

症 例

シェーグレン症候群および橋本病に遠位尿細管性
アシドーシスを合併した1男性例

山口孝太郎 白井 忠 相沢 孝夫
小口 寿夫 古田 精市
信州大学医学部第二内科学教室

A MALE CASE OF DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS
ASSOCIATED WITH SJÖGREN'S SYNDROME
AND HASHIMOTO'S DISEASE

Kotaro YAMAGUCHI, Tadashi SHIRAI, Takao AIZAWA,
Sumio OGUCHI and Seiichi FURUTA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

YAMAGUCHI, K., SHIRAI, T., AIZAWA, T., OGUCHI, S. and FURUTA, S. *A male case of distal renal tubular acidosis associated with Sjögren's syndrome and Hashimoto's disease.* Shinshu Med. J., 29 : 216-224, 1981

A male case of distal renal tubular acidosis associated with Sjögren's syndrome and Hashimoto's disease was reported.

A 49-year-old man was admitted to Shinshu University Hospital with complaints of general fatigue, dry sensation of the eyes and thirst. On physical examination, he was found to have bilateral swelling of the parotid glands, hyperemic conjunctivae and many dental carieses, and he recently developed a goiter. Further examinations revealed distal renal tubular acidosis associated with Sjögren's syndrome and Hashimoto's disease. In renal biopsy, however, no remarkable abnormalities were found. Immunological studies revealed polyclonal hypergammaglobulinemia and κ type light chain in urine.

The administration of thyroid hormone and sodium bicarbonate resulted in a euthyroid state and improvement of the acidosis.

(Received for publication ; December 6, 1980)

Key words ; シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome)
遠位尿細管性アシドーシス (distal renal tubular acidosis)
橋本病 (Hashimoto's disease)
L鎖腎症 (light chain nephropathy)

I はじめに

尿細管性アシドーシス (renal tubular acidosis 以下 RTA) は本邦では津田ら¹⁾の報告以来数多いが、このうち続発性の遠位尿細管性アシドーシス (secondary distal RTA) は現在まで50数例を数える比較的まれな疾患である。この secondary distal RTA はシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome 以下 Ss) に伴うものが多く²⁾、近年 Ss に伴う RTA は Ss の部分症状であるという考え方が多く示されてきている。一方、橋本病と RTA との合併例は本邦では数例を認めるのみできわめて少なく³⁾⁻⁵⁾、欧米でも散見される程度である⁶⁾⁷⁾。

最近われわれは、Ss と橋本病に distal RTA を合併したまれな 1 男性例を経験したたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

患者：49歳、男性、農業。
主訴：全身倦怠感、眼球乾燥感、口渇。
家族歴：母が腎盂腎炎。
既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：生来健康。数年前から口渇多飲傾向に気づいていた。昭和54年2月、誘因なく39°C台の発熱と、胸部背部に放散する上腹部の「殴られたような」持続性鈍痛を訴えて近医を受診。この時、血沈値の亢進と膠質反応の高値、および Na129mEq/L、K2.3mEq/L、Cl100mEq/L と低 Na、低K血症を指摘された。加療により解熱し鈍痛も消失したが、血沈値亢進と膠質反応高値、低K血症が持続し、全身倦怠感と眼球乾燥感にも気づくようになり、昭和54年6月に精査のために当科に入院となった。

入院時現症：身長163cm、体重64kg。皮膚やや乾燥。脈拍60/分、整。呼吸20/分、やや荒い。血圧124/84。眼瞼結膜充血。眼球結膜には黄疸なし。う歯多数。舌乳頭萎縮。両側耳下腺軽度腫大。甲状腺腫は触知しない。胸腹部には異常所見なく、神経学的にも異常を認めない。眼底も正常。

臨床検査成績：表1に示した。尿は多尿で蛋白軽度陽性、低張でアルカリ性であった。貧血はなく、血沈は1時間値40mmと亢進。血液凝固能には異常なかった。血液化学検査では、ZTT、TTTの著しい高値、ICGR₁₅ 15.2%以外は異常なく、電解質は低K、高Cl、低Pと異常を認めた。血清総蛋白は9.1g/dlと高値

