

## 症例

# BHL を認めず、著明な高カルシウム血症を認めた サルコイドーシスの1例

岡嶋 克則\* 高田 幸浩\* 水谷 哲郎\* 宮武 博明\*\*

**要旨：**症例は67歳女性。胃潰瘍にて近医通院中であったが全身倦怠感が持続するため、精査目的にて同院入院。血液検査上、Ca 13.4 mg/dlと高値を認め、BUN, Cre の上昇と夜間多尿を認めた。血中ACE 49.7 IU/Iと高値を示した為、高Ca血症の原因としてサルコイドーシスが疑われ精査加療目的にて当院紹介入院となった。胸部X線写真及びCT上 BHL を認めなかつたが気管支鏡検査にて気管支粘膜のび慢性の結節状隆起と網目状の血管怒張を認め、生検にてサルコイドーシスと診断した。PSL 20 mg/dayより投与を開始することで高Ca血症、腎障害、血中ACEの正常化及び全身倦怠感の改善を得た。本症例は著明な高Ca血症を含めた治療にステロイドが有効であり、BHL を認めなかつたが気管支鏡検査にて確定診断し得た極めて貴重な症例と思われる。

**キーワード：**サルコイドーシス、BHL、高Ca血症

Sarcoidosis, BHL, Hypercalcemia

## はじめに

サルコイドーシスは肺、目、皮膚を主病変とし原因不明の非乾酪性類上皮性肉芽腫を特徴とする全身性疾患である。本症に高Ca血症を伴うことはよく知られているが本邦においては比較的稀であり、5.1~14.3%と言わかれている<sup>1)~3)</sup>。特に血清Ca濃度が11.0 mg/dlを超えることは極めて稀とされている<sup>4)</sup>。今回我々は、著明な高Ca血症を来たし血中ACEが高値であったことからサルコイドーシスが強く疑われ、BHLは認めなかつたものの気管支鏡検査にて確定診断しえた極めて貴重な症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例：67歳、女性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：胃潰瘍にて近医通院中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成8年7月に感冒症状出現後から全身倦怠感、及び夜間頻尿による不眠が持続し、8月23日精査目的にて近医入院。血清Ca濃度が13.4 mg/dlと著明な高値を認めたため精査加療目的にて当院紹介入院とな

〒654 0155 神戸市須磨区西落合3 1 1

国立神戸病院

\*内科

\*\*同 呼吸器科

(受付日平成10年6月1日)

る。

入院時現症：身長160 cm、体重62 kg、体温36.2℃、血圧104/74 mmHg、脈拍60/分整、意識清明。両側後頸部に紅色丘疹を認める。表在リンパ節触知せず。心尖部にてLevinelli/VIの収縮期雜音を聴取。肺野にラ音を聴取せず。神経学的異常を認めず。眼科的異常なし。

入院時検査所見(Table 1 2)：BUN 21 mg/dl、Cre 1.6

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Immunology	
WBC	11,500 / μl	RA	negative
RBC	462 × 10 <sup>6</sup> / μl	IgG	1,167 mg/dl
Hb	14.4 g/dl	IgA	197 mg/dl
Plt	24.5 × 10 <sup>3</sup> / μl	IgM	87 mg/dl
Biochemistry		Endocrine	
TP	6.2 g/dl	PTH-intact	8 pg/ml
Alb	3.4 g/dl	PTH-rP	negative
T-Bil	0.8 mg/dl	Enzyme	
GOT	29 U/l	ACE	49.7 IU/l
GPT	26 U/l	Lysozyme	45.4 μg/ml
LDH	446 U/l	1-25Vt. D	65.8 pg/ml
ALP	289 U/l	Tumor markers	
BUN	21 mg/dl	CEA	1 ng/ml
Cre	1.6 mg/dl	SCC	1 ng/ml
Na	146 mEq/l	NSE	9.7 ng/ml
K	3.7 mEq/l	Sputum tests	
Cl	102 mEq/l	Gaffky	0
Ca	13.4 mg/dl	Tbc-PCR	negative
P	3.9 mg/dl		
CRP	0.5 mg/dl		

