

## 尿細管性アシドーシスを伴うシェーグレン 症候群における腎石灰化症の1例

市立豊中病院泌尿器科（部長：西島高明）

坂本 亘・川嶋 秀紀・西島 高明

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

山本 啓介・岸本 武利・前川 正信

### A CASE OF NEPHROCALCINOSIS DUE TO SJÖGREN SYNDROME ASSOCIATED WITH RENAL TUBULAR ACIDOSIS

Wataru SAKAMOTO, Hideki KAWASHIMA and Takaaki NISHIJIMA

*From the Department of Urology, Toyonaka City Hospital*

*(Chief: Dr. T. Nishijima)*

Keisuke YAMAMOTO, Taketoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School*

*(Director: Prof. M. Maekawa)*

A 39-year-old woman was admitted to the hospital because of fever, lumbago and recurrent history of spontaneous stone discharge. An abdominal X-ray film demonstrated multiple calculi in the medullary positions of both kidneys and right multiple ureteral stones. Laboratory examinations showed hypergammaglobulinemia and the urine pH level was fixed around 7; nevertheless general metabolic acidosis existed. These laboratory data indicated nephrocalcinosis due to Sjögren syndrome associated with renal tubular acidosis.

Right multiple ureteral stones were removed by transurethral ureteroscopy. After starting alkali therapy, neither increased nor recurrent stone formation was recognized.

**Key words** : Nephrocalcinosis, Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, Transurethral ureteroscopy, Alkali therapy

#### 緒 言

今回われわれは、腎石灰化症、多発性腎尿管結石の1例を経験し、その結石発生の原因が遠位尿細管性アシドーシスを伴う Sjögren 症候群であると診断できたので、若干の文献的考察とともに報告する。

#### 症 例

患者：T.O., 39歳，女性

患者：腰痛，発熱

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：約3年前，関節炎にて近医受診，RA（+）にて関節リュウマチを疑診されている。

現病歴：生来健康，1981年頃，初めて血尿と発熱を

訴え近医受診し，腎盂腎炎，腎石灰化症と診断されるも放置。1984年頃より，尿路結石（リン酸Ca）の自然排石を時々認めるも，現在に至るまで特に治療は受けていない。1985年7月，右腰痛と発熱を再度訴え，当科受診。腹部単純X-Pにて両腎石灰化症，右尿管内に多数の結石陰影を認めたため，精査および治療目的で入院となった。

入院時現症：身長151cm，体重43kg，体格中等度，栄養良好。血圧112/88mmHg，脈拍72/分。口腔内齶歯多数認める。胸腹部理学的所見に異常なし。腹部平坦，肝，脾，両腎触知せず。両側下肢に浮腫なく，腱反射正常。

臨床検査成績：入院時一般血液，尿検査の成績をTable 1に掲げた。

Table 1. Laboratory data.

WBC	4200	* BUN	35 mg/dl
RBC	379 ×10 <sup>4</sup>	* Creatinine	2.6 mg/dl
Hb	9.8 mg/dl	UA	5.9 mg/dl
Ht	30.0 %	Na	139 mEq/L
Plt	209 ×10 <sup>3</sup>	K	3.6 mEq/L
		* Cl	109 mEq/L
GOT	18 IU/L	Ca	8.2 mg/dl
GPT	12 IU/L	P	3.0 mg/dl
LDH	287 IU/L		
ALP	173 IU/L	* PSP ( 15 min)	8.9 %
* ZTT	32.6 U	* " (120 min)	29.5 %
* TP	8.6 g/dl	* Creatinine clearance	21 ml/min
A/G	0.90		
Protein fraction		Blood gas:	
Alb	49.7 %	* PH	7.299
α <sub>1</sub> -G	2.9 %	PO <sub>2</sub>	108 mmHg
α <sub>2</sub> -G	6.9 %	PCO <sub>2</sub>	28 mmHg
β-G	8.8 %	* HCO <sub>3</sub>	13.8 mEq/L
* γ-G	31.5 %	* BE	-11.1
IgA	333 mg/dl	Urinalysis:	
* IgG	3617 mg/dl	PH	7.0
IgM	240 mg/dl	Protein	(±)
FBS	97 mg/dl	Sugar	(-)
		RBC	20~25 /HPF
* Blood sedimentation rate	78 mm(1hour)	WBC	5~10 /HPF
CRP	(-)	Bence Jones Protein	(-)
* RA	(+)	Amino acid fraction	np
ASLO	<100	urine culture	(-)
ASK	80	Urinary Ca excretion	139 mg/day * (Ca/Cr 0.33)
CH <sub>50</sub>	47.9 CH <sub>50</sub> U/ml	" P "	260 mg/day
* Antinuclear antibody	20	" UA "	208 mg/day
Anti-DNA antibody	<100	* " Citrate "	119 mg/day
Thyroid test	<100	PTH-C	<0.6 ng/ml
* Microsome	800	PTH-N	<32 pg/ml
TSH	6.0 μu/ml	* % TRP	61 %
T <sub>3</sub> U	25.7 %	* Nephrogenous cAMP (0.9~2.66)	4.5 nmol/100ml GFR
T <sub>3</sub>	1.03 ng/ml		
T <sub>4</sub>	5.8 ng/ml		
* PRA	8.84 ng/ml hour		
* S-Aldosterone	914.9 pg/ml		

