

# 関節リウマチの経過中にサルコイドーシスを発症した 1 例

柏本博臣 和泉雅章 白井謙一 宮川光二 板花玲子  
西影裕文 平岡敬介 中西 健 高光義博

A case of sarcoidosis overlapping with rheumatoid arthritis

Hiroomi KASUMOTO, Masaaki IZUMI, Kenichi SHIRAI,  
Koji MIYAGAWA, Reiko ITAHANA, Hirofumi NISHIKAGE,  
Keisuke HIRAOKA, Takeshi NAKANISHI, and Yoshihiro TAKAMITSU

Department of Nephrology and Dialysis, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

We report the case of a 54-year-old woman who presented on May 28, 2001 with sarcoidosis overlapping with rheumatoid arthritis. She had experienced morning stiffness 2 years previously and was diagnosed as having rheumatoid arthritis. She had been treated with bucillamine and loxoprofen for 3 months. In October 2000, she developed proteinuria. The patient discontinued treatment with bucillamine and loxoprofen. Proteinuria persisted, and the patient's renal function declined.

On admission, subcutaneous nodules were palpable in the patient's legs. The patient's serum creatinine and calcium levels were 2.49 mg/dl and 11.6 mg/dl, respectively. Intact-PTH was suppressed, and PTHrP was not elevated. Despite the presence of hypercalcemia, the patient's serum  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  was not suppressed. Serum ACE and lysozyme levels were elevated beyond the normal ranges. A renal biopsy was performed, and non-caseous epithelioid granuloma was found in the renal interstitium. Based on the histological findings, the patient was diagnosed as having sarcoidosis. Following treatment with prednisolone, the patient's serum calcium levels returned to normal and her renal function improved.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 381-386.

**Key words** : sarcoidosis, rheumatoid arthritis, hypercalcemia, interstitial nephritis

## はじめに

サルコイドーシスは全身諸臓器に非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を形成する疾患である。本症の原因は不明であるが、免疫学的機序が推測されており、膠原病との合併例の報告も見られる。今回われわれは、関節リウマチ(RA)の経過中にサルコイドーシスを発症し急激に腎機能低下をきたした 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者 : 54 歳, 女性

主 訴 : 手指のこわばり, 下腿浮腫

現病歴 : 平成 12 年 7 月, 朝のこわばり, 左右の PIP, MCP, 手関節, 左足関節の腫脹が出現した。朝のこわばりは 6 週間以上持続しており, 関節の腫脹が 3 カ所以上にわたり, 対称性であること, 手関節腫脹も認めたことより, アメリカリウマチ学会の診断基準に基づき RA と診断され, bucillamine(リマチル®) 300 mg/日, loxoprofen sodium(ロキソニン®) 120 mg/日の投与が開始された。

平成 12 年 10 月, 初めて蛋白尿が出現, 薬剤性腎障害が疑われ bucillamine, loxoprofen sodium は中止されたが蛋白尿は持続した。平成 12 年 8 月には血清 Cr 0.5 mg/dl, Ca 9.0 mg/dl であったが, 11 月には Cr 1.9 mg/dl, Ca 10.8 mg/

d/l, 平成 13 年 4 月には Cr 2.4 mg/dl, Ca 11.9 mg/dl と進行性の腎機能低下と高 Ca 血症もみられ, 同年 5 月 28 日当科入院となった。

**既往歴:** 51 歳より高血圧を指摘され amlodipine 5 mg/日を内服中

**家族歴:** 母親に高血圧あり。腎疾患, 膠原病の家族歴は認めない。

**入院時現症:** 身長 154 cm, 体重 43 kg。意識清明。血圧 150/90 mmHg, 脈拍 90/分・整。眼瞼浮腫認めず。眼瞼結膜軽度貧血様, 眼球結膜黄染なし。表在リンパ節, 甲状腺触知せず。呼吸音: 清, 心音: 純。腹部: 平坦・軟, 圧痛・腫瘤なし。血管雑音聴取せず。肝・脾・腎触知せず。軽度下腿浮腫あり。両大腿部外側皮下に約 1 cm の結節触知。朝のこわばりは持続していたが, 関節に変形を認めず, 関節の腫脹も消失していた。神経学的所見異常なし。