Table 2 Laboratory data on admission

Urinalysis	
protein	( - )
glucose	( - )
occult	( - )
sediment	
RBC	2 /HPF
WBC	1 /HPF
U-Ca	625 mg/day
U-2MG	4.77 ng/ml
Renal function	
Ccr	30 ml/min
Fishberg concentration test	
1st	1.010
2nd	1.010
3rd	1.011
Blood gas analysis	
( room air )	
pH	7.419
pO <sub>2</sub>	89.9 torr
pCO <sub>2</sub>	39 torr
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.7 mmol/l
SaO <sub>2</sub>	97 %
Respiratory function	
VC	2.74 l
FEV <sub>1.0</sub> %	98 %
FEV <sub>1.0</sub>	1.88 l
DLco	13.11 ml/min/mmHg
BAL ( rt. B <sup>5</sup> )	
Total cell	0.1 × 10 <sup>6</sup> /ml
CD4/8	2.1



Fig. 1 Chest X-ray film on admission, showing only calcification at bifurcation of trachea.

mg/dl と腎機能障害があり、Fishberg 濃縮試験にて尿濃縮力の低下を認め、尿中 Ca 排泄量は 625 mg/day と増加していた。血清 Ca 13.4 mg/dl と著明な高値を示し

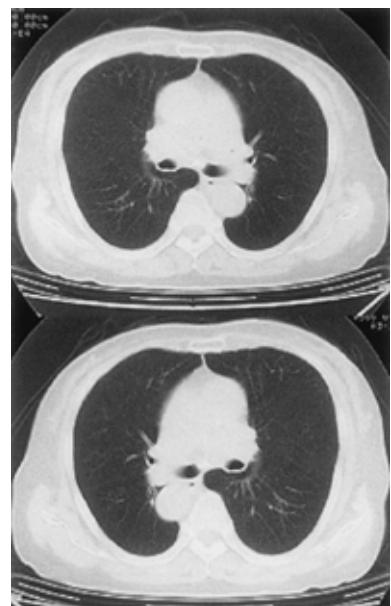


Fig. 2 Chest CT scan on admission shows no abnormal shadows in lung fields. BHL was not observed.

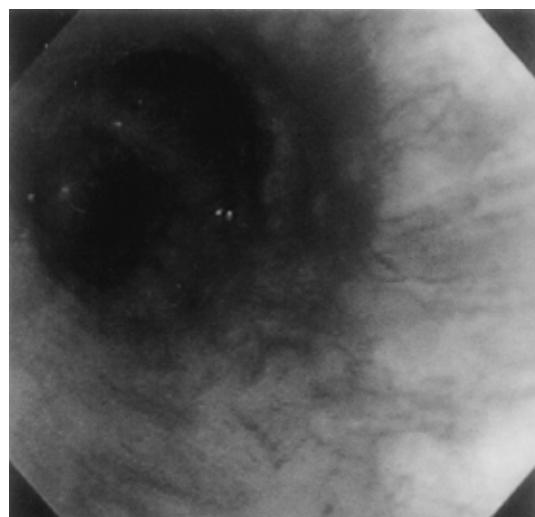


Fig. 3 Bronchoscopic image of the left main bronchus, showing many diffuse nodules and network formations of vessels in bronchi.

たが、PTH-intact は 8 pg/ml と正常以下に抑制され、PTH-rP も陰性であり原発性副甲状腺機能亢進症や HHM ( Humoral Hypercalcemia of Malignancy ) を示唆する所見はなかった。血中 1 $\alpha$ -dihydroxyvitaminD は 65.8 pg/ml とほぼ正常上限であった。血中 ACE 49.7 IU/l, リゾチーム 45.5  $\mu$ g/dl といずれも著増していた。ツベルクリン反応は陰性で、腫瘍マーカーはすべて正常範囲内であった。

