季節的変動を伴う高カルシウム血症を示した

サルコイドーシスの1例

虎の門病院腎センター

池田 健次◇ 二瓶 宏 青山 温子 南方 保
原 茂子 鈴木 好夫 三村 信英

虎の門病院神経内科 田辺 等

虎の門病院眼科 小林フミ子

虎の門病院内分泌科 澤野 眞二

A CASE OF SARCOIDOSIS PRESENTING HYPERCALCEMIA WITH SEASONAL VARIATION

Kenji IKEDA, MD, Hiroshi NIHEI, MD, Atsuko AOYAMA, MD, Tamotsu MINAKATA, MD,
Shigeko HARA, MD, Yoshio SUZUKI, MD and Nobuhide MIMURA, MD

Department of Nephrology, Toranomon Hospital, Tokyo

Hitoshi TANABE, MD

Department of Neurology, Toranomon Hospital

Fumiko KOBAYASHI, MD

Department of Ophthalmology, Toranomon Hospital

Shinji SAWANO, MD

Department of Endocrinology, Toranomon Hospital

概要 本邦では、サルコイドーシスに高カルシウム血症を伴うことが少ないといわれているが、我々は、本症に季節的変動を示す高カルシウム血症を伴った1例を経験したので報告する。症例は64才、男性。昭和44年、高血圧、腎障害（S-Cr 4.5mg/dl）、原因不明の発熱、血沈亢進があつた。血清Ca 11.0mg/dl、アルブミン4.0g/dlで、胸部X線像上、明らかな異常はなく、確定診断には至らなかった。翌45年、完全房室ブロックに対し、体内ペースメーカーで治療を行なつた。昭和53年より、夏期（6月～9月）にCaの高値（11.2～15.2mg/dl）があり、秋より春には正常値に復していた。又、夏期の高Ca血症に一致して、S-Cr値が毎年階段状に上昇し、腎機能低下が高Ca血症に由来することが示唆された。昭和55年7月、精査のため入院。小唾液腺・前斜角筋リンパ節、肝の生検では陰性だったが、筋生検で乾酪化を伴わない類上皮肉芽腫を認め、眼底の陳旧性炎症病変および他所見と合わせ、サルコイドーシスと診断した。なお、アンジオテンシン変換酵素は43, Kveim test陰性、副甲状腺ホルモンは低値であつた。又、1,25 (OH)₂ VD₃は95ng/mlと高値で、欧米での報告と同様、これが血清Ca増加の原因と考えられた。ゲルクロマトグラフィー（Sephacryl 300）による、血清Caの分析では、透析性Caの増加が主体であつた。

結 言

サルコイドーシスは原因不明な疾患で、多臓器

にわたる病理形態学的変化および免疫的・代謝的な異常を伴うことで知られている。これらのうち、欧米では高カルシウム血症が比較的多いとされているが^{1)~3)}、本邦ではその頻度は低いといわれて

〔昭和57年5月8日 第319回関東地方会推薦〕

いる⁴⁾⁵⁾。とくに、血清カルシウム値が季節変動を示すという報告は、今回我々が報告する症例を除き、本邦では寡聞にしてきかない。以下、季節的変動を示す高カルシウム血症が診断の大きな手がかりとなつたサルコイドーシスの1例を報告する。

症 例

症例： SS, 64才, 男性。

主訴： 全身倦怠感, 食欲不振, 多尿。

家族歴： 父が胃癌(80才), 母が肝癌(88才)で死亡。姉が肺結核(36才)で死亡。姉(75才)が高血圧。

既往歴： 8才のとき肺炎, 13才のとき虫垂炎, 腹膜炎。

飲酒は日本酒1日5合×28年間, 喫煙は1日25本×33年間。

現病歴： 昭和44年(52才), 食欲不振, 脚力低下, やせ, 立ちくらみなどの症状があり, 外来で高血圧, 蛋白尿, 腎機能低下などが認められたため, 当院腎センターに入院。このとき, 総蛋白9.1g/dl, A/G比0.8, 尿酸11.4mg/dl, 尿素窒素74mg/dl,

血清クレアチニン5.4mg/dl, カルシウム11.0mg/dl, リン4.6mg/dlであつた。入院中, 発熱, 血沈亢進も認められたが, 原因は不明。又, 腎機能障害については腎硬化症が疑われたが, 詳細を明らかにすることができず, 高カルシウム血症については, 副甲状腺機能亢進症の疑いとして経過観察することになった。このときの胸部X線像では, 両側肺門リンパ節腫脹は否定しきれないものの, 明らかな異常は指摘しえなかつた。

