急速に進行した慢性腎不全による転移性肺石灰化の1例

県西部浜松医療センター腎臓科 下村 旭◇ 水谷安秀

概要 肺における高度な転移性石灰化症を来した、腎硬化症による慢性腎不全症の68才男性剖検例を報告する。症例は高窒素血症および肺うつ血のために血液透析を開始したが体外循環に耐えられず腹膜灌流で管理された。死亡する約3カ月前より右下肺野に微細な撒布性の石灰化をみとめる浸潤陰影が出現、以後急速に浸潤および結節性変化が広がった。剖検所見では肺胞壁にKossa染色で黒染する磷酸カルシウムの沈着を認め、その周囲に異物巨細胞を有する肉芽性変化をみとめた。本例のように短期日に広範な石灰化を生じることは非常にまれであり、腎不全の管理の上で示唆に富む症例と思われたので報告する。

〔日内会誌 76: 849~854, 1987〕

緒 言

慢性腎不全の経過中に認められる転移性石灰化は長期予後の面からみて、極めて重要な課題である。肺における転移性石灰化は顕微鏡のみで発見出来る程度の微小な場合を含めるとその頻度はかなり高いと考えられる。しかしこれら微細な病変のみの場合では臨床的に問題になることも少ない。

この転移性石灰化は早期において胸部写真では必ずしも適確に診断することは容易ではなく、近年ではTe-99m diphosphateを用いた方法が報告されているもののその適正な診断のための有用性にはかなり疑問が残されている²⁾¹⁴⁾。

ところで多数例の透析患者の観察でも本例のごとく広範かつ高度な石灰化は非常にまれである¹⁾。今回我々は極めて短期間で高度の肺における転移性石灰化を示した1例の経過を呈示し文献的考察を行なうことで治療および管理上の問題点について述べた。

症 例

症例： 68才、男性。

現病歴： 昭和56年頃より高血圧症および軽度の腎機能障害を認め、腎硬化症の診断下に加療を受けていた。約1年前より浮腫貧血を指摘されて

いた。昭和58年1月末に全身浮腫、口唇のふるえ、高血圧200/90mmHg、胸部レントゲン写真にて心拡大肺うつ血、両側胸水の貯留をみとめたため緊急入院となった。

既往歴および家族歴： 漁夫、他に特記すべきことはない。

入院時現症および主な検査結果： 身長157cm、体重54kg、顔面および軀幹部下肢に明らかな浮腫、体温36.8℃、呼吸数13/分、脈拍80不整。橈骨動脈壁は高度に硬化。心電図にて上室性期外収縮をみとめた。血圧200/90意識清明、顔面および口腔粘膜に著しい貧血。肝は右正中線で3横指触知。皮膚は黄褐色の汚い斑状の疣贅を多数みとめた。末梢血では赤血球 $269 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $11000/\text{mm}^3$ 、Hb8.8g/dl、Ht25.3%、血小板 $23 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、総蛋白6.7g/dl、 γ グロブリン24%、尿素窒素95.2mg/dl、クレアチニン10.2mg/dl、尿酸7.6mg/dl、血清Na 133mEq/l、K5.8mEq/l、Cl 104.2mEq/l、Ca 6.0mg/dl、P7.3mg/dlで高度腎不全を示した。抗核抗体総補体価、LE細胞など自己免疫疾患を推察する所見なし。GOT17U GPT7U、Al-p 6.6KAUで正常。血液ガスでは、pH7.28、PCO₂ 27mmHg、PO₂ 95.5mmHg、SO₂96.6mmHg、BE-11.8mEq/l、HCO₃ 12.8mEq/lで

〔昭和61年2月13日受稿〕

Fulminant pulmonary calcification in the case of chronic renal failure.