であり、 γ -gl が34.3% (3.1g/dl) と高値であった。血清学的検査では RA (2+)、RAHA 1,280倍と高値を示し、thyroid test 80%倍、microsome test 80%倍と陽性であったが、他の自己抗体は陰性であった。免疫 gl は IgG 3,980 mg/dl と増加し IgA もやや高値であった。骨髄像には異常は認められなかった。血清蛋白免疫電気泳動では polyclonal hypergammaglobulinemia を示したが、尿中では λ 型 light chain は痕跡的であり、 κ 型の light chain があきらかに認められた (写真1)。

動脈血ガス分析で metabolic acidosis の所見を示したが、尿所見と電解質異常のパターンから尿細管異常による acidosis が疑われた。尿中電解質ではKが高くPが6.6g/day と著増し、Na, Cl, Caは正常であった。尿中アンモニアは減少し尿糖は陰性。尿中アミノ酸は47種検索中 arginine, hydroxylysine の2種が軽度増加しているだけであり、近位尿細管の障害は否定的であった。NH₄Cl 負荷試験では尿の酸性化障害を示し (図1)、遠位尿細管障害を認めたが、NaHCO₃ 負荷試験で HCO₃⁻ 排泄閾値は約 26mEq/l

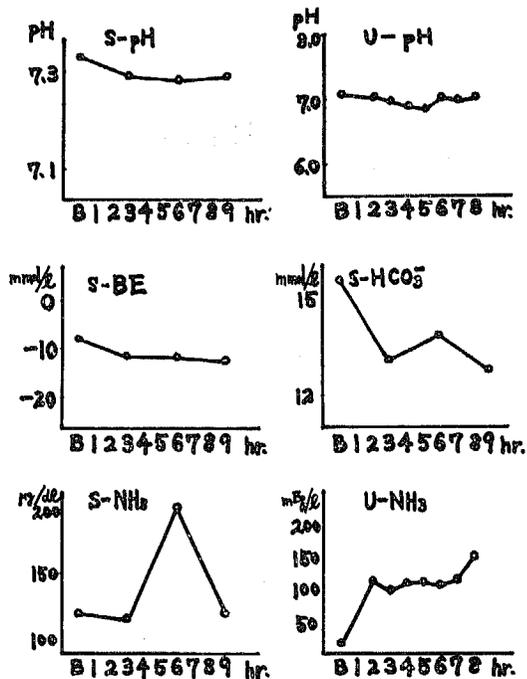


図1 NH₄Cl 負荷時の血中、尿中の酸、塩基、アンモニアの変動 (NH₄Cl 負荷 0.1g/kg, 8 時間法)

