

尿細管性アシドーシスにより低カリウム性ミオパチーを呈したシェーグレン症候群の1例

向井正法 柴田孝則 本田浩一 古田英美子
北澤孝三 杉崎徹三

A case of Sjögren's syndrome presenting with hypokalemic myopathy due to renal tubular acidosis

Masanori MUKAI, Takanori SHIBATA, Hirokazu HONDA, Emiko FURUTA,
Kozo KITAZAWA, and Tetsuzo SUGISAKI

Department of Nephrology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

A 37-year-old woman was admitted to our university hospital because of severe flaccid quadriplegia. Her laboratory data, lip biopsy and muscle biopsy findings were compatible with hypokalemic myopathy due to renal tubular acidosis(RTA) type I associated with primary Sjögren's syndrome.

Kidney biopsy revealed chronic tubulointerstitial nephritis(TIN), consisting of focal mononuclear cell infiltration with tubulitis, interstitial fibrosis and tubular atrophy. Immunohistochemical analysis of the renal biopsy specimens showed that the infiltrating mononuclear cells were predominantly CD8⁺T cells, and CD68⁺ cells (macrophages), whereas CD4⁺ T cells were fewer in number. Following potassium administration and alkali therapy, hypokalemia and metabolic acidosis were ameliorated and limb palsy gradually subsided.

Finally, RTA improved with prednisolon and short term cyclophosphamide treatment without supplemental potassium and alkali therapy.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 69-75.

Key words : Sjögren's syndrome, tubulointerstitial nephritis, renal tubular acidosis, hypokalemic myopathy

緒 言

シェーグレン症候群は主として唾液腺、涙腺の自己免疫機序によるリンパ球主体の細胞浸潤を伴う慢性炎症による乾燥症候群を特徴とする。このような腺症状以外にも腺外病変として肺、肝、腎などの病変が知られ、それに基づく臨床症状を呈する症例も少なからず認められる¹⁾。腎合併症では尿細管間質病変がよく知られており、それによると考えられる尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis : RTA)は潜在性を含めると約30%の症例で認められるとされている^{2,3)}。また、ときにはRTAによる周期性四肢麻痺(periodic paralysis : PP)がシェーグレン症候群の初発症状

となる症例も報告されているが^{4~7)}、同じ四肢麻痺でも筋原性酵素の上昇や筋組織の壊死性変化を伴う低カリウム性ミオパチー(hypokalemic myopathy : HM)を契機に診断される症例は稀と思われる。今回われわれは、RTAによるHMを呈したシェーグレン症候群の1例を経験したので、腎の病理組織学的検討を加えて報告する。

症 例

症例は37歳、女性。既往歴は33歳のときに急性肝炎。現病歴は34歳頃より2~3カ月に1度ほど中程度の脱力発作を認めていたが一過性であったため放置していた。35

歳頃より脱力発作は月に1~2度と頻回となったが、安静により軽減していた。1997年7月17日、夜間に両下肢の筋痛、脱力発作が出現。徐々に悪化し同年7月20日、自力での起立不可能となったため、当院救急センター受診、入院となった。

入院時身体所見：身長153 cm、体重49 kg、体温36.0 °C、血圧100/62 mmHg、脈拍78/分(整)、眼結膜貧血、黄疸認めず、甲状腺腫認めず、胸腹部異常所見なし。下腿浮腫、手指の関節腫脹なし。神経学的所見では意識清明、脳神経系、感覚系に異常を認めず、運動系では握力測定不能、前頸筋、両三角筋、両上腕二頭筋、両大腿屈筋群、両大腿四頭筋の筋肉痛を伴う筋力低下、およびアキレス腱反射の低下を認めた。

入院時検査成績(Table 1)：検尿では、比重1.007、pH7.5、軽度の蛋白尿を認め、尿中NAG 14.4 U/lと軽度上昇、尿中 β_2 -MG 37,704 μ g/lと著明な増加を認めた。尿中カリウム排泄は45.9 mEq/dayと増加。末梢血ではヘモグロビン10.5 g/dlと軽度の貧血を認めた以外は白血球数、分画、血小板数とも正常であった。血液生化学所見では、 γ -グロブリン24.6%と多クローン性高 γ -グロブリン血症を呈し、K 1.6 mEq/l、Cl 120.4 mEq/lと著明な低カ

