肝，心筋に大量の石灰化を来した 慢性腎不全患者の 1 例

三井記念病院内科

渋谷 彰◇ 杉本徳一郎 山門 実 多川 斉
鵜沼 直雄 山口 徹 町井 潔 田中 茂

A CASE OF CHRONIC RENAL FAILURE WITH DIFFUSE HEPATIC AND MYOCARDIAL CALCIFICATION

Akira SHIBUYA MD, Tokuichiro SUGIMOTO MD, Minoru YAMAKADO MD,
Hitoshi TAGAWA MD, Tadao UNUMA MD, Tetsu YAMAGUCHI MD,
Kiyoshi MACHII MD and Shigeru TANAKA MD
Department of Medicine, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo

概要 慢性腎不全における転移性石灰化は心筋では極めてまれであり，肝臓では例を見ない．今回我々は，心筋，肝に大量の石灰化を来し，うつ血性心不全で死亡した慢性腎不全患者（31才，女）を経験した．血清Pのcontrol不良によるCa×P溶解積の高値が心筋石灰化の主因と考えられたが，肝ではこれに加えて心室性不整脈，大量消化管出血による虚血性肝組織障害（shock liver）が石灰化の契機となつたものと考えた．組織学的には両室心筋内全域全層にわたり石灰沈着が散在性に認められ，肝では虚血性障害に陥つた小葉中心部を主体に石灰沈着が認められた．電顕上，両者とも石灰化はミトコンドリア内から始まつていた．沈着石灰成分については，赤外線吸収スペクトルより両臓器とも PO_4 が認められ，原子吸光分析では両臓器ともCa/Mg/Pの増加を認め，そのモル比は肝で8.6/1/60，心筋では12/1/85であり，特にPの高値が著明であつた．

緒 言

慢性腎不全に伴う転移性石灰化の現象はよく知られているが，心筋における石灰化は極めてまれであり，また肝内における石灰化の報告はない．我々は，心筋，肝内に大量の石灰化を来した慢性腎不全患者の 1 例を経験したので，石灰化組織の電顕的，化学的検討を行ない，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者： 31才．主婦．
主訴： 動悸，息切れ．

家族歴： 妹，腎障害．

既往歴： 特記すべきことなし．

現病歴： 昭和50年（24才）妊娠時蛋白尿を指摘された．第一子出産．昭和52年，動悸，四肢冷感，食欲不振にて某院に入院し，蛋白尿（>10g/日），腎機能障害（血清Creat. 8.2mg/dl），全収縮期逆流性雑音を認められ，ネフローゼ症候群，慢性腎不全，うつ血性心不全と診断された．以後同院外来にて薬物治療を受けた．昭和54年12月，呼吸困難にて同院に緊急入院した．入院時血圧74/50 mmHg．その後心室頻拍となり血圧測定不能となつた．さらに大量の消化管出血が出現し，ショック状態が約48時間続いた．入院 2 日目に高度の肝障害が認められ，GOT 9232IU，GPT 3520IUを示し，また，血清Ca 7.9mg/dl，血清P 11.6mg/dl

〔昭和59年 8 月17日受稿〕

本論文の一部は，1983年 5 月20日 第13回日本腎臓学会東部部会，1983年11月12日第18回日本肝臓学会東部部会にて発表した．

であり、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 溶解積は91.6と高値を認めた。腎不全の増悪に伴い慢性血液透析が開始された。入院10日目に触診で硬い肝腫大の出現を認めた。昭和55年4月(ショックより4ヵ月後)、腹部単純X線像にて肝石灰化に気づかれた(図1)。以後心不全の増悪、寛解を繰り返し、昭和56年7月、当科に転入院となった。

入院時現症：身長160cm、体重42kg、血圧100/70mmHg。心拍数120/分、整、NYHA IV°、貧血、黄疸認めず。頸静脈怒張、奔馬調律、心尖部全収縮期逆流性雑音Levine III°/VI°。肝は硬く、右季肋下10cm触知するも、脾は触れず。皮膚、関節、腱などに結節を認めなかつた。

