著明な低 Ca 血症を伴った蛋白漏出性胃腸症の一例

兵庫県立成人病センター 代謝・内分泌内科¹⁾・同検査部²⁾

島 扶美¹⁾, 石田 芳彦¹⁾, 吉田 玲子¹⁾

穂積 俊樹¹⁾, 大川 二郎²⁾, 鹿住 敏¹⁾

Severe hypocalcemia in a patient with protein-losing enteropathy

Fumi SHIMA¹⁾, Yoshihiko ISHIDA¹⁾, Reiko YOSHIDA¹⁾,
Toshiki HOZUMI¹⁾, Jiro OHKAWA²⁾, Tsutomu KAZUMI¹⁾

¹⁾Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine

²⁾Department of Pathology, Hyogo Medical Center for Adults

We report a 53-year-old woman with hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy. She had had lymphedema of the left lower extremity since 20 years of age and had loose bowels and hypoproteinemia. Her daily fecal excretion of α_1 -antitrypsin was extremely high, suggesting massive intestinal protein loss. This was demonstrated by scintigraphy using ^{99m}Tc -labeled human serum albumin, in which significant amounts of radioactivity were first accumulated in the lower part of the small intestine and then went down along the colon. She not only had hypocalcemia, but also an increased serum concentration of immunoreactive parathyroid hormone (PTH) and $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, and increased percent tubular reabsorption of phosphate. In addition, she had low serum levels of fat-soluble vitamins including $25(\text{OH})\text{D}$. In the Ellsworth-Howard test, urinary excretion of cyclic AMP and phosphate in response to exogenous PTH was rather exaggerated. These results suggest that hypocalcemia in this case was due mainly to malabsorption of calcium and vitamin D secondary to protein-losing enteropathy.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, hypocalcemia, protein-losing enteropathy, intestinal lymphangiectasia

は じ め に

蛋白漏出性胃腸症は、アルブミンが腸管内に漏出する事によって起こる低蛋白血症が惹起する症候群¹⁾であるが、その病態及び病因は多種多様である。今回我々は、先天性腸リンパ系異常が疑われ、蛋白漏出性胃腸症によるカルシウム (Ca) とビタミン D の吸収不全を伴った続発性副甲状腺機能亢進症²⁾と考えられる症例を経験したのでここに報告する。

症 例

患 者: 53 才, 女性。

主 訴: 下痢, 左下肢浮腫。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：7 才：先天性肺動脈狭窄症を指摘。

35 才，46 才：肺結核。

現病歴：7 才頃より運動時呼吸困難，顔面，両下肢の浮腫を自覚するようになり，近医で先天性肺動脈狭窄症を指摘された。20 才頃より左足首の腫脹を自覚するようになり，28 才時，左下肢全体に浮腫が著明となった。48 才頃よりさらに下痢症状が出現し，低蛋白血症が著明となったため入院となった。

入院時現症：身長 153 cm，体重 51 kg，体温 35.6°C。左下肢全体に non-pitting edema を認めたが，色調変化や潰瘍形成なし。また第 2 肋間胸骨左縁で Levein III/VI の駆出性収縮期雑音を聴取した。腹部に特に異常所見なし。神経学的所見としては四肢の強直性痙攣，不随意運動は認めなかったが，Chvostek's sign 陽性，Trousseau's sign 陽性，四肢末端の痺れ感と皮膚知覚過敏を認めた。

