尿細管性アシドーシスを伴う primary シェーグレン症候群

—母娘例の症例報告と HLA-DRW9 との相関について—

今 野 孝 彦・中 村 透

Jpn. J. Clin. Immun., 9(6) : 433~440, 1986.

Primary Sjögren's syndrome with renal tubular acidosis

—Case report of familial occurrence and evidence for an association of primary Sjögren's syndrome in the presence of renal tubular acidosis with HLA-DRW9—

Takahiko Konno and Tohru Nakabayashi

*Division of Internal Medicine, Shinoro Hospital, Sapporo
Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine*

【Summary】

The comparative studies of patients with primary Sjögren's syndrome between in the presence of renal tubular acidosis and in the absence of renal tubular acidosis were performed.

Nine out of 30 patients with primary Sjögren's syndrome had renal tubular acidosis.

HLA-DRW9 was significantly increased in frequency in the patients with primary Sjögren's syndrome with renal tubular acidosis (6/9=66.7%), as compared to 26.2% (115/439) among control Japanese and 14.3% (3/21) among patients with primary Sjögren's syndrome without renal tubular acidosis.

The possibility that primary Sjögren's syndrome with renal tubular acidosis is genetically different from the patients with primary Sjögren's syndrome without renal tubular acidosis is discussed.

Key words : Primary Sjögren's syndrome,
renal tubular acidosis,
HLA-DRW9,
genetic factors

【概 要】

文献上第4例目と考えられる家族内発症の尿細管性アシドーシス(RTA)を伴うシェーグレン症候群(SjS)を報告し、RTAを伴うSjSの遺伝的背景を検討した。自験RTA12例のうち9例にSjSが存在し、家族調査の行われた

8例中4例に家族内発症がみられ、いずれも SjS を基礎疾患としていた。また30例の primary SjS のうち9例に RTA が発見された。HLA の検索では、HLA-DRW9 のみが RTA を伴う SjS で有意の上昇を認めた。すなわち RTA を伴う SjS 9例中6例 (66.7%) に HLA-DRW9 が存在し、正常人コントロール (26.2%) および RTA を伴わない SjS (14.3%) と比較しておのおの $\chi^2=7.3$ ($p<0.01$) および $\chi^2=5.9$ ($p<0.02$ Yates の補正) で統計上有意の上昇を認めた。

RTA を伴う SjS が別個の独立した疾患群である可能性と、家族内発症 RTA の基礎疾患に SjS が深く関与している可能性を指摘した。

I. はじめに

尿細管性アシドーシス (以下 RTA) は尿細管における重炭酸イオンの再吸収あるいは、滴定酸、アンモニアイオンの排泄障害の結果アシドーシスをきたす疾患でその原因も多岐にわたっている。興味あることは、RTA には、家族内発症が高頻度に見られ、また何らかの免疫異常がみられることである。著者らは、家族内発症 RTA の基礎疾患にシェーグレン症候群 (以下 SjS) が関与している可能性を指摘してきた¹⁾。今回文献上第4例目²⁻³⁾と考えられる RTA を伴う SjS の家族内発症例を経験したので症例の概要を報告する。また著者らの経験した primary SjS の HLA を RTA の有無で比較検討した結果、RTA を伴う SjS に HLA-DRW9 の有意の上昇を認めたのでその詳細について述べ、家族内発症 RTA と SjS との関係についても言及する。

II. 症 例

1. 症例 1 53歳女性、主婦

主 訴：右下腿の浮腫、関節痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：次女、ネフローゼ症候群、三女、症例2。

現病歴：数年前よりレイノー現象出現するも放置していた。昭和56年4月右下腿の浮腫に気づき某医受診するも異常なしとされ放置、右下腿の浮腫はやや軽減したが、両膝関節の可動時の疼痛出現したため11月11日北見赤十字病院に入院となった。

入院時現症：身長148cm、体重58.2kg。血圧112/70mmHg、脈拍78分、整。体温36.8°C。結膜に貧血あり、黄疸はなし。耳下腺腫大なし。表在リンパ腺腫大なし。心肺、腹部に異常を認めず。右下腿に軽度浮腫あり。右足背の皮膚に紫斑あり。神経学的異常なし。

