

1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比が診断および経過観察に有用であった慢性腎臓病患者の結核性腹膜炎の 1 例

岡 英明 三井島 渚 吉富亮太 溝渕剛士
上村太朗 菅原宏治 原田篤実

Ratio of serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone for the diagnosis and treatment of tuberculous peritonitis in a chronic kidney disease patient : a case report

Hideaki OKA, Nagisa MIISHIMA, Ryota YOSHITOMI, Takeshi MIZOBUCHI, Taro KAMIMURA, Koji SUGAWARA, and Atsumi HARADA

Kidney Center, Matsuyama Red Cross Hospital, Ehime, Japan

要 旨

症例は 80 歳、男性。12 歳時に結核の既往あり。50 歳頃より腎機能障害のため他院で加療を受けていた。2008 年 5 月に慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の急性増悪のため当科を受診した際に、血清クレアチニン(Cr)値 6.37 mg/dL、補正カルシウム(Ca)値 13.7 mg/dL と高値であり入院となった。副甲状腺ホルモン(i-PTH)や副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTH-rP)は低値で、1,25 水酸化ビタミン D₃(1,25(OH)₂D₃)が高値であったため、腎外産生が疑われた。また腹水貯留を認め、試験穿刺でリンパ球優位の滲出性腹水であった。腹水アデノシンデアミナーゼ(ADA)高値、QuantiFERON-TB2G[®]陽性などから結核性腹膜炎が疑われた。抗結核薬治療により腹水は速やかに消失し、高カルシウム血症も改善した。高値であった 1,25(OH)₂D₃は低値となり、逆に i-PTH は高値となり、二次性副甲状腺機能亢進症に対して活性型ビタミン D 製剤を投与した。

CKD 患者では結核診断に難渋することが多い。通常、CKD 患者ではビタミン D の活性化障害のため 1,25(OH)₂D₃は低値を示すが、本症例は結核による 1,25(OH)₂D₃の腎外産生のため高値となり、そのため i-PTH が過度に抑制されていた。結核治療により 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比が低下していく過程を確認でき、その比が結核の診断および治療経過観察に有用であった。

An 80-year-old man was admitted to our hospital because of exacerbation of preexisting chronic kidney disease (CKD). On admission, he showed elevated levels of serum creatinine (6.37 mg/dL) and corrected calcium (13.7 mg/dL). Although the serum levels of intact parathyroid hormone (i-PTH) and parathyroid hormone-related peptide (PTH-rP) were low, the serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) levels were high. Computed tomography (CT) revealed ascites, and the ascitic fluid was exudative and serous with predominance of lymphocytes. The levels of adenosine deaminase (ADA) in the ascitic fluid were also elevated, and the results of QuantiFERON-TB2G[®] (QFT-2G) assay were positive, indicating tuberculous peritonitis.

Ascites resolved rapidly after initiation of the antituberculosis therapy. The elevated levels of serum calcium and 1,25(OH)₂D₃ returned to below-normal levels ; however, serum i-PTH levels increased from 8.9 pg/mL to 432 pg/mL.

Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis is often difficult in CKD patients. CKD patients show abnormal vitamin D activation, so these patients usually have low levels of serum 1,25(OH)₂D₃. On the other hand, in our patient, 1,25(OH)₂D₃ was extrarenally produced from tuberculous granuloma and therefore, he showed high

levels of serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and correspondingly, low levels of serum i-PTH. We observed that the ratio of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: i-PTH decreased due to antituberculosis therapy. This ratio facilitated the diagnosis and evaluation of treatment for this condition.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 584-589.

