成人発症型 Fanconi 症候群の 1 例

福岡大学筑紫病院整形外科

池田 宏・城戸 正喜
松崎 昭夫・木梨 博史
野村 修平・後藤 三靖
中村 宏

九州大学整形外科

江口 政雄

A Case of Adult onset Idiopathic Fanconi Syndrome

by

Hiroshi Ikeda, Masayosi Kido, Akio Matuzaki,
Hiroshi Kinasi, Shuhei Nomura, Mituharu Goto,
and Hiroshi Nakamura

Department of Orthopedics Surgery,
Chikusi Hospital of
Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Masao Eguchi

Department of Orthopedics Surgery,
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

A case of adult onset Fanconi's syndrome was presented. A 45-year-old female, complaining of walking pain of the both hips, was hospitalized in our clinic on February 19, 1986. She arose from the floor "climbig on the legs" and walked swaying. She complained of hip pain on gait but passive motion of her hips was painless and the range of motion was normal. Clinically, weakness was present in the muscles of the limbs. Looser's zone in both femoral necks, diffuse bone atrophy of the pelvis and femurs were shown on radiograms. Laboratory findings revealed a feature and other examinations were made, but we could not find any findings to confirm multiple myeloma. The patient was given Shohl's solution 1-a-OH-D3 by mouth. Two months after admission, muscle weakness disappeared and serum P, serum Cl and acidosis were normalized, but alkaline phosphatase level remained elevated. Renal dysfunction was unchanged. Now she is continuing the treatment during 22 months, she has no complaint and her laboratory findings, radiological and histological findings but renal function are in normal condition. We are observing the renal function and the appearance of cause of Fanconi's syndrome because we can not abandon the possibility of multiple myeloma or macroglobulinemia.

1936年, Fanconi は蛋白尿と糖尿を伴う発育障害を呈するクル病を報告した²⁾. その後, 尿細管多発性再吸収障害による糖尿, 蛋白尿, 汎アミノ酸尿, リン酸尿, 尿細管性アシドーシスを生じ, 小児ではクル病, 成人では骨軟化症を生じる疾患として報告されている.

我々は45才女性に発症した成人発症型 Fanconi 症候群の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて

報告する.

症 例

症例: 45才, 女性, 主婦.

主訴: 両股関節節痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 21才時に, 腎疾患と言われ某病院に2カ月

入院したことがあるが、病名は覚えていない。その後は特別に異常は認められず、会社での定期健康診断時の尿検査では異常を指摘されたことはない。尚、重金属を扱うような職業に従事したことはない。

現病歴：昭和62年8月、路肩につまずき転倒し左股関節外側を打撲した。その後歩行時の両股関節部痛が持続したため、某整形外科病院を受診、X線検査を受け異常なしと言われ放置した。昭和60年10月頃より多尿、体重減少に気付いていた。症状が持続するため近くの医院で理学療法及び鎮痛剤の投与を受けていたが効果なく、両股関節部の歩行時痛は増強した。昭和62年1月頃より、両上肢の筋力低下を感じずようになり両股関節部痛により日常生活に支障を来すようになったため、昭和62年2月19日、当科を受診した。

現症：身長154 cm、体重44 kgと中肉中背であり、視診上四肢及び脊柱に変形を認めなかった。動揺性跛行、登はん性起立を認め、股関節は他動的にはよく動き、疼痛もなかった。神経学的には異常を認めなかつ

た。徒手筋力検査で、両上肢及び下肢に3から4の筋力低下を認めた。下腿の仮性肥大、筋萎縮は見られなかった。

検査所見：

染色体検査：正常であった。

末梢血所見：軽度の貧血と血小板減少症及び血小板凝集を認めたため精査を行なった後EDTA依存性偽性血小板減少症の診断を得た。腎機能及び尿検査所見：酸性尿、蛋白尿、糖尿、汎アミノ酸尿を認めた。ベンスジョンス蛋白は陰性であった。% TRPは54%と低下していた。クレアチニンクリアランスは1時間値で15 ml/min と低下しPSP検査でも15分値4.9%、30分値8.6%、60分値13.9%と低値を示していた。又塩化アンモニウム負荷試験で尿pH 6.2と、尿の酸性化障害が見られ、検査の結果から近位及び遠位尿細管機能低下を示していた。骨シンチグラフィー所見 (fig. 2)：両大腿骨骨頭部、恥骨及び肋骨に異常集積像を認めた。

fig. 1 初診時X線両大腿骨頭部に骨改変層を認める。

fig. 3 手術後X線像

fig. 2 骨シンチグラフィー (^{99m}Tc)

fig. 4 ビラヌーバーゴールドナー染色
類骨層の幅が著しく増加している。

以上より、成人発症型 Fanconi 症候群と診断した。

治療及び経過：昭和62年3月12日よりアシドーシスに対して変法 Shohl 氏液100ml (クエン酸14.0g, クエン酸 Na 5.0g, クエン酸 K 5.0g)/日を行ない、血中ビタミンD値の検査結果が届いた3月25日より活性型ビタミンDの低値に対して活性型ビタミンD剤 (アルファロール) の0.75 μ g/日投与を開始した。この間、昭和62年3月19日に両大腿骨頸部骨接合術及び腸骨よりの骨生検を施行した (fig. 3)。骨標本はピラヌーバゴールドナー染色を行ない観察したが、粗な骨梁の辺縁に類骨層の幅が著しく増加している所見が得られた (fig. 4)。

