

高カルシウム血症をきたし、PTHrPが高値を示したサルコイドーシスの2症例

松本哲郎，沢部俊之，杉崎勝教，重永武彦，宮崎英士，熊本俊秀，津田富康

【要旨】

高カルシウム血症を呈し，副甲状腺ホルモン関連蛋白が高値を示したサルコイドーシスの2症例を報告する．症例1は慢性関節リウマチとシェーグレン症候群を合併しており14年前にサ症と診断された症例で，経過観察中に高カルシウム血症が出現した．症例2はシェーグレン症候群を合併しており，13年前にサ症と診断され，今回，高カルシウム血症とサルコイドミオパチーが判明した症例である．2症例とも血中，尿中のカルシウム値が異常高値を示すとともに血清中のPTHrPが異常高値を示していた．血清中の活性化型ビタミンD ($1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$)は正常範囲であり，PTHは低く抑制されていた．症例1は，経過中に血清カルシウム値は正常化した，PTHrPは高値のまま，無治療で経過観察された．症例2はステロイド治療にて血清カルシウム値の正常化とともにPTHrPの値も正常となった．PTHrPがサルコイドーシスにおける高カルシウム血症の原因となることが考えられ，興味ある症例と思われた．

[日サ会誌 2000;20:51-54]

キーワード：サルコイドーシス，高カルシウム血症，副甲状腺ホルモン関連蛋白

Hypercalcemia with the Elevation of Serum PTHrP Level in Sarcoidosis

Tetsuro Matsumoto, Toshiyuki Sawabe, Katsunori Sugisaki, Takehiko Shigenaga, Eishi Miyazaki, Toshihide Kumamoto, Tomiyasu Tsuda

【ABSTRACT】

We reported two cases of sarcoidosis patients who showed hypercalcemia with the elevation of serum PTHrP level. Case one was complicated by rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome showed hypercalcemia fourteen years later the onset of sarcoidosis. Case two was complicated by Sjögren's syndrome and had hypercalcemia with sarcoid myopathy. Both cases showed hypercalcemia and hypercalciuria with the elevation of serum PTHrP levels. However, both cases showed normal $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ value and low PTH value during the course of the disease. In case one, serum calcium and PTHrP levels were decreased spontaneously. In case two, hypercalcemia and serum PTHrP level improved with corticosteroid therapy. These data suggested that PTHrP may play a role in the development of hypercalcemia in sarcoidosis.

[JJSOG 2000;20:51-54]

keywords ; Sarcoidosis, Hypercalcemia, Parathyroid hormone-related-peptide(PTHrP)

はじめに

サルコイドーシス（以下サ症）は原因不明の慢性炎症性肉芽腫性疾患であるが、高カルシウム（以下Ca）血症を伴うことは古くより知られている。その発生率は欧米では10-11%と報告されているが¹⁾、本邦ではもっと低く²⁾、5%以下である。今回、サ症の経過中に高Ca血症を呈し、血清の副甲状腺ホルモン関連タンパク(Parathyroid hormone-related-peptide以下PTHrP)レベルが高値を示した興味ある2症例を報告する。

症例

症例 1：57歳 女性

主 訴：高カルシウム血症精査

既往歴：19歳時バセドウ氏病にて甲状腺摘除術，33歳時より慢性関節リウマチ（以下RA）にて治療中

家族歴：母親，弟が慢性関節リウマチ

生活歴：喫煙歴なし。その他特記事項なし

現病歴：1985年（42歳時）に近医にて両側肺門リンパ節腫張（BHL）と肺野の小粒状陰影を指