

5月2日 抄読会

## A Bare Bones Approach

1 型糖尿病罹患中の60歳女性が白内障手術を受ける前の術前準備のためかかりつけ医を受診した。少しの倦怠感を除いては健康であった。

### 【現症】

発熱なし、血圧 122/64 mmHg、心拍数 84 bpm、呼吸数 20 回/分、SpO<sub>2</sub> 97 % (room air)、両目に白内障あり。他身体所見に異常なし。

### 【既往歴】

1 型糖尿病、糖尿病性網膜症、高血圧、高脂血症、胃食道逆流、右非外傷性ストレス骨折。

### 【内服】

インスリン (皮下投与)、オルメサルタン、エザミチブ、シンバスタチン、オメプラゾール、アスピリン。硫酸鉄 (足の痙攣があるとき頓服)

### 【術前検査】

Hb 10.4 g/dl(術前検査の6ヶ月前は 12mg/dl)、WBC 4200 /mm<sup>3</sup>、Plt 286\*10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup>、BS 129 mg/dl、Cr 1.9 mg/dl(術前検査の3年前は 1.0 mg/dl)、Ca 11.9 mg/dl(術前検査の3年前は 8.4-10.2 ng/dl の正常範囲内)、Alb 4.6 mg/dl、TP 7.4 mg/dl(正常値 6.4-8.2 mg/dl)、Bil、ALT、ALP は正常、HbA1c 7.1%

胸部単純 X 線(術前検査の18ヶ月前)は心縦隔正常、肺実質の異常のない肺門狭窄が認められたが、再検査は施行せず。

貧血、高 Ca 血症、腎疾患は多発性骨髄腫に特徴的であるが、これらの症状は他の疾患にも関連付けることもできる。この患者は高血圧と糖尿病の既往があるので貧血は腎疾患の症状かもしれない。一方、貧血と腎症状は血栓性微小血管障害、全身性エリテマトーゼス、腎症による溶血症状かもしれない。高 Ca 血症は糖尿病性腎症の尿崩症を引き起こすかもしれないし、急性腎障害に伴う脱水を引き起こす。

高 Ca 血症は PTH 依存によるか非依存によるかで分類される。後者では一般的に悪性疾患、ビタミン D やカルシウムの過剰摂取、肉芽腫症 (サルコイドーシス、結核、ヒストプラズマ)、薬の副作用、内分泌症状 (副腎不全、甲状腺機能亢進) がある。

患者は、乳癌、子宮頸癌の最新のスクリーニング検査を受けており、10年以内で下部内視鏡検査を受けていない。

彼女の母は、糖尿病、リウマチ性関節に罹患。彼女の父は70歳の時に心疾患で他界した。彼女は、退職しており、喫煙なし、アルコールほぼなし、ポートランド州とオレゴン州以外に海外渡航歴なし。ペットは飼っておらず他の動物との接触歴もない。

彼女の異常な検査所見は特に評価されず、特に合併症もなく右眼の超音波水晶体乳化吸引術と囊外水晶体摘出術は施行された。

一般的に、待機的な手術が施行される前は、急性の異常に対しては解決すべきであるが、慢性

的な異常に関してはコントロールされているべきである。臨床検査は白内障のような侵襲の少ない手術を施行する前は、必ずしも推奨されているわけではないが、クレアチニン値の上昇と高Ca血症があると多くの内科医は手術の延期を推奨する。

この患者の白内障の手術は複雑ではなかった。彼女は術後2ヶ月後内分泌医の診察を受け、少しひどくなっている倦怠感、たまにある冷や汗症状を認められた。また、9ヶ月前と比較して食事を改善し、運動していたが16kg体重が減少していた。痛みも熱も寒気も消化器異常も何もなかった。

Hbは9.9g/dl、白血球、血小板は正常値、血清電解質も正常。Ca 12.1mg/dl, P 3.3mh/dl(正常値2.7-4.5mg/dl), Glu 181mg/dl, BUN 40mg/dl, Cr 1.9mg/dl, ALP 49IU/l(正常値14-72IU/l), PTH 11pg/ml, PTHrP 検出されず, 25OH ビタミンD 27ng/ml(正常値30-100ng/ml), 血中・尿中タンパク 正常値。単一タンパクの上昇なし。甲状腺刺激ホルモン 正常値。

この患者の倦怠感、発汗、体重減少は、全身性疾患を示唆する。PTHが低いことから、副甲状腺機能亢進症は除外できる。ビタミンD3やビタミンD2過剰摂取によるビタミンD過剰症は25OH ビタミンDが低いことにより除外できる。慢性顆粒状疾患(サルコイドーシス、ヒストプラズマ症、結核のような)や活性化ビタミンの産生を伴うリンパ腫は鑑別に入れるべきだ。活性化ビタミンの値は測定されるべきで、胸部X線も診断に役立つ。1型糖尿病という病歴から自己免疫疾患も考えうる。甲状腺機能亢進症と副腎不全症は体重減少、高Ca血症を引き起こしうる。致死的な貧血は大体、大球性貧血であるが、平均の大きさは、正常範囲内で鉄欠乏性貧血があるかもしれない。

