

Medullary Sponge Kidney に合併せる遠位型 Renal Tubular Acidosis (RTA) の1例

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任：吉田 修教授)

川村 寿一・荒木 勇雄・田中 陽一

岡田謙一郎・吉田 修

京都桂病院小児科 (院長：緒方三郎博士)

飯 田 久 代

TYPE 1 (DISTAL) RENAL TUBULAR ACIDOSIS (RTA) AND MEDULLARY SPONGE KIDNEY

Juichi KAWAMURA, Isao ARAKI, Yoichi TANAKA,
Kenichiro OKADA, Osamu YOSHIDA and Hisayo IIDA*

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University,
and the Department of Pediatrics*, Katsura Hospital, Kyoto, Japan*

Studies of a 15-year-old boy with urinary acidification defect, distal type of RTA and medullary sponge kidney are described. His illness began at the age of 5 years, when he developed polyuria, generalized acidosis and impaired urinary concentrating ability. Over a 10-year followup period, sodium and potassium citrates being administered, he shows normal physical development, has no generalized acidosis and has normal renal function except urinary acidification defect and slightly impaired concentrating capacity. A number of small calculi within the pyramids on IVP indicate medullary sponge kidney and sodium bicarbonate and ammonium chloride loading tests disclosed Type 1 (distal) RTA in this patient. The literatures on the combination of RTA and medullary sponge kidney are briefly reviewed.

1. は じ め に

5歳時に Renal tubular acidosis (RTA) の診断を受け、以来10年あまり、クエン酸ナトリウム、カリウムによる治療がつづけられてきたが、最近、血尿を主訴として腎結石がみつかり、排泄性腎盂造影 (IVP) にて medullary sponge kidney と診断された。本症について RTA の検査を進めた結果、遠位型 (distal type) の RTA と考えられたので、ここに報告し、著者が先に報告した medullary sponge kidney に合併した incomplete RTA 症例¹⁾と比較検討した。

2. 症 例

症例：M.M. 15歳 男、1964年11月2日生れ。

主訴：血尿 (腎結石、RTA の精査)

家族歴：特記するものなし。

既往歴：6カ月に肺炎。

現病歴：

幼児期より多飲多尿の傾向があった。5歳時 (1970年8月) 発熱、悪心、嘔吐を主訴として、京都桂病院小児科へ入院した。多尿、代謝性 acidosis、尿濃縮力の低下、 NH_4Cl 負荷試験の成績から、renal tubular acidosis と診断され、以来、クエン酸 Na (30~40 mEq/日) およびクエン酸 K (20~24 mEq/日) を服用して今日に至っている。

12歳時 (1977年4月)、無症候性血尿をきたし、腹部単純レ線にて両腎結石が指摘された。今回、顕微鏡的血尿がつづき、腎結石と尿管アシドーシスの精査のため入院した (1980年8月)。

入院時現症：

身長 170.6 cm, 体重 59.6 kg, 体格栄養共に良好, 血圧 110/60 mmHg, 脈博 76/分, 整. 心胸部は理学的に異常なく, 腹部平坦, 肝, 脾, 両腎触知しない. 両下肢に浮腫なく, 腱反射は正常.

臨床検査成績 (Table 1,2):

5歳時桂病院入院時 (1970年 8月) および今回入院

時 (1980年 8月) の各種臨床検査成績を Table 1, 2 にまとめた. 今回入院時のデータはクエン酸 Na, K の服用中止後, 2週目のものを示し, 血清電解質と血液ガスについては退院時 (5週目) のものを併せ掲げている.

5歳時の成績から, 低K血症, 代謝性アシドーシ

Table 1

Laboratory data (1)