**入院時検査結果**(Table 1, Fig. 1): Table 1 に示すよう

に, 血液検査にて腎機能低下(BUN 38 mg/dl, Cr 2.49 mg/dl), 高 Ca 血症(Ca 11.6 mg/dl), 高 P 血症(5.0 mg/dl), 正球性正色素性貧血を認めた。検尿では蛋白(1+) (880 mg/日), 潜血(2+), 沈渣で多数の顆粒円柱を認め, クレアチニン・クリアランス(Ccr)は 15.2 ml/分と低下していた。また, 尿中  $\beta_2$  マイクログロブリン 47,158 ng/ml, NAG 18.3 U/l と尿細管障害を認めた。血清蛋白電気泳動にて  $\gamma$  グロブリン分画 28.4%と高値であったが M 蛋白は認めず, また, 尿蛋白電気泳動でも M 蛋白は認めなかった。動脈血ガス分析にて pH 7.351,  $\text{HCO}_3^-$  19.7 mEq/l,  $\text{PCO}_2$  36.4 mmHg と代謝性アシドーシスを認めた。血清学的検査では抗核抗体 160 倍であったが, 抗 DNA 抗体陰性で血清補体価も正常であった。P-ANCA, C-ANCA も陰性であった。リウマトイド因子(RF)94.9 IU/ml, IgG 2,463 mg/dl と高値であり, クリオグロブリンが陽性であった。心電図には異常を認めなかった。また, 入院時胸部 X 線(Fig. 1)

**Table 1. Laboratory data on admission**

| Blood chemistry |            | Serum immunoelectrophoresis |   | Urine immunoelectrophoresis |                |
|-----------------|------------|-----------------------------|---|-----------------------------|----------------|
| BUN             | 38 mg/dl   | M protein                   | (-)                                     | M protein                   | (-)            |
| UA              | 5.2mg/dl   | CBC                         |   |                             |                |
| Cr              | 2.49mg/dl  | WBC                         | 6,100/ $\mu$ l                          | Arterial blood gas analysis |                |
| Na              | 136 mmol/l | RBC                         | 334 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | pH                          | 7.351          |
| K               | 3.7 mmol/l | Hb                          | 9.8 g/dl                                | $\text{PCO}_2$              | 36.4 mmHg      |
| Cl              | 108 mmol/l | Ht                          | 29.8 %                                  | $\text{PO}_2$               | 95.2 mmHg      |
| Ca              | 11.6 mg/dl | Plt                         | 33.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | $\text{HCO}_3^-$            | 19.7 mEq/l     |
| P               | 5.0 mg/dl  | Ret                         | 1.0 %                                   | Serological examination     |                |
| Mg              | 2.2 mg/dl  |                             |   | RPR                         | (-)            |
| TP              | 8.0g/dl    | Urinalysis                  |   | TPHA                        | (-)            |
| Alb             | 4.1 g/dl   | specific gravity            | 1.015                                   | HBs Ag                      | (-)            |
| CRP             | <0.3 mg/dl | pH                          | 5.0                                     | HCV Ab                      | (-)            |
| T-Bil           | 0.3 mg/dl  | glucose                     | (-)                                     | immune complex(C1q-ELISA)   |                |
| D-Bil           | 0.1 mg/dl  | protein                     | (1+)                                    |                             | 2.9 $\mu$ g/ml |
| AST             | 23 U/l     | Occult blood                | (2+)                                    | ANA                         | $\times$ 160   |
| ALT             | 20 U/l     | RBC                         | 1~4/HPF                                 | Anti DNA Ab                 | < $\times$ 80  |
| LDH             | 208 U/l    | WBC                         | 1~4/HPF                                 | CH 50                       | 37.8 U/ml      |
| ALP             | 128 U/l    | epithelium                  | 10~19/HPF                               | C 3                         | 86 mg/dl       |
| $\gamma$ GTP    | 20 U/l     | hyaline cast                | 10~19/LPF                               | C 4                         | 26 mg/dl       |
| CHE             | 119 U/l    | granular cast               | > 100/WF                                | P-ANCA                      | < 10 EU        |
| T-Cho           | 172 mg/dl  |                             |   | C-ANCA                      | < 10 EU        |
| TG              | 192 mg/dl  | Urine chemistry             |   | RF                          | 94.9 IU/ml     |
| HDL-C           | 23 mg/dl   | glucose                     | 0 mg/day                                | IgG                         | 2,463 mg/l     |
| Alb             | 56.1 %     | protein                     | 880 mg/day                              | IgA                         | 350 mg/dl      |
| $\alpha_1$      | 2.6 %      | Cr                          | 27.5 mg/dl                              | IgM                         | 73 mg/dl       |
| $\alpha_2$      | 6.4 %      | Ca                          | 23.5 mg/dl                              | cryoglobulin                | (+)            |
| $\beta$         | 6.5 %      | Ccr                         | 15.2 ml/min                             |                             |                |
| $\gamma$        | 28.4 %     | $\beta_2$ MG                | 47,158 ng/ml                            |                             |                |
|                 |            | NAG                         | 18.3 U/l                                |                             |                |
|                 |            | Ca/Cr                       | 0.85                                    |                             |                |