昭和45年3月4日, 心電図上, 完全房室ブロックがあつた。同年4月10日, 心拍数30回/分と減少し, 失神発作を伴つたため, 4月13日当院に入院し, 体内式ペースメーカーの埋め込みを行なつた。以後, ペースメーカーの電池交換のため, 数回の入院をくり返した。

昭和50年ごろより, 血清カルシウムが定期的に観察されていたが, 夏期にカルシウム値が上昇し, 秋以後は正常値に復するという季節変動が認められた(図1)。

昭和55年7月末, 多尿, 全身倦怠感, 食欲不振, 視力低下などの自覚症状があり, 2週間で2.5kg

図1. 臨床経過 SS 64才, 男。

の体重減少をみた。8月になつてからは、傾眠状態となることが多く、精査、加療のため、通算第7回目の入院となつた。

入院時現症：身長150.4cm、体重45.5kg。意識は清明だが、やや無欲状顔貌。全身状態やや不良、栄養貧。全身皮膚に軽いかつ色の色素沈着をみ、前胸部には白斑がある。脈拍72/分、整だが、橈骨動脈は右でやや弱く触知。血圧は右106/76、左120/80。結膜は軽度貧血を示し、舌は厚い白苔を伴う。両頸部に軽い血管雑音がある。右上胸部にペースメーカーの埋め込みあり。第4肋間胸骨左縁に2/VIの軟い駆出性雑音を聴取する。腹部には特記すべき異常は認めない。

神経学的所見では、上下肢で痛覚の低下、膝蓋腱反射、アキレス腱反射の消失をみた。又、四肢近位筋の軽度の萎縮がある。異常反射なし。

眼底では、乳頭の軽い萎縮、網膜全体の色素褪色がみられた(図2)。血管尖端部には、硬性白斑が多発し、一部は肉芽腫性変化にカルシウムの沈着を伴つたものと考えられた。

一般検査所見：表1に検査所見を示す。

図2. 眼底写真。血管尖端部に硬性白斑が多発し、肉芽腫性変化と考えられる。

表1. 一般検査所見

血液学		生化学	
WBC	6200/mm ³	総蛋白	7.6g/dl
Stab 2, Seg 73		アルブミン	3.8g/dl
Eos 6, Bas 1		TTT	16.5SH
Mon 12, Lym 6		ZTT	14.0K
RBC	282万/mm ³	T-bil	0.7mg/dl
Hb	8.1g/dl	BUN	81mg/dl
Ht	25.2%	Creatinine	8.0mg/dl
MCH	22.3pg	尿酸	6.5mg/dl
Platelets	16.7万/mm ³	Na	133mEq/l
凝固・血清学等		K	3.9mEq/l
出血時間	3分00秒	Cl	97mEq/l
APTT	41秒	Ca	13.6mg/dl
プロトロンビン	90%	P	6.3mg/dl
トロンボテスト	100%	Mg	3.5mEq/l
血沈	1時間60mm	GOT	22KU
HBsAg/Ab	-/-	GPT	8KU
Lues	(-)	LDH	236HillU
CRP	(-)	ALP	7.5KAU
RA	(+)	γ-GTP	26mIU/ml
Angiotensin		ChE	0.64pH
Converting		Amylase	92SU
enzyme	35~43U	ACP	0.4KAU
尿検査		T Chol	176mg/dl
pH6.5	比重1.013	内分泌学的検査	
蛋白	169mg/dl	T ₃	50ng/dl
尿糖	(-)	T ₄	3.5μg/dl
赤血球沈渣	(++)	RT ₃ U	36%
血液ガス		TSH	1.25↓~1.8U
pH	7.40	PRL	4.7ng/ml
PCO ₂	38mmHg	抗マイクログロブリン抗体	1:2400
PO ₂	83mmHg	抗サイログロブリン抗体	1:240
BE	-0.5mEq/l		
AB	24mEq/l		

主要所見をあげると、Hbが8.1g/dlで正球性正色素性の中等度貧血がみられ、血沈が60mm(1時間値)と亢進していた。蛋白尿、顕微鏡的血尿が認められ、尿素窒素81mg/dl、血清クレアチニン8.1mg/dlと腎機能低下が見られた。血清カルシウム13.6mg/dl、リン6.3mg/dlと共に高値を示しており、アルブミンとグロブリンで補正してfreeのカルシウム濃度を計算してみても8.0mg/dlと明らかな高値であつた。