* Initial admission to Katsura Hospital

			August, 1970*	August, 1980
			(BL : 101.8 cm) (BW : 16 kg)	(BL : 170.6 cm) (BW : 59.6 kg)
Blood counts :				
RBC			570×10 ⁴	541×10 ⁴
WBC			11500	6000
Smear (%)	{	N	52	68
		E	0	1
		B	0	0
		L	47	31
		M	1	0
Platelet			22.2×10 ⁴	20.6×10 ⁴
Hb (g %)			14.2	15.7
Ht (%)			45	48
Serum (12-SMA) :				
GPT (IU/l)		[6-39]	12	20
GOT (mU/ml)		[20-60]	39	44
LDH (")		[90-200]	150	110
Alkal. phos. (")		[30-85]	90	115
T. Bilirubin (mg %)		[0.2-1.2]	0.5	1.0
Cholesterol (")		[150-275]	170	142
T. Protein (g %)		[6-8.2]	9.4	7.6
Albumin (")		[3.5-5.5]	5.0	4.8
Uric acid (mg %)		[2.5-8.0]	5.8	6.3
BUN (")		[8-20]	16.8	9
Glucose (")		[65-110]	150	96
Phosphorus (")		[2.5-4.5]	2.8	3.0
Ca (")		[8.5-10.5]	9.9	9.7
Protein fraction (%) :				
Albumin		[58-68]	48.1	62.0
α ₁ Globulin		[2-5]	3.5	1.7
α ₂ "		[6-11]	11.0	7.2
β "		[7-12]	6.4	7.3
γ "		[12-17]	31.0	21.6
A/G ratio		[1.38-2.13]	0.93	1.63

(): 正常域

Table 2.

Laboratory data (2)				† After treatment	
				†† After cessation of sodium and potassium citrates	
				August, 1970	August, 1980††
Serum	Na	(mEq/l) [135-147]		135	139 [†]
	K	(") [3.6-4.8]		3.0	3.9
	Cl	(") [96-110]		108	100
	creatinine	(mg %) [0.8-1.7]		1.5	1.0
Blood	pH	[7.35-7.45]		7.39	7.41
	pCO ₂	(mmHg) [35-45]		24.8	37.2
	HCO ₃ ⁻	(mEq/l) [22-27]		15.1	24.1
	creatinine clearance	(ml/min) [80-120]		—	99.4
GFR	(ml/min)	[100-130]		85	155
RPF	(")	[380-700]		680	868
PSP	15 min	[25-50]		25	35
	(%) 120 min	[55-85]		80	82
β_2 Microglobulin	serum	(μ g/ml) [1.10 $\pm$ 0.24]		—	1.3
	urine	(μ g/day) [89.98 $\pm$ 42.85]		—	2550
Urinalysis	protein			(+)	(÷)
	sugar			(-)	(-)
	pH			7.0	6.5
Sediment	RBC			(-)	20-30/x400
	WBC			(-)	(-)
	Cast			(-)	(-)
	Crystal			(-)	amorphous phosphate
Urine specific gravity (Fishberg)				1005, 1006, 1010	1010, 1012, 1017
pitressin 5 U				not responsive	—
Urine culture				(-)	10 ³ , Staph., Entero.
Urinary Ca excretion (mg/day) [120-240]				60.0	191.7~212.4
% TRP (84.7-97.9)				—	76.9
PTH (ng/ml) [<0.6]				—	<0.10
Calcitonin (pg/ml) [<300]				—	40
BMC/W				—	0.97 (within normal limit)

〔 〕: 正常域

ス、尿濃縮能の低下が認められたが、アシドーシスはクエン酸 Na, K の投与ですみやかに改善した。尿 pH は 7.0 であった。以来、本症例はクエン酸 Na 10~20 g/日 (30~40 mEq/日) とクエン酸 K 6.7~7.8 g/日 (20~24 mEq/日) の補給にて順調な発育をとげてきた。今回入院時、クエン酸塩の服用中止後2週で、著明なアシドーシスはみられず、5週で低K血症、代謝性アシドーシスの傾向を示したが、自覚的には無症状であった。GFR, RPF の腎機能は正常、尿濃縮力が中等度低下し、尿中 Ca 排泄は正常の上限、% TRP の低下、尿中 β_2 マイクログロブリンの増加が認められた。

Fig. 1 に本症例の排泄性腎盂造影像 (IVP) を示し

た。Fig. 1,a は単純撮影で、両腎部に小結石陰影が散在しているが、おおむね小結石群として集合している。Fig. 1,b の腎盂造影像 (15分) にて、これらの結石群は各腎杯に対応した腎乳頭部 (錐体部) に一致して存在していることがわかる。

RTA のための特殊検査:

1. 塩化アンモニア (NH₄Cl) 負荷試験 (Fig. 2,3)