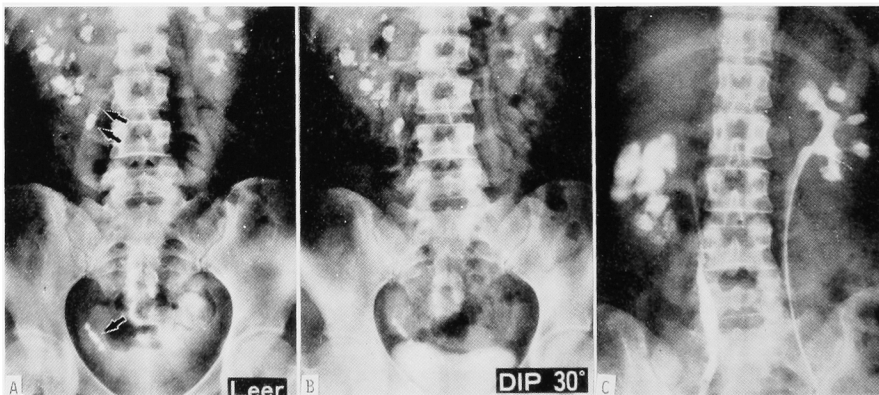


Fig. 1. A: Plain film, B: DIP, C: Retrograde pyelography.

Fig. 1 に本症例のレントゲン検査所見を掲げた。Fig. 1-A は腹部単純撮影, Fig. 1-B は DIP 30分, Fig. 1-C は両側の逆行性腎盂造影を合成したものである。両腎に大小不同の小結石の塊が散在し, また右尿管内には矢印で示すごとく多数の尿管結石が認められた。また腎内の小結石は, 各腎杯を取り囲むように位置しており, あたかもブドウの房状をなしている猥

がある。X線上, “bunch of grapes”, “bunch of flowers” などで表現される medullary sponge kidney (以下 MSK と略す) が疑われた。

以上の検査所見の異常項目を Table 2 にまとめた。また腎機能の中等度低下が認められること, また GFR の低下に比し著しい高 Cl 血性代謝性アシドーシスが認められること, この代謝性アシドーシスは陰

Table 2. Abnormal findings in clinical, laboratory and radiological data.

病歴	腎石灰化症, 結石 (リン酸 Ca) の自排.
身体所見	齲歯多数.
検査所見	検尿異常, BUN, S-Creatinine 上昇, PSP 低値, Creatinine clearance 低下, 血清 Cl 上昇, Renin-angiotensin 系亢進, 血沈上昇, TP 上昇, ZTT 上昇, 高 $\gamma$ グロブリン血症, IgG 上昇, RA 陽性, 抗核抗体陽性, 甲状腺 microsomal 陽性, 血液ガス異常, 尿中 Ca/Cr 上昇, Citrate 排泄低下, %TRP 低下, 腎性 cAMP 上昇.
X線検査	両腎石灰化症, (medullary sponge kidney 疑), 右尿管結石.

