

A 14-Year-Old Boy with Acute Fear of Choking while Swallowing

PRESENTATION OF CASE

Dr. Juliana Mariani (小児科) : 14歳男性が食事中の窒息で救急外来を受診した。受診2日前に嚥下時に喉を詰まらせ、飲み込みが怖くなって、小さくカットされても摂取困難となった。受診1日前にアイスクリームを食べて嘔吐し、1日で摂取できた水分は710mlであった。彼は1日中母親に横に居てもらい必要があり、飲み込むことに恐怖感を持っていた。最近発熱や鼻漏、咳、咽頭痛は経験していない。9日前の定期試験中に、何度か吸気時の喘鳴があり、かかりつけ医から耳鼻科に紹介となっていたがまだ受診はしていなかった。受診当日、水分をほとんど摂取できず、空腹で、ほとんど寝た状態で過ごしていた。母親によると、睡眠中の喘鳴以外に不随意なげっぷがあった。

患者は3600g、正期産で出生した。Apgar Scoreは1分:2点、5分:6点、10分:9点で、蘇生が行われた経過がある。その後の発達は正常であったが乳児期に胃食道逆流と牛乳アレルギーがあり、小児期は感覚の訓練を受けていた。予防接種は2歳、5歳時に受けるものは受けていたが、それ以外の摂取は親が拒否していた。患者は角化症と湿疹を有していたが治療は受けていなかった。既知のアレルギーなし。

家族は郊外にいて、患者は学生である。弟は、言語障害を有する中等度の自閉症スペクトル障害を有し、PANDAS (連鎖球菌感染に関連する小児自己免疫神経精神障害) およびビタミンD欠乏症の診断を受けていた。両親は健康。患者の母方祖父は心臓病と非インスリン依存性糖尿病を有し、母親の祖母は乾癬があったが、乳癌で亡くなっている。叔母は低血糖症、父方の祖母は高血圧、低血糖およびうつ病性心不全がある。体温36.1℃、血圧127/64mmHg、脈拍67回/分、呼吸数18回/分、体重54.1kg、身長160cm (平均の32%)。口腔粘膜は乾燥していた。性的発達は、タナー段階4に分類された。脳神経II~XIIは正常であった。患者は意識清明で、上肢下肢の筋力、感覚、深部腱反射は正常、歩行も正常であった。その他検査は正常であった。彼の最初の研究では重度の低カルシウム血症と高リン酸血症が明らかになったが、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アミラーゼ、リパーゼ、抗ストレプトリジンOおよび抗DNase Bの力価は正常であった。他の試験結果を表1に示す。心電図は、急性虚血性変化を伴わない正常な洞調律で、補正QT間隔は471msecで軽度延長していた。

患者は重度の症候性低カルシウム血症を有していたため、循環と呼吸のモニタリングおよび支持療法のために小児集中治療室に入院した。彼は嚥下を拒否し、持続的にげっぷをしており、「死にたくない」と言っていた。

脚に筋筋直があり、小児内分泌の専門医が行った検査では、外耳道の前の顔面神経の領域をタップし、わずかにChvostek徴候(顔面筋の痙攣)が左側で誘発された。

追加の検査を行った。

INITIAL MANAGEMENT

Ryan W. Carroll : 私の同僚は、この患者の全体的な症状についての鑑別診断を考えようとしている。しかし、私は生命を脅かしかねないこの症例の側面を強調したい。この患者の嚥下困難感、呼吸不全につながる気道周囲の疾患の可能性を示唆している。頸部組織(肉腫、横紋筋肉腫、またはリンパ腫)、感染(後咽頭または扁桃腺炎)、嚢胞性病変、または声門下狭窄をきたす腫瘍による機械的閉塞、また、狂犬病による神経筋機能障害、頭蓋内圧の上昇、ギラン・バレー症候群のMiller Fisher変異、Bell's麻痺、または電解質異常などを考える。今回の場合、患者は呼吸困難を呈さない窒息感を訴えておりは、重度の低カルシウム血症がもっとも考えられる。