Wrong & Davies の短時間法²⁾に従って、NH₄Cl 0.1 g/kg 体重、経口投与して行なった。Fig. 2 (次の Fig. 3,4 も同じ) には以前に報告した incomplete RTA の成績 (実線) を比較のため併記した。NH₄Cl 投与により動脈血は、7.32まで低下し、Fig. 2 左上に示すように尿 pH は 6.1 までしか低下せず、incom-

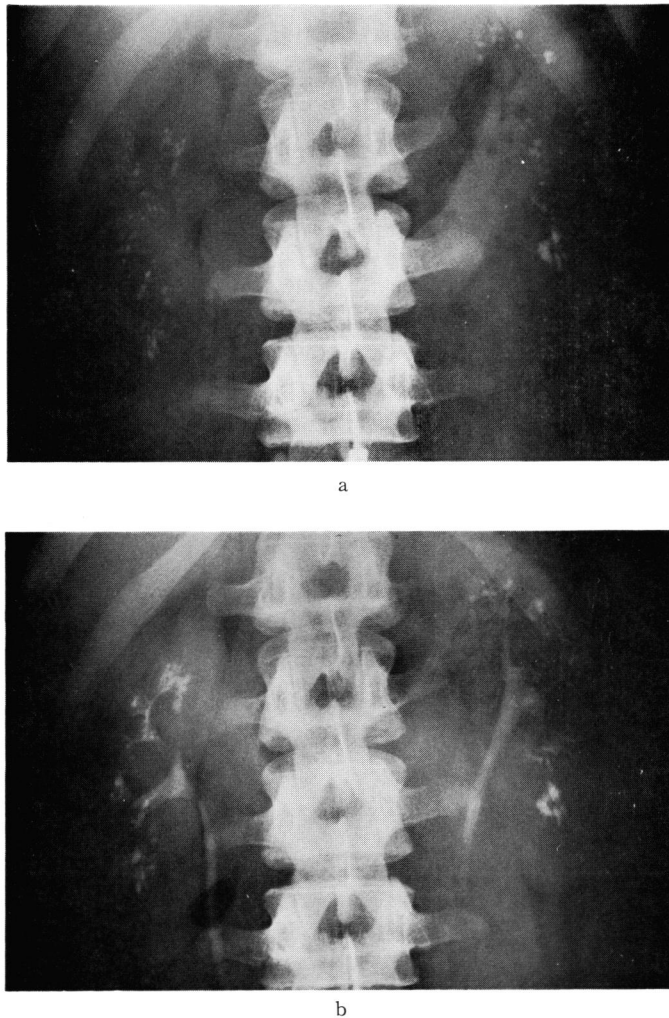


Fig. 1. a: Abdominal plain film, b: IVP (15 min)

plete RTA のそれより高い pH にとどまっていた。右上の滴定酸の排泄は正常下限をすこし下まわっていた。左下 NH_4^+ イオン、右下の総 H^+ イオンの排泄は正常範囲であった。これらの尿中酸排泄態度は本症と incomplete RTA の間に差はなかった。

Fig. 3 はこの NH_4Cl 負荷試験の成績から、尿中 pH の変化に対する尿中 NH_4^+ 排泄量をプロットしたものであるが、★印の本症ではわずかの尿 pH の低下した範囲で、 NH_4^+ 排泄は正常をうまわる高い値に固定されていた。●印の incomplete RTA では尿 pH の低下に応じて、 NH_4^+ 排泄増加が示されている。なお、本症において 5 歳時に施行された NH_4Cl 負荷試験では尿 pH は 6.8 から 6.6 までしか低下しなかった。

2. ダイアモックス、チオ硫酸ソーダー負荷試験 (Fig. 4)

ダイアモックス 500 mg, im の投与による H^+ 排泄抑制の、あるいはチオ硫酸ソーダ 80 ml, iv の投与による Na, K 排泄増加の態度をみて、遠位尿細管の機能をしらべた。Fig. 4 に示すごとく、 H^+ 排泄抑制はすこし正常を下まわる程度であったが、incomplete RTA の成績と変らなかった。チオ硫酸ソーダ負荷により、Na, K クリアランスは正常をすこし下まわる低値をとったが、fractional excretion としては Na, K ともに正常であった。尿中 pH の変化はほとんど認められなかった。本症例では H^+ にかわる、Na, K の排泄増加はあまり著明でなかった。

3. 重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) 負荷試験 (Fig. 5)

