

透析患者に高カルシウム血症を認めたサルコイドーシスの1例

桑江紀子 大城陽子 仲里 聰

Sarcoidosis and hypercalcemia in a patient undergoing hemodialysis

Noriko KUWAE, Yoko OSHIRO, and Satoshi NAKAZATO

Department of Nephrology, Nakagami Hospital, Okinawa, Japan

We report sarcoidosis-related hypercalcemia in a patient undergoing hemodialysis. The patient, a 54-year-old woman, had been undergoing maintenance hemodialysis since 1989. The cause of end-stage renal disease was membranoproliferative glomerulonephritis. The patient was admitted to our hospital in January 2002 for the treatment of hypercalcemia (13.5 mg/dl), which was diagnosed in December 2001. Chest X-ray showed bilateral hilar lymphadenopathy, chest CT scan showed mediastinal lymph node swelling, and Ga-scintigraphy showed abnormal accumulation of gallium in the mediastinum. The patient's intact-PTH was 80~100 pg/ml. ACE (31.4 IU/l) and 1,25(OH)₂D₃ (85 pg/ml) were elevated, and the bronchial lavage fluid CD4/CD8 ratio was slightly elevated. Epithelioid granulomatous tissue was obtained from a subclavian lymph node biopsy. Thus, the patient was diagnosed with sarcoidosis. The hypercalcemia and bilateral hilar lymphadenopathy improved with corticosteroid therapy.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 98-103.

Key words : sarcoidosis, hypercalcemia, angiotensin converting enzyme(ACE), 1,25(OH)₂D₃, maintenance hemodialysis

はじめに

サルコイドーシスは、肺、眼、皮膚を主病変とし、原因不明の非乾酪性類上皮性肉芽腫を特徴とする全身性疾患である。サルコイドーシスに伴う高Ca血症は、1939年Harrelらにより初めて報告され、欧米では合併頻度は比較的高いが本邦では少ない。今回、維持透析患者に高Ca血症を認めたサルコイドーシスの1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 54歳, 女性

主 訴 : 高血圧

既往歴 : 1985年(37歳)にネフローゼ症候群(膜性増殖性糸球体腎炎)

現病歴 : 1989年より慢性腎不全を呈し、1996年血液透析導入となった。2001年11月、甲状腺結節にて甲状腺左半切除術施行。同年12月下旬より血圧上昇、便秘、不眠症状出現、血清Ca値11~12 mg/dlと上昇を認め、2002年1月24日精査目的にて入院となった。

入院時現症 : 意識清明、身長159 cm、体重54 kg、血圧160/90 mmHg、脈拍80/分、整。表在リンパ節触知せず、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄疸なし。胸部、腹部に異常なく、皮膚病変も認めなかった。ブドウ膜炎、網膜症など眼科的な異常はなかった。

検査所見 : 検査データをTable 1に示す。採血は透析前で、当院の透析液Ca濃度は3.0 mEq/lである。血清Ca

Table 1. Laboratory data

Blood biochemical test		CBC	
TP	6.4 g/dl	WBC	6,300/ μ l
Alb	3.8 g/dl	RBC	329 \times 10 ⁴ / μ l
GOT	25 IU/l	Hb	10.2 g/dl
GPT	28 IU/l	Ht	29.8 %
ALP	397 IU/l	Plt	16.3 \times 10 ⁴ / μ l
LDH	144 IU/l	Other special tests	
BS	77 mg/dl	PTHrP	\leq 0.2 pmol
BUN	85.1 mg/dl	intact-PTH	100 pg/ml
Cre	11.3 mg/dl	Al	\leq 10 μ g/l
UA	9.4 mg/dl	1,25(OH) ₂ D ₃	85 pg/ml
Na	138 mEq/l	ACE	31.4 IU/l/37°C
Cl	99 mEq/l	Lysozyme	103.5 μ g/ml
K	5.2 mEq/l	Bronchial lavage	
Ca	13.5 mg/dl	CD 4/CD 8	2.03
P	6.5 mg/dl	Dialysate Ca concentration	
Mg	2.9 mg/dl	3.0 mEq/l	



Fig. 1. Chest X-ray taken at the time of admission

Bilateral hilar swelling is noted. No abnormality in the lung field.

