症例報告

高カルシウム血症，意識障害の原因としてサルコイドーシスが疑われた血液透析患者の1例

江原 英俊 兼 松 稔 出口 隆* 栗山 学*
坂 義人* 河田 幸道*
羽島市民病院泌尿器科 岐阜大学泌尿器科*

key words : 血液透析, 高カルシウム血症, 意識障害, サルコイドーシス

〈要旨〉

症例は透析歴12年の53歳男性。眼サルコイドーシスの既往がある。1990年10月四肢末梢の脱力としびれが出現し、原因不明のままステロイドパルス療法が奏効した。1991年4月、胃部不快感、微熱を、さらに両肩痛を訴えるようになり、やがてせん妄が出現し、意識混濁に至った。意識障害の原因として高カルシウム血症が疑われ、プレドニゾンとエルカトニンの投与により意識障害と高カルシウム血症がともに急速に改善した。高カルシウム血症の原因としてサルコイドーシスが疑われ、前斜角筋リンパ節生検の病理組織診断で証明された。

本邦ではサルコイドーシスによる高カルシウム血症は稀であり、血液透析患者に高カルシウム血症、意識障害をきたしたサルコイドーシスの報告例は我々が調べた限り文献上認めなかった。

Sarcoidosis with hypercalcemia and disturbance of consciousness in a hemodialysis patient

Hidetoshi Ehara, Minoru Kanematsu, Takashi Deguchi*, Manabu Kuriyama*, Yoshihito Ban*, Yukimichi Kawada*

Department of Urology, Hashima Municipal Hospital ; Department of Urology, Gifu University School of Medicine*

A 53-year-old man, who had been undergoing hemodialysis for 12 years, complained of epigastralgia and bilateral shoulder pain. He had a history of bilateral uveitis (ocular sarcoidosis) and paresthesia and weakness of the extremities of unknown origin successfully treated with steroid pulse therapy. He rapidly grew delirious and somnolent. Laboratory findings were as follows : calcium 6.9 mEq/L, angiotensin converting enzyme 55.4 mU/mL. We suspected hypercalcemia as the cause of the disturbance of consciousness and treated with prednisolone and elcatonin. Daniel's biopsy of lymph nodes of the scalenus anterior muscle was performed and the specimen revealed sarcoidosis histopathologically. Our present case is the first case of sarcoidosis with hypercalcemia and disturbance of consciousness in a hemodialysis patient in the Japanese literature.

緒言

透析患者では意識障害をきたすほどの高カルシウム血症の発症は稀であり、そのような症例では必ず原因となる疾患を検索しなければならない。

今回我々は高カルシウム血症による意識障害を呈し、その原因としてサルコイドーシスがもっとも強く疑われた長期透析患者を経験したので報告する。

症例

症例： 53歳，男性。

主訴：胃部不快感，両側肩痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：26歳，慢性糸球体腎炎。42歳，血液透析導入。52歳，両肺ドブ膜炎（眼サルコイドーシス）。

現病歴：1990年10月末から12月末まで，原因不明の

表 治療前検査成績

WBC	7,900/ μ l	TP	6.5 g/dl	T-Bil	0.4 mg/dl
Mono	1%	Alb	43.7%	GOT	31 IU/l
Lym	16%	α_1 -G	4.9%	GPT	9 IU/l
Neu	83%	α_2 -G	10.1%	LDH	357 IU/l
Stab	7%	β -G	7.9%	Al-P	473 IU/l
Seg2	39%	γ -G	33.2%	γ -GTP	80 U/l
Seg3	34%	A/G	0.77	LAP	70 IU/l
Seg4	3%	Na	135.8 mEq/l	CHE	0.28 Δ PH
RBC	244 $\times 10^4$ / μ l	K	5.4 mEq/l	ZTT	21.7 units
Hb	7.5 g/dl	Cl	96.9 mEq/l	Ig-A	331 mg/dl
Ht	23.9%	Ca	6.9 mEq/l	Ig-G	2,334 mg/dl
Plt	11.8 $\times 10^4$ / μ l	P	6.3 mg/dl	Ig-M	69 mg/dl
CRP	18.1 mg/dl	Mg	3.3 mg/dl	Ig-E	216 U/ml
TPA	170 U/l	Fe	61 μ g/dl		
Lysozyme	100 μ g/ml	Al	29 μ g/l		
ACE	55.4 mU/ml	BUN	80.0 mg/dl		
C-PTH	1.7 ng/ml	CRE	8.9 mg/dl		
β_2 -MG	67 μ g/ml	UA	10.0 mg/dl		
Ferritin	420 ng/dl	25-(OH) Vitamin D ₃	8 ng/ml		