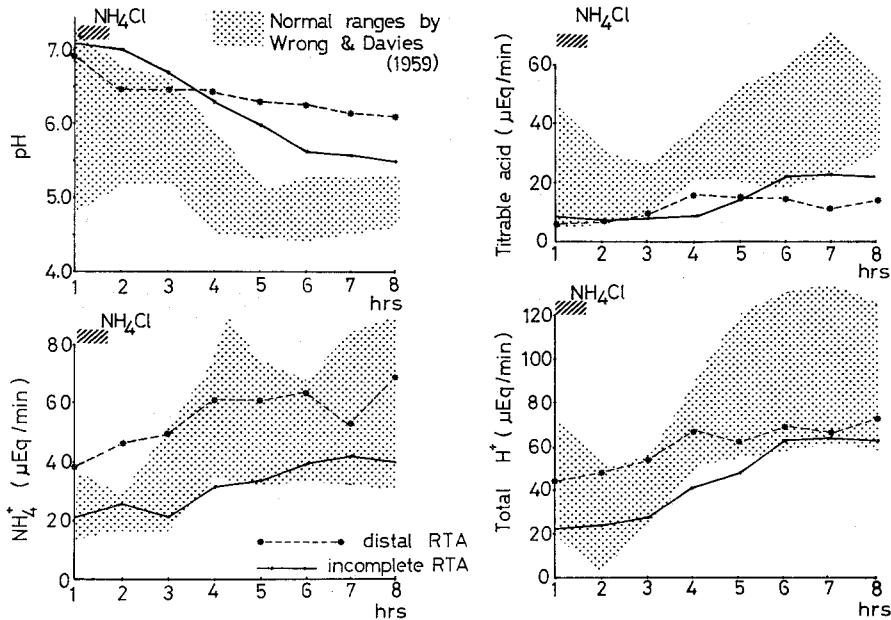


Fig. 2. NH_4Cl loading test. Urine pH, and NH_4^+ , titratable acid and H^+ excretions.

Relationship between excretion of ammonium and urinary pH

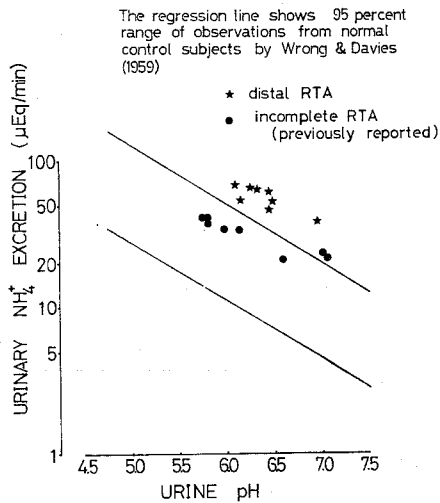


Fig. 3. Relationship between urine pH and urinary NH_4^+ excretion during NH_4Cl loading test

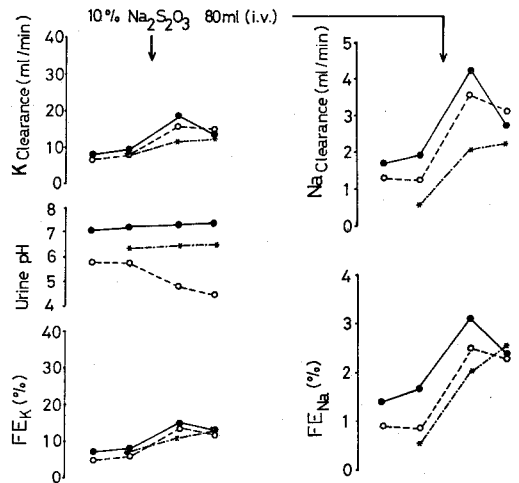
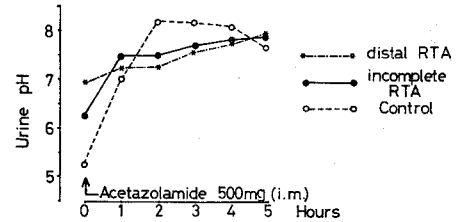


Fig. 4. Urine pH in acetazolamide administration (upper), and K and Na clearances and urine pH in sodium thiosulfate loading test (lower)

