

高Ca血症と急速な腎機能障害を呈したサルコイドーシスの一例

太田求磨，寺田正樹，笠井明男，上野光博，成田一衛，鈴木栄一，下条文武

【要旨】

症例は71歳女性．1991年5月検診でBHLを指摘され，血清ACE高値等よりサルコイドーシス（サ症）と診断された．無症状で経過観察されていたが，1997年5月，食欲低下，同6月，血清Ca15.5mg/dl，Cr3.2mg/dlと著明な高Ca血症と腎機能障害を指摘され，同7月入院．血清ACE正常（23.8IU/L），リゾチーム高値（42.5 μg/dl），蛋白尿，血尿あり，腎機能検査ではGFR低下，尿細管障害，濃縮力障害を認めた． $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は51.2pg/mlで，年齢，骨粗鬆症を考慮すると高値．intact-PTH，PTHrPは正常範囲．BHLは残存しており，Gaシンチで肺門と両腎に軽度集積を認めた．腎生検で間質性腎炎と診断したが，年齢，合併症より副腎皮質ステロイド薬は使用せず，食事制限，補液，利尿剤で高Ca血症，腎機能ともに改善し， $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は著しく低下した．本例はサ症に伴う間質性腎炎に高Ca血症が加わり，さらなる腎機能低下をきたしたと考えられた．

[日サ会誌 2000;20:55-58]

キーワード： 高カルシウム血症，腎機能障害，間質性腎炎，サルコイドーシス

A Case of Sarcoidosis Associated with Hypercalcemia and Rapidly Progressive Renal Dysfunction.

Kyuhma Ohta, Masaki Terada, Akio Kasai, Ichiei Narita, Mitsuhiro Ueno, Eiichi Suzuki and Fumitake Gejyo

【ABSTRACT】

A case of sarcoidosis with hypercalcemia and rapidly progressive renal dysfunction is reported. A 71 year-old-female, having been treated for sarcoidosis with no symptoms since 1991, was admitted in July, 1997, for anorexia, elevated levels of serum calcium, and creatinine. Urinalysis showed proteinuria and hematuria. Decreased GFR, and disturbances in tubular function were revealed by renal function tests. The serum ACE level was normal, although the serum lysozyme level was elevated. The serum $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ level was high for her age and osteoporosis. Both serum intact PTH and PTHrP levels were normal. BHL remained on chest X-ray film and slight accumulations of ^{67}Ga -citrate were observed in bilateral hilar regions and kidneys by ^{67}Ga scintigraphy. Diet therapy, infusion and diuretic gradually normalized her serum calcium, creatinine and $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels. Steroid was not administered considering her age, hyperlipidemia and hypertension, although a renal biopsy revealed interstitial nephritis. In this case, hypercalcemia seems to have caused the progression of renal dysfunction induced by sarcoid nephropathy.

[JJSOG 2000;20:55-58]

keywords ; Hypercalcemia, Renal dysfunction, Interstitial nephritis, Sarcoidosis

はじめに

サルコイドーシス(サ症)に高Ca血症を合併する頻度は、本邦では5.1~14.3%と比較的低い¹⁾。また、臨床的に腎機能障害を呈するサ症も稀であるとされている²⁾。今回私たちは無症状で経過観察中に著明な高Ca血症と急激な腎機能障害を呈したサ症の一例を経験したので報告する。

症例

- 症例：71歳 女性
- 主訴：食欲低下
- 既往歴：25歳 虫垂炎, 45歳 高血圧, 69歳 高脂血症, 71歳 胆石
- 家族歴：父・母・兄 脳梗塞
- 現病歴：1991年5月17日検診でBHLを指摘され、同年6月27日当科紹介初診。TBLBでは明らかな肉芽腫は認められなかったが血清ACE高値(45 IU/L)などより、サ症として経過観察されていた。胸部X線写真上BHLは軽快傾向、血清ACEはやや高値のまま経過していた。1997年5月下旬頃から食欲低下が出現し、著明な高Ca血症(血清Ca 15.5mg/dl)と腎機能障害(血清Cr3.2mg/dl)を指摘され、同年7月18日当科に入院した。
- 入院時現症：身長147.2cm 体重46.6kg 体温36.5 血圧178/80mmHg 脈拍72分・整 結膜；貧血あり、黄疸なし 頸部；異常なし 表在リンパ節；触知せず 胸部；心音清、呼吸音異常なし 腹部；異常なし 足背浮腫あり 神経学的異常なし

