遠位型尿細管アシドーシスに骨軟化症を来した一症例

佐賀県立病院好生館整形外科

時 任 毅・奥 江 章
石 崎 知 樹・松 口 信 行
喜 名 政 浩・真 島 靖
副 島 修

九州大学整形外科

江 口 正 雄・柴 田 堅一郎

佐賀県立病院好生館内科

宮 本 祐 一

佐賀県立病院好生館眼科

大 石 隆 興

佐賀県立病院好生館耳鼻科

渡 辺 滋 之

Osteomalacia with Distal Renal Tubular Acidosis —— case report ——

by

Takeshi Tokito, Akira Okue, Tomoki Ishizaki,
Nobuyuki Matsuguchi, Masahiro Kina, Yasushi Mashima
and Osamu Soejima

Department of Orthopaedic Surgery, Saga Prefectural Hospital

Masao Eguchi and Kenichiro Shibata

Department of Orthopedic Surgery, Kyushu University

Yuichi Miyamoto

Department of Internal Medicine, Saga Prefectural Hospital

Takaoki Ohishi

Department of Ophthalmology, Saga Prefectural Hospital

Shigeyuki Watanabe

Department of Otorhinolaryngology, Saga Prefectural Hospital

Osteomalacia is caused by distal renal tubular acidosis (distal RTA). And, secondary distal RTA is attended with autoimmune disease. Recently, a lot of reports suggest that autoimmune disease should be accompanied with HTLV-I infection. We report one case, a patient with Sjogren syndrome, distal RTA, osteomalacia, and positive HTLV-I antibody. We suggest sequence of these events.

はじめに

尿管アシドーシス(以下 RTA と略す)は尿管における重炭酸イオンの再吸収,あるいは滴定酸およびアンモニウムイオンの排泄障害のためにアシドーシスを来す疾患であり, Ca, P 代謝に異常を来し,腎性骨栄養症を合併する重要な疾患である¹⁾。また,種々の自己免疫疾患を合併することもよく知られている。

最近,われわれは Sjögren 症候群(以下 Sjs と略す)を合併した遠位尿管アシドーシス(distal RTA)において,骨軟化症を合併した症例を経験したので,過去当院において同様に経験した2例とともに,若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1:42才,女性,主婦(図1)。

主訴:左股関節痛,左腎部痛。

現病歴:S 60, 10月,交通事故にて恥骨々折の診断で某院入院なるも,疼痛持続し,骨遷延癒合といわれていた。後遺症診断の際,骨軟化症疑われ,当科受診,入院精査となる。

既往歴:子宮外妊娠にて,28才時卵巣摘出術をうけている。その際輸血をうけている。

現症:筋力低下,眼精疲労,口渇感を訴え,また,全歯牙欠損を認めた。歩行は左大転子高位による軽いトレンデレンブルグ跛行を呈した(図2)。腱反射減弱,および心電図上下波の平低化を認めた。

血液生化学検査:表1のごとく,低K血症,高Cl血症,動脈血ガスでpHの低下を認めた。また,骨型AL-Pの増加,および尿中Caの排泄増加を認めた。血中Caは正常下限であった。血小板減少を認めたが,このことは考察において言及する。腎機能はPSP, Fishbergの低下, β_2 -mG 上昇,尿中塩基性アミノ酸の外排泄, Ccrの低下を認めた。また尿管リン再吸収率(%TRP),および尿管リン再吸収閾値の低下を認めた。なおPTH正常, Vit. D₃は低値を示した。重炭酸負荷試験にてpHの漸増, NH₄Cl 負荷試験にてpHの漸減がみられた。これらは distal RTA の所見である(図3)。

X線所見:両恥骨部,両肩峰に骨改変層を認めた(図4)。これらは明らかな骨軟化症の所見である。また腎石灰化も著明であった。

組織学的所見:図5は腸骨より採取した骨を塩化シアル固定後脱灰し, HE 染色を行なった組織である。赤く濃染した類骨が多量に存在している。図6は非脱灰薄切切片のトルイジンブルー染色標本である(厚さ約5 μ)。骨量としては非常に多く,とくに類骨の堆積が

