

多発骨折, 著明な低カリウム血症で発見された抗ミトコンドリア M2 抗体陽性 Fanconi 症候群の 1 例

原 将之*¹ 宮澤里紗*¹ 高木彩乃*¹ 門 浩志*¹
槇 系*¹ 澤田克徳*¹ 楊 孝治*² 八田 告*¹

A case of Fanconi syndrome positive for anti-M2 antibodies revealed by severe hypokalemia and multiple bone fracture

Masayuki HARA *¹, Risa MIYAZAWA *¹, Ayano TAKAGI *¹, Hiroshi KADO *¹,
Kei MAKI *¹, Katsunori SAWADA *¹, Koji YOU *², and Tsuguru HATTA *¹

*¹Department of Nephrology, *²Department of Digestive Medicine, Ohmihachiman Community Medical Center, Shiga, Japan

要 旨

症例は 38 歳, 女性。2006 年頃から右足の疼痛が出現。2007 年 MRI で大腿骨頭壊死と診断され人工骨頭置換術を施行。2009 年 4 月, 腰痛のため近医を受診した際, 血液検査にて電解質異常を認め当科紹介受診した。著明な低カリウム血症(K=2.5 mEq/L), 低リン血症, 高クロール性代謝性アシドーシス, 蛋白尿, 尿糖を認めたことから, Fanconi 症候群を疑い精査加療目的で入院した。Bone survey では, 特に四肢骨で骨量減少が強く, 左尺骨近位 1/3 に骨折が認められた。腰椎には側彎症と椎体変形を認めた。P 再吸収障害, 汎アミノ酸尿, 骨軟化症なども認め Fanconi 症候群と診断した。入院時, 低カリウム血症による心室性頻脈が出現するなど早急な電解質補正を必要とした。後天性 Fanconi 症候群の鑑別のため種々の検査を行ったところ, 抗ミトコンドリア M2 抗体(抗 M2 抗体)が陽性であったこと以外には原因となる異常は認めなかった。本症例では肝機能障害を呈さず, その後施行した肝生検でも原発性胆汁性肝硬変(PBC)を示唆する病理像を認めなかった。

今回, 抗 M2 抗体陽性を呈した Fanconi 症候群の 1 例を経験した。抗 M2 抗体による腎障害の機序も含めて非常に興味深い症例と考えたため文献的考察を加え報告する。

A 38-year-old female developed pain in the right leg in 2006. In 2007, the diagnosis of femoral head necrosis was made based on MR images, and femoral head prosthetic replacement was performed. In April 2009, she visited a local hospital for low back pain, and was referred to our department due to electrolyte abnormalities on hemanalysis. Since marked hypokalemia (K=2.5 mEq/L), hypophosphatemia, hyperchloric metabolic acidosis, proteinuria, and urinary blood sugar suggested Fanconi syndrome, she was admitted for close examination. Bone survey showed a marked decrease in the amount of bone particularly in the four limbs and fracture at the proximal 1/3 of the left ulnar bone. In the lumbar spine, scoliosis and vertebral deformity were observed. Since impaired P re-absorption and unselected aminoaciduria and osteomalacia were also present, the diagnosis of Fanconi syndrome was made. On admission, ventricular tachycardia developed due to hypokalemia, requiring immediate electrolyte correction. For differentiation from acquired Fanconi syndrome, various examinations were performed. No apparent cause was found except for the positive antimitochondrial antibody-M2 (anti-M2). In this case, no data suggested liver dysfunction, and subsequent liver biopsy also showed no significant pathological findings pointing to PBC.

We encountered a patient with Fanconi syndrome positive for anti-M2. This case may attract interest, particularly in the mechanism of nephropathy due to anti-M2, and therefore, this case is reported with a literature review.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 719-725.