入院時検査成績(表1)：小色素性貧血を認め、また赤沈の軽度亢進と ZTT の上昇を認めた。小色素性貧血は婦人科的検査で子宮筋腫によるものと判明した。

症例2, 28歳, 女性, 教師(症例1の三女)

主 訴：体重減少。

表 1 症例1の入院時一般検査成績

Blood		Biochemical Examination			
WBC	4,500/mm ³	GOT	26U	Na	137mEq/l
RBC	375×10 ⁴ /mm ³	GPT	12U	K	3.6mEq/l
Hb	7.3g/dl	ALP	5.8U	Cl	107mEq/l
Ht	24.7%	T.bil	0.2mg/dl	Ca	8.1mg/dl
Platelet	27.7×10 ⁴ /mm ³	ZTT	16.3U	P	3.2mg/dl
Urine		T.cho	119mg/dl	Fe	28μg/dl
Protein	(-)	LDH	355U	UIBC	407μg/dl
Sugar	(-)	γ-GTP	21U	HBsAg	(-)
Urobilinogen	(-)	ch-E	0.54pH	STS	(-)
Sediments	W.N.L.	BUN	11.3mg/dl	CEA	1.6ng/ml
Feces Occult blood	(-)	Creatinine	0.9mg/dl	AFP	5.8ng/ml
ESR	1° 32mm	UA	2.8mg/dl		
CRP	0mm	T ₃	126ng/ml		
Renal Function		T ₄	8.1μg/dl		
Fishberg max	887mOsm/kg	Triosorb	32.1%		
		Chest x-p	: n.p.		
		ECG	: n.p.		

表 2 症例 2 の入院時一般検査成績

Blood			Biochemical Examination		
WBC	4,300/mm ³		GOT	26 U	Na 143 mEq/l
RBC	349×10 ⁴ /mm ³		GPT	27 U	K 4.3 mEq/l
Hb	12.2 g/dl		ALP	4.9 U	Cl 106 mEq/l
Ht	36.3 %		T.bil	0.2 mg/dl	Ca 8.5 mg/dl
platelet	24.2×10 ⁴ /mm ³		ZTT	2.6 U	P 3.6 mg/dl
Urine			T.cho	193 mg/dl	Fe 84 µg/dl
Protein	(±)		LDH	344 U	FBS 69 mg/dl
Sugar	(-)		γ-GTP	10 U	Amylase 166 somogyi U/dl
Urobilinogen	(±)		ch-E	0.72 Δ pH	HBsAg (-)
Sediments	W.N.L.		BUN	9.5 mg/dl	STS (-)
Feces Occult blood	(-)		Creatinine	0.8 mg/dl	CEA 1.4 ng/ml
ESR 1°	59 mm		UA	3.5 mg/dl	AFP 2.5 ng/ml
CRP	0 mm		T _s	97 ng/ml	Gas Analysis
Renal Function			T _i	11.3 µg/dl	pH 7.411
24hr Ccr	94.9 l/day		Triosorb	23.1 %	pCO ₂ 44.9 mmHg
Fishberg max	884 mOsm/kg		Chest x-p	: n.p.	pO ₂ 90.0 mmHg
			Skull x-p	: n.p.	BE 4.0 mEq/l
			Brain CT scan	: n.p.	HCO ₃ ⁺ 28.8 mEq/l
			ECG	: n.p.	

表 3 症例 1 および症例 2 の免疫学的検査成績

	Patient 1 (S.F.)	Patient 2 (M.F.)
TP	8.4 g/dl	6.0 g/dl
Alb	46.1 %	68.5 %
α ₁	4.9 %	2.7 %
α ₂	9.8 %	10.9 %
β	9.5 %	6.8 %
γ	29.4 %	11.2 %
IgG	2,820 mg/dl	1,070 mg/dl
A	320 mg/dl	67 mg/dl
M	76 mg/dl	53 mg/dl
CH ₅₀	54 U/ml	34.4 U/ml
ANF	1,280 × Speckled	40 × Speckled
LE cell	(-)	(-)
Anti-DNA	3 U/ml	1.2 U/ml
Anti-RNP	16 ×	(-)
Anti-Sm	(-)	(-)
Anti-SS-A Ab	(-)	(-)
Anti-SS-B Ab	(-)	(-)
RA test	(#)	(-)
Anti-thyroglobulin Ab	<10 ² ×	<10 ² ×
Anti-microsome Ab	<10 ² ×	<10 ² ×
CIC	1.3 mg AHGEq/l	<1.0 mg AHGEq/l
HLA	Aw31, Bw51, Bw56, Cw4 DR4	Aw24, B22, B40, Cw4 DRw9