甲状腺機能はT₃50ng/dl、T₄3.5μg/dl、RT₃U36%と甲状腺機能低下を示し、抗サイログロブ

リン抗体および抗マイクロゾーム抗体はいずれも弱陽性を示した。TSHが1.25以下～1.8Uと低値であることから、下垂体性甲状腺機能低下症がむしろ疑われた。

Angiotensin converting enzymeは、35U, 43U, 36Uとわずかに高値を示した。

カルシウム代謝(図1)：最近5年間の血清カルシウム・リン値の経過をおつてみると、夏期にのみ高カルシウム血症、高リン血症となる季節変動が認められる。血清カルシウム値をアルブミン・グロブリン値で補正したfreeカルシウム値の経過も同図に示したが、夏期に高値となる季節変動はより著明となつている。興味深いのは、血清クレアチニンの動向である。昭和53年までは5mg/dl前後と安定していたクレアチニン値は、昭和53年夏にカルシウム値が上昇すると同時に上昇し、秋になつてカルシウム値が正常値に復しても、クレアチニン値は元の値には戻らず、6mg/dl前後と悪化した水準で安定してしまつている。同様の不可逆性の血清クレアチニンの悪化は翌54年にもみられ、この年の秋以後は7mg/dl前後に悪化している。このように本症例では、高カルシウム血症が腎機能障害の進展に何らかの関与をしていることが示唆された。

今回の血清カルシウムは、入院直前に15.0mg/dl、入院直後に13.6mg/dlと著明な高値となつているため、蛋白結合性のカルシウムの増加を否定する目的で、カルシウム分画のstudyを行なつた。Sephacryl 300を用いたゲルクロマトグラフィーでは、図3のように、アルブミンと結合したカルシウム以外は、大部分がfreeのカルシウムであることが確かめられ、異常蛋白の存在に伴う結合型カルシウムの増加は否定された。

尿中カルシウム排泄は、腎機能障害が存在するため、副甲状腺機能亢進症等の鑑別には不適當であつたが、% TRPは34%と、同等なクレアチニンクリアランスを示す腎障害患者の% TRPに比し、やや低い傾向がみられた。

プレドニゾロン20mgを試みに8日間投与したところ、カルシウム値は14.4mg/dlから徐々に低

図3. ゲル濾過法による血清分析

下、プレドニゾロン中止10日後には、9.0mg/dlと正常化し、この後も正常範囲に維持された。しかし、このステロイドの効果の検討を行なつた時期が9月上旬であることを考えると、血清カルシウム値の低下が一連の季節変動に伴う自然経過である可能性は十分に考えられた。

カルシウム代謝に関係のある入院時の検査所見を表2に示す。副甲状腺ホルモンはC端で正常値、N端で低値を示し、腎障害を合わせて考えると、副甲状腺ホルモンはむしろ低値であることが示唆された。ビタミンD₃代謝産物では、25(OH)VD₃および24, 25(OH)₂VD₃が低値であるのに、1, 25(OH)₂VD₃の高値が目立ち、腎障害の程度に比し著しく高値であると考えられる。

X線像所見・その他：今回入院時の胸部単純X線および同断層撮影でも、心肥大・ペースメーカーの埋め込み後の状態が認められるが、明らかな肺門部、肺野病変を指摘しえない。

腹部単純X線像では両側腎(特に左側)にさんご状の大きい結石が見られる(図4)。

表 2. カルシウム代謝

24時間尿	尿量	1290ml
	クレアチニン	0.48g/d
	カルシウム	108mg/d
	リン	0.22g/d
血清副甲状腺ホルモン		
	C 端	960pg/ml(正常値430~1860)
	N 端	156 ↓ pg/ml(正常値230~630)
ビタミンD代謝産物		
	25(OH)VD ₃	9 ng/ml(正常値10~55)
	24,25(OH) ₂ VD ₃	0.9ng/ml(正常値1.8~3.8)
	1,25(OH) ₂ VD ₃	95ng/ml(正常値22~40)
血縁者のカルシウム値		
息子(長男)	S-Ca	9.0mg/dl
	S-P	2.3mg/dl
娘(長女)	S-Ca	8.8mg/dl
	S-P	3.8mg/dl