Key words : Fanconi syndrome, primary biliary cirrhosis, antibody-M2

はじめに

Fanconi 症候群は腎近位尿細管機能障害により、腎性尿糖、アミノ酸尿、代謝性アシドーシスなどさまざまな尿異常、電解質異常を呈する疾患である。また、尿細管障害による VitD 活性化の障害、P 再吸収障害、アシドーシスなどのために骨軟化症を合併することがある。

今回われわれは、高度の低カリウム血症と多発性骨折を呈した Fanconi 症候群の 1 症例を経験した。精査により抗ミトコンドリア M2 抗体(抗 M2 抗体)が陽性であったが、原発性胆汁性肝硬変(PBC)は肝生検により否定された。後天性 Fanconi 症候群の原疾患の一つとして PBC が報告されているが、PBC 非合併の抗 M2 抗体陽性 Fanconi 症候群の報告はきわめて稀であり、貴重な症例と考え報告する。

症 例

患 者 : 38 歳, 女性

主 訴 : 腰痛, 全身倦怠感

現病歴 : 2006 年頃から右足に疼痛が出現。2007 年に精査を受け, MRI にて大腿骨頭壊死と診断。その後人工骨頭

置換術を受けた。2009 年 4 月, 腰痛のため近医を受診した際に血液検査にて電解質異常を認め, 当科紹介受診した。著明な低カリウム血症($K=2.5$ mEq/L), 低リン血症, 高クロール性代謝性アシドーシス, 蛋白尿, 尿糖を認めたことから, Fanconi 症候群を疑い精査加療目的で入院した。

家族歴 : 糖尿病(父), その他特記事項なし

既往歴 : 特記事項なし

入院時身体所見 : 身長 147 cm, 体重 52.2 kg, 意識清明, 体温 37.0°C , 血圧 107/70 mmHg, 呼吸音異常なし, 心音異常なし, 腹部異常なし, 下肢異常なし, 四肢遠位部に軽度筋力低下あり, 著明な側彎あり

入院時検査所見 : 入院時の血液検査(Table 1)では, 生化学検査で ALP($1,227$ IU/L), AMY(205 U/L), TP(8.6 g/dL), iPTH(167 pg/mL)と高値であり, 活性型 VitD3 は低値であった。また $K(2.5$ mEq/dL), UA(2.4 mg/dL)などが低値であり, Cl(110 mEq/dL)は軽度高値を示した。さらに血清 Cr 値 1.84 mg/dL, BUN 20.4 mg/dL と腎障害を認めた。免疫グロブリンは IgM が $1,152$ mg/dL と高値であった。

動脈血ガス分析では高クロール性代謝性アシドーシスを認めた。尿検査(Table 2)では尿中に蛋白, 潜血, ブドウ糖の漏出を認めたほか, 尿生化学では随時尿 NAG 10.6 IU/L,

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood cell count		T-Cho	175 mg/dL	Serological test	
RBC	$4.7 \times 10^6/\mu\text{L}$	UA	2.4 mg/dL	ANA	(-)
Hb	13.7 g/dL	Na	139 mEq/L	Anti-ds-DNA	(-)
Ht	42.3 %	K	2.5 mEq/L	anti-SSA	(-)
WBC	$7.5 \times 10^3/\mu\text{L}$	Cl	110 mEq/L	anti-SSB	(-)
PLT	$177 \times 10^3/\mu\text{L}$	Ca	8.5 mg/dL	IgA	270 mg/dL
Blood chemistry		IP	2.6 mg/dL	IgM	1,152 mg/dL
TP	8.6 g/dL	iPTH	167 pg/mL	IgG	1,409 mg/dL
Alb	4.4 g/dL	BUN	20.4 mg/dL	Arterial blood gas analysis	
T-Bill	0.3 mg/dL	Cr	1.84 mg/dL	pH	7.211
LDH	138 IU/L	BS	98 mg/dL	pCO ₂	33.0 mmHg
ALP	1,227 IU/L	HbA _{1c}	4.9 %	pO ₂	95.3 mmHg
AST	22 IU/L	1-25 Vit D3	<4 pg/mL	Na ⁺	138 mEq/L
ALT	20 IU/L			Cl ⁻	118 mEq/L
γ -GTP	21 IU/L			HCO ₃	12.7 mmol/L
AMY	205 IU/L			Lac	3 mg/dL
CK	28 IU/L			Anion gap	7.3

