<症例報告>

尿管性アシドーシスを主症状とし、Sjögren 症候群を合併した 原発性胆汁性肝硬変症の 1 例

石井 善智 林田 一洋 石橋 大海 長野 政則
津田 泰夫 草場 公宏* 大久保英雄** 松尾 尚***

要 旨：遠位及び近位尿管性アシドーシス (dRTA & pRTA) と Sjögren 症候群 (SjS) を合併した原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) の症例を報告する。症例は51歳女性、下肢脱力発作、軀幹筋肉痛などの RTA に基づく自覚症状が前景に現われ、SjS と PBC の症状は隠されていた。検査成績では、d & pRTA の所見、抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性、IgM 著増 (3300 mg/dl) などがみられた。SjS, PBC の生検病理所見はともに初期像であった。PBC や SjS に RTA が合併した症例はみられるが、これら 3 者合併の報告は稀である。本症例においては、門脈域の胆管周囲、唾液腺周囲および腎の間質に単核細胞浸潤がみられたことから、これら 3 つの組織に共通な抗原を標的としてリンパ球が作用し、障害が生じた可能性が考えられた。RTA の発症は、小血管基底膜並びにその周辺への IgM の沈着が関与しているものと考えられた。

索引用語： 原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) 尿管性アシドーシス
シェーグレン症候群

はじめに

尿管性アシドーシス (RTA) は糸球体には障害がなく、尿管における尿の酸性化能が欠如しているためアシドーシスを来す疾患であり、近位 proximal (pRTA) および遠位 distal (dRTA) の 2 型、あるいは Type I, II, III の 3 型に大別されている^{1,2)}。Type I は dRTA に相当し、遠位尿管は管腔-血漿間の急峻な H⁺ 較差を保つ能力が正常の 1/10 程度に低下している。一方、Type II は pRTA に相当し、近位尿管機能の異常のため、尿の酸性化能に欠陥があり、HCO₃⁻ 負荷時、濾過された HCO₃⁻ は 15% 以上が再吸収されずに大量の HCO₃⁻ が排泄される。

RTA はしばしば、高ガンマグロブリン血症 (高 γ -gl 血症) を伴う疾患³⁾、例えば、Sjögren 症候群 (SjS)⁴⁾、ルポイド肝炎、PBC⁵⁾、慢性活動性肝炎^{6,7)}、SLE、多発性骨髄腫などに合併することが報告されている。しかし、高 γ -gl 血症と RTA 発生の関連性についての機序は明らかでなく、高 γ -gl 血症そのものが要因であるとする考えより、むしろ高 γ 血症を来す背景としての

免疫異常が重要視されている。従って本症例の様に、自己免疫疾患に属する PBC と SjS に RTA がみられたことは、その発症機序に関し興味ある示唆を与えるものと思われる。

症 例

患者：51歳、既婚女子。

主訴：軀幹筋肉痛。

家族歴・既往歴・生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和43年、尿蛋白、尿糖を指摘された。48年より口腔内乾燥感を自覚。51年近医で、腎性糖尿と診断された。56年11月突然両下肢の脱力が出現し、歩行不能となったが翌日には回復した。57年11月頃から左軀幹筋肉痛が出現し、次いで58年10月右軀幹筋肉痛も出現したため11月当科入院となった。

入院時現症：身長158cm、体重55kg。意識清明。栄養良。血圧88/56mmHg。脈拍毎分60。整。球。臉結膜に異常認めず。耳下線腫脹なし。心音・呼吸音異常なし。肋骨に圧痛を認める。腹部は平坦で軟。肝、脾、腎を触知せず。全身に浮腫認めず。下肢近位筋の筋力は両側共に低下。握力は左右共に20kg。

入院時検査所見 (Table 1, 2, 3, 4)：検尿所見は蛋白、糖ともに強陽性。血清電解質は、Cl 115mEq/L、P 2.1mg/dl と、高 Cl 血症、低 P 血症であり、尿酸は

* 九州大学第1内科

** 現 北九州市立小倉病院内科

*** 松尾病院 (福岡市)

<受付日60年2月21日>

Table 1 Laboratory data (1)

ESR	76 mm/h	Blood gas	
CBC		PO ₂	93.7 mmHg
RBC	344×10 ⁴	PCO ₂	33.4
Hb	11.2 g/dl	HCO ₃ ⁻	14.8 mEq/L
Ht	37 %	pH	7.268
Ret.	0.9 %	Electrolytes	
Plat.	19×10 ⁴	Na	140 mEq/L
WBC	5000	K	3.6
St	3 %	Cl	115
Seg	40	Ca	9.8 mg/dl
E	15	P	2.1
B	0	Renal function	
Mo	7	BUN	14 mg/dl
Ly	35	Creat	1.3
Urinalysis		Uric Acid	1.7
protein	(++)	Ccr	37.8 ml/min
Bence-Jones protein	(-)	PSP 15'	8.6 %
glucose	(##)	120'	29.9
urobilinogen	(N)	Fishberg test	
occult blood	(-)	1024, 1024, 1024	
Feces		%TRP	47 %
O.B. (-) eggs (-)		U.Amino Acid 18AA	
		increased	
		U.Lysozyme	46.7 µg/ml