Key words : tuberculous peritonitis, chronic kidney disease, hypercalcemia, parathyroid hormone, vitamin D

はじめに

透析患者に代表される慢性腎臓病 (CKD) 患者では細胞性免疫能の低下により結核感染のリスクが高い^{1~4)}。さらに、その特徴として肺外結核の割合が高く^{5,6)}、その診断はしばしば困難を極める。

また、CKD 患者では腎臓におけるビタミン D の活性化障害のため $1,25$ 水酸化ビタミン D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) が低下し、副甲状腺ホルモン (i-PTH) の分泌が亢進している。一方、結核を含めた肉芽腫性疾患では $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が腎外性に産生されることが知られている⁷⁾。したがって、CKD 患者の結核では腎外性に産生された $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ により i-PTH 分

泌が抑制され、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /i-PTH 比が高値を示すことが予想される⁸⁾。

今回われわれは、CKD 患者の結核性腹膜炎の 1 例を経験し、その診断と治療経過観察に $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /i-PTH 比が有用であったため報告する。

症 例

患 者 : 80 歳, 男性

主 訴 : 体重減少, 全身倦怠感, 腰痛, 夜間多尿

現病歴 : 50 歳頃より腎機能障害を指摘され, 他院で加療を受けていた。2005 年 2 月には血清クレアチニン (Cr) 値

Table. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Endocrinology	
Protein	(1+)	TP	7.39 g/dL	i-PTH	8.9 pg/mL
Glucose	(1+)	Alb	3.42 g/dL	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	62 pg/mL
Occult blood	(1+)	T-Bil	0.3 mg/dL	TSH	$3.65 \mu\text{g/mL}$
Sediments		AST	16 IU/L	F-T4	1.13 ng/dL
RBC	1~5/HPF	ALT	8 IU/L	ACE	17.7 U/L
WBC	5~9/HPF	LDH	104 IU/L	PTH-rP	<1.11 pmol/L
Cast	(-)	ALP	135 IU/L		
Urinary chemistry		γ -GTP	9 U/L	Tumor marker	
UP/UCr	0.71 g/g · Cr	BUN	72.0 mg/dL	T-PSA	1.35 ng/mL
BJP	(+)	Cr	6.37 mg/dL	CEA	2.8 ng/mL
		UA	8.0 mg/dL	CA19-9	16.42 U/mL
Peripheral blood		Na	141 mEq/L	Ascites	
WBC	7,300/ μL	K	4.3 mEq/L	SG	1.033
Neut	59.0 %	Cl	103 mEq/L	Ribalta	(-)
Lymph	31.0 %	Ca	13.1 mg/dL	WBC	1,472/mL
Mono	7.0 %	P	5.2 mg/dL	Lymph	90 %
Eosin	3.0 %	T-Chol	143 mg/L	Neut	5 %
Baso	0 %	TG	125 mg/dL	TP	4.7 g/dL
RBC	$253 \times 10^4/\mu\text{L}$	BS	173 mg/dL	LDH	113 U/L
Hb	8.4 g/dL	HbA _{1c}	5.0 %	Glu	173 mg/dL
Ht	26.6 %			ADA	55.8 U/L
Plt	$24.5 \times 10^4/\mu\text{L}$	Serological test			
ESR	80 mm/hr	CRP	1.14 mg/dL		
		IgG	2,038.7 mg/dL		
		IgA	637.3 mg/dL		
		IgM	61.0 mg/dL		
		sIL-2R	3,274 U/mL		