入院時検査成績 (Table 1): 糞便検査で潜血反応陰性であるが，脂肪球を多数認めた。また α_1 アンチ

Table 1 Laboratory findings on admission

Urinalysis		Fe	4.1 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$
protein	(-)	UIBC	192 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$
glucose	(-)	TIBC	233 $\mu\text{g}/\text{d}\ell$
Feces		LDH	214 IU/ ℓ
occult blood	(-)	ALP	125 IU/ ℓ
fat droplets	(3+)	TG	80 mg/d ℓ
Peripheral blood count		Tcho	159 mg/d ℓ
WBC	5200 /mm ³	FPG	89 mg/d ℓ
(Lymphocyte 17%)		IgG	399 mg/d ℓ
RBC	305 $\times 10^4$ /mm ³	IgA	84 mg/d ℓ
Hb	13.3 g/d ℓ	IgM	64 mg/d ℓ
MCV	80.7 fl		
MCH	26.3 pg	Others	
MCHC	32.6 %	urine Ca	95 mg/day
Plt	30.8 $\times 10^4$ /mm ³	urine P	485 mg/day
Serum chemistry		urine NAG	2.4 U/L
TP	3.6 g/d ℓ		(1.2~7.6)
Alb	2.2 g/d ℓ		
T-Bil	0.2 mg/d ℓ	α_1 -antitrypsin clearance test	
BUN	13.5 mg/d ℓ		1810 mL/day (<13)
Cr	0.77 mg/d ℓ		
Na	142.8 mEq/ ℓ		
K	3.89 mEq/ ℓ		
Ca	6.0 mg/d ℓ		
P	4.8 mg/d ℓ		
Mg	2.0 mg/d ℓ		

Normal ranges in parentheses.

NAG = N-acetyl-beta-glucosaminidase

トリプシンクリアランステスト³⁾では陽性を認め、血液生化学検査では著明な低蛋白血症を認めた。また血清 Ca 6.0 mg/dl (アルブミン補正值 7.8 mg/dl)、血清リン (P) 4.8 mg/dl を呈していたが、肝機能、腎機能は特に異常所見を認めず、マグネシウム (Mg) も正常であった。また、心電図では QT 時間の延長 (QTc = 455 ms) を認めた。

内分泌学的検査 (Table 2): 副甲状腺ホルモン (PTH 中間部: M-PTH⁴⁾) は 1700 pg/ml と高値を示した。カルシトニン、成長ホルモン、プロラクチンに異常値は認めなかった。甲状腺ホルモンは正常範囲であるが、甲状腺刺激ホルモンは軽度高値を示しており、subclinical hypothyroidism と考えられた。また尿細管リン再吸収率 (Percent Tubular Reabsorption of Phosphate: %TRP) は 99% と高値を示していた。Ellsworth-Howard 試験では、尿中 cyclic AMP 反応は PTH 投与前後 1 時間の差: (U₄-U₃) は 11 μmol/1 hour (正常 1 μmol/1 hour 以上)、前後 1 時間の比: U₄/U₃ は 56 倍 (正常 10 倍以上) で、リン酸反応は前後 2 時間の差: (U₄+U₅)-(U₂+U₃) は 107 mg/2 hour (正常 35 mg/2 hour 以上) で外因性 PTH に対する反応は保たれていた。脂溶性ビタミン A、D、E、はすべて低値を示したが (Table 2)、特に 25 (OH)D は 6 ng/ml 以下と低値を示し、一方、1 α, 25 (OH)₂D は 80 pg/ml と比較的高値を示した。

Table 2 Endocrinological findings

M-PTH	1700 pg/ml	(130-490)
Calcitonin	49 pg/ml	(< 80)
T ₃	1.04 ng/ml	(0.8-1.8)
T ₄	8.5 μg/dl	(4.6-12.6)
FT ₄	0.9 ng/dl	(0.85-2.15)
TSH	5.82 μIU/ml	(0.6-5.1)
% TRP	99 %	(80-96)
Cortisol	8.1 μg/dl	(4.4-7.4)
PRL	14 ng/ml	(5-27)
25(OH)D	< 6 ng/ml	(10-30)
1,25(OH) ₂ D	80 pg/ml	(25-50)
Vitamin A	82 IU/dl	(103-354)
Vitamin E	2 μg/ml	(7-17)
NcAMP	1.95 μmol/day	(3.1-7.1)

Ellsworth-Howard test

Phosphate excretion:

$$(U_4 + U_5) - (U_2 + U_3) = 107 \text{ mg/2hr}$$

$$(> 35 \text{ mg/2hr})$$

c-AMP excretion:

$$U_4 - U_3 = 11 \mu \text{ mol/hr}$$

$$(> 1 \mu \text{ mol/1hr})$$

$$U_4 - U_3 = 56 \quad (> 10)$$

$$\text{Tmp/GFR} \quad 4.8 \text{ mg/dl}$$

TRP = Tubular Reabsorption of Phosphate.