リウム血症と高クロール血症を認めた。さらに、GOT、LDH、CK、ミオグロビン、アルドラーゼといった筋原性酵素の上昇を認め、尿中ミオグロビンは3,395.5 ng/mlと高値であった。血清学的所見では、抗核抗体陽性(speckled pattern)、抗SS-A抗体陽性、マイクロゾーム抗体1,600倍と陽性、IgGは軽度高値を認めた。腎機能検査ではCcr 71.1 ml/min、FEK 25.2%、FEHCO₃⁻ 4.27%であり、また尿細管カリウム再吸収率は70.2%であった。動脈血ガス分析では、アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスを認めた。その他の検査では、心電図にてI、II誘導でU波を認め、V₃、V₄、V₅誘導でT波の平低化を認めた。筋電図では低電圧、低振幅の筋原性変化を認めた。重炭酸負荷試験では負荷前(血中HCO₃⁻濃度、12.0 mmol/l)から負荷後血中HCO₃⁻濃度が正常化するまでの間、常に尿中pHは6.5~7.5と高値であり、また血中HCO₃⁻濃度が正常化した時点でのFEHCO₃⁻は1.37%であった。以上より、本症例はI型RTAによりHMを呈した病態と考えられた。なお、原疾患としては何らかの感染症や薬剤性の尿管管間質障害が否定的であること、抗核抗体陽性、抗SS-A抗体陽性であることから、シェーグレン症候群が疑われ、その検索を施行した。その結果、シルマーテストは軽

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test		Renal function	
s. g.	1.007	TP	7.3 g/dl	CRP	<0.2 mg/dl	Ccr	71.1 ml/min
pH	7.5	Alb	3.8 g/dl	ASO	70 IU/ml	FENa	0.71 %
Sugar	(-)	T-Bil	1.2 mg/dl	RF	<7.0 IU/ml	FEK	25.2 %
Protein	(+)	BUN	6.0 mg/dl	LE test	(-)	FEHCO ₃ ⁻	4.27 %
Sediments		Cr	0.8 mg/dl	ANA	(+)	Arterial blood gas analysis	
RBC	<1/HPF	Na	143.7 mEq/l		(speckled)	pH	7.237
WBC	<1/HPF	K	1.6 mEq/l	Anti-ss DNA ab	<25 U/ml	PaO ₂	106.2 mmHg
NAG	14.4 U/l	Cl	120.4 mEq/l	Anti-ds DNA ab	<25 U/ml	PaCO ₂	25.0 mmHg
β_2 -MG	37,704 μ g/l	UA	2.8 mg/dl	Anti-SS-A ab	189.1 COI	HCO ₃ ⁻	12.7 mEq/l
Myoglobin	3,395.5 ng/ml	Ca	8.5 mg/dl	Anti-SS-B ab	1.6 COI	BE	-11.3 mmol/l
K	45.9 mEq/day	P	2.4 mg/dl	P-ANCA	<10 EU	Sat	97.6 %
Peripheral blood		GOT	133 IU/l	C-ANCA	<10 EU	AG	12.6 mmol/l
WBC	5,700/mm ³	GPT	40 IU/l	Thyroid test	<×100	Endocrinological data	
stab	1.0 %	LDH	1,094 IU/l	Microsome test	>×1,600	PRA	0.89 ng/ml/h
seg	71.3 %	ALP	224 U(B. L)	C 3	82 mg/dl	PAC	2.2 ng/dl
eosino	3.1 %	γ -GT	11 IU/l	C 4	12 mg/dl	Free-T 3	11.6 pg/ml
baso	0.1 %	CK	4,477 IU/l	CH 50	37.3 U/ml	Free-T 4	1.3 ng/dl
lymph	20.2 %	Amy	117 IU/l	IgG	2,118 mg/dl	TSH	2.6 μ U/ml
mono	4.3 %	Myoglobin	3,507 ng/ml	IgA	198 mg/dl	Cortisol	7.7 μ g/dl
RBC	419×10 ⁴ /mm ³	Aldolase	22.6 IU/l	IgM	113 mg/dl		
Hb	10.5 g/dl			IgE	172 U/ml		
Ht	32.5 %						
Plt	25.5×10 ⁴ /mm ³						