既往歴：16歳，十二指腸潰瘍，17歳，反張膝。

現病歴：昭和54年無月経出現，某大学病院でホルモン剤投与を受け生理は順調となる。昭和57年体重減少，不眠を呈し，某大学病院に入院，神経性食欲不振症の診断を受ける。昭和57年12月より婦人科にて第Ⅱ度無月経として昭和59年9月までホルモン剤の投与を受けるも体重減少激しく原因検索のため，昭和60年1月6日北見赤十字病院に入院となった。

入院時現症：身長157.5cm，体重35kg，血圧106/72mmHg，脈拍78/分，整。体温36.9°C。結膜に貧血，黄疸なし。両側耳下腺腫大あり。表在リンパ腺の腫大なし。心肺および腹部に異常を認めず。下腿に浮腫なく，神経学的にも異常を認めなかった。

入院時検査成績(表2)：一般検査では，赤沈の亢進以外特記すべき所見を認めなかったが，内分泌検査でGHおよびACTHが刺激テストに反応せず，部分的下垂体機能低下症と診断された。

3. 免疫学的検査所見(表3)

免疫学的検査成績では，症例1および2ともに抗核抗体が speckled 型で陽性，症例1ではポリクローナルの高 γ -globulin血症およびRA testが陽性であった。SS-A，SS-B，Smに対する抗体は両者とも陰性であった。

4. シェーグレン症候群の検査成績(表4)

シェーグレン症候群に関する眼科的所見，Sialography等の成績を表4に示した症例1および2ともにShirmer testの低下と，Rose-bengalが強陽性であった。耳下腺のシンチグラフィーは両者ともに排泄の遅延がみられたが，Sialographyでは症例1はdestructiveで，症例2は内分泌異常に伴う唾腺症の所見であるtree-in-bloomのパターンを示した(読影は，北大歯学部福田博教授による)。

5. 塩化アンモニウム負荷試験の成績(図1)

図1に示すように症例1および症例2ともに，塩化ア

表4 症例1および症例2のシェーグレン症候群に関する検査成績

	Patient 1 (S.F.)	Patient 2 (M.F.)
Shirmer's test	r's 8mm, l's 9mm	r's 1mm, l's 1mm
Rose bengal	(+)	(+)
Sialography	Destructive	tree-in-bloom
Scintigraphy of parotid	Abnormal	Abnormal

図1 症例1および症例2の塩化アンモニウム負荷試験の成績(8時間法)

ンモニウム負荷後尿pHは5.4以下とならず，また尿中へのアンモニアイオンおよび滴定酸の排泄が正常人と比較して極端に低下しており，両症例ともに尿酸性化能障害が存在することが判明した。

以上の成績から症例1および症例2ともにRTAを伴うSjSと診断された。また基礎疾患に膠原病の合併が否定されたのでprimary SjSと考えられた。

III. 自験RTAの臨床的特徴(表5)

本報告例を含め，現在まで著者らが経験したRTA 12例の臨床像を調査し，その基礎疾患を検討した。

家族調査が行われた8例中4例に家族内発症がみられ，いずれもprimary SjSを基礎疾患としていた。

また12例中10例にSjSが存在し，9例がprimary SjSであった。

IV. primary SjSのHLA-RTAの有無での比較—

primary SjS 30例に塩化アンモニウム負荷試験を行

表 5 自験 RTA の臨床的特徴

症例	性別	年齢	高ガンマグロブリン血症	基礎疾患	合併症	家族歴
1	女	25	(+)	SjS	髄膜炎	母 (RTA と SjS)
2	女	52	(+)	SjS	橋本病	娘 (RTA と SjS)
3	女	56	(+)	SjS	P・B・C	不 明
4	女	26	(-)	SjS	な し	な し
5	女	35	(-)	慢性腎盂腎炎	な し	不 明
6	女	63	(-)	(-)	高血圧低カリウム性筋症	な し
7	女	42	(+)	SjS	P・B・C	不 明
8	女	27	(+)	SjS	P・B・C	な し
9	男	19	(-)	SjS	成人スチル病	な し
10	女	42	(+)	SjS	な し	不 明
11*	女	28	(-)	SjS	部分的下垂体機能低下症	母 (RTA と SjS)
12*	女	53	(+)	SjS	な し	娘 (RTA と SjS)

