臨床 金療法後に発症した遠位尿細管性アシドーシスの1例

九州大学医学部第二内科

大地信彰◇ 小林和夫 中川瑞穂 名西史夫 小野山薫 藤島正敏

国立療養所大牟田病院内科 原田泰子

概要 慢性関節リウマチに対して金剤使用後、遠位尿細管性アシドーシス(d-RTA)と間質性肺炎を発症した興味ある1例を経験した。金剤はsodium aurothiomalateで総量310mg使用された。腎生検所見では、間質尿細管の病変が主体で、分析電顕にて広範囲にわたり金の沈着が証明された。本例のd-RTAは金剤投与後に発症し、それが間質性肺炎の出現時期とほぼ一致したこと、さらに腎組織中に金の沈着が証明されたこと等から金剤により惹起された可能性が示唆された。過去に金剤の合併症としてのd-RTAの報告例はなく、本例が最初である。金剤使用時には尿所見や胸部X線像の経時的観察に加え、血清電解質の変動にも十分注意する必要があると思われた。

〔日内会誌75:1256~1261, 1986〕

緒言

Gold nephropathyは、金剤投与中に出現する蛋白尿やネフローゼ症候群で偶然発見されることが多い。今回、われわれは慢性関節リウマチに金剤使用後、遠位尿細管性アシドーシス(以下d-RTA)を発症し、さらに金剤によると思われる皮膚炎や間質性肺炎を合併した興味ある1例を経験した。われわれの知る限り金剤の合併症としてのd-

RTAの報告例はなく、その成因について若干の考察を加え報告する。

症例

患者: 60才, 女性, 主婦。

主訴: 筋痛, 筋力低下。

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴(表1): 昭和56年12月より両側肘, 膝関節痛出現。近医にて慢性関節リウマチ(以下

表1. 臨床経過表

〔昭和60年6月19日受稿〕本論文の主旨は、第186回日本内科学会九州地方会(昭和58年9月8日)において発表した。
A case of distal type of renal tubular acidosis associated with chrysotherapy
Nobuaki OCHI, Kazuo KOBAYASHI, Mizuho NAKAGAWA, Fumio NANISHI, Kaoru ONOYAMA, Masatoshi FUJISHIMA
The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
Yasuko HARADA National Health Care Oomuta Hospital

RA) と診断され, 昭和57年 4 月より金剤sodium aurothiomalateによる金療法を受けた。2 カ月後, 強い痒痒感を伴う落屑性の皮疹が出現し, 金療法を中止した。金剤は総量310mg投与された。同年10月, 労作時呼吸困難, 胸部異常陰影(図 1 左)出現のため国立療養所大牟田病院受診。gold pneumonitisと診断され, ステロイド投与を開始した。治療開始後, 呼吸器症状は著明に改善し, 翌58年 4 月には胸部異常陰影も完全に消失した(図 1 右)。この時, 既に軽度の低カリウム血症が

みられたが, 同年 6 月には低カリウム血症の進行, 筋力低下, 筋痛等の症状増悪に加え, 著明な代謝性アシドーシスを認めたため 7 月, 精査のため当科へ入院した。

入院時現症: 身長153.2cm, 体重47.9kg, 栄養状態良好。眼瞼結膜は軽度貧血様, 眼球結膜に黄疸なし。血圧116/70, 脈拍68/分, 整。聴診では胸骨左縁第 2 肋間に最強点を有する収縮期駆出性雑音を聴取。呼吸音清。腹部は平坦で肝脾腫は認めない。神経学的所見に異常はなく, 骨関節の明

