

教えて! 三浦先生! 思考の迷路脱出! ~腎・尿細管機能と酸塩基~

腎結石の背後に潜む アシドーシス!?

~最新知見から学ぶI型RTA~

監修:東京女子医科大学 腎臓小児科 准教授 三浦 健一郎 先生



(2022年12月取材)

遺伝性のI型RTA(dRTA)の 特徴を教えてください。

遺伝性の遠位尿細管性アシドーシス(primary distal renal tubular acidosis:dRTA、I型RTA)には、常染色体潜(劣)性(autosomal recessive distal RTA:AR dRTA)と常染色体顕(優)性(autosomal dominant distal RTA:AD dRTA)があり、家族例も存在します(図1)。いずれも、集合管で酸(H⁺)が分泌できない尿酸性化障害によるアニオンギャップ(Anion Gap:AG)正常の代謝性アシドーシスです。

責任分子、遺伝子、発症時期、臨床症状はそれぞれ異なりますが、ARはα介在細胞管腔側膜のH⁺-ATPaseの障害で、原因遺伝子が同定されています。発症時期は乳児期であるため体重増加不良がほぼ必発し、これが最も特徴的な臨床症状といえます。ほかに、低K血症、腎石灰化/腎結石がみられ、未治療の状態が続いた場合は、くる病が発症することがあります。また、あとで難聴を発症することも多いです。一方、ADは、α介在細胞基底側膜のanion exchanger(AE1)の障害であり、原因遺伝子はSLC4A1です。発症時期は乳児期のこともありますが、年長児あるいは成人で

あることが多く、低身長や腎結石、低K血症の症状(脱力、筋力低下)をきっかけに受診する例が増えます。

2017年に発表されたイタリアの小児専門病院によるI型RTA患者89人のコホート研究¹⁾では、約7割に3種類いずれかの原因遺伝子の変異が認められ、それぞれの特徴が明らかとなりました(表1)。I型RTAの発症月例はARで若く、難聴や体重増加不良、低K血症の合併もARで多く報告されました。一方で、腎石灰化に関しては、SLC4A1では全例に、ATP6V0A4では96.0%、ATP6V1B1では90.0%と、ADとARどちらも高率で認められました。また、I型RTA全体の31.3%が、成人以降に慢性腎臓病(CKD)に移行しており、CKDへの移行もI型RTAの特徴の一つといえるでしょう。

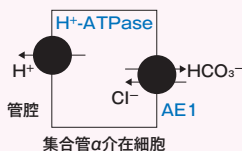
表1 I型RTAの原因遺伝子別の特徴

I型RTA	発症月例	ARのほうが若い SLC4A1:153.2カ月、ATP6V1B1:13.9カ月、ATP6V0A4:28.6カ月
難聴	発症割合	ARで多い SLC4A1:12.5%、ATP6V1B1:92%、ATP6V0A4:56.7%
	発症月例	ATP6V1B1は若い SLC4A1:240カ月、ATP6V1B1:41.8カ月、ATP6V0A4:183.5カ月
体重増加不良		ARで多い SLC4A1:50.0%、ATP6V1B1:76.6%、ATP6V0A4:79.1%
低K血症	発症割合	ARで多い SLC4A1:33.3%、ATP6V1B1:60.0%、ATP6V0A4:60.0%
腎結石/腎石灰化		ADとARどちらも多い SLC4A1:100%、ATP6V1B1:96%、ATP6V0A4:90%

参考文献1)より作成

図1 遺伝性遠位尿細管性アシドーシス (primary distal renal tubular acidosis)

primary distal renal tubular acidosis (dRTA、I型RTA)



	常染色体潜性(AR)	常染色体顕性(AD)
病態	集合管におけるH ⁺ の分泌障害によるアニオンギャップ正常の代謝性アシドーシス	
責任分子	α介在細胞管腔側膜 H ⁺ -ATPase	α介在細胞基底側膜 anion exchanger(AE1)
遺伝子	ATP6V0A4、ATP6V1B1	SLC4A1
発症時期	乳児期	乳幼児期以降
臨床症状	体重増加不良、低K血症、 腎石灰化/腎結石、くる病、 難聴	体重増加不良、低身長、 低K血症、腎結石