7% NaHCO_3 溶液を 1.5~3.0 ml/min の割合で iv に投与し、経時的に血中 HCO_3^- 、尿中 HCO_3^- 排泄量を測定し、同時にクレアチニン・クリアランスにより GFR を測定した。100 ml GFR に換算した糸

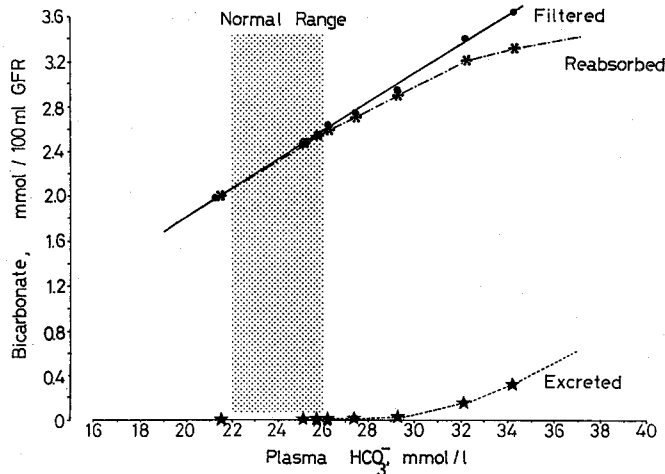


Fig. 5. Sodium bicarbonate titration test

球体汙過を受けた HCO_3^- (filtered HCO_3^-) を順次血中 HCO_3^- 値に対してプロットし、また、尿中に出現した HCO_3^- 値を差し引いて、吸収された HCO_3^- 量をプロットした。正常の血中 HCO_3^- レベルでは HCO_3^- はすべて近位尿細管で完全に吸収された。血中 HCO_3^- 27 mEq をすぎて、 HCO_3^- は尿中に漏出してくる。この HCO_3^- の再吸収ならびに尿中排泄の出現はほとんど正常パターンといえ、少なくとも近位尿細管での HCO_3^- 処理能力には障害のないことが示された。

3. 考 察

本症例は現在、クエン酸 Na, K の投与により、全身性 acidosis もなく、正常な発育をとげているといえる。しかし、10年前、初回入院時には acidosis が著明であり、今回入院後投薬中止により、自覚的には無症状であるが、徐々に血中 HCO_3^- が低下し、acidosis に傾いた。これら10年の経過観察と今回の諸検査から、本症は Morris らの基準³⁾に従うと、Type 1 RTA, distal タイプの RTA と考えられた。さらに、本症では尿細管障害は H^+ 排泄能力だけでなく、リン酸再吸収能の低下、 β_2 マイクロglobulin 排泄増加が併せてみられた。

治療中の本症例は全身 acidosis がなく、尿酸性化障害のみが存在することから、incomplete RTA の状態にあるとあって差しつかえない。この incomplete タイプは臨床的に無症状のことが多く、distal RTA の preacidotic stage と考えている人⁴⁾もいる。著者の前に報告した incomplete RTA はその後の follow up 中、血清 K は正常下限、血中 HCO_3^- も正常下

限にあり、時に手先のしびれ感を訴えている。本症例と同様、クエン酸塩の投与を中止すると、complete タイプへ移るかも知れない。これら2症例の経験ではあるが、incomplete タイプは独立した疾患群でなく、distal RTA の潜在型と考えたい。

さて、medullary sponge kidney は腎石灰化症の1型として、年間2~3例は外来にて IVP でみつける。しかし、本症自体には特有の症状はなく、腎機能も正常範囲のことが多く、感染、結石、血尿などの症状が強くないかぎり積極的に治療の対象にならないことが多い。medullary sponge kidney における尿細管障害については、ことに尿濃縮能障害⁵⁻⁷⁾や NH_4^+ , H^+ 排泄障害⁶⁻⁹⁾がよくいわれてきた。しかし、文献上、medullary sponge kidney と RTA の合併した報告例は Table 3 に掲げたように案外少ない^{1,7,9-13)}。年齢は14カ月~60歳、男:女=2:8と女性に多い。尿路感染と結石自排の既往は有なし、相半ばしている。腎機能としての GFR はまず正常範囲内であるが、尿濃縮能は軽度~中等度に低下している。 NH_4Cl 負荷テストでは尿酸性化障害や、 NH_4^+ , H^+ 排泄障害が認められる。全身性 acidosis は半数に認められるが、 NaHCO_3 負荷試験が行われていないので RTA のタイプ分けはできない。他の合併症で注目されるのに高 γ globulin 血症など免疫異常を伴うものが2例あり、家族歴に RTA の認められるのが3例認められる。