ICUでは、重度の低カルシウム血症の生命にかかわる影響を考慮した。低カルシウム血症は、精神状態の変化、呼吸不全、横紋筋融解、急性腎障害、心電図変化(QT延長)、徐脈および心不全をもたらす可能性がある。重篤な低カルシウム血症を引き起こす基礎疾患も考慮した。これにはリンの過剰摂取、横紋筋融解または腫瘍溶解による高リン酸血症、慢性腎臓病、クエン酸塩抗凝固、EDTAの注入、クエン酸塩で抗凝固処理した血液製剤の大量輸血(すなわち血漿交換療法または腎代替療法)、敗血症、肝機能障害、シトクロムP-450の活性を増加させる薬剤の使用、膵機能不全または膵炎などが含まれる。

今回の初期治療には、呼吸、循環モニタリングおよびカルシウム補充を行った。入院時に血圧が上昇したが、入院3日目には正常に戻った。患者は最終的に呼吸管理の必要がなくなり、血中カルシウム濃度が上昇すると症状が劇的に改善した。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr. Michelle L. Katz: この患者の年齢層における重度の低カルシウム血症の鑑別診断は、カルシウム、ビタミンD、副甲状腺ホルモン(PTH)の異常に大別することができます。患者の年齢から、新生児低カルシウム血症の可能性は考えていない。

カルシウムまたはビタミンDの異常

様々な状態や薬物療法で、カルシウムの体内動態が変化することがある。低カルシウム血症は、急性膵炎、横紋筋融解症、または腫瘍崩壊症候群で起こりうる不溶性塩へのカルシウムの析出によって引き起こされる可能性がある。低カルシウム血症は、ビスホスホネート、カルシトニン、ホスホノフォルメートナトリウムが原因となることがあるが、今回これらは病歴に基づいて除外することができる。

ビタミンDの代謝または作用の障害は低カルシウム血症を引き起こす。ビタミンDは、真皮で合成されるか、食物源から吸収される。その後、肝臓では25-ヒドロキシビタミンDに変換される。活性型ビタミンDである25-ヒドロキシビタミンDから1,25-ジヒドロキシビタミンDへの変換は、1 α -ヒドロキシラーゼによって尿細管中で触媒される。ビタミンDの障害には、食物摂取量の減少が日光曝露の減少、ビタミンDの25-ヒドロキシル化を妨げる重度の肝臓疾患、および1,25-ジヒドロキシビタミンDの低下をもたらす慢性腎臓病が含まれる。1 α -ヒドロキシラーゼ(ビタミンD依存性くる病1型)またはビタミンD受容体

の遺伝子変異（ビタミンD依存性くる病2型または遺伝性ビタミンD耐性くる病）の遺伝子変異によっても低カルシウム血症に至る可能性がある。この患者のビタミンD値は、低カルシウム血症を引き起こすような値ではなかった：25-ヒドロキシビタミンD値は、19ng/mL (47nmol/L;参照範囲、33~100ng/L)であり、1,25-ジヒドロキシビタミンDレベルは49pg/mL [49~216nmol/L]であり、さらに、ビタミンD欠乏症や抵抗性の患者ではリンが低いのが一般的であるが、この患者の無機リン量は10.6mg/L (3.42mmol/L)であり、PTHの分泌または作用障害と一致している。

副甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症ではこの患者にみられるように低Ca血症、高P血症をきたす。副甲状腺機能低下症で一番多いの原因は副甲状腺摘出後や他の手術で、一時的または恒久的に起こる。副甲状腺機能低下症が遺伝的に起こる疾患としてDiGeorge症候群があり、これはCa感受容体またはGα11の遺伝子変異、PTH遺伝子の遺伝子変異、副甲状腺の発達を制御する転写因子の遺伝子変異、ミトコンドリア遺伝子の変異を起こすものです。自己免疫性副甲状腺機能低下症はカンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全を3徴とする多腺性自己免疫症候群1型の疾患の一つで、他の自己免疫性の疾患を合併することもある。低Mg血症や高Mg血症はPTHの分泌を妨げ、低Mg血症は骨と腎のPTHに対する反応性も障害する。副甲状腺の障害はWilson病やヘモクロマトーシスなどの重金属の蓄積や、腫瘍の浸潤によっても起こります。

