

Fanconi 症候群を合併した Sjögren 症候群の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

浦上正弘, 藤本隆, 嶋宏子
金内雅夫, 花谷正和, 土肥和紘

A CASE OF SJÖGREN'S SYNDROME WITH FANCONI'S SYNDROME

MASAHIRO URAKAMI, TAKASHI FUJIMOTO, HIROKO SHIMA,
MASAO KANAUCHI, MASAKAZU HANATANI and KAZUHIRO DOHI

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 21, 1994

Abstract: A 73-year-old female with Sjögren's syndrome, Fanconi's syndrome, distal and proximal tubular acidosis is reported.

She was admitted to The Orthopedic Department of our hospital for arthralgia and was diagnosed as having osteomalacia. She was later transferred to our department for the investigation of proteinuria associated with elevation of serum ALP, TTT and ZTT. Laboratory tests at that time revealed alkaluria, isosthenuria, hypokalemia, hyperchloremia and metabolic acidosis. Renal tubular acidosis, with both distal and proximal tubular dysfunction, was found in this case. In view of glucosuria without hyperglycemia, hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and aminoaciduria, the diagnosis of Fanconi's syndrome was made. The diagnosis of Sjögren's syndrome was confirmed on the basis of a positive Schirmer's test, marked corneal staining from rose bengal dye, sialograph showing the destructive stage and marked infiltration by lymphocytes of the salivary gland. The renal biopsy showed a diffuse interstitial mononuclear cell infiltration, an interstitial fibrosis and tubulitis.

From this case, it is concluded that the renal manifestation of Sjögren's syndrome can be associated with variable renal interstitial abnormalities.

Index Terms

Fanconi's syndrome, renal tubular acidosis, Sjögren's syndrome

はじめに

Sjögren 症候群(Sjs)は、涙腺・唾液腺などの外分泌機能低下を特徴とする原因不明の炎症性疾患であり、自己免疫学的機序を介して発症するリウマチ性疾患として分類されている。Sjs は、臨床的に乾燥性角膜炎と口腔乾燥を主訴とするが、多臓器病変に由来する多彩な症状を合併することがあるので、現在では全身性疾患として確立されつつある。その中で腎病変としては、尿濃縮障害や尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis; RTA)

などの腎間質障害の合併が報告されているが、広範な尿細管機能障害による腎性糖尿・汎アミノ酸尿・低リン血症・RTA・骨軟化症を主徴とする Fanconi 症候群の合併例は少ない。

今回著者らは、RTA と Fanconi 症候群を合併した Sjs の 1 例を経験し、Sjs と尿細管機能障害の関連を考察するうえできわめて興味深いと考えられたので報告する。

症 例

患 者：73 歳，女性。

主 訴：膝・股関節痛。

既往歴：50 歳，子宮筋腫摘出術。72 歳，胆石症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：昭和 60 年 6 月頃から両側の膝・股関節痛を自覚しており，昭和 61 年 4 月に奈良県立医科大学附属病院整形外科で骨軟化症と診断されている。同時に蛋白尿と Al-P・膠質反応の高値が認められたため，精査を目的として昭和 61 年 5 月 12 日に第 1 内科に紹介され，入院した。なお，10 年前から齲歯が増加しており，3 年前から眼球結膜の充血が繰り返し出現していた。レイノー症状および朝のこわばりは自覚していない。

入院時現症：身長 149 cm，体重 41 kg，体温 35.9℃。血圧 122/60 mmHg，脈拍 80/分，整。皮疹はない。眼球結膜に黄染はないが，充血が認められる。口腔は，粘膜が乾燥しており，多数の齲歯が認められる。表在リンパ節を触知しない。胸部は，打聴診に異常はない。腹部は，平坦・軟で，肝・胆・脾を触知しない。膝関節に腫脹は認められず，下腿の浮腫もない。膝・股関節痛による歩行制限が認められるが，神経学的異常所見はない。

入院時検査成績：尿検では，アルカリ尿が認められ，さらに尿蛋白と尿糖が陽性であった。血液生化学的検査では，Al-P，アマラーゼ，BUN，クレアチニンが高値，さらに K は低値，Cl は高値，Ca は低値，P は低値を示した。血沈は促進していた。

免疫血清学的検査では，免疫グロブリンは IgG と IgA が高値，血清補体価は C3 が低値を示した。RA，RAHA，抗核抗体は陽性であり，抗核抗体の染色様式が diffuse pattern であった。また抗 SS-A 抗体，抗平滑筋抗体が陽性であった。細胞性免疫では，ツベルクリン反応は陰性，PHA 反応・Con A 反応は低下，CD4/CD8 は高値を示した。