表1 臨床検査成績

尿：量	2~4 l/日	サイロイドテスト	80 ²
比重	1.011	マイクロゾームテスト	80 ²
pH	7.15	抗核抗体	(-)
蛋白	(+)	抗平滑筋抗体	(-)
糖	(-)	IgG	3,980mg/dl
血液：赤血球数	444万/mm ³	IgA	405mg/dl
Hb	13.5g/dl	IgM	84mg/dl
白血球数	4200/mm ³	クリオグロブリン	(-)
白血球分画	異常なし	ツ反	15×19mm
血小板	33.4万/mm ³	骨髄穿刺	異常なし
血沈：1時間	40mm	動脈血：pH	7.38
2時間	61mm	PaO ₂	86.7mmHg
血液凝固：	異常なし	PaCO ₂	30.2mmHg
血液化学：		HCO ₃ ⁻	17.3mMol/l
BUN	16mg/dl	BE	-6.0mMol/l
クレアチニン	1.1mg/dl	尿化学：Na	168mEq/日
総ビリルビン	0.5mg/dl	K	63mEq/日
GOT	17ku	Cl	199.5mEq/日
GPT	19ku	Ca	12.3mEq/日
AI-P	10.7KAU	P	6.6g/日
LDH	131IU/l	β ₂ ミクログロブリン	870μg/日
ZTT	29.7KU	アンモニア	0.13g/日
TTT	26.0SHU	尿中アミノ酸	47種中, arginine, hydroxylysine のみ増加
ICG _{R15}	15.2%	NaHCO ₃ 排泄閾値	26mEq/l
Na	140mEq/l	PSP	15分 19%, total 80%
K	2.7mEq/l	Fishberg 濃縮試験	1.012
Cl	115mEq/l	Ccr.	60.5ml/分
Ca	4.45mEq/l	DIP	異常なし
P	2.3mEq/l	renogram	異常なし
β ₂ ミクログロブリン	3.02μg/ml	内分泌：T ₃	0.66ng/ml
血清総蛋白	9.1g/dl	T ₄	4.5μg/dl
alb	50.4%	TSH	69.5μU/ml
α ₁ -gl	1.4%	甲状腺シンチグラム	正常
α ₂ -gl	6.4%	PTH	0.4ng/ml
β-gl	7.8%	aldosterone	38.0pg/ml
γ-gl	34.3%	肝生検	異常なし
血清：CRP	(-)	Schirmer 試験：	右3.5mm, 左5.0mm
RA	(2+)	rose bengal 染色	陽性
RAHA	1,280倍	HLA	A26, BW44, B40.
梅毒反応	(-)		
Coombs テスト	(-)		

と正常であり、近位尿細管障害は認められなかった。これらから本例の高 Cl 性 metabolic acidosis は distal RTA によるものと考えられた。

腎機能検査では尿濃縮力の低下と、PSP, Ccr. の軽度低下を認め、腹部X線写真では左腎に石灰沈着を認めた(写真2)が、DIP, renogram には異常はなかった。腎生検像を写真3に示したが、著変を認めない。蛍光抗体法でも糸球体・尿細管・間質ともに、

IgG, IgA, IgM, IgE, C_{1q}, C₃, C₄ の沈着は認められなかった。

内分泌機能検査では T₃・T₄ が低下、TSH が上昇し、抗甲状腺自己抗体が陽性であることから橋本病と考えたが、この時点で甲状腺シンチグラムには著変を認めなかった。PTH と aldosterone は正常であった。