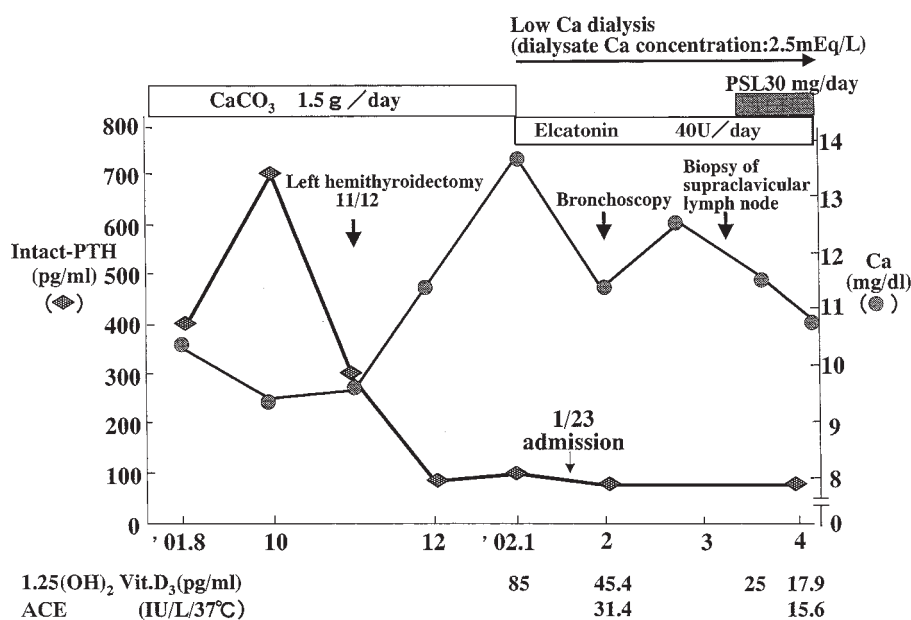


Fig. 2. Clinical course

値は 13.5 mg/dl と高値を示し、特殊検査で 1,25(OH)₂D₃, ACE および lysozyme の高値が認められた。PTHrP, Al, intact-PTH の上昇はなく、入院時の胸部単純 X 線写真では両側肺門部に腫瘤状陰影を認めているが、肺野に異常はなかった (Fig. 1)。

経過 (Fig. 2) : 入院時にそれまで投与していた CaCO₃ を中止して、低 Ca 透析液 (透析液 Ca 濃度 2.5 mEq/l) およびエルカトニン (エルシトニン®) 40 U/日の投与を施行

したが、透析前血清 Ca 濃度は 11~12 mg/dl と高値のままであった。なお、ビタミン D 製剤やアルミニウム製剤はこれまで服用したことはない。胸部 CT では縦隔および肺門部リンパ節の腫大が認められた (Fig. 3)。Ga シンチでは耳下腺、上縦隔および肺門部に RI の異常集積を認めた (Fig. 4)。経気管支鏡的肺生検を施行したが、検体は得られなかった。気管支洗浄液中の CD4/CD8 比は 2.03 とわずかではあるが上昇していた。身体所見上、リンパ節腫

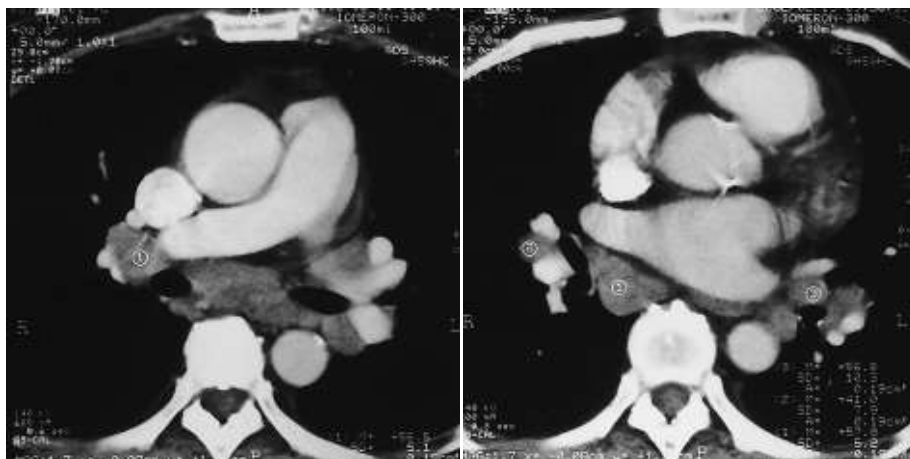


Fig. 3. Chest CT

Mediastinal lymph node hyperplasia without fusion tendency is noted.