四肢脱力感、痙攣で他院に入院し、ステロイドパルス療法にて緩解した。その後もプレドニゾン 15 mg/日を内服していた。1991 年 3 月 6 日、左白内障手術のため当院に入院した。手術直後の 3 月 9 日より右胸部背部帯状疱疹と手指振戦を主とした錐体外路症状が出現したため、アシクロビルの点滴投与のみを行い、プレドニゾロンを含めた他の薬剤は一時すべて中止した。

治療により帯状疱疹と錐体外路症状は軽快消失したが、3 月下旬より胃部不快感と嚥下困難、38°C 前後の発熱が出現し、泌尿器科に転科となった。

転科時現症：体格中等度、意識清明、特異な皮疹は認めず、全身リンパ節腫脹も認めなかった。胸部理学所見で収縮期雑音を認めた（中等度の大動脈弁狭窄症であった）が、呼吸音は正であった。腹部所見では心窩部に軽度の圧痛を認めた。

臨床経過：胃内視鏡にて急性胃粘膜病変を認め、抗潰瘍剤（ファモチジン 10 mg/日 10 日間）投与で消化器症状は改善したが、37°C 台の発熱は持続し、4 月上旬より全身倦怠感、両側肩痛による不眠を訴えるようになった。発熱に対しては、感染症を疑いセフトリアキサム 1 g を 3 月 26 日より 3 日間使用したが、以後は抗菌剤は一切使用せず、解熱剤の頓用で対処した。4 月 11 日より傾眠傾向となり、15 日には意識混濁が出現し、精神科医にせん妄と診断される状態になった。16 日には呼び掛けには応じられたが、開眼できなくなった。

意識障害が全経過中で最も悪かった 4 月 18 日の血液生化学検査（表）では、白血球数は正常で分画にも特に

図 1 臨床経過

異常は認めなかったが、CRP 強陽性、 γ グロブリンの上昇を認めた。また、ツベルクリン反応は陰性であった。血清 Ca 値は 6.9 mEq/l で、Payne 法に基づいて血清蛋白で補正した値は 7.5 mEq/l と上昇していた。肝機能は軽度の障害を認めた。C 末端 PTH は透析症例としては上皮小体機能亢進症を疑わせるような高値ではなく、アンギオテンシン転換酵素 (ACE) は 55.4 mU/ml（正常値：6.6～21.4 mU/ml）、リゾチームは 100 μ g/ml（正常値：3.4～8.6 μ g/ml）と高度な上昇を認めた。

当初、意識障害の原因としては慢性硬膜下血腫、ヘルペス脳炎などの頭蓋内感染症、薬物中毒などを考えたが、頭部 MRI では意識障害を疑わせるような病的所見は認めなかった。この時点での投与薬剤は不眠に対する催眠剤と抗潰瘍剤（スルピリド 150 mg/日、コランテル 0.6 g/日）のみで、これも 4 月 12 日に中止したが、意識障害と血清 Ca 値の上昇は進行した。