Table 2 Laboratory data (2)

Serum biochemistry		TTT	10.3 U
GOT	21 U/L	T.Bil.	0.3 mg/dl
GPT	18	Chol.	135
LDH	166	T.G.	75
γ-GTP	25	CPK	15 µU/ml
LAP	144	ChE	385 IU/L
ALP	223	Amylase	169 U
ALP isozyme		Fe	95 µg/dl
Bile	-	TIBC	300
Liver	2+	Ac.Phos.	0.57 U
Bone	+	ICG 15min	7.9 %
Placenta	-	Cu	110 µg/dl
Intestine	-	Ceruloplasmin	24 mg/dl
Serum protein		β ₂ -m(serum)	3.7 mg/L
T.P.	7.8 g/dl	β ₂ -m(urine)	960 µg/L ≤
Alb	58.3 %		
α ₁ -gl	2.8		
α ₂	7.6		
β	5.7		
γ	25.5		

1.7mg/dl と著明に低下していた。腎機能は PSP, Ccr, %TRP 共に中等度低下しており, 18種のアミノ酸の尿中排泄増加が証明された。動脈血ガス分析では,

Table 3 Laboratory data (3)

Serology		Immunology	
CRP	(-)	TB class	
RA	(+)	T cell	81 %
ANF	(-)	B cell	15 %
LE-T	(-)	B cell subclass	
Anti SS-A	(-)	IgG	1 %
Anti SS-B	(-)	IgA	1
AMA	(+) ×160	IgM	14
ASMA	(-)	IgD	12
HBs	(-)	K	11
STS	(-)	L	3
IgG	1523 mg/dl	OKT4	49.1 %
A	214	OKT8	16.5 %
M	3305	HLA	
M protein	(-)	Aw	24
		Bw	48, 52
		DR	2
		DRw	9

Table 4 Laboratory data (4)

NH ₄ Cl loading test					
before	1h	2h	3h	4h	5h
urine pH	6.94	6.93	6.94	6.96	6.96
Endocrinological exam.					
T ₃			1.3 ng/ml		
T ₄			9.0 µg/dl		
TSH			3.2 µU/ml		
PTH			0.3 ng/ml		
75gOGTT	normal pattern				
	urine glucose (##)				
Exocrinological exam.					
Gum test			13 ml/10min		
Schirmer test	rt.	14 mm			
	lt.	16 mm			
Rose-Bengal test			(+)		

pH 7.268, HCO₃⁻ 14.8mEq/L と代謝性アシドーシスがあり (Table 1) また塩化アンモニウム負荷テストで負荷後の尿 pH が, 5.5以下に低下せず, 近位および遠位尿細管の障害が推定された (Table 4)。血液生化学では GOT, GPT 共に正常値であったが, Alp は223 IU/L と上昇し, アイソザイムは骨由来の成分が増加していた。γ-gl 分画は, 2.2g/dl と増加していたが (Table 2), クラス別では IgM のみが, 3305mg/dl と著明に増加し, IgG, IgA は正常値であった。自己抗体は, AMA が160倍と陽性以外は, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体, 抗 SS-A, 抗 SS-B 抗体などすべて陰性であった。リンパ球の T/B 比は81/15 (%) とほぼ正常, OKT4/

Fig. 1 Histological findings of the minor salivary gland. Proliferation of duct epithelia and infiltration of mononuclear cells in periductal area is observed. (H & E $\times 40$)

Fig. 2 Histological findings of the liver. Stage 1 PBC with an enlarged portal tract. Limiting plates are well preserved. (H & E $\times 40$)

Fig. 3 Histological findings of the liver. Higher magnification of Fig. 2. A granulomatous lesion with a prominent mononuclear cell infiltration in an enlarged portal tract is observed. (H & E $\times 100$)

OKT8比は3.0と増加。B cellの膜面グロブリン (sIg) は、sIgG 1%, sIgA 1%, sIgM 14%であり、sIgMが増加していた。HLAは、Aw24, Bw48, 52, DR2, DRw9であった (Table 3)。

