

## 先天性近位尿細管機能異常症の全国調査：53例の報告 特定課題研究

村上 俊雄\* 川上 初美\*

**要約：**先天性近位尿細管機能異常症 congenital renal proximal tubular dysfunction (別名, 無症候性低分子量蛋白尿症 asymptomatic low molecular weight proteinuria) に関して, アンケートによる全国調査を行った。送付数は315で212施設より回答があった。そのうち, 28施設からの53名の症例を尿蛋白の電気泳動の実施の有無により確実 definite 28名と蓋然 probable 25名とに分けた。

家族の検尿で発見された1名を除き, 全例が chance proteinuria として発見されていたが, 男に圧倒的に多い(男:女 = 52:1)。高度の蛋白尿 (> 300 mg/dl) は極めてまれで, 血尿は約1/4の症例でみられ, 糖尿とアミノ酸尿はまれであることが判明した。糸球体機能は全例正常 (~軽度障害) で, 本疾患によると考えられる発育障害はなかった。軽度の濃縮力障害が約1/4の症例のみみられた。随時尿のN-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼは大多数が7.0U/l をこえており, 二次的に器質的障害を来したと推定される。事実, 組織学的には, 確実例21名中7名に巣状糸球体硬化症, 6名に尿細管萎縮, 7名に尿細管内円柱 (PAS陽性) がみられた。兄弟例は10組20名あり, 両親の尿β<sub>2</sub>-ミクログロブリンは, 少なくとも一方が250μg/l をこえていたものは13組中9組で, いずれかの性のみに限定していなかった。血族結婚は40組中に1組もなかった。本疾患は環境因子または遺伝の支配を強く受けていることが推定された。

**見出し語 (key words)：**先天性近位尿細管機能異常症, 無症候性低分子量蛋白尿症, 尿細管性蛋白尿, 低分子量蛋白

**研究方法：**日本小児腎臓病学会会員の所属する大学以外の207の医療機関および108の大学病院小児科の計315施設に先天性近位尿細管機能異常症<sup>1)</sup>に関するアンケート用紙を送付した。対象は昭和55年から昭和62年9月までの症例である。アンケート項目は, 表2~5に示されているので割愛する。

**結果：**212施設から回答を得 (回収率67.3%), 28施設から計53名の症例を得た。表1に従って, 確実 (definite) 28名と蓋然 (probable) 25名とに分けた。結果を表2~6に示す。

**考察：**このアンケートでは, 得られた53名を尿蛋白の電気泳動の実施の有無で“確実”と“蓋然”とに分けた。蓋然例も全例で, 近位尿細管の機能障害のよい指標である尿のβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンが著増しているから, その大多数は本疾患と考える。

本疾患は男に圧倒的に多い。家族の検尿で発見された1名を除き, 52名が chance proteinuria として発見されていた。従って, 本疾患は1歳半健診, 3歳児健診, 学校検尿で注意すべき疾患の1つである。身長については, 平均値以下が一般集団に比して有意 (確率水準0.3%) に多い。

\*山口大学医学部小児科 (Dep. of Pediatrics, Yamaguchi University School of Medicine)

表 1. 確実 (definite) と蓋然 (probable) の分類

	症例の分類	
	確実 definite n = 28	蓋然 probable n = 25
1. 蛋白尿	陽性	陽性
2. 随時尿のβ <sub>2</sub> -ミクログロブリン (μg/l)	> 600	> 600
3. 尿蛋白のセルロース・アセテート膜電気泳動によるα-グロブリン分画 (%)	> 25	未実施
4. 尿蛋白のSDS-ポリアクリルアミド・ゲル電気泳動による分子量4万以下の蛋白の分画 (%)	≥ 48	未実施

表 2. 53例の分析：性別，年齢，身長，体重

	確実 definite n=28	蓋然 probable n=25	計 n=53
1) 性別			
男	27	25	52
女	1	-	1
2) 昭和62年末の年齢	5~32	3~18	3~32
3) 発見の契機			
学校検尿	8	7	15
3歳児健診	11	10	21
家族の検尿	1 <sup>a</sup>	-	1
その他の偶然の機会	8	8	16
4) 発見時の年齢			
0~12	27	25	52
19	1 <sup>a</sup>	-	1
5) 身長			
> +2 SD	1	-	1
+2 SD~0	5	8	3
0~-2 SD	16	11	27
< -2 SD	2	3	5 <sup>b</sup>
6) 体重			
≥ -2 SD	25	24	49
< -2 SD	1 <sup>c</sup>	-	1