Normal ranges in parentheses.

NcAMP = Nephrogenous cyclic AMP

Fig. 1 Lymphoscintigrams with ^{99m}Tc-diethylene triamine pentaacetic acid-human serum albumin showing discontinuous lymphatic flow on the left lower extremity (a). However, abnormal uptake was not demonstrated in the abdominal region (b).

リンパシンチ⁵⁾ (Fig. 1) では、左下肢のリンパ流の著明な障害がみられたが、腹腔内のリンパのうっ滞は観察されなかった。しかし、 ^{99m}Tc -Diethylene Triamine Pentaacetic Acid-Human Serum Albumin (^{99m}Tc -DTPA-HSA) を用いた出血シンチ⁶⁾ (Fig. 2) では 5 時間後より下腹部への軽度の集積が見られ始め、24 時間後には盲腸、上行結腸、横行結腸に集積が拡がり、腸管腔内への著明なアルブミンの漏出を認めた。一方、上、下腹部消化管内視鏡検査においては、下行結腸に直径約 5 mm の腺腫を 5 個と、軽度の回腸末端炎を認めるのみで、著明な蛋白漏出を示唆する所見は認められなかった。骨シンチでは、アイソトープの骨への集積は全体的に増加するとともに、左下肢の皮下組織と腸管に異常集積像を認めた (Fig. 3)。なお、上、下腹部 CT では特記すべき所見を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 4) : 対症的にビタミン D 製剤、カルシウム製剤の内服と当初 8 ヶ月間は、中鎖脂肪酸トリグリセライド (Medium Chain Triglyceride: MCT) 食⁷⁾ にて栄養状態の改善を計った。通常、長鎖脂肪酸は消化管より吸収された後はリンパ流に入り、大循環へ運ばれる吸収経路をとるが、MCT は消化吸収後大部分が門脈系へ移行するという吸収特性をもっており、本例の如くリンパ流の障害が推定された場合有用と考え用いた。結果、血清 Ca の増加と血清 P の減少傾向並びに M-PTH の漸減傾向が認められた。しかし、'93、12 月にうっ血性心不全を来し、一時的に栄養状態不良になり、

Fig. 2 Scintigrams with ^{99m}Tc -diethylene triamine pentaacetic acid-human serum albumin. Radioactivity was not observed in the small intestine, at 30 minutes (a) and 1 hour (b). However, significant amounts of activity were accumulated in the lower part of small intestine at 5 hours (c) and went down along the colon at 24 hours (d).

Fig. 3 Bone scintigrams with ^{99m}Tc -methylene diphosphonate showing intense uptake over the entire body, particularly in the vertebrae (a, b), subcutaneous tissue of the left lower extremity (a) and in the large intestine (a).

Fig. 4 Clinical course of a patient with idiopathic pseudohypo-parathyroidism associated with protein-losing enteropathy. MCT; medium chain triglycerides. cCa; serum calcium corrected for serum albumin.