左 昭和57年10月のX線像

右 昭和58年 4 月のX線像

図 1

表 2. 入院時一般検査成績

A. 検 尿		F. 電解質	
PH7.0	蛋白 (一) 糖 (一) 潜血 (一)	Na	143mEq/l
沈渣	円柱 (一)	K	4.1mEq/l
B. 検 便 潜血 (一)		Cl	113mEq/l
C. 血 沈 33mm 1時間値		G. 血清学	
D. 一般血液		CRP	(一)
赤血球	364万/mm ³	ASLO	×64
Ht	35.0 %	RA	1+
白血球	5,200/mm ³	RAHA	×1280
St	4% Sg 46% Ly 37%	ANF	(一)
Mo	8% Eo 5% Ba 0%	抗DNA	(一)
E. 血液生化学		LE	(一)
TP	7.0g/dl	HBsAg	(一)
Alb	62.0%	HBsAb	(一)
α1	4.2%	Immune complex	1.5ug/ml以下
α2	5.7%	H. 特殊検査	
β	13.3%	PRA	4.3ng/ml/h
r	14.6%	TC	177mg/dl
BUN	17mg/dl	TG	163mg/dl
Creat	1.0mg/dl	Alp	72U/l
		Glu	100mg/dl
		Ca	10.2mg/dl
		P	4.7mg/dl
		SS-A	(一)
		SS-B	(一)
		CH50	44U/ml
		C3	138mg/dl
		C4	87mg/dl
		IgG	1331mg/dl
		IgA	272mg/dl
		IgM	490mg/dl
		IgE	92IU/ml
		I. 胸部XP 肺野に異常なし。	
		J. 心電図 異常なし。	

らかな変形，拘縮は認めない。

入院時一般検査成績（表2）： 検尿では蛋白尿，血尿ともに認めず，沈渣に異常はない。一般血液では赤血球数 $364\text{万}/\text{mm}^3$ ，Ht 35.0%と軽度の貧血を認めたが，白血球数，白血球分類は正常。血液生化学では腎機能，肝機能等に明らかな異常は認めない。血清学ではRA 1+，RAHA 1280倍と異常値を示したが，LE test，抗核抗体ともに陰性で補体系の低下はみられなかった。血液ガス，電解質はカリウム剤，抗アルドステロン剤服用中であるためほぼ正常に保たれていた。胸部X線像では肺野に異常陰影は認めない。腹部単純X線像では両側腎ともに明らかな石灰化像は認めない。骨，関節X線像では明らかなRA病変は認めない。

各種負荷試験：

1) 塩化アンモニウム経口負荷試験： NH_4Cl 0.1g/kgを経口負荷後2時間で患者尿は最大pH6.09，同時に施行した健常人対照では，最大pH4.92まで酸性化され，患者は明らかな尿酸性化障害を示した。

2) 重炭酸経口負荷試験： NaHCO_3 6.0g/日を連続3日間経口負荷し，血中 HCO_3^- 濃度を正常化した時点で重炭酸排泄率を測定した。尿中重炭酸排泄率は0.62—1.4%（正常値3.0%以下）と正常であった。

3) アンギオテンシンII（AII）負荷テスト：

AII 20mg/kg/分投与で，平均血圧は40%以上の有意の上昇を示し，外因性AIIに対する血管反応性は良好であった。

組織学的検査：

1) 経気管支的肺生検（国立療養所大牟田病院第1回入院時施行）： 病変は主に肺の間質にみられ，同部にはリンパ球，単核球を主体とする細胞浸潤がみられた。

2) 経皮的腎生検： a) 光顕所見。腎生検標本中糸球体は10個。糸球体には明らかな毛細管係蹄壁の肥厚，細胞増殖はなくほぼ正常であった。腎病変の主体は間質，尿管で，尿管上皮の萎縮に加え，間質にはpatchyに線維化，円形細胞浸潤がみられた（図2）。

図2. 腎生検所見，PAS染色（×320）

b) 蛍光抗体所見。各種免疫グロブリンおよび補体はすべて陰性。

c) 電顕所見。電顕標本中糸球体は12個。上記所見に加え，傍糸球体装置（JGA）には中等度の過形成を認め，その構成細胞には分泌顆粒の増加，protogranulesの増加等のactivateされた形態変化がみられた。electron dense depositsはメサングリウム領域，糸球体基底膜ともに認めなかった。

d) 分析電顕検査。金剤投与歴があることから，さらに詳細な組織学的検索をすすめた。その結果，糸球体上皮細胞，近位および遠位尿管上皮細胞，間質マクロファージのlysosome内にフィラメント構造を有する電子密度の高い沈着物（図3）を認めた。ORTEC EEDS IIを用いてX線解析を試みたところ，金に特有なX線波長が得られ，同沈着物が金であることを確認した（図4）。

治療経過： 以上の検査結果より，本例の低カリウム血症，代謝性アシドーシスはd-RTAによるものと診断した。Shöl液による治療開始後，血清電解質や血液ガスは正常化し，以後は良好な経過をとっている。