Table 2. Laboratory findings on admission

Urinalysis	U-Na	33.0 mEq/L
pH	6.0 U-K	29.27 mEq/L
Protein	(2+) U-Cl	40.7 mEq/L
Occult blood	(1+) U-Cr	33.62 mg/dL
WBC	(-) U-IP	37.2 mg/dL
Glucose	(3+) U-Protein	171.8 mg/dL
Ketone	(-) U-Protein	5.11 g/g · CRE
RBC[HPF]	<1 U-NAG	10.6 IU/L
WBC[HPF]	5~9 U-β ₂ MG	42,700 μg/L
Tubular epithelial cell	1~4 %TRP	22 %
Hyaline cast	(1+) U-NTX	215.5 nM BCE/m M Cr
Epithelial cast	(1+)	
Granular cast	(2+)	

β₂MG 42,700 μg/L と高値を示した。また尿中 NTX も高値を示した。尿中アミノ酸分析では汎アミノ酸尿を認めた。

その他の検査所見：全身骨 X 線像(Fig. 1A, B)では四肢骨優位の著明な骨量減少，左尺骨近位 1/3 の偽骨折，腰椎の側彎症と椎体変形を認めており，骨シンチ(Fig. 2)でも多数の骨折像を認めるなど骨軟化症を示唆する所見であった。

入院後経過：本症例は低カリウム血症に代表されるさまざまな電解質異常，低尿酸血症，蛋白尿，汎アミノ酸尿，腎性糖尿，高クロール性代謝性アシドーシスを認めた。腎機能障害も認め，β₂MG 42,700 μg/L，%TRP=22%など近位尿細管での再吸収障害を示す所見であり，Fanconi 症候群と診断した。加えて骨シンチにて多発骨折を認めたことや，尿中 NTX が高値で骨吸収亢進が存在すること，活性型

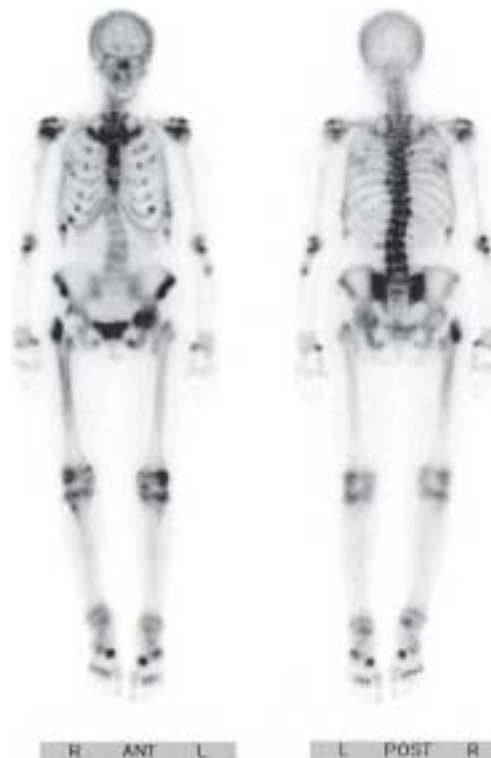


Fig. 2. Bone scintigraphy

Increased uptake of radioactivity was observed in affected bones, especially at multiple joints and ribs.

VitD3 が低値であることより，骨軟化症もきたしていると診断した。後日測定した ALP の isozyme も骨型優位でこれを裏付ける所見であった。

Fanconi 症候群の原因には大きく分けて先天性のもの



Fig. 1. X-ray images

- A : Scoliosis of lumbar vertebrae
- B : Pseudo fracture of left proximal ulna
- C : Improvement of pseudo fracture