Polyclonal hypergammaglobulinemia の原因

Ss および橋本病に RTA を合併した 1 男性例

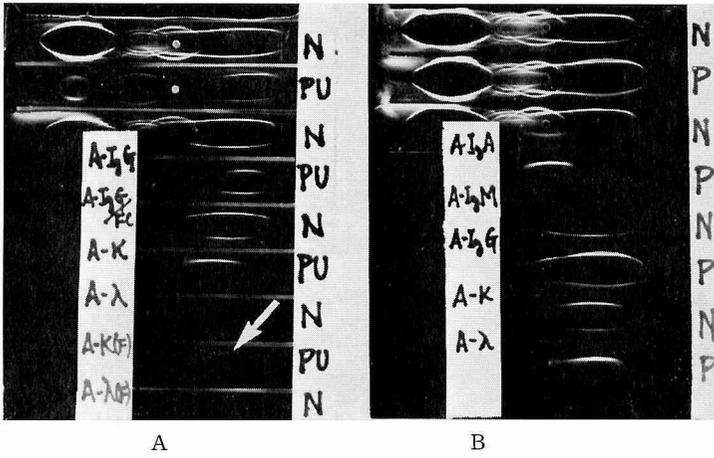


写真1 尿(A)と血清(B)の蛋白免疫電気泳動像。PU, P が患者で N は対照。(矢印; 患者尿中κ型 light chain)。

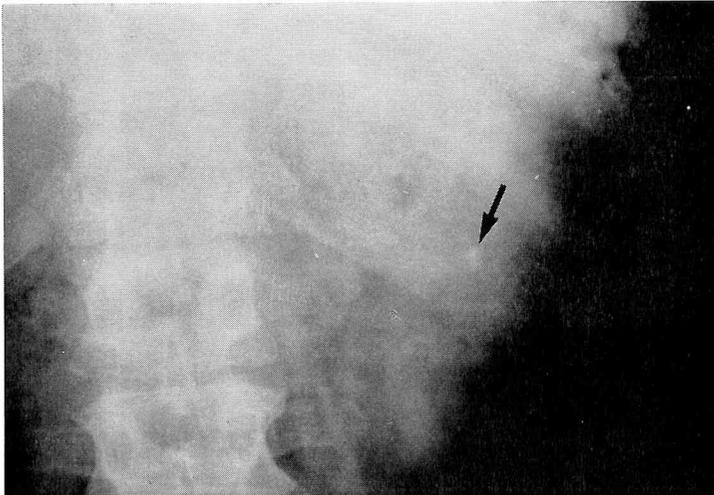


写真2 腹部単純撮影 (矢印; 左腎の石灰沈着)。

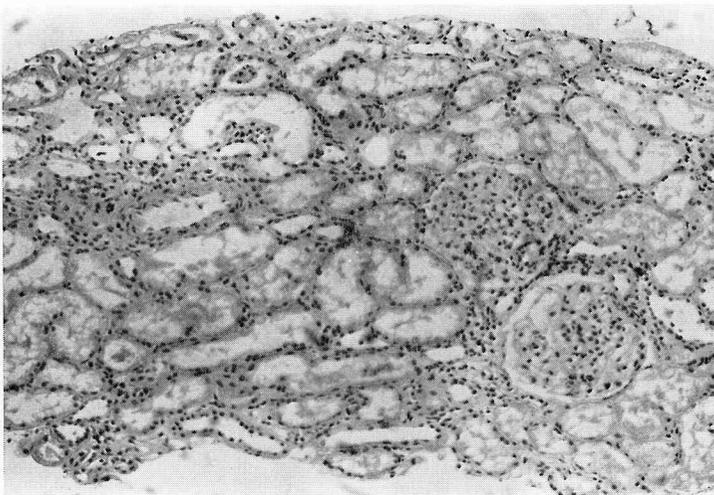


写真3 腎生検像 (HE染色, ×100)。糸球体, 尿細管, 間質とも著変を認めない。

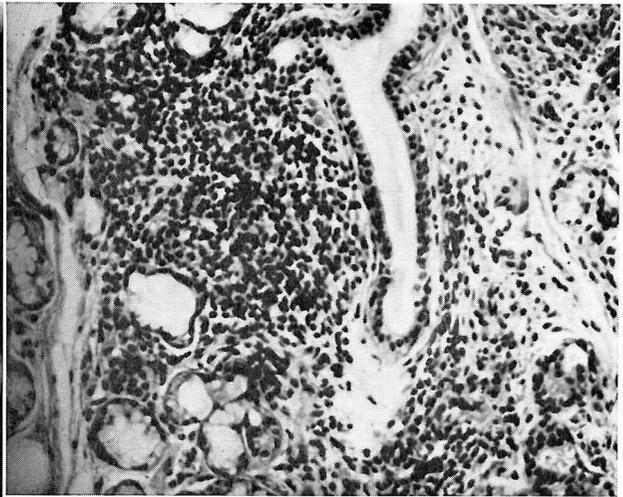
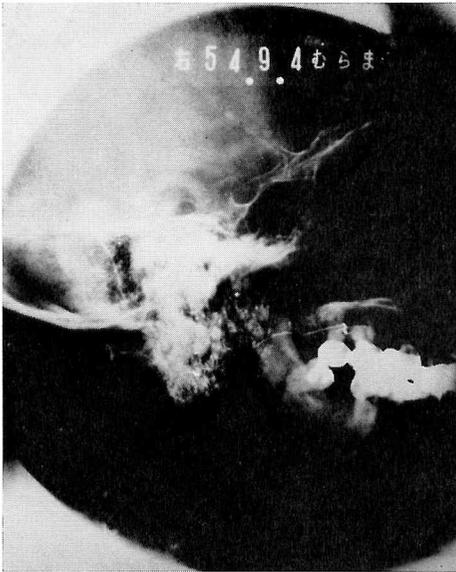


