

## シェーグレン症候群に合併した膜性腎症による ネフローゼ症候群の3例

馬場明子 原 誠一郎 佐藤祐二 山田和弘  
藤元昭一 江藤胤尚

Three patients with nephrotic syndrome due to membranous  
nephropathy complicated by Sjögren's syndrome

Akiko BABA, Seiichiro HARA, Yuji SATO, Kazuhiro YAMADA,  
Shouichi FUJIMOTO, and Tanenao ETO

First Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

### 要 旨

今回われわれは、シェーグレン症候群に膜性腎症によるネフローゼ症候群を合併した症例を3例経験したので報告する。3例はいずれも女性(40, 62, 63歳)であり、3例ともシェーグレン症候群の診断基準を満たし、腎生検にて膜性腎症の所見を呈した。SLEの診断基準は満たさなかった。2例はSS-A抗体が陽性であり、1例ではSS-B抗体が陽性であった。2例で原発性胆汁性肝硬変(PBC)と橋本病を合併しており、1例で間質性肺炎を合併していた。治療としてプレドニゾロン(PSL)を開始し、1例は完全寛解となった。他の2例にはシクロフォスファミドを追加投与したところ、1例は蛋白尿の改善傾向を認めたが、1例はネフローゼ状態が持続した。

シェーグレン症候群に間質性腎炎が合併することは知られているが、ネフローゼ症候群や膜性腎症の合併は稀とされている。しかし、シェーグレン症候群によく合併するPBCなど他の全身性の自己免疫疾患が存在すると、膜性腎症によるネフローゼ症候群を合併する可能性があると考えられた。

We describe three female patients (ages 40, 62 and 63 y) with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy complicated by Sjögren's syndrome(SS). The patients satisfied the criteria for SS, but not those for systemic lupus erythematosus(SLE). All of them developed nephrotic syndrome, and light immunofluorescence as well as electron microscopy of renal biopsy specimens revealed membranous nephropathy. Two were positive for the SS-A antibody, and the other was positive for the SS-B antibody. Two were complicated with primary biliary cirrhosis(PBC) and autoimmune thyroiditis, whereas the other was complicated with interstitial pneumonia, but not with either PBC or autoimmune thyroiditis. Prednisolone(PSL) with or without cyclophosphamide improved the nephrotic syndrome in two of the patients. In conclusion, some patients with SS might become complicated with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy if another systemic autoimmune disease exists.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 882-886.

**Key words** : Sjögren's syndrome, membranous nephropathy, nephrotic syndrome, primary biliary cirrhosis, autoimmune thyroiditis

## はじめに

Sjögren's syndrome(SS)は、唾液腺・涙腺などの外分泌腺におけるリンパ球の浸潤を特徴とする自己免疫性疾患である。外分泌腺以外の臓器もしばしば侵され、そのなかでも腎障害は比較的頻度が高く、原発性 SS の 30%に合併する<sup>1)</sup>。しかしその多くは尿細管間質障害であり、糸球体病変の合併は少ない<sup>1-6)</sup>。

今回われわれは、SS に合併した膜性腎症(membranous nephropathy: MN)によるネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)の 3 例を経験したので報告する。