考 案

本例は，慢性関節リウマチに金療法施行後，間質性肺炎と低カリウム血症が出現した。通常，金剤の合併症として蛋白尿や血尿はよく知られているが，本例では尿所見の異常はみられなかった。本例では主に，低カリウム血症や代謝性アシドーシス等の電解質，酸塩基平衡の障害を認めたが，

図 3. 電顕所見。遠位尿管上皮細胞内にみられた金の沈着 (×3000)。

図 4. 分析電顕所見

この点は金剤の副作用に関する従来の報告と異なり、本例にきわめて特徴的な所見であつた。また、腎の病理組織学的所見でも尿管上皮の萎縮、間質細胞浸潤等糸球体以外の病変が中心で、糸球体には糸球体基底膜の肥厚等の明らかな異常は認め

られなかつた。従来、金剤による腎障害については、糸球体病変が主体で、特に膜性腎症が多いといわれている¹¹⁻¹⁴⁾。しかし、最近ではgold nephropathyの腎病変として、膜性腎症以外にも微小変化群⁵⁾や間質性腎炎⁶⁾等が報告されており、さらに一部では膜性腎症が金剤とは無関係にRAそれ自体で発症し得るとの意見⁷⁾があるなど、現在では金剤に特異的な腎病変として確立されたものはない。

Gold nephropathyの診断も本症に特異的な検査所見を欠くため、その臨床経過の特徴をもとになされてきた。すなわち、(1) 金剤投与中、投与後にみられる蛋白尿、血尿の出現、(2) 金剤中止あるいはステロイド使用による尿所見の改善、および(3) 金剤再投与による異常尿所見の再現である。しかし、1976年、Watanabeらが、分析電顕(XEDA)の手法を用いて、金剤投与歴を有する患者の腎組織中に初めて金を証明して以来、gold nephropathyについてもその病因、定義に関して様々な検討が加えられるようになった。それらの報告によれば、金は腎組織内では超微細形態学的

に特徴的なフィラメント構造を呈するとされ⁸⁾、近位尿管管^{5)6)9)~13)}をはじめメサンジウム細胞¹²⁾、糸球体上皮細胞¹²⁾、間質⁶⁾⁹⁾¹²⁾と広範囲にその沈着が証明されている。本例では、前述した部位に加え、遠位尿管管にも金が証明された。金は血中ではアルブミンと結合しているが¹⁴⁾、通常、糸球体よりろ過された金のほとんどは近位尿管管で再吸収されるため、遠位尿管管に金が沈着するのは希である^{9)~13)}。しかし、動物実験で、ラットに金剤を投与し、経時的にその沈着部位を観察したSturveらの成績では¹⁵⁾、長期的には近位尿管管より排出された金が再び遠位尿管管で取り込まれる等の経路を通して、金のredistributionが起こり得ることが示唆されている。また、臨床面における検討では、Brunらが、金剤投与後の経時的腎生検で1~4年後に初めて遠位尿管管にも金の沈着が観察されることを報告している¹⁶⁾。本例では金剤投与開始から腎生検施行までに1年4カ月が経過していたが、この時間的経過が、本例にみられた金の多彩な腎内分布と関連している可能性がある。

一方、遠位尿管管性アシドーシス(d-RTA)の原因として、高 γ グロブリン血症、Sjögren症候群等の自己免疫疾患の他に副甲状腺機能亢進症、アンホテリシンB、鎮痛薬等の薬物中毒がよく知られている¹⁷⁾。本例では金剤使用前の一時期にindomethacinとdiclofenacが少量投与されているが、いずれも金剤投与後には使用されておらず、本例のd-RTAとの因果関係は少ないと考えられた。また、本例のd-RTAとRAとの関係についても、本例が骨関節病変を伴わない軽症RAであることや、その活動性とd-RTA発症との間に関連がみられないこと、さらにRA患者のd-RTA発症例で報告されている高 γ グロブリン血症¹⁸⁾もみられないこと等から否定的であつた。むしろ、本例のd-RTAは臨床経過表に示すごとく、金剤投与後に発症し、それがgold pneumonitisの発現時期とほぼ一致したこと、さらに腎では、間質、尿管管の変化が強く、分析電顕を用いた詳細な組織学的検索で近位、および遠位尿管管上皮細胞あるいは間質マクロファージ内に直接金が証明されているこ

