

Case 27-2015:A 78-Year-Old Man with Hypercalcemia and Renal Failure

【症例】

78歳 男性

【前回入院歴】

4ヶ月前に呼吸困難、咳嗽、肋骨の痛み、側腹部と1週間前からの血尿を主訴に入院した。バイタルサインに問題はなく両肺底部にラ音聴取、2/6の収縮期駆出性雑音を聴取した。尿検査では血尿は証明できなかった。入院中に胸部、腹部、骨盤部 CT 撮影施行し、肺底部の無気肺、軽度の慢性心不全様変化、右葉に1.3cmの結節影を認めた。また、縦隔、肺門部にリンパ節腫脹と石灰化を認めており、これは2年前と変化なかった。退院時、咳嗽や側腹部痛は改善しており、CT撮影と尿検査の外来 follow が勧められた。

【今回の入院の現病歴】

follow up のため来院。血尿と全身倦怠感があった。発熱、悪寒、痺れ、項部硬直、嚥下困難、失禁、外傷、感染など思わせる所見はなし。

【既往歴】

高血圧、高脂質血症、前立腺肥大症、大動脈弁置換術&動脈瘤に対する手術(2年前)、6年前のツ反は陰性

【内服】

ドネペジル、シタロプラム、タムスロシン、ラニチジン、クエチアピン、アスピリン、サリウム、マルチビタミン

【アレルギー】

なし

【社会歴】

ヨーロッパ生まれ、南アメリカに10年住み、40台の時にアメリカ合衆国に移住妻と住んでいる。建築と食物の会社で働いている

【生活歴】

低塩分、低脂質の食事を摂取

1ヶ月前にアルコール摂取 stop

違法薬物の使用なし

【家族歴】

父：喘息、AMI(62歳時)、母：心不全(70歳台)、兄：脳梗塞(80台)

息子：不整脈と心筋炎で30台で死亡、他の子供たちは健康

【身体所見】

BP 108/66mmHg、HR 68bpm、心音：I音、II音正常、心基部で収縮期雑音 1/6

【血液検査・尿検査所見】

Table1 参照

*****救急病棟に入院*****

【救急病棟における患者の訴え】

- ・下腹部にびまん性の放散しない痛み＋ スケール 4/10
- ・重症の便秘症
- ・1週間ごとに悪化する頻尿
- ・食欲減退
- ・ここ1ヶ月の易疲労感
- ・3ヶ月の間の4.5kgの体重減少

発熱、悪寒、盗汗、咳嗽、喀血、呼吸困難、嘔気、嘔吐

下痢、皮疹、胸痛、動悸、失神、下腿浮腫はなし。

【身体所見】

BP 149/65mmHg HR 50bpm BT 36.4℃ RR 18回 SpO2 98%(RA)

腹部 下腹部軽度圧痛＋、反跳痛— 軟

【血液検査】

Table 1 参照

【尿検査・沈渣】

潜血＋、アルブミン＋

RBC, WBC 2個ずつ、扁平上皮、細菌

Na 55mmol/L、Cr 0.44mg/ml、浸透圧 329mOsm

【胸部Xp】

大動脈石灰化、大動脈置換術の痕跡＋

【心電図】

Sinus, 50bpm

【入院後経過】

生理食塩水が点滴され・・・カルシウム値は13.4mg/dlまで低下しイオン化カルシウムは1.73mmol/Lであった。追加で2Lの生食が補液された。二日後、血液透析が施行されイオン化カルシウムは1.27mmol/Lまで低下した。

Dr. Peterson:その後8日間で追加の画像検査が施行された。胸部CTでは肺に小さな結節影が明らかになり、その多くは胸膜下に存在した(Figure1C参照)。結節は2年前のそれとほとんど変化なく、新たな結節が右中葉に見つかった。腹部から骨盤部のCT検査では右腎に直径2.9cmの嚢胞と肥大した前立腺を認めた。骨条件では骨転移などの所見は見られなかった。甲状腺エコーでは両側にコロイド嚢胞があった。骨格検査ではびまん性の骨質減少を認め、頭蓋冠と下顎骨に透過性亢進部位を認めた。多発性骨髄腫や骨メタが疑われた。