P.B.C：原発性胆汁性肝硬変症

11*：症例 2 12*：症例 1

い、尿中 pH、アンモニアイオンおよび滴定酸の測定を行った。同時に全例の HLA 抗原を調査した。

結果を表 6 に示した。primary SjS 30 例中 9 例 (30.0%) に RTA が存在していた。HLA を RTA の合併の有無で分け比較検討した結果、HLA-A, B および C locus では RTA を伴う SjS で有意の上昇を示した抗原系は見出されなかったが、HLA-DR locus で HLA-DRW9 のみが有意の上昇を示した。すなわち、RTA を伴う SjS で 9 例中 6 例 (66.7%) に HLA-DRW9 が存在し、正常人コントロール (26.2%) および RTA の合併していない SjS (14.3%) と比較しておのおの $\chi^2=7.3$ ($p<0.01$) および $\chi^2=5.9$ ($p<0.02$, Yates の補正を行った) で統計学上有意の上昇を認めた。

V. 考 按

文献上第 4 例目と考えられる RTA を伴った SjS の家族内発症例に遭遇したのを機会に、RTA を伴う primary SjS の遺伝的要因の解析を行った。他の膠原病を伴う SjS すなわち secondary SjS にも RTA が合併することは知られているが、多くの因子が関与し解析が複雑となるので、今回は primary SjS に限定して解析を試みた。

SjS に RTA が合併する率は 20~30% と報告されているが^{5,6)}、RTA に SjS が合併する頻度は、RTA が顕性となることが少ないため、正確な数値を求めるのは困

難である。

従来より RTA の半数近くに家族性発症がみられ⁷⁾、また高ガンマグロブリン血症や何らかの自己抗体が検出されることより、RTA の発症に免疫学的機序の関与が指摘されていた。

Morris ら⁸⁾ は、高ガンマグロブリン血症という血漿粘度上昇が血管の性状変化をきたし尿管機能障害をするとして、初めて高ガンマグロブリン血症が RTA の直接原因であることを主張した。しかし Pasternack ら⁹⁾ は、慢性関節リウマチの症例を高ガンマグロブリン血症の有無で 2 群に分け、尿酸性化能テストを施行し、両群の間に差を見出しえなかったと報告し、その後の報告も^{5,10)} Pasternack らの報告を支持しており、RTA における高ガンマグロブリン血症は、基礎疾患が存在し、それに関連した結果であるという考えが支配的である。

このように RTA が何らかの免疫異常を伴い、かつ家族性発症が半数近くあることは、RTA には、遺伝的要因を有する共通の免疫異常が存在すると推論することができる。事実 Wilson ら¹¹⁾ は、3 例の RTA の家族を詳細に検討し、家族内の多数に免疫グロブリンの高値を示すことを報告した。そのうちの 1 例は SjS であり他の 2 例もリウマチ因子の陽性など、免疫学的異常を示すものが多かったと報告している。また Talal¹⁰⁾ は高ガンマグロブリン血症を伴う RTA の半数に SjS が存在すると指摘している。以上の成績より RTA の原因疾患に SjS

