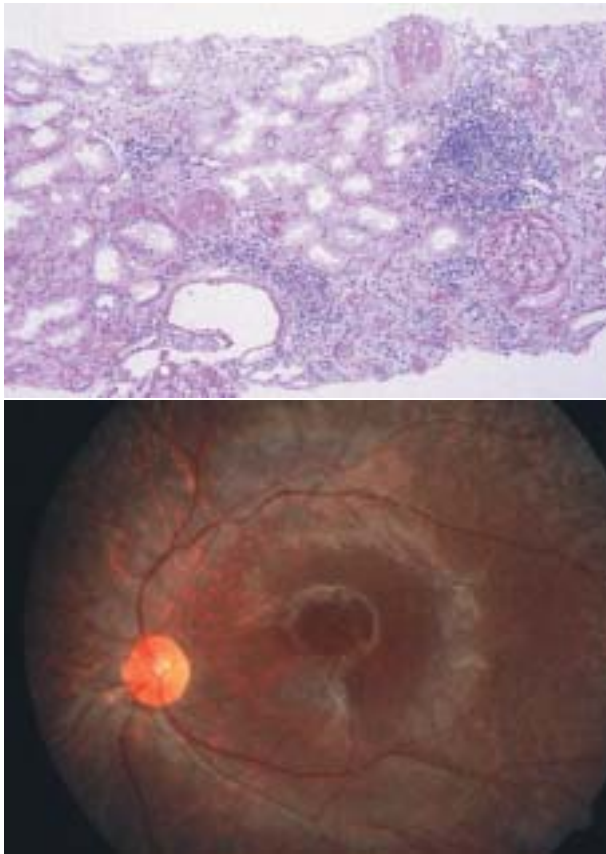


図 1 ネフロン癆

- a : 腎髄質を中心とした嚢胞様拡張、間質の細胞浸潤と線維化を認める。また、硬化糸球体の出現も認める。
b : 本症に伴う網膜色素変性症

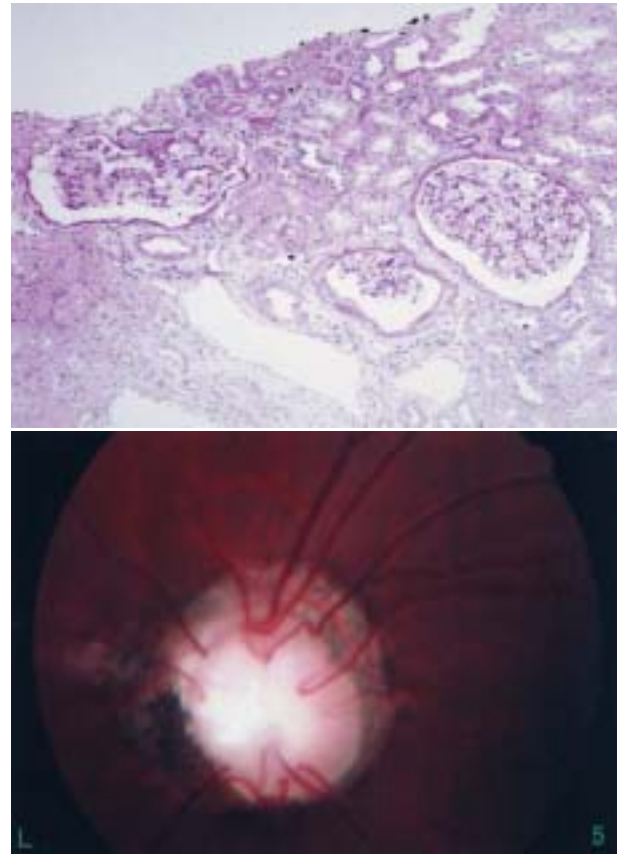


図 2 腎コロボーマ症候群

- a : 萎縮した尿細管と間質の線維化、細胞浸潤を認める。
b : 眼底では、視神経の低形成と optic disc の末梢から細かい血管が網膜上に出現し、中心部が avascular を呈する像が観察される。