その際一過性に低 Ca 血症、それに併行して血清 M-PTH も上昇したが、利尿剤にてうっ血性心不全のコントロール後、小康状態を得ている。

考 察

まず低タンパク血症の原因であるが、検便にて便中に脂肪滴を認め、肝障害、腎障害を認めず血清総タンパク、アルブミン、免疫グロブリンが低値を呈した為、消化管からの漏出を疑った。 α_1 -アンチトリプシンテストでは 1810 ml/日と陽性を呈した為、消化管へのタンパク漏出と診断した。 ^{99m}Tc -HSA (ヒト血清アルブミン) を用いたシンチグラム (Fig. 2) では、注入後 5 時間にて下部小腸より放射活性が認められ、24 時間後には大腸全域に集積が認められた為、下部小腸からの漏出を疑った。次いで漏出の部位を調べる目的で、内視鏡検査にて食道、胃、十二指腸上部、回腸末端部、大腸を検索したが、Kerckling 皺壁の腫大、多発性小隆起、散在性白点といった肉眼像は得られなかった。これまでの報告では漏出部位は胃⁸⁾、十二指腸^{9~11)}、小腸^{12~15)}、大腸⁸⁾と種々の部位での報告が認められる。本例は消化管内視鏡検査の際、口側は十二指腸上部まで、肛門側は回腸の回盲部より 50 cm 口側までしか検索し得なかった為、漏出部位の確定に至らなかったものと考えられた。さらに、タンパク漏出の基礎疾患であるが、若年時よりリンパ浮腫を認めた事、リンパシンチにて左下肢にリンパ流の障害が認められた事より、Waldmann らが提唱したリンパ管形成不全による原発性腸管リンパ管拡張症¹⁾によるものと推定している。

次に、本例で認められる Ca 代謝異常であるが、低 Ca 血症、高 P 血症を呈し、M-PTH が増加し

ている事より, 続発性副甲状腺機能亢進症, 偽性副甲状腺機能低下症, 偽性特発性副甲状腺機能低下症が考えられた。Ellsworth-Howard テストの結果, 尿 cyclic AMP, 尿リン酸反応共に良好であった事より, まず偽性副甲状腺機能低下症が否定された。タンパク漏出による吸収不全は, Ca, P の吸収不全, ビタミン D の吸収低下, 肝から胆汁中に排泄されたビタミン D, 25 (OH)D の腸管吸収の低下をもたらし続発性副甲状腺機能亢進症を引き起こす事がいわれている¹⁶⁾。本例では低 Ca 血症の割に一日尿中 Ca 排泄 95 mg/日と高値である事(翌日尿 Ca 排泄 167 mg/日, 同 P 排泄 303 mg/日), %TRP が高値であること, 尿中 cAMP 排泄が低下している事が続発性副甲状腺機能低下症を支持しない所見であるが, 入院前より投与を受けていたビタミン D 製剤の影響が大きいと考えられた。本例の Ca 代謝は消化管での吸収障害, 腎尿細管での内因性 PTH に対する反応性, 骨の remodeling (オステオカルシン 9.2 ng/ml の軽度上昇, アルカリフォスファターゼは正常) 等の因子が複雑に関連している病態と考えられた。以上より本例の低 Ca 血症の原因として続発性副甲状腺機能低下症が最も疑わしいと考えられるが, 外因性 PTH に対する反応は正常ながら, 内因性 PTH に対する反応不良(腎原性 cyclic AMP 基礎値低下)も疑われ, 稀ではあるが偽性特発性副甲状腺機能低下症¹⁷⁾の可能性も考慮に入れる必要があると考えられた。

