

腎腫大を伴い急速に腎機能が悪化した髄質嚢胞腎の 1 例

雨宮伸幸*^{1,2} 杉浦秀和*^{1,2} 神山貴弘*^{1,2} 生方政光*^{1,2}
能木場宏彦*^{1,2} 山崎麻由子*^{1,2} 武井 卓*^{1,2} 本田一穂*³
新田孝作*²

A case of medullary cystic kidney disease with rapid progressive renal dysfunction and kidney enlargement

Nobuyuki AMEMIYA *^{1,2}, Hidekazu SUGIURA *^{1,2}, Takahiro KAMIYAMA *^{1,2}, Masamitsu UBUKATA *^{1,2}, Hirohiko NOKIBA *^{1,2}, Mayuko YAMAZAKI *^{1,2}, Takashi TAKEI *^{1,2}, Kazuho HONDA *³, and Kosaku NITTA *²

*¹ Department of Nephrology, Saiseikai Kurihashi Hospital, Saitama,

*² Department of Nephrology, Tokyo Women's Medical University,

*³ Department of Anatomy, Showa University, Tokyo, Japan

要 旨

63歳，女性。入院4カ月前に血圧180/94 mmHgと高血圧を認め，近医を受診した。その際に尿蛋白(±)，尿潜血(±)，Cr 1.66 mg/dLと腎機能障害を初めて指摘された。降圧薬にて加療が開始されるも，血圧180/90 mmHg程度で経過し腎機能障害の進行を認めたため，当院紹介となった。受診時，尿蛋白(1+)，尿潜血(2+)，Cr 11.57 mg/dL，尿中NAG 5.6 U/L，尿β₂-MG 45,000 μg/Lと高度な腎機能障害と両側腎腫大を認め，急速進行性糸球体腎炎を疑い，緊急入院とした。腎生検を施行し，遠位尿細管に優位なびまん性の尿細管拡張と上皮の変性，間質の線維化を認めた。免疫染色，電子顕微鏡では，糸球体，尿細管基底膜に沈着物を認めず，尿細管基底膜の非薄化，多層化，蛇行が顕著で厚さも不均一であった。腎生検の所見から髄質嚢胞腎と診断した。降圧薬で血圧150/80 mmHgにコントロールするも，腎機能の改善は認めず，維持血液透析を導入した。

髄質嚢胞腎は遺伝性疾患であるが，本邦での詳細な発生率は不明である。通常，尿所見が乏しいまま腎機能障害は緩徐に進行し，腎生検の適応となる症例は少ないと考えられている。本症例は比較的高齢の発症で，急速進行性腎炎様の非典型的な経過を呈し，腎生検にて診断を得た貴重な症例であるため報告した。

Medullary cystic kidney disease (MCKD) is usually associated with slowly progressive kidney injury. However, we encountered a case of MCKD with rapidly progressive kidney injury and irreversible renal dysfunction. A 63-year-old woman presented with a 4-month history of hypertension and rapidly progressive renal dysfunction. On admission, her blood pressure was slightly elevated (158/85 mmHg). The serum creatinine (11.57 mg/dL) was markedly elevated. Urinalysis showed occult hematuria and proteinuria (1.06 g/gCr). β₂-microglobulin 45,000 μg/L, N-acetyl-β-D-glucosaminidase 5.6 U/L. Neither ultrasonography nor computed tomography revealed any evidence of renal medullary cysts. Both kidneys showed an irregular surface and enlargement. Microscopic evaluation of the renal biopsy revealed extensive tubular dilatation and atrophy with interstitial fibrosis. Of ten glomeruli, one had global sclerosis and the others were normal. The tubular dilatation was more marked in the distal than in the proximal tubules, according to the immunohistochemical findings of positivity for epithelial membrane antigen

(EMA), a marker of distal tubules, and negativity for CD10, a marker of proximal tubules. No immunoglobulin or complement deposition was detected in either the glomeruli or the tubules. Electron microscopy revealed disintegration of the tubular basement membrane with fragile thinning and lamination of the membrane. These pathological findings were compatible with MCKD. This was a case of MCKD diagnosed incidentally in an elderly patient who presented with rapidly progressive kidney injury accompanied by hypertension. Renal biopsy was necessary for the diagnosis.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 660-667.