Akira SHIMOMURA and Yasuhide MIZUTANI, Division of Nephrology, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu

代謝性アシドーシスと呼吸性の代償を示した。

入院後の経過： 多量の利尿薬の静脈内注射を行なったが反応が乏しく、肺うっ血が著明となったため昭和58年2月初旬より慢性腎不全として血液透析を開始した。しかし透析膜面積の変更、血液流量の減少、重曹透析などの諸工夫を行なうにもかかわらず透析療法開始後ショックに陥ることが頻発するため、2月中旬より腹膜灌流に変更した。それ以後直接透析療法に係る問題は消失した同年4月上旬頃より排便時の失神あるいはいきみによる喘息様発作を生じ急性左心不全を発現、肺うっ血を頻々くり返した。5月中旬より四肢末梢

の循環不全による手指蒼白を認めた。その頃より腹膜灌流による腹膜炎に対して用いられたAB-PCに対するアレルギー反応による全身の紅皮症を発現し、 γ -グロブリンの増加(38%)、好酸球の増加(60%)、IgE305IU/mlなどが認められたがステロイドホルモンの投与で軽快した。その頃より右下肺野に浸潤影および撒布性に微小な石灰化巣を認めた。その後喀痰・咳嗽などもなく腎不全状態が固定したと考えられ、外来管理に切り換えたが、患者の水管理が悪く肺うっ血を頻々くり返した。6ヵ月後の同年8月下旬、腹膜透析にて約3kgの除水を行なった直後より、心室性期外収縮

図1. 昭和58年4月12日 | 昭和58年6月22日
昭和58年8月15日 | 昭和58年9月22日

昭和58年4月12日の写真では心拡大を認めるが肺野には異常所見をみいださない。6月22日では右下肺野および両肺尖部での軽い浸潤陰影と網状影がみられる。8月～9月にかけてび慢性の浸潤陰影が広がり、明白に粟粒大以上の石灰化巣がその中に撒布性にみられる。

が頻発したため、キシロカイン静注などを行なうも心室細動に移行した。その後、心マッサージおよび200Wsにて除細動を試み洞調律に戻ったが、意識状態は回復せず、その後も度々心室細動を繰り返し心不全にて10月初旬死亡した。

図1には胸部レントゲン所見の推移を示してあるが、昭和58年2月初旬にみられた肺うつ血、胸水、貯留傾向は、4月初旬には異常陰影として認められなくなった。しかし6月下旬では両肺炎部右下肺野にかけて微細な石灰化像を含んだ浸潤性および浮腫性の陰影が出現し、9月下旬ではさらに粟粒大の石灰化を有した結節性の病変が加わり浸潤性の陰影は両側び慢性になった。

なお肺における異常陰影が出現してからツベルクリン反応を施行したが陰性で頻回に行なった検痰でも結核菌を含めて有意の細菌は検出されず、細胞診も常にClass Iであった。

臨床検査成績の推移： 図2には全経過について血清カルシウム、磷、Ca×P値、アルカリフォスファターゼ値、クレアチニン値の推移を図示した。昭和58年4月から5月にかけてはCa×P値が高値を示し、それと共に一過性にアルカリフォスファターゼ値が上昇している。しかし胸部写真では明白な異常所見が認められた6月初旬頃より、いずれも低値を維持しているのが分かる。それ以降ずっと低カルシウム、高磷血症の傾向は持続して

表1. 血清C-PTHおよびカルシトニン値

	C-PTH $\mu\text{g/ml}$	カルシトニン pg/ml
昭和58年2月7日	0.4	140
昭和58年5月18日	0.7	150
昭和58年9月19日	0.8	150
	正 常<0.5	正 常<165

いるがCa×P値は低値を示したままであった。

表1に示したようにC-PTH値とカルシトニン値は経時的にも明白な異常高値を示していない。C-PTH値は必ずしも生物学的な副甲状腺ホルモンの活性を反映しているとは言えないが、腎性骨異栄養症における二次性副甲状腺機能亢進症では、C-PTH値が上昇することは知られている。しかしこの症例ではC-PTH値の有意な上昇は認めず、従って副甲状腺機能亢進症が本例における肺での高度な異所性石灰化の主因とは考え難いと判断された。

剖検所見： 少量の血性胸水が右200ml、左180ml認められた。肺は右530g、左470gで含気量に極めて乏しく重量が増加、浮腫性で両肺共に直径2～3cm大の硬結が多数触知された。肺の顕微鏡所見では硬結部に一致して結合組織の増生と異物型巨細胞が認められ、その中に石灰化が広範に認められた(図3a)。病変の比較的軽い部分でも、図3bに示した様に肺胞内での浮腫液の貯留と肺胞壁にそった広範なカルシウムの沈着をみとめた。又

図2. 臨床経過と主な生化学検査の推移を示している。横軸には昭和58年を示す。

図3. 肺の組織変化を示す。

図3aに線維成分の強い増生とそこにカルシウムの沈着、異物巨細胞などがみとめられる(HE染色, $\times 200$)。図3bには肺胞の毛細血管にそったおびただしい石灰化の像を示す。肺胞内にも浮腫液の貯留がみとめられる(Kossa染色, $\times 200$)。