と等から、金剤により惹起された可能性が示唆された。金剤のd-RTA発症に対するメカニズムの詳細は不明であるが、細胞内に取り込まれた一部の金はlysosomeやmitochondria内に蓄積し、その構造を破壊し¹⁵⁾、諸酵素活性を阻害するといわれ¹⁹⁾、この金のもつtoxicな効果が何らかの形で本例のd-RTA発現に関与した可能性がある。

金剤の合併症としては、腎や呼吸器以外にも様々な異常が報告されているが²⁰⁾、金剤によると思われるd-RTAの合併は本例が最初の報告である。今後、金剤使用時には蛋白尿出現の有無や胸部X線像の経時観察に加え、血清電解質の変動にも十分注意する必要があると思われる。

結 語

金剤使用後に間質性肺炎、遠位尿管管性アシドーシスを合併した興味ある1例を報告し、その成因について若干の考察を加えた。金剤によると思われる遠位尿管管性アシドーシスの合併は本例が最初の報告であり、金剤使用時には血清電解質の変動にも十分注意すべきである。

謝辞 金のX線解析に御協力いただいた九州大学医学部中央電顕室 金丸孝昭氏ならびに文部技官明石孝子氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Lee JC, et al: Renal lesions associated with gold therapy. Light and electron microscopic studies. *Arth Rheum* 8: 1, 1965.
- 2) Siverberg DS, et al: Gold nephropathy. A clinical and pathological studies. *Arth Rheum* 13: 812, 1970.
- 3) Katz A, et al: Gold nephropathy. *Arch Path* 96: 133, 1973.
- 4) Tornröth T, et al: Gold nephropathy. Prototype of membranous glomerulonephritis. *Amer J Med* 75: 573, 1974.
- 5) Watanabe I, et al: Gold nephropathy. Ultrastructural fluorescent and microanalytic study of two cases. *Arch Path Lab Med* 100: 632, 1976.
- 6) Cramer CR, et al: Chronic interstitial nephritis associated with gold nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 107: 258, 1983.
- 7) Samuels B, et al: Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. Relationship to gold therapy. *Medicine* 57: 319, 1977.

- 8) Charles EG, et al: Renal gold inclusions. A light and electron microscopic study. Arch Pathol 81: 429, 1966.
- 9) Tubbs RR, et al: Gold nephropathy. New Engl J Med 296: 1413, 1977.
- 10) Viol GW, et al: Gold nephropathy. Tissue analysis by X-ray fluorescent spectroscopy. Arch Pathol Lab Med 101: 635, 1977.
- 11) Yarom R, et al: Nephrotoxic effect of parenteral and intraarticular gold. Ultrastructural and electron microprobe examinations of clinical and experimental materials. Arch Rheum 99: 36, 1975.
- 12) 海津嘉蔵, 他: Gold nephropathyの1症例, X-ray energy dispersive analysisによる腎組織内gold沈着の証明. 日内会誌 71: 90, 1980.
- 13) Ainworth SK, et al: Gold nephropathy. Ultrastructural fluorescent and energy dispersive X-ray analysis study. Arch Pathol Lab Med 105: 373, 1981.
- 14) Bento RM, et al: Gold metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with gold compounds-reinvestigated. Arch Rheum 15: 391, 1972.
- 15) Sturve J, et al: Role of mitochondria in the handling of gold by the kidney. A study by electron microscopy and electron probe microanalysis. J Cell Biol 44: 667, 1970.
- 16) Brun C, et al: The localization of gold in the human kidney following chrysotherapy. A biopsy study. Nephron 1: 265, 1964.
- 17) Morris RC, et al: Renal tubular acidosis. Mechanism, classification and implications. New Engl J Med 281: 1405, 1969.
- 18) Pasternack A, et al: Renal acidification and hypergammaglobulinemia. A study of rheumatoid arthritis. Acta Med Scand 187: 123, 1970.
- 19) Platema S, et al: The inhibition of lysosomal enzyme by gold salts in human synovial fluid cells. Acta Rheum Scand 14: 161, 1968.
- 20) Gottlieb NL, et al: Gold excretion correlated with clinical course during chrysotherapy in rheumatoid arthritis. Arch Rheum 15: 582, 1972.