Dr. Kalim:細菌学的検査や尿培養は陰性であった。第6日目クリオグロブリンも陰性と分かった。骨髄生検からは7%の形質細胞と κ 軽鎖のモノクローナルな増殖を認めた。患者は11日目に退院した。重炭酸Naが彼の治療レジメンに加えられた。11日後、外来に訪れた。追加検査の結果はTable 1に示す。

Dr. Peterson:次の週、入院から1か月後となる日だが、FDG-PET検査にて縦隔と肺門部リンパ節に取り込みが見られた。(Figure1D)

Dr. Kalim:2週間後、患者は腎不全の悪化もため再入院した。血清補体価は正常で抗核抗体などすべて陰性であった。他の結果についてTable 1に示す。腎生検が施行された。

Dr. EugeneJMark:生検像からは6つの糸球体のうち2つは硬化が見られ、皮質の30%に間質の線維化が見られた。主要な所見としては単核球の浸潤、組織球や形質細胞などが見られた。炎症細胞により基底膜の破壊を特徴とする病変もあった。間質の線維化は結果として尿細管の萎縮につながる。これらの所見は慢性活動性間質性腎炎を示唆する。加えて、局所に組織球の集積が存在した。腎生検で得られた糸球体は炎症のあるエリアから離れたところは正常だった。

鑑別診断

ニール R. Powe 博士：

衰弱、疲労、骨の痛み、横腹の痛み、血尿、腹痛、食欲不振、便秘、多尿症と徐脈を含む数々の症状が数カ月にわたってこの 78 才の男性で出現しています。

振り返ってみれば、すべてのこれらの徴候は、高カルシウム血症に起因していることができました。確定診断に至るために高カルシウム血症と腎不全をきたす疾患を鑑別に挙げます。高カルシウム血症は PTH 依存性と PTH 非依存性のものに分けられます。

●PTH 依存性高カルシウム血症

PTH 依存性高カルシウム血症のもっとも一般的な原因は一次性副甲状腺機能亢進症であり無症候性の場合が多いです。血清 Ca レベルは通常 12mg/dl で無症候性の場合が多くルーチンの血液検査により偶発的に発見されることが多いです。この患者の入院時の Ca 濃度は 17.1mg/dl と典型的な一次性副甲状腺機能亢進症に比べると非常に高いものでした。

第 3 期の副甲状腺機能亢進症は末期慢性腎不全患者で認めます。慢性高リン血症、低 Ca 血症、ビタミン D 欠乏または $1,25$ ジヒドロキシビタミン D 産生低下は PTH 産生を刺激し続けパラトルモンの *autonomy* を引き起こします。この患者の腎不全の発症は非常に最近で入院前に透析治療を受けたことはありませんでした。この患者の病歴は第 3 期副甲状腺機能亢進症を思わせるものではありませんでした。

家族性低カルシウム尿症を伴う高カルシウム血症は、上皮小体のカルシウム感知レセプターが機能的に損なわれ、通常より高い血清カルシウム濃度が PTH の産生、分泌を抑制するのに必要であるまれな常染色体優性障害です。

カルシウム感知レセプターもカルシウム・ホメオスタシスの規制で尿細管におけるカルシウム再吸収を促進し、高カルシウム血症と低カルシウム尿症を増悪させます。

しかし、家族性低カルシウム塩尿の高カルシウム血症は通常臨床的にはさほど問題にはならず、この患者でみられたような高カルシウム血症は来たしません。

最後に、リチウムはカルシウムが PTH 産生を抑制する効果を強めます。そして、副甲状腺機能亢進症に類似した臨床症状をもたらします。

この患者にはこのリチウムを飲んだ経歴はなく可能性は高くありませんでした。

PTH 依存性高カルシウム血症を診断する第一歩は PTH 濃度を測定することです。この患者の PTH 濃度は正常下限であり高くありませんでした。しかし著しい高カルシウム濃度にも関わらず PTH 濃度が完全には抑制されていなかったことはいくらか珍しいものでした。以上のことは本症例では副甲状腺機能と急性症状は無関係であることを示唆します。