骨検索の結果、脊柱に骨溶解、硬化病変などを伴うたくさんの骨病変が見られた。

高Caと体重減少で中年、病変が広範囲に及ぶことから、転移性の悪性疾患が鑑別に上がる。PTHrPによる高Ca血症はタンパクが検出されないことから、除外できる。多発性骨髄腫は、血液所見、尿試験から否定的。原発の不明の転移性がんがもっともらしい。

Paget病のように悪性疾患でなくても骨溶解が起こることもあるが、この患者は、ALPが上昇せず、骨溶解と硬化病変が混在して分厚い骨に見られるという特徴的な病態である。腎疾患と貧血の評価に加えて骨髄生検や骨病変が必要とされる。

腫瘍専門医が、PET-CTをオーダーし、頭蓋骨、脊柱、骨盤、肋骨、右大腿近位に多くの骨病変が見られた(大部分は溶骨性)

病変は脊柱に顕著に見られ、また、小さくて明瞭な肺結節があり間質性の肺病変と考えられた。さらに左右肺門リンパ節腫脹が認められ、右肺門には代謝活性があった。右肺門領域の結節は1.6×0.8cm大で、活動性のリンパ節腫脹であると考えられた。他の内臓器官異常は見られなかった。

非分泌性の多発性骨髄腫、リンパ腫、および原発不明癌の可能性もある。特にリンパ腫および癌においてリンパ節腫脹がみられることから、間質性の肺病変は悪性疾患のリンパ節転移を反映し

たものとも考えられる。高カルシウム血症を伴う間質性肺疾患および肺門リンパ節腫脹も、骨病変同様、サルコイドーシスと一致する。

骨髓生検では、細胞遺伝学的には正常な、硬化性線維症を認めた。左腸骨からの2つの溶骨病変のCTガイド下生検では、明瞭な非乾酪性肉芽腫が認められた(図3)。組織学的分析、免疫組織化学染色、およびフローサイトメトリーでは、非定型またはモノクローナルリンパ球集団は同定されなかったし、蛍光または偏光顕微鏡検査後にアミロイド沈着の所見は確認されず、抗酸菌および真菌染色は陰性であった。骨髓生検の直後から、患者は高カルシウム血症の治療にデノスマブ(破骨細胞成熟を止め骨吸収を減らすRANKLに対するモノクローナル抗体)の皮下注射を受け始めた。

6週間後、患者は、首を触った後に激しい不快感を感じ始め、頸椎MRIでは、骨髓浸潤がみられた。骨髓検体の抗酸菌および真菌培養物は陰性であった。

細胞遺伝学的には正常であり、骨髓において主要な病理所見がないことを考えると、線維症は原発性骨髓線維症ではなく反応性の線維症である可能性が高い。肉芽腫はサルコイドーシス独自のものではなく、この患者に見られるような間質性肺疾患、肺門リンパ節腫脹および高カルシウム血症といった症状に特徴的である。貧血はおそらく、肉芽腫による骨髓病変、慢性腎臓病、および慢性炎症の組み合わせによって説明される。リンパ腫、特にホジキンリンパ腫は肉芽腫の形をとりうるが、病理学的研究の結果にはリンパ腫だという証拠はなかった。抗酸菌または真菌感染の除外も重要であるが、発熱、免疫不全、こうした感染症への曝露がないことから骨サルコイドーシスを最も疑える。

治療に、毎日20mgのプレドニゾロンを処方され、6週間毎に120mgのデノスマブの注射を続けたことで治療開始後2ヵ月までに、血清Ca $9.6\text{ mg/dL}$  ( $2.40\text{ mmol/L}$ )に正常化した。3ヵ月後のPET-CTでは、異常なとりこみはなく、胸部リンパ節腫脹は消失した(図4)。治療開始5ヵ月後、Cr $1.4\text{ mg/dL}$  ( $124\mu\text{mol/L}$ )に減少し、プレドニゾロン投与量を漸減した。10ヵ月後、デノスマブは中止され、プレドニゾロンも漸減していった。治療終了後3ヵ月後には、Ca $9.4\text{ mg/dl}$  ( $2.35\text{ mmol/l}$ )、Hb $11.0\text{ g/dl}$ 、Cr $1.2\text{ mg/dl}$  ( $106\mu\text{mol/l}$ )であり、体調も良く、疲労感もなかった。患者は2年間治療を受けずに寛解状態だった(臨床所見および検査所見により決定される)。その後のラボデータで、Ca $10.4\text{ mg/l}$  ( $2.60\text{ mmol/l}$ )、Cr $1.6\text{ mg/l}$  ( $141\mu\text{mol/l}$ )が判明し、再燃に対してMTXが推奨されたが、体調自体は良かったためこの治療を辞退し、現在デノスマブ単剤で治療されている。