腎機能では，Ccr と PSP は低下していた。尿中 β_2 -MG も 27 mg/日の著高を示した。

動脈血液ガス分析所見は代謝性アシドーシス(pH 7.29，重炭酸濃度 15.7 mEq/L)を呈していたが，anion gap は正常範囲の 11.3 mEq/L であった。つまり，本例は，遠位尿細管性高クロール性代謝性アシドーシスを合併していることが示唆された(Table 1)。

胸部 X 線像：特に異常所見は認められなかった。

全身骨 X 線像：偽骨折の所見を欠くが，頭蓋骨・椎骨・寛骨など全身の骨で，骨軟化症を示唆する透過性の亢進が認められた。

^{99m}Tc ピロリン酸による骨シンチグラムと Ga シンチグラム：アイソトープの取り込みが全身の関節で増加しており，多関節炎の存在が示唆された。

尿細管機能検査：尿濃縮能は，最大尿浸透圧が 417 mOsm/kg \cdot H₂O であり，著明に低下していた。また尿の最低 pH が 6.80 の高値，総酸排泄量が 20 mEq/日の減少を示しており，本例は遠位尿細管性アシドーシスを合併しているものと判断された。

さらに重曹負荷試験¹⁾では，重炭酸排泄量が 9.5% の高値，重炭酸再吸収極量が 0.20 mEq/dl \cdot GFR の高度低値を示しており，近位尿細管性アシドーシスの合併も判明した。

75 g 経口糖負荷試験では，耐糖能異常が認められないので，本例の糖尿は腎性と診断された。尿中アミノ酸の分析では，バリンが 854 μ mol/日，フェニルアラニンが 480 μ mol/日，リジンが 2,548 μ mol/日，アルギニンが 453 μ mol/日の高値を示しており，汎アミノ酸尿の存在が確認された。リン酸再吸収率(% TRP)は 27% に低下しており，低リン血症はリン酸再吸収障害に起因するものと考えられた(Table 2)。つまり本例では，骨軟化症・RTA・腎性糖尿・汎アミノ酸尿・低リン血症の存在から，Fanconi 症候群の合併も判明した。

腎生検所見：昭和 61 年 6 月 10 日に腎生検を施行した。いずれの糸球体も，腫大や分葉化を示さなかった。約半数の糸球体は硝子化しており，残る糸球体には明らかなメザンギウム増生は認められなかった。間質は広範な単核球浸潤と線維増生に加えてカルシウム沈着も認められ，慢性間質性腎炎に一致する像を呈した。また，尿細管内腔は，硝子円柱を含むものが多数みられた。血管は障害されていなかった(Fig. 1)。蛍光抗体法では，免疫グロブリン・補体の沈着は糸球体と尿細管にも認められなかった。

乾燥症候群に対する検索：本例が眼乾燥症状と口腔乾燥症状を示すことから，乾燥症候群について検討した。シャーマー試験は両眼が 5 mm/5 分以内，ローズベンガル試験は両眼で 2 度，蛍光色素試験も両眼で陽性であった。ガムテストは 2.2 ml の唾液排泄低下を示し，唾液腺シンチグラムでは唾液腺は描出されなかった。唾液腺造影所見では，唾液腺の高度の破壊を示す Rubin & Holt 分類^{2,3)}の stage IV (destructive pattern) に一致するものであった(Fig. 2)。顎下腺生検所見は，導管周囲と腺房にリンパ球を主体とする単核球の浸潤が著明であり，石川分類⁴⁾の G3 に該当した。

以上の成績から，本例は，厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班の診断基準⁵⁾を満足する確実例と診断された。