入院時検査所見(表1)：高度の腎機能障害、軽度の肝障害を認め、また軽度の高カリウム血症とまた血清P 8.3mg/dlと高度の高リン血症が認められた。血清PTHは有意の上昇を認めた。全身bone surveyでは異常を認めなかつた。

胸部X線像ではCTR 71%と心拡大を示し、軽度

表1. 入院時検査所見

1. 血液一般		P	8.3 mg/dl
WBC	11,500 /mm ³	Ca	9.0 mg/dl
RBC	347×10 ⁴ /mm ³	GOT	22 K.U.
Hb	11.0 g/dl	GPT	102 K.U.
Plt	19.8×10 ⁴ /mm ³	Alp	20 K.A.U.
PT	96.2 %	LDH	209 I.U.
ESR	23 mm/hr	T.Bil	0.9 mg/dl
2. 血清学的検査		γ-GTP	104
CRP	2+	4. ホルモン検査	
RA	—	PTH-C	9.95 ng/ml
ASLO	50 Todd	5. 尿検査	
3. 血液生化学		尿量	100~200 ml/日
T.P.	6.0 g/dl	比重	1.014
Alb	3.3 g/dl	PH	7
T.Chol.	206 mg/dl	尿蛋白	卅
BUN	88 mg/dl	沈査	円柱(顆粒・細子)
Creat	7.7 mg/dl	6. 動脈血ガス分析	
U.A.	5.8 mg/dl	PH	7.375
Na	136 mEq/l	PCO ₂	27.2 mmHg
K	5.3 mEq/l	PO ₂	97.4 mmHg
Cl	99 mEq/l	HCO ₃	15.6 mEq/l
		BE	-7.9

図1. 腹部単純X線像。肝にびまん性石灰化陰影を認める。

の肺うつ血を認めた。心電図では洞調律、整、HR120/分、PR間隔0.20秒、左室高電位とII, III, aVF, V₅, V₆のST低下(0.05~0.10mV)を認めた。心エコー図左室長軸断層(図2)では、心室中隔の著明な高輝度エコーの集積と肥厚した後壁心筋内に小斑点状の強いエコーを認めた。さらに少量の心膜液があり、その後方に心外膜の強いエコーが観察された。また僧帽弁前尖の逸脱を認めたが、これは左室短軸上(図3)両乳頭筋エコー

図2. 心エコー図左室長軸断層

図 3. 心エコー図左室短軸断層

の増強が著明であることから、乳頭筋不全によるものと考えられた。左室径は64mmと拡大し、心室中隔はhypokineticで駆出率0.30と左心機能の低下を認めた。心臓CTでは心室中隔から左室前壁にかけhigh densityを示し、さらに後壁でも斑状のhigh densityを示し、そのCT値より石灰化と考えられた。

肝エコーでは、全体にわたって肝表面よりacoustic shadowを示した(図4)。腹部CT上(図5)肝は著明に腫大し、ほぼ肝内全域にわたり石灰化と考えられた。脾腫は認められなかった。

図 4. 肝エコー

図 5. 腹部CTスキャン

入院後経過： 図6に昭和52年よりの全経過を示した。当科転入院するまで血清Pはコントロール不良で、Ca×P溶解積の高値が認められていた。当科入院後血液透析を続行しつつ心不全の治療を試みたが薬物に抵抗性であった。また心室性不整脈が時に頻発し数回にわたり心室細動に移行したが、電気的除細動等により回復した。しかし、昭和58年1月、新たなる心室細動を契機とした心不全の増悪により、当科入院後約1年半にて死亡した。