●入院時検査成績1 (Table 1)：貧血を認め、血沈が亢進。血清ACE(正常範囲7.0~25.0 U/L)は正常範囲であったがリゾチームは高値であった。生化学ではBUN, Cr, Caが高値。尿蛋白、潜血が認められた。ツ反は陰性。

入院時検査成績2 (Table 2)：腫瘍マーカーは正常範囲。1-25(OH)₂D₃は正常範囲であったが、老人、骨粗鬆症では低値をとる傾向があることから、やや高値と考えた。副甲状腺ホルモンは正常範囲。血液ガス所見ではアシドーシスは認めなかった。蓄尿では γ_2 -microglobulinが増加し、尿細管障害が認められた。尿中のCa排泄は正常範囲。腎機能検査ではGFRが低下し、濃縮力障害も認められた。

胸部X線(Figure 1)経過：当科初診時(A)には明らかなBHLを認めるが、今回入院時(B)にはBHLは残存するものの軽快していた。いずれも肺野病変は認められない。

Gaシンチグラフィー(Figure 2)：肺門への集積と両腎への軽度の集積を認めた。

腎生検所見(Figure 3, PAM-Masson染色)：(A)尿細管の萎縮と間質への著しい単核細胞浸潤および(B)肉芽腫様病変を認め、サ症に伴う間質性腎炎と診断した。

●臨床経過(Figure 4)：入院時より、高Ca血症改善を目的に、食事制限と1000ml/日の補液、furosemideの静注を行ったところ、高Ca血症、腎機能ともにゆっくりと改善し、食欲も回復した。輸液、利尿剤中止後も高Ca血症、腎機能ともに増悪は認められず、Ca10.7mg/dl, Cr1.1mg/dlと安定したため退院、経過観察とした。一ヶ月後、血清ACEはやや低下、1-25(OH)₂D₃は著しく低下していた。

Table 1 Laboratory data on Admission

Hematology		Chemistry		Urinalysis	
RBC	307 X10 ⁴ / μ l	TP	7.3 g/dl	Gravity	1.012
Hb	9.8 g/dl	alb	62.5 %	pH	5.5
Ht	29.4 %	α_1	2.6 %	Protein	2+
WBC	4790 / μ l	α_2	5.6 %	Glucose	-
Stab	8.0 %	β	7.6 %	Occult blood	+
Seg	64.5 %	γ	18.7 %	RBC	3-5/5 HPF
Ly	15.0 %	BUN	29 mg/dl	WBC	11-15/HPF
Eo	4.5 %	Cr	2.4 mg/dl	PPD skin test	
Baso	0.0 %	Na	143 mEq/L		7 mm X 7 mm
Mo	15.0 %	K	3.9 mEq/L		
Plt	18.2 X10 ⁴ / μ l	Cl	107 mEq/L		
ESR	54 mm/h	Ca	12.4 mg/dl		
Serology		IP	3.3 mg/dl		
IgG	1467 mg/dl	GOT	22 IU/L		
IgA	142 mg/dl	GPT	15 IU/L		
IgM	130 mg/dl	LDH	424 IU/L		
C ₃	87.6 mg/dl	ALP	91 IU/L		
C ₄	35.6 mg/dl	CK	155 IU/L		
CH ₅₀	52 U/ml				
Lysozyme	42.5 μ g/ml				
ACE	23.8 IU/L				