## 症 例

## 症例 1 (Table 1)

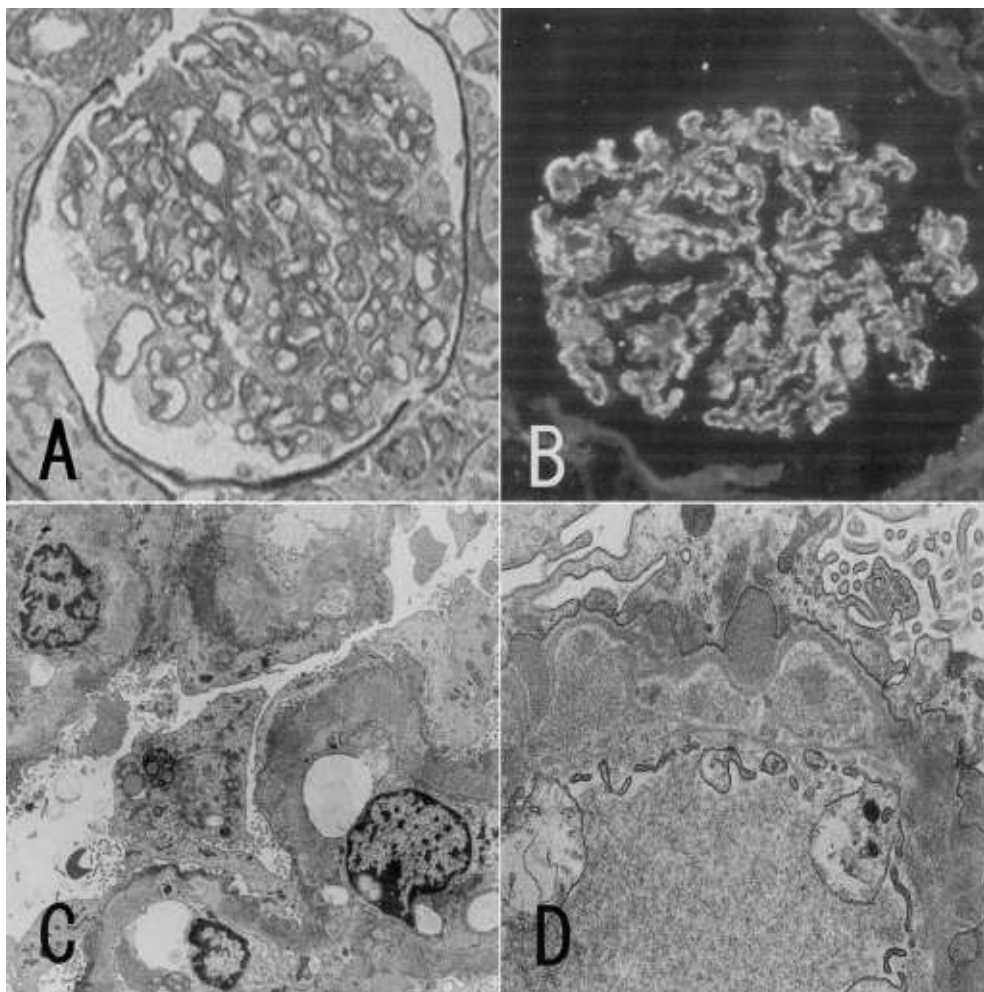
62 歳、女性。浮腫が出現し、尿蛋白、低蛋白血症、高脂血症より NS と診断された。Prednisolone (PSL) 30 mg と ACE 阻害薬にて一時尿蛋白は消失したが、PSL 中止後 NS が再発したため、腎生検目的で当科紹介入院となった。腎機能は正常であり、尿細管性アシドーシスの所見は認めなかった。腎生検では、PAS 染色 (Fig. 1A) で糸球体基底膜が肥厚しており、PAM 染色で spike を認めた。間質には軽度の炎症細胞の浸潤を認めた。蛍光抗体法 (Fig. 1B) では IgG のみが糸球体基底膜に顆粒状に沈着していた。また電顕 (Fig. 1C, D) では糸球体基底膜の上皮側に、大きさや電子密度が異なる様々な deposits を認め、MN と診断した。口渇感、総義歯などの乾燥症状、抗 SS-B 抗体陽性、Schirmer's test 陽性、唾液腺生検で 50 個以上のリンパ球浸潤を認めたことより、SS と診断した (European Community Criteria<sup>7)</sup>)。全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) や混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease: MCTD) の診断基準は満たさず、SS に合併した MN と判断した。そのほか、肝機能障害 (AST 55 IU/l, ALT 59 IU/l,  $\gamma$ -GT 401 IU/l, ALP 780 IU/l) を認め、抗ミトコンドリア M2 抗体が陽性であることより、肝機能障害の原因は原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis: PBC) の合併と診断した。また TSH 高値 (9.54  $\mu$ IU/ml) であり、サイロイドテスト陽性、マイクログロブリンテスト陽性より、橋本病も合併していると診断した。治療として PSL を 40 mg/日にて開始し、以後漸減した。尿蛋白は徐々に減少し完全寛解となった (Fig. 2)。

