カルシウム沈着症の1例

北里大学医学部内科 前田貞則◇ 近藤啓文 柏崎禎夫

概要 症例は35才主婦で、高校時代より手指、足趾、肩、肘関節に一過性の関節痛発作が出没。35才時、右母指MP関節に関節炎が出現したため、当科受診。X線像上頸部、手指、肩などの関節周囲および両下肢血管壁に沿って石灰沈着像を認めた。CT scan、下肢動脈造影により下肢動脈壁に顆粒状と一部リング状石灰沈着を確認し、Mönckeberg動脈硬化症と診断した。本例の関節周囲の石灰沈着は、その部位と形態、及び沈着物の性状分析より塩基性リン酸カルシウム沈着症によるものと考えられた。Mönckeberg動脈硬化症と塩基性リン酸カルシウム沈着症の合併した報告例はいまだない。
〔日内会誌 76:1058~1063, 1987〕

緒 言

塩基性リン酸カルシウム沈着症は、かつてhydroxyapatite deposition disease (HADD)と呼ばれていたものである。しかし、1982年Faureらの報告以来、沈着物にはhydroxyapatite (HA)以外にリン酸3カルシウム(TCP)、リン酸8カルシウム(OCP)などの塩基性リン酸カルシウムが混在していることが明らかになった¹⁾。そこでMcCartyらは塩基性リン酸カルシウムの沈着により関節周囲炎、関節炎などの関節症状を呈する病態を一括して塩基性リン酸カルシウム沈着症という病名を提唱している²⁾。一方、Mönckeberg動脈硬化症は1903年Mönckebergにより初めて報告された疾患で、四肢末梢動脈の中膜層に石灰沈着をきたすことを特徴とし、その診断はX線像所見でリング状あるいは顆粒状の石灰沈着を証明することによりなされている。

これら二つの疾患の基本病変は石灰沈着という点では共通するが、両疾患の合併例の報告はいまだない。今回、両疾患の合併例と考えられる症例を経験した。かかる症例は石灰沈着の病態を検討する上でも貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者： 35才、主婦。

主訴： 関節痛。

既往歴： 特記すべきことはない。

家族歴： 父；脾臓癌 母；糖尿病、高血圧。

現病歴： 高校生の頃より、手指の小関節痛発作を年に数回認めた。昭和40年（18才）頃より、手関節にも関節痛が出現した。同47年より頸部、肩、肘、母趾MTP関節などに関節痛が出没し、近医にてX線像上、頸部や肩の石灰沈着を指摘された。58年5月、右母指MP関節痛が出現し、腫脹、熱感を伴うため当科を受診した。X線像上、手指小関節および肩関節周囲と両下肢血管壁に沿った石灰沈着を認め、精査目的で7月入院となった。なお、患者には大量のミルク摂取やビタミンDの長期服用の習慣はない。

入院時現症： 身長161cm、体重51.2kg、体温36.8℃、脈拍76/分整、左右差はなく、足背動脈も触知良好。血圧120/74mmHg。貧血、黄疸はなく、表在リンパ節を触知しなかった。

頸部では甲状軟骨の右外上縁に大豆大の硬い腫瘤を触知した。胸・腹部に異常はなかった。

四肢は左肩関節および右手関節に運動痛、右第

〔昭和61年6月10日受稿〕

A case of basic calcium phosphate crystal deposition disease with Mönckeberg's arteriosclerosis.

Sadanori MAEDA, Hirobumi KONDO and Sadao KASHIWAZAKI, The Department of Internal Medicine, Kitasato University of Medicine, Sagami-hara