<sup>a</sup>同一人物，男子。 <sup>b</sup>5名中4名は≥-2.5SD。 <sup>c</sup>身長も<-2.5SD。

表 3. 尿の分析結果

	確実 definite n=28	蓋然 probable n=25	計 n=53
7) 蛋白尿			
< 100 mg/dl	12	13	25
100 - 300 mg/dl	16	11	27
> 300 mg/dl	-	1 <sup>a</sup>	1
8) 血尿			
陰性	18	15	33
痕跡	3	3	6
陽性	7	7	14
9) 糖尿			
陰性	24	20	44
痕跡	1	3	4
陽性	2	2	4
10) アミノ酸尿			
陰性	21	10	31
痕跡	1	-	1
陽性	4 <sup>b</sup>	1	5
11) 随時尿中のβ <sub>2</sub> -ミクログロブリン			
< 1,000 μg/l	1	-	1
1,000-4,000 μg/l	-	2	2
> 4,000 μg/l	27	23	50
12) 随時尿中のリゾチーム			
陰性	1 <sup>c</sup>	-	1
陽性	17	5	22 <sup>d</sup>
13) 随時尿中のα <sub>1</sub> -ミクログロブリン			
≤ 6.0 mg/l	1 <sup>e</sup>	-	1
> 6.0 mg/l	1	4	5
14) 随時尿中のレチノール結合蛋白	回答なし	回答なし	-
15) 随時尿中のα <sub>1</sub> -酸性糖蛋白	回答なし	回答なし	-
16) 随時尿中のN-アセチルβ-D-グルコサミンダーゼ (NAG)			
≤ 7.0 U/l	3	4	7
> 7.0 U/l	14	17	31 <sup>g</sup>
17) 尿α-グロブリン分画			
25.1 - 35.0%	3	回答なし	3
35.1 - 47.5%	23	-	23
18) 分子量4万以下の尿蛋白分画			
48 - 67%	15	回答なし	15

<sup>a</sup>307mg/dl。 <sup>b</sup>4名のうち2名は汎アミノ酸尿。 <sup>c</sup>女子。尿α-グロブリン分画は25.1%，随時尿のβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンは11,400μg/l，α<sub>1</sub>-ミクログロブリンは13.9mg/l。 <sup>d</sup>最高値897μg/ml。 <sup>e</sup>18歳の男子。随時尿のα<sub>1</sub>-ミクログロブリンは1.1mg/lだったが，一日排泄量は10.6mgで増加，随時尿のβ<sub>2</sub>-ミクログロブリンは68,000μg/l，尿α-グロブリン分画は29.1%。 <sup>f</sup>範囲は13.9~186mg/l。 <sup>g</sup>最高値77.9U/l。

表 4. 腎機能

	確定 definite n=28	蓋然 probable n=25	計 n=53
19) 血清クレアチニン ≤1.0 mg/dl >1.0 mg/dl	27 } 28 1	22 } 24 2	49 } 52 3a
20) 血中尿素窒素 (BUN) ≤20 mg/dl >20 mg/dl	28 } 28 -	23 } 25 2	51 } 53 2b
21) 血清尿酸 ≤6.5 mg/dl >6.5 mg/dl	16 } 17 1	20 } 21 1	36 } 38 2c
22) 血清β <sub>2</sub> -ミクログロブリン ≤2.4 mg/dl >2.4 mg/dl	14 } 15 1d	10 } 10 -	24 } 25 1
23) 血清α <sub>1</sub> -ミクログロブリン 12.3-27.3 mg/dl	1	4	5
24) クレアチニン・クリアランス (Ccr) <70 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ≥70 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	8 } 26 18	2 } 18 16	10 } 44 34e
25) PSPテスト (15分値) ≤25% >25%	4 } 19 15	2 } 13 11	6 } 32 26f
26) Fishberg 濃縮テスト (最大値) <870 mOsm/kg・H <sub>2</sub> O ≥870 mOsm/kg・H <sub>2</sub> O	9 } 20 11g	- } 13 13	9 } 33 24

a 32歳の1.2 mg/dl, 15歳の1.1 mg/dl, 18歳の1.04 mg/dlの3名。  
b いずれも21 mg/dl以下。c 18歳の7.2 mg/dlと16歳の7.0 mg/dlの2名、いずれも思春期の男子。d 5歳の男子で2.7 mg/dl。その血清クレアチニン値は0.5 mg/dl, BUN値は18 mg/dl。e 10名の全例でBUN値は18 mg/dl以下、血清クレアチニン値は1.2 mg/dlの32歳男子を除き、0.9 mg/dl以下。f 6名の全例でBUN値は20 mg/dl未満、血清クレアチニン値は1.0 mg/dl未満。g 範囲は517~840 mOsm/kg・H<sub>2</sub>O。