Fig. 1. Chest X-ray on admission

Table 2. Laboratory data before treatment

|  |      |                        |
|--|------|------------------------|
| Serological examination                | TSH  | 3.85 $\mu$ U/ml        |
| intact-PTH 3.3 pg/ml<br>(8.5~54.3)     | FT 3 | 2.3 pg/ml<br>(2.3~3.7) |
| PTHrP 0.3 pmol/l<br>(<0.6)             | FT 4 | 1.0 ng/dl<br>(1.0~1.8) |
| Calcitonin 50 pg/ml<br>(<100)          | SCC  | 0.9 ng/ml<br>(<2.0)    |
| ACTH 33.3 pg/ml<br>(4.4~48.0)          | NSE  | 5.6 ng/ml<br>(<10.0)   |
| Cortisol 12.8 $\mu$ g/dl<br>(5.5~16.6) | CEA  | 1.2 ng/ml<br>(<3.0)    |
| Renin 0.35 ng/ml/hr<br>(0.7~2.8)       | GH   | 1.56 ng/ml<br>(<5.0)   |
| Aldosterone 236 pg/ml<br>(40~100)      |      |                        |

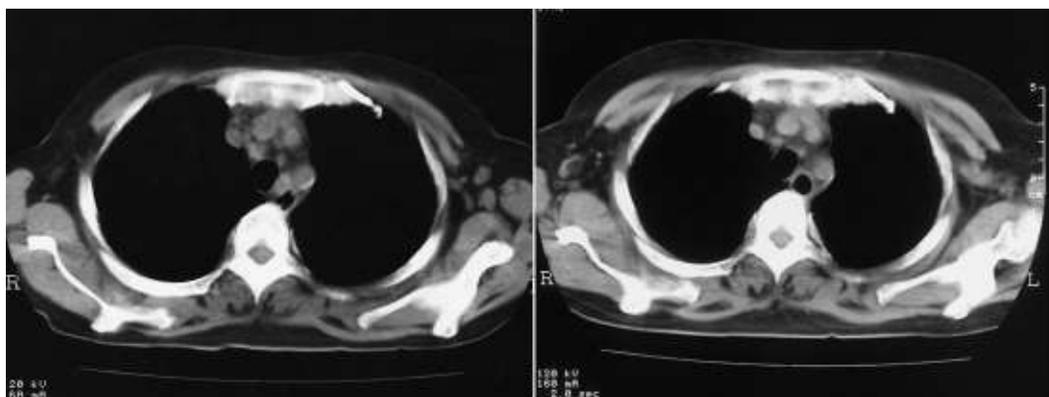


Fig. 2. Chest CT before treatment (a) and 1 month after treatment (b)