Table 1. Laboratory findings

	patient 1	patient 2	patient 3
<Urinalysis>			
protein (g/day)	3.3	3.3	4.7
OB	(+)	(2+)	(+)
Cr (ml/min)	136	88	176
<Peripheral blood>			
WBC (/ $\mu$ l)	5,800	4,200	6,100
lymph (%)	28.8	39.1	28.5
Plt (/ $\mu$ l)	$30.6 \times 10^4$	$15.0 \times 10^4$	$34.2 \times 10^4$
<Blood chemistry>			
Alb (g/dl)	2.79	2.32	2.53
T-Cho (mg/dl)	290	257	383
$\gamma$ -GTP (mg/dl)	401	18	74
BUN (mg/dl)	11.3	15.7	11.1
Cre (mg/dl)	0.6	0.5	0.3
IgG (mg/dl)	1,120	4,579	1,238
IgM (mg/dl)	301	278	391
Cryoglobulin	(-)	(-)	(-)
HCVAb	(-)	(-)	(-)
C3 (mg/dl)	112	121	135
C4 (mg/dl)	23	13	23
CH50 (U/ml)	50	40	41
<Serological test>			
RA	(-)	(-)	(+)
ANA	<40	$\times 160$	$\times 1,280$
ds-DNA Ab	(-)	(-)	(-)
Anti SS-A Ab (U/ml)	7.4	220.9	22.2
Anti SS-B Ab (U/ml)	12.7	5	7
Anti RNP Ab (U/ml)	<7	$\times 24.1$	$\times 500$
AMA	$\times 160$		$\times 160$
TGPA	$\times 3,200$		
TgAb (IU/ml)		12	1,010.9
MCPA	$\times 400$		
TPOAb (IU/ml)		8	1,009.5

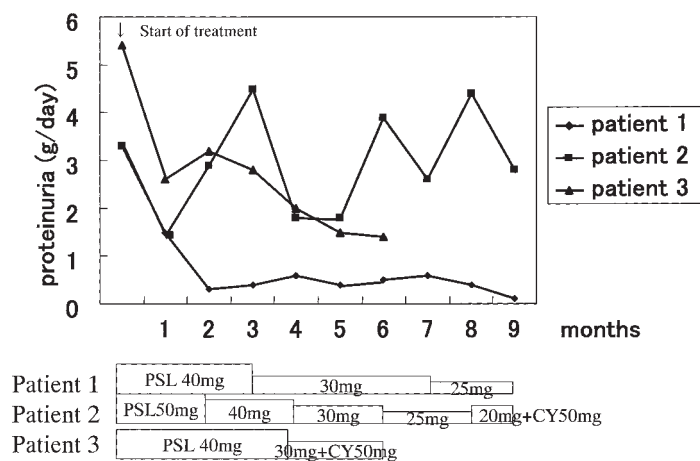
## 症例 2 (Table 1)

63 歳、女性。乾性咳嗽が出現したため当院第 3 内科に紹介入院となり、間質性肺炎 (lymphoid interstitial pneumonia) と診断された。また同時に NS も指摘された。口唇生検は軽度の炎症細胞浸潤を認めるのみであったが、抗 SS-A 抗体陽性、Schirmer's test 陽性、gum test 陽性であり SS と診断した (European Community Criteria<sup>7)</sup>)。PSL 50 mg/日の投与が開始されたが、間質性肺炎の改善を認めるものの尿蛋白が不変であったため、当科紹介となった。腎機能は保たれており、尿細管性アシドーシスの所見は認めなかった。腎生検は MN の所見であり、尿細管間質には明らかな変化はなかった。蛍光抗体法では IgG, C3 の基底膜への顆粒状の沈着を認めた。C1q の沈着は認めなかつ



**Fig. 1. Microscopic features of biopsy specimens taken from the kidney**

- A : The glomeruli show mild increase in the mesangial matrix, slight mesangial cell proliferation, and mild thickening of the peripheral capillary walls. (Periodic acid-Schiff stain,  $\times 66$  magnification)
- B : Diffuse granular IgG deposits along the peripheral capillary walls can be seen. (immunofluorescence microscopy,  $\times 66$  magnification)
- C : The specimen shows electron-dense deposits on the subepithelial surface of the glomerular basement membrane (electron microscopy,  $\times 3,000$  magnification).
- D : The intramembranous deposits are resorbed, and newly subepithelial deposits can be observed. (electron microscopy,  $\times 5,000$  magnification)



**Fig. 2. Clinical course**

た。SS 以外の膠原病を示唆する症状、検査所見はなく、SS に合併した MN と考えた。本症例は肝機能障害を認めず、PBC の合併は明らかではなかった。甲状腺機能の軽度低下 (free T3 2.25 pg/ml, free T4 0.55 ng/ml, TSH 11.5

$\mu\text{IU/ml}$ ) を認めたが、抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体は陰性であった。PSL 50 mg/日 で尿蛋白の改善が得られなかったため、cyclophosphamide (CY) 50 mg/日の投与を追加した。しかし NS は持続している (Fig. 2)。

Table 2. Characteristics of presented cases

	patient 1	patient 2	patient 3
Antibody positive	Anti SS-B	Anti SS-A ANA Anti RNP	Anti SS-A ANA Anti RNP RA
Complication	PBC chronic thyroiditis	IP	PBC chronic thyroiditis
Effect of immunosuppressive therapy	remission	no change	incomplete remission