して認められる。

本症の最大の問題点は、病態がかなり進行してからでないと蛋白尿が検出されない点である。蛋白尿の主体は、 β_2 -microglobulin (MG) などの低分子蛋白尿であるため、アルブミンを中心に検出する試験紙法では検出されにくい。このような理由から、学校検尿をはじめとするマススクリーニング検査でも見逃される例が多い。

本症の初期症状としては、多飲、多尿、尿最大濃縮能の低下、二次性の遺尿や成長障害などがある。頻度の高い若年性ネフロン癆では、これらの症状は4~6歳頃より出現する。尿細管や集合管からのNaが喪失されるため、低ナトリウム血症、高カリウム血症が認められるが、浮腫や血尿、蛋白尿などの腎症状は初期には認められず、血圧も正常である。腎機能障害が進行した段階で初めて諸症状を呈する。したがって、低身長や原因不明の貧血などを呈する小児では、本症をも念頭に置いた検査や観察が必要である。

また本症には、腎外症状から発見される例もある。特に、網膜色素変性症 (Senior-Loken 症候群) (図 1b)、眼球運動の失調 (Cogan 症候群)、肝線維症、骨格や顔貌の異常なども早期発見のための観察点となる。

現時点では特別有効な治療法はなく、低ナトリウム血症や高カリウム血症あるいは代謝性アシドーシスについての、食事療法、イオン吸着樹脂、重炭酸塩の投与を行う。また、腎機能の低下が進行する場合には、ESRD に準じた治療が行われる。また、家族に対する遺伝相談も重要である。

2. 腎コロボーマ症候群

腎コロボーマ症候群 (renal coloboma syndrome : RCS) は、PAX2 遺伝子 (PAX2) の異常により発症する疾患である⁶⁾。PAX2 のホモ変異は、腎、眼、耳、中脳が生成されず、出生後すぐに死亡するが、ヘテロ変異は腎や視神経の低形成 (図 2b) を示し生存する。これが RCS の臨床病態と考えら

れている。遺伝形式は、常染色体優性遺伝を示すが、孤発例もある。一部の症例では、膀胱尿管逆流、高周波数域難聴、中枢神経系の奇形がみられる。これまで視神経乳頭と腎の発生障害は RCS の必須条件であるとされてきたが、最近の報告では、oligomeganephronia や視神経異常がごく軽度か、全く異常のない両側低形成腎のみの PAX2 異常の報告も散見される⁷⁾。そのため現在では PAX2 mutation syndrome と総称される。

1) PAX2 とは

PAX2 は、1~9 まである PAX 遺伝子の一つで、paired box と呼ばれる蛋白を合成し、DNA 結合を調節することで他の遺伝子を制御する⁸⁾。胎生期には、眼、聴覚器、中枢神経系、泌尿生殖器系(腎、尿管、性器)の発生過程に関与する。PAX2 蛋白は、腎発生過程において後腎形成中胚葉や Wolff 管、尿管芽に発現する⁹⁾。すなわち、PAX2 の発現がないと後腎形成は起こらず、発現が減少している場合にはネフロン数減少や低形成腎をきたす。また PAX2 の異常は、視覚器、聴覚器、中枢神経系のミエリン形成化障害を引き起こし、同部位の形態・機能異常の原因となる。

RCS における PAX2 異常の報告は、exon 2 の 619 insG の報告例が最も多い¹⁰⁾。PAX2 異常の種類による疾患重症度の差については、変異の種類に関係なく全例ほぼ 20 歳くらいまでに ESRD へと移行する。

2) 腎組織所見と臨床症状

尿管基底膜の肥厚や萎縮、間質の細胞浸潤と線維化を認め、糸球体の腫大、メサンギウム基質の増加と糸球体虚脱も伴う(図 2a)。PAX2 異常マウス(1 Neu)では、尿管芽でのアポトーシスが過剰に生じることが知られているが¹¹⁾、ヒト RCS においても、成熟した糸球体細胞や間質細胞におけるアポトーシス像が観察され、Fas 抗原陽性細胞も糸球体内および間質に多数出現が認められる。