副甲状腺機能低下症はPTH低値か低Ca血症にもかかわらずPTHが正常値であることが特徴です。この患者ではPTH 310pg/mL (10~60)で、副甲状腺機能低下症はPTHの不活性化を起こす遺伝子変異がなければ、この患者の低Ca血症の原因からは除外される。

偽副甲状腺機能低下症

偽副甲状腺機能低下症はG蛋白受容体シグナリングカスケードの障害が原因のPTHの抵抗性と定義づけられている。ラボデータではこの患者にみられるように低Ca血症、高P血症、PTHレベルの上昇が見られる。偽副甲状腺機能低下症はAlbright遺伝性の骨異栄養症があってもなくても起きる。Albright遺伝性の骨異栄養症の特徴は低身長、丸顔、短指症、肥満、皮下骨化、様々な度合いの認知障害です。

健常者では、PTH受容体にPTHが結合すると、Gsα関連のシグナル変換がおこる。これによってcAMPの産生が増え、遠位尿管でのカルシウムの再吸収がふえ、近位尿管でリンの再吸収が低下し、骨吸収促進によるCaの上昇が見られる。この過程は様々な方法で障害されるが、偽副甲状腺機能低下症の変種に依存している。

偽副甲状腺機能低下症の変種はAlbright遺伝的な骨異栄養症の特徴の有無、Gsαシグナルカスケードが影響しているかどうか、シグナル変換カスケードの障害が完全かどうかによ

って区別できる。重複することもある。

偽副甲状腺機能低下症の1a型では腎臓がPTH抵抗性になり、PTHの静注で尿中cAMPとリンが正常に上昇しない。他のホルモン、特にTSHに対する抵抗性もある場合もある。Albright遺伝性骨異栄養症はある。偽副甲状腺機能低下症1b型では、腎臓がPTH抵抗性になり、サイトロピンに少し耐性ができる可能性がある。しかし、Albright遺伝性骨異栄養症はほとんどの症例でない。偽副甲状腺機能低下症1c型は生体内で受容体非依存性cAMP産生は正常という点は以外は1a型に似ている。偽副甲状腺機能低下症2型にはいくつかの異形がある。一つはPTHを投与しても尿中Pが正常に上がってこないが、cAMPは正常に上がって、Albright遺伝性骨異栄養症はない。

入院時、サイトロピンは7.69μUだった。患者は低Ca血症、高P血症、PTHの上昇、サイトロピンの軽度上昇があるがAlbright遺伝性骨異栄養症の所見はないということから偽副甲状腺機能低下症1b型が予想され、遺伝的確認が求められた

偽副甲状腺機能低下症1b型

良く知られていた病型である副甲状腺機能低下症1a型は20番染色体長腕の複合遺伝子座であるGNASの母由来のエクソン1~13のヘテロ接合機能欠失によるものである。GNASはGsαをコードしている。どちらかの第一エクソンを使うと、もう片方はGsαの2~13エクソンがスプライシングされ翻訳される。健常者なら、第一エクソンのプロモーターは母系、父系のGNASアレルのどちらかがメチル化されている。偽副甲状腺機能低下症1b型の患者さんは典型的にはGNASのメチル化が異常で、このようなエピジェネティックな変化はいわゆるメチル化解析（MLPA）とよばれるDNA増幅器によって解析可能で、診断の助けになる。偽副甲状腺機能低下症1b型のほとんどは孤発性です。この病気の背景にある遺伝的障害は20番染色体の二つとも父系か母系が無い場合以外はまだ解明されていない。このようなエピジェネティックな変化が、親由来のGNASのメチル化を破壊し、メチル化されていないDNAからのGNAS由来の翻訳が表現される。偽副甲状腺機能低下症1b型はGNASの母系の欠失、また最も多いのが母系のGNASの中心にあるSTX16の欠失で起こる。