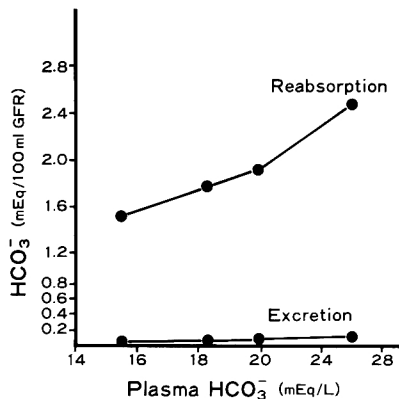


Fig. 2. Bicarbonate loading test.

Table 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. 唾液腺管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, 他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, かつシャーマン試験10mm以下, または 螢光色素試験 (+) 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ヵ所以上認められること
注-3: 直径1mm以上の大小不同の点状・斑状陰影が嚢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, かつシャーマン試験10mm以下, または螢光色 素試験 (+) を認めること

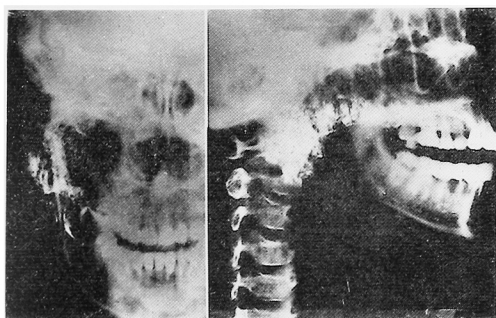


Fig. 3. Sialography.

イオンギャップ ( $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 10 \text{ mEq/L}$ ) の増加に伴っていないことより, 腎不全による retention acidosis は否定できること, また著しいアン

ドーンスを認めるにもかかわらず, 尿中の pH は常に7前後に固定されていた. すでに高度のアシドーシスの存在を認めていることより, 塩化アンモニウム負荷試験は施行しなかったが, 腎尿管性アシドーシス (以下 RTA と略す) と診断した. さらに重炭酸負荷試験 (Fig. 2) を施行すると, 重炭酸イオンの排泄率は常に血中重炭酸レベルの5%以下であり, この症例の RTA は, 重炭酸イオンの再吸収障害のない classic type の遠位型 RTA (以下 d-RTA と略す) と診断した. また d-RTA の原因は, X-P より疑診される MSK の存在が示唆されたが, 口腔内に多数の齲歯が存在することより考えられる口腔内乾燥症 (xerostomia) を加えて, 血沈の亢進, 高 $\gamma$ グロブリン血症, RA 陽性, 各種の自己抗体の出現より考え

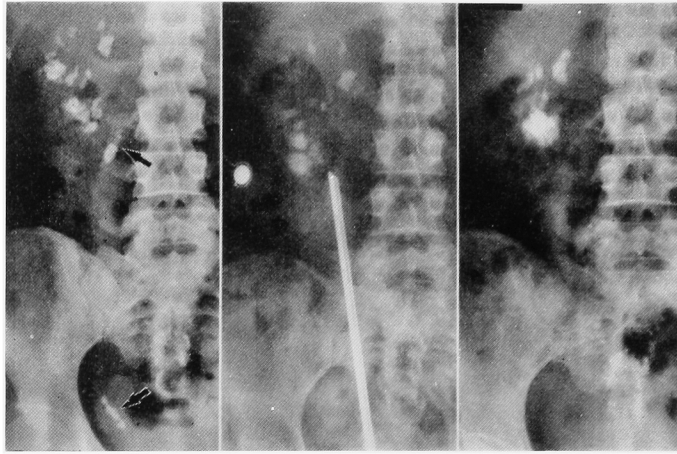


Fig. 4. Pre TUL (left), During TUL (middle) and Post TUL (right).