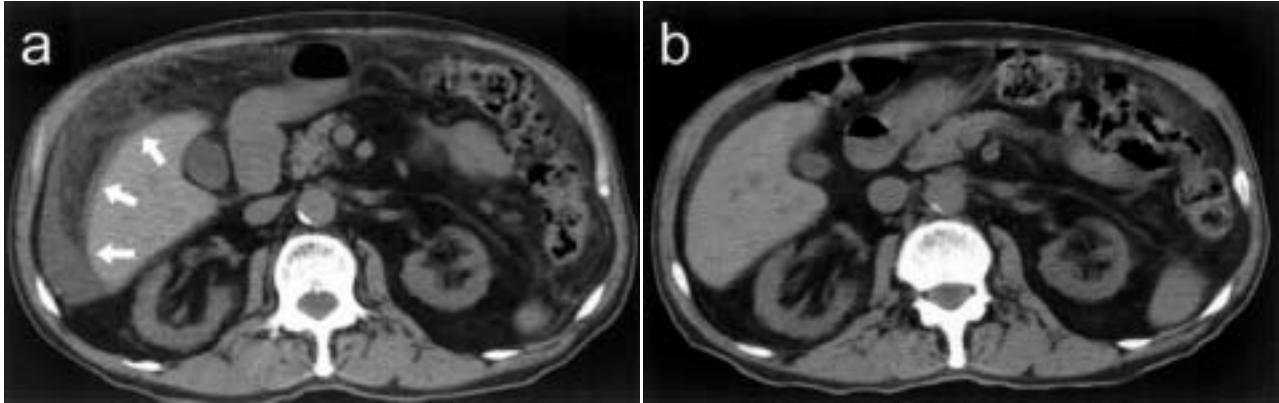


Fig. 1. Abdominal computed tomography

a : On admission. Bilateral kidney shows a thinning cortex. The arrows indicate ascites.

b : Two months after administration of antituberculosis drugs. Ascites are diminished.

2.31 mg/dL, 尿蛋白(3+), 尿潜血(1+)で, 2007年11月にはCr 3.14 mg/dL, 尿蛋白(2+), 尿潜血(1+)であった。2008年3月頃より全身倦怠感を自覚し, 食事量に変化はないものの入院前の半年間で約5kgの体重減少を認めていた。また, 同時期より腰痛を認め湿布で対処していた。4月頃からは夜間の多尿と不眠も自覚するようになり, 5月中旬に近医を定期受診した際にCr 5.8 mg/dLと腎機能障害の増悪を認め, 5月21日当科を紹介受診, 補正カルシウム(Ca)値13.7 mg/dLと高カルシウム血症を認めたため, 精査加療目的で同日入院となった。

既往歴 : 12歳時に肺結核, 60歳時に高血圧・痛風

家族歴 : 特記事項なし

入院時内服薬 : 塩酸ベタキソール, カンデサルタン, アロプリノール, シンバスタチン, 硝酸イソソルビド, 炭酸水素ナトリウム, ポリスチレンスルホン酸カルシウム, ラフチジン, ラクトミン

入院時現症 : 身長162.3 cm, 体重53.8 kg, 意識清明, 体温36.5°C, 血圧120/70 mmHg, 脈拍60回/分・整, 眼瞼結膜軽度貧血, 眼球結膜黄染なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 心音・呼吸音に異常なし, 腹部平坦・軟, 腫瘤触知なし, 圧痛なし, 腸音正常, 背部叩打痛なし, 腰痛あり, 下腿浮腫なし

入院時検査所見 (Table) : 血液生化学検査ではBUN 72.0 mg/dL, Cr 6.37 mg/dLの腎機能障害とアルブミン補正で13.7 mg/dLの高カルシウム血症を認めた。血清総蛋白(TP) 7.39/dLで血清の免疫グロブリンはIgG 2,038.7 mg/dL, IgA 637.3 mg/dL, IgM 61.0 mg/dLであり, IgGとIgAのポリクローナルな増加を認めた。血沈80 mm/hr, CRP 1.14 mg/dLと炎症所見を認めた。i-PTHは8.9 pg/mLと低値で,

1,25(OH)₂D₃は62 pg/mLと高値であった。副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTH-rP)は<1.11 pmol/Lであった。尿検査では尿蛋白/Cr比(UP/UCr)0.71 g/g・Crの尿蛋白と軽度の尿潜血を認め, 煮沸法でBence-Jones蛋白(BJP)陽性であった。血清および尿の免疫電気泳動ではM蛋白を指摘できず, 骨髄穿刺でも形質細胞が3.8%と正常範囲内であった。CTで左上肺野の陳旧性肺結核の所見と, 腹水貯留(Fig. 1a)を認めた。腹水穿刺液検査ではリバルタ反応は陰性であったが, 有核細胞数は1,472個/mLと多く, そのうちリンパ球90%とリンパ球優位の滲出性腹水で, アデノシンデアミナーゼ(ADA)55.8 U/Lと高値であった。