今回の症例では、症候性のPTH抵抗性低Ca血症、高P血症、サイトロピンの軽度上昇、Albright遺伝性骨異栄養症が無いことが1a型よりも偽副甲状腺機能低下症1b型の可能性を上げた。PTH抵抗性低Ca血症の家族歴はなく、この患者のゲノムDNAにはSTX16欠失はなかった。GNAS、STX16の他の欠失を除外するため、また、GNASに何か変化がないか見る為にMLPAを使用した。結果、この患者のDNAにはGNASにメチル化が違う4つの場所に入っており、偽副甲状腺機能低下症1b型の診断がより確実になった。母のDNAはGNASのメチル化に異常はなく、これはこの患者が劣性、または新しい遺伝子変異を持っていることを示唆していた。

PTH 抵抗性低 Ca 血症の家族歴が無いこととGNASの広い範囲にメチル化の変異があったことを考えると、この患者が偽副甲状腺機能低下症 1b 型の孤発性の可能性が高い。よって 20 番染色体の 20 番染色体の父系片親ダイソミーの可能性の可能性を考えた。しかし、この患者のゲノム DNA を STX-16-GNAS 領域でマイクロサテライトマーカで解析したところ、4 つのヘテロ接合体 (D20S86、261P9-CA、806M20 -CA、543J19-TTA) がみつかった。さらにこの患者の STX-16-GNAS のハプロタイプと両親のを比べると、20 番染色体の父系片親ダイソミーの可能性は除外した。

要約すると、全ての母系の GNAS のメチル化の欠失を観察したが、欠失や、20 番染色体の父系片親ダイソミーの可能性の所見はなかった。この患者さんの偽副甲状腺機能低下症 1b 型の診断の根拠となったエピジェネティックな変化が母系の GNAS アレルの Gs α の発現を減らすか、なくした。父系の GNAS アレルは実質的に近位尿管における Gs α の発現を担っているので、この患者では腎臓の Gs α 蛋白が低く、PTH 抵抗性低 Ca 血症を示唆する。

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Elahna Paul: この病院の救急外来にて初期治療が施された。グルコン酸カルシウムの静注によって患者は急性症状を脱することができたが、低 Ca 血症そのものは特に改善が見られなかった。

Ca・P 積が上昇すると、カルシウムリンの血管内沈着のリスクが増加するため、高 P 血症があると、継続的に Ca 補充を行うことが難しい。したがって、Ca 補充中には血中 P 濃度を正常値に下げることが必要である。この時患者の Ca・P 積は約 47 であった。この値が 55 より高いと血管、心臓および、他の軟部組織に亜急性または急性石灰化のリスクが上がるとされている。

Ca ほじゅうは、静脈内および経口からの補充だけでなく、腸内 Ca の腸からの吸収を促すために活性型ビタミン D 類似体の投与も必要である。したがって、静脈内投与から経口 Ca 補充に変更する際に、Ca の胃腸からの吸収を促し、PTH 分泌を抑制する活性型ビタミン D 類似体のカルシトリオールを投与した。PTH の抑制は骨の代謝回転および吸収を遅らせ、骨から血中に放出される P の量を減少させる。つまり、血中 P 濃度を低下させ、進行性骨減少症 (オステオペニア) のリスクを低下させる。この患者において最初に上昇した ALP 値が治療によって改善傾向となり、正常化されていった。

患者の血中 P 濃度が低いため、ビタミン D の一種であるビタミン D2 (エルゴカルフェシロール) も投与された。ビタミン D 欠乏が進行によって患者の状態を不安定とし、最初の症状を引き起こしていた可能性がある。ビタミン D の枯渇はカリフォルニア州南部から米国北東部へ一家で引っ越ししたという前年には始まっていたかもしれない。なぜなら、患者は日光への曝露が減ったからだ。静脈内 Ca 補充の投与、次いで経口 Ca と経口カルシトリオールの併用によって最初数日間、血中 Ca 及び P 濃度の改善を認めた。その後、さらに高用量の経口 Ca 剤とカルシトリオールが正常な Ca を維持するために必要であった。カル