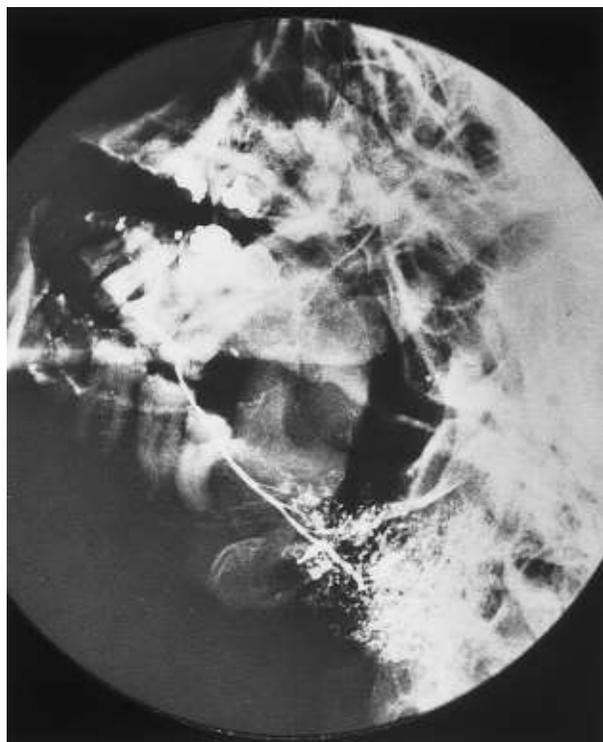


Fig. 1. Parotid sialogram showing diffuse granular shadow, 1~2 mm in diameter

度陽性, シアログラフィーでは直径 1~2 mm の顆粒状陰影を多数認めた (Fig. 1)。また筋症状については, カリウム喪失に起因した著しい低カリウム血症, それによる 48 時間以上持続した四肢の麻痺, 筋原性酵素の著明な上昇, ミオグロビン尿などから HM と考えた⁸⁻¹⁰⁾。よって, 本症例は RTA により HM を呈したシェーグレン症候群と診断した。

入院後経過 (Fig. 2) : 入院当初, 塩化カリウム, グルコン酸カリウムおよび炭酸水素ナトリウムの経口投与による対症療法が行われ, 低カリウム血症および代謝性アシドーシスの改善を認め, また, 徐々に筋原性酵素の正常化と脱力発作の改善を認めた。入院後第 6 病日に右上腕二頭筋より筋生検を施行した。採取された組織では Fig. 3 に示すように筋線維の大小不同を散在性に認めたが, 空胞変性は認められなかった。これらの所見は低カリウム血症による筋の壊死に引き続くその再生過程と考えられ, HM の病理所見として矛盾しない結果であった。第 46 病日には小唾液腺生検施行, 導管周囲に主としてリンパ球と思われる小円形細胞の集簇状の浸潤を認め, シェーグレン症候群による唾液腺炎の所見であった (Fig. 4)。腎組織病変の検索のため