Key word : medullary cystic kidney disease

緒 言

髄質嚢胞腎 (medullary cystic kidney disease : MCKD) は遺伝性に腎嚢胞を形成する疾患である。家族性若年性ネフロン癆 (familial juvenile nephronophthisis : FJNPH) と類似した臨床像, 画像所見, 病理学的特徴を呈し, 概ね成人となつてから発症し, 比較的高齢で腎不全になる症候群とされてきた。近年は家族性若年性ネフロン癆と髄質嚢胞腎を合わせてネフロン癆-髄質嚢胞性腎疾患群 (nephronophthisis-medullary cystic kidney disease complex : NPH-MCKD complex) という疾患概念で考えられている^{1~3)}。

髄質嚢胞腎の発症頻度は稀と記載されることが多く⁴⁾, 本邦でも髄質嚢胞腎の報告は少ないため, 詳細な発症率は不明で疾患概念が広く認識されているとは考えにくい³⁾。髄質嚢胞腎は, 多飲・多尿, 全身倦怠感などの非特異的な症状のみで, 尿所見にも乏しいまま徐々に腎機能障害が進行すると考えられ, 原因不明の慢性腎不全とされている疾患のなかには少なからず髄質嚢胞腎の症例が混在している可能性がある^{3,5)}。

今回, 腎腫大を伴い急速に進行する腎機能障害を呈し, 腎生検にて髄質嚢胞腎と診断した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 63 歳, 女性

主 訴 : 労作時呼吸苦

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 父 ; 慢性腎不全で死亡 (原疾患は精査されておらず不明)

父方 ; 叔母 3 人はいずれも 10 代で病死, 他に叔父 2 人, 叔母 1 人

母方 ; 叔母 3 人, 叔父 1 人。叔母の 1 人にリウマチあり兄弟 ; 3 人 (姉 1 人, 兄 2 人)。姉は胃癌で 68 歳時に死亡。

長兄は肝臓癌で 67 歳時に死亡。次兄は前立腺癌あり甥 ; 姉の息子が 1 人

娘 ; 2 人

父以外の血縁者には腎疾患, 透析患者はなし

現病歴 : 8 年前の健康診断では異常を指摘されず, それ以降は健康診断や医療機関受診を行っていなかった。

5 月に家庭血圧で高血圧を認め, 近医を受診した。受診時, 血圧 180/94 mmHg, LDL-C 170 mg/dL, BUN 21 mg/dL, Cr 1.66 mg/dL, 尿蛋白 (±), 尿潜血 (±), 尿糖 (±) と高血圧, 脂質異常症, 腎機能障害を認めた。高血圧, 脂質異常症に対しオルメサルタン 10 mg/日, ベニジピン 4 mg/日, アトルバスタチン 10 mg/日の内服が開始され, 血圧 140/70 mmHg 程度に改善していた。同年 7 月より再び血圧 180/90 mmHg 程度まで上昇し, 同年 8 月中旬より労作時呼吸苦, 食欲低下が出現した。同年 9 月上旬に近医を再診し, 浮腫, BUN 56 mg/dL, Cr 10.8 mg/dL, Hb 6.7 g/dL と急激な腎機能増悪と貧血を認めた。浮腫に対しフロセミド 20mg/日の内服が開始され, 3 日後に当科紹介受診となった。急速進行性糸球体腎炎を疑い, 精査加療目的に同日入院とした。

入院時現症 : 血圧 158/85 mmHg, 脈拍 105/分, 体温 36.0 °C, 体重 59.5 kg (健常時 60 kg 程度), 身長 149 cm。眼瞼結膜に貧血を認めた。呼吸音および心音, 腹部所見に特記すべき異常を認めなかった。手指硬化, 毛細血管拡張を認め, 下肢に著明な浮腫を認めた。

入院時検査所見 : 血液検査所見では Hb 6.7 g/dL と貧血があり, 生化学検査では BUN 60 mg/dL, Cr 11.57 mg/dL と腎機能障害を認めた。炎症反応や肝酵素, 血糖値には異常は認めなかった。低蛋白血症は認めず, 尿中 RBC 3~5 /HPF, 尿蛋白は 1.06 g/gCr であった。尿細管障害のマーカーである尿 β_2 -MG 45,000 μ g/L は高値であるも, 尿中 NAG 5.6 U/L と上昇を認めなかった。免疫学的検査では抗核抗体 640 倍, 抗セントロメア抗体陽性を認め, ANCA やその他の自己抗体は陰性であった。また, 内分泌検査ではレニン, 血漿アルドステロン, カテコラミン, コルチゾールに異常は