入院後経過 : CKDの原疾患としては, 軽度ではあるが尿蛋白, 尿潜血が持続陽性で, 高血圧を指摘される以前から腎機能障害を指摘されており, 慢性糸球体腎炎が疑われたが, 腎生検は施行されていない。加えて, 夜間多尿の病歴から, 高カルシウム血症によるCKDの急性増悪と診断した。5月21日(第1病日)より生理食塩水の点滴負荷とエルカトニン皮下注射, 保険適用外ではあるがゾレドロン酸点滴投与を行い, Ca値は速やかに正常化し, 6月6日(第17病日)にはCr値も4.60 mg/dLまで改善した。

高カルシウム血症の原因としては, 腰痛やBJP陽性, 免疫グロブリン高値などから多発性骨髄腫を疑った。しかし免疫電気泳動でM蛋白は検出されず, 骨髄穿刺の結果からも多発性骨髄腫は否定的であり, BJPは偽陽性と考えられた。一方でCT上腹水貯留を認め, 腹水穿刺液検査でリンパ球優位の滲出性腹水であった。結核菌の塗抹, PCRはいずれも陰性で, 8週間の抗酸菌培養でも陰性であったが, 腹水ADAが高値であり, またQuantiferON-TB2G®(QFT-2G)が陽性であったことから結核性腹膜炎が疑われ

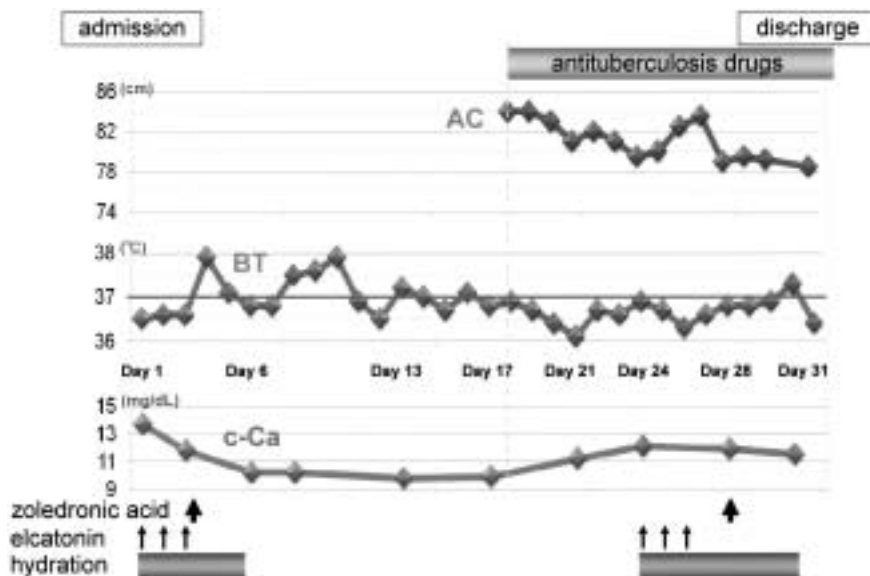


Fig. 2. Clinical course of acute hospitalization

Abdominal circumference, body temperature and corrected serum Ca are shown.