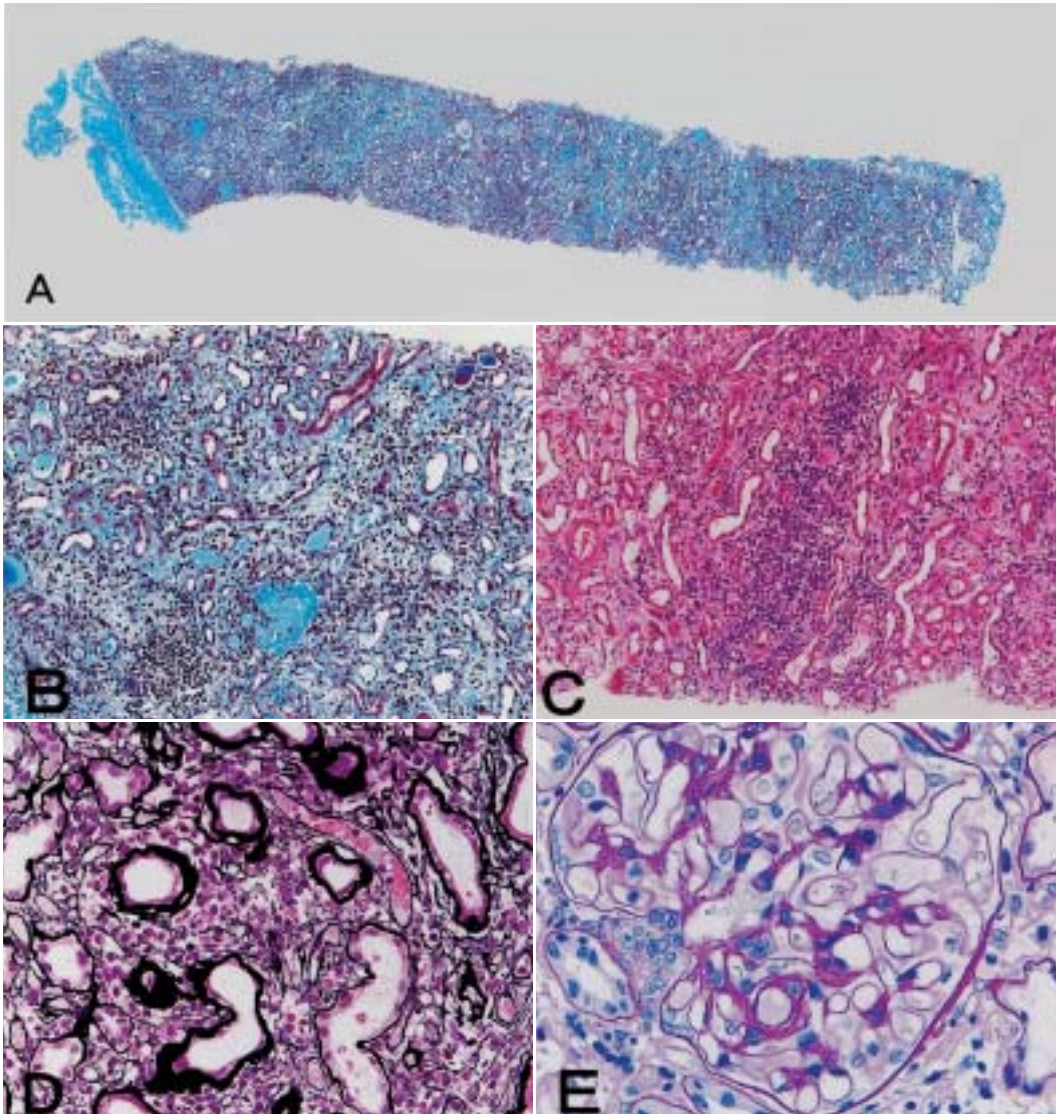


Fig. 3. Renal biopsy findings

- A, B : Diffuse moderate or advanced fibrosis and edema was seen. (A : MTC stain, $\times 40$ B : MTC stain, $\times 100$)
- C : Infiltration of inflammatory cells (macrophages, eosinophils, lymphocytes, plasma cells) was seen. (HE stain, $\times 100$)
- D : Irregularly extended and atrophy of renal tubule were seen. Detachment and denaturation of tubular epithelial cell were also seen. Moreover rupture of a part of renal tubule was seen. (PAM stain, $\times 200$)
- E : In glomerulus, only mild expansion of mesangial matrix can be seen. (PAS stain, $\times 400$)

後天性のものがあり、原因を特定するためにさまざまな検査を行った。本症例では IgM 1,152 mg/dL と著明な上昇を認めたため血清免疫電気泳動を施行したが、明確な M 蛋白成分の存在は指摘できなかった。また、尿細管障害をきたすような薬剤、重金属への曝露もみられなかった。