尿路結石の成因を考えるにあたって、recurrent stone formers の尿細管機能障害、ことに尿酸性化能の障害が注目されてきている。Cochran ら¹⁴⁾ (1968) の600人の腎結石シリーズでは4%に酸性化障害を認め、

Table 3. Reports of medullary sponge kidney associated with renal tubular acidosis

報告者 (年度)	年齢 (歳)	性別	尿路感染症の既往	尿路結石の既往	GFR	尿濃縮能	NH ₄ Cl 負荷 テスト	全身性 Acidosis (※ 不完全型 RTA)	重炭酸 Na 負荷テスト	他の合併症	家族歴に RTA は
Morris ら ⁹⁾ (1965)	21	女	有	有	正常	?	尿 pH=5.82 T.A.) NH ₄) 排泄障害	?	—	なし	なし
Deck ⁷⁾ (1965)	21	女	なし	有	中等度 低下	中等度障害	尿 pH=6.8 T.A.) NH ₄) H ⁺) 排泄障害	有	—	なし	父 RTA
	60	女	有	なし	正常	軽度低下	尿 pH=6.18 同上 排泄障害	なし*	—	なし	母と娘
	34	女	有	有	正常	軽度低下	尿 pH=6.78 同上 排泄障害	なし*	—	なし	
Levine & Michael ¹⁰⁾ (1967)	14ヵ月	男	なし	なし	正常	軽度低下	尿 pH=6.0 T.A.) NH ₄) 排泄障害	有	—	Ehlers-Danlos syndrome Renal ricket	母は incomplete RTA
Popa & Stănescu ¹¹⁾ (1969)	10	女	なし	なし	正常	中等度障害	尿 pH=6.6	有	—	高γグロブリン血症性 紫斑症	なし
早稲田 ほか ¹²⁾ (1975)	20	女	なし	有	中等度 低下	中等度障害	尿 pH=6.2	有	distal RTA	高γグロブリン血症 Sjögren 症候群	なし
松尾 ほか ¹³⁾ (1977)	38	女	なし	なし	正常	軽度低下	尿 pH=5.61	なし*	—	なし	なし
川村 ほか ¹⁾ (1978)	33	女	有	なし	正常	軽度低下	尿 pH=5.52 T.A. 排泄障害	なし*	—	なし	なし
川村 ほか (1981)	15	男	なし	なし	正常	軽度低下	尿 pH=6.10 T.A. 排泄障害	有	distal RTA	なし	なし

これには長年にわたってつづく腎盂腎炎の関与が大きいことを述べている。D'Angelo ら¹⁵⁾ (1976) は両側再発性サンゴ状結石症例の検討から、尿細管や集合管の解剖学的な変化が濃縮力の低下や Na , H_2O が負のバランスになることに関係し、尿酸性化障害のタイプは incomplete RTA が大部分であるとしている。Cintrón-Nadal ら¹⁶⁾ (1977) も再発結石患者 120 人中 8 人 (6%) に incomplete RTA をみつけている。Backman ら¹⁷⁾ (1980) は 318 人の再発性腎結石の 60 例 (19%) に尿酸性化障害を認め、そのタイプは Type 1, RTA 26 人 (complete 3, incomplete 23) と Type 2, RTA 34 人 (complete 1, incomplete 33) に分けられると述べている。

このような酸性化障害と結石形成がどちらが先に生じたか興味のあるところである。medullary sponge kidney を先天性の集合管末端の囊胞状拡張と考えると、この解剖学的異常を前提にして尿流停滞、感染、 Ca 沈着がおこり、RTA によるアルカリ尿の産生が加わって、線的に特有な結石群を形成してくると思われる。しかし、逆に、RTA に対するアルカリ療法を行なうと結石形成が軽減し、 Ca やクエン酸排泄も正常化してくることが観察されるので、尿酸性化障害が一次的に存在し、結石は代謝異常の結果出現したものととも考えられる。