3. 日本型デント病

日本型デント病(Japanese Dent disease : J-Dent)は、特発性尿管性蛋白尿症として報告され、その後五十嵐らにより、その原因の 60~70%はクロライドチャンネル 5 遺伝子(CLCN5)の異常であることが明らかにされた¹²⁾。発見年齢はさまざまであるが、3 歳時健診での尿検査、学校検尿での蛋白尿の指摘であることが多い。すなわち、小児期には腎機能低下は示さず、無症状で経過することが大部分である。ESRD に進展することはまずないと考えられていた時期があるが、最近になり、欧米でのデント病と同様に、J-Dent でも 50 歳頃から ESRD に至る症例があることが明らかにされた¹³⁾。遺伝形式は、大部分が X 連鎖型(Xp11.22)

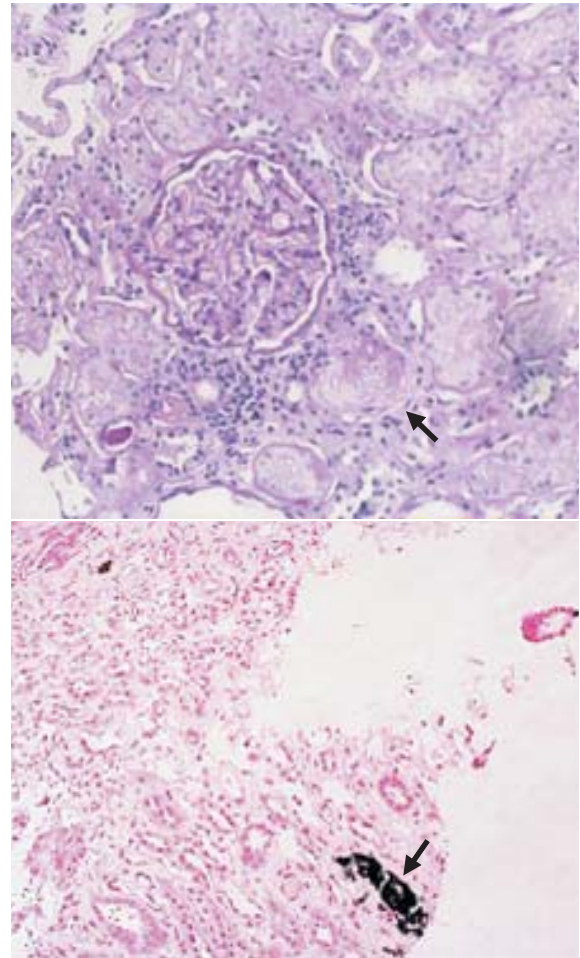


図 3 日本型デント病

- a : 間質への細胞浸潤と一部の尿管基底核の萎縮がみられる。また、硬化糸球体の出現もみる(矢印)。
b : von Kossa 染色により腎実質内への Ca 沈着が証明される。

であるが、孤発例もある。患者の多くは男児であるが、女児での報告もみられる。男性患者の母親(保因者)は、男児より程度の軽い低分子蛋白尿症を示すことが多いが、高齢になり糸球体機能低下や低リン血症を呈する例もある。

1) 臨床症状と腎組織所見

症状は、およそ 10,000 $\mu\text{g/L}$ 以上にもなる低分子蛋白尿(尿管性蛋白尿)、腎石灰化、尿路結石、高カルシウム尿症などであるが、中年期以降に ESRD に進行する例がある。そのほか、アミノ酸尿、糖尿、尿濃縮力低下などの近位尿管機能障害を合併する例もあり、年齢とともに頻度は増加する。腎組織所見では、小児期では糸球体は minimal change であることが多いが、進行とともに糸球体硬化、尿管萎縮、間質の線維化などがみられる(図 3a)。また von Kossa 染色では、腎実質内の Ca 沈着をみる(図 3b)。