Kossa染色によってカルシウムは黒色に染っており組織学的には磷酸石灰が主体であることが分かる。気管周囲、腺組織、血管系には明白に染色される病変はなかった。腎臓は右50g、左60gと共に高度の萎縮を示し表面は顆粒状を呈していた。剖面では皮質の萎縮皮髄部の不鮮明化、乏血性の所見を示し大小不同の沢山の梗塞巣を有し、糸球体は大半が硝子化を示し血管系では葉間動脈から細小動脈のレベルまで高度の硬化性病変を呈していた。間質では広範囲の線維化、小円形細胞の浸潤がみられ、以上の結果より動脈硬化性腎硬化症の終末像と診断された。心臓では心膜水は認めず、心重量は480gで両心室壁共に著明な肥厚を示していたが、顕微鏡的にも心筋内のカルシウムの沈着は認めなかった。肝、脾、膵には目立った変化はなく副甲状腺は粟粒大で腫大は認められなかった。

考 案

1. 腎不全時における肺内石灰化の原因

肺における石灰化はその原因的分類からみると dystrophic calcification (異栄養性石灰化) と metastatic calcification (転移性石灰化) とに分類するのが一般的である¹⁵⁾。臨床的な頻度から異栄養性石灰化は結核、真菌症、水痘、珪肺、ベリ

リウム肺などでみられることが多い。肺にみられる転移性石灰化は一般的に腎不全、副甲状腺腫瘍、ビタミンD過剰症、高カルシウム尿症に対するステロイド薬とリンの投与、サルコイドーシス、ミルクーアルカリ症候群、癌の広範な骨転移、骨髄腫などで認められる³⁾。

この内腎不全での転移性石灰化の原因としては二次性副甲状腺機能亢進症によってPTH分泌の増加による場合、あるいは血清Ca $\times$ P値が75以上のものでは、その値が60以下のものに比べて明らかに転移性石灰化が多く、かつその中間の値をとるものでは、肺の病変の存在、PHなどに依存するという説⁴⁾もある。ところが血清PTH、血清Ca、Pなどの正常のものにも発症することが報告²⁾⁵⁾されておりこれらのみでは説明出来ない。その他原因を透析療法に求め透析による急激なアシドーシスの是正がその原因であるとする説、透析の期間が長期で腎不全の病態が十分にコントロール出来ないためであるとする説⁶⁾もある。また肺の局所に原因を求め肺毛細血管周囲における細胞外液は比較的他の部分に比べてアルカリ性に傾き、このために磷酸カルシウムの溶解性が10%程度低下するために結晶として沈着してくるともいわれている。さらに慢性的な肺での浮腫状態が持続する

ことによって二次的に石灰化を来すとする説⁷⁾もあり種々の要因が関与していると考えられる。

沈着するカルシウムの成分については、その部位によって若干異ってくることも知られている。

すなわち関節の周囲、血管壁皮膚などではhydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot \text{OH}_2$ でCa:Mg:P比は30:1:18であり、この沈着にはPTHの上昇が関与していると考えられている¹⁶⁾。一方実質臓器である腎臓、心臓、筋肉などでの石灰沈着にはCa:Mg:P比が4.9:1:4.6でありMgの比が高いことが知られており⁸⁾⁹⁾、pyrophosphateを含んでいるといわれている。

2. 本症例の肺での異所性石灰化の要因

本例においては約3カ月内外で胸部レントゲン写真で示したように、急速に進行していることがわかる。本例以外にも透析期間も短かく激症型に進行した症例も報告されており^{10)~12)}、必ずしも腎不全状態の管理状況のみでは説明出来ないと思われる。しかしこの患者では血液透析による管理が技術的に困難なため腹膜灌流によって治療したが、1) 腎不全はかなり低効率の透析にたよらねばならなかったこと 2) 排便時のいきみなどで簡単に急性心不全徴候を呈することが頻々にあり慢性的な肺うつ血、浮腫状態がくり返されたこと 3) 腎不全ならびに透析療法に対する本人の協力が十分に得られず、低カルシウム血症、高リン血症が持続し、とくに肺における明白な石灰化が出現する約1カ月前に血清Ca×P値が異常に高い時期があったこと 4) 薬物に対する過敏性があり高度の好酸球増加を伴う全身性紅皮症を経験した後、肺における変化が認められる様になっており、これらの諸因子が互いに相加的に影響し合ったことが推察される。