表 6 primary SjS の HLA—RTA の有無での比較—

Antigen	Control ^(a)	SjS ^(b)	SjS ^c RTA ^(c)	SjS ^d RTA ^(d)
HLA-A 2	41.7	36.7	55.5	28.6
A 11	17.4	10.0	0	14.3
A 24	63.0	60.0	77.8	52.4
A 26	20.8	20.0	11.1	23.8
A 29	0.0	3.3	0	4.8
AW 31	16.6	16.7	11.1	19.0
AW 33	16.0	20.0	11.1	23.8
No tested	645	30	9	21
HLA-TSI	0.3	3.3	0	4.8
B 7	11.1	13.3	11.1	14.3
B 27	0.3	3.3	0	4.8
B 40	40.1	36.7	33.3	38.1
BW 16	7.4	3.3	11.1	0
BW 35	18.0	16.7	22.2	14.3
BW 44	12.6	16.7	11.1	19.0
BW 48	4.5	10.0	11.1	9.5
BW 51	16.8	2.0	11.1	23.8
BW 52	22.9	13.3	22.2	9.5
BW 54	14.5	3.3	0	4.8
BW 56	1.1	3.3	0	4.8
BW 59	4.2	3.3	0	4.8
No tested	650	30	9	21
HLA-CW 1	26.9	13.3	0	19.0
CW 2	0.3	3.3	0	4.8
CW 3	45.8	43.3	33.3	47.6
CW 4	10.2	6.6	11.1	4.8
CW 7	18.7	13.3	11.1	14.3
No tested	635	30	9	21
HLA-DR 1	13.9	16.7	11.1	19.0
DR 2	33.0	43.3	44.4	42.9
DR 4	39.9	40.0	33.3	42.9
DRW 8	26.2	13.3	0	19.0
DRW 9	26.2	30.3	66.7	14.3
		$\left(\begin{array}{l} X^2=7.3 \\ P<0.01 \end{array} \right)$		$\left(\begin{array}{l} X^2=5.9^{(*)} \\ P<0.02 \end{array} \right)$
No tested	439	30	9	21

(*) : Yates の補正を行った

a) : 徳永, 十字による¹⁸⁾

b) : シェーグレン症候群全体の症例

c) : RTA を伴うシェーグレン症候群

d) : RTA を伴わないシェーグレン症候群

が深く関与している可能性は疑問の余地がない。しかし顕性の RTA は疾患の一症状として出現するため、その基礎疾患にのみ目が向けられ、多面的に検索された症例が少なく、同一の土俵で病因論を論ずるのは困難なのが現状である。そこで著者らは 12 例の自験 RTA を家族調査を含め、可能な限りの臨床的検討を行った。表 5 に示すように、家族調査が行われた 8 例中 4 例に家族内発症がみられ、いずれも primary SjS を基礎疾患としていた。また自験 12 例の RTA のうち 10 例に SjS が合併し 9 例が primary SjS であった。

つぎに RTA を合併した SjS の HLA を伴わない SjS の HLA と比較検討することにより、RTA を伴う SjS に共通の遺伝的要因が存在するかを検討した。検査の時点で他の膠原病の合併が否定された primary SjS 30 例のうち 9 例 (30.0%) に RTA が合併していた。RTA を伴う SjS に有意の上昇を認めた HLA は、HLA-A、B および C では存在せず、HLA-DR locus で、HLA-DRW9 が有意の上昇を示した。すなわち SjS 全体では対象群とまったく差を認めなかったが、RTA を伴う SjS では 9 例中 6 例 (66.7%) と対象群 (26.2%) および RTA を伴わない SjS (14.3%) と比較して統計学上有意の差を認めた。

外国においては SjS と HLA-B8¹²⁾ および HLA-DW3¹³⁾ が相関すると報告されており、最近の報告では primary SjS では HLA-DRW3, secondary SjS では HLA-DRW4 の相関が報告されている¹⁴⁾。しかし本邦においては、著者ら¹⁵⁾の検討を含め特定の HLA は決定されていない。

今回の成績において注目すべき点は、RTA を伴う SjS

が高頻度に HLA-DRW9 を保持していることであるが、これをどのように評価すべきか問題である。従来 SjS を膠原病の合併の有無で primary と secondary に分類する試みがなされてきたが、病因論より考えて妥当な分類と思われる。このなかで primary SjS に合併しやすい RTA、橋本病、原発性胆汁性肝硬変症などは、病理的類似性¹⁰⁾や、共通抗原の交叉反応による細胞障害によるという実験的事実^{16,17)}より病因論の共通性が示唆されている。しかし primary SjS に合併する膠原病以外のさまざまな疾患の罹患に一定の順序が存在しないことより primary SjS も合併する罹患臓器により細かな分類が必要かもしれない。少なくとも、今回の成績より RTA を伴う SjS は別個の独立した範疇に入る可能性が強く、今後 SjS の病因論的分類への 1 つの布石 となると思われる。また RTA の家族内発症が RTA の半数近くあること、RTA を伴う SjS の家族内発症例が集積されつつあることを考え併せると、家族内発症の RTA に SjS が関与している可能性は、今回の成績よりもますます支持されるものと思われる。