文 献

- 1) Waldmann, T.A.: Protein-losing gastroenteropathies. In Bockus Gastroenterology, 4th Ed., ed. by J.E. Berk, W.B. Saunders, Philadelphia, 1985; 1814-1837
- 2) Nusynowitz, M.L., Klein, M.H.: Pseudoidiopathic hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism with ineffective parathyroid hormone. Am. J. Med. 1973; 55: 677-686
- 3) Crossley, Jr., Elliot, R.B.: Simple method for diagnosing protein losing enteropathies. Brit. Med. J. 1977; II: 428-429
- 4) 深瀬正晃, 藤田拓男, 松本俊夫, 尾形悦郎, 飯島 隆, 竹沢順一, 斎藤健一, 石毛英幸, 藤本正雄: 高感度 PTH 測定法による健常者の血中 PTH 動態と各種疾患の病態解析. 日内分泌会誌. 1989; 65: 807-827
- 5) 白神宜史, 松本康浩, 山内優子, 倉見美規, 上田信夫, 葉杖正昭: 心ブールスキャンニング剤 ^{99m}Tc-DTPA-HSA 注射液の開発. 核医学. 1987; 24: 475-477
- 6) Divigi, C.H., Lisann, N.M., Yeh, S.D., Benua, R.S.: Technetium-99 m albumin scintigraphy in the diagnosis of protein-losing enteropathy. J. Nucl. Med. 1986; 27: 1710-1712
- 7) 土屋雅春, 朝倉 均, 宮入 守, 三浦総一郎, 吉岡政洋: 腸管リンパ系の基礎と臨床. リンパ学. 1983; 6: 203-210
- 8) 村上俊吾, 石谷邦彦, 水島康博, 吉田憲基: 腸リンパ管拡張症が原因と考えられた蛋白漏出性胃腸症の 1 例. 日消病会誌. 1993; 90: 2415
- 9) 高橋雅彦, 山崎雄一郎, 中西孝至, 筒井秀作, 前田祐一, 奥野 優, 金山周次, 篠村恭久, 松沢佑次, 磯ノ上正明: 表皮母斑症候群に合併した原発性リンパ管拡張症の 1 症例. 日消病会誌. 1993; 90: 1038
- 10) 菅原光宏, 折居正之, 片山佐登志, 滝川康裕, 阿部弘一, 山田宏之, 加藤智恵子, 田澤秀樹, 大澤一嘉, 遠山 潤, 佐藤邦夫, 佐藤俊一: 腸リンパ管拡張症によると思われる蛋白漏出性胃腸症の一例. 日消病会誌. 1993; 90: 1069
- 11) 青柳邦彦, 飯田三雄, 富永雅也, 松本圭之, 藤島正敏, 八尾隆史, 岡田光男, 松井敏幸: 腸リンパ管拡張症 6 例の臨床像. Gastroenterological endoscopy 1993; 35: 3050-3051
- 12) 柏木昭人, 松浦 昭, 白井正人, 中村常哉, 高木 篤, 小林世美: 腸管リンパ管拡張症の 1 例. 日消病会誌. 1993; 90: 2414
- 13) 田嶋美香, 堀田総一, 瀬尾由広, 鴨志田敏郎, 平井信二, 岡 裕爾, 伴 慎一, 高橋 敦: 原発性腸リンパ管拡張症による蛋白漏出性腸症の 1 症例. 日立医誌. 1994; 32 (1): 6-10
- 14) 加藤典弘, 塚田 博, 大野富雄, 林 陸郎, 伴野祥一, 鈴木 忠, 村田和彦, 今成哲郎, 小暮晴一郎, 土屋幸彦: てんかん発作を初発症状とした原発性腸リンパ管拡張症の 1 例. 日内会誌. 1988; 77: 51-54
- 15) 安藤和子, 杉田泰雄, 金子健蔵, 石川三衛, 斎藤公司, 岩本安彦, 坂本美一, 山本邦宏, 松田文子, 斎藤寿一, 葛谷 健, 小林誠一: インスリン依存性糖尿病, 特発性副甲状腺機能低下症, 成長ホルモン分泌低下と多彩な内分泌腺機能

低下を示し，タンパク漏出性腸リンパ管拡張症を伴った1例．内科．1987; 59: 1171-1175

16) 清野佳紀：ビタミン D 代謝異常．日内会誌．1993; 82: 17-22

17) 山本通子，古川洋太郎，田村 泰，清野佳紀，五十嵐良雄，藤田拓男，尾形悦郎，井村裕夫：偽性副甲状腺機能低下症の各種病型および類縁疾患の診断基準．日内分泌会誌．1982; 58: 1080-1094

(受付日：'94, 5, 31)

(採択日：'95, 10, 24)