にて肺野異常陰影，胸水，肺門部リンパ節腫大は認めなかった。

入院後の検査結果と高 Ca 血症の原因精査のため，全身骨 X 線，骨シンチ，腹部エコー，胸腹部 CT および Table 2 に示す検査を追加した。原発性副甲状腺機能亢進症は intact-PTH 低値より否定的であった。Ca 製剤，ビタミン D・A 製剤，サイアザイド系利尿薬，アルカリ化剤などの服用はなく，大量のミルク摂取もないため，薬剤性高 Ca 血症やミルク・アルカリ症候群も否定された。多発性骨髄腫は血液・尿中ともに M 蛋白を認めず，骨病変もないため否定的と考えた。その他の悪性腫瘍も検索を行ったが，骨転移を示唆する骨融解像や骨シンチの異常集積は認めず，PTHrP は低値であり，胸部 CT (Fig. 2a) にて肺野に腫瘍陰影は見られず，また，腹部エコー，上部消化管造影にて明らかな腫瘍は認めなかった。なお，エコー上，腎の石灰化や腎結石も認めなかった。家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症は尿中 Ca/Cr 比 (=0.85) 高値のため否定的であり，副

腎不全，甲状腺機能亢進症，末端肥大症も ACTH，アルドステロン，コルチゾール，TSH，FT3，FT4，GH 値より否定的であった。しかし，胸部 CT (Fig. 2a) にて気管前・腋窩リンパ節腫大を認めたことより，悪性リンパ腫，サルコイドーシスは否定できなかった。

そこで Table 3 に示す検査を追加した。ACE 39.9 IU/l，リゾチーム 73.0  $\mu$ g/ml と高値であり， $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  値も 33 pg/ml と高 Ca 血症にもかかわらず抑制されていなかった。また，可溶性 IL-2 レセプター 6,970 U/ml，KL-6 652 U/ml と高値であった。CD4/CD8 比 2.8 と正常上限程度であり，ツベルクリン反応は陰性であった。また，眼科的所見として角膜後面に豚脂様沈着物を認め，前部ブドウ膜炎と考えた。なお，RA の治療開始後約 3 カ月で蛋白尿が出現したため，抗リウマチ薬による薬剤性腎障害も考え，リンパ球幼若化試験を施行したが，bucillamine は陰性，loxoprofen sodium は疑陽性であった。ガリウム ( $^{67}\text{Ga}$ ) シンチグラフィ (Fig. 3a, b) では，両側肺門部，肺

Table 3 Laboratory data before treatment

|   |                               |                                  |                              |
|---|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| ACE   | 39.9 IU/l<br>(7.7~29.4)       | CD 4/CD 8                        | 48.0/16.8(=2.8)<br>(0.6~2.9) |
| Lysozyme                                      | 73.0 $\mu$ g/ml<br>(4.2~11.5) | Tuberculin reaction              | (negative)                   |
| 1 $\alpha$ 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 33 pg/ml<br>(20~60)           | Drug lymphocyte stimulating test |                              |
| IL-2 receptor                                 | 6,970 U/ml<br>(135~483)       | bucillamine                      | 132 %<br>(negative)          |
| KL-6  | 652 U/ml<br>(<500)            | loxoprofen sodium                | 180 %<br>(weakly positive)   |

野, 両腎, 両下肢に集積を認め, 両大腿部の集積は入院時に触知した皮下結節の部位と一致していた。

腎生検組織(Fig. 4 a, b, c) : 急激な腎機能低下の原因検索のため, 6月13日にエコー下腎生検を施行した。間質に巨細胞を伴う非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を多数認め, von Kossa 染色にて巨細胞内の空胞様部分に Ca 沈着を認めた。糸球体はごく軽度のメサンギウム増殖を認める程度であり, 蛍光抗体法で免疫グロブリン, 補体の沈着は認めなかった。