Fanconi 症候群の原因としてよく知られている Sjögren 症候群の検索のため、lip biopsy や抗 SS-A 抗体、抗 SS-B

抗体も測定したが否定的であった。さらに先天性疾患であるシスチン症やガラクトース症候群、Lowe 症候群などでは眼症状や耳症状を呈することがあるが、耳鼻科や眼科的診察では特に異常を認めなかった。その他各種抗体検査や内分泌検査、副甲状腺超音波、十二指腸生検を施行するも異常所見は認めなかった。ポリクローナルに IgM が高値を示し、さらに PBC が Fanconi 症候群の原疾患になりうる報告があることから、抗ミトコンドリア抗体、抗ミトコンドリア M2 抗体 (抗 M2 抗体) を測定したところ、抗ミトコンドリア抗体 131.0、抗 M2 抗体 160 倍と両者ともに高値であった。しかし、後に肝生検を施行したが非特異的な像が見られるのみで、PBC の診断基準を満たさなかった。

腎不全が増悪することから、腎機能障害の原因精査のため腎生検を施行した。光顕所見では、間質の線維化に加えて高度の浮腫や、著明な炎症細胞の浸潤 (リンパ球、形質細胞、少量のマクロファージ、好酸球) を認めた (Fig. 3)。加えて尿細管の不規則な拡張や萎縮、

尿細管上皮細胞の剥離・変性が広範囲にあり、一部尿細管基底膜の断裂像も認めた。しかし糸球体は軽度メサンギウム基質の拡大を伴う程度であり、明らかな管内増殖、管外増殖、膜の二重化、spike、点刻像はなく、蛍光抗体法でも特異的な変化は認めなかった。電顕では間質のリンパ球浸潤が目立ち、全体として間質性腎炎が主体の像であった。