以上のように激症に進行した腎硬化症による腎不全での広範な肺の転移性石灰化症例を呈示したがこの病態については十分に解明されておらず根本的な解決法は今後の課題である。しかし軽症の転移性石灰化症例では、カルシウム、燐値の正常化、二次性副甲状腺機能亢進の抑制、透析療法の強化などで改善することは日常しばしば遭遇する

所である。

腎不全において転移性石灰化の進展を防止する対策として本症例および文献から推察すると①十分な透析による腎不全の管理が最も重要と考えられた。本例では血液透析時の体外循環で容易にショックを起こすため、間歇的腹膜透析を行なった。血液透析を行なった際にアルブミンの投与などさらに厳重な管理によってこの治療を継続すべきであったか、あるいは、血液濾過法または自己携帯式持続的腹膜透析(以下CAPDと略す)も試みるべきであったと反省された。しかしこの患者では血液透析中に安全に実施出来る限外濾加法(ECUM)を行なった際少量の除水でショック症状を呈しており、血液濾過法によっても治療抵抗性を思わせた。なおこの症例ではCAPDは患者の協力が得られず実施出来なかった。②二次性副甲状腺機能亢進症の抑制のために食事中的摂取燐の制限と、アルミゲルやカルシウム薬の投与、活性型ビタミンDの適正量の使用によって血清Ca、P値を常に正常化すること。③心不全、肺浮腫の防止のため透析療法における適正な、ドライウエイトの設定。④アチドーシスの急激な改善に問題のある際には処方透析による重曹濃度の調節などが考慮されるべきである。日常の管理においては定期的な胸部レントゲン写真を撮影し、肺でのCa沈着を証明すると共に肺機能検査を随時行ない異所性石灰化の早期発見と進展を防止する事が重要と考えられる。

広範な転移性石灰化は致命的な合併症を起こす可能性があり、本症のようにまれな経過をみることも考慮して観察する必要がある。

結 語

肺における広範かつ急激な転移性石灰化を来した68才の男性剖検例を報告し、文献的な対比から病因・対策について述べた。

文 献

- 1) Kuzela DE, et al: Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. Amer J Pathol 86: 403, 1977.
- 2) Conger JD, et al: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Ann Intern Med 83:

- 330, 1975.
- 3) Benfer H, et al: So called "metastatic calcification" of the lung. *Amer J Med* 46: 188, 1968.
 - 4) Valentzas C, et al: Visceral calcification and CaxP product. *Adv Exp Med Biol* 103: 103, 1978.
 - 5) Gilbert L, et al: Fibrous uremic pleuritis: A surgical entity. *Chest* 67: 53, 1975.
 - 6) Patfitt AM, et al: Disordered calcium and phosphorus metabolism during maintenance hemodialysis. *Amer J Med* 51: 319, 1971.
 - 7) Justrabo E, et al: Pulmonary metastatic calcification with respiratory insufficiency in patients on maintenance hemodialysis. *Thorax* 34: 384, 1979.
 - 8) Contiguglia SR, et al: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kid Intern* 4: 229, 1973.
 - 9) Faubert PF, et al: Pulmonary calcification in hemodialized patients detected by Technetium-99m diphosphate scanning. *Kid Intern* 18: 95, 1980.
 - 10) Firooznia H, et al: Diffuse interstitial calcification of the lungs in chronic renal failure mimicking pulmonary edema. *Amer J Roentgenol* 129: 103, 1977.
 - 11) McLachlan MSF, et al: Pulmonary calcification in renal failure report of three cases. *Brit J Radiol* 41: 99, 1968.
 - 12) Neff M, et al: Extensive metastatic calcification of the lung in an azotemic patient. *Amer J Med* 56: 103, 1974.
 - 13) Giltman M, et al: Metastatic pulmonary calcification in the renal transplant recipient. *Amer Rev Respir Dis* 121: 415, 1980.
 - 14) Devacaanthan K, et al: Pulmonary calcification in chronic renal failure. Use of diphosphate scintiscan as a tool. *Clin Nephrol* 6: 488, 1976.
 - 15) Spencer H: *Pathology of the lung*, Pergamon Press, Oxford, 1977, p685.