腎生検所見, 高 Ca 血症の存在, 1 $\alpha$ 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> の抑制欠如, ACE, リゾチーム高値, ツベルクリン反応陰性,

<sup>67</sup>Ga シンチグラフィの所見などから, 本症例をサルコイドーシスと診断した。

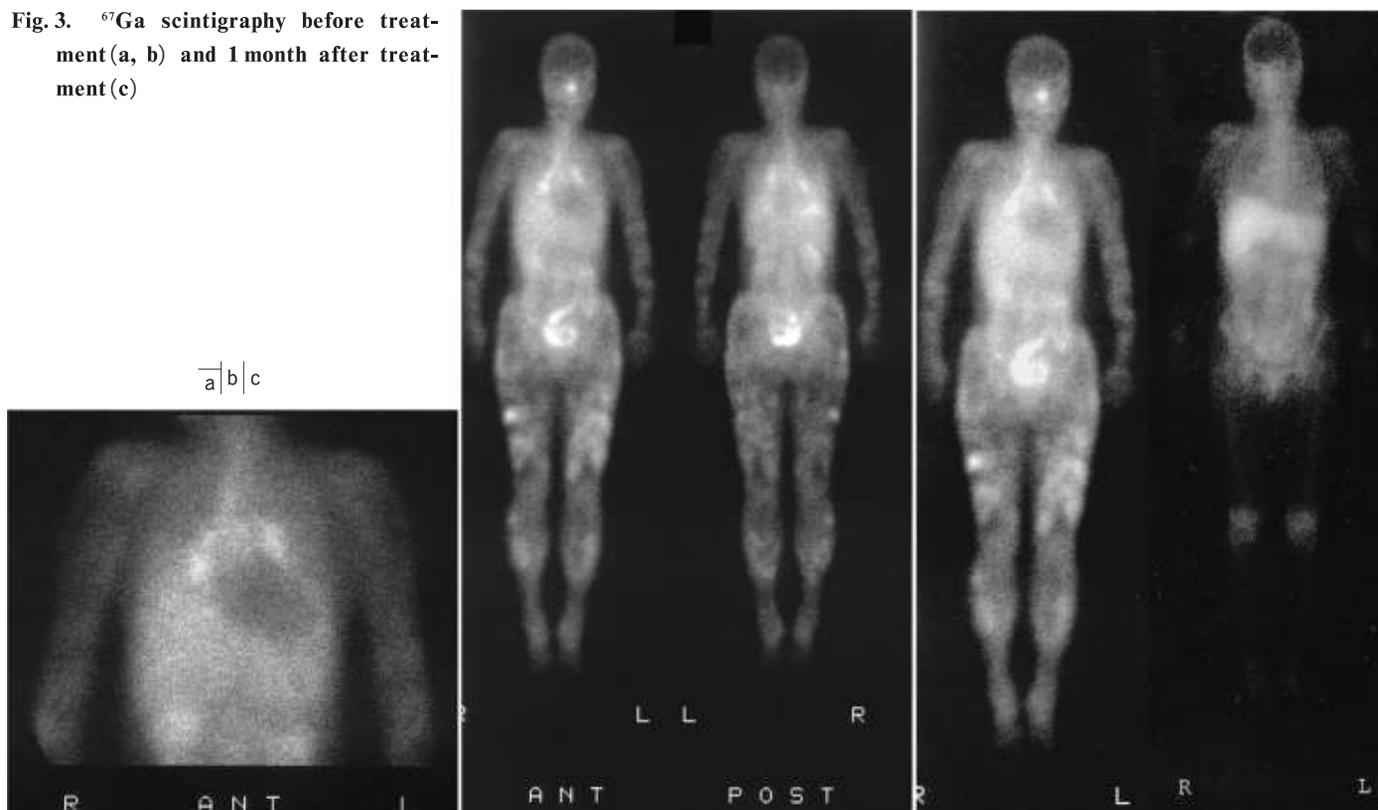
なお, 大腿部の皮下結節, 腋窩リンパ節については患者の同意を得られず, 生検を施行できなかった。