治療経過：入院当日より自覚症状はなかったが、低カリ

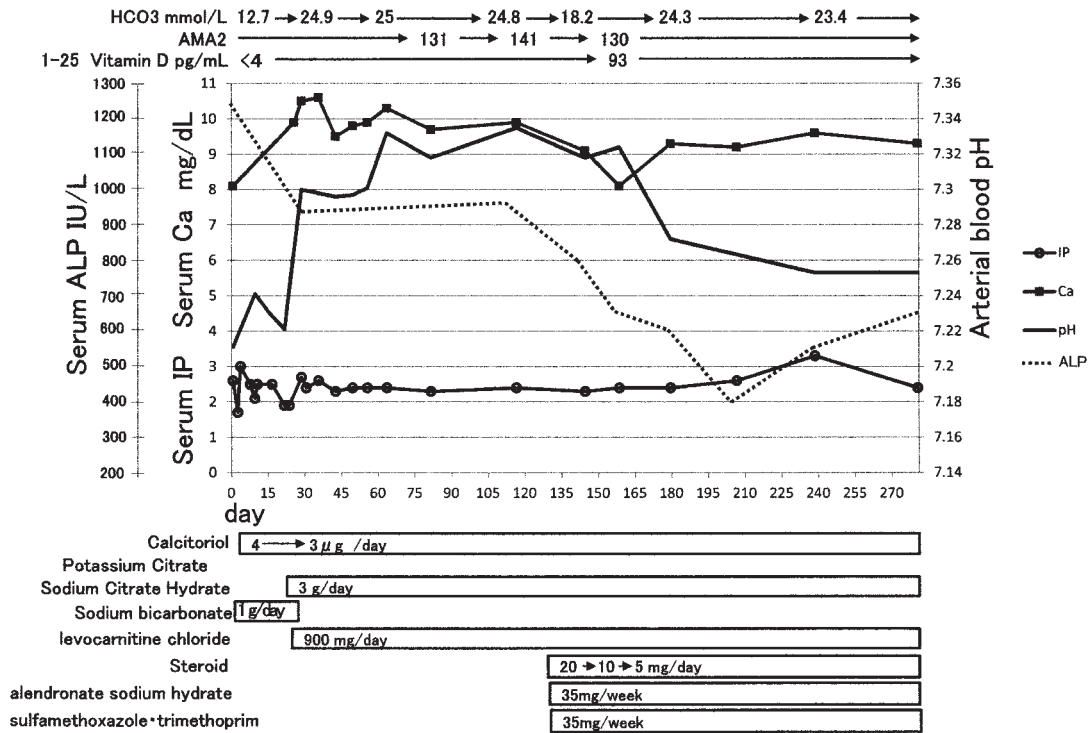


Fig. 4. Clinical course

ウム血症によると思われる心室性頻拍症(VT)を認めたため、カリウム製剤内服と塩化カリウム製剤点滴による K 補正を開始した。また、骨病変に対しカルシトリオール(4μg/day)、代謝性アシドーシスの改善を目的にクエン酸 K・クエン酸 Na 配合剤(3 g/day)内服を開始した。また筋力低下が著明であったため、第 23 病日からカルニチンを補充(900 mg/day)した。P は正常下限であったため P 補充は見合わせた。その後アシドーシスの改善(退院時第 62 病日 HCO₃⁻ 24.9 mmol/L, pH 7.332)に伴って低カリウム血症、低リン血症も次第に改善し、内服量を適宜調節した(Fig. 4)。また、VT などの臨床症状の改善を認めたためリハビリを開始し、筋力低下や腰痛が改善した後に退院した。退院後、外来経過観察中に徐々に蛋白尿、血中 Cr 濃度が上昇し、間質性腎炎の進行が示唆された(Fig. 5)。そこで prednisolone 投与を開始した。第 130 病日より 20 mg/day を 2 週間、第 144 病日より 10 mg/day を 2 週間投与した後、第 158 病日からは 5 mg/day で維持投与を続け、腎機能改善効果を認めた。その後、骨痛や筋力低下は改善し ALP 値も低下傾向であった。第 336 病日に施行した骨 X 線検査において偽骨折は明らかに改善した(Fig. 1C)。

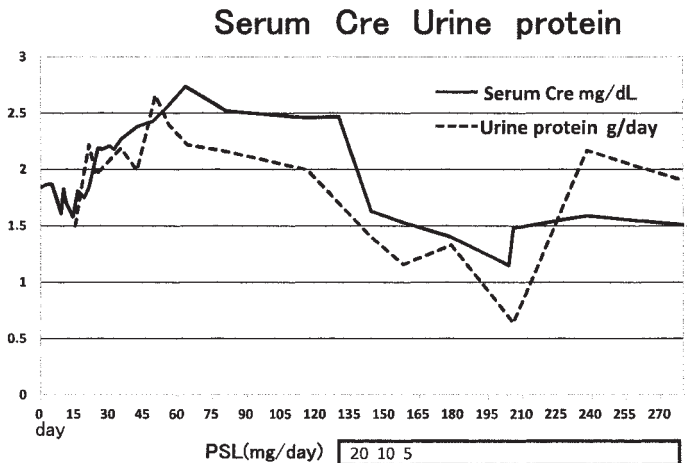


Fig. 5. Clinical course

考 察

Fanconi 症候群は先天性と後天性のものに分けられ、後天性にはさまざまなものがある、治療は、先天性のものは対症療法が中心となるのに対し、後天性のものは原疾患の治療を行うことにより尿細管機能障害の改善が見込める。このため原疾患の鑑別が重要となる¹⁾。

本症例では原疾患の同定に非常に難渋した。そこで、中年女性、Fanconi 症候群、間質性腎炎の関連で文献検索した

Table 3. Previous case reports presenting anti M2 antibody and Fanconi syndrome

	Patient 1 (Bando) ²⁾	Patient 2 (Lino) ³⁾	Patient 3 (Lino) ³⁾	This case
Age/Sex	49/F	51/F	68/F	39/F
Serum Cr(mg/dL)	0.93	1.77	1.3	1.74
Serum K(mEq/L)	3.6	3.9	3.3	2.5
Urine protein(g/day)	not described	1.3	1.47	1.5
Urine β_2 MG	11.8 mg/L	25 mg/24h	57 mg/24h	4.27 mg/L
AMA2	positive	positive	positive	positive
IgM(mg/dL)	742	not described	not described	1,121
Liver function	normal	normal	normal	normal
Liver biopsy findings	not done	CNDC	CNDC	normal
Renal biopsy findings	not done	interstitial nephritis	interstitial nephritis	interstitial nephritis
Symptoms caused by osteomalacia	strong	strong	strong	strong
Another cause of Fanconi syndrome	none	none	none	none
Treatment	calcitriol potassium phosphate NaHCO ₃ ursodeoxycholic acid	calcitriol phosphatemia normalize ursodeoxycholic acid steroid	calcitriol NaHCO ₃ potassium chloride steroid	calcitriol potassium citrate sodium citrate hydrate potassium chloride levocarnitine chloride steroid