剖検所見： 心臓； 重量460g. 左室の著明な

図6. 臨床経過

図7. 心筋組織像 (HE染色, 等倍大) 散在した石灰化の塊りを認める。

拡大が見られた。肉眼的に石灰沈着部位は金粉をまぶしたようで画像診断にはほぼ一致して特に心室中隔、左室後壁、両乳頭筋に著明に認められた。光顕では、これらは両室心筋内全域、全層にわたり散在して幾つかの塊りとして見られた (図7)。虚血性障害を思わせる組織の変性、壊死、線維化などは見られず、また炎症を思わせる細胞反応も見られなかった。電顕では、光顕で異常の明らかな心筋細胞にも、石灰沈着がelectron dense depositsとしてミトコンドリア内に認められ、石灰化の初期の変化と考えられた (図8)。

肝臓： 1740gと腫大して硬く、表面は黄褐色で細顆粒状であった。メスで割を入れると砂塊状

の抵抗があつた (図9)。光顕では、肝内全域にわたって小葉中心部を中心に肝細胞の脱落、壊死を認め、その部に一致して微細な石灰沈着を認めた (図10)。また軽度のうっ血、肝細胞の空胞変性も認められた。ウイルスや薬物等による肝障害を示すような細胞反応や線維化は認められなかった。光顕で比較的正常と思われる肝細胞にも、電顕的には心筋細胞と同様ミトコンドリア内に顆粒状に石灰沈着を認めた (図11)。心筋、肝ともに石灰沈着はコッサ染色で確認された。

腎臓： 両腎ともに萎縮し (41g, 40g) 糸球体は大部分硝子化していたが、時に膜性増殖性変化を示すものが認められた。一部の動脈壁に石灰化が見られた。その他大脳の一部、動脈壁の一部に顕微鏡的石灰化が見られた。なお副甲状腺には著変が認められなかった。肋骨、椎骨、胸骨等にも異常は認められなかった。

沈着石灰成分の化学的分析： 石灰沈着組織切片 (肝、心) に蒸留水を加えて超音波ホモジナイザーにて処理し、12N-HClを加え4℃にて放置した後、4℃、15000rpmで60分間遠心し上澄を取り蒸発乾固した。conc HClで溶解し0.1%酸化ランタンを加え遠心、上澄を取り原子吸光度を測定し、原子分析を行なった (表2)。

一方、組織切片を減圧下100℃、2時間加熱し、

図8. 心筋電顕像 (×10000). ミトコンドリア内にelectron dense depositsとして石灰化を認める。

図9. 肝臓の断面。砂塊状に硬く、細顆粒状を呈する。

KBrの錠剤を加え赤外分光光度計にて赤外線吸収スペクトルを得た (図12)。

以上より、沈着石灰成分は主にリン酸カルシウムより成ることが推定された。

考 案

慢性腎不全における転移性石灰化の部位としては、皮下組織、関節、腱、血管壁、角膜等の非臓器組織¹⁾、心、肺、腎、筋等の臓器組織^{2)~4)}が知られている。このような石灰化の要因としては、i) $\text{Ca} \times \text{P}$ 溶解積の上昇、ii) 二次性副甲状腺機能亢

図10. 肝組織像 (HE染色, ×20). 小葉中心部を主体に肝細胞の壊死と石灰化物の塊りを認める。

進症、iii) 血液透析によるアシドーシスの急速な補正^{5)~7)}等が挙げられている。本例では、昭和52年腎不全発病期より高リン血症、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 溶解積の上昇が存在し、肝、心両臓器の石灰化の基盤になり得たものと考えられた。また血清C-PTHの上昇も認められ、二次性副甲状腺機能亢進症の存在も考えられたが、剖検上、副甲状腺線に腫大は認められ

図11. 肝電顕像(×10000). 比較的障害の少ない肝細胞と類洞, Disse腔, ミトコンドリア内石灰沈着を認める.