Table 1. Laboratory findings

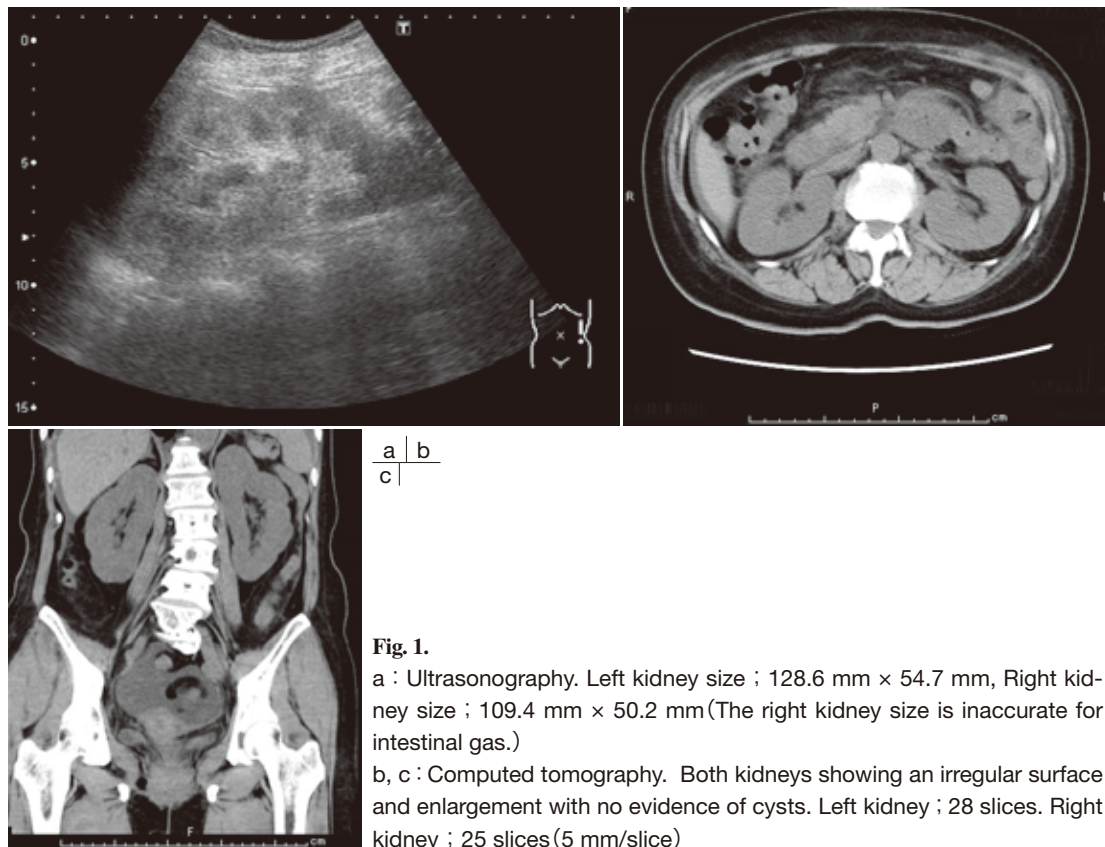
Urinalysis		Blood Chemistry	
Specific gravity	1.009	TP	6.7 g/dL
pH	5.5	Alb	3.9 g/dL
Protein	(1+)	BUN	60 mg/dL
Occult blood	(2+)	Cr	11.57 mg/dL
RBC	3 ~ 5 /HPF	UA	5.9 mg/dL
WBC	3 ~ 5 /HPF	Na	138 mEq/L
Hyaline cast	(2+)	K	4.8 mEq/L
Granular cast	(2+)	IP	5.9 mg/dL
Protein	1.06 g/gCr	Ca	8.79 mg/dL
β_2 -MG	45,000 μ g/L	CRP	0.07 mg/dL
NAG	5.6U/L		
Blood cell counts		Endocrine test	
WBC	6,210 / μ L	iPTH	115 pg/mL
RBC	212 $\times 10^4$ / μ L	Plasma renin activity	0.2 ng/mL
Hb	6.7 g/dL	Aldosterone	47.8 pg/mL
Ht	19.1%	ACTH	26.0 pg/mL
MCV	89.9 fl	Cortisol	17.3 mcg/dL
MCH	31.4 pg	Adrenaline	62 pg/mL
MCHC	34.9 g/dL	Noradrenalin	464 pg/mL
Plt	112 $\times 10^3$ / μ L	Dopamine	22 pg/mL
Immunological tests		Anti-double stranded DNA IgG	< 10 IU/mL
IgA	220 mg/dL	Anti-single stranded DNA IgG	< 10 IU/mL
IgM	87 mg/dL	Anti-GBM antibody	< 2.0 U/mL
IgG	1,076 mg/dL	MPO-ANCA	< 1.0 U/mL
C3	87 mg/dL	PR3-ANCA	< 1.0 U/mL
C4	51 mg/dL	Anti-scleroderma antibody	< 7.0 U/mL
CH50	49.6 CH50/mL	Anti-centromere antibody	147 INDEX
Antinuclear antibody	640		
Discrete sp.	640		
Cytoplasmic	40		