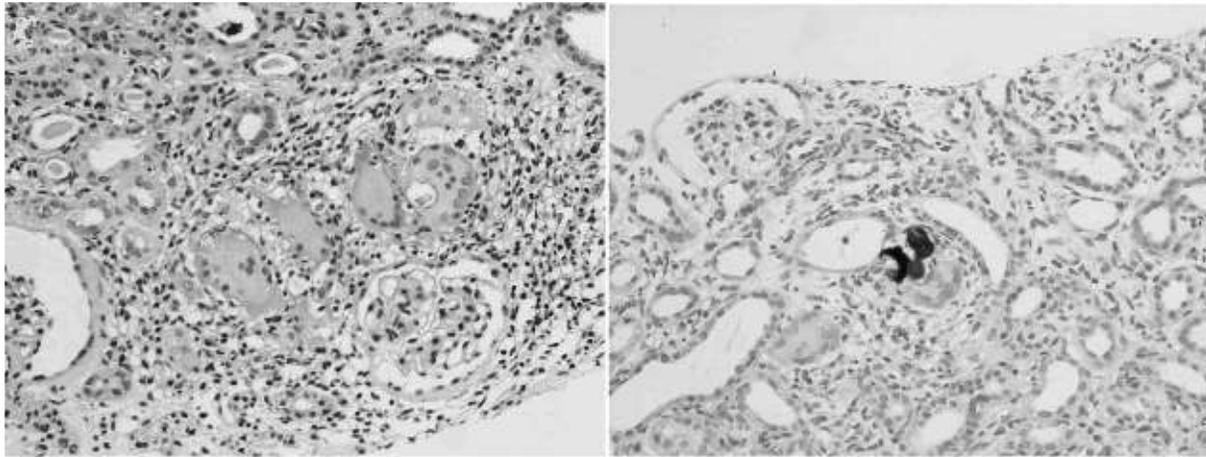
臨床経過(Fig. 5) : サルコイドーシスと診断後, 7月2日よりプレドニゾン 30 mg/日投与を開始したところ, Cr, Ca ともに順調に低下した。また, 自覚症状としてはプレドニゾン開始後速やかに手指のこわばりが消失し, 他覚症状としては大腿部の皮下結節を触知しなくなった。8月2日軽快退院となったが, 退院時 Cr 1.40 mg/dl, Ca 9.2 mg/dl であった。

プレドニゾン 30 mg/日投与開始後1カ月の主な検査値を Table 4 に示す。プレドニゾン投与によって, ACE, リゾチーム, 1 $\alpha$ 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,  $\gamma$ グロブリン, 可溶性 IL-2 レセプター, KL-6, CD4/CD8 比はいずれも低下し, サルコイドーシスの活動性が低下したと考えた。

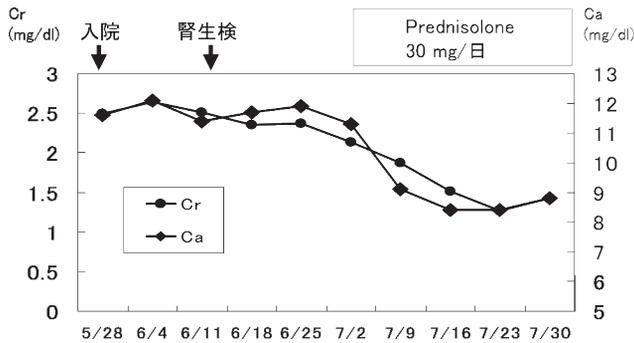
プレドニゾン投与開始後1カ月の胸部単純 CT(Fig. 2b)では, 気管前・左腋窩のリンパ節腫大は残存するものの, 明らかに縮小傾向を認めた。プレドニゾン投与開始後1カ月の<sup>67</sup>Ga シンチグラフィ(Fig. 3c)では, 肺門部, 肺野, 両腎への集積は有意に減少し, 両側下肢への異常集積は消失した。