以上の経過と検査所見より、意識障害の原因は高カルシウム血症によるものと考え、高カルシウム血症の治療を開始した。経過および治療を図 1 に示す。4 月 18 日よりプレドニゾンとエルカトニンの投与を開始し、20 日の透析では低 Ca 透析液を使用した。これらにより血清 Ca 値は劇的に低下し、それに伴い意識障害も急速に改善

した。

高カルシウム血症の治療と同時に原因疾患の検索も行った。腹部 CT では肝脾腫を認めるのみで、胸部 CT では縦隔・肺門部リンパ節腫脹は認めなかった。その他、悪性腫瘍を疑わせる所見は認めなかった。また、抗 ATLA 抗体は陰性であり、免疫電気泳動で Mタンパクなどの免疫グロブリン異常は認めず、成人 T細胞白血病や骨髄腫は考えにくかった。さらに本症例では活性型ビタミン D製剤は処方しておらず、沈降炭酸カルシウム 3 g/日を 3月10日まで処方しただけであった。C末端 PTH も上昇しておらず、副甲状腺機能亢進症も否定的であった。甲状腺ホルモンは free T₄ の軽度低下 (0.6 ng/dl) を認め甲状腺機能亢進症は否定的だった。

そこで、眼サルコイドーシスの既往があること、ACE が高値であること、ツベルクリン反応が陰性であることなどより、サルコイドーシスが原因と考え、確定診断を下すために 5月1日に前斜角筋リンパ節生検を施行した。組織所見 (図2) で中心部に巨細胞を含んだ非乾酪性の結節性病変を認め、病理組織学的にサルコイドーシスと診断された。

意識障害の回復期に咳嗽と手指のしびれを訴えたが、5月末には自覚症状はすべて消失した。8月現在プレドニゾロン 25 mg/日の内服を継続中である。

考察

慢性腎不全の長期透析症例では一般に低カルシウム血症を示す傾向にあるが、高カルシウム血症をきたす場合、とくに高カルシウム血症によると考えられる症状がある場合には、高カルシウム血症の治療開始と同時に、その原因疾患の早急な検索治療を要する。血清 Ca は約 50% が血清蛋白と結合し、その変動に伴い変化するので、血清蛋白で補正する。補正した Ca 値が 6 mEq/l 以上では多彩な非特異的症状が生じ、7 mEq/l を越えると生命に危険を及ぼすといわれている¹⁾。

透析患者の高カルシウム血症の原因としては、まず薬剤の過剰投与を検討し、次に一般健常者と同じく副甲状腺疾患や悪性腫瘍を考慮しなければならない。透析患者の軽度の高カルシウム血症の原因としては、高アルミニウム血症に伴う骨軟化症が知られている²⁾。その他の肉芽腫性疾患や甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、副腎不全などは稀である。

薬剤過剰による高カルシウム血症では、問題となる薬剤の投与中止で血清 Ca 値は速やかに低下する。しかし、それ以外の原因では、透析患者では生理食塩水とフロセマイドの投与にて尿中への Ca 排泄を促進させる治療が施行できないこと、またリン酸は軟部組織への Ca 沈着を起こすので使用できないため、治療法が限定される。

図2 前斜角筋リンパ節生検の病理組織像 (H&E 染色, ×120)

高カルシウム血症の原因が副甲状腺機能亢進症ならば、副甲状腺摘除術が確実である。悪性腫瘍では原疾患の治療ができなければ予後不良である。まずカルシトニンの筋注、糖質コルチコイドの投与を試みるが、diphosphonate が腎機能障害例にも使用可能との報告がある³⁾。Mithramycin は悪性腫瘍による高カルシウム血症に有効であるが⁴⁾、本邦では使用困難である。