写真4(左) 右唾液腺造影, 腺内にびまん性に直径2mmまでの小点状陰影の散布を認める。

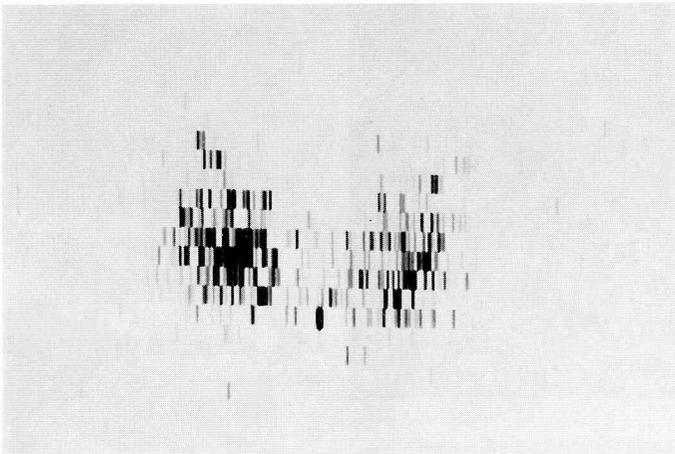


写真5(右) 口唇小唾液腺の生検像 (HE 染色, ×200), 間質に単核球の浸潤を認める。

写真6 第2回目の甲状腺シンチグラム びまん性の¹³¹I とりこみ低下像。



写真7 昭和54年11月に数日間認められた右耳下腺の著明な腫大(耳下腺造影の約2ヵ月後)。

として肝疾患を疑い肝生検を行ったが、組織像には異常は認められなかった。

入院時に口渇と眼球乾燥感を訴えており、軽度両側耳下腺腫脹、眼瞼結膜の充血などが認められたことから、secondary distal RTA の原疾患として Ss が疑われた。Schirmer's test では、右3.5mm、左5.0mmの涙腺分泌機能の低下を認め、rose bengal 染色も陽性であった。耳下腺造影では腺内にびまん性に直径2mmまでの小点状陰影の散布を認め(写真4)、口唇小唾液腺の生検で間質に単核球の浸潤を認めた(写真5)。これらから distal RTA の原疾患として Ss が考えられた。

臨床経過：10月中旬から甲状腺が腫大して両側母指頭大に固く触知するようになり、甲状腺シンチグラムでもびまん性の機能低下像を示した(写真6)。11月初旬から右耳下腺の腫大が顕著となった(写真7)が数日で軽快した。この時も mumps 等のウイルス抗体価の上昇は認められていない。アシドーシスと低K血症は6g/day (1.1mEq/kg/day) の NaHCO₃ と K 剤の投与で補正でき同時に低P血症も改善、甲状腺機能は T₄75μg/day の投与で euthyroid となっている。

家族調査：弟1人、息子1人について現在まで調査したが、いずれも電解質、γ-gt, 尿等に異常は認められなかった。ただし息子で RA (2+)、RAHA 320倍という異常を認め、今後の follow-up を予定している。

III 考 察

RTA は1936年に Butler ら⁸⁾により小児例が報告されたのが初めである。Morris⁹⁾は RTA を proximal type と distal type に分類し、それぞれがまた primary type と secondary type に分けられて、ほぼ現在の RTA の分類として受け入れられている。

Secondary RTA は Ss に伴う成人女性例が多い²⁾。本邦では Ss に伴う Secondary RTA は、われわれの調べた範囲で、本例を含めて現在までに42例(14~73歳、平均39.1歳)あり、うち女性例が39例で男性例は3例だけである。また42例中、橋本病4例、Graves'disease 1例と autoimmune thyroid disease をも伴うものが5例あるが、本例以外はすべて女性例である。したがって本例は、Ss、橋本病と distal RTA の3者合併例で、本邦初の男性例であると思われる。