認めなかった (Table 1)。腹部超音波検査では右腎は腸管ガスのため、やや描出不良であったが腎腫大を認め、腹部 CT では左腎長径 14 cm、右腎長径 12.5 cm と両腎腫大を認めしたが、腎髄質嚢胞は特定できなかった (Fig. 1)。眼底検査では Scheie 分類 H3, S1, Keith-Wagener 分類 III であった。

腎生検 (入院第 9 病日に施行): 糸球体は 10 個採取され完全硬化糸球体を 1 個認め、半月体形成や分節硬化糸球体は認めなかった。糸球体にはメサングウム細胞の増生や基質の増加は目立たなかった。尿細管の嚢胞状拡張と上皮の変性、萎縮を高度に認め、間質の線維化を伴っていた (Fig. 2 a,b)。尿細管基底膜は肥厚している部分と染色が低下している部分が不規則に混在していた (Fig. 2 c)。特に尿細管の拡張は遠位尿細管で優位であった (Fig. 2 d,e)。細動脈および

小葉間動脈の硬化は軽度であった。電子顕微鏡所見では尿細管は拡張して上皮は変性、扁平化、剥離傾向が強かった。また、尿細管基底膜の菲薄化、多層化、蛇行が顕著であり、厚さも不均一であった (Fig. 3)。免疫蛍光染色および電子顕微鏡では糸球体、尿細管基底膜ともに有意な沈着物は認めなかった。特徴的な光顕所見および電顕所見から、進行した髄質嚢胞腎と診断した。

入院後経過: 3 カ月程度で Cr の急激な上昇を認め、CT などの画像検査でも腎臓の萎縮は認めず、急速進行性糸球体腎炎を疑うも、MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗基底膜抗体は陰性であった。一方、手指硬化、毛細血管拡張を認め、抗核抗体上昇、抗セントロメア抗体陽性より限局型全身性強皮症と診断した。しかし、内分泌検査ではレニン上昇は



なく、強皮症腎には合致しない所見であった。カテコラミン、アルドステロン、コルチゾールを測定するも異常なく、二次性高血圧症による悪性高血圧症は否定的であった。腎機能障害の原因特定のため第9病日に腎生検を施行し、髓質囊胞腎と診断した。

治療については、薬剤による急性腎障害も考慮し、外来で内服していた降圧薬は入院時にすべて中止し、アムロジピン 5 mg/日の内服へ変更した。血圧は 180/90 mmHg 程度から 150/80 mmHg 程度まで改善するも、腎機能障害は進行し、食欲不振などの尿毒症症状も増悪したため、入院第3病日より血液透析を導入した。貧血に対して透析導入後からダルベポエチンアルファを開始し、第5, 6病日に輸血を施行した。その後はダルベポエチンアルファ 60 μg 週 1 回投与を継続し、Hb 10 g/dL 前後で安定していた。透析導入直後は尿量 1,000 mL/日程度であり、その後も 500 ~ 800 mL/日程度の尿量は認めていた。しかし、Cr は 10 ~ 11 mg/dL 程度で経過し、透析間の体重増加も約 1 ~ 2 kg あり、腎機能の改善は認めず血液透析の離脱は困難であった。入院第 55 病日に退院、外来維持透析となった。

考 察

髓質囊胞腎は主に成人になってから発症する遺伝性の尿細管間質障害であり、家族性若年性ネフロン癆と類似の特徴を持つ疾患である。

家族性若年性ネフロン癆は 1940 年代に初めて Smith & Graham⁶⁾ や Fanconi ら⁷⁾ によって報告され認知された。その後、現在までに発症年齢や腎外症状の違いなどから亜型の存在が認められていたが、近年になり異なった原因遺伝子が同定され (Table 2)、単一の疾患というよりは疾患群としての理解が一般的となり、NPH-MCKD complex という疾患概念で考えられている^{1~3)}。

現在、髓質囊胞腎では MCKD type 1 と MCKD type 2 が報告されており、いずれも常染色体優性遺伝とされている^{1,8,9)}。MCKD type 1 は 1q21 に原因染色体があり、MCKD type 2 は 16p12 に原因染色体がある^{5,8,9)}。MCKD type 1 では mucin 1 をエンコードしている遺伝子に変異があり¹⁰⁾、MCKD type 2 では uromodulin をエンコードしている遺伝子に変異があると報告されている¹¹⁾。

