

## 5-7) 腎臓・泌尿器病変

### 1) 全体像

サルコイドーシスに伴う腎疾患としては、①肉芽腫性尿細管間質性腎炎、②高カルシウム血症に伴う腎機能障害、③糸球体腎炎、以上の3つが挙げられる。そのほかに臨床的にはサルコイドーシスとは無関係に腎機能障害を呈している症例も多く、その原因としては、糖尿病性腎症以外では、④高血圧性腎硬化症が主要なものとして考えられる。

サルコイドーシスの腎病変は多様である。肉芽腫のみならず高カルシウム血症に伴う合併症もあり、個々の症例によって異なる病態を呈する。腎性尿崩症に伴う腎不全やカルシウム結石による尿路閉塞性病変なども起こりうる。サルコイドーシスの典型例である尿細管間質性病変や腎循環障害の場合には蛋白尿や血尿の所見が軽微で発見が遅れることもある。

サルコイドーシスの典型的な腎病変である肉芽腫性尿細管間質性腎炎は臨床的には稀である。サルコイドーシス剖検例の検討では、7-19%に腎臓に肉芽腫性病変が存在し<sup>1,2)</sup>、その多くが腎機能異常のないものであった。サルコイド病変の証明は腎生検によって行われるが、腎萎縮の程度、抗血栓療法などによって生検の適応が制限されるため、実数は不明である。サルコイドーシスによる肉芽腫性尿細管間質性腎炎の報告は、その多くは散見される case report である。欧米での腎生検における検討ではサルコイドーシスによる尿細管間質性腎炎の頻度は0.6%<sup>3)</sup>との報告があり、臨床的に極めて低いことを示している。

サルコイドーシスの腎生検症例で、糸球体病変がみられることがある。膜性腎症、IgA腎症、巣状分節性糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎などである。しかし糸球体病変とサルコイドーシスとの関連は不明である<sup>4,5)</sup>。

サルコイドーシスに伴う腎障害で多く遭遇するのは高カルシウム血症によるものである。腎性尿崩症による脱水の他、腎臓の血管収縮作用などの機序が示唆されている。また腎結石の頻度が高いことも報告されている<sup>6)</sup>。

### 2) 検査・診断

腎機能障害が存在した場合、血清カルシウム濃度、血清1,25(OH)<sub>2</sub>VitD濃度、PTH、尿蛋白定量、尿沈渣、尿中Ca排泄量、尿中 $\alpha_1$ MG(ミクログロブリン)、尿中 $\beta_2$ MG(ミクログロブリン)、NAG(N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase)を測定する。画像検査は腎臓エコー、腹部CT、Gaシンチが有用である。Gaシンチの腎臓への集積、無菌性膿尿、尿中 $\alpha_1$ MG、 $\beta_2$ MG、NAGの上昇は尿細管間質性腎炎を示唆する所見であり、腎生検を検討する。他臓器で肉芽腫病変が証明された場合、肉芽腫のない間質性腎炎の所見でもサルコイドーシスの腎病変と確定される。

サルコイドーシスによる高カルシウム血症の場合、血清 PTH は低下する。1,25(OH)2VitD は局所で産生されるため、血清濃度は必ずしも上昇するとは限らない<sup>7)</sup>。その他多発性骨髄腫、悪性腫瘍の除外や、原発性副甲状腺機能亢進症の合併<sup>8)</sup>や、カルシウム製剤、VitD 製剤の内服がないか確認する。

### 3) 治療・予後

肉芽腫性尿細管間質性腎炎による進行性の腎不全や高カルシウム血症は、ステロイド治療の適応となる。

標準化された治療はないが、尿細管間質性腎炎の初期治療は 0.5mg-1.0mg/kg/日、20-60mg/日のプレドニゾロン内服治療やメチルプレドニゾロンパルス療法が行われており<sup>9,10)</sup>、治療の反応は良好である<sup>10,11)</sup>。治療 1 ヶ月後の腎機能回復の程度、治療開始時の間質の線維化が長期腎予後に影響するとの報告がある<sup>9)</sup>。よって腎予後の改善には速やかな診断と治療が必要である。治療の反応に乏しい場合、糸球体腎炎の合併がないか検討が必要である。腎機能が安定した時点でステロイドを減量していくが、再燃しないか注意深い経過観察が必要である<sup>9)</sup>。長期間のステロイド維持療法が腎機能維持に有用との報告もある<sup>9,11)</sup>。

高カルシウム血症にもプレドニゾロンによる治療が行われているが<sup>12,13)</sup>、投与量は標準化されていない。稀ではあるが、生命の危機を伴う高 Ca 血症性クライシスの場合、生理的食塩水+カルシトニン and/or 低 Ca 透析の迅速な施行を検討すべきである<sup>14)</sup>。静注ビスフォスフォネート製剤の使用報告はわずかで、日本では悪性腫瘍以外には適応外である。

### 4) 代替治療

尿細管間質性腎炎で Mycophenolate mofetil, アザチオプリンの併用の報告が散見される<sup>9,15,16)</sup>。ステロイド減量目的や、ステロイド使用による高血糖症例に検討する必要がある。治療抵抗例では腎臓内科医にコンサルトすべきである。

### 文献

- 1) Branson JH, Park JH. Sarcoidosis hepatic involvement: presentation of a case with fatal liver involvement; including autopsy findings and review of the evidence for sarcoid involvement of the liver as found in the literature. Intern Med. 1954; 40: 111-45.
- 2) Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. Medicine (Baltimore). 1952; 31: 1-132.

- 3) Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, et al. Renal granulomatoses: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 170-80.
- 4) Stehlé T, Joly D, Vanhille P, et al. Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 65.
- 5) Molle D, Baumelou A, Beaufils H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with pulmonary sarcoidosis. *Am J Nephrol*. 1986; 6: 386-7.
- 6) Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax*. 1995; 50: 555-9.
- 7) Falk S, Kratzsch J, Paschke R, et al. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med Sci Monit*. 2007; 13: CS133-136.
- 8) Kinoshita Y, Taguchi M, Takeshita A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D suppresses circulating levels of parathyroid hormone in a patient with primary hyperparathyroidism and coexistent sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6727-3.
- 9) Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88: 98-106.
- 10) Robson MG, Banerjee D, Hopster D, et al. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 280-4.
- 11) Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, et al. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int*. 2006; 70: 165-9.
- 12) Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest*. 1996; 109: 535-9.
- 13) Baughman RP, Janovcik J, Ray M, et al. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013; 30: 113-20.
- 14) Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12 Suppl 17: S3-9.
- 15) Carmichael P, O'Donnell JP. The protean face of renal sarcoid. *J Nephrol*. 2003; 16: 721-7.
- 16) Göbel U, Kettritz R, Schneider W, et al. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 616-23.