Secondary distal RTA の原疾患としては Ss が最も多く²⁾¹⁰⁾、ほかに hypergammaglobulinemic purpura¹¹⁾、autoimmune thyroid disease⁶⁾⁷⁾、pulmonary fibrosis¹²⁾、chronic active hepatitis¹³⁾¹⁴⁾、PBC¹⁵⁾等の報告がある。これら secondary distal RTA の病因論は従来さまざまな仮説があるが、ここで本例の考察からそれらのいくつかを検討してみたい。

本例は著明な hypergammaglobulinemia を認め、RA、抗甲状腺自己抗体などが陽性である。Secondary distal RTA では hypergammaglobulinemia と自己抗体を認める例が多く、異常蛋白の尿細管上皮へのとりこみによって尿細管障害がおこるといふ仮説がある¹⁶⁾。蛍光抗体法で尿細管に沈着した異常蛋白を認めた報告もある¹⁷⁾。しかし、hypergammaglobulinemia の程度や持続期間、異常自己抗体の種類などと RTA の発生に明らかな相関はなく⁶⁾¹⁸⁾、現在までのところ hypergammaglobulinemia と RTA の因果関係については仮説の域を出ていない。本例では蛍光抗体法による検索で、異常蛋白の尿細管への沈着は認められなかった。

一方 Shioji ら¹⁹⁾は Ss と distal RTA の合併例4例を報告し、その中で hypergammaglobulinemia を伴わない1例を認め、むしろ組織学的に腎の間質性病変が共通して存在することに注目した。この腎の病変が Ss の涙腺、唾液腺の組織像に類似することから、distal RTA は Ss の部分症状と考えられた。その後 distal RTA で腎の間質性病変を認める報告があいつぎ、現在本邦では Ss に伴う distal RTA を Ss の部分症状とみなす考え方が一般的になっているように思われる。Ss、distal RTA とも圧倒的に女性に多いことや、その年令分布がほぼ一致すること¹⁹⁾もその根拠のひとつである。しかしわれわれの症例では、腎に組織学的に著変は認められなかった。松岡ら²⁰⁾は Ss と distal RTA の合併例で腎に組織学的に著変を認めない症例を報告しているが、この場合彼らは、腎の活動性病変が治癒した後も distal RTA が残っているためではないかと考えている。しかし腎の病変が治癒した後に、どのような機序で distal RTA が残っているかについては、かならずしも十分に説明されていない。例数は少ないが、こうした腎の組織学的著変を認めない症例が存在することは、腎の間質性病変以外にも distal RTA をひきおこす他の原因が存在することを示唆していると思われる。

本例は橋本病をも合併しているが、橋本病に合併する RTA の報告例でも多くは腎の間質性病変を認めている³⁾⁴⁾⁶⁾。Mason と Golding⁷⁾ は両者の合併は偶然によるものとは考えにくいとし、斉藤ら³⁾は Ss, RTA と橋本病の 3 者に共通の病因の存在を推測している。西村ら⁴⁾は今後橋本病について尿の酸性化能を調べることにより、橋本病と RTA の合併例が増す可能性があるとしているが、現在までのところ両者の合併例はきわめて少なく、両者の因果関係について説得力のある説明はみあたらない。

また本例では左腎に石灰化を認めた。従来の報告でも distal RTA に腎の石灰化を認めるものは多く、これは RTA による慢性的アンダーシス状態に対する反応として骨から Ca が動員され、異所性に腎に沈着するものと考えられている。一方 Hamed ら²¹⁾は distal RTA の家族調査を行った結果、先行する高 Ca 尿症が distal RTA と腎の石灰化をひきおこすことを示した。この場合、腎の障害によって後に尿中の Ca 値は正常化する場合がある。われわれの症例では低 P 血症と高 P 尿症を認めることから、distal RTA の原因として Ca 代謝障害の関与の可能性が疑われたが、PTH は正常であり、アンダーシスの補正により低 P 血症も正常化したことから、高 Ca 尿症が原因として関与していることは考えられず、腎石灰化はやはり RTA の結果であると思われた。