高Ca血症、腎疾患、アネミア、広範な溶解性骨病変は多発性骨髓腫の典型的な所見であると治療を行う臨床医は最初考えていた。PET-CTの所見は転移性の悪性疾患を思わせた。しかし、免疫グロブリンの異常の検査は陰性で二回の骨髓生検は非乾酪性肉芽腫を認めるが、感染や腫瘍性病変の証拠とはならなかった。

肉芽腫や高Ca血症、両側肺門部リンパ節腫脹、間質性肺病変からサルコイドーシスと診断した。

サルコイドーシスは多系統の臓器を傷害する原因不明の肉芽腫疾患である。肺が最も多く、そのほかにも皮膚や、眼、肝臓、末梢リンパ節にも認められる。サルコイドーシスはしばしば無症

状の場合があり、そうした場合は無治療で経過をみる。治療は普通、患者が症状を訴えたり、臓器の障害がある場合に行われる。糖質コルチコイド薬がサルコイドーシスの治療薬として用いられる。その効果は様々な二重盲検的なランダム化比較試験によって示されている。クロロキンやハイドロクロロキンといった抗マラリア薬、メトトレキサート、アザチオプリンの有効性も非盲検的な試験や、症例報告などで確認されている。腫瘍壊死因子抑制剤であるインフリキシマブやアダリムマブもランダム化もあらゆる試験で有効性が示されており、ステロイド節約作用を有する薬として最も使用されている。

骨サルコイドーシスは通常無症候性である。1970年代からの研究では、サルコイドーシスの約5%に骨への浸潤があり、そのほとんどが四肢である。しかしPET-CTを施行されたサルコイドーシスの約30-35%の患者は骨盤や脊椎、肋骨などに認められる。今回の患者に対するプレドニゾンとデノスマブの治療は、症状が解消するに従い、PET-CTにおける代謝能は次第に減退していったが、患者の骨の構築や張力強度における治療効果は確かではない。

サルコイドーシスはカルシトリオール(1,25hydroxyvitaminD)の異常産生をきたす特徴がある。マクロファージの活性化のもと、25-hydroxyvitaminDがカルシトリオールに変換され、カルシトリオールの上昇がPTHの上昇量を上回ることによって高Ca血症となる。こうして、25-hydro Dは減少し、カルシトリオールは普通もしくは上昇し、PTHは減少する。サルコイドーシスによるビタミンDの異常産生が、高Ca血症や腎石症、腎機能障害をきたす。高Ca血症はサルコイドーシスの約10パーセントの患者に認められる一方で、高Ca尿症はより一般的で、3人に1人に認められる。

今回の症例のサルコイドーシスと診断した方法は非典型的で、PET-CTは、腫瘍の検索やステージングのために行ったが、サルコイドーシスの診断のために行われる検査ではない。サルコイドーシスの実質性異常病変やリンパ節腫脹を同定するのに、CTの方が胸部レントゲンよりもより感度が高いが、PET-CTは費用が高く、高い線量の放射線にさらされるため、CTスキャンで陽性初見があれば、PET検査は行われず。サルコイドーシスの診断を行う際に一番最初に行われるのは胸部レントゲン検査であり、サルコイドーシスの90-95パーセントに異常な所見をみとめる。高カルシトリオールの測定は高Ca血症を認めたため、測定を省略したが、とても有益なものである。高Ca血症のすべての症例において、カルシトリオールの測定が必須であるわけではないが、PTHや25-dihydro D3が低いことを示す。カルシトリオールの上昇を特定していれば、より早い段階で、肉芽腫性の病変に注意が向かったはずである。PET-CTにおける溶解性病変と原因のはっきりしない高Ca血症によって、腫瘍を疑うこととなり、最終的には生検によって鑑別が必要となった。生検にて非乾酪性肉芽腫を同定し、できるだけ早い段階から、高Ca血症の評価を行い、プレドニゾンによる治療を開始していれば、患者の不安はより解消されたかもしれない、(検査や診断は)内分泌医から腫瘍、リウマチ専門医、呼吸器科医へ次々へと移り変わっていた。臨床医たちは過度な医療的評価をへて、骨のサルコイドーシスという最終診断を得たが、要点に沿った診断手順を踏めば、より早く診断と治療に至ったかもしれない。