シトリオール投与量は 5 μ g/day とピークに達し、炭酸 Ca 投与は 20 μ g/day でピークに達した。血中 P 値は上昇傾向であったため、食事は P 制限とし、リン吸着薬の炭酸セベラマーを併用し、状態の改善が得られた。患者は 8 日目に退院した。

患者の内服薬は退院後漸減されていった。リン吸着薬は退院後 6 週間以内に内服終了することができ、食事制限も解除することができた。炭酸 Ca 投与は 3g/day で安定し、カルシトリオールは 0.25-0.5 μ g/day (交互) まで漸減できた。Ca、P 及び 25-OH ビタミン D の血中正常値、尿中正常値を維持するためにさらなる投薬調整を行った。カルシトリオールの投与量は PTH 値に基づき調整した。正常な骨代謝 (ALP 値で示される) を保ちながら過剰な尿中 Ca 排泄を回避できるような PTH 正常上限値に保つことを目標としていた。

Dr. Virginia M. Pierce (病理学): 何か質問やコメントはありませんか?

Dr. John T. Truman (小児科医): Dr. Juppner の前任者の Dr. Crawford の時から小児患者の偽性副甲状腺機能低下症 1a 型のかすかな特徴として第四中手骨に症状があるとされている。患者が拳を握ると、そこに小さくぼみが見える。この症例ではそのような所見はあったか?

Dr. Juppner: この症例では、手のレントゲンは撮っていないが、私が患者の握りこぶしを見た時第四中手骨や他の中手骨の短縮は見られなかったため、偽性副甲状腺機能低下症 1a 型の所見はおそらくなかったと考える。偽性副甲状腺機能低下症 1b 型でも時に中手骨や中足骨の短縮が見られることがある。

Dr. Ronald E. Kleinman (小児科医): メチル化の責任遺伝子を見つける為にさらに研究を行ったか? この患者におけるメチル化異常は特定の遺伝子に特異的なものであるか、それとも一般的におきるものなのか?

Dr. Juppner: メチルトランスフェラーゼの欠如は偽性副甲状腺機能低下症 1b 型よりもっと致命的もしくは重篤な表現型となる。ゆえに、全エクソン領域の解析しても遺伝子の突然変異を明らかにできなかったことは驚くべきことではない。偽性副甲状腺機能低下症 1b 型でのメチル化異常は典型的には GNAS 遺伝子領域に限定されておきるため、普通解析はこの領域に限定して行う。しかしながら偽性副甲状腺機能低下症 1b 型の約 10%では、Prader-Willi 遺伝子領域または Albright 遺伝子領域のような他の遺伝子領域でメチル化異常が見られることがある。メチルトランスフェラーゼが GNAS 遺伝子領域と相互作用させないような未知の遺伝子突然変異があるかもしれない。

Dr. Lynne Levitsky (小児科医): 患者の TSH の上昇は改善したか?

Dr. Paul : 患者の TSH 値はわずかに改善した。FT4 値は正常であるため、半年毎の TSH 濃度をフォローしている。

Dr. Sonia Lewin(救急医) : 救急医に加えてこの患者の小児科医として、このプレゼンテーションに感謝し、患者が到着した時研修医であった Dr. Mariani に感謝したい。この患者は PANDAS の研究をしている私の同僚の 1 人が PANDAS の可能性があると考え、救急外来に紹介したことによって、すぐに重篤な低 Ca 血症の診断を受けたことは幸いだと思う。私は特定の障害で紹介を受けた時は時たま盲目的になることがあると思う。この患者の症状は PANDAS によるものではなかった。診断を容易にしたのは救急外来における迅速な思考と幅広い検査だった。

ANATOMICAL DIAGNOSIS

偽性副甲状腺機能低下症 1b 型