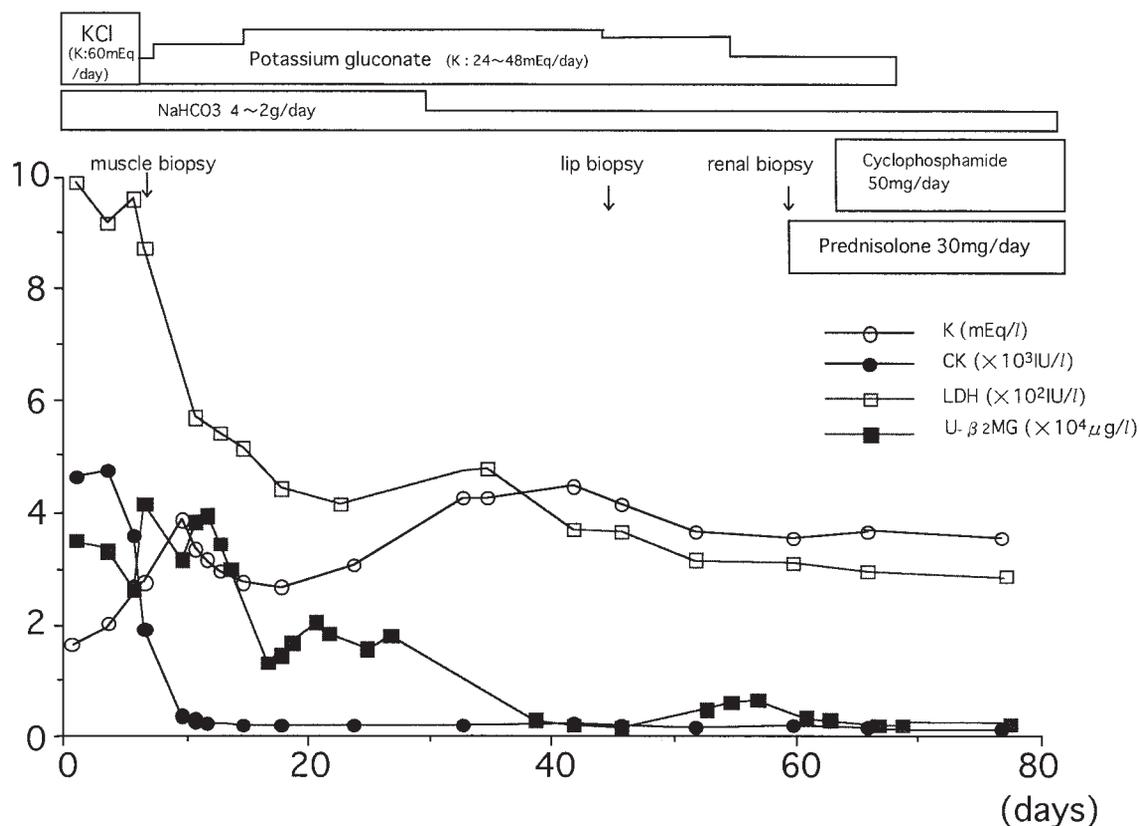


Fig. 2. Clinical course

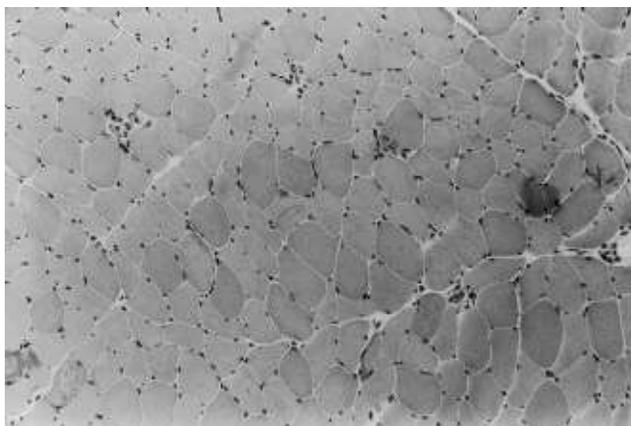


Fig. 3. Light micrograph of muscle biopsy specimen obtained from musculus biceps brachii
Variability of muscle fiber size was observed.
 (HE staining, $\times 100$)

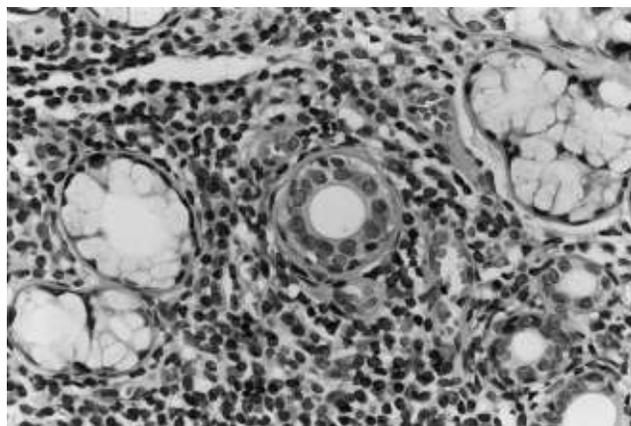


Fig. 4. Light micrograph of labial minor salivary gland biopsy specimen showing marked periductal lymphocytic infiltration (HE staining, $\times 100$)