AMA2 : anti-mitochondrial M2 antibody, CNDC : chronic nonsuppurative destructive cholangitis, dRTA : distal renal tubular acidosis

ところ、原疾患として PBC の可能性があげられた。PBC と Fanconi 症候群の純粋な合併症例は、本邦、海外を併せても 3 例しか報告されておらず非常に稀であった^{2,3)}。しかし本症例では、PBC 特異的な抗 M2 抗体陽性であったものの、肝生検で PBC に特徴的な所見を認めなかったことから PBC を合併している可能性は低いと考えられ、抗 M2 抗体陽性の Fanconi 症候群と診断した。

PBC の特異抗体である抗 M2 抗体が尿細管間質性腎炎、Fanconi 症候群を惹起する理由として、フランスの Lino らは次のように推測している³⁾。

1) ミトコンドリア抗原に対する T リンパ球の反応

PBC 患者においては、肝細胞膜表面におけるミトコンドリア抗原の出現により自己反応性の T リンパ球が活性化し肝細胞に浸潤するといわれている。そのような異常抗原の出現が尿細管細胞にも起り、腎間質に T リンパ球が浸潤し尿細管間質性腎炎を惹起する。

2) 抗 M2 抗体によるミトコンドリア機構の破壊

ミトコンドリア異常症における典型的な腎障害の一つに Fanconi 症候群や間質性腎炎がある。さらに抗ウイルス薬に関連した Fanconi 症候群はミトコンドリア毒性によるものと考えられている。これらのことは、何らかのミトコンドリアの機能的異常が間質性腎炎や Fanconi 症候群を引き起こすことを示唆している。Lino らは *in vitro* の実験で

抗 M2 抗体がミトコンドリアにおいて 3 つの酵素 (PDH, α -KDH, 分岐鎖ケトアシドデカルボキシラーゼ) の活性を明らかに弱めたと報告している。すなわち、抗 M2 抗体が胃内のミトコンドリアの機構をくずし、それにより Fanconi 症候群や間質性腎炎が引き起こされる可能性がある。

抗 M2 抗体により引き起こされたと考えられる Fanconi 症候群は非常に少なく、われわれが検索しえた限り 3 例にとどまった。Bando ら²⁾の症例 (Patient 1) や Lino ら³⁾の症例 (Patient 2, 3) と本症例の臨床的背景、治療経過などを比較した (Table 3)。その特徴を以下に述べる。

第一に、すべての患者に共通して Fanconi 症候群と診断された後の原疾患検索中に抗 M2 抗体陽性が判明している点である。つまり、腎障害 (Patient 1 では施行されていないが他の患者の腎生検では間質性腎炎の所見あり) の出現が、PBC による症状が顕在化する前であったという点が興味深い。すなわち、Fanconi 症候群は PBC の早期段階でも起こりうることを示唆している。本症例は現時点で PBC を合併していないが、今後、経過中に PBC を発症する可能性があり注意深い観察を要すると考えられた。

第二に、すべての症例で、骨折や背部痛といった骨軟化症による症状が著明に出現している点が注目される。本症例でも側彎や骨痛を認めた。一般に尿細管障害によって骨軟化症を発症する機序として、1) P 再吸収不全、2) 近位

尿細管細胞による VitD の取り込みと代謝不全, 3) 慢性的な尿細管性アシドーシス存在下での緩衝作用による骨からの P, Ca 溶出の促進, が重要である。Fanconi 症候群ではこうした尿細管障害の総和として, くる病/骨軟化症が発症する。

本症例では入院時血液ガス pH 7.211, HCO₃ 12.7 mmol/L と著明な代謝性アシドーシスを認めたが, PCO₂ 33 mmHg と相対的高値であり, 何らかの呼吸性アシドーシスが潜在していた可能性が考えられた。呼吸機能検査は施行していないが, 胸部 X 線 上間質性肺炎や肺線維症などの合併は認めなかった。このため, 換気不良の原因としては骨シンチで肋骨の多発骨折を認め著明な疼痛があったことから, 深吸気できず換気不良をきたした可能性が高いと考えられる。