AC : abdominal circumference, BT : body temperature, c-Ca : corrected serum calcium

た。なお、腎不全にもかかわらず i -PTH は抑制され、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が上昇しており、結核を含めた肉芽腫性疾患を示唆する所見であった。確定診断を得るために腹腔鏡下腹膜生検を検討したが患者の同意が得られず、診断的治療として 6 月 7 日 (第 18 病日) よりリファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) の 4 剤併用抗結核薬治療を開始した。

入院後より 37°C 台の発熱を認めていたが治療開始後速やかに解熱、また腹囲も縮小していき (Fig. 2)、治療開始後約 2 カ月 (第 71 病日) の CT では腹水は消失していた (Fig. 1b)。Ca 値に関しては、治療開始後 1 週間目 (第 24 病日) に補正で 12.1 mg/dL と再上昇したが、再び生理食塩水の点滴負荷とエルカトニン皮下注射、ゾレドロン酸点滴投与を行い正常化、その後再上昇することはなかった。抗結核薬治療を終了した 2009 年 3 月 (第 297 病日) には Cr 値は 3.0 mg/dL まで改善した。また i -PTH と $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を経時的に測定したところ、治療開始後 2 週間目 (第 31 病日) で $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は 14 pg/mL と基準値下限以下まで低下し、一方、 i -PTH は治療開始後約 2 カ月 (第 71 病日) で 338.9 pg/mL 、3 カ月 (第 108 病日) で 432.1 pg/mL と著明に上昇していた。頸部超音波検査で副甲状腺腺腫がないことを確認し二次性副甲状腺機能亢進症と診断した。活性型ビタミン D 製剤であるカルシトリオールの内服を開始し (第 108 病日)、その後 i -PTH は速やかに低下し二桁で推移した (Fig. 3)。以上の経過から、臨床的に結核性腹膜炎と診

断した。

考 察

透析患者に代表される CKD 患者では細胞性免疫能の低下により結核感染のリスクが高く、透析患者に限った報告ではその発生率は非透析患者の 8~25 倍と報告されている^{1~4)}。さらに透析患者では肺外結核の割合が 40~50% とされ^{5,6)}、非透析患者での頻度の 17%⁹⁾と比較して明らかに高い。その診断はしばしば困難を極め、ツベルクリン反応に代わる有用性の高い診断法の開発が望まれてきた。

新たな結核の補助診断法として QFT-2G が開発され、2006 年 1 月より本邦でも保険適用となった。その有用性は高く、感度が 89.0%、特異度が 98.1% で、BCG 接種の影響を受けないとされている¹⁰⁾。しかし、CKD 患者を含めた免疫に異常を有する患者ではその精度が若干低下することが知られており、感度が 78.1%、判定不可を 13% に認めたと報告されている¹¹⁾。一方で、透析患者に限った報告では、少数例ではあるが井上らが感度が 100%、特異度が 50% であったと報告している¹²⁾。いずれにしても QFT 陽性のみで結核と確定診断するには根拠に乏しく、また診断的治療を開始したとしても、治療効果判定としての有用性は検討されていないのが実情である。

そこで今回注目したのは、Yonemura らの、末期腎不全患者 (CKD ステージ 5 ないし 5D) の結核では $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/i$ -