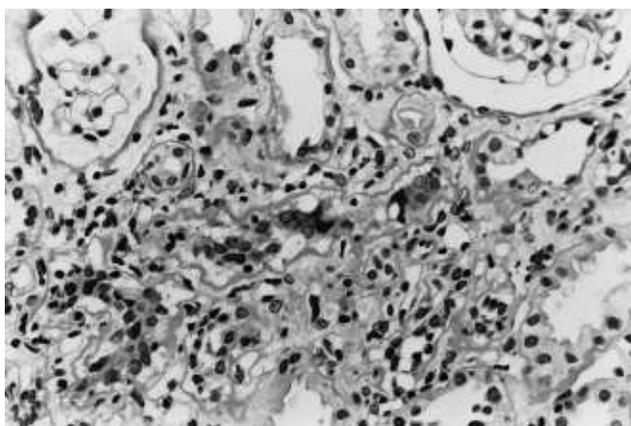


Fig. 5. Light micrograph of kidney biopsy specimen showing mononuclear cell infiltration into interstitium and tubular epithelial cells (tubulitis), detachment of tubular cells from tubular basement membrane (TBM) and thickening of TBM
 (PAS staining, $\times 100$)

め、入院後第 61 病日にエコー下で腎生検を施行。その結果、尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) の所見が得られた。腎生検施行後より、TIN に対しプレドニゾロンの投与を開始し、その後シクロフォスファミドによる治療を併用後、カリウム製剤の投与量の減量および中止が可能となり、以後脱力発作は見られなくなった。第 98 病日に退院、その後シクロフォスファミドを中止、プレドニゾロンを減量するも血清カリウム値は $3.6\sim 4.4$ mEq/l にコントロールされ、代謝性アシドーシスは認められていない。また、尿細管カリウム再吸収率は 92.2% で、尿中 NAG $0.3U/l$ 、尿中 β_2 -MG $26\ \mu g/l$ と経過は順調である。

腎生検所見：光学顕微鏡所見ではすべての糸球体がほぼ正常であったが、間質には巣状に炎症性細胞浸潤を認め、尿細管は萎縮し、上皮細胞の剝離や一部尿細管上皮細胞に単核球の浸潤も認め、尿細管炎の像を呈し、また間質の線維化も認めた (Fig. 5)。電子顕微鏡所見では尿細管基底膜 (tubular basement membrane: TBM) の肥厚、尿細管上皮細胞の TBM からの剝離、尿細管上皮細胞へのマクロファージの浸潤を認めた (Fig. 6)。なお、蛍光抗体法所見では免疫グロブリンや補体の沈着は糸球体、尿細管ともに陰性であった。

腎間質浸潤細胞の検討：腎生検の凍結連続切片を用いて免疫組織化学的方法により CD45RO, CD4, CD8, CD68 陽性細胞について検討を加えた。方法はビオチン-アビジンシステムによる ABC 法 (VECTASTAINE Elite ABC[®] ペルオキシダーゼキット, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) で、用いた一次抗体はいずれもマウスのモノクローナル抗体で、以下のごとくである。
 CD45RO: anti-human T cell antibodies (DAKO, Glostrup, Denmark);
 CD4: anti-human CD4 antibodies (Becton Dickinson, San Jose, CA);
 CD8: anti-human CD8 antibodies (Becton Dickinson);
 CD68: anti-human macrophage antibodies (DAKO)。

間質浸潤細胞の数について、腎間質組織面積当たりの細胞数でそれぞれを比較検討した (Table 2)。その結果、T 細胞を示す CD45RO 陽性細胞は 297.8 個/mm²、マクロファージである CD68 陽性細胞は 121.7 個/mm² であった。T 細胞のうち CD4 陽性細胞は 73.7 個/mm²、CD8 陽性細胞は 191.6 個/mm² と CD8 陽性 T 細胞優位であり、CD4/