Table 2 Laboratory data on Admission

Tumor markers		Urinary chemistry	
CEA	3.3 ng/ml	protein	0.24 g/day
AFP	2 ng/ml	glucose	0.24 g/day
CA19-9	48 U/ml	β_2 microglobulin	14691 ng/ml
Parathyroid and vitamin D		NAG	12.9 IU/day
1- α 25(OH) ₂ vitD ₃	51.2 pg/ml	Na	143 mEq/day
25(OH) vitD ₃	13.4 pg/dl	K	30 mEq/day
PTH-C	0.4 pg/ml	Ca	234.8 mg/day
HS-PTH	374 pg/ml	IP	388.0 mg/day
Intact-PTH	<5 pg/ml	Renal function tests	
PTHrP	0.5 pmol/L	Renal clearance	
Blood gas analysis (room air)		GFR	35.1 ml/min
pH	7.399	RPF	168.6 ml/min
PaO ₂	77.1 Torr	RBF	235.9 ml/min
PaCO ₂	41.6 Torr	FF	0.21
HCO ₃	25.1 mEq/L	PSP test	
BE	0.8 mEq/L	15'	4.2 %
SaO ₂	96 %	Σ 120'	15.8 %
		Fishberg test	
		max.urine gravity 1.013	

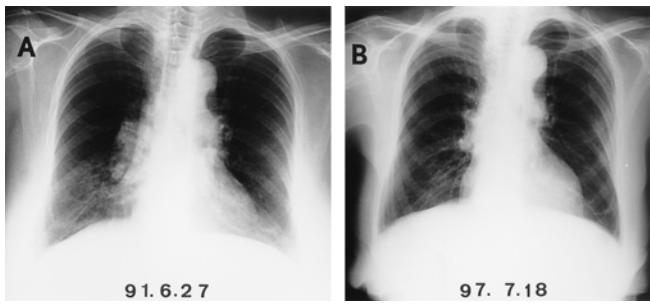


Figure 1A) Chest X-ray film in 1991 shows BHL.
Figure 1B) Chest X-ray on admission in 1997, showing a marked improvement of BHL.

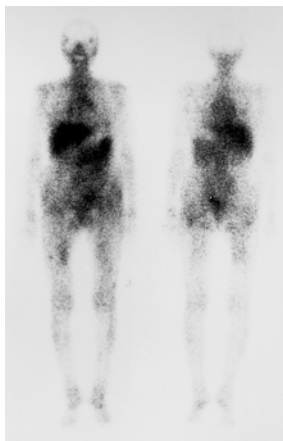


Figure 2 Slight accumulation of ⁶⁷Ga-citrate in bilateral hilar nodes and kidneys in ⁶⁷Ga scintigraphy.

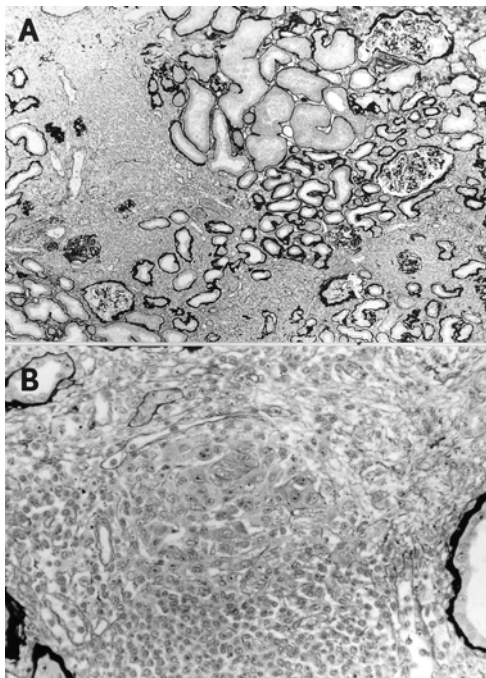


Figure 3 Renal biopsy specimen (PAM-Masson stain) shows extensive infiltration of round cells, focal fibrosis (A) and granulomatous lesion (B) in the interstitium.