画像所見：胸部 X 線写真 ( Fig. 1 ), 胸部 CT ( Fig. 2 ) では陳旧性肺結核によるものと思われる縦隔リンパ節の

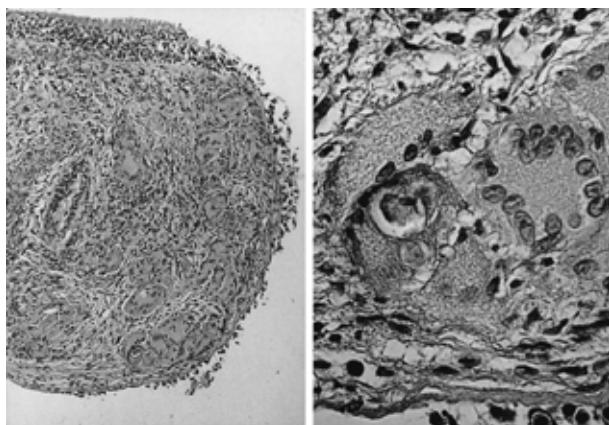


Fig. 4 Photomicrograph of a transbronchial lung biopsy specimen, showing noncaseating epithelioid-cell granuloma and asteroid bodies. (HE, left  $\times 25$ , right  $\times 150$ )

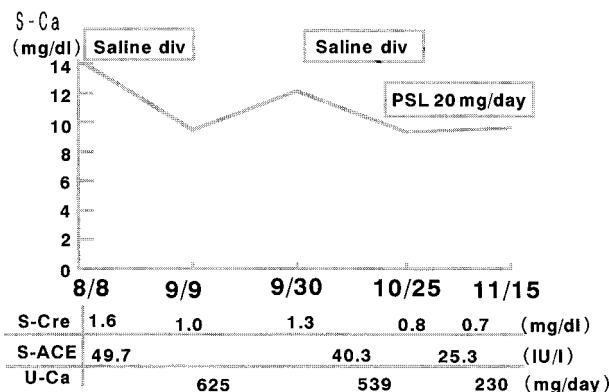


Fig. 5 Clinical course.

石灰化を認めたが平成5年及び6年の胸部X線写真と比較して変化なく、BHLも認めなかった。

入院後経過：高Ca血症の原因として悪性腫瘍を疑い胸腹部CT、消化器内視鏡など全身検索を進めるも指摘はできなかった。BHLは認めなかつたが血中ACEが高値を示したことからサルコイドーシスが疑われ、気管支鏡検査を施行したところ肉眼所見上、左右両気管支粘膜にびまん性に黄白色の小隆起性病変を多数と網目状の血管怒張を認めた（Fig.3）。気管支粘膜の右底幹と右B<sup>6</sup>のspurから得られた組織像にて非乾酪性類上皮性肉芽腫の形成とasteroid bodyを認めた（Fig.4）。以上、血液検査所見、気管支鏡検査からサルコイドーシスと診断し、本症例はそれに伴う高Ca血症、さらには腎機能障害を来たしたものと思われた。当初、生理食塩水の点滴にて経過観察としたところ血中Caは低下したもの、中止すると再び血中Caの上昇とそれに並行して腎機能の増悪を認めた。その為、10月15日からPSL 20 mg/dayの投与を開始したところ、血中Caは順調に低下し点滴

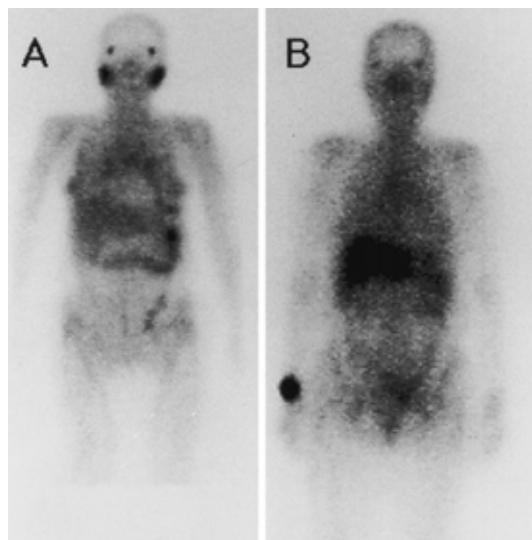


Fig. 6 Ga-scintigram obtained during the acute phase of the disease, showing notable accumulations in the right and left parotid glands, orbita, mediastinum, hilum of the lungs, and lung fields (A). These accumulations were reduced after steroid therapy (B).