また、O'Neill ら¹⁸⁾ (1981) は medullary sponge kidney にみられる結石の成因分類は本疾患以外的一般尿路結石患者にみられるそれに等しいことを示し、本疾患に特有な解剖学的構築が特に結石の成因にかかわっているのではなく、背後にある Ca 代謝障害が原因の大部分であると述べている。彼らの 17 例の medullary sponge kidney のうち尿酸性化障害を認めたものは 1 例もなく、15 例 (88%) に高 Ca 尿症が存在したことは注目される。また、先に紹介した Backman ら¹⁷⁾ の腎結石と RTA シリーズにおいても、medullary sponge kidney タイプの結石についてはふれられていないようである。

このようにみえてくると、medullary sponge kidney における尿酸性化障害は臨床的に不顕性のことが多い incomplete RTA が多いものと考えられるが、medullary sponge kidney と RTA はその成因から一応別のもので考えて、偶然に合併したものとも考えられる。治療上、medullary sponge kidney それ自体は対象になることは少なく、RTA に対して長年にわたってアルカリ療法がなされる。その結果、自験例のごとく、RTA が complete から incomplete タイプへと移行し、medullary sponge kidney がかえって浮きぼ

りにされてくることもあるのかも知れない。

4. ま と め

19 歳男子の尿酸性化障害 [Type 1 (distal) RTA] を伴った Medullary Sponge Kidney の 1 例を報告した。本症例は 5 歳時に RTA の診断を受け、クエン酸 Na , K を今日まで服用をつづけてきて、complete RTA から incomplete RTA に移行したと考えられる興味ある症例である。medullary sponge kidney と一緒にみられた RTA について、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第 10 回日本腎臓学会西部部会 (1981 年 5 月 15~16 日、於奈良市) にて口演された。

文 献

- 1) 川村寿一・ほか: Medullary sponge kidney にみられた不完全型尿細管 Acidosis の 1 例。泌尿紀要 24: 669, 1978
- 2) Wrong O, Davies HEF: The excretion of acid in renal disease. *Quar J Med* 28: 259, 1959
- 3) Morris RC Jr, McSherry E: Renal acidosis. *Kid Int* 1: 322, 1972
- 4) Buckalew VM Jr et al: Incomplete renal tubular acidosis. Physiologic studies in three patients with a defect in lowering urine pH. *Am J Med* 45: 32, 1968
- 5) Ekstrom T et al: Medullary sponge kidney, Stockholm: Almqvist and Wiksell, p.73, 1959
- 6) Levin NW et al: Medullary cystic disease of the kidney, with some observations on ammonium excretion. *Am J Med* 30: 807, 1961
- 7) Deck MDF: Medullary sponge kidney with renal tubular acidosis: a report of 3 cases. *J Urol* 94: 330, 1965
- 8) Felts JH et al: Medullary sponge kidney. Clinical appraisal. *JAMA* 188: 233, 1964
- 9) Morris RC Jr et al: Medullary sponge kidney. *Am J Med* 38: 883, 1965
- 10) Levine AS, Michael AF Jr: Ehlers-Danlos syndrome with renal tubular acidosis and medullary sponge kidneys. *J Pediat* 71: 107, 1967
- 11) Popa M, Stancescu V: Renal tubular acidosis and hypergamma-globulinemic purpura in a 10 year girl with roentgenographic signs suggesting

- medullary sponge kidney. Acta Pediat Scand 58: 290, 1969
- 12) 早稲田則雄・ほか：Medullary sponge kidney, 多彩な免疫異常および renal tubular acidosis を伴った Sjögren 症候群の1例. 日内会誌 64: 552, 1975
- 13) 松尾重樹・ほか：Medullary sponge kidney に合併した incomplete renal tubular acidosis の1例. 臨泌 31: 895, 1977
- 14) Cochran M et al: RTA of pyelonephritis with renal stone disease. Brit Med J ii: 721, 1968
- 15) D'Angelo A et al: Renal tubular defects in recurring bilateral nephrolithiasis. Clin Nephrol 6: 352, 1976
- 16) Cintron-Nadal E et al: Renal acidifying ability in subjects with recurrent stone formation. J Urol 118: 704, 1977
- 17) Backman U et al: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. Nephron 25: 96, 1980
- 18) O'Neill M et al: Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. JAMA 245: 1233, 1981

(1981年6月1日受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。

症状により適宜増減。

慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

※使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチルリチン錠 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

株式会社 ミノファーゲン製薬本舗(〒160)東京都新宿区新宿3-1-12