二指PIP関節に圧痛を認めた。筋肉の圧痛、握痛および筋力低下はなく、皮膚の硬化、潰瘍もみられ

表 1. 入院時検査成績

(1) Urine: normal		(7) Electrolytes	
(2) Occult blood: (-)		Serum	
(3) ESR: 12 mm/1h		Ca	9.9 mg/dl
(4) CBC:		Ca ⁺⁺	2.29 mEq/l
WBC	7,400/mm ³	P	3.8 mg/dl
Neutro.	60.4 %	Mg	1.9 mg/dl
Lympho.	28.6 %	Urine	
RBC	4.86 × 10 ⁶ /mm ³	Ca	132 mg/day
Hb	13.6 g/dl	P	787 mg/day
Platelet	31.4 × 10 ⁴ /mm ³	(8) Parathyroid function	
(5) Blood chemistry:		Serum	
total protein	7.9 g/dl	PTH-C	0.1 ng/ml
A/G	1.4	INS-PTH	79 pg/ml
ALP	59 IU/l	cAMP	30.6 pmol/ml
FBS	92 mg/dl	25-OH-V.D	13 ng/ml
BUN	11 mg/dl	24, 25-(OH) ₂ V.D	0.81 ng/ml
creatinine	0.8 mg/dl	1α, 25-(OH) ₂ V.D	58 pg/ml
uric acid	3.7 mg/dl	Urine	
(6) Serological tests:		cAMP	4.5 μ mol/day
CRP	(-)	%TRP	92.3 %
RF	(-)	(9) Renal function	
ANA	(-)	GFR	124 ml/min
HB-Ag	(-)	PSP 15'	37 %
HB-Ab	256×	Fishberg test	918 mOsm/l

なかった。神経学的には異常を認めなかった。

入院時検査成績 (表 1): 尿蛋白・糖は陰性。血清アルカリフォスファターゼ 59 IU/l, BUN 11 mg/dl, creatinine 0.8 mg/dl, 尿酸値 3.7 mg/dl と正常。血清学検査では HB-Ab が 256 倍と陽性であった以外は CRP, リウマトイド因子, 抗核抗体などは陰性であった。

血中, 尿中の Ca, P などの電解質は正常で血中副甲状腺ホルモン (PTH) は PTH-C 末端が 0.1 ng/ml とやや低値であったが, 再検では 0.58 ng/ml と正常値を示し, PTH-N 末端 (INS-PTH) も正常であった。血中および尿中のサイクリック AMP (cAMP) および血中ビタミン D の各代謝物の濃度にも異常はなかった。

GFR, PSP 試験, Fishberg 濃縮試験を実施したが, 全て正常であった。

胸部 X 線写真では側面像で胸骨傍, 胸骨結合より 3~4 cm 下に数個の石灰沈着を認めたが, 心拡大, 肺野の異常などはなく (図 1), 心電図も正常であった。

X 線写真で, 前頸部皮下に腫瘤と一致して石灰

図 1. 胸部 X 線写真。側面像で胸骨傍, 胸骨結合より 3~4 cm 下に数個の石灰沈着を認めたが, 心拡大, 肺野の異常は認めなかった。

沈着を認めるとともに(図2), 肩関節周囲, 手指および足趾小関節などで境界鮮明な多数の石灰沈着を認めた(図3), これらを含め石灰沈着の部位を人体図で示したのが図4である。

さらに, 両下肢の血管壁に沿って顆粒状と一部リング状の石灰沈着が認められた(図5), 図5は

図2. 前頸部X線写真, 皮下に石灰沈着を認める。

図3. 左足X線写真, 第1～3趾節間関節, 特に第1中趾節間関節に大小様々の石灰沈着がみられる。

図4. 石灰沈着図

図5. 右足X線写真, 右足背の血管に一致した顆粒状および一部リング状の石灰沈着像である。

図6. 大腿部CT. 矢印は壁全周に石灰沈着を認めた大腿動脈を示す。

右足の単純X線写真で, 足背血管に一致した顆粒状および一部リング状の石灰沈着がみられた。両大腿部のCT検査では両大腿部以下の, 膝窩動脈を除いた下肢動脈壁の全周に石灰沈着を認めた(図6), 両下肢動脈造影検査によっても, 大腿動脈以下の血管壁に顆粒状の石灰沈着を証明した(図7)。以上の所見は, いわゆるMönckeberg動脈硬化症のそれに一致するものと考えられた。

図7. 左大腿動脈造影. 大腿動脈壁に沿って顆粒状の石灰沈着が認められる。

そこで、甲状軟骨右外上縁に触知した腫瘍の摘出術を施行した。腫瘍は甲状軟骨傍に存在し、その大きさは 3×0.5 cm大で、全体に硬く、表面は黄色顆粒状であった。摘出標本の病理組織所見では、HE染色で青染する大小さまざまな無構造な石灰沈着がみられた。同部の拡大像では、石灰沈着周辺の異物反応は軽度で、血管炎などの所見は認められなかった(図8)。赤外線吸光度分析法を用いて石灰沈着物の成分分析を行なったところ、その主成分はリン酸 3 カルシウムおよびhydroxypatite(いわゆる、塩基性リン酸カルシウム)と