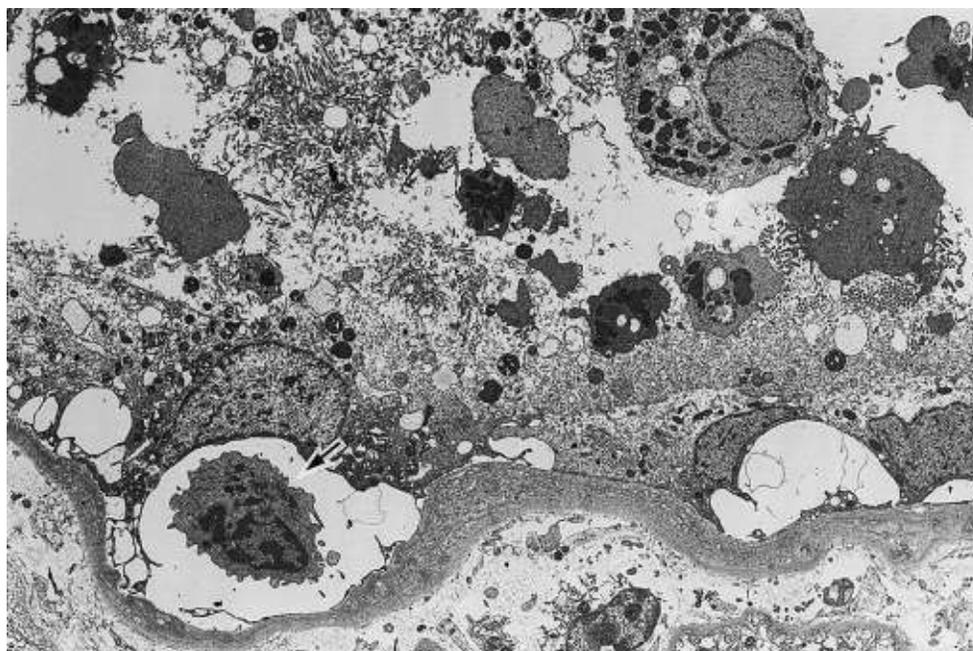


Fig. 6. Electron micrograph of kidney biopsy specimen shows a macrophage infiltrating into tubular epithelium (arrow), and thickening of tubular basement membrane. ($\times 1,000$)

Table 2. Immunohistochemical analysis of infiltrating mononuclear cells in tubulointerstitial lesion

	CD 4	CD 8	CD 45 RO	CD 68
Positive cells	98*	274	414	168
Interstitial (mm^2)	1.33**	1.43	1.39	1.38
Positive cells/ mm^2	73.7	191.6	297.8	121.7

* No. of positive cells. Infiltrating cells were stained by each cell marker specific monoclonal antibodies using serial renal biopsy sections.

**Area of interstitium used for counting of infiltrating cells in each section.

CD8 比は 0.38 であった。CD4, CD8 陽性細胞に関する免疫組織染色の所見を Fig. 7A, B に示した。

考 察

本症例は唾液腺組織に明らかな慢性炎症所見を認め、唾液腺造影所見を含め、厚生省研究班の診断基準¹¹⁾を満たし、原発性シェーグレン症候群と診断された症例である。シェーグレン症候群において、RTA による低カリウム血症から PP を起こす症例があることはよく知られているが、この症例のように筋組織の壊死性変化による筋原性酵素の上昇やミオグロビン尿症を呈し、HM と診断される症例は稀と思われる^{4,5)}。本症例の入院前の病歴は病院受診