第三に, 治療面についてである。まず骨病変の可逆性について述べる。一般的に後天性の Fanconi 症候群による骨軟化症はその原疾患にかかわらず Ca や, P, VitD の補充療法に良好に反応するといわれている²⁾。既報の 3 症例においても補充療法により骨病変は著明な改善を認めている。本症例も同様に補充療法を行った。また, P は正常下限であったため補充を控えた。しかしこれらの補充療法を行っても, ステロイドを開始するまでは ALP 値は依然高値であり, 骨痛も持続した。本症例において骨軟化症に対する補充療法は不十分であったと考えられるが, 結果として, ステロイドの投与による間質性腎炎の改善に伴い ALP 値は低下し, 骨痛も改善がみられた。

筋力低下については, Fanconi 症候群による血中カルニチン低下から起こる筋力低下に対してカルニチン補充 (900 mg/day) が有効なこともあるとの報告がある^{4~6)}。カルニチンは肝臓や腎臓においてリジンとメチオニンから合成されるが, 本症例では尿中アミノ酸分析においてリジン, メチオニンが基準値を大幅に上回る高値を示していた。このため, 血中のカルニチンが低下していると予想された。そこで本症例においても筋力低下に対してカルニチン補充を行い, 改善を認めた。

次に腎障害については, 後天性 Fanconi 症候群では原疾患に対する治療により尿細管機能障害の改善が見込めるとされている¹⁾。本症例では腎生検の結果, 高度の炎症細胞浸潤や間質の高度浮腫を認めたことから, 一部可逆性であると判断し短期間のステロイド治療を考慮したが, 骨軟化症も合併し, 骨折などのリスクもあるため投与を控えていた。しかし, その後腎機能の悪化をきたしたため prednisolone 20 mg/day を 2 週間, 10 mg/day を 2 週間, その後 5 mg/day で投与継続し腎機能改善を認めた。Patient 1 ではス

テロイドは投与されていないが, Patient 2, 3 においては本症例とほぼ同様に 0.5 mg/kg/day でステロイド投与を始め, 徐々に漸減している。Patient 2 では一過性にわずかに腎機能改善を認めたものの後に腎機能障害は進行する結果となり, Patient 3 ではステロイド投与にもかかわらず腎障害は進行している。これらのことから, 尿細管間質の炎症時期の違いによってステロイドの効果は異なる可能性が示唆された。

結 語

抗 M2 抗体陽性を呈した Fanconi 症候群の 1 例を経験した。後天性 Fanconi 症候群の原因として, 抗 M2 抗体の存在は十分に認知されていない。後天性 Fanconi 症候群の原因が不明な場合, 抗 M2 抗体も検索する必要があると思われる。

抗 M2 抗体が Fanconi 症候群を引き起こす機序については不明な点が多く, 今後, 症例の蓄積により病態解明が望まれる。

謝 辞

本症例は第 42 回重松カンファレンスにて多数の先生方に症例検討をしていただきました。この場を借りて深謝申し上げます。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. 五十嵐 隆. 尿細管機能異常. 腎と透析 2003 ; 55 2 : 349-352.
2. Bando H, Hashimoto N, Hirota Y, Sakaguchi K, Hisa I, Inoue Y, Imanishi Y, Seino S, Kaji H. Severe hypophosphatemic osteomalacia with Fanconi syndrome, renal tubular acidosis, vitamin D deficiency and primary biliary cirrhosis. Intern Med 2009 ; 48 : 353-358.
3. Lino M, Binaut R, Noël LH, Patey N, Rustin P, Daniel L, Serpaggi J, Varaut A, Vanhille P, Knebelmann B, Grünfeld JP, Fakhouri F. Tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome in primary biliary cirrhosis. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : e41-46.
4. 関根孝司. Fanconi 症候群, 尿細管性アシドーシス. 小児科診療 2008 ; 2 : 293-296.
5. 郭 義胤. 尿細管機能異常症 Fanconi 症候群. 日本医師会誌 2007 ; 136 : 236-237.
6. Gahl WA, Bernardini I, Dalakas M, Rizzo WB, Harper GS, Hoeg JM, Hurko O, Bernar J. Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. J Clin Invest 1988 ; 81 : 549-560.