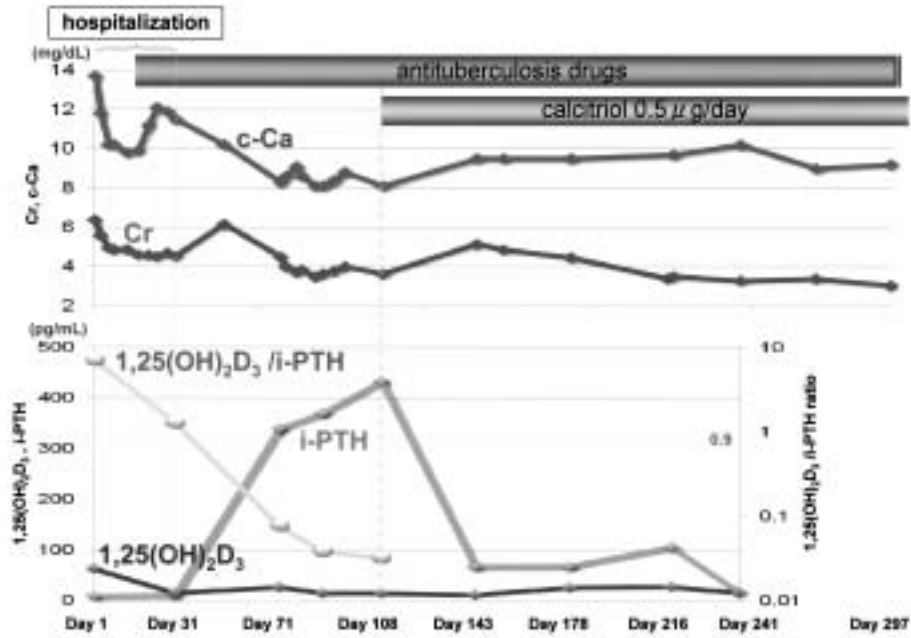


Fig. 3. Overall clinical course of the patient

Corrected serum Ca, Cr, 1,25(OH)₂D₃, intact-PTH and 1,25(OH)₂D₃/intact-PTH ratio are shown.

1,25(OH)₂D₃ : 1,25-dihydroxyvitamin D₃, i-PTH : intact parathyroid hormone, c-Ca : corrected serum calcium

PTH 比が高値となり、その cut-off 値を 0.9 とすると、感度・特異度ともに 100%であった、との報告⁸⁾である。その機序としては、まず CKD 患者では腎臓におけるビタミン D の活性化障害のため 1,25(OH)₂D₃が低下し、腸管からの Ca 吸収や遠位尿細管での Ca 再吸収が低下することで低カルシウム血症をきたしつつ、また腎臓からのリン(P)排泄低下により高リン血症を呈することで、副甲状腺からの i-PTH 分泌が亢進している。一方で結核やサルコイドーシスに代表される肉芽腫性疾患では、肉芽腫を形成するマクロファージにより 1,25(OH)₂D₃が腎外性に産生される^{7,13)}。

1,25(OH)₂D₃は副甲状腺細胞のビタミン D 受容体(VDR)に直接的に作用し i-PTH 分泌を抑制する作用を有することが知られており¹⁴⁾、したがって CKD 患者の結核では腎外性に産生された 1,25(OH)₂D₃により i-PTH 分泌が抑制され、1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比が高値を示すと考えられ、診断の補助となりうる。さらに、Yonemura らの報告⁸⁾では、4 症例において治療経過とともに 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比を経時的に測定し、6 カ月後には全例で cut-off 値である 0.9 未満に低下しており、結核治療の経過観察にも有用である可能性があるとしている。本症例での補正 Ca, Cr, 1,25(OH)₂D₃, i-PTH, 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比の経時変化を

Fig. 3 に示す。本症例は、Yonemura らの報告⁸⁾と同様に CKD ステージ 5 の症例であったが、同報告よりも早期である治療開始 2 週間目からの 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比の低下を確認できた。3 カ月後には二次性副甲状腺機能亢進症が顕在化したため活性型ビタミン D 製剤の投与を開始しており、以後の 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比は参考値となってしまう。

以上の結果から、結核が疑われる CKD 患者で診断的治療を開始した際の初期の治療効果判定としても 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比が有用である可能性が示唆される。

ただし、前述のごとく 1,25(OH)₂D₃が腎外性に産生されるのは結核のみではなく、サルコイドーシスを含めた肉芽腫性疾患全般においてである。したがって、1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比を用いる際には、当然ながら結核以外の肉芽腫性疾患も鑑別として念頭に置いておく必要がある。また、あくまでも 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比は補助診断であることを忘れてはならない。QFT に関しても同様である。結核の確定診断のためには結核菌の証明もしくは乾酪壊死を伴う肉芽腫の証明が必要であることを常に念頭に置き検索する努力を怠ってはならない。