2) 治療

本症は、*CLCN5* の異常を原因とするため特別な根治的な治療法はなく、尿細管機能障害による症状への対症療法が主となる。高カルシウム尿症の原因としては、副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミン D 結合蛋白と Ca を結合してエンドサイトーシスにより、近位尿細管に取り込む機能を持つメガリンの発現低下が推測されている。すなわち、近位尿細管でエンドサイトーシスされ分解される PTH が減少するため、尿細管管腔内から PTH が近位尿細管細胞に取り込まれ、ビタミン D が活性化される。そのため、腸管からの Ca 吸収が促進されることになる。高カルシウム尿症は腎石灰化や腎機能低下の原因になる可能性があるため、対処が必要となる。サイアザイド系利尿薬が用いられる場合が多い。尿細管性アシドーシスは小児期では出現しないが、成人期以後に不全型ファンコニー症候群を呈することがある。そのため、尿中に喪失されるリンや重炭酸イオンの補充が必要になることがある。重曹、中性リン酸塩、クエン酸が用いられる。腎機能低下の予防について、*CLCN5* の欠失マウスを用いた実験により、アルカリ療法が腎機能の保持に有効であるとの報告がなされている。

4. Renal tubular dysgenesis

Renal tubular dysgenesis (RTD) は尿細管の奇形・低形成であり、Potter sequence で観察される。胎児期の乏尿のため、羊水過少症を伴うことが多い。腎の形態的サイズは正常であることが多いが、近位尿細管の分化が高度に抑制され、過少な近位尿細管像をみる。尿細管は相対的に短く、convolution が欠如し、papillary ductal pore の数の減少がみられる。すべての尿細管に、epithelial membrane antigen (EMA) の発現をみる。発症原因として、いくつかの遺伝子のホモ異常、あるいは compound ヘテロ異常が報告されている。現在異常が同定されている遺伝子には、renin (*REN*)、angiotensinogen (*AGT*)、angiotensin converting enzyme (*ACE*)、angiotensin II receptor type 1 (*AGTRI*) などがある。

妊娠中のアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体阻害薬の内服は、RTD 類似の病変が発症し、胎児の近位尿細管の分化が抑制され乏尿となり、児の子宮内発育不全、胎児死亡、低血圧、腎不全を呈する。生存例では、腎機能障害と腎性尿崩症が残る場合もある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, et al. A gene for familial nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nature Genetics* 1993 ; 3 : 342-345.
2. Otto EA, Schermer B, Obara T, et al. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nature Genetics* 2003 ; 34 : 413-420.
3. Omran H, Fernandez C, Jung M, et al. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 118-127.
4. Mollet G, Salomon R, Gribouval O, Silbermann F, et al. The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nature Genetics* 2002 ; 32 : 300-305.
5. Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nature Genetics* 2005 ; 37 : 282-288.
6. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995 ; 121 : 4057-4065.
7. Nishimoto K, Iijima K, Shirakawa T, et al. PAX2 gene mutation in a family with isolated renal hypoplasia. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1769-1772.
8. Cheong HI, Cho HY, Kim JH, Yu YS, Ha IS, Choi Y. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1283-1289.
9. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nature Genet* 1995 ; 9 : 358-364.
10. Stuart ET, Gruss P. Developmental control gene in cell growth and differentiation. *Growth Different* 1996 ; 7 : 405-412.
11. Porteous S, Torban E, Cho NP, et al. Primary renal hypoplasia in humans and mice with PAX 2 mutations : evidence of increased apoptosis in fetal kidneys of Pax2 (1 Neu) + / - mutant mice. *Human Molecular Genetics* 2000 ; 9 : 1-11.
12. Igarashi T, Günther 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.
13. Igarashi T, Inatomi J, Ohara T, Kuwahara T, Shimadzu M, Thakker RV. Clinical and genetic studies of *CLCN5* mutations in Japanese families with Dent's disease. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 520-527.