図1 症例1 女性

図2 トレンデレンブルグ徴候 陽性

多い状態である。Tetracycline のラベリングも行なったが、取り込みは非常に悪かった。これらは明らかな骨軟化症の所見である。

表 2 にみられるように、免疫学的所見では高 γ -グロブリン血症、RA 因子陽性の他、Sjs に特異性が高い、抗 SS-A、SS-B 抗体高値を認めた。T-cell、B-cell は

表 1

1) 電解質		2) 動脈血ガス	
血中(meq/l)	尿中(meq/l)	PH	7.215
Na 135	46	HCO ₃ ⁻	10.8
K 3.2	24.5	PCO ₂	26.8
Ca 4.1	2.8	BE	-15.4
Cl 114	44		
P 2.7	28.8		
3) 血液			
RBC	4.16×10		
WBC	5.7 ×10 (Eos 14%)		
PLT	2.6 ×10 (EDTA 依存性偽性血小板減少症)		
4) 生化学			
GOT 21	Ch-E 0.79	PRA 2.0	(0.3-2.9)
GPT 16	S-Amy 124	Aldosteron	110
LDH 187	FBS 94	(52-175)	
ALP 225	(type2<3)	CPK 64	
5) 腎機能及びその他			
尿蛋白 30 mg/dl	PSP 15 min 15%		
BUN 14.8	120 min 60%		
Cr 1.2	Fishberg 1.009		
Ccr 39.8	%TRP 60 (80-90)		
S-BMG 6.2	TmPO ₄ /GFR 1.6		
(0.8-2.4)	(2.2-4.0)		
U-BMG 8000 g/dl	C-PTH 0.2 ng/ml		
(250以下)	(0.5以下)		
	25-OHD ₃ 6 ng/ml (14-42)		
尿中アミノ酸分析: Threonin, Serin, Asparagine			
Glutamine, Citrulline,			
Cystine, Ornitine, Lysine,			
Arginine, allup			

比率の上では正常であるが、ツ反陰性であり、PHA、Con-A といったリンパ球幼若化反応も低下しており、細胞性免疫抑制状態にあると言える。注目すべきは本症例の有する一連の免疫異常状態の trigger と思われる、ヒト T 細胞白血病 I 型ウィルス (HTLV-I) に対する抗体、すなわち ATLA 抗体が陽性であったことである。

なお、眼科的精査、唾液腺造影(図 7)、生検の上から、Sjs の診断がつけられた(表 3)。

図 3 酸およびアルカリ負荷テスト

図 4 骨盤レ線
両恥骨部に骨改変層を認める。

図 5 骨の脱灰組織標本 (HE 染色)
赤く濃染した類骨が多くみられる。

図6 非脱灰標本（トルイジンブルー染色）
骨量多く、とくに類骨の堆積が多い。

表2

6) 免疫学的所見			
RA (+)	T cell	76%	
RAHA 40倍以下	B cell	10%	
ANF (+)	OKT4	30% (正常40%)	
抗SS-A抗体256	OKT8	43% (正常25%)	
抗SS-B抗体8	ツ反	(-)	
抗マイクログロブリン抗体(-)	PHA	(-)	
抗ミトコンドリア抗体(-)	ConA	(-)	
ATLA抗体 (HTLV-I抗体)		(+)	
7) 眼科的所見			
Shirmer test 右0 mm, 左5 mm 低下 (+)			
球結膜にローズベンガルのわずかな付着 (+)			
8) 唾液腺造影			
耳下腺末梢管の拡張, 末端の造影剤の漏洩 (+)			
9) 唾液腺生検			
導管を中心とした小円形細胞浸潤			
リンパ球形成傾向 (+)			