臨床経過：アシドーシスの是正を目的に重曹 3 g/日の経口投与を開始し，以後，漸増して 9 月には 12 g/日

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Na	139 mEq/l
pH	8	K	3.3 mEq/l
protein	0.8 g/day	Cl	112 mEq/l
glucose	3.6 g/day	Ca	8.4 mg/dl
occult blood	(-)	P	1.7 mg/dl
keton	(-)	Mg	2.3 mg/dl
Ca	190 mg/day	Fe	75 μ g/dl
β_2 -MG	27 mg/day	TIBC	206 μ g/dl
Sediments		Cu	102 μ g/dl
RBC	0-0 /HPF	ceruloplasmin	39.5 mg/dl
WBC	4-8 /HPF	Endocrinology	
epithelium	0-1 /HPF	PRA	26.3 ng/ml/hr
cast	0-0 /HPF	PAC	79.5 pg/ml
Feçes		T ₃	80.8 ng/ml
occult blood	(-)	T ₄	4.8 μ g/dl
parasite eggs	(-)	TSH	10.1 μ U/ml
ESR	60 mm/hr	calcitonin	45 pg/ml
Peripheral blood		C-PTH	<0.6 mg/dl
RBC	$282 \times 10^4 / \mu$ l	N-PTH	<0.03 ng/ml
Hb	9.4 g/dl	25-OH-D ₃	3 ng/ml
Ht	30 %	1,25-(OH) ₂ -D ₃	8 pg/ml
WBC	$3,100 / \mu$ l	gastrin	618.3 pg/ml
Band	2 %	Immunology	
Seg	73 %	CRP	(-)
Eos	0 %	ASLO	(-)
Bas	1 %	RA	(+)
Lymph	21 %	RAHA	160×
Mon	3 %	anti-HA Ab	(+)
Plts	$12.1 \times 10^4 / \mu$ l	anti-HB Ag	(-)
Arterial blood gas		anti-HB Ab	(-)
pH	7.29	microsome test	(-)
Pco ₂	34.2 mmHg	thyroid test	(-)
Po ₂	115.8 mmHg	LE test	(-)
HCO ₃ ⁻	15.7 mEq/l	DNA test	(±)
BE	-9.7 mEq/l	C3	80 mg/dl
SO ₂	96.8 %	C4	16 mg/dl
Bone marrow picture		CH50	41 CH50/ml
nucleated cell	$3.75 \times 10^4 / \text{mm}^3$	immune complex	<1.5 μ g/ml
M/E ratio	2.67	IgG	2.578 mg/dl
plasma cell	0.4 %	IgA	711 mg/dl
pathologic cell	(-)	IgM	162 mg/dl
Blood chemistry		IgE	44.4 U/dl
T. bil.	0.4 mg/dl	ANA	128× (diffuse)
ALP	19.8 KAU	anti-SS-A Ab	64×
GOT	17 IU/l	anti-SS-B Ab	(-)
GPT	7 IU/l	anti-smooth muscle Ab	80×
LDH	215 IU/l	anti-mitochondrial Ab	(-)
ChE	0.45 Δ pH	anti-DNA Ab	(-)
γ -GTP	21 U/l	anti-ENA Ab	(-)
LAP	37 U/l	anti-RNP Ab	(-)
amylase	401 U/l	anti-Sm Ab	(-)
		Cellular immunology	
		blastoid formation	
		PHA	34,094 cpm

T-Chol.	103 mg/dl	Con A	19,893 cpm
CK	34 IU/l	IgG•FcR ⁺ T cell	8 %
aldolase	2.9 IU/l	CD4/CD8	2.96
T-protein	7.7 g/dl	Renal function	
Albumin	50.3 %	Ccr	47 ml/min
α_1 -gl.	2.4 %	PSP	9 % (15min)
α_2 -gl.	6.7 %		24 % (120min)
β -gl.	7.2 %	Fishberg's conc. test	
γ -gl.	33.4 %		417 mOsm/kg•H ₂ O
BUN	26 mg/dl		
creatinine	1.0 mg/dl		

Table 2. Renal tubular functions

1. Renal glucosuria (75gOGTT)

item	before	30	60	90	120	180 min
blood sugar (mg/dl)	99	156	132	87	72	58
urine sugar (mg/dl)	430	510	1,550	1,470	810	410
IRI (μ U/ml)	10.0	42.0	96.7	56.8	23.2	8.8

2. Aminoaciduria

valine	phenylalanine	lysine	arginine	
845	480	2,548	453	(μ mol/day)

3. Hypophosphatemia and hyperphosphaturia

%TRP 27 %

4. Distal RTA

minimal urinary pH 6.8
Net acid 20 mEq/day

5. Proximal RTA

(bicarbonate infusion test)

TmHCO₃⁻ 0.20 mEq/dl•H₂O
FEHCO₃⁻ 9.5 %

で増量した。その時点の動脈血液ガス分析所見が pH 7.41, HCO₃⁻ 22.9 mEq/l, BE -1.2 mEq/l であり、アシドシスは改善されていた。また、人工涙液・点眼液の使用およびカリウム製剤の経口投与により、口内・眼乾燥症状の軽減と低カリウム血症の改善が得られた。膝・股関節痛も軽減したので昭和 61 年 10 月 24 日に退院し、現在も当科に通院中である。