図8. 頸部腫瘍組織像(HE染色, $\times 100$). 青染した大小様々の無構造な石灰沈着巣を認めた。

リン酸マグネシウム・アンモンからなっていることが推定された。

なお、上部消化管造影、 ^{99m}Te -MDP骨スキャンを施行したが、異常はなかった。

退院後経過： 退院後も、手指、手関節および足趾関節に急性単関節痛(炎)を時に認めているが、これらの関節症状は非ステロイド性抗炎症薬の投与ですみやかに軽快した。興味のあることはX線写真上の変化で、左肩関節などでは石灰沈着が消失傾向を示したが、手指および足趾小関節では増大する傾向がみられたことである(図9)。

血中Ca, Ca^{++} , Pおよび血中PTH-C, INS-PTH

図9. 左肩X線写真(左図は昭和58年5月, 右図は昭和60年12月時撮影). 58年時に認められた石灰沈着(矢印で示した)は60年時にはほとんど消失していた。

についても経過をおって測定しているが正常域にとどまっている。

また、患者は退院後、テニスを楽しんでいるが、間欠性跛行などの下肢血流障害を示す症状はいままでの所認めていない。

考 案

本例の関節症状は急性単関節痛発作の型をとっているが、血中尿酸値は全経過を通じ正常値を示した。また手指、足趾、肩などの関節周囲の境界鮮明な石灰沈着は偽痛風でみられる硝子軟骨の線状石灰沈着とは異なっていた。本例は甲状軟骨傍の石灰沈着物の成分分析の結果から塩基性リン酸カルシウム沈着症と考えられた。さらに、本例は若年発症であり、四肢の関節を主とする関節炎と関節周囲に石灰沈着を伴った肩関節痛などを認めたことより、関節炎と関節周囲炎の両病型を持つものと考えた。塩基性リン酸カルシウム沈着症の関節症状は主に関節炎と関節周囲炎の型をとるとされている。関節炎の経過は痛風に酷似した急性単関節炎で、比較的若年者の四肢関節に好発する。一方、関節周囲炎は肩関節に好発し、関節周囲の石灰沈着を伴い、関節にほぼ限局した痛み、熱感、腫脹などの関節炎と同様な症状を数週間にわたり呈するとされている²⁾。本症例の関節症状の特徴は本疾患のそれに一致するものである。

塩基性リン酸カルシウム沈着症における石灰沈着の原因は不明である。石灰沈着をきたす基礎疾患として電解質、副甲状腺機能や腎機能の異常を来す疾患が報告されているが、PSS、DM-PM、SLEなどの膠原病や悪性腫瘍においても石灰沈着症を伴うという報告はある。いずれにしろ、本症例ではかかる基礎病変の存在は認められなかった。

本例では関節周囲の石灰沈着とともに、四肢末梢動脈壁の石灰沈着も認められた。塩基性リン酸カルシウム沈着症では血管壁の石灰沈着像を伴った報告例はない。

本例でみられた動脈壁の石灰沈着はX線像所見およびその分布からMönckeberg動脈硬化症と診断した。通常認められる動脈硬化症による動脈壁

石灰沈着症とは年令、X線像所見、分布および循環障害を伴わないことなどから明らかに異なっていた。Mönckeberg動脈硬化症は中・小動脈の中膜に限局した石灰沈着を病理学的特徴とするが、その原因は不明である。本症は自覚症状がないため一般に発見されにくいだが、決してまれな疾患ではないとされている。しかし、本症の報告例の多くは基礎疾患を持っている。すなわち、糖尿病³⁾⁴⁾、交感神経障害⁵⁾、骨粗鬆症⁶⁾、ステロイド薬服用⁶⁾、腎不全患者⁷⁾に合併する症例が多数報告されている。例えば、GoebelとFuesselは糖尿病などにより下肢血流障害を呈し、腰部交感神経切除術を施行した20例について本症の有無について検討したところ、術後に全例本症が発症したと報告しており、これらの病態が本症の発症と何らかの関連を有しているものと推測している⁵⁾。

本例はステロイド薬の服用歴はなく、X線写真上でも骨粗鬆症を認めず、腎機能も正常であった。母親に糖尿病があったが、経口糖負荷試験(75g OGTT)は正常であり、全経過を通じて尿糖は陰性で、血糖値も正常であった。すなわち、本例にはMönckeberg動脈硬化症の危険因子となる病態は認められなかった。