考察およびまとめ

RTAは、前述のごとく、腎尿管での酸塩基調節機構の総称であり、1977年 Sebastian²⁾ は次のように分類した。

Type I: distal RTA

遠位ネフロンでの H^+ 分泌障害。

Type II: proximal RTA

近位ネフロンでの HCO_3^- 再吸収障害。

Type III: HCO_3^- wasting classic RTA

distal RTA に HCO_3^- 喪失を伴うもの。

Type IV: 高K血症を伴う高Cl血性アシドーシスを示すもの。

ここでは Type I distal RTA について言及する。1946年、Albright は低K血症、高Cl血性代謝性アシドーシ

図7 唾液腺造影
耳下腺末梢管の拡張, 造影剤の漏洩が認められる。

表3 シェーグレン症候群診断基準（厚生省シェーグレン病調査研究班 昭和52年度設定）

<確実例>

原因不明の乾燥症状があり

1. 原因不明の乾燥性角結膜炎を認めること（注-1）。
2. 涙腺または唾液腺組織に特徴的な異常所見（注-2）を認めること。
3. 唾液腺造影に特異的な異常所見（注-3）を認めること。

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合

<疑い例>

原因不明の乾燥症状があり

1. 原因不明の乾燥性角結膜炎が疑われること（注-4）。
2. 唾液腺分泌機能低下（ガム試験が10分間に10ml以下）を認めること。
3. 反復性または慢性に経過し、ほかに原因を求め得ない唾液腺腫脹。

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合

<注 釈>

注-1: ローズベンガル試験（#）以上で、かつシャーマー試験10mm以下、または蛍光色素試験（+）を認めること。

注-2: 小葉内導管周囲に50個以上の単核細胞の浸潤が、同一小葉内に少なくとも1カ所以上認められること。

注-3: 直径1 mm以上の大小不同の点状・斑状陰影が腺内にびまん性に認められること。

注-4: ローズベンガル試験（+）で、かつシャーマー試験10mm以下、または蛍光色素試験（+）を認めること。

表4 distal RTA の病態生理 (折田らによる)

表5 遠位尿細管性アシドーシス (Type I RTA) の原因疾患 (小椋らによる)

1) 原発性 散発性 遺伝性 2) 自己免疫疾患および 高ガンマグロブリン血症 異常ガンマグロブリン血症 Sjögren 症候群 慢性活動性肝炎 原発性胆汁性肝硬変 甲状腺炎 肺線維症 SLE 多発性骨髄腫 3) 遺伝性疾患 Ehlers-Danlos 症候群 鎌状赤血球貧血 Marfan 症候群 炭酸脱水酸素欠損 4) 肝硬変	5) 腎石灰(沈着)症を起こす疾患 特発性高カルシウム尿 原発性副甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進症 ビタミンD中毒 髄質海綿腎 遺伝性果糖不耐症 Wilson 病 Fabry 病 6) 毒物 アンホテリシンB トルエン 鎮痛剤 リチウム アミロライド 7) その他の腎疾患 腎盂腎炎 閉塞性尿路障害 腎移植 薬剤性腎障害
---	--

ス, 尿 pH 5.5 以下低下不能, 腎石灰化症, 尿路結石, 骨軟化症などの一連の症状を呈する症候群を distal RTA と称した³⁾. distal RTA の病態を表 4⁴⁾ に示す. またその原因疾患として考えられるものを表 5¹⁾ に示す. 最近では distal RTA に骨軟化症が惹起される機序とし

て次のようなことが考えられている.

1. 代謝性アシドーシスの骨に対する直接作用.
2. 副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌亢進を介しての骨に対する作用.
3. 活性型ビタミンD不足, または感受性の低下.

表 6 (免疫学所見のまとめ, その他)

	症例 1	症例 2	症例 3
RTA の type	Classic type 1	Classic type 1	Classic type 1
Sjögren症候群の合併	+	+	+
抗SS-A抗体 抗SS-A抗体	256× 8×	256× —	64× 1×
HTLV-1 抗体	+	+(256×)	—
EDTA 依存性 偽性血小板減少症 の合併	+	+	—