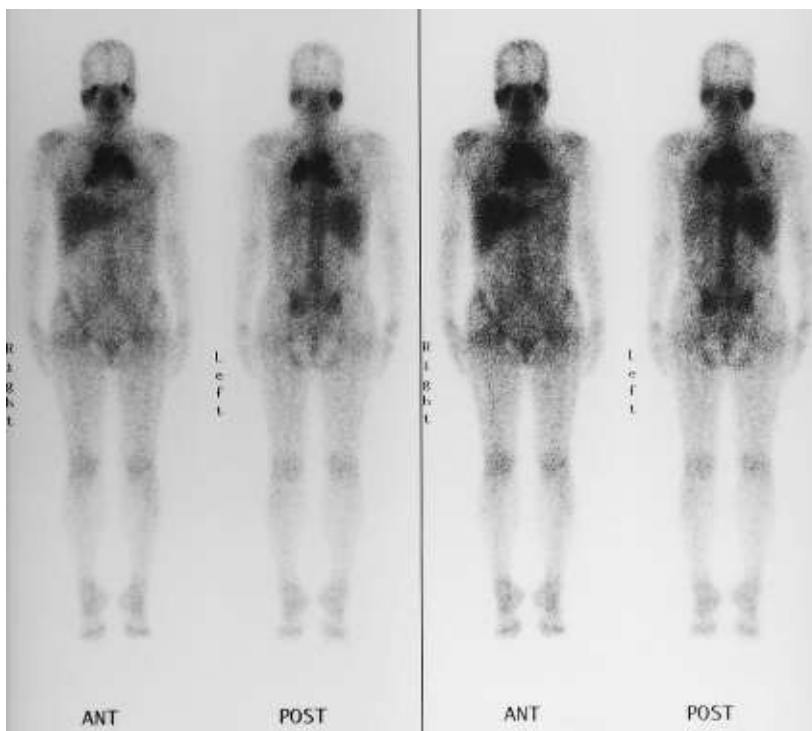


Fig. 4. Ga scintigraphy

Hot spots are noted in the parotid gland, bilateral hylus of lung and mediastinum

大は認められなかったが、右鎖骨上窩のリンパ節生検を施行した。これより非乾酪性の類上皮性肉芽腫を認め、サルコイドーシスと診断した (Fig. 5)。

診断後プレドニゾロンを 30 mg から開始し、投与 3 週間目には透析前 Ca 10.3 mg/dl と改善し、1,25(OH)₂D₃ は 85 pg/ml から 17.9 pg/ml、また、ACE は 31.4 IU/l から 15.6 IU/l へと低下した。胸部 X 線写真上も軽快を認めた

(Fig. 6)。その後プレドニゾロンを 25 mg へと減量した。なお、経過中、腹部 CT にて左副腎の腫大を認めたが、CT 値はマイナスを示す脂肪組織に富む所見で、ホルモン検査は正常域であったこと、プレドニゾロン投与後も CT 所見が不変であったことより、偶発性の副腎腺腫と判断した (Fig. 7)。

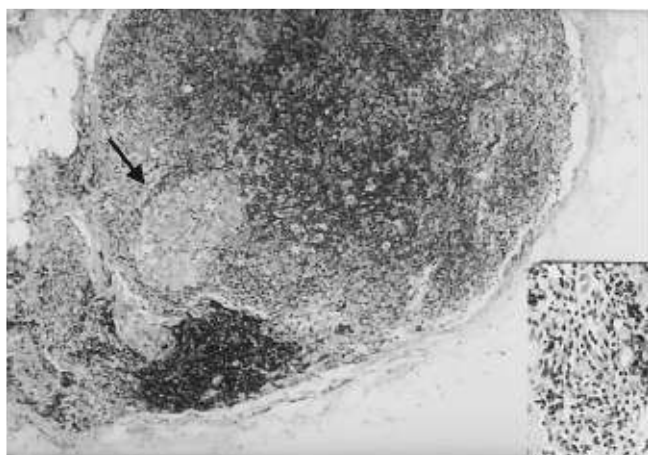


Fig. 5. Biopsy of supraclavicular fossa
Small granuloma consisting of epithelioid without caseous necrosis is noted in lymph node.