内分泌学的には、75gOGTTで、血糖値の変動は正常であったが、尿糖は常に陽性であった。甲状腺機能検査、副甲状腺ホルモン値には異常は認められなかった。外分泌能検査で、Gumテスト、Schirmerテストには異常なかったが、Rose-Bengalテストは陽性であった (Table 4)。胸部単純X線で、胸郭は釣鐘型、左第7肋骨の骨折を認めた。腹部X線撮影で、寛骨の骨基質の菲薄化、左恥骨に骨改変層、更に左腎に石灰化像がみられ、IVPで左腎杯下極に腎結石が確認された。唾液腺造影では一次導管の一部拡張、導管末端部の不整形の拡張像を認め、唾液腺シンチでは、描出と排泄がや

Fig. 4 Histological findings of the liver. Higher magnification of Fig. 3. A granulomatous lesion with involved small bile ducts is observed. (H & E $\times 200$)

Fig. 5 Histological findings of the kidney. Mononuclear cell infiltration is observed in interstitial area. (H & E $\times 40$)

Fig. 6 Treatment and clinical course.

や不良であった。唾液腺生検では導管周辺を中心に単核細胞浸潤、細葉の軽度減少など、SjSの組織に一致した所見がみられた (Fig. 1)。

肝生検では、肝実質細胞の変化は乏しく、門脈域では、胆管周辺に単核細胞が密に浸潤し、胆管上皮が変性し、更に granuloma の形成など、慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) の像がみられた (Fig. 2, 3, 4)。腎生検では間質内の単核細胞浸潤が主病変であり尿細管は萎縮し (Fig. 5)、蛍光抗体法で小血管基底膜並びにその周辺に IgM が証明された。

入院経過 (Fig. 6) 高 Cl 血症、代謝性アシドーシス、低 K 血症、NH₄Cl 負荷テストにおける尿の酸性化能の不全、骨軟化症、腎結石等の所見から、dRTA と診断し、更に、糖尿、アミノ酸尿、低 P 血症、低尿酸血症から、Fanconi 症候群 (pRTA) と診断した。

治療としては尿細管性アシドーシス、骨軟化症に対して、乳酸カルシウム、変法 Shohl 氏液、ビタミン D₃ を投与した。その結果、躯幹筋肉痛は改善し、代謝性アシドーシス、高 AIP、低 P 血症の改善がみられた。

考 察

本症例は自覚的には、下肢の脱力発作、躯幹筋肉痛など RTA に基づく症状が主症状であり、検査成績は骨軟化症と混合性尿細管性アシドーシスを支持するものであった。また、AIP 上昇、AMA 陽性、IgM 異常高値などから、基礎疾患として、PBC の存在を疑って肝生検を行った。肝組織所見は、肝細胞にほとんど変化なく、病変は主にグラーに限られ、小葉間胆管上皮の変性、胆管周囲の単核細胞浸潤、肉芽腫の形成などを認め、Rubin⁸⁾ の PBC の Stage I に相当する組織像で

あった。口腔内乾燥感を訴え、外分泌機能試験の Rose-Bengal テストが陽性であり、唾液腺造影で導管末端部の拡張がみられたこと、生検像で導管周囲への単核細胞浸潤、細葉の減少などの所見が得られたことなどから、SjS (組織学的には class 1⁹⁾) と診断された。従って本症例は PBC, SjS, RTA の 3 病変が合併したものと診断された。

PBC は、肝外病変を伴うことが多いと報告されている。Golding ら¹⁰⁾ は、慢性肝障害 218 例を検討し、PBC に高率 (68%) に肝外病変を認め、Sjögren 症候群 52%, RTA 53%, 肺胞換気障害 42%, 皮膚症状 27% と報告しているが、これらはいずれも慢性活動肝炎や肝硬変に合併する率よりも高率である。Parés ら¹¹⁾ の報告でも PBC 18 例中 6 例 (33%) に RTA の合併がみられている。一方、RTA は PBC 以外にも、慢性肝炎、肝硬変、Wilson 病などの慢性肝疾患に合併することが報告されているが^{5-7,11,12)}、その病因的な関連性については明らかではない。RTA はこれら高 γ -gl 血症を来す症例との合併が多く報告されているが、この場合の病因論としては、血液粘度が上昇し尿細管周囲の微小循環が障害され、その結果水素イオンの尿細管からの排泄が障害されると説明されている¹³⁾。しかしながら一方で、血清 γ -gl 量と RTA の間に相関はみられないとの報告もある^{7,10)}。RTA の原因に関して、Chanarin ら¹⁴⁾ はヘンレ係蹄の細胞に対する抗体が流血中に存在することに注目し、一方、Tsantoulas ら¹⁵⁾ は、ヘンレの係蹄の上行脚と遠位尿細管細胞とに存在する Tamm-Horsfall 糖蛋白に対する細胞性免疫が原因であると考えている。