図 4. 腹部単純X線像。両側腎結石が認められ、左側ではさんご状を示す。

頭部単純X線像では、salt and pepper appearanceがわずかに認められ、カルシウム代謝の異常が疑われたものの、明らかな理由は不明であった。長管骨・手指の骨には、X線像上の変化は認められなかった。

腹部CT像では、両腎の軽度萎縮、両腎結石、両

腎のう胞の他に、軽度の脾腫がみられた。

腹腔鏡検査では、アルコール性肝障害を示唆する所見以外、特記すべきことはなかった。髄液は正常だが、脳波では徐波の混在が認められた。

組織学的検査所見： 血清カルシウムの変動、完全房室ブロックの存在、眼底所見、ビタミンD代謝産物の値などより、サルコイドーシスを強く疑い、確定診断を目的に、下記の順に組織学的検討を行なった。

- 1) 前斜角筋リンパ節生検： リンパ節は萎縮性で、特記すべき変化は見られなかった。
- 2) 口唇小唾液腺生検： 炎症像は認められなかった。
- 3) 肝生検： 肉芽腫性の変化は認められなかった。
- 4) Kveim test： 陰性。
- 5) 上腕二頭筋・腓腹筋生

図 5. 筋生検(腓腹筋, HE染色, ×200). 筋線維の大小不同, 間質の拡大, 細胞浸潤, 線維化がみられる。

図 6. 筋生検(腓腹筋, HE染色, ×800). リンパ球, 類上皮細胞, Langhans型巨細胞よりなる非乾酪性肉芽腫がみられる。

検(図5, 図6): 筋線維のtype IIを主とする萎縮と大小不同, 間質の浮腫状の開大, 線維化, 小円形細胞浸潤がみられ, リンパ球, 類上皮細胞およびLanghans型巨細胞等よりなる非乾酪性肉芽腫が多数認められた。臨床所見と合わせ, 組織学的にもサルコイドーシスと考えてよい所見が得られた。

その後の経過: 一時期, 抗結核療法を試みたが, 検査所見には全く影響を与えなかつた。その後, ステロイド投与を行なつたところ, ガンマグロブリンの低下, 血沈の改善を認めた。

昭和56年の夏には高カルシウム血症はみられなかつたが, 腎機能が極度に低下したため, 腹膜透析により透析療法に導入した。現在では, 持続的外来腹膜透析(CAPD)により生命を維持している。

考 案

サルコイドーシスに高カルシウム血症, 高カルシウム尿症を伴うことはよく知られている。欧米では高カルシウム血症の頻度は数%から多いものでは60%程度とする報告があるが^{1)~3)}, 本邦では高カルシウム血症を合併する頻度は15%以下であるという報告が多い⁴⁾⁵⁾。又, 本邦での高カルシウム血症は程度も軽く, 殆どの報告で血清カルシウムは11.0mg/dl以下の値を示している。

本症は, 11年の観察期間中に明らかな両側肺門リンパ節腫脹, 肺野病変を呈することなく, 腎不全, 完全房室ブロック, 筋萎縮等が主症状で, 更に, 興味ある季節的変動を示す高カルシウム血症を伴つたサルコイドーシスの例である。

欧米では季節的変動を示す高カルシウム血症を伴うサルコイドーシスの報告が散見されるが⁶⁾⁷⁾, 本邦では未だその報告がなく, 我々の報告が第1例目である。

本例における高カルシウム血症は, 6月から9月の夏期に血清カルシウム, リンが共に高値となり, 秋期には両者とも正常化するという特徴的な経過を示している。昭和55年の入院では, 高カルシウム血症の原因究明が大きな目的となつた。サルコイドーシスには, 原発性副甲状腺機能亢進症

を合併することが少なくないといわれているが⁸⁾⁹⁾, ①血清カルシウム値が周期的に正常化すること, ②カルシウムとリンが並行して上昇すること, ③副甲状腺ホルモンがむしろ低値を示すこと, などを理由に, 副甲状腺機能亢進症を否定し得た。悪性腫瘍の合併については, ①臨床の経過として矛盾する。②上部下部消化管造影, 胸部X線像, 腹部CT像, 腹部エコー検査, ガリウムシンチグラム等で腫瘍病変をみないこと, ③カルシウム血症が周期的変動することより否定し得た。その他, 結核, 骨髄腫, 甲状腺機能亢進症, ミルク-アルカリ症候群, 廃用性骨萎縮などは, 臨床経過, 検査所見等より, いずれも否定できた。本例をサルコイドーシスであると疑つたのは, 周期的変動を伴う高カルシウム血症がきっかけであるが, その他に, 完全房室ブロックの合併, $1, 25-(\text{OH})_2 \text{VD}_3$ の高値, angiotensin converting enzymeの軽度上昇, 高ガンマグロブリン血症などの所見がみられ, サルコイドーシスによりこれらの病態の全てを一元的に説明しうるものと考えたからである。