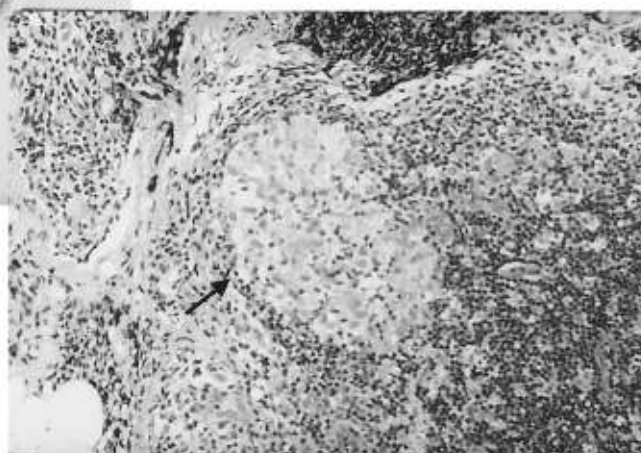


Fig. 6. Chest X-ray
Three weeks after treatment



Fig. 7. Abdomen CT
Adrenal adenoma is noted.

考 察

透析患者における高Ca血症の鑑別診断では腎機能正常者のそれとは異なり、鑑別すべき疾患が多く、通常の原因性副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、肉芽腫性疾患のほか、透析患者に特有なCa製剤およびビタミンD剤などの薬剤性のもの、二次性副甲状腺機能亢進症、AI骨症、無形成骨などがあげられる¹⁾。

本症例では甲状腺結節切除時、副甲状腺も亜全摘されており、それ以後 intact-PTH は 80~100 pg/ml と低下していること、中手骨および頭蓋骨に骨膜下吸収像が見られないことから、原因性および二次性副甲状腺機能亢進症は除外された。無形成骨の95%以上が intact-PTH 65 pg/ml 以下、およびインタクトオステオカルシン 20 ng/ml 以下

Table 2. Patients who developed sarcoidosis during maintenance dialysis (in literature)

Reporter	Serum Ca (mg/dl)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	I-PTH (pg/ml)	ACE (IU/l)	Lysozyme (μg/ml)
Takashi Naito ⁹⁾	10.1	33.0	41	48.9	—
Yusuke Tsukamoto	11.2	36.0	36	34.7	54.0
Aya Kitamura	13.2	40.6	19	27.2	53.7
Daisuke Takata ¹⁰⁾	11.5	—	—	1.2	83.0
This case	13.5	85.0	80	31.4	103.5
normal range		20~70	15~65	8.3~21.4	3.0~10.6

を示すといわれている。本症例の intact-PTH は正常上限の 1.2~1.5 倍あり、また、骨形成マーカーのオステオカルシンが 55 ng/ml と上昇していたことより、無形成骨は考えにくい。AI 骨症についてはデスフェラールテストは行っていないが、これまでに AI 製剤の使用歴がなく、透析液中の AI 値も管理されており、また、血清 AI 値も感度以下であり否定的である。無形成骨、AI 骨症ともに確定診断には骨生検が必要であるが、本症例では施行していない。また、PTHrP は上昇を認めず、上部消化管内視鏡検査および骨シンチでも異常所見のないことから悪性腫瘍は否定的であった。さらに甲状腺機能、副腎機能にも異常はなかった。

本症例では 1,25(OH)₂D₃ が上昇しており、鎖骨上窩リンパ節生検にて非乾酪性の類上皮性肉芽腫が得られたことから、サルコイドーシスと診断したが、肉芽腫性疾患で高 Ca 血症がみられるものとして、結核、真菌症、Wegener 肉芽腫、Hodgkin リンパ腫などがあげられる²⁾。

サルコイドーシスにおける高 Ca 血症の頻度は、文献により若干の相違はあるが、5~10%前後で比較的稀と報告されている³⁾。Barbour ら⁴⁾ はサルコイドーシスによる高 Ca 血症を呈する両腎摘出患者において、血中 1,25(OH)₂D₃ が高値であることを報告し、Adams ら⁵⁾ はサルコイドーシスの患者の肺胞マクロファージを用いた培養系で合成された 1,25(OH)₂D₃ の分離培養に成功した。これらのことから、サルコイドーシスにおける高 Ca 血症の成因はサルコイド肉芽組織における 1,25(OH)₂D₃ の産生過剰によると考えられている。また、血中 1,25(OH)₂D₃ と高 Ca 血症は ACE 活性と相関するとされる⁶⁾。

慢性腎不全、特に透析患者では血中 1,25(OH)₂D₃ は残存腎機能の低下により低値を示し、さらに、同レベルの血中 1,25(OH)₂D₃ で非透析患者に比して Ca 濃度が上昇しやすく、血中 1,25(OH)₂D₃ が 30 pg/ml を超えると 10.5 mg/dl 以上の高 Ca 血症をきたしやすいことから、透析患