臨床症状及び生化学的諸検査を参考にしながらアルファロール、Shohl 氏液の投与量を調節した (fig. 5)。血清Ca値は正常域を動かず、血清P値はアルファロールと Shohl 氏液の投与により上昇を見た。酸血症の改善を得たため4月10日より Shohl 氏液は50ml/日に

減量した。

治療開始2カ月後血清Ca値は4.8mEq/l、血清P値は3.6mg/dlと正常域になった。動脈血のBase Excess値は-0.5と改善し、臨床症状も消失した。X線像においても骨陰影が明瞭となり骨折部の所見も著しい改善を見たため歩行を許可し、その後は外来で経過観察をしている。退院直後一時血清P値の低下が見られ、さらに昭和62年12月に2.6mg/dlと低値を示したが、投与量を変えることなく、その後は上昇している。昭和63年3月10日、骨生検及び腎機能検査を施行した。組織検査で類骨層は薄くなり正常化しているのが見られた (fig. 6)。腎機能検査は、治療前に比較して大きな変化を示していない。

昭和63年10月のX線所見は、昭和63年3月のそれと変わらない。歩行は杖無しで行っており何ら愁訴は有していない。生化学検査では血清Ca値4.8mEq/l、血清P値3.8mg/dl、血清Alk-Pase値243IU/l、pH

fig. 5 経過

fig. 6 ピラヌーバーゴールドナー染色
類骨層は薄くなり著しく改善している。

7.38, Base Excess -0.1 であった。腎機能は、治療前と変化なく、増悪は見られていない。

考察：Fanconi 症候群は低リン血症、腎性糖尿病、汎アミノ酸尿を合併する骨軟化症をいい Cystinosis をともなう Lignac-Fanconi 症候群、特発性 Fanconi 症候群、二次性 Fanconi 症候群に分類されている³⁾。特発性は家族性、散発性に分類され、二次性は Wilson 病など代謝性疾患、多発性骨髄腫、ネフローゼ症候群、シェーグレン症候群、重金属中毒、薬物中毒など多様に分類されている。本症例は体格中等度の中年女性であり幼少児期、成長期にも異常は見られていない。21才時に腎疾患により入院をしたとのことであるが、その後会社で受けている定期的尿検査では異常なしとされており21才時の腎疾患が関係しているとは考えにくく発症は45才で社会を辞めた後であろうと考えられる。又、重金属を扱うような職業に従事したことはなく、二次性 Fanconi 症候群の原因となるような薬物の服用歴もない。家族歴、染色体検査から遺伝的背景も認めなかった。生化学検査で IgM の polyclonal な増加を認めたため、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症鑑別の目的で初診時及び初診より1年7ヵ月後の昭和63年10月15日に骨髓穿刺を施行したが、これらの疾患を疑うような所見は得られていない。末梢血検査では軽度の貧血、血小板減少症及び血小板凝集を見ているが、赤血球や白血球の形態異常は見られていない。精査により EDTA 依存性偽性血小板減少症の診断を得たが、Onder ら⁵⁾は EDTA により、血小板膜の Ca^{2+} がキレートされることにより、血小板膜の表面の性状に変化を来した結果新たな抗原性を獲得し、これに対して

Table 1 検査結果

血液生化学		尿検査	
RBC	$350 \times 10^4 / \text{mm}^3$	pH	6.2
WBC	$5,500 / \text{mm}^3$	P	514 mg/day
Hb	9.4 g/dl	Ca	6.0 mEq/day
Hct	29.9%	Creatine	
Plt	凝集塊有り		829 mg/day
Total protein	7.7 g/dl	protein	1.4 g/day
Na	143 mEq/l	glucose	2.4 g/day
K	3.1 mEq/l	aminoscid	(+)
Cl	111 mEq/l	Bence Jones protein	(+)
Ca	4.6 mEq/l	Ccr	15 ml/hr
P	1.9 mg/dl	PSP 試験	
Mg	2.6 mg/dl	15 min	4.9%
GOT	18 IU/l	30 min	8.6%
GPT	12 IU/l	60 min	13.9%
LDH	264 IU/l	燐再吸収能	
Al-p	568 IU/l		54%
BUN	15 mg/dl	空腹時血糖	
Creatine	1.4 mg/dl		84 mg/dl
Uriac acid	1.8 mg/dl	動脈血ガス検査	
CRP	(-)	pH	7.33
免疫グロブリン		PCO_2	40 mmHg
IgG	1380 mg/dl	PO_2	90 mmHg
IgA	319 mg/dl	HCO_3	21 mmol/l
IgM	773 mg/dl	Base Excess	-4.5
染色体検査	正常	PTH-C	0.42 ng/ml
抗核抗体検査	(-)	$25(\text{OH})_2\text{D}_3$	11.1 ng/ml
		$1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$	12.5 pg/ml