て、ある種の膠原病、自己免疫疾患の関与も考えられた。

また高 $\gamma$ グロブリン血症を伴う女性の d-RTA の半数以上に Sjögren syndrome (以下 SS と略す) を認めるとの報告<sup>1)</sup> よりあわせて考えて、積極的に SS の存在を疑った。SS の診断基準 (Table 3) に従って、ローズベンガル試験 (+), シャーマ試験 (左右とも 3 mm 以下) を施行し、乾燥性角結膜炎 (kerato-cojunctivitis sicca) の存在を、唾液腺造影 (Fig. 3) にて、duct の拡張や壁の不整、腺腔の sialectasia を認めた。唾液腺生検にては明瞭な標本を得られなかったが、リンパ球の唾液腺への浸潤を認めた。以上の所見より、本症例は SS であると確診した。

治療: 代謝性アシドーシス改善のため、変法ショール氏液 (50 ml/日) または重炭酸ソーダ (5 g/日) の投与を開始すると同時に、多数の尿管結石による閉塞性腎障害を解除する目的にて、硬膜外麻酔下に硬性尿管鏡による尿管結石摘出術 (以下 TUL と略す) を施行した (Fig 4)。摘出結石の成分分析は、リン酸 Ca 76%, 炭酸 Ca 24% の混合結石であった。

術後碎石によると思われる小結石片の排泄が認められたが、いずれも尿管内に閉塞をきたすことなく退院となった。現在外来にて経過観察中であるが、結石の再発、増大傾向はまったく認めていない。

## 考 察

Albright ら<sup>2)</sup>(1946) が、はじめて RTA の定義を行なった際には renal acidosis resulting from tubular insufficiency without glomerular insufficiency と糸球体機能低下のないことが前提となっていた。しかし Kidney Nomenclature<sup>3)</sup> (1975) には

GFR の低下があってもそれに比例しないような水素イオンの排泄や  $\text{HCO}_3^-$  の再吸収障害があれば RTA と診断してよいと記されている。

また Morris ら<sup>4)</sup>は、糸球体機能の中等度低下しているものも含むと述べている。このように最近では、GFR の低下の有無の幅が広がられている。しかし本症例のように腎機能の低下した状態での RTA の診断は慎重にすべきであるが、明らかに腎不全時の retention acidosis の状態は認められないこと、GFR の低下の割に比し、著しい代謝性アシドーシスを認めるにもかかわらず、尿 pH の低下が認められないことより、RTA と診断した。このように泌尿器科領域においてよく認められる d-RTA は、遠位ネフロンにおける  $\text{H}^+$  の排泄障害によるもので、通常  $\text{HCO}_3^-$  の再吸収障害はなく、 $\text{HCO}_3^-$  の排泄率は 5% 以下である。しかし近年 bicarbonate wasting type の d-RTA の報告もあり、アシドーシス治療の面からアルカリ剤の必要量を考える際に、この type の RTA の除外診断は重要であると考えられた。

尿路結石症の発生原因に占める d-RTA の割合は、吉田ら<sup>5)</sup>(1979) の全国集計によると 13 年間に於いて、199, 226 例中 15 例 (0.1%) が報告されている。逆に内科関係からは、d-RTA のうち、腎石灰化症もしくは尿路結石を合併する頻度は、桜井ら<sup>6)</sup> (1980) の集計によると 54 例中 25 例 (46%) と報告されている。この 2 つの集計を単純に比較することは無謀だが、十分な検討なしに原因不明とされている尿路結石症のうち、d-RTA の症例がかなりの数存在するのではないかと考えられた。