表 5. 腎生検所見

	確定 definite n=28	蓋然 probable n=25	計 n=53
27) 光 顕	21	11	32
微少糸球体変化	12 } 21 7	9 } 11 -	21 } 32 7
巣状糸球体硬化症	2 } 21 2	2 } 11 1	4 } 32 3
メサンジウム増殖 (軽度)	2 } 21 2	1 } 11 1a	3 } 32 1
硝子化を伴わない硝子化を伴う	- } 21 -	1 } 11 1a	1 } 32 1
尿細管萎縮	6 } 21 7b	- } 11 1	6 } 32 8
尿細管内円柱 (PAS陽性)	7 } 21 7b	1 } 11 1	8 } 32 8
間質の細胞浸潤	1 } 21 -	- } 11 -	1 } 32 1
28) 螢光抗体法 : 糸球体	17 } 22 -	5 } 22 1c	22 } 44 1
陰性 (IgG, IgA, IgM, C <sub>3</sub> , Fib)	- } 22 -	1c } 22 -	1 } 44 1
陽性 IgGのみ	1d } 22 1d	- } 22 -	1 } 26 1
IgMのみ	1e } 22 1e	- } 22 -	1 } 26 1
IgAとIgM	1e } 22 1e	- } 22 -	1 } 26 1
IgA, IgM, C <sub>3</sub> , Fib	- } 22 -	1f } 22 1f	1 } 26 1

a 14%の硝子化。b 5名は両方の所見をもつ。c 軽度の沈着。d 分節状に軽度の沈着。e 毛細管係蹄に多く軽度沈着。f IgMとC<sub>3</sub>は軽度沈着

表 6. 家系調査

	確定の 発端者 (n=23)	蓋然の 発端者 (n=20)	計 (n=43)
29) 家系			
発端者 男	20 } 21 1	12 } 12 -	32 } 33 1
女	-	-	-
発端者の同胞			
男	12 } 24 12	8 } 16 8	20 } 40 20
女	12 } 24 12	8 } 16 8	20 } 40 20
発端者の同胞のうち、 検尿を受けたことのあるもの <sup>a</sup>			
男	11 } 21 10	7 } 14 7	18 } 35 17
女	10 } 21 10	7 } 14 7	17 } 35 17
発端者の同胞のうち、 本症患者 (確定と蓋然) であるもの			
男	6 } 6 -	4 } 4 -	10 } 10 -
女	6 } 6 -	4 } 4 -	10 } 10 -
発端者の同胞のうち、 蛋白尿陽性だが、詳細 不明のもの			
男	2 } 2 -	-	2 } 2 -
女	2 } 2 -	-	2 } 2 -
30) 血族結婚	-/22組	-/18組	-/40組
31) 両親の随時尿中のβ <sub>2</sub> - ミクログロブリン			
両親ともに測定の内組数	8	2	10
父のみ	2e	-	2
>250 μg/lの組	-	-	-
母のみ	5f	-	5
>250 μg/lの組	-	-	-
父と母ともに	-	1g	1
>250 μg/lの組	-	-	-
父のみ測定の内組数	-	1	1
>250 μg/lの組	-	-	-
母のみ測定の内組数	1	1	2
>250 μg/lの組	1h	-	1

a アンケートの回答に特に記載のないものでも、その年齢が家系図より3歳児健診や学校検尿を当然受けたはずだと考えられたものは、検尿を受けたことがあるものとみなした。b 6名のうち1名のみが蓋然。c 4名すべて蓋然。d 2名のうちの1名は姉が発端者で、アンケートのあと蛋白尿陽性が分かった。残りの1名は発端者の弟だが、蛋白尿陽性で尿β<sub>2</sub>-ミクログロブリンの著増があるものの、その他の詳細は不明。e 尿β<sub>2</sub>-ミクログロブリン値はそれぞれ597 μg/l, 4,800 μg/l。f 尿β<sub>2</sub>-ミクログロブリン値はそれぞれ260 μg/l, 320 μg/l, 350 μg/l, 490 μg/l, 750 μg/l。g 尿β<sub>2</sub>-ミクログロブリン値は父350 μg/l, 母21,150 μg/l。h 尿β<sub>2</sub>-ミクログロブリン値は1,200 μg/l。

300 mg/dl をこえる高度の蛋白尿は極めて稀れ、血尿は約1/4の症例でみられ、糖尿とアミノ酸尿は稀れであることが明らかとなった。随時尿のNAGは大多数が7.0U/ℓ以上で、先天的機能障害により、二次的に器質的障害も招来することが推定される。