者では健常人に比して、血中 1,25(OH)₂D₃ に sensitive であるという⁷⁾。腎不全患者では常用量の 1,25(OH)₂D₃ では 20 pg/ml にも達しないといわれ⁸⁾、透析患者の血中 1,25(OH)₂D₃ は低値(正常下限以下)が多い。われわれの検索した限りでは、サルコイドーシスが慢性腎不全の原因と考えられる症例より維持透析患者にサルコイドーシスが合併した症例のほうが少なかった。また、これまで透析患者にサルコイドーシスを合併した報告例は 8 例で、そのうち本邦での文献報告は 4 例(Table 2)であり、8 例中 7 例で高 Ca 血症が認められることから、透析患者で高 Ca 血症を呈し、血中 1,25(OH)₂D₃ が正常から高値を示す場合は肉芽腫性疾患を考えるべきであるといえよう。本症例でも血清 1,25(OH)₂D₃ は経過中 85~45 pg/ml と多少の変動はあるものの透析患者としては高値を示していた。

結 語

維持透析患者に高 Ca 血症を認めたサルコイドーシスの 1 例を報告した。透析患者の高 Ca 血症では、稀ではあるが肉芽腫性疾患、特にサルコイドーシスの可能性もあり、その際、1,25(OH)₂D₃ は透析患者で比較的高値を示すことが手がかりになると思われる。

文 献

1. Kalantar ZK, Neumayer HH, Wunsch PH, Luft FC. Hypercalcaemia and sarcoidosis in an anephric dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 : 829-31.
2. Lemann JL, Gray RW. Calcitriol, calcium and granulomatous disease. *N Engl J Med* 1984; 311 : 1115.
3. 布広龍也, 青井 渉, 門田淳一, 上田康夫, 高原 耕, 由良守司. 高 Ca 血症, 尿路結石, Nephrocalcinosis. 腎機能障害を呈したサルコイドーシスの一例. *日腎会誌* 1992; 8 : 959-64.
4. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AN, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sar-

- coidosis. Evidence of extrarenal generation of 1,25-hydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 440-3.
5. Adams JS, Singer FR, Gacad MA, Sharma OP, Hayes MA, Vouros P, Holick MF. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 60 : 960-5.
 6. Adams JS, Gacad MA, Anders A, Endre DB, Sharma OP. Biochemical indicators of disordered vitamin D and calcium homeostasis in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986 ; 3 : 1.
 7. 山本逸雄, 曾根照喜, 北村暢康, 青木 純, 阿曾沼和代, 森井典子, 土光茂治, 鳥塚莞爾, 岩本則幸, 近藤守寛, 平竹康祐, 山崎 悟, 福田豊史, 山本則之, 小野利彦, 日野恵. 透析例における血中 1,25-dihydroxyvitamin D-血中カルシウムとの相関について- 腎と骨代謝 1989 ; 2(4) : 523-9.
 8. 塚本雄介. 筋肉内腫瘍を伴った長期血液透析患者の高 Ca 血症. *Medicina* 2000 ; 37 : 922-5.
 9. Naito T, Nitta K, Kimata K, Honda K, Yoshida T, Koinuma M, Ikeda Y, Kato Y, Nihei H. Progressive tumoral calcinosis as the presenting feature of sarcoidosis in a patient on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2716-9.
 10. 高田大輔, 柏木哲也, 金子朋広, 王 恒維, 中村 正, 白田和弘, 神谷達司, 河邊満彦, 飯野靖彦, 片山 朗. Continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD)患者に腹膜サルコイドーシスが発症し透析効率の低下した1例. 日内会誌 2001 ; 7 : 1342-4.
 11. Barnard S, Marshall R, Parry RG, Johnston P. Sarcoid presenting with hypercalcaemia and erythema nodosum in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 175.
 12. Caravaca F, Cubero JJ, de Francisco AL, Arrobas M, Pizarro JL, Sanchez-Casado E. Hypercalcemia in a female patient with chronic kidney failure secondary to sarcoidosis : a metabolic study of the calcium metabolism and bone histology. *Med Clin* 1991 ; 96 : 659-61.
 13. Barre PE, Gascon-Barre M, Meakins JL, Goltzman D. Hydrochloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1987 ; 82 : 1259-62.