中止しても再発は認めなかつた。腎機能、血清ACEの正常化（Fig.5）と $1\alpha$ -dihydroxyvitamineDの低下を認め、夜間頻尿とそれに伴う不眠も改善された。両側後頸部の紅色丘疹もステロイド投与後に消失したことから生検はできなかつたもののサルコイド病変であったものと思われた。また、ステロイド治療前後のGaシンチ（Fig.6）を比較したところ両側耳下腺、眼窩、肺門縦隔、肺野にて集積の低下を認めた。その後、ステロイドを漸減し現在PSL 5 mg/dayにて経過観察中であるが再発を認めていない。

## 考 察

サルコイドーシスに高Ca血症を合併することはよく知られてはいるが冒頭に述べたとおり本邦では稀であり、特に血清Ca濃度が11.0 mg/dl以上を来すことは極めて稀とされている<sup>4)</sup>。更に既往歴、現症ともにBHLを伴わなかつた例ともなると、我々の検索した限りでは片上らの一例のみである<sup>5)</sup>。本症における高Ca血症の機序としてはサルコイド病変からの $1\alpha$ -dihydroxyvitamineD産生亢進により、腸管や骨からのカルシウムの血中への供給が増加するとの考えが広く支持されている<sup>6,7)</sup>。本症例においては血中 $1\alpha$ -dihydroxyvitamineDは正常上限値であり異常高値は示してはいないが、その理由として1)高Ca血症によるPTHの抑制と腎での $1\alpha$ -dihydroxyvitamineDの生合成の抑制、2)腎尿細管障害の合併による $1\alpha$ -dihydroxyvitamineDの産生障害の合併、がその一因と

も考えられる<sup>4)</sup>。また、血清Caが正常のサルコイドーシスの患者では $1\alpha$ -dihydroxyvitamin-Dの平均値は39±17 pg/mlとの報告もあり、本症例は正常範囲内ではあるが比較的高値を示しているものと思われた<sup>8)</sup>。

腎不全にいたるものは極めて稀とされているが、一般的にサルコイドーシスの10%前後に腎障害が合併する<sup>9)</sup>。原因としては、1)高Ca血症による腎尿細管障害及び尿路結石の形成による腎後性腎不全、2)腎実質におけるサルコイド病変の形成によるもの、3)何らかの免疫機序によるものと思われる糸球体障害、等が考えられている<sup>9)</sup>。本症例における腎障害の原因是腎生検は施行していないものの、生理食塩水の点滴により血清Ca濃度が低下するにつれて腎機能も改善したこと、Gaシンチにて腎への集積を認めていないこと、及び腹部エコー、CTにて腎の器質的疾患を認めなかつたことなどから、高Ca血症によるものであると思われた<sup>10)(11)</sup>。

また、本症例はGaシンチにて肺門縦隔の集積亢進を認めてはいるものの、胸部X線写真、CT等の画像所見上サルコイドーシスに特徴的とされるBHLを認めず、X線写真上もWurmの分類<sup>(2)(3)</sup>のいずれの時期にも属さない非典型的な経過を辿っているものと思われるが、気管支鏡検査にて組織学的にも確定診断が得られたこと、Gaシンチでの集積亢進像、血清ACE高値などから活動性が十分にあるものと判断した。本症に伴う高Ca血症の治療としてはグルココルチコイドが $1\alpha$ -dihydroxyvitamin-Dの分泌を強力に抑制するとともに血中ACE、リゾチームの低下作用も有することが知られており、通常ヒドロコルチゾン20~30 mg/day相当の投与により10日~2週間で改善するとされている<sup>7)(9)</sup>。本症例においてもプレドニゾロン20 mg/dayにて速やかに寛解導入することができた。今後、血清Ca濃度、血清ACE、胸部X線所見等に注意しつつ厳重な経過観察が必要と思われた。以上、血清Caが13.4 mg/dlと著明な高値を示しそれに伴う腎障害をきたし、またBHLを認めず気管支鏡検査にて確定診断した極めて稀と思われる症例を報告した。