文献で報告されている髓質囊胞腎の臨床像は、末期腎不

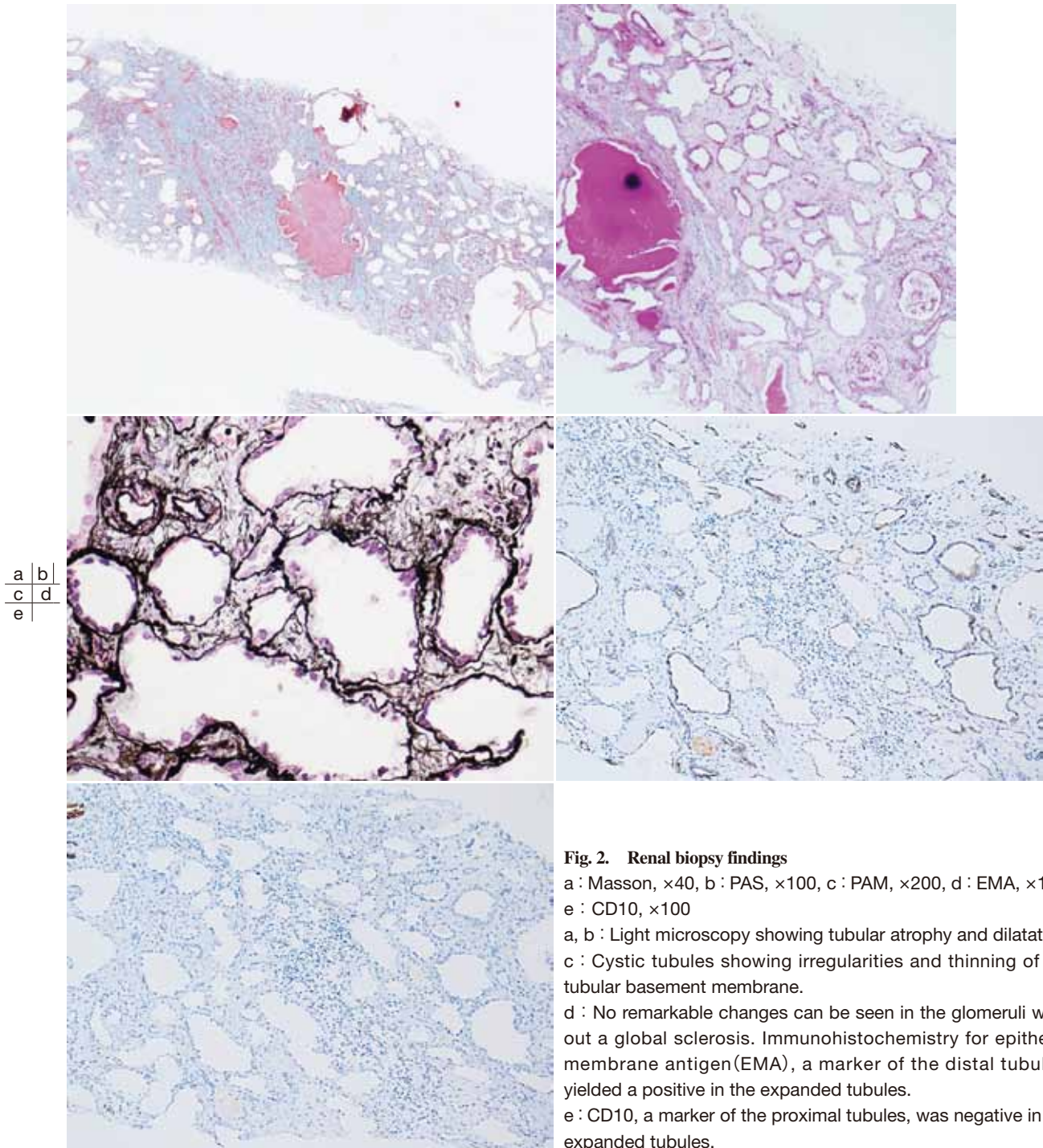


Fig. 2. Renal biopsy findings

a : Masson, $\times 40$, b : PAS, $\times 100$, c : PAM, $\times 200$, d : EMA, $\times 100$, e : CD10, $\times 100$

a, b : Light microscopy showing tubular atrophy and dilatation. c : Cystic tubules showing irregularities and thinning of the tubular basement membrane.

d : No remarkable changes can be seen in the glomeruli without a global sclerosis. Immunohistochemistry for epithelial membrane antigen (EMA), a marker of the distal tubules, yielded a positive in the expanded tubules.

e : CD10, a marker of the proximal tubules, was negative in the expanded tubules.