●PTH非依存性高カルシウム血症

PTH非依存性高カルシウム血症の原因はいくつかあります。完全非経口栄養、長期間の不動、ミルクアルカリ症候群、その他特定の薬剤（：サイアザイド、カルシウム・ビタミンD・ビタミンAサプリメントなど）などのいくつかの原因は患者の病歴と血液検査から除外することができます。

しかし、他の内分泌障害、肉芽腫症、ガンを含めPTH非依存性の高カルシウム血症をきたしうるいくつかの病気のカテゴリーはさらなる検討が必要です。

①内分泌障害

患者の甲状腺刺激ホルモン濃度はわずかに低下しており甲状腺機能亢進症の可能性がありました。

甲状腺機能亢進症が重度であれば、甲状腺ホルモンが骨吸収を促進することで高カルシウム血症を引き起こします。

甲状腺刺激ホルモン濃度の低下は甲状腺機能が正常である可能性もあります。

これらの可能性を区別するために無血清チロキシンと総トリヨードサイロニン・レベルを測定することは役に立ちます。

検査結果では甲状腺機能亢進症の高カルシウム血症をきたすほどの甲状腺機能亢進症の所見は認めませんでした。副腎不全は高カルシウム血症の原因としては稀で一般的に副腎クリーゼをきたします。このシナリオは患者のプレゼンテーションに矛盾していました。

②肉芽腫症

サルコイドーシスや結核症のような肉芽腫症はPTH非依存性の高カルシウム血症をきたすことがあります。これらの状況下では腎での1,25ジヒドロキシビタミンDの産生が亢進し骨吸収の促進、腸管からのカルシウム吸収亢進が起こります。この患者では25ヒドロキシビタミンDの値は正常でしたが1,25ジヒドロキシビタミンDの測定は

臨床的に有用であったかもしれませんがそれは慢性肉芽腫症に関連して高カルシウム血症をきたした可能性があったからです。

③ガン

ガン患者にて血清カルシウム濃度の上昇は一般的に体液性もしくは溶解性のメカニズムによります。異常なPTHrPの産生は骨吸収亢進、尿細管でのカルシウム再吸収亢進を引き起こします。PTHrPによる高カルシウム血症は扁平上皮癌、胸部や卵巣由来の腺癌、腎細胞癌を含む様々なガン患者で起こります。PTHrPは測定されるべきですが結果が出るまでには通常時間がかかります。あるガンでは、特にリンフォーマではPTH非依存性に1,25ジヒドロキシビタミンDが産生され慢性肉芽腫症に似た経過を辿ります。対照的に他のガンでは溶骨性のメカニズムにより高カルシウム血症を引き起こします。これらは多発性骨髄腫などの骨転移をきたすガンで起こります。

Renal failure

高カルシウム血症を引き起こす可能性のある 私たちは何故腎不全がこの患者に起こったか説明する必要がある。この患者の腎不全は腎前性、腎性、腎後性のうちどれであったらうか。腎前性を示唆するような最近の水分の喪失、低血圧の病歴はなかった。しかし、入院初期の胸部画像では心不全を表しており、有効循環血漿量減少の結果として起こる腎実質灌流量の減少に関係しているかもしれない。患者の Na 排泄分画 (FENa) は 4.8% で 1% を越えており、腎前性による腎不全の可能性を下げる。患者は前立腺肥大とわずかな PSA の高値を認めており、前立腺疾患による腎後性閉塞の可能性も高い。しかし骨盤画像では尿路閉塞を認めてはいなかった。患者の腎不全は腎性の可能性が最も高く、検尿では急性尿細管壊死を表す沈渣や顆粒円柱を認めなかった。

Hypercalcemia and renal failure

どの病気が高カルシウム血症と腎不全を引き起こしたのだろうか。高カルシウム血症単独では、腎血管収縮、循環血漿量減少、腎石灰化症、間質性腎障害を経て腎不全になり得る。しかし、この患者の腎生検の病理組織学的試験では、腎石灰症はなかった。