謝辞：本症例の病理所見につき御教示頂いた当院研究検査

科中村哲也先生に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) 三上理一朗、細田 裕、小高 稔：サルコイドーシス。日本臨床 1978; 41: 1443~1471.
- 2) 森井弘世、小倉富美子：SarcoidosisにおけるCa代謝異常。日本臨床 1978; 36: 13~19.
- 3) 長澤 博、須田都三男、宮浦千里、他：サルコイドーシスとカルシウム代謝異常。ホルモンと臨床 1988; 36: 743~749.
- 4) 篠崎一哉、古家大祐、繁田幸男、他：著明な高Ca血症を呈した肺サルコイドーシスの一例。日内分泌会誌 1994; 70: 503~510.
- 5) 片上信之：呼吸器疾患における高カルシウム血症。肺癌、サルコイドーシスを中心とした。病理と臨床 1996; 14: 309~317.
- 6) 千葉弘文、黒川慶三、森 裕二、他：高カルシウム血症を呈したサルコイドーシスの一例。道南医学会誌 1995; 30: 284~286.
- 7) Fine RM: The mechanism of hypercalcemia in sarcoidosis. Int J Dermatol 1987; 26(1): 22.
- 8) 山崎逸雄、滋野長平、鳥塚莞爾：各種疾患における血中ビタミン代謝物の測定。ビタミン 1987; 892~901.
- 9) MacSearraigh ET, etc: Sarcoidosis with renal involvement. Potgr Med J 1978; 54: 528.
- 10) Mimura Y, Maeshima Y, Ogura T, etc: A Patient with sarcoidosis associated with recurrent urolithiasis and tubular injury caused by calcium deposition. Renal injury of sarcoidosis: 141~145.
- 11) 岡井隆広、副島昭典、長沢俊彦、他：高Ca血症による腎不全をきたし、ステロイド治療が奏功したサルコイドーシスの一例。腎と透析 1992; 33: No. 1: 155~160.
- 12) Wurm K, Reindell H, et al: Der Iugenboack in Rontgenbild, George Thieme, 1958
- 13) 志摩 清：サルコイドーシス。臨床成人病 1989; 19, 12: 19~26(2117~2124).

### Abstract

#### A Case of Sarcoidosis with Severe Hypercalcemia and Unaccompanied by Bilateral Hilar Lymphadenopathy

Katsunori Okajima\*, Yukihiro Takata\*, Tetsuo Mizutani\* and Hiroaki Miyatake\*\*

Departments of Internal\* and Respiratory\*\*

Medicine, Kobe National Hospital, 3 1 1 Nishiochiai, Suma-ku, Kobe, Japan

A 67-year-old-woman was admitted to a local hospital with sustained general fatigue. Laboratory examination revealed hypercalcemia (Ca 13.4 mg/dl) and renal dysfunction. Sarcoidosis was suspected because of high serum ACE: the patient therefore was transferred to our hospital for further examination. Although chest X-ray films and computed tomograms did not disclose bilateral hilar lymphadenopathy (BHL), bronchoscopy revealed many diffuse nodules and network formations of blood vessels in bronchi. Transbronchial lung biopsy yielded the evidence of noncaseating epithelioid-cell granuloma, and on that basis a diagnosis of sarcoidosis was made. The patient's clinical conditions improved, and her hypercalcemia and renal dysfunction subsided soon after the administration of PSL at 20 mg/day. This was an extremely rare case of sarcoidosis showing severe hypercalcemia in the absence of BHL. In such cases, bronchoscopy should be useful for diagnosis, and steroid therapy is highly effective for hypercalcemia.