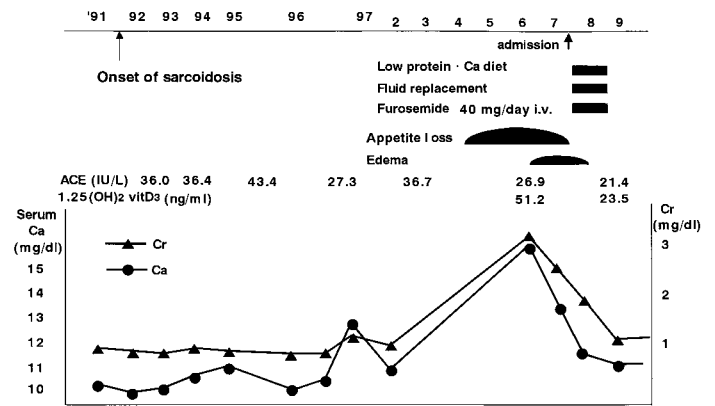


Figure 4 Clinical Course

考察

悪性腫瘍、副甲状腺機能亢進症などの他に、サ症も高Ca血症をきたす疾患のひとつとして知られている³⁾。サ症における高Ca血症の発症機序は肺胞マクロファージ、肉芽腫から産生される1- α -hydroxylaseによって25(OH)D₃が活性型のVitamin D (1,25(OH)₂D₃)となり、これが腸管からのCaの吸収を増加させるためとされている⁴⁾⁻⁶⁾。本症例も血清ACE高値が持続し、腎に間質性腎炎の所見と一部に肉芽腫様の所見が見られており、サ症による1- α -hydroxylase産生亢進があったものと推測される。血清Caが最高値を示したのが入院以前であり、入院時検査上、血清1,25(OH)₂D₃は正常上限であったが、入院、食事制限、輸液、利尿剤によりその値が明らかに低下したことより、本症例はサ症の活動性が持続している状態に食餌、日光曝露などの生活因子が関与して、高Ca血症を呈したと考えられる (Figure 5)。

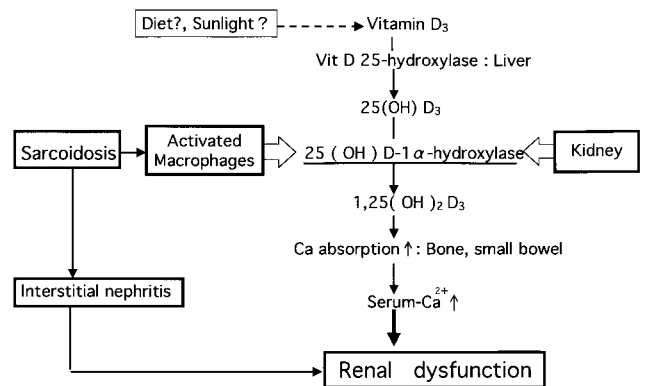


Figure 5 Mechanisms of hypercalcemia and renal dysfunction in this case.

Table 3 Classification of Sarcoid Nephropathy

1. Renal dysfunction due to calcium metabolism disorder
2. Granulomatous tubulointerstitial nephritis
3. Glomerular Disease
 - 1) Membranous nephropathy
 - 2) IgA nephropathy
 - 3) Membranoproliferative glomerulonephritis
 - 4) Rapidly progressive glomerulonephritis
 - 5) Focal glomerular sclerosis, minimal change nephropathy
4. Renal vasculitis

サ症における腎病変は, Iwaiら⁷⁾によれば剖検時13.0%と低からぬ率で見られるが, 臨床的に腎機能障害を認めるものは稀とされている²⁾. 近年, サ症の腎病変はTable 3のように分類されており⁸⁾, 続発性腎疾患の鑑別としても念頭に置く必要がある. サ症に合併する腎障害として間質性腎炎は少ないが⁹⁾, 本例では組織学的に間質性腎炎が証明され, Ca沈着や血管炎の所見は認められなかった. 本例では血清ACE高値が年余に渡って持続しており, subclinicalに腎障害が存在し, 今回高Ca血症が加わったことで急激な腎機能低下をきたしたものと考えた. 無症状のサ症であっても, 血清ACE高値等で活動性亢進が疑われる場合は, 常に腎障害の出現に注意する必要がある.