また本例では polyclonal hypergammaglobulinemia を認める一方、尿中では λ 型 light chain は痕跡的であり κ 型 light chain があきらかに認められた。正常人尿中でも熱化学的に Bence-Jones 蛋白に類似した Ig fragment が微量認められることはすでに知られており、hypergammaglobulinemia ではその量が多いと言われている²²⁾。こうした尿中 Ig fragment の起源については、血清 Ig の分解産物の尿中排泄という考え方と、新たに作られたものとする考え方とがある²²⁾。

一方 Smithline ら²³⁾は本例と同様に hypergammaglobulinemia を認め、尿中では λ 型 light chain は痕跡的で κ 型 light chain をあきらかに認める数例で、多発性の尿細管障害を認め、light chain nephropathy という概念を提唱している (図 2)。彼らはこうした例の尿中 κ 型 light chain は尿細管障害による 2 次的なものではなく、先行する Ig disorder があり、light chain の過剰産生がおこるためにみられるものと考えた。そしてこのような

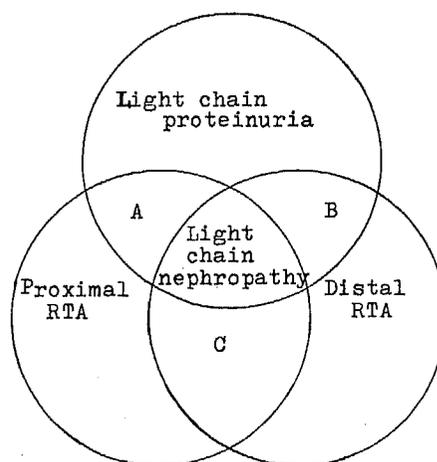


図 2 Smithline の提唱した light chain nephropathy の説明図。本例は図の B に相当すると考えられる。

種の κ 型 light chain が尿管を障害するとしている。Bence-Jones 蛋白が近位尿管を障害する可能性はすでに Preuss ら²⁴⁾が報告しているが、Smithline らの症例では多発性の尿管障害が認められており、ある種の κ 型 light chain が遠位尿管をも障害すると考えられた。ただし、選択的に遠位尿管を障害するもの (図 2 の B に相当する) は概念として提唱されているだけであり、今までにこのような報告はなく²³⁾²⁵⁾、light chain nephropathy の考え方に立てば、われわれの症例が light chain nephropathy による distal RTA の初めての報告となるが、Bence-Jones 蛋白陽性例について今後このような観点からさらに症例を重ねて検討していく必要があると思われる。

以上本例にみられたような腎に組織学的に著変を認めない distal RTA の発現機序について若干の考察を行ったが、結論は得られなかった。しかしながら、腎の間質性病変以外にも RTA をひきおこす要因について、今後もひき続いて検索が行われる必要があると思われた。

IV ま と め

本邦で初めてと思われる、男性の Ss, 橋本病, distal RTA の 3 者合併例を報告し、腎に組織学的著変を認めない distal RTA の発現機序について若干の文献的考察を加えた。