次にサルコイドーシスで高カルシウム血症が起こつてくる原因として, 最近では, 血中活性型ビタミンD($1, 25(\text{OH})_2 \text{VD}_3$)の活性の上昇が注目されている^{7)10)~13)}。又, 両側腎臓摘除を施行したサルコイドーシス患者でも $1, 25(\text{OH})_2 \text{VD}_3$ の高値が報告されており¹⁴⁾, 腎外での1位の水酸化機構の存在が示唆されている。又, 本症での高カルシウム血症が季節変動をおこす原因についても, 日照時間の関係や, ビタミンDに対する感受性の変化などが推定されているが⁶⁾, いずれの場合にも $1, 25(\text{OH})_2 \text{VD}_3$ 値と血清カルシウム値の相関が指摘されている。本例でも, 他のビタミンD代謝産物に比し, $1, 25(\text{OH})_2 \text{VD}_3$ のみが高値である所見を得ている。

サルコイドーシスに伴う腎障害には, 高カルシウム尿症によるもの, サルコイド病変の存在によるもの, 他の糸球体腎炎の存在によるものなどがあり⁵⁾⁶⁾, 腎不全に陥る症例も多数報告されている。本例では, 図1に示すように, 高カルシウム血症をきっかけに腎機能が低下し, 一方では, 大

きなさんご状結石が存在することからも、高カルシウム血症、高カルシウム尿症の強く関与した腎機能障害であることが示唆された。

結 語

以上、カルシウム代謝との関連で季節的変動を示す高カルシウム血症を伴ったサルコイドーシスの興味ある 1 例を経験したので報告した。

文 献

- 1) McCort J, et al: Sarcoidosis. A clinical and roentgenologic study of twenty-eight proved cases. Arch Inter Med (Chicago) 80: 293, 1947.
- 2) William G, et al: Parathyroid function in sarcoidosis. New Engl J Med 286: 395, 1968.
- 3) Goldstein R, et al: The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. Amer J Med 51: 21, 1971.
- 4) 本間日臣, 他: 骨疾患の病態生化学, サルコイドーシスのCa代謝. 総合臨床 21: 2070, 1972.
- 5) 森井浩世, 小倉富美子: SarcoidosisにおけるCa代謝異常. 日本臨床 36: 112, 1978.
- 6) Taylor R, et al: Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis. Amer J Med 34: 221, 1963.
- 7) Papapoulos, et al: 1, 25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of hypercalcemia of sarocoidosis. Lancet 1: 627, 1979.
- 8) Dent C and Watson L: Hyperparathyroidism and sarcoidosis. Brit Med J 1: 646, 1966.
- 9) Schweitzer VG, et al: Sarcoidosis, hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Amer J Surg 142: 499, 1981.
- 10) Bell NH, et al: Evidence that increased circulating 1α , 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. J Clin Invest 64: 218, 1979.
- 11) Stern PH, et al: Evidence for abnormal regulation of circulating 1α , 25-dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism. J Clin Invest 66: 852, 1980.
- 12) Zerwekh JE, et al: Pathogenetic role of 1α , 25-dihydroxyvitamin D in sarcoidosis and absorptive hypercalcemia. Different response to prednisolone therapy. J Clin Endocr Metab 51: 382, 1980.
- 13) Chesney RW, et al: Elevated serum 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations in the hypercalcemia of sarcoidosis. Correlation by glucocorticoid therapy. J Pediatr 98: 919, 1981.
- 14) Barbour GL, et al: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis. Evidence for extrarenal generation of 1, 25-dihydroxyvitamin D. New Engl J Med 305: 440, 1981.
- 15) Bear RA, et al: Clinical and pathological features of six cases of sarcoidosis presenting with renal failure. CMA J 17: 1367, 1979.
- 16) Muther RS, et al: Renal manifestations of sarcoidosis. Arch Inter Med 141: 653, 1981.