糸球体機能については、Ccrが低めのものもあったが、血清クレアチニン値やBUN値から判断すると、全体的にはそれほど障害されていないと考えた。PSPテスト15分値が低めのものがあったが、Ccrと同様、技術上の問題と考えた。Fishberg濃縮テストでは、軽度の濃縮力障害が約1/4の症例でみられた。

組織学的所見について、症例の多くは微少糸球体変化だったが、確実例21名中7名で巣状糸球体硬化症があったことは注目すべきである。尿細管萎縮や尿細管内円柱(PAS陽性)も重要な所見と考える。蛍光抗体法では、陽性のものが若干あったが、本疾患に特異的な所見とは考えられない。

前述したごとく、本疾患は男に圧倒的に多く、また兄弟例も多かったことは、環境因子または遺伝的因子の影響を強く受けていると考える。本調査の症例の両親23名の尿 $\beta_2$ -ミクログロブリンの測定では500 $\mu\text{g}/\ell$ 以上のものが5名(22%)で、その頻度は一般集団の0.6%<sup>2)</sup>に比し著しく高い。母のみならず父にも高値(>250 $\mu\text{g}/\ell$ )のものが存在するからX連鎖劣性遺伝は否定的である。また血族結婚も40組中に1組もなく、常染色体劣性遺伝も否定的である。

本疾患患者は本邦には多数存すると考える。その確定診断には、濃縮尿の電気泳動が必要である。これができないときは、尿 $\beta_2$ -ミクログロブリンの他に、 $\alpha$ -グロブリン分画に含まれる $\alpha_1$ -酸性糖蛋白、 $\alpha_1$ -ミクログロブリンおよび

レチノール結合蛋白の3つ<sup>3)</sup>のうち、少なくとも1つの尿中濃度を測定すべきだと考える。本疾患の経過・予後等の解明には、さらに多数の患者の集積が必要である。

本アンケートに御協力頂いた先生方に深謝致します。症例の報告者の氏名(敬称略)は下記のごとくである。

秋田紀子、網代成子、飯高喜久雄、上村 治、上村めぐみ、大久保節士郎、及川 剛、岡空輝夫、岡田敏夫、川勝秀一、久米一成、香坂隆夫、館石捷二、富澤 滋、長坂裕博、野々田 亨、野村康之、服部新三郎、羽根靖之、浜口武士、浜野雄二、春田恒和、藤原芳人、増田英子、松山壮一郎、村上睦美、山本 隆、横浜桂子。

(五十音順)

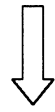
## 文献

- 1) 岡田敏夫、鈴木好文、小西 徹、小林 収：  
小児期尿細管性疾患と蛋白尿。小児科臨床、  
37: 1197-1205, 1984.
- 2) 赤司俊二、太原博史、片山 章、山本英明：  
SRID法を用いた同一孔多検体同時測定による尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリンのマスキリーニングについて。厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究」、昭和61年度研究業績報告書、  
pp. 245-248, 1987.
- 3) 村上俊雄、川上初美、松山壮一郎、寺嶋隆則、辛嶋真如、服部新三郎。無症候性低分子量蛋白尿症(または先天性近位尿細管機能異常症)の5例。厚生省心身障害研究「小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究」、昭和61年度研究業績報告書、  
pp. 328-331, 1987.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:先天性近位尿細管機能異常症 congenital renal proximal tubular dysfunction(別名,無症候性低分子量蛋白尿症 asymptomatic low molecular weight proteinuria)に関して,アンケートによる全国調査を行った。送付数は315で212施設より回答があった。そのうち,28施設からの53名の症例を尿蛋白の電気泳動の実施の有無により确实definite28名と蓋然probable 25名とに分けた。

家族の検尿で発見された1名を除き,全例がchance proteinuriaとして発見されていたが,男に圧倒的に多い(男:女=52:1)。高度の蛋白尿(>300 mg/dl)は極めてまれで,血尿は約1/4の症例でみられ,糖尿とアミノ酸尿はまれであることが判明した。糸球体機能は全例正常(~軽度障害)で,本疾患によると考えられる発育障害はなかった。軽度の濃縮力障害が約1/4の症例でみられた。随時尿のN-アセチル-D-グルコサミニダーゼは大多数が7.0U/lをこえており,二次的に器質的障害を来したと推定される。事実,組織学的には,確実例21名中7名に巣状糸球体硬化症,6名に尿細管萎縮7名に尿細管内円柱(PAS陽性)がみられた。兄弟例は10組20名あり,両親の尿2-ミクログロブリンは,少なくとも一方が250 µg/lをこえていたものは13組中9組で,いずれかの性のみに限定していなかった。血族結婚は40組中に1組もなかった。本疾患は環境因子または遺伝の支配を強く受けていることが推定された。