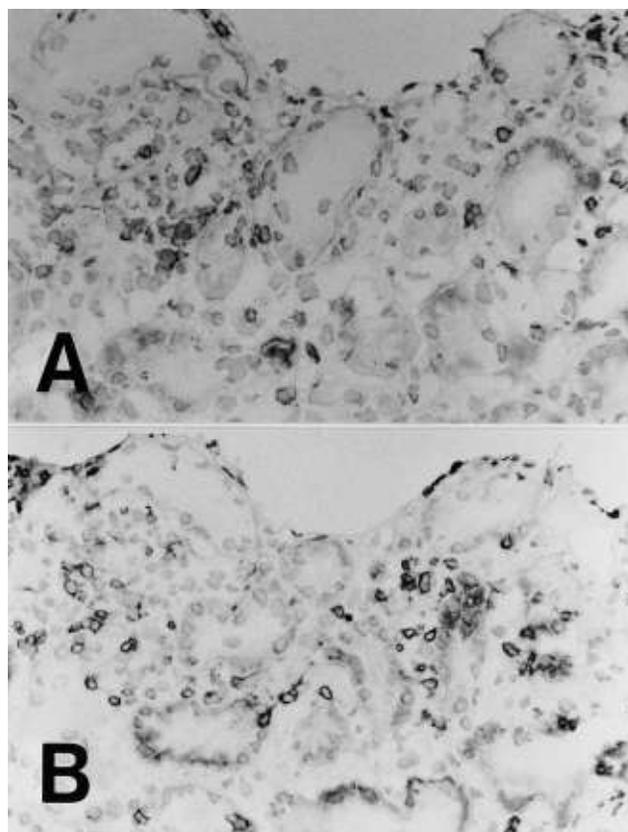


Fig. 7. Immunohistochemical staining of CD 4⁺ cells (A), and CD 8⁺ cells (B) in tubulointerstitial lesion ($\times 100$)

歴がないため不明であるが、経過が2年以上と長く、おそらく何らかの誘因で時々低カリウム血症が顕著となり、それにより筋力低下が出現していたものと推定される。そのような経過の中で、今回急激に進行する四肢麻痺を発症し、HMを呈したものと考えられる。

本症例のRTAの原因として腎生検所見で明らかのように、TINの関与が強く示唆される。シェーグレン症候群によるこのような慢性炎症性病変の発症機序は主として唾液腺で検討され、その組織所見の検討からCD4陽性T細胞が重要であると報告されている^{12,13)}。TINでも同様にCD4陽性T細胞の数的優位が示されている^{13,14)}。Matsumuraらは7例のシェーグレン症候群におけるTINを検討し、間質の細胞浸潤はT細胞が主で、そのうちCD4陽性T細胞が数的に優位であること、マクロファージは少数であること、尿細管上皮に浸潤した細胞はCD8陽性T細胞であったことを報告した¹⁴⁾。シェーグレン症候群のTINの発症機序はいまだ明らかではないが、一つはCD8陽性T細胞による直接的な何らかの特異的抗原認識による細胞障害機序があげられる。また、CD4陽性T細胞による抗原認識とその後に続くサイトカインによるマクロファージの浸潤に基づく遅延型アレルギーも考えられる。また、最近、唾液腺の検討で報告されたようなCD4陽性T細胞による細胞障害性機序も考えられるであろう¹⁵⁾。今回われわれの経験した症例の免疫組織化学的検討では、CD4陽性T細胞に比しCD8陽性T細胞が数的に優位に浸潤しており、また、マクロファージの浸潤もCD4陽性T細胞より多く認められ、従来の報告とは異なっていた。CD4陽性T細胞が比較的少なかった原因として、浸潤細胞の絶対数や病期による差が問題なのかもしれない。このように、本症例では間質に浸潤したCD8陽性T細胞とマクロファージが重要な役割を演じていることが示唆されたが、今後のシェーグレン症候群の腎生検症例の集積により、そのTINにおけるT細胞やマクロファージの役割について更なる検討が必要と思われる。

さて、本症例の治療については、対症療法のみでは低カリウム血症がなかなか改善せず、カリウム製剤の持続的補充を必要としたため、腎生検所見でTINが明らかとなった時点で、プレドニゾロンによる治療を開始し、さらに一時的にシクロフォスファミドの併用をすることにより、低カリウム血症や代謝性アシドーシスの改善を認めた。シェーグレン症候群では腺外症状に対しては一般的にステロイド治療の適応があり、TINに対してもステロイド治療が試みられる¹⁶⁾。本症例も腎生検の結果、activeな所見