Parés ら⁵⁾は、PBC に RTA を合併した症例では、血清銅濃度が高く、尿中排泄量も多いことに注目し、PBC における RTA の合併は、銅代謝異常に基く Wilson 病にみられる RTA の病因にも同様の機序を考えたように¹²⁾、銅の沈着による尿細管細胞の障害によると指摘している。しかしながら、本症例においては臨床的に胆汁うっ滞はなく、血中銅レベルも正常であることより、血清銅の関与による機序は考えにくい。従って本症例では腎の小血管基底膜並びにその周辺に多量の IgM が証明され、また単核細胞浸潤がみられたことから、IgM 沈着による尿細管機能の障害、或いはリンパ球による尿細管細胞障害が推定された。

結 語

PBC と SjS の初期の病変に、進行した RTA がみられた症例を報告した。肝、唾液腺および腎に著しい単核細胞浸潤がみられたことから、これら3疾患の発症は相互に関連があるものと考えられた。

謝辞：腎の生検ならびに免疫組織学的検索を行って戴いた当院第2内科小野山 薫、小林和夫両先生に深謝致します。

文 献

- 1) Rodriguez-Soriano J, Edelmann CM Jr: Renal tubular acidosis. *Ann Rev Med* 20: 363—382, 1969
- 2) Morris RC Jr: Renal tubular acidosis. Mechanisms, classification and implications. *New Eng J Med* 281: 1405—1413, 1969
- 3) Morris RC Jr, Fudenberg HH: Impaired renal acidification in patients with hypergamma-globulinemia. *Medicine* 46: 57—69, 1967
- 4) Shioji R, Furuyama T, Onodera S, et al: Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med* 48: 456—463, 1970
- 5) Parés A, Rimola A, Bruguera M, et al: Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis.

Gastroenterology 80: 681—686, 1981

- 6) Golding PL, Mason ASM: Renal tubular acidosis and autoimmune liver disease. *Gut* 12: 153—157, 1971
- 7) Golding PL: Renal tubular acidosis in chronic liver disease. *Postgrad Med J* 51: 550—556, 1975
- 8) Rubin E, Schaffner F, Popper H: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Amer J Path* 46: 387—407, 1965
- 9) Tarpley TM, Anderson LG, White CL: Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 37: 64—74, 1974
- 10) Golding PL, Smith M, Williams R: Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis. *Amer J Med* 55: 772—782, 1973
- 11) Shear L, Bonkowsky HL, Gabuzda GJ: Renal tubular acidosis in cirrhosis. A determinant of susceptibility to recurrent hepatic precoma. *N Eng J Med* 280: 1—7, 1969
- 12) Leu ML, Strickland GT, Gutman RA: Renal function in Wilson's disease: Response to penicillamine therapy. *Am J Med Sci* 260: 381—398, 1970
- 13) Pasternack A, Martio J, Nissilä M, et al: Renal acidification and hypergamma-globulinemia. *Acta Med Scand* 187: 123—127, 1970
- 14) Chanarin I, Loewi G, Tavill AS, et al: Defect of renal tubular acidification with antibody to loop of Henle. *Lancet* 2: 317—318, 1974
- 15) Tsantoulas DC, McFarlane IG, 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

A case with primary biliary cirrhosis associated with renal tubular acidosis and Sjögren's syndrome

Yoshitomo ISHII, Kazuhiro HAYASHIDA, Hiromi ISHIBASHI, Masanori NAGANO,
Yasuo TSUDA, Tomohiro KUSABA*, Hideo OKUBO**
and Hisashi MATSUO***

A case with primary biliary cirrhosis associated with renal tubular acidosis (RTA) and Sjögren's syndrome is reported. The patient was fifty-year-old female and admitted to the hospital because of weakness of lower extremities and truncal muscle pain. Symptoms of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis had been masked. Laboratory examinations revealed that findings of distal and proximal RTA, positive anti-mitochondrial antibody and marked elevation of IgM (3300mg/dl). Biopsy samples revealed that pathological changes of minor salivary glands for Sjögren's syndrome and those in liver for primary biliary cirrhosis were those of early stages. In kidney, there was some infiltration of mononuclear cells in interstitial areas and some deposition of IgM around vessels by immunofluorescence study. Reports on the cases with concomitant these three diseases are rare. However, the finding of mononuclear cell infiltration seen in periductal areas in the liver and the minor salivary glands as well as in interstitial areas of the kidney suggest that the occurrence of these three diseases is based on the same immunological mechanism. RTA is considered to be, at least partly, due to deposition of IgM in the kidney.

* First Department of Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University (Fukuoka)

** Kokura Municipal Hospital (Kitakyushu)

*** Matsuo Hospital (Fukuoka)