腫瘍は高カルシウム血症と糸球体、尿細管、脈管の腎臓の病気を引き起こしうる。軽鎖沈着を伴う多発性骨髄腫は確かに腎不全につながり得る。リンパ腫は腎臓にまで浸潤し、腎機能を低下させるが、この患者の画像診断における腎腫大の evidence はない。固形腫瘍は膜性腎症や他の腫瘍随伴糸球体病変を引き起こしうる。

肉芽腫性病変は高カルシウム血症と腎不全を引き起こす。腎サルコイドーシスの臨床症状は罹患患者のほんの 1 から 2% にのみみられたが、サルコイドーシスの患者の剖検例の 50% に腎臓に肉芽腫や単核球の浸潤を認めた。この患者はツベルクリン皮膚反応が陽性の既往があり、結核菌感染が腎臓の肉芽腫病変のみならず糸球体病変、間質性腎炎、続発性アミロイドーシスを引き起こす。しかし、患者は発熱、咳嗽、寝汗などの結核の典型的症状はなく、免疫不全状態や慢性的な衰弱は認めていなかったため、再活動性結核や粟粒結核は可能性が低い。

人口統計的特性を考えると疫学的に肉芽腫性病変よりも腫瘍性病変がありそうである。サルコイドーシスは 40 歳未満の女性に起こる最もありそうな病気である。

ある。患者は喫煙者であり、このことが肺がんや他の癌のリスクを上昇させる。患者は単クローン性免疫グロブリン血症と共に頭蓋骨と脚に透亮性骨病変を認め、それは70歳以上の人のおよそ5%に起こる。しかし、骨髓生検の結果は多発性骨髓腫の患者は典型的には10%もしくはそれ以上の形質細胞を認めるのに対して、ほんの7%の形質細胞しか認めなかった。さらにいうと、もし高カルシウム血症が多発性骨髓腫によって起こるとすると、骨髓生検の形質細胞の割合はもっと多くなるはずである。患者はアンジオテンシン変換酵素が高値で、これはサルコイドーシスの患者の75%にみられる。(結核または尿毒症の患者で偽陽性はある。)患者はまた、転移性腫瘍かまたは肉芽腫性浸潤のいずれかの肝疾患を示唆するような血清ALP、γグルタミルトランスフェラーゼの高値を示した。肺門、縦隔リンパ節の腫脹は腫瘍または肉芽腫性病変のいずれかの徴候であるが、もしリンパ節腫脹が腫瘍によるものであれば、2年間にわたって進行するものと予想できる。さらにいうと、腎生検による組織学的特徴は間質性腎炎、単核球、肉芽腫性炎症を表しており、これらの結果は私たちに肉芽腫性疾患の診断へと導くものである。

まとめると、人口統計的特性では非典型的であったが、この患者でみられた臨床的特徴はサルコイドーシスの診断に最も合致していた。リンパ節生検によって診断に至った。

Dr.Eric S.Rosenberg(Pathology):Dr.Kalim、あなたが最初にこの患者を診察したときの臨床的所見はどうでしたか。

Dr.Kalim:最初のころはIgM 骨髓腫の可能性を考えていた。しかし、高カルシウム血症や溶解性病変はIgM 骨髓腫の患者としては非典型的で、monoclonal スパイクが低く、骨髓内の形質細胞が10%以下であった。Clonal な形質細胞は意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)を特徴とするが、これはその患者の臨床的症状を説明するものではなかった。それゆえに、私たちの最も考えられる診断は結核またはサルコイドーシスによる肉芽腫性疾患と考え、リンパ節生検を施行した。

Clinical diagnosis

結核またはサルコイドーシスによる肉芽腫性疾患。

Dr.Neil R. Powe's Diagnosis

サルコイドーシスによる肉芽腫性疾患。

Pathological Discussion

Dr.Mark: 診断は傍気管リンパ節の生検によって行われた。病理粗組織学的検索ではリンパ節はほぼ全体的に壊死を伴わない肉芽腫で置き換えられていた。個々の肉芽腫はリンパ節のリンパ管内に浸潤していた。これらはサルコイドーシスの所見と一致する。壊死は通常サルコイドーシスに認める程度であった。腫大した末梢リンパ節または縦隔リンパ節からサルコイドーシスの確定診断に至った。

Final diagnosis

サルコイドーシス