VI. おわりに

文献上第 4 例目と考えられる家族内発症の RTA を伴う SjS の 1 例を報告した。また RTA を伴う primary SjS と HLA-DRW9 の相関を報告し、RTA の遺伝的要因についても言及した。

謝辞：症例 2 の Sialography の読影に御協力頂いた北大歯学部口腔外科、福田博教授に深謝します。

文 献

- 1) 今野孝彦・種市幸二：家族性尿管性アシドーシスの病因論。日本臨床, 43: 182~185, 1985.
- 2) 種市幸二・今野孝彦：母子例にみられた尿管性アシドーシスを伴うシェーグレン症候群。リウマチ, 23 (4): 221~227, 1983.
- 3) 児玉龍彦・赤塚俊隆・山本一彦・他：腎尿管性アシドーシスと Sjögren 症候群の合併をみた一家系。日内会誌, 69: 1320~1326, 1980.
- 4) 古賀暉人・江畑浩之・谷川久一・他：尿管性アシドーシスを伴った Sjögren 症候群の一卵性双生児姉妹例。日内会誌, 69: 1458~1462, 1980.
- 5) Shioji, R., Furuyama, T., Onodera, S., et al.: Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. Am. J. Med., 48: 456~463, 1970.
- 6) Shearn, M.A., Tu, W.H.: Latent renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome. Ann. Rheum. Dis., 27: 27~32, 1968.
- 7) Elkinton, J.R.: Renal acidosis: diagnosis and treatment. Med. Clin. North Am., 47: 935~958, 1963.
- 8) Morris, R.C., Fudenberg, A.H.: Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia. Medicine, 46: 57~69, 1967.
- 9) Pasternack, A., Martio, J., Nissilä, M., et al.: Renal acidification and hypergammaglobulinemia. Acta. Med. Scand., 187: 123~127, 1970.

- 10) Talal, N. : Sjögren's syndrome, lymphoproliferation, and renal tubular acidosis. *Ann. Intern. Med.*, 74 : 633~634, 1971.
 - 11) Wilson, I.D., William, S.R.C., Tobian, L. : Renal tubular acidosis-three cases with immunoglobulin abnormalities in the patients and their kindreds. *Amr. J. Med.*, 43 : 356~370, 1967.
 - 12) Fye, K.H., Terasaki, P.I., Moutsopoulos, H.M., et al. : Association of Sjögren's syndrome with HLA-B8. *Arthritis Rheum.*, 19 : 883~886, 1976.
 - 13) Chused, T.M., Kasan, S.S., Opelz, G., et al. : Sjögren's syndrome associated with HLA-DW3. *N. Engl. J. Med.*, 296 : 895~897, 1977.
 - 14) Moutsopoulos, H.M., Mann, D.L., Johnson, A. H., et al. : Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 761~763, 1979.
 - 15) 種市幸二・今野孝彦・中林 透 : 家族性シェーグレン症候群の3例と本邦報告例の臨床的検討. *臨床免疫学会誌*, 9 (1) : 44~50, 1986.
 - 16) Wojcicke, B. : Separation and characterization of bile antigens: Immune reaction in liver disease. (Eddleston ALWF et al. ed) p. 154~156, Pitman Medical, 1979.
 - 17) Tsantoulas, D.C., Mcfarlane, I.G., Portmann, B., et al. : Cell-mediated immunity to human Tamm-Horsfall glycoprotein in autoimmune liver disease with renal tubular acidosis. *Br. Med. J.*, 30 : 491~494, 1974.
 - 18) 徳永勝士・十字猛夫 : 日本人の HLA 分布. *日本臨床—臨床免疫 handbook—*, 510 : 335~344, 1984.
-