

教えて!

三浦先生!

思考の迷路脱出!~腎・尿細管機能と酸塩基~

# RTAの病態を理解することで 見えてくる腎・尿細管機能

~小児・成人それぞれの診断のコツ~

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

■三浦健一郎先生

1999年3月東京大学医学部卒。5月東京大学医学部附属病院小児科研修医。2000年4月亀田総合病院小児科医員。2002年4月神奈川県立こども医療センター感染免疫科シニアレジデント。2004年4月東京女子医科大学腎臓小児科。2007年8月東京大学医学部附属病院小児科助教。2016年3月東京女子医科大学腎臓小児科講師を経て、2020年3月より現職。日本小児科学会専門医・指導医、日本腎臓学会認定専門医・指導医。日本臨床腎移植学会腎移植認定医。



(2022年12月取材)

## 東京女子医科大学 「腎臓小児科」の 特徴を教えてください。

**当**院の「腎臓小児科」は、1979年に腎臓病総合医療センターの設立と同時に開設されました。小児の腎臓病を専門とする診療科は小児専門病院では一般的ですが、大学病院としては非常に珍しい存在です。日本小児科学会専門医と日本腎臓学会認定専門医を併せ持つ医師が複数在籍し、腎炎・ネフローゼ症候群、急性・慢性腎不全等あらゆる小児期腎臓病を診療するなど、小児専門病院の腎臓内科と同じ機能を有しています。血液浄化療法(腹膜透析、血液透析、アフェレシスなど)も含めた総合的医療を提供でき、特に腎移植に力を入れていることが特徴といえるでしょう。もちろん腎臓全般の診療を行っておりますので、小児のアシドーシスの治療も行っております。

## 腎・尿細管による 酸塩基平衡維持と AGについて 教えてください。

**腎**臓には体液調整(老廃物の排泄、電解質バランス等の調整)、恒常性維持に関わるホルモン産生等、様々な働きがあります。これら腎臓の機能のうち、重要なものの一つに酸塩基平衡の維持があります。

体内では、食事や代謝、呼吸によって絶えず酸が産生されていますが、生体内のpHが正常範囲から逸脱すると酵素活性が低下し代謝が円滑に動かなくなるなど、様々な影響が出ます。そのため、ヒトの体は緩衝系、肺、腎臓の働きにより、血液pHを $7.40 \pm 0.05$ に維持しています。体内で産生される酸には、揮発性酸( $\text{CO}_2$ )と不揮発性酸(リン酸、硫酸、硝酸な

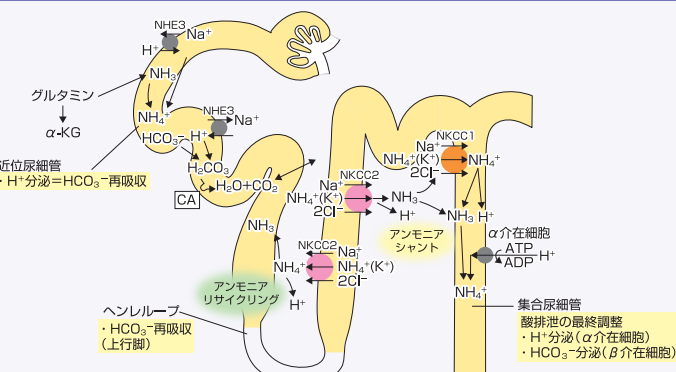
ど)がありますが、前者は肺、後者は腎臓から排泄されます。この酸の排泄には一定の時間がかかりますが、血中では主に重炭酸緩衝系が働き、 $\text{H}^+$ を $\text{HCO}_3^-$ ですみやかに中和し、pHを常に一定に保っています。腎臓では、主に近位尿細管における $\text{HCO}_3^-$ の再吸収、および遠位尿細管から集合管における $\text{H}^+$ の排泄(その大部分がアンモニウムイオン( $\text{NH}_4^+$ )として排泄される)による不揮発性酸の排泄が行われています(図1)。

このシステムに変化が生じ、体液が酸性側に傾く病態をアシドーシス、アルカリ性に傾く病態をアルカローシスと呼び、それぞれ要因によって、さらに呼吸性と代謝性に分かれます。

代謝性アシドーシスは、酸の増加、アルカリの減少や、腎臓での酸排泄の低下などによって生じる病態です。糖尿病性ケトアシドーシスや乳酸アシドーシスなどの急性の代謝性アシドーシスが有名ですが、CKDの進行や尿細管の機能異常によっても慢性の代謝性アシドーシスが生じます。