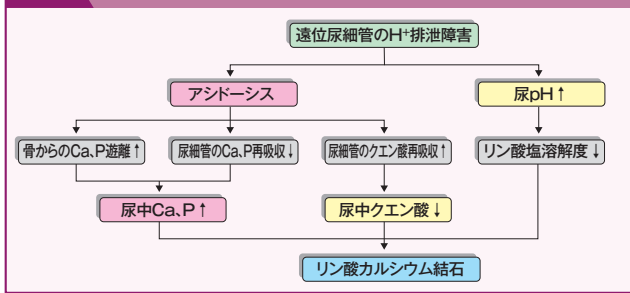
資料提供:三浦健一郎氏

I型RTAと腎石灰化/腎結石の関係を 詳しく教えてください。

腎石灰化/腎結石がI型RTAに生じる機序は十分には明らかになっていませんが、2つの要因が考えられています²⁾(図2)。1つ目は、アシドーシスにより低下した細胞内pHを是正するために細胞内クエン酸利用能が高まり、近位尿細管におけるクエン酸再吸収が増加、尿中クエン酸排泄が低下してしまうことです。Caのキレート剤であるクエン酸の尿中濃度が低いために石灰化が生じるというわけです。2つ目は、過剰になった酸(H⁺)を骨からのリン酸カルシウムで中和するために骨吸収が亢進し、血中に増えたCaが尿中に排泄されて高Ca尿症になることです。

一方、II型RTAでは、ほとんどの症例で、尿中へのクエン酸排泄低下は認められず、腎石灰化も伴いません。II型RTAでは近位尿細管におけるHCO₃⁻の再吸収障害があるため、近位尿細管での代償的なクエン酸再吸収も起こらず、尿中へのクエン酸排泄が低

図2 I型RTAの結石発生機序



参考文献2)より作図

下しないものと考えられております。

小児で腎石灰化／腎結石がみられた場合は代謝疾患が強く疑われ、I型RTAは鑑別疾患リストの上位に挙げられます。いったん腎石灰化が起こると元に戻すことはできませんが、代謝性アシドーシスの治療により、尿中クエン酸排泄量が増加、尿中Caが低下することで、ある程度予防は可能です。I型RTAではリン酸カルシウム結石ができますので、アルカリ化を行うことで、尿pHが上昇することを心配されるかもしれませんが、過度な尿アルカリ化に注意しつつ、まずは原因であるアシドーシスを補正することが重要です。

I型RTAによる石灰化は基本的に腎髄質に生じることが知られておりますが、石灰化に関しては不明な点も多いです。生後1カ月の乳児に進行した腎石灰化が認められることもあれば、治療開始後10年くらいで石灰化が始まってくることもあります。また、兄弟で同一遺伝子の異常が疑われていても石灰化の進行速度が異なることもあります。どのような因子が石灰化の進行に影響しているのか、今後明らかにしていく必要があるでしょう。

また、腎石灰化／腎結石がどの程度腎機能の悪化に影響を与えるのかも明確ではありません。I型RTA患者340人を対象に実施された国際的な長期追跡調査³⁾では、成人期の患者の82%はCKDステージ2～4(ステージ2:55.6%、ステージ3:23.5%、ステージ4:3.7%)であり、成人期のCKD発症頻度が非常に高い半面、ステージ5の患者はいませんでした。また、この報告では、推算糸球体濾過量(eGFR)の推移も確認しており、eGFRは年齢とともに低下していきますが、その傾きは0.8mL/min/1.73m²/yearと比較的マイルドです。本疾患では多くの患者で腎石灰化／腎結石が確認されますが、透析に至る患者はほとんどいないようです。