PBC : primary biliary cirrhosis, IP : interstitial pneumonia

### 症例 3 (Table 1)

40 歳，女性。検診で初めて尿蛋白，高脂血症，低蛋白血症，下腿浮腫を指摘されたため，精査加療目的で当科紹介入院となった。NS と診断し，原因検索のため腎生検を施行した。腎生検は MN の所見であり尿細管間質には明らかな変化はなかった。蛍光抗体法では IgG の基底膜への顆粒状の沈着を認め，そのほか IgA, IgM, C3, C1q, C4 の軽度の基底膜沈着も認めた。本症例も口唇生検では炎症細胞浸潤は軽度であったが，齶歯などの乾燥症状，抗 SS-A 抗体陽性，gum test 陽性，Shirmer's test 陽性より SS と診断した (European Community Criteria<sup>7)</sup>)。他の膠原病を示す臨床症状は全くなく，検査所見上も RA, SLE, MCTD などの診断基準を満たさなかった。軽度の肝機能障害 ( $\gamma$ -GTP 74 IU/l, ALP 374 IU/l) と抗ミトコンドリア M2 抗体陽性より PBC と診断した。また，甲状腺ホルモンは正常範囲内 (free T3 3.94 pg/ml, free T4 2.5 ng/ml, TSH 3.94  $\mu$ IU/ml) であるものの，抗 TG 抗体陽性，抗 TPO 抗体陽性より橋本病の合併も疑った。治療として PSL 40 mg/日を投与開始したが，尿蛋白の改善が得られず，CY 50 mg/日を追加した。追加後徐々に蛋白尿は減少し，不完全寛解 I となった (Fig. 2)。

## 考 察

SS は，suppressor T-cell の機能異常と B-cell の異常増殖を特徴とし，涙腺，唾液腺を主な標的とする自己免疫性疾患である。抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体をはじめとする様々な自己抗体を産生し，多彩な全身性病変も発症する。SS の病因としては，遺伝的要因と，何らかの誘発因子 (ウイルス感染など) による T リンパ球の活性化などが考えられている<sup>8)</sup>。SS の腎病変は，尿細管間質への形質細胞やリンパ球の浸潤による尿細管間質障害がほとんどであり，糸

球体障害の発症は少ない<sup>1-6)</sup>。Bossimi ら<sup>2)</sup> は 60 例の原発性 SS 患者のうち MN は 1 例，藤本ら<sup>3)</sup> は 109 例の原発性 SS 患者のうち MN は 3 例であったと報告している。

SS における MN の発症機転は不明である。Goules ら<sup>4)</sup> は，9 例の糸球体腎炎合併例のうち 7 例にクリオグロブリン血症，5 例に C4 の著明な低下を認めたことから，混合型クリオグロブリン血症に関連した免疫複合体が糸球体局所や組織傷害部位へ特異的に沈着すると推測している。しかしわれわれの経験した 3 例はクリオグロブリンは陰性で，C4 も正常範囲内であった。そのほか血中免疫複合体の関与を示唆した報告もあるが<sup>5)</sup>，本症例では血中免疫複合体は陰性であった。

今回のわれわれの症例では，症例 1 と 3 に PBC の合併を認めた。唾液腺と胆管上皮由来抗原には共通抗原性があることが指摘されており，SS と PBC は頻繁に合併することが知られている。一方，PBC と MN についても多くはないが合併の報告例があり，PBC が MN を引き起こす可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。多くの PBC の患者では，抗ミトコンドリア抗体のほか血清 IgM やクリオグロブリンも上昇することがある。PBC と MN の合併例では糸球体基底膜に IgM の沈着を認めることが多く，血清 IgM も高値を示す症例が多いことより，IgM 抗体の沈着物が肝と腎両方の病因ではないかと推察されている。本症例では IgM の増加を認めず，関連性を見出せなかった。

SS に橋本病の合併する頻度は約 10~15% とされており，両者の合併は比較的多い<sup>3)</sup>。われわれの症例でも症例 1 と 3 に橋本病の合併を認めた。橋本病のみでもサイログロブリンに対して免疫複合体が形成され，膜性増殖性腎炎や MN を合併する症例がしばしば報告されている<sup>10)</sup>。本症例ではサイログロブリンに対する染色を施行していないため橋本病が原因とは断定できないが，何らかの影響を及ぼしている可能性は否定できない。