Fig. 3. <sup>67</sup>Ga scintigraphy before treatment(a, b) and 1 month after treatment(c)





**Fig. 4. Renal biopsy**  
 a. HE stain  
 b. von Kossa stain  
 c. PAS stain



**Fig. 5. Clinical course**

**Table 4. Laboratory data 1 month after treatment**

|                                       |                 |
|---------------------------------------|-----------------|
| ACE                                   | 9.5IU/l         |
| Lysozyme                              | 10.6 μg/m/      |
| 1α 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> | 6 pg/m/         |
| γ-globulin                            | 19.9 %          |
| IL-2 receptor                         | 472 U/m/        |
| KL-6                                  | 367 U/m/        |
| CD 4/CD 8                             | 42.3/18.6(=2.2) |

## 考 察

本症例は、RAの経過中に高Ca血症と急激な腎機能低下をきたした1例である。高Ca血症の鑑別診断については、副甲状腺腺腫、薬剤性高Ca血症、内分泌疾患、多発性骨髄腫、悪性腫瘍骨転移などが否定され、ACE、リゾチーム高値、ツベルクリン反応陰性、<sup>67</sup>Gaシンチグラフィの所見、気管前・腋窩リンパ節腫大、腎臓に非乾酪性

類上皮細胞性肉芽腫を認めたことよりサルコイドーシスと診断した。気管前・腋窩リンパ節腫大、可溶性IL-2レセプター高値などは悪性リンパ腫にも合致する所見である。本症例では患者の同意が得られず腋窩リンパ節の組織学的診断を施行できなかったが、可溶性IL-2レセプターは活動性の高いサルコイドーシスでも上昇し、ステロイド単独治療で有意にリンパ節縮小を認めたことから、サルコイドーシスのリンパ節病変とみなすべきであると考えた。しかし、悪性リンパ腫の可能性を完全に否定できておらず、今後リンパ節の大きさを厳重に観察していく必要があると考えられる。クリオグロブリンに関してはサルコイドーシスの20%の症例で見られるという報告もあり<sup>1)</sup>、サルコイドーシスに伴う免疫異常の結果とも考えられるが、まだ両者の因果関係については明らかにされていない。本症例の腎生検組織は典型的なサルコイドーシスの肉芽腫性間質性腎炎であり、クリオグロブリンによる腎障害とは考え難い像であったため、本症例の腎障害についてはクリオグロブリンの病因論的関与は乏しいと考えた。HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19.7 mEq/lと腎機能に比して代謝性アシドーシスが強い傾向を認め

たが、これはサルコイドーシスにおける間質性腎炎の尿細管障害のためであると考えられた。

本症例は手指のこわばりが先行し、近医にて RA と診断されている。サルコイドーシスは関節炎様症状で発症することもあり、特に急性関節炎、結節性紅斑などで発症する型は Löfgren 症候群と呼ばれる。このため、本症例の関節症状が RA によるものかサルコイドーシスの関節炎様症状なのか鑑別診断上重要となる。本症例の場合、結節性紅斑は見られず、現病歴の項で述べたように、アメリカリウマチ学会による RA の診断基準を満たしており、血清学的検査においてもリウマトイド因子が高値であった。以上より、滑膜生検による病理学的検査は施行できていないが、RA の経過中にサルコイドーシスを発症した症例と考えた。文献的にはサルコイドーシスの 3.4% に RA が合併すると報告されており、サルコイドーシスに合併する膠原病のなかでは最も高頻度である<sup>2,3)</sup>。両疾患の合併の機序については、細胞性免疫の異常、免疫複合体の関与、HLA との関連などが示唆されているが、まだ明らかにはされていない<sup>4-7)</sup>。