全に至る時期は MCKD type 1 では 50～70 歳頃、中央値 62 歳に対して、MCKD type 2 では 20～60 歳頃、中央値 32 歳とされている^{1,5)}。血圧については、MCKD type 1 では 51.4% に高血圧を合併しているという報告があり、このうち腎機能正常な例で 17.6%、腎機能低下例で 48.3%、末期腎不全例で 76.9% の患者に高血圧がみられ、腎機能障害が進行する

ほど、高血圧の合併頻度が高かった¹²⁾。また、男性のほうが女性よりも高血圧の合併が多いと報告されている¹²⁾。高尿酸血症は MCKD type 1 では比較的多く認めるものの、痛風に至る頻度は少なく 6.7% とされている^{12,13)}。一方、MCKD type 2 は高率に痛風を合併し 75% と報告されている¹³⁾。MCKD type 1 では、少なくとも初期の段階では半数近くが腎

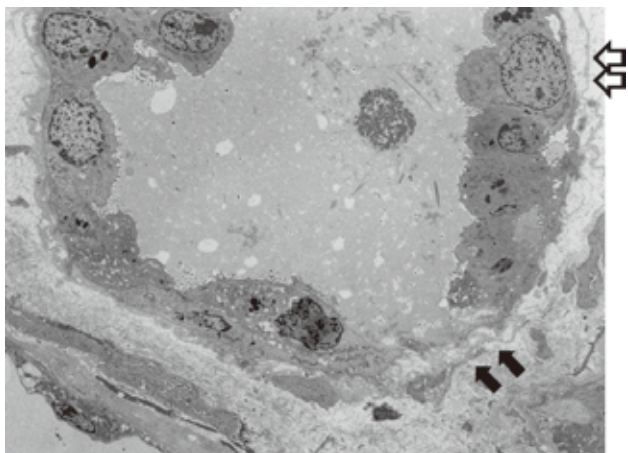


Fig. 3. Electron microscopy (×1,500)

Tubules showing irregularities, thinning and disintegration of the tubular basement membrane (black arrows). Splitting of the tubular basement membrane (white arrows).

臓の大きさは正常で嚢胞を認めず、画像検査では嚢胞が特定できない場合も少なくない。腎超音波検査で嚢胞が確認できたのは 40.3% とされている¹²⁾。

髄質嚢胞腎には疾患に特異的な組織所見はないが、尿細管の拡張と萎縮の混在、不規則な肥厚や菲薄化から成る尿細管基底膜の異常、慢性炎症細胞浸潤が3徴とされている¹⁾。電子顕微鏡では尿細管基底膜の異常がより明瞭となり、一部の尿細管基底膜では著明な肥厚や多層化が見られる一方、残りの部分は著しく菲薄化しており、肥厚と菲薄化部分の間に急激な移行がみられることも本疾患の特徴とされる¹⁾。本症例では父親に慢性腎不全を認めたがその原疾患は不明であった。本症例の画像検査では腎髄質に嚢胞は指摘できなかったが、腎生検では尿細管の嚢胞状拡張と萎縮の混在を認めた。特に EMA, CD10 の染色では拡張した尿細管で主に EMA の染色を認め、遠位尿細管の拡張が優位で

あった (Fig. 2d,e)。また、PAS 染色や PAM 染色では基底膜の肥厚や重層化とともに染色が著しく低下し菲薄化している基底膜も部分的にあり、特徴的な尿細管基底膜の異常所見を呈していた (Fig. 2b,c)。間質部分には軽度ではあるが慢性炎症細胞浸潤も認めていた (Fig. 2a)。電子顕微鏡では尿細管基底膜の菲薄化、多層化、蛇行が顕著で厚さも不均一であった。いずれも前述の NPH-MCKD complex に特徴的な組織所見と考え、遺伝子検索などは施行していないが髄質嚢胞腎と診断した。

本症例は、痛風や高尿酸血症は認めず、発症年齢も高いことから臨床的には MCKD type 1 に近い部分が多かった。MCKD type 2 は uromodulin の変異が原因とされる疾患であり尿中 uromodulin 低下が報告されている⁵⁾が、本症例では尿中 uromodulin の検討はできなかった。本症例は MCKD type 1, MCKD type 2 のいずれとしても腎腫大と急速に進行する腎障害を認めていた点など従来の髄質嚢胞腎に合致しない特徴も多数認めた。Suzuki らは、IgA 腎症を合併した髄質嚢胞腎の孤発症例で本症例と同様に腎腫大を認め急速に腎不全が悪化した症例を報告している¹⁴⁾。Suzuki らの症例では、髄質嚢胞腎に合併した IgA 腎症が強い尿細管間質の炎症を起こし、腎腫大と急速な腎機能低下を引き起こしたと推測されている。本症例は父親に腎不全があるものの家族歴が明らかでなく、腎が腫大しており、急速に進行した点や高尿酸血症を認めないことなど Suzuki らの症例と共通点がある。本症例は Suzuki らの例に比して尿細管間質の炎症細胞は軽微であったが、腎生検施行時にすでに末期腎不全の状態となっており、過去に強い尿細管炎が起こっていたかどうかは不明であった。2例とも従来の髄質嚢胞腎に合致しない経過、特徴があり、新たなタイプの髄質嚢胞腎の可能性も考えられた。