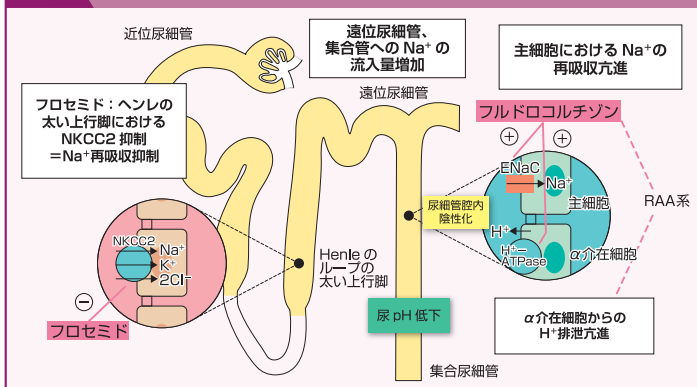
不完全型I型RTAはどのように診断したらよいでしょうか。

尿 酸性化障害があるものの、明らかな酸血症は認めない状態を不完全型I型RTAと呼びます。ATP6V1B1遺伝子のヘテロ異常や遺伝子多型がリスクとなることが報告されており、完全型と程度こそ異なりますが、低クエン酸尿を示すため腎石灰化／腎結石が問題となります。腎・尿路結石を繰り返す、近い親族で結石の既往が多いなど、いわゆる「石持ちの家系」として、診断されずに日常生活を過ごしている方もおり、頻度が高いわけではありませんが、CKDリスクを回避するためにも、腎・尿路結石の再発予防が重要です。

不完全型の場合には血液ガス分析を行っても、明らかな異常所見は認められませんが、確定診断の方法としては、「塩化アンモニウム負荷試験」「フロセミド+フルドロコルチゾン負荷試験」が挙げられます。

塩化アンモニウム負荷試験は遠位尿細管の尿酸性化能を評価するもので、酸として塩化アンモニウム100mg/kg内服させることで

図3 フロセミド・フルドロコルチゾン負荷試験 尿酸性化メカニズム



インタビューを基に作図

アシドーシスの状態とし、その後1時間ごとに採尿、尿pHを測定します。尿pHが5.5以上の場合に、尿酸性化障害ありと判定します。

ただし、塩化アンモニウム負荷試験は、胃の刺激、吐き気、嘔吐などの消化器に対する副作用があることから実際にはほとんど行われていません。塩化アンモニウム負荷試験に代わる検査として登場したのがフロセミド+フルドロコルチゾン負荷試験です⁴⁾。

この試験では、フロセミド0.5～1.0mg/kg(最大40mg)の経口または静脈投与とフルドロコルチゾン1mgの経口投与を行い、投与前後の尿pHの変化をみます。フロセミドに尿の酸性化作用があることは知られておりますが、この試験ではそのメカニズムを利用しています(図3)。フロセミドは太いヘンレループに存在するNa⁺トランスポーターであるNKCC2を阻害するため、尿からのNa⁺再吸収が抑制され、大量のNa⁺が遠位尿細管や集合管に流入します。Na⁺流入量増加が刺激となり、この部位での主細胞におけるNa⁺の再吸収の亢進が起こり、尿管腔内が陰性化します。これに対する反応として集合管α介在細胞からのH⁺の排泄が亢進するために尿は酸性に傾くこととなります。また、フルドロコルチゾンも強力な鉱質コルチコイド作用を有し、集合管上皮細胞の細胞膜のNa⁺チャネルを発現させることでNa⁺の再吸収を促進するとともに、H⁺-ATPaseの活性を直接的に高めることで、尿の酸性化に働きます。したがって、通常であれば、尿が酸性化されますが、集合管でのH⁺分泌障害が存在する場合、尿pHの十分な低下は認められません。尿pH5.5以上の場合、I型RTAが示唆されます。

負荷試験は酸血症が認められない場合にのみ行います。代謝性アシドーシスが明らかな場合、RTAは治療前の血液pHやAG、尿pHをチェックすれば診断できますので、基本的には負荷試験は不要です。

そのほか、AG正常型の代謝性アシドーシスでは、尿AG(尿中Na⁺、K⁺の総和から尿中Cl⁻を差し引いたもの)を尿中NH₄⁺排泄量の間接的推定に用いることができます。

先天的にRTAを発症した方では治ることはありませんので、継続治療が必要なのはもちろんです。原因が分からず結石を繰り返す患者さんの中にも、不完全型I型RTAのような隠れたRTAが存在する可能性があります。こういった方ではアシドーシスの治療が結石の再発予防に繋がることもありますので、知っていただきたいと思います。

参考文献)

- 1) Viviana Palazzo, et al. Kidney Int. 2017;91:1243-1255.
- 2) Bernhard Hess. Urol Res. 2006;34:134-138.
- 3) Sergio Camilo Lopez-Garcia, et al. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:981-991.
- 4) Yuki Kyono, et al. CEN Case Rep. 2020 ;9:81-86.

3 次回の記事では、RTAにおける血清K値変動の特徴、レニン-アルドステロン系(RAS)亢進のメカニズム、RTAの治療などについてご解説いただきます。