サ症に対する副腎皮質ステロイド薬治療には賛否両論があり, 長期予後には否定的な報告が多い¹⁰⁾. 一般に, 進行性難治症例や自覚症状の強い症例がその適応とされ, 明らかな進行性肺病変, 局所治療が無効で視力障害が強い眼サ症, 死因として高頻度の心サ症, 中枢神経病変が推定される症例などの他, 高Ca血症も適応の一つと考えられている¹¹⁾. またサ症に合併する間質性腎炎はステロイド治療によく反応することが多い¹²⁾. 本例は高齢で, 高血圧, 高脂血症を認め, 入院後, 輸液と利尿剤で高Ca血症, 腎機能とも軽快し, 再増悪を認めなかったことからステロイドはあえて使用しなかった. 今後再発する可能性も充分あり, 慎重な経過観察が必要である.

結論

無症状で経過観察中に著明な高Ca血症と急速な腎機能低下を呈したサ症の一例を報告した. 腎生検で間質性腎炎と診断したが, 年齢, 合併症よりステロイドは使用せず, 食事制限, 補液, 利尿剤で高Ca血症, 腎機能ともに改善した. 本例はサ症に伴う間質性腎炎に高Ca血症が加わり, さらなる腎機能低下をきたしたと考えた.

なお, 本論文の要旨は第40回日本胸部疾患学会・第51回日本結核病学会・第25回日本気管支学会・第10回日本サルコイドーシス学会合同北陸地方会(1997年11月, 富山)にて発表した.

引用文献

- 1) 岡嶋克則, 高田幸浩, 水谷哲郎 他: BHLを認めず, 著明な高カルシウム血症を認めたサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 1999; 37: 214-217
- 2) Ekuoyan G: Chronic Tubulointerstitial Nephritis. In: Robert WS, Carl WG ed. Diseases of the Kidney. 6th edition. Little, Brown and Company, Boston, 1997, 1983-2001.
- 3) 山本逸雄, 森田陸司: 1.高カルシウム血症3)サルコイドーシスおよび肉芽腫性疾患と高カルシウム血症. 日内会誌 1993; 82: 1954-1958
- 4) Sharma OP: Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. Chest 1996; 109: 535-39.
- 5) Barbour GL, Coburn JW, Slatoposky E et al: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for external generation of 1,25 dihydroxyvitamin D. N Eng J Med 1981; 305: 440-443.
- 6) Adams JS, Sharma OP, Gacad MA et al: Metabolism of 25hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. J Clin Invest 1983 ;72: 1856-1860.
- 7) Iwai K, Takamura T, Kitaichi M et al: Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. Acta Pathol Jpn 1993; 43: 377-385.
- 8) 吉田雅治: 肉芽腫性尿管間質性腎炎-Wegener肉芽腫, サルコイドーシス. 日本臨牀 1995;53:1974-1979.
- 9) 佐野元昭, 松崎健三: 尿管間質性腎症A. 総論 6.肉芽腫性間質性腎炎. 最新内科学体系, 59 (腎・泌尿器疾患3) 中山書店, 東京, 1995, 136.
- 10) 折津 愈: サルコイドーシス-難治化への対応. 原沢道美編, 日常臨床のためのびまん性肺疾患. 現代医療社, 東京 1992, 114-119.
- 11) Selroos O: Treatment of Sarcoidosis. Sarcoidosis 1994; 11: 80-83.
- 12) Heptinstall RH: Interstitial Nephritis. In: Heptinstall RH ed. Pathology of the kidney vol.II. 4th edition. Little, Brown and Company, Boston, 1992, 1315-1351.