また海津ら⁵⁾は Ca 無添加透析液を使用して血液透析による血清 Ca 値の是正を報告しているが、我々も Ca 濃度が 2.5 mEq/l のキングリー 2 号の使用を試み、4時間の血液透析で前値より 1.0 mEq/l 低下したことを確認している。他の市販の透析液としては、AK-ソリタも Ca 濃度が 2.5 mEq/l で使用可能と思われるが、どちらもアセテート液であること、患者に精神症状がある場合長時間の透析に耐えられないことがあること、さらに効果は一過性であり、原疾患の治療がなされなければ、すぐに前値に戻ってしまうことなどに注意しなければならない。

本例での高カルシウム血症の原因としてサルコイドーシスがもっとも強く疑われたが、本邦でのサルコイドーシスでは高カルシウム血症をきたす例は稀であり、かつ透析患者にサルコイドーシスが発症した例は 1 例しか報告されていない。この 1 例は本例と同じく眼サルコイドーシスから四肢末梢の paresthesia、発熱などの全身症状をきたしている⁶⁾。サルコイドーシスが眼病変で発見される例は多く、宮澤ら⁷⁾は眼サルコイドーシス 55 例中 51 例に全身病変を認めたと報告している。

サルコイドーシスが高カルシウム血症をきたす機序としては、サルコイド肉芽腫そのものによる 1 α ,25-(OH)₂ Vitamin D₃ の産生が考えられている⁸⁾。これが事実ならサルコイドーシスの治療によって、1 α ,25-(OH)₂ Vitamin D₃ で抑制されていた副甲状腺が活性化

されるものと推測されるが、本例では $1\alpha, 25-(\text{OH})_2$ Vitamin D₃ は治療前には測定しておらず、治療3週間目では 14 pg/ml (正常値：20~50 pg/ml) であった。C末端 PTH は治療前値 1.7 ng/ml から治療開始3か月後には 2.1 ng/ml へと軽度上昇するのみであった。

結語

高カルシウム血症による意識障害を呈した長期透析患者の1例を報告した。併せて透析患者の高カルシウム血症の原因治療についての若干の考察を行った。

文献

- 1) Kimura S, Sato Y, Matsubara H, Adachi I, Yamaguchi K, Suzuki M, Suematsu K, Abe K : A retrospective evaluation of malignancy-associated hypercalcemia. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 77 : 85-91, 1986
- 2) Piraino BM, Rault RR, Greenberg A, Dominguez JH, Wallia R, Houck P, Segre GV, Chen T, Foti FM, Puschett JB : Spontaneous hypercalcemia in patients undergoing dialysis. Etiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 80 : 607-615, 1986
- 3) Yap AS, Hockings GI, Fleming SJ, Khafagi FA : Use of aminoxypyridine biphosphonate (AH-BrBP, "APD") for the treatment of hypercalcemia in patients with renal impairment. *Clin Nephrol* 34 : 225-229, 1990
- 4) Shane E : Clinical manifestations and acute management of hypercalcemic state. In "Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism" ed Favus MJ, p 107-108, American Society for Bone and Mineral Society Office, Knlseyville, California, 1990
- 5) 海津嘉蔵, 瓜生康平, 松尾典夫, 副島正典, 滝下正英, 杉田篤生 : 悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症に対する Ca 無添加透析液による血液透析の効果. *透析会誌* 24 : 369-374, 1991
- 6) 中沢了一, 蓮沼桂司, 田原和夫, 藤原誠治, 渡辺幹夫, 館野純生, 濱崎智仁, 磯田和雄, 宍戸英雄, 浜口欣一, 大森耕一郎, 柏原英彦, 横山健郎, 服部義博, 吉田豊彦 : 慢性腎不全とサルコイドーシス. *日腎誌* 24 : 1327, 1982
- 7) 宮澤敦子, 大原國俊, 貫和敏博, 高橋英気, 吉良枝郎 : サルコイドーシスにおける眼病変と内科的病態の相関について. *日眼会誌* 89 : 1076-1081, 1985
- 8) Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, Lewin IG, Sandler LM, O'Riordan JLH : 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcemia of sarcoidosis. *Lancet* i : 627-630, 1979