次に、関節周囲を含めた軟部組織の石灰沈着と動脈壁の石灰沈着を合併した報告例の有無について文献的検索をした。

BudinらはSLE患者で両大腿部皮下にびまん性の線状および結節状の石灰沈着と大腿動脈から膝窩動脈にかけて石灰沈着を認めた一例を報告している⁸⁾。しかし、石灰沈着に基づくと考えられる関節症状は認められず、本症例とは異なるものと考えられた。

またParker, Moran, Meradji, Maayanらは関節周囲と全身の動脈壁の石灰沈着を認めた小児例を報告している^{9)~11)}。かかる症例は1891年Brayantが初例報告した幼児性動脈石灰沈着症と考えられている。すなわち、幼児性動脈石灰沈着症は冠状動脈・四肢動脈・肺動脈など全身の中型動脈にびまん性石灰沈着と虚血症状を特徴し、多くは生後6カ月以内に心不全などで死亡する疾患

で、Mönckeberg動脈硬化症とは異なった病態と理解されている。

以上、動脈壁と関節周囲に石灰沈着をきたした症例の報告はみられたが、本例のようにMönckeberg動脈硬化症と塩基性リン酸カルシウム沈着症が合併したと考えられる症例の報告は検索した限りでは認められなかった。

さらに、本例の石灰沈着は当院受診後、約 2 年間の経過を観察しているが、関節周囲の石灰沈着は増大した部位と縮小した部位とがあったが、動脈壁の石灰沈着は不変であったことより、関節周囲と血管壁の石灰沈着はその発症機序を異にする可能性が示唆された。

文献的にも、Wilsonらは関節周囲などの軟部組織石灰沈着を伴った腎不全患者に、副甲状腺摘出術または腎移植を施行したところ、石灰沈着は数ヵ月以内に軽快したと報告している¹²⁾。一方、Hampersは150例の腎不全患者のうち約50例に血管壁の石灰沈着を認め、その石灰沈着については腎移植後 5 年間の観察ではほとんど不変であったと報告している¹³⁾。

以上、本症例では関節周囲と血管壁に石灰沈着を認めたが、かかる石灰沈着の分布は極めてまれで、しかも関節周囲の石灰沈着は 2 年間の経過で変化したのに反し、血管壁のそれは不変であったことより両者の石灰沈着は異なった機序によると考えられた。それぞれの石灰沈着症の機序を解明するうえでも貴重な症例と考え報告した。

結 語

Mönckeberg動脈硬化症を伴った塩基性リン酸カルシウム沈着症の 1 例を報告した。

文 献

- 1) Faure G, et al: Apatites in heterotopic

calcifications. Scan Electron Microsc 4: 1629, 1982

- 2) McCarty DJ, Halverson P: Basic calcium phosphate crystal deposition disease. McCarty DJ, et al, ed, Arthritis and Allied Conditions, Lea & Febiger Inc, Washington, 1985, p1547.
- 3) White P: Natural course and prognosis of juvenile diabetes. Diabetes 5: 445, 1956.
- 4) Edmonds ME, et al: Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. Brit Med J 284: 928, 1982.
- 5) Goebel FD, Füessl HS: Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. Diabetologia 24: 347, 1983.
- 6) Amos RS, Wright V: Mönckeberg's arteriosclerosis and metabolic bone disease. Lancet 2: 248, 1980.
- 7) Ejerblad S, et al: Arterial lesions of the radial artery in uraemic patients. Acta Chir Scand 145: 415, 1979.
- 8) Budin JA, Feldman F: Soft tissue calcifications in systemic lupus erythematosus. Amer Roentgenol 124: 358, 1975.
- 9) Parker RJ, et al: Generalised arterial calcification of infancy. Clin Radiol 22: 69, 1971.
- 10) Meradji M, et al: Idiopathic infantile arterial calcification in siblings: Radiologic diagnosis and successful treatment. J Pediatr 92: 401, 1978.
- 11) Maayan C, et al: Idiopathic infantile arterial calcification: A case report and review of the literature. Eur J Pediatr 142: 211, 1984.
- 12) Wilson RE, et al: Effects of parathyroidectomy and kidney transplantation on renal osteodystrophy. Amer J Surg 110: 384, 1965.
- 13) Hampers CL, et al: Calcium metabolism and osteodystrophy after renal transplantation. Arch Intern Med 124: 282, 1969.