また、本症例は高血圧を契機に発見されており、手指に限

Table 2. NPH-MCKD complex

	Inheritance	Chromosome	Gene	Protein
NPH1	AR	2q12-q13	<i>NPHP1</i> ^{16,17)}	nephrocystin
nPH2	AR	9q22-q31	<i>NPHP2/INVS</i> ¹⁸⁾	inversin
nPH3	AR	3q21-q22	<i>NPHP3</i> ¹⁹⁾	nephrocystin-3
nPH4	AR	11p36	<i>NPHP4</i> ²⁰⁾	nephrocystin-4/nephroretinin
nPH5	AR	3q21-q22	<i>NPHP5</i> ²¹⁾	nephrocystin-5
nPH6	AR	12q21	<i>NPHP6</i> ²²⁾	nephrocystin-6/GEP290
MCKD1	AD	1q21	<i>MCKD1</i>	mucin1
MCKD2	AD	16p12	<i>MCKD2</i>	uromodulin/Tamm-Horsfall protein

局する皮膚硬化を認め、抗セントロメア抗体陽性を認め、全身性強皮症・診断基準 2010 年に準じて限局型全身性強皮症と診断した。急速な腎機能増悪の原因として、強皮症腎による悪性高血圧症および腎機能障害も疑われたが、レニン、アルドステロンは基準値範囲内であり、腎組織検査でも血管に特徴的な所見はなく、強皮症腎クレーゼを示唆する所見は認めず、強皮症が高血圧や腎機能障害の進行に関与したことを裏付ける所見は得られなかった。NPH-MCKD complex の腎外合併症では、家族性若年性ネフロン癆に眼症状を伴う Senior-Loken syndrome, Leber congenital amaurosis や小脳、脳幹の形態異常を伴う Joubert syndrome などが知られているが⁵⁾、髄質嚢胞腎と強皮症の合併は検索した範囲では報告されていない。

髄質嚢胞腎は尿所見に乏しく、初期には多尿や高尿酸血症のみで、腎生検の適応となることも少なく、早期の診断が難しい疾患である。詳細な病歴聴取を行い腎不全の家族歴を確認すること、CT や超音波などで腎髄質の嚢胞を確認することが早期診断には重要となる。遺伝子検査は現時点では簡便には行えないため、病歴聴取や画像検査でも原因がはっきりせず、進行性に腎機能が悪化する場合は腎生検で診断を検討するのが現実的と考えられる。

髄質嚢胞腎では腎障害に対する根本的な治療法の報告はない。高尿酸血症合併に対してはアロプリノールなどが使用されるが、腎障害の進行を抑制するという強い根拠はない^{12,13)}。本症例では高尿酸血症は認めなかった。腎移植は髄質嚢胞腎に有用と考えられている^{5,15)}。ただし、家族がドナーとなる場合、詳細な家族歴の聴取と組織生検を行ったうえでドナーを決定する必要がある。また遺伝性疾患であるため、発症前の検索や情報の提供開示にあたっては個人や家族に不利益をもたらさないよう十分な配慮を持って行われるべきである³⁾。本症例にも 2 人の子供がおり、2 人とも尿所見異常、腎機能障害は認めないものの 1 人に多飲、多尿の傾向があり、髄質嚢胞腎かどうか今後注意して経過を追う必要がある。早期診断や病態の理解、移植も含めた治療法の検討のためには遺伝子検査が重要であり、今後、簡便な遺伝子検査の一般的な普及が待たれる。