考 察

1. Sjs における RTA

Sjs は、乾燥性角結膜炎と口内乾燥症を 2 大主徴とする慢性炎症性疾患であり、自己免疫疾患の 1 つと考えられている。しかも他の膠原病を合併する症例と合併しない単独(sicca alone)症例とがある。本例は、免疫学的検査などから sicca alone 症例と診断される。

Sjs は甲状腺・腎・肝病変の合併頻度が高い疾患とされており、これらの臓器病変について病理所見を検討した多数例の報告もみられる⁹⁾。それらの報告から、腎病変合併の有無は、Sjs 患者の予後に最も重要と考えられる。

教室の藤本⁹⁾は、sicca alone 症例 110 例の腎病変について検討しており、病理学的に症例の 55 % に間質性腎炎が認められたとしている。また、腎機能検査から、尿濃縮障害は症例の 54 % の高頻度に、顕性遠位 RTA は 10 %、潜在性遠位 RTA は 25 % に認められたという。本例は、顕性の遠位 RTA に加えて近位 RTA、さらに病理学的に高度の間質性腎炎を呈した。つまり、尿細管機能は、腎間質性病変の進展とともに高度かつ広範囲に障害されると推測される。

2. Sjs における RTA 発症の機序

(1)液性免疫異常



Fig. 1. Light micrograph of the kidney. There are extensive mononuclear cell infiltration and fibrosis in the interstitium. (H. E. stain $\times 200$)



Fig. 2. Sialograph. The parotid gland architecture is bizarre and compatible with the destructive stage of Sjögren's syndrome.

SjsにおけるRTAの発生機序には、従来から免疫異常が関与しているものと考えられてきた。Jordanら⁹⁾は、SjsでRTAの母親から生れた新生児も生後まもなくRTAを発症したことから、母と子の両者に尿細管細胞と反応するIgG抗体と抗Tamm-Horsfall蛋白抗体が

存在したことから、RTAの発生機序に液性抗体の関与が示唆されると報告している。

Pasternack & Linder⁹⁾、およびTalal¹⁰⁾は、尿細管周囲の免疫グロブリンや補体の沈着から、尿細管機能障害の機序に尿細管と反応する自己抗体の存在を推測してい

る。McFarlane¹¹⁾は、遠位 RTA を高頻度に合併する原発性胆汁性肝硬変症(PBC)では、胆管由来の抗原が唾液腺・甲状腺・尿細管および脾と交差反応を示すことを明らかにしている。

Epstein¹²⁾は、PBC に合併する唾液腺・涙腺・脾臓の腺房・腺管の病変が肝内胆管の病変と組織学的に類似していることから、唾液腺と胆管の上皮細胞組織適合抗原の抗原性が変化したものと推論して PBC を dry gland syndrome と呼称した。

(2)細胞性免疫異常

教室の大楠¹³⁾は、sicca alone 患者 52 例について flow cytometry による末梢リンパ球サブセットの 1 カラーおよび 2 カラー分析から、Sjs 患者には広範囲の T 細胞機能障害が存在すると報告した。また、教室の高井¹⁴⁾は、sicca alone 患者 24 例について concanavalin A 誘導 T 細胞機能および T ϕ 細胞の autologous mixed lymphocyte reaction を検討し、Sjs が全身性エリテマトーデスに類似した細胞性免疫状態にあると述べている。

Miyasaka¹⁵⁾も、末梢リンパ球インターロイキン-2 産生能の低下を明らかにしており、間質細胞浸潤にはサイトカイン産生異常が関与しているものと考えている。

本例の間質性腎炎の発症機序については、蛍光抗体法で尿管管に免疫グロブリンおよび補体の沈着は認められなかったが、抗核抗体・抗 SS-A 抗体・抗平滑筋抗体が陽性であるので液性抗体の関与が推測される。さらに PHA 反応と Con A 反応が低下、CD4/CD8 が高値であるので、T 細胞機能異常の関与も推測される。

3. Sjs と Fanconi 症候群

Fanconi 症候群は、広範な尿管管機能障害を呈する疾患群であり、成人例では骨軟化症を伴う。本症候群は 1) 原発性のもの、2) 遺伝性疾患に合併するもの、3) 薬物によるもの、4) その他の腎疾患に合併するものの 4 型が知られている。

Sjs が Fanconi 症候群を合併することは以前から報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾が、その例数はきわめて少ない。Walker¹⁶⁾は、遠位および近位 RTA と Fanconi 症候群を合併した Sjs の 1 例を報告している。同症例は 28 歳の女性であり、高 γ -グロブリン血症と抗 DNA 抗体陽性に加えて、 γ -グロブリンと light chain の κ および λ の沈着が尿管管上皮に認められた。Kamm & Fischer¹⁷⁾も、近位 RTA に Fanconi 症候群を合併した 60 歳の女性の Sjs 疑診例を報告しているが、遠位 RTA が存在しなかったという。

