

# 慢性尿細管間質性腎炎(尿路奇形が原因のものを除く)

## 1. 疾患名ならびに病態

### 慢性尿細管間質性腎炎

尿細管間質性腎炎(tubulointerstitial nephritis: TIN)は、程度は様々なれど尿細管や血管を含む腎間質における免疫介在性の炎症であり、急性、慢性の腎障害を引き起こす。確定診断は、腎生検による腎組織診断によりなされ、腎間質への炎症性細胞浸潤と浮腫、そして腎間質構造の障害であり、糸球体や血管構造は比較的保持されるのが特徴である。主に急性障害を生じる原因として、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、プロトンポンプ阻害薬、抗ガン剤、免疫チェックポイント阻害薬、抗痙攣薬などの薬剤、アリストロキア酸などの毒素、レプトスピラなどの感染症、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)やシェーグレン症候群、炎症性腸疾患(IBD)、間質性腎炎ブドウ膜炎症候群(TINU症候群)などの全身性疾患がある。慢性の病態では、尿路感染や脱水の反復、薬剤や毒素の持続的暴露、さらにはネフロン癆や常染色体顕性遺伝性尿細管間質性腎疾患(ADTKD)などの遺伝性疾患のような永続的に障害刺激を生じる原因までである。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

TINの症状は、尿細管間質の障害部位により、腎性糖尿、低分子蛋白尿、尿濃縮障害、貧血、酸塩基平衡異常や電解質異常など様々な腎機能障害を呈する。腎機能障害の程度も、無症候性の尿異常から非乏尿性/乏尿性急性腎障害に至るまでその幅は非常に広い。従来、薬剤性TINの三主徴とされてきた発熱、発疹、関節痛の症状はあまり多くみられるものではなく、感染関連TINでは腎外症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠、食思不振、体重減少、嘔気、嘔吐などが見られる。また、時には血尿や側腹部痛を認めることもある。慢性期では、尿濃縮障害に伴う多飲・多尿(夜尿を含む)、CKDの重症度に釣り合わない貧血、糸球体濾過量の低下、発育障害などの症状を呈する。

### ◇ 診断の時期と検査法

腎機能低下に気づいた場合には、腎障害の鑑別に沿って腎前性の要因、糸球体性の要因、尿路感染などを否定し、尿細管間質障害の指標として、尿検査で無菌性膿尿の存在や低分子蛋白尿、尿濃縮力障害、腎性尿糖の有無を確認する。TINが疑われた場合には、原疾患としての膠原病の鑑別のための血液検査や服用薬剤の確認とともに眼科的な診察を行いブドウ膜炎の有無を確認する。確定診断のためのGold Standardは腎生検による組織診断である。ただし、軽度の腎機能障害で見つかり原因物質を除去、中止することにより腎機能が改善した場合は、腎生検は不要である。

### ◇ 経過観察のための検査法

診断が確定した際には、血清クレアチニンなどを定期的に測定し、腎機能や電解質異常、尿異常所見（低分子蛋白尿、尿糖、尿浸透圧）などの変化を中心に厳格に管理を行う。関節痛、発疹など膠原病を疑う症状の有無や、定期的な眼科診察を行いながら経過を観察する。

#### ◇ 治療法

長期の原因物質への暴露期間が長いほど慢性腎障害へと移行すると考えられるので、急性、慢性を問わず TIN の治療では、第一に原因の除去および原疾患の治療が重要である。これらに反応しない場合には、ステロイド治療開始の遅延が腎機能回復の悪化と関連する報告もあることから、ステロイド治療の開始は躊躇しない。メチルプレドニゾン 30mg/kg を静脈内投与連日 3 日間行った後の後療法もしくは初期からの投与量として経口プレドニゾン 1mg/kg を投与する。ステロイドの投与期間について明らかな定義はないものの腎機能を確認しながら、数週間をかけて減量する。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

原疾患の症候の合併：

- ・全身疾患により生じる症候：シェーグレン症候群における唾液腺障害に伴う口腔乾燥、TINU 症候群におけるブドウ膜炎など
- ・遺伝性疾患に合併する各種症候：ネフロン癆に合併する網膜色素変性症や肝線維症、様々な程度の精神運動発達遅延など

膠原病などの原疾患の症候が出現した場合には、原疾患の治療を再開あるいは強化する。定期的な眼科的診察を継続し、ブドウ膜炎を認めた場合には眼科的加療を併用する。慢性 TIN で腎機能低下が持続する場合や進行する場合には、腎代替療法も含めて CKD として適切に全身状態の管理を行う。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

TIN における移行、転科時期のポイントは、TIN により生じる腎機能低下（CKD グレード）と、TIN をきたす原疾患に対する治療・管理を考慮する必要がある。

##### ・腎機能低下に対する移行・転科時期のポイント

治療に反応せず、腎機能の低下が改善や阻止できなければ、保存期腎不全の管理を適切に行う必要がある。そのため移行・転科時期は、通常の慢性腎疾患と同様に、患者のライフイベント（進学や就職、結婚など）にある程度合わせる事が可能と考えられる。しかし、腎機能低下が進行し、透析をはじめとする腎代替療法を必要とする時期が推定される段階においては、泌尿器科や腎臓内科など実際に腎代替療法を施行する診療科と連携をとり、移行・転科をすすめるべきであり、移行・転科のポイントと考えられる。