血清中の凝集素 (IgM) が反応して凝集する例があると報告している。したがってこの症例では、免疫グロブリン IgM の polyclonal な増加がこれに関与している可能性も考えられる。以上の所見より、この症例を成人発症型特発性 Fanconi 症候群と診断した。

治療に際し燐酸塩の投与を必要とする報告が見られるが、本症例ではアルファロールと Shohl 氏液の投与で尿中 P 排泄量及び% TRP は改善することなく、血清 P 値の正常化をみており、燐酸塩の投与をせずに経過観察を行なっている。腎においての燐再吸収障害は改善していないが²⁸⁾、 $1\alpha-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の作用により腸からの P 吸収が増加して血清 P 値が正常域になったと考えられる。

血清生化学検査結果は改善し血清 Ca、血清 P、血清

Alp-Pase共に正常化し、アシドーシスも改善している。

腎機能検査ではPSP検査、クレアチニンクリアランス、塩化アンモニウム負荷試験とも治療前後において改善傾向は見られていない。

アシドーシスの原因は、酸性尿、糖尿、アミノ酸尿、諸検査から近位尿細管障害によるものと考えられるが、塩化アンモニウム負荷試験でも異常が見られることから、遠位尿細管障害も加わっているものと思われる。Fanconi 症候群におけるアシドーシスには近位尿細管性アシドーシスと遠位尿細管性アシドーシスを同時に生じている報告例がある¹⁾。Nash ら⁴⁾によると近位尿細管性アシドーシスの補正には10~15mEq/kg/日のアルカリを必要とされ、遠位尿細管性アシドーシスでは、より少量のアルカリで補正できるとしている。報告した症例では100ml/日のShohl氏液(7.5mEq/kg/日)でアシドーシスを補正することができた。

Fanconi 症候群では長い経過の後に、腎機能が徐々に低下して腎不全になるため⁶⁾、今後も定期的に検査が必要である。

本症ではIgMのpolyclonalな増加の為多発性骨髄腫やマクログロブリン血症を疑い、骨髄穿刺等の検査を行なったが今までのところこれらは否定されている。しかし始めにFanconi 症候群と診断されたが、後になって多発性骨髄腫の診断がつき二次性Fanconi 症候群であったという報告例もあり⁷⁾、今後も注意して経過を観察する必要があると考える。そのほか二次性Fanconi 症候群の原因疾患の発現、免疫グロブリンの変化、腎機能要化などにも注意しながら観察を続ける予定である。

ま と め

IgMのpolyclonalな増加を伴った特発性成人発症型Fanconi 症候群の1例を経験し、活性型ビタミンD

(アルファロール)とShohl氏液の投与により、よい結果を得ているので報告した。

文 献

- 1) Colussi G., et al.: Vitamin D metabolites and osteomalacia in the human Fanconi syndrome. Proc EDTA-ERA, 21: 756, 1984
- 2) Fanconi G.: Der frühinfantile nephrotischglykourische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer aciditis. Tahr. f. Kinderh., 149: 299, 1936
- 3) Lee, D. B. N., et al.: The adult Fanconi syndrome. Medicine, 51: 107, 1972
- 4) Nash M. A., et al.: Renal tubular acidosis in infants and children. J. Pediatr., 80: 738, 1972
- 5) Onder O. et al.: Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents. Blood, 56: 178~189, 1980
- 6) Stanbury, S. W. & Lamb, G. A.: Metabolic studies of renal osteodystrophy. Medicine, 41: 1, 1962
- 7) 館 靖彦ら: 成人型Fanconi 症候群を合併したBence Jones Protein κ 型多発性骨髄腫の1例; 中部日本整形災害外科, 29: 406, 1985
- 8) 吉川靖三ら: 特発性Fanconi 症候群4例の治療経験; 骨代謝, 11: 220, 1978

質 問 久留米大学整形外科 奥野 徹子

両大腿骨頸部の骨改変層に対して手術が行われていますが、必要あったのでしょうか。私達は同じ成人型Fanconi 症候群の1例は投薬のみで骨改変層は消失して独歩可能になっています。

解 答 福岡大学筑紫病院 池田 宏

今後の経過としては、腎機能低下の進行は必発であり、腎機能検査を経時的に行う必要があると思います。整形外科的には、shohl氏液、活性型ビタミンD(1 α (OH)D₃)の投与を続けていきます。