しかしながら、結核性腹膜炎に限って言えば、腹水を用いた結核の塗抹陽性率は約 3%、培養では 20~50%で、

PCR に関しては血液などの反応阻害物質の混入で偽陽性になると報告されており¹⁵⁾, 結核菌の証明は容易ではない。一方で, 腹腔鏡に関しては, 肉眼的に特徴的な結核結節を観察することができ, また直接病変部からの生検も可能で, 総じてその診断精度は感度がほぼ 100%, 特異度も 100% とする文献が複数報告されている¹⁶⁾。現時点では最も優れた検査であり, 一度は検討すべきであるが, 問題点としてその侵襲性があげられ, 消化管穿孔などの重篤な合併症が報告されており, 全例で施行するのは困難であろう。そういった場合は補助診断に頼らざるをえず, 前述の QFT や 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比以外のものとして, 本症例でも高値を示した腹水 ADA が有用で, cut-off 値を 30 U/L とすると, 感度 93%, 特異度 96% と報告されている¹⁷⁾。実際的にはこれらの補助診断を組み合わせて臨床的に判断していく必要もあろう。

なお, 本症例で高カルシウム血症の治療薬として用いたゾレドロン酸に関して, 一般にビスホスホネート注射剤の保険適用症は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症と, 多発性骨髄腫および固形癌骨転移による骨病変とされているが, サルコイドーシスやビタミン D 中毒における高カルシウム血症の治療にビスホスホネート注射剤が有用であるとの報告もなされている^{18,19)}。いずれの報告も, 過剰な 1,25(OH)₂D₃により亢進した骨吸収をビスホスホネートが抑制するため効果的であるとしており, 本症例でも同様に有効であった。

結 語

高カルシウム血症による CKD の急性増悪を呈した結核性腹膜炎の 1 例を経験し, その診断および経過観察に 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比が有用であった。今後, 1,25(OH)₂D₃/i-PTH 比がどのステージの CKD 患者にまで有用であるかを検討する必要がある。

文献

1. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, Tomura S, Yoshiyama N, Nakagawa S, Shoji T, Sasaoka T, Takeuchi J. Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron* 1979; 24: 141-145.
2. Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 989-991.
3. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59-65.

4. 青池郁夫, 鈴木正司, 薄田芳丸. 結核の診断法. *臨林透析* 2006; 22: 151-158.
5. 佐々木結花, 山岸文雄, 森 享. 血液透析患者における結核発症の現状. *結核* 2002; 77: 51-59.
6. 根岸康介, 秋山由里香, 竹田 亮, 萩原晋二, 宮内直子, 齊間恵樹. 結核を合併した末期腎不全患者の臨床的検討. *日腎会誌* 2002; 44: 319.
7. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 442-447.
8. Yonemura K, Ohtake T, Matsushima H, Fujigaki Y, Hishida A. High ratio of 1,25-dihydroxyvitamin D3 to parathyroid hormone in serum of tuberculous patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2004; 62: 202-207.
9. (財)結核予防会結核研究所ホームページ: 結核の統計 2008.
10. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Naga K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
11. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 945-950.
12. 井上 剛, 中村太一, 片桐大輔, 星野太郎, 多田真奈美, 柴田真希, 日ノ下文彦. 透析患者の結核補助診断における QuantiFERONTB® -2G の有用性について. *透析会誌* 2008; 41: 65-70.
13. Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int* 2000; 58: 559-568.
14. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136-2143.
15. 植野 望, 今西 築. 診断的腹腔鏡における生検が確定診断に有効であった結核性腹膜炎の 2 症例—急性腹症に対する診断的腹腔鏡の有用性—. *日腹救誌* 2008; 28: 75-79.
16. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2003; 185: 567-573.
17. Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, Makumbi F. Ascitic fluid γ interferon concentration and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut* 1995; 36: 419-421.
18. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 531-536.
19. Gibbs CJ, Peacock M. Hypercalcaemia due to sarcoidosis corrects with bisphosphonate treatment. *Postgrad Med J* 1986; 62: 937-938.