本例は関節症状で発症したのであるが、蛋白尿、アシドーシスなどの原因検索から、近位および遠位 RTA に

加えて骨軟化症・腎生糖尿・汎アミノ酸尿・高リン酸塩尿の存在から Fanconi 症候群の合併が判明し、広範な尿管管機能障害の存在が明らかになった。本例のように近位・遠位 RTA および Fanconi 症候群を合併し、液性および細胞性免疫異常を有する sicca alone 例の報告はきわめて稀である。しかも本例は、腎組織所見が高度の間質性腎炎を呈しており、自己免疫疾患における尿管管機能異常の発症機序を推測するうえで示唆に富む症例といえよう。

ま と め

Fanconi 症候群を合併した Sjögren 症候群の 1 例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第 17 回日本腎臓学会西部部会(1987 年 5 月、宇部市)において発表した。

文 献

- 1) Edelman, C. M., Soriano, J. K., Boichis, H., Gruskin, A. B. and Acosta, M. I.: Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *J. Clin. Invest.* **46**: 1309, 1967.
- 2) Rubin, P. and Holt, J. F.: Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am. J. Roentgenol.* **77**: 575, 1957.
- 3) 谷本潔昭: 膠原病の耳下腺造影. 厚生省特定疾患・シェーグレン病調査研究班, 昭和 51 年度調査研究業績. p106, 1977.
- 4) 石川梧朗, 小森 昭, 武田泰範: Sjögren 症候群における口唇腺生検の診断的価値. *日科誌.* **28**: 1, 1979.
- 5) シェーグレン病診断基準: 厚生省特定疾患・シェーグレン病調査研究班. 昭和 52 年度調査研究業績 p 6, 1978.
- 6) 藤本 隆: シェーグレン症候群の腎間質病変について. *奈医誌.* **39**: 472, 1988.
- 7) 梅村泰義, 土肥和紘, 藤本 隆, 石川兵衛, 辻井正, 松永 喬, 西信元嗣, 杉岡五郎, 中沼安二: シェーグレン症候群における肝病変. *奈医誌.* **40**: 455, 1989.
- 8) Jordan, S. C., Sakai, R., Tabk, M. A., Ettenger, R. B., Cohen, A. H. and Fine, R. N.: Induction of neonatal renal tubular dysfunction by transplacentally acquired IgG from a mother with Sjögren's syndrome. *J. Pediatr.* **107**: 566, 1985.
- 9) Pasternack, A. and Linder, E.: Renal tubular

- acidosis. An immunological study on four patients. *Clin. Exp. Immunol.* **7**: 115, 1970.
- 10) **Talal, N.** : Sjögren's syndrome. Lymphoproliferation and renal tubular acidosis. *Ann. Intern. Med.* **74**: 633, 1971.
- 11) **McFarlane, I. G., Wojcicka, B. M., Tsantoulas, D. C., Funk, C., Portmann, B., Eddleston, A. L. W. F. and Williams, R.** : Cellular immune responses to salivary antigens in autoimmune liver disease with sicca syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **25**: 389, 1976.
- 12) **Epstein, O., Thomas, H. C. and Sherlock, S.** : Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. *Lancet* **1**: 1166, 1980.
- 13) 大楠皓亮 : 原発性シェーグレン症候群における末梢血リンパ球サブセット. *奈医誌.* **42**: 363, 1991.
- 14) 高井正秀, 土肥和紘, 藤井謙裕, 山田宏治, 金内雅夫, 花谷正和, 野中秀郎, 石川兵衛 : 自己免疫疾患におけるT細胞機能. concavalin A 誘導抑制T細胞機能と autologous mixed lymphocyte reaction. *日免誌.* **7**: 60, 1984.
- 15) **Miyasaka, N., Murata, N., Yamaoka, K., Sato, K., Yamada, T., Nishido, T. and Okuda, M.** : Interleukin-2 defect in the peripheral blood and the lung in patients with Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **65**: 497, 1986.
- 16) **Walker, B. R., Alexander, F. and Tannenbaum, P. J.** : Fanconi syndrome with renal tubular acidosis and light chain proteinuria. *Nephron* **8**: 103, 1971.
- 17) **Kamm, D. E. and Fischer, M. S.** : Proximal renal tubular acidosis and the Fanconi syndrome in a patient with hypergammaglobulinemia. *Nephron* **9**: 208, 1972.