結 語

今回、急速に腎機能が悪化し、典型的な画像所見を伴わず、腎生検にて髄質嚢胞腎と診断した 1 例を経験した。稀々な症例であり、本邦における症例の蓄積と類似症例への参考のため報告した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 前田邦彦. 若年性ネフロン癆/髄質嚢胞性腎疾患. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会(編). 腎生検病理アトラス 第 2 版. 東京: 東京医学社, 2010: 241-244.
2. Liapis H, Winyard P. Cystic diseases and developmental kidney defects: medullary nephronophthisis-medullary cystic kidney disease complex (NPH-MCKD). In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1273-1278.
3. 力石達也. 腎不全と関連する他の嚢胞性疾患 (4) 髄質嚢胞性疾患. *臨床透析* 2002; 18: 567-570.
4. Scolari F, Viola BF, Prati E, Ghiggeri GM, Caridi G, Amoroso A, Casari G, Maiorca R. Medullary cystic kidney disease: Past and present. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 68-72.
5. 中西浩一, 吉川徳茂. 髄質嚢胞腎. *日医師会誌* 2007; 136: S264-S265.
6. Smith C, Graham J. Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 1945; 69: 369-377.
7. Fanconi G, Hanhart E, von Albertini A, Uhlinger E, Dolivo G, Prader A. Familial juvenile nephronophthis. *Helv Paediatr Acta* 1951; 6: 1-49.
8. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, Ioannou P, Pierides A, Constantinou Deltas C. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease (ADMCKD). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 905-911.
9. Scolari F, Puzzer D, Amoroso A, Caridi G, Ghiggeri GM, Maiorca R, Aridon P, De Fusco M, Ballabio A, Casari G. Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1655-1660.
10. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, Ye C, Aird D, Stevens C, Robinson JT, Cabili MN, Gat-Viks I, Kelliher E, Daza R, DeFelice M, Hůlková H, Sovová J, Vylet'al P, Antignac C, Guttman M, Handsaker RE, Perrin D, Steelman S, Sigurdsson S, Scheinman SJ, Sougnez C, Cibulskis K, Parkin M, Green T, Rossin E, Zody MC, Xavier RJ, Pollak MR, Alper SL, Lindblad-Toh K, Gabriel S, Hart PS, Regev A, Nusbaum C, Knoch S, Bleyer AJ, Lander ES, Daly MJ. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013; 45: 299-303.
11. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39: 882-892.
12. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, Zouvani

- I, Kyriacou K, Hildebrandt F, Christofides T, Pierides A, Deltas CC. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1385-1394.
13. 永井琢人. 髓質嚢胞腎. *小児診療* 2009 ; 72 : 393.
 14. Suzuki T, Iyoda M, Yamaguchi Y, Shibata T. A case of sporadic medullary cystic kidney disease type 1 (MCKD1) with kidney enlargement complicated by IgA nephropathy. *Pathol Int* 2015 ; 65 : 379-382.
 15. Soloukides AP, Moutzouris DA, Papagregoriou GN, Stavrou CV, Deltas CC, Tzanatos HA. Renal graft outcome in autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1. *J Nephrol* 2013 ; 26 : 793-798.
 16. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 149-153.
 17. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, Broyer M, Gubler MC, Weissenbach J, Antignac C. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 2317-2323.
 18. Otto EA, Schermer B, Obara T, O'Toole JF, Hiller KS, Mueller AM, Ruf RG, Hoefele J, Beekmann F, Landau D, Foreman JW, Goodship JA, Strachan T, Kispert A, Wolf MT, Gagnadoux MF, Nivet H, Antignac C, Walz G, Drummond IA, Benzing T, Hildebrandt F. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 413-420.
 19. Olbrich H, Fliegau M, Hoefele J, Kispert A, Otto E, Volz A, Wolf MT, Sasmaz G, Trauer U, Reinhardt R, Sudbrak R, Antignac C, Gretz N, Walz G, Schermer B, Benzing T, Hildebrandt F, Omran H. Mutations in a novel gene, *NPHP3*, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 455-459.
 20. Otto E, Hoefele J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Wolf MT, Schuermann MJ, Becker A, Birkenhager R, Sudbrak R, Hennies HC, Nurnberg P, Hildebrandt F. A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 1161-1167.
 21. Otto EA, Loeyes B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, Muerb U, O'Toole JF, Helou J, Attanasio M, Utsch B, Sayer JA, Lillo C, Jimeno D, Coucke P, De Paepe A, Reinhardt R, Klages S, Tsuda M, Kawakami I, Kusakabe T, Omran H, Imm A, Tippens M, Raymond PA, Hill J, Beales P, He S, Kispert A, Margolis B, Williams DS, Swaroop A, Hildebrandt F. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 282-288.
 22. Sayer JA, Otto EA, O'Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, Hennies HC, Helou J, Attanasio M, Fausett BV, Utsch B, Khanna H, Liu Y, Drummond I, Kawakami I, Kusakabe T, Tsuda M, Ma L, Lee H, Larson RG, Allen SJ, Wilkinson CJ, Nigg EA, Shou C, Lillo C, Williams DS, Hoppe B, Kemper MJ, Neuhaus T, Parisi MA, Glass IA, Petry M, Kispert A, Gloy J, Ganner A, Walz G, Zhu X, Goldman D, Nurnberg P, Swaroop A, Leroux MR, Hildebrandt F. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 674-681.