表2. 原子吸光法による原子分析

	肝 臓		心 筋	
	mg/g・tissue	モル比	mg/g・tissue	モル比
Ca	26.5	8.6	19.8	12
Mg	1.85	1	0.95	1
P	144	60	106	85
Na	1.62	0.9	1.06	1.2
K	0.14	0.4×10^{-1}	0.09	0.6×10^{-1}

ず, 石灰化との関連性については不明だった。ここで, 著明に石灰化の見られた肝, 心の二臓器について検討を加えたい。

肝臓の石灰化に関しては, 慢性腎不全においても, また他の疾患においても, 本例のようにびまん性に大量に出現したという報告は見られない。本例で注目されることは, 昭和54年12月, shock状態が約48時間続いた直後に, SGOT, SGPT, LDH等の劇的な上昇を認めたことである。この肝障害は, 肝血流の低下による虚血性的変化, すなわちshock liver⁹⁾(ischemic hepatitis⁹⁾)と考えられ, 病理組織学的にも特徴とされる肝小葉中心部を主体

図12. 赤外線吸収スペクトル. 心筋, 肝ともに1000~1100 cm^{-1} にて PO_4^{3-} の吸収スペクトルパターンを認める.

とした肝細胞壊死⁹⁾が認められた。本例ではこの肝障害を契機として硬い肝腫大の出現を見, さらにその4ヵ月後には明らかに石灰化と思われるX線所見が得られている。組織学的には壊死に陥った小葉中心部およびその周辺部に一致して石灰沈着が見られた。Chienら¹⁰⁾は, 虚血により肝細胞が非可逆性の障害を生ずる過程では, 細胞内 Ca^{2+} ホメオスタシスが先ず障害を来し, さらに細胞膜,

ミトコンドリア膜のリン脂質が喪失されることにより新たな Ca^{2+} channelが形成され、肝血流が再開した際濃度勾配に従って多量の Ca^{2+} がミトコンドリア、細胞質内へ流入してくると述べている。本例で電顕上観察された軽度の石灰化がミトコンドリア内に始まっていることはChienらの考えを支持するものと考えられ、虚血性肝細胞障害と石灰沈着に関して示唆に富むものと考えられた。

次に心臓であるが、心臓の石灰化としてはリウマチ性心疾患をはじめとして亜急性心内膜炎後の弁膜石灰化、ジフテリアやウイルスなどの感染性心筋炎や心筋梗塞に合併して生ずるもの¹¹⁾、また心臓手術後¹²⁾など組織の変性や壊死を基盤として生ずるdystrophic calcificationはそれ程まれでない。一方、全身のカルシウム、リン代謝が障害された結果として出現するmetastatic calcificationは、Goreら¹³⁾の報告以来慢性腎不全の患者で程度の差はあれ時に見られ、房室ブロックやうつ血性心不全などの症状を呈することがある¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、本例のように難治性心不全、心室性不整脈、僧帽弁閉鎖不全症を来し、いわゆるcalcific cardiomyopathy¹⁶⁾に至った例は極めてまれと言える¹⁷⁾。

本例では臨床的にも病理組織学的にも心筋の虚血や炎症性変化の所見は認められないことから、慢性腎不全に伴うカルシウム・リン代謝異常を基盤としたmetastatic calcificationの可能性が考えられた。しかし、その成立時期に関しては、循環不全を契機として出現した肝石灰化のように明らかではなかつた。Woodhouse¹⁸⁾、McClureら¹⁹⁾の電顕的観察によると、心筋線維の転移性石灰化は先ずミトコンドリア内に始まり徐々に細胞質内へ、そして間質へと拡がり完成されていくという。本例でも、光顕的に石灰化のほとんど認められない部分にも、電顕的にはミトコンドリア内に石灰沈着が認められ、以上の報告を裏付けているものと考えられた。