##### ・原疾患に関する移行・転科時期のポイント

CKD の管理とともに、TIN を合併する原疾患の管理も必要で、全身性疾患として SLE やシェーグレン症候群などの膠原病に起因する TIN や、ネフロン癆や ADTKD などの遺伝性疾患に起因する TIN では、CKD の管理ばかりでなく原疾患の管理・加療が必要となる。したがって、臓器別診療科が定着した成人診療科領域では転科対象と

なる診療科が複数生じることが予想されることから、診療の中心となる成人診療科をどこに依頼するかを、移行・転科の前に十分にディスカッションしておく必要がある

#### ◇ 成人期の診療の概要

腎機能がいかに保持されているかを適切に把握（CKD ステージの把握）し、原疾患の管理とともに適切に行う必要がある。原疾患治療に使用する薬剤等についても患者の残存腎機能の評価とともに、尿細管間質への負荷も考慮しながら、使用する薬剤の種類、投与量、投与期間などを設定する。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

TIN の病勢をコントロールすることが困難で、腎機能低下の進行が抑止できない場合には、残存腎機能に応じた生活制限が必要となる。また、原疾患の管理・加療も併せて必要となる。特にネフロン癆やADTKD、ロウ症候群などの遺伝性疾患に関連するTINでは、原疾患が精神運動発達遅滞も含めて多彩な症状を呈する場合があります、各専門領域の密接な連携が必要となる。

#### ◇ 生殖の問題

妊娠を継続するためには母体の腎機能の保持は非常に重要である。CKD 管理を適切に行うことはもちろんのこと、母体の腎機能が低下している場合には、挙児希望も含めたライフプランに合わせた治療法の選択や、選択する腎代替療法の種類、方法、導入時期について綿密に家族も含めて相談する。また、原疾患の治療・管理に関しても同様に妊孕性の問題等も含めた判断が必要となる。

#### ◇ 社会的問題

TIN により CKD の管理が必要となった場合には、生活制限を含めた管理が必要となり、日常生活にも影響することになる。特に末期腎不全に至り腎代替療法を受ける状態になった際のわが国における就職率は、障がい者雇用制度を利用しても一般と比較して低いとの報告があり、個々の特性に合わせた職業の選択が可能となる社会システムの構築が望まれる。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

慢性尿細管間質性腎炎（尿路奇形が原因のものは除く）は、小児慢性特定疾病の対象疾患であり、臨床症状、画像検査および腎生検により診断され、年齢・性別ごとの血清クレアチニン中央値の1.5倍以上の腎機能低下が3か月以上持続する場合に対象となる。慢性尿細管間質性腎炎は指定難病の対象疾患とはなっていないが、原疾患となり得るSLE やシェーグレン症候群などの膠原病や、ロウ症候群やネフロン癆などの遺伝性疾患の中にも難病に指定されている疾患があるので、どのような疾患が関連するかを十分に検討する。

腎機能低下が著しい場合には、腎機能障害の程度に応じて、身体障害者福祉法に基づき

身体障害者手帳の交付を受けることができ、等級に応じた医療費助成などの支援を受けることができる。

◇ 生活支援

腎機能障害が進行した場合、腎機能障害の程度に応じて、特別児童扶養手当や障害児福祉手当の支給に該当する場合がある。また、身体障害者手帳の等級に応じた生活支援のサービスを受けることができる。

◇ 社会支援

腎機能低下に応じて、身体障害者福祉法に基づく身体障害者手帳の交付をはじめとする生活支援サービスを受けることができる場合がある。また、腎機能障害以外にも原疾患に伴う視覚障害、聴覚障害に対して身体障害者手帳の交付を受け生活支援サービスを受けることができる場合がある。加えて、精神運動発達遅滞や視覚障害、聴覚障害などに対して特別児童扶養手当や障害児福祉手当の支給に該当する場合がある。

**【参考文献】**

Landau D, Gurevich E, Wente S, Pape L. Pediatric tubulointerstitial nephritis. in Pediatric Nephrology 8<sup>th</sup> Edition. Emma F, Goldstein S, Bagga A, Bates CM, Shroff R (eds), Springer Nature, Switzerland, 1087-1104; 2022

Gurevich E, Landau D. Tubulointerstitial nephritis in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2025; 40: 319-328.

Miura K, Hattori M, Iwano M, Okamoto T, Hamasaki Y, Gotoh Y, Nishiyama K, Fujinaga S, Hisana M, Hirano D, Narita I. Medical and psychosocial outcomes in adolescents and young adults with childhood-onset end-stage kidney disease: a multicenter study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2023; 27: 454-464.

**【文責】**

日本小児腎臓病学会