を伴ったTINを呈していたため、ステロイド治療を開始しRTAの改善をみた。このように、シェーグレン症候群でRTAを呈する症例では、腎生検による組織診断がステロイド治療の適応の判定に重要であると思われる。

結 語

本例はRTAにより低カリウム血症を呈し、筋原性酵素の上昇と筋生検所見からHMと診断されたシェーグレン症候群の症例であった。腎の病理組織所見はTINで、浸潤細胞の解析の結果、CD8優位のT細胞とマクロファージの浸潤を認めた。TINに対してプレドニゾロンと、一時的にシクロフォスファミドを併用しRTAの改善を認めたことより、RTAの原因としてTINが関与していることが強く示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、免疫病理学的検討についてご協力いただきました腎臓内科 近藤文子研究補助員、ならびに電子顕微鏡標本作成にご尽力いただきました病院病理部 大野恵三技師に深謝致します。

文 献

1. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 162-5.
2. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 226-30.
3. 藤本 隆, 土肥和紘. 腎病変. 土肥和紘 編, シェーグレン症候群—各科別診療の実際—. 東京: 南江堂, 1996: 112-22.
4. 風早靖子, 片山かほる, 伊与田秀作, 矢吹聖三, 大月三郎. 四肢麻痺を主徴とした腎尿細管性アシドーシスを伴うSjögren症候群の2例と文献的考察. *神経内科* 1985; 23: 568-74.
5. 五十棲一男, 後藤文男, 福内靖男, 厚東篤生, 田中耕太郎. Sjögren症候群と周期性四肢麻痺—症例報告並びに文献的考察—. *日内会誌* 1986; 75: 1787-93.
6. Hattori N, Hino M, Ishihara T, Moridera K, Ikekubo K, Kurahachi H. Hypokalemic paralysis associated with distal renal tubular acidosis. *Int Med* 1992; 30: 662-5.
7. Dowd JE, Lipsky PE. Sjögren's syndrome presenting as hypokalemic periodic paralysis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1735-8.
8. van Horn G, Drori JB, Schwartz FD. Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. *Arch Neurol* 1970; 22: 335-41.

9. 榎原敏正, 柳 務, 阿部鏡太郎, 向山昌邦. 周期性四肢麻痺と hypokalemic myopathy の関連—自験2症例の検討から—. 臨床神経 1979 ; 19 : 77-83.
10. 法化図陽一, 永松啓爾. 電解質異常による神経疾患と治療法. 中村重信 編, 神経疾患 state of arts (別冊・医学のあゆみ). 東京: 医歯薬出版, 1999 : 473-5.
11. 藤林孝司, 菅井 進, 宮坂信之, 東條 毅, 宮脇昌二, 市川幸延, 坪田一男. シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患 免疫疾患調査研究班 平成 10 年度研究報告書 1999 : 135-8.
12. Adamson TC III, Fox RI, Frisman DM, Howell FV. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies. J Immunol 1983 ; 130 : 203-8.
13. Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, Uchiyama M, Taniguchi R, Tomino Y, Arimori S. T lymphocyte subsets of the infiltrating cells in the salivary gland and kidney of a patient with Sjögren's syndrome associated with interstitial nephritis. Clin Exp Rheumatol 1985 ; 3 : 259-63.
14. Matsumura R, Kondo Y, Sugiyama T, Sueishi M, Koike T, Takabayashi K, Tomioka H, Yoshida S, Tsuchida H. Immunohistochemical identification of infiltrating mononuclear cells in tubulointerstitial nephritis associated with Sjögren's syndrome. Clin Nephrol 1988 ; 30 : 335-40.
15. Xanthou G, Tapinos NI, Polihronis M, Nezis IP, Margaritis LH, Moutsopoulos HM. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol 1999 ; 118 : 154-63.
16. 武井正美, 澤田滋正. Sjögren 症候群と内科治療—ステロイドの適用について—. 医学のあゆみ 1992 ; 163 : 100-3.