慢性腎不全における転移性石灰物質は、沈着する部位によりその成分が異なるものとされ、非臓器組織、血管壁ではハイドロキシアパタイト 3

$[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2] \text{Ca} \cdot \text{OH}_2^-$ であり、肺、心臓、骨格筋等の臓器組織では、Mg, Ca, Pを含む非結晶質あるいは微細結晶であるという²⁰⁾。また、非臓器組織の石灰化21例において、Ca/Mg/Pのモル比は30/1/18、臓器組織の石灰化19例においては4.9/1/4.6ではほぼ一定していたとの報告がある²⁰⁾。本例で原子吸光分析および赤外吸収スペクトルパターンから得られた結果からは、沈着石灰成分は主にCaと PO_4 と考えられ、Ca/Mg/Pのモル比は肝で8.6/1/60、心筋では12/1/85であり、特にPの高値が認められ、Pのcontrol不良が大きく関与していることがうかがえた。

結 語

肝、心筋内に大量の石灰沈着を来し、うつ血性心不全にて死亡した慢性腎不全患者の1例を報告した。本例での石灰化の要因としてはPのcontrol不良によるCa×Pの溶解積の高値が第一に考えられ心筋に石灰化を引きおこし、さらに肝では循環不全による肝組織障害のaccidentがびまん性肝石灰化という例をみない現象を引きおこしたのと考えられた。電顕上、肝、心筋にも石灰化はミトコンドリアから始まっていた。沈着石灰成分はCaと PO_4 が主体であり、原子吸光分析では特にPの高値が著明でありPのcontrol不良の関与がうかがえた。

謝辞 組織の電顕標本をお願いした自治医科大学解剖学教室 山門誠助教授、肝臓の石灰化に関して貴重な御助言を頂いた千葉大第一内科 奥田邦雄教授、並びに病理組織の検索をして頂いた三井記念病院病理 高梨利一郎部長に深謝いたします。

文 献

- 1) Parfitt AM: Soft tissue calcification in uremia. Arch Intern Med 124: 544, 1969
- 2) Chinn DJ, et al: Calcified pulmonary nodules in chronic renal failure. AJR 137: 402, 1981
- 3) Ibels LS, et al: Calcification in end-stage kidneys. Amer J Med 71: 33, 1981.
- 4) McClure J, et al: Myocardial fibre calcification. J Clin Pathol 34: 1167, 1981.
- 5) Stanbury SW: Bone complications of renal disease. Renal disease, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962.
- 6) Stanbury SW and Lumb GA: Parathyroid

- function in chronic renal failure. *Quart J Med* 35: 1, 1966.
- 7) Solomons CC and Neumann WM: On the mechanisms of calcification: The remineralization of dentin. *J Biol Chem* 235: 2502, 1960.
 - 8) Birgens HS, et al: The shock liver. *Acta Med Scand* 204: 417, 1978.
 - 9) Bynum TE, et al: Ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 24: 129, 1979.
 - 10) Chien KR, et al: Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible ischemic liver cell injury. *J Biol Chem* 253: 4809, 1978.
 - 11) Lasky II: Massive dystrophic calcification of myocardium. *Ann Intern Med* 40: 626, 1954.
 - 12) Hermann G, et al: Rapid myocardial calcification after cardiac surgery. *JAMA* 186: 260, 1963.
 - 13) Gore I and Arons W: Calcification of the myocardium. Pathologic study of 13 cases. *Arch Pathol* 48: 1, 1949.
 - 14) Terman DS, et al: Cardiac calcification in uremia. A clinical, biochemical and pathological study. *Amer J Med* 48: 1, 1949.
 - 15) Henderson RR: Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure presenting as atrioventricular block. *New Engl J Med* 284: 1252, 1971.
 - 16) Arora KK, et al: Calcific cardiomyopathy in advanced renal failure. *Arch Intern Med* 135: 605, 1975.
 - 17) Bylsma F and Walmsley, JBW: Metastatic myocardial calcification. *Canad Anaesth Soc J* 28: 167, 1981.
 - 18) Woodhouse MA and Burston J: Metastatic calcification in the myocardium. *J Pathol* 97: 733, 1969.
 - 19) McClure J, et al: Myocardial fibre calcification. *J Clin Pathol* 34: 1167, 1981.
 - 20) Contiguglia SR, et al: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Internat* 4: 229, 1973.
-