今回のわれわれの 3 症例での共通点は SS のみであった (Table 2)。また SS に合併する多彩な全身性病変のうち、MN だけが共通病変であった。そのほか症例 1 と 3 で PBC、橋本病を合併し、症例 2 のみで間質性肺炎を合併した。自己抗体では、症例 1 で抗 SS-B 抗体陽性、症例 2 と 3 で抗 SS-A 抗体陽性、抗核抗体陽性、抗 RNP 抗体陽性であった。3 症例とも、それぞれ多様な自己免疫学的特徴を持ち、何が MN に最も関連性が高いのか推測することは困難であった。しかしわれわれの症例では、これまでの報告例で関連性が示唆されていたクリオグロブリン血症や血中免疫複合体の存在はなく、代わりに腎以外の自己免疫性病変の合併率が高いという特徴を持っていた。

SS は悪性リンパ腫を伴わなければ比較的予後良好な疾患である。積極的な免疫抑制療法が行われることは少ない。NS は、持続すると急性腎不全、心不全、血栓症や感染症など様々な合併症が併発し、長期的には腎機能の低下をきたすため、NS 合併例には積極的な治療の適応があると考えられる。今回われわれは、3 症例とも PSL で治療を開始した。SS に合併した MN では、これまでの報告でも PSL 投与が行われており、PSL と CY を併用している報告も多かった<sup>2,4-6,10-12)</sup>。これらの多くの報告では治療に対する反応性は良好であった。われわれの症例では、症例 1 は PSL のみで完全寛解となった。症例 2 と 3 には CY を追加投与し、このうち症例 3 は更なる蛋白尿の減少を認め、不完全寛解 I まで改善した。しかし症例 2 は治療抵抗性であった。症例 2 は PBC や橋本病の合併はなく、この 2 つの疾患の合併は予後には必ずしも関連しないと考えられた。

SS に糸球体病変を合併するのは稀であり、糸球体病変をみたときには SLE や MCTD の鑑別が重要となってくる。本症例では現在のところ SLE や MCTD の所見を認めていないが、SS が先行しその経過中に SLE がオーバーラップしてくる症例や、MN が先行しその後 SLE が発症してくる症例が存在することを考慮すると、今後 SLE が続発してくる可能性は考えられる。その点などに考慮し、今後も注意深く経過を観察していくつもりである。

## 結 語

Sjögren's syndrome(SS)の合併症として稀とされている膜性腎症(MN)によるネフローゼ症候群の 3 例を経験した。2 例では原発性胆汁性肝硬変(PBC)および橋本病、1 例では間質性肺炎(IP)を合併しており、SS によく合併す

るこれらの全身性の免疫学的異常を呈する症例では、MN によるネフローゼ症候群を合併する可能性があると考えられた。

## 文 献

1. 藤本 隆. シェーグレン症候群の腎障害. 腎と透析 2001 ; 51 : 61-65.
2. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzucchelli C, Cattanco R, Scolari F, Maiorca R. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 2328-2336.
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. 東京:南江堂, 1996 : 112-122.
4. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine* 2000 ; 79 : 241-249.
5. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. Immune complex glomerulonephritis in Sicca Syndrome. *Am J Med* 1978 ; 64 : 955-960.
6. Skopouli FN. Kidney injury in Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 63-64.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Danieles TE, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Tala N, Weisman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 554-558.
8. 江口勝美. Sjögren 症候群. 三森経世(編), 別冊・医学のあゆみ 膠原病—診断・治療の進歩. 東京:医歯薬出版, 2003 : 84-89.
9. Vlassopoulos D, Divari E, Savva S, Nakopoulos L, Tziallas M, Kokka H, Oeconomopoulos P, Hadjiconstantinou V. Membranous glomerulonephritis associated with primary biliary cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 459-461.
10. Mizuno M, Hasegawa H, Fujishiro T, Murai S, Yanai T, Kojima K, Funahashi N, Ogawa T, Kawashima S. Chronic thyroiditis complicated by nephritic syndrome and marked hydronephrosis. *Jpn J Nephrol* 1987 ; 29 : 561-569.
11. Tatsumi H, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H, Kobayashi Y. Crescentic glomerulonephritis associated with membranous nephropathy in a case with primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2624-2627.
12. 小杉栄二郎, 菊池ゆかり, 椎名哲子, 東條 靖, 永井洋子, 亀山正明, 井口利樹, 川村貞夫, 磯貝 庄. 原発性シェーグレン症候群に膜性腎症を合併した一例. *日腎会誌* 1996 ; 38 : 413-416.