なお本症例は、昭和54年11月、第65回日本内科学会 信越地方会で発表した。

文 献

- 1) 津田醇一, 滝口文彦, 紺野昌俊, 東郷知子: Renal tubular acidosis の 1 例. 小臨, 15: 1256-1262, 1962
- 2) 塩路隆治, 池田英之, 上田 仁: 尿細管性アシドーシス. 綜臨, 28: 1208-1211, 1979
- 3) 斉藤慎太郎, 塩路隆治, 山本壽子, 桜田俊郎, 吉田克己, 海瀬和郎, 海瀬信子: 尿細管性アシドーシスおよび Sjögren 症候群を伴った橋本病の 1 例. 内科, 38: 1073-1076, 1976
- 4) 西村泰治, 井上謙次郎, 白水明代, 岡村 健, 尾前照雄: 橋本病および尿細管性アシドーシスを合併した Sjögren 症候群の 1 例. 内科, 43: 876-880, 1979
- 5) 増田和彦, 高野尚之, 鈴木率雄, 三宅正夫, 沼田幸子, 山野利尚, 入交清博: 姉妹にみられた Sjögren 症候群の 2 症例. 四国医誌, 29: 366, 1973
- 6) Castleman, B. and McNeely, B. U.: Weekly clinicopathological excersise. Case 39-1968. N Engl J Med, 279: 705-713, 1968
- 7) Mason, A. M. S. and Golding, P. L.: Renal tubular acidosis and autoimmune thyroid disease. Lancet, 2: 1104-1107, 1970
- 8) Butler, A. M., Wilson, J. L. and Farber, S.: Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. J Pediatr, 8: 489-499, 1936
- 9) Morris, R. C. Jr.: Renal tubular acidosis. Mecanisms, classification, and implication. N Engl J Med, 281: 1405-1413, 1969
- 10) Talal, N., Zisman, E. and Schur, P. H.: Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunological factors in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum, 11: 774-786, 1968
- 11) Julio, A. M., Rapoport, A., Wilansky, D. L., Rabinovich, S. and Chambarlain, D.: Purpura associated with hypergammaglobulinemia, renal tubular acidosis and osteomalasis. CMA Journal, 116: 53-56, 1977
- 12) Mason, A. M. S., McIlmurray, M. B., Golding, P. L. and Hughes, D. T. D.: Fibrosing alveolitis associated with renal tubular acidosis. Br Med J, 4: 596-599, 1970
- 13) Bridi, G. S., Falcon, P. W., Brackett, N. C., Still, W. J. S. and Sporn, I. N.: Glomerulonephritis and renal tubular acidosis in a case of chronic active hepatitis with hyperimmunoglobulinemia. Am J Med, 52: 267-278, 1972
- 14) Tsantoulas, D. C., McFarlane, I. G., Portmann, B. and Eddleston, A. L. W. F.: Cell-mediated immunity to human tamm-horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. Br Med J, 30: 491-494, 1974
- 15) Leeson, P. M. and Fourman, P.: A disorder of copper metabolism treated with penicillamine in a patient with primary biliary cirrhosis and renal tubular acidosis. Am J Med, 43: 620-635, 1967
- 16) Costanza, D. J. and Smoller, M.: Multiple myeloma with the Fanconi syndrome. Am J Med, 34: 125-133, 1963
- 17) Runeberg, L., Lähdevirta, J., Collan, Y. and Jokinen, E. J.: Renal tubular dysfunction and hypergammaglobulinaemia. Acta Med Scand, 189: 341-348, 1971
- 18) Mason, A. M. S. and Golding, P. L.: Hyperglobulinaemic renal tubular acidosis: a report of nine cases. Br Med J, 3: 143-146, 1970
- 19) Shioji, R., Furuyama, T., Onodera, S., Saito, H., Ito, H. and Sasaki, Y.: Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. Am J Med, 48: 456-463, 1970
- 20) 松岡 博, 田中秋吾, 林 輝美, 中村雄二, 池田寿雄, 西山敬介, 海老原昭夫, 石井當男, 池田隆夫, 武田

忠直, 村尾 覚: 13年の経過観察中に Sjögren 症候群が明らかとなった尿細管性アンドーシスの1例. 日腎会誌, 20: 611-616, 1978

- 21) Hamed, I. A., Czerwinski, A., Coats, B., Kaufman, C. and Altmiller, D. H. : Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. Am J Med, 67 : 385-391, 1979
- 22) Takatsuki, K. and Osserman, E. F. : Demonstration of two types of low molecular weight γ -globulins in normal human urine. J Immunol, 92 : 100-107, 1964
- 23) Smithline, N., Kassirer, J. P. and Cohen, J. J. : Renal tubular dysfunction associated with light-chain proteinuria. N Engl J Med, 294 : 71-74, 1976
- 24) Preuse, H. G., Hammack, W. J. and Murdaugh, H. V. : The effect of Bence Jones protein on the *in vitro* function of rabbit renal cortex. Nephron, 5 : 210-216, 1967
- 25) 畔柳武雄: 高 γ -グロブリン血症. 内科, 38 : 250-255, 1976

(55.12.6 受稿)