本症例において、SS による腎の機能障害に属する d-RTA と形態的異常である MSK が同一腎に認

められることを関して、川村ら<sup>7)</sup>が述べているように、両者の偶然の合併か、あるいは d-RTA により集合管内に結石が発生しそれが不完全な閉塞をひきおこし、集合管が拡張し、一方、結石は腎盂内へ破れ出したあとに、集合管にのう胞状の腔を残した可能性が考えられる。したがって元々、MSK が存在していたものか、あるいは二次的に生じたものかは明らかではない。本症例の結石発生に関する病態生理を論ずることは、腎機能障害を伴うため難しい点が多い。従来より d-RTA に結石を生ずる成因として 1) 高 Ca 尿症、2) 尿中クエン酸排泄低下、3) アルカリ尿などがあげられている。本症例においても 1 日 Ca の排泄量は正常範囲内であったが、Ca/Cr 比の増加を認めており、機能しているネフロン 1 個あたりの尿管管内の Ca 排泄増加状態が示唆された。このような高 Ca 尿症の存在にもかかわらず一般的に d-RTA 時に認められる PTH の増加は、少なく、むしろ抑制されているとの報告が多い。この件に関して小出ら<sup>8)</sup>は、アシドーシスによるイオン化 Ca の上昇により PTH は抑制状態にあり、アルカリ療法によるアシドーシスの改善にイオン化 Ca の低下と PTH の上昇を認めた 1 例を報告している。これらの報告より考えて、本症例に認められる % TRP の低下は、PTH が低値であることを考えると、GFR の低下に伴うもの、あるいは d-RTA をひきおこす腎尿管の機能異常によるものと考えられる。一方 PTH の腎における活動度をよく反映するといわれている nephrogenous c-AMP の上昇が認められたが、上記理由により PTH の活動上昇の指標と考えるよりも、それ以外の c-AMP を増加させる内因性のホルモンの関与が示唆される。つまり d-RTA 時には腎尿管の濃縮障害に起因する水バランスが負に傾くこと、および renin-angiotensin 系の亢進が認められるように、H<sup>+</sup> の排泄障害により H<sup>+</sup> と交換に再吸収される Na<sup>+</sup> の低下による Na<sup>+</sup> 喪失が認められる。これらの状態は体内の脱水傾向を生じ、今回測定はしていないが、抗利尿ホルモン活性の上昇状態が示唆される。これらのホルモンの影響による c-AMP の上昇である可能性が考えられる。

治療に関しては、d-RTA に対するアルカリ療法はすでに確立された治療法であり、アルカリ剤の投与により、高 Ca 尿症、低クエン酸尿症の是正が認められ、結石の増大および再発を防止しようと考えられている。また Kubota ら<sup>9)</sup>は、d-RTA による両腎石

灰化症の症例に対して、経口アルカリ療法にくわえて、腎瘻を作製し、これを用いて G 液の灌流を長期に施行しほとんどの結石を溶解せしめた 1 例を報告している。本症例はすでに腎機能の低下をきたした症例であり、これ以上の腎機能の悪化を防止すべく、感染の防止、アルカリ療法とともに、落下結石による閉塞性腎障害を早急に解除するため繰り返し施行できる TUL は、妥当な治療法のひとつではないかと考えられた。

## 結 語

39歳、女性で SS による d-RTA を合併し、両腎石灰化症、多数尿管結石の 1 症例を経験し、硬性尿管鏡にて尿管結石の摘出を施行した。本症例の病態生理に関して若干の文献的考察を行なった。

なお、本症例は第 115 回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) 宮脇昌二：Sjögren 症候群—最近の話題から。最新医学 34：2133~2141, 1979
- 2) Albright FF, Baird PC, Cope O and Bloomberg E Osteomalacia and late rickets. Medicine 25: 399~476, 1946
- 3) International Committee for Nomenclature and Nosology of Renal Disease Clinical terms. in A Handbook of kidney nomenclature and nosology edited by David PE Jr, p.103, Little, Brown and Company, Boston, 1975
- 4) Morris RC Jr : Renal tubular acidosis. N Engl J Med 304: 418~420, 1981
- 5) 吉田 修：日本における尿路結石症の疫学。日泌尿会誌 70：975~983, 1979
- 6) 桜井英夫・鈴木周雄・桜本敏夫・山中功一：CPK 異常高値を併った尿管管性アシドーシスの一例。横浜医学 31：133~137, 1980
- 7) 川村寿一・岡田裕作・野々村光生・添田朝樹・竹内秀雄・吉田 修・田中陽一：Medullary sponge kidney にみられた不完全型尿管管性 Acidosis の一例。泌尿紀要 24：669~675, 1978
- 8) 小出卓生・武本征人・板谷宏彬・木下勝博：尿管管性アシドーシス、特に血清カルシウムの動態についての一考察。日泌尿会誌 67:99~102, 1976
- 9) Kubota N, Koide T, Takemoto M, Itani H, Kinoshita K and Sonoda T : Successful renal stone dissolution by long-term irrigation. Eur Urol 7: 312~313, 1981

(1986年6月26日受付)