4. Ca および P の負のバランス.

しかし本症例では $\text{Ca} \times \text{P}$ は負であったが、血漿 25 OHD、自己が低下しており、活性化の程度は不明（活性型 Vit. D は測定していない）、PTH は正常値であり、本症例での本態は不明である。また本症例には Sjs が合併しているが、Sjs に distal RTA が合併する割合は 17 % から 30 % といわれている⁹⁾。その機序を推測するならば、何らかの原因で免疫学的寛容が破綻し、自己抗体が産生され、自己免疫疾患として Sjs を呈した。活動期には免疫複合体が尿管周囲に沈着し、間質性腎炎の形をとり尿管の萎縮を生じせしめる。それが遠位ネフロンに著明にあらわれ、 H^+ 分泌障害を惹起し、distal RTA の病態を呈したものと考えられる^{9)~8)}。なお、尿管、唾液腺の他、胆管や甲状腺濾胞の上皮間にも共通の抗原性があり、target organ となり得る⁹⁾ のだが、本症例においてはそれらの障害を示唆する所見はみられなかった。また、本症例は EDTA 下で血小板凝集をおこすまれな EDTA 依存性偽性血小板減少症を有していた。EDTA 存在下で活性を示す抗血小板抗体が推測される¹⁰⁾。

以上のような自己免疫疾患をおこした原因の 1 つとして、当患者が ATLA 抗体陽性であったことに注目したい。本症例では、臨床症状なく、いわゆるくすぶり型 ATL に相当するといえよう。そうならば、HTLV-I に対する持続的抗体産生を生じている可能性がある¹¹⁾。そしてこの非自己のウィルス抗原に対する抗体と同時に、自己の細胞膜抗原に対する自己抗体を産生し、自己免疫疾患として Sjs を生じせしめたとの憶測も成立

する。しかし、本症例では前述のように、細胞性免疫は抑制された状態である。現在免疫複合体、補体値とも正常であり、抗原抗体反応としては inactive である。このような時間的経過も関与しているかもしれないが、本症例での免疫制御監視機構の本態は不明である。

われわれは以前、類似の所見を示す症例を 2 例経験している。これをまとめると表 6 のようになるが、このように distal RTA に何らかの自己免疫疾患が関与しており、その誘因として、HTLV-I が一因となっていることは充分推察されうる。しかしその確たる証拠はまだ得られていない。今後の重要な研究課題といえよう。

なお、本症例は骨軟化症に対し、ショール氏液、およびグルコン酸 K 投与にて経過観察中である。

ま と め

HTLV-I 感染と Sjögren 症候群の関係、さらに distal RTA、osteomalacia の関係を一症例をもとに推察した。

参 考 文 献

- 1) 小椋陽介, 相沢純雄, 尾田芳隆: 尿管管性骨疾患. 日本臨床, 11: 165-172, 1986.
- 2) Sebastian, A. and Morris, C. Jr.: Renal tubular acidosis, Clin. Nephrol, 7: 216, 1977.
- 3) Albright, F. et al.: Osteomalacia and rickets, Medicine 25: 399, 1946.
- 4) 折田義正, 安東明夫, 三上裕司: 低カリウム血症 (RTA). 日本臨床, 2: 102, 1981.
- 5) 奥田正治・他: Sjögren症候群のいまだよく知られざる諸臓器病変. 臨床免疫, 47: 509-519, 1981.
- 6) Pasternack, A. and Linder, E.: Renal tubular acidosis. Clin. Exp. Immunol, 7: 115-123, 1970.
- 7) Sioji, R. et al.: Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. Am. J. Med. 48: 456-463, 1970.
- 8) 中村元行・他: Sjögren症候群. 橋本病および慢性肝炎を伴った遠位尿管アジドーシスの 1 例. 日腎誌, 10: 1439-1466, 1985.
- 9) Miettinen, A., Linder, E.: Membrane antigens shared by proximal tubules and other epithelial associated with absorption and excretion. Clin. Exp. Immunol 23: 567-577, 1976.
- 10) 田中義也・他: Sjögren症候群に EDTA 依存性偽性血小板減少症を合併した一例. リウマチ, 6: 592, 1985.
- 11) 近藤信夫, 吉木 敬: 自己免疫疾患とレトロウィルス. 最新医学, 9: 2106-2112, 1986.