本邦のサルコイドーシス症例において、高 Ca 血症を伴う頻度は 5.1~14.3% と報告されている<sup>8-10)</sup>。サルコイドーシスにおける高 Ca 血症は活性化された macrophage における  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の dysregulated production が原因と考えられている。本症例でも高 Ca 血症が存在するにもかかわらず、血中の  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が抑制されておらず、糸球体濾過量が低下した状態で腸管からの Ca 吸収が持続したことが高 Ca 血症の原因となったと考えられた。

文献的には、本邦のサルコイドーシス症例において肉芽腫性間質性腎炎を伴う頻度は 15~40% と報告されている。本症例においても腎生検にて典型的な非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を認め、この肉芽腫性間質性腎炎と高 Ca 血症の両者によって急激な腎機能低下が引き起こされたと考えた<sup>11,12)</sup>。なお、本症例においては loxoprofen sodium のリンパ球幼若化試験が疑陽性であり、腎臓間質への細胞浸潤には、loxoprofen sodium による間質性腎炎がオーバーラップしていた可能性も考えられた。

サルコイドーシスの 80~90% は自然寛解すると報告されており<sup>13)</sup>、ステロイド投与せず経過観察する場合もあるが、本症例では高 Ca 血症および間質性腎炎による進行性の腎機能低下を認めたためステロイドの適応と考えた。ステロイド開始後、血清 Ca 低下、腎機能、代謝性アシドーシスの改善を認めたが、RA 発症前の腎機能までは回復しておらず、今後慎重な経過観察が必要である。

本症例のように高 Ca 血症を伴う腎障害患者においては、サルコイドーシスをも考慮に入れて検索する必要があると考えられた。

## 結 語

RA の経過中に高 Ca 血症と間質性腎炎による腎機能低下をきたした症例を経験した。ステロイド投与により高 Ca 血症と腎機能の改善を認めた。

## 文 献

1. Chapman JS, Clark J. Cold-precipitable proteins in sarcoidosis sera. In: Levisky L, Macholda F. The 5th International Conference on Sarcoidosis. Praha, Universita Karlova 1971: 198-202.
2. 後藤里江, 桂 秀樹, 山田浩一, 茂木 孝, 荒木健彦, 上原隆志, 木田厚瑞, 江崎行芳. 慢性関節リウマチの経過中に発症した高齢者サルコイドーシスの1剖検例. THE LUNG perspectives 2000; 8: 418-24.
3. 平賀洋明. 第8回全国サルコイドーシス実態調査成績. 平成5年度厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班報告書 1994.
4. 森本 聡, 加藤周司, 井上啓司, 立川弘孝, 井田和徳. 慢性関節リウマチの治療中にサルコイドーシスを合併した1症例. リウマチ科 1995; 13: 501-6.
5. Wiesenhuber GW, Sharma OP. Is sarcoidosis an autoimmune disease?: report of four cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1979; 9: 124-44.
6. 新井 正, 伊東祐二, 成宮茂利, 早川和良, 高屋忠文, 戸島 敏, 渋谷智顕, 吉見直己, 柴山麿樹, 安田 洋. サルコイドーシスと慢性関節リウマチが合併した1症例. 日臨内科医会誌 1995; 10: 70-3.
7. 近澤宏明, 西谷皓次, 高松和永, 吉本幸生, 田村奈緒子, 西村静恵, 橋本浩三. 慢性関節リウマチとサルコイドーシスを合併したと考えられる1症例. 臨床と研究 1995; 72: 115-7.
8. Goldstein RA, Israel HL, Becker KL, Moore CF. The infrequency of hypercalcemia in sarcoidosis. Am J Med 1971; 51: 21-30.
9. Adams JS. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18: 765-70.
10. 三上理一郎, 龍神良忠. サルコイドーシスにおける Ca 代謝異常. 日本臨牀 1982; 40: 142-7.
11. Muther RS, McCarron DA, Bennett WM. Renal manifestation of sarcoidosis. Arch Intern Med 1981; 141: 643-5.
12. 館野純生, 小林 豊. サルコイドーシスにおける腎病変. 日本臨牀 1994; 52: 1582-9.
13. HARRISONS PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 15 TH EDITION, 1969-74.