血液ガス分析により、代謝性アシドーシスが確認された場合には、原因を明らかにするために、アニオンギャップ(Anion Gap: AG) [ $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ]を計算することが有用です。AGは測定可能な主な陽イオンと陰イオンの差で、主に体内の不揮発性酸の量を表します。AGが増大している場合は、糖尿病性ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、尿毒症性アシドーシス、薬物中毒(サリチル酸、メチルアルコールなど)、AGが正常の場合は尿細管性アシドーシス(Renal Tubular Acidosis: RTA)あるいは下痢などが原因と考えられます。

図1 腎臓における酸排泄



尿中  $\text{NH}_3$  のほとんどすべては主に近位尿細管で産生され  $\text{NH}_3$  もしくは  $\text{NH}_4^+$  の形で自由に入出力している。遠位尿細管~集合管で  $\alpha$  介在細胞から分泌された  $\text{H}^+$  と結合し、アンモニウムイオン ( $\text{NH}_4^+$ ) となって尿から排泄される。

## RTAの概要について 教えてください。

RTAは、尿細管の異常により代謝性アシドーシスを引き起こす疾患で、I型(遠位尿細管性アシドーシス)、II型(近位尿細管性アシドーシス)、IV型に分類されます(表1)<sup>1)3)4)5)</sup>。I型は集合管でH<sup>+</sup>を排泄できない尿酸性化障害、II型は近位尿細管のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収障害、IV型はアルドステロン欠乏または抵抗性が基本病態です。

病型の鑑別は、アシドーシス存在下での尿pH、血清K値、アルカリで補正後のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>排泄分画(FEHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、腎結石/腎石灰化の有無をみることで行います。アルカリ化治療開始前の尿検体採取が重要な手がかりとなりますが、なかでも尿pHが最も重要です。アシドーシス存在下で尿pHが5.5以上であれば尿酸性化障害、5.5未満なら尿酸性化能は正常なのでHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収障害だと判断できます。

血清K値については、通常の代謝性アシドーシスでは細胞内外のH<sup>+</sup>とK<sup>+</sup>の交換輸送(カリウムシフト)により高K血症を呈することがほとんどですが、I型、II型のRTAでは低K血症を呈します。

FEHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は、糸球体で濾過されたHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が尿中にどのくらい排泄されているかを示すものですが、近位尿細管のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収障害によりHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が次々と排泄されてしまうII型では、数値が非常に大きくなります。I型はFEHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が5%以内ですが、骨吸収の亢進や尿中のクエン酸排泄の低下によって、腎結石/腎石灰化がみられるのが特徴です。

I型、II型RTAの主症状は、Na、K排泄亢進に伴う尿濃縮障害による多飲・多尿、低K血症による筋力低下(歩行障害)、乳児の場合は体重増加不良(成長障害)です。乳児期を長期にわたり治療が行われないまま過すと、くる病が合併することがありますが、現在は、乳児に体重増加不良が認められたときは一般的に血液ガス分析が行われ、早期発見・早期治療に結びつくため、ほとんどみられなくなっています。

表1 RTAの病型

|                                            | I型(遠位型)               | II型(近位型)                                   | IV型             |
|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| 基本病態                                       | 集合管での尿酸性化障害           | 近位尿細管でのHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 再吸収障害 | アルドステロン欠乏または抵抗性 |
| 尿pH(アシドーシス存在下)                             | >5.5                  | <5.5                                       | <5.5            |
| 血清K                                        | 低                     | 低                                          | 高               |
| FEHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (アルカリで補正後) | <5%                   | >15%                                       | <10%            |
| 腎結石/腎石灰化                                   | あり                    | なし                                         | なし              |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 補充量          | 少量<br>(2-4 mmol/kg/d) | 多量<br>(10-15 mmol/kg/d)                    | 少量              |

資料提供:三浦健一郎氏

表2 二次性RTAの主な原因疾患・薬剤

| I型                                                          | II型                                                                                                            | IV型                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <腎疾患><br>髄質海綿腎、閉塞性腎症、腎盂腎炎、間質性腎炎、サルコイドーシス、アミロイドーシス           | <腎疾患><br>ファンコーニ症候群(ロウ症候群、システン症)<br>閉塞性腎症、常染色体性尿細管間質性腎疾患(ADTKD)                                                 | <副腎不全><br>先天性副腎皮質過形成<br>アジソン病など<br><腎疾患><br>CKD一般、閉塞性腎症、腎盂腎炎、間質性腎炎など          |
| <自己免疫疾患><br>シェーグレン症候群、SLE                                   | <自己免疫疾患><br>シェーグレン症候群                                                                                          | <自己免疫疾患><br>SLE                                                               |
| <薬剤><br>アムホテリシンB、リチウム、水銀、トリメトプリム、イフォスファミド、フォスカルネット、NSAIDsなど | <薬剤><br>バルプロ酸、イフォスファミド、シスプラチン、トピラマート、アセタゾリミド、アミノグリコシド、テトラサイクリン、鉛など<br><その他><br>アミロイドーシス、多発性骨髄腫および免疫増殖性疾患、軽鎖沈着症 | <薬剤><br>ACE阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬、アミロライド、カルシニューリン阻害薬、NSAIDsなど<br><その他><br>アミロイドーシス |

資料提供:三浦健一郎氏

RTAは、日本国内の推定患者数が100~200人とされる希少疾患であるため、当院の症例数もそれほど多いわけではありませんが、地域の医療機関から患者さんが紹介されてくるほか、診療の相談を受けることもあります。

## RTAの原因には どのようなものがありますか？

RTAには、遺伝により起こる一次性と、他の疾患や薬剤が原因の二次性があります。まず一次性ですが、I型は常染色体潜(劣)性(autosomal recessive distal RTA:AR dRTA)と常染色体顕(優)性(autosomal dominant distal RTA:AD dRTA)に分けられます。II型は非常にまれです。遺伝性のIV型は少ないものの、偽性低アルドステロン症があり、塩類喪失を認める病型と、塩類喪失を認めず高血圧を呈する病型の2つに分けられます。

小児の場合はほとんどが一次性ですが、成人では二次性の方が多くみられます(表2)。I型の原因疾患は、シェーグレン症候群や全身性エリテマトーデス(SLE)といった自己免疫疾患が多く、他にも原因となる疾患や薬剤があります。シェーグレン症候群は、全身の外分泌腺が系統的に障害されることを特徴とする、全身性の自己免疫疾患です。ドライアイやドライマウスなどの乾燥症状が出現しますが、一般的に予後は良好で、直接生命に関わるような重症例は少ないとされています。

II型の原因疾患としてはファンコーニ症候群(ロウ症候群、システン症)、シェーグレン症候群等があり、薬剤性のものもあります。特に、抗けいれん薬のバルプロ酸、抗腫瘍薬のイフォスファミド、シスプラチンなどによる二次性(後天性)ファンコーニ症候群が知られています。ファンコーニ症候群は、近位尿細管の全般性溶質輸送機能障害により、本来近位尿細管で再吸収される物質が尿中へ過度に喪失される疾患群ですので、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>だけでなくアミノ酸、ブドウ糖、重炭酸、無機リンなどの再吸収が障害されます。したがって、代謝性アシドーシスだけでなく、電解質異常、脱水、腎性糖尿、汎アミノ酸尿、高尿酸尿・低尿酸血症などを呈することもあります。薬剤性のファンコーニ症候群であれば薬剤中止により多くが軽快するため、早期発見が重要といえます。

IV型の原因疾患としては、アジソン病などが挙げられますが、その他にも糖尿病性腎症やSLEによるCKDでも引き起こされることが理由として考えられています。薬剤性には、ACE阻害薬やARB、カルシニューリン阻害薬などがあり、これらによるRTAもときどき経験します。

症例数は多くはないRTAですが、合併症や薬剤の副作用として発症することもあります。可能性を念頭に置いておくことで、正しい診断・治療にお役立ていただきたいと思います。

### 参考文献)

- 1) 實吉 拓, 富田公夫, I型(遠位型)尿細管アシドーシス, 腎症候群(第2版)上: 757-762, 日本臨牀社, 大阪, 2012
- 2) 河原克雅, 日腎会誌, 2011;53:136-141.
- 3) 實吉 拓, 富田公夫, II型(近位型)尿細管アシドーシス, 腎症候群(第2版)上: 763-765, 日本臨牀社, 大阪, 2012
- 4) 堀 加穂理, 永井孝憲, 野々口博史, III型尿細管アシドーシス, 腎症候群(第2版)上: 766-768, 日本臨牀社, 大阪, 2012
- 5) 實吉 拓, 富田公夫, IV型(高K血症)尿細管アシドーシス, 腎症候群(第2版)上: 769-772, 日本臨牀社, 大阪, 2012

3 次回の記事では、遺伝性の遠位尿細管性アシドーシスの特徴、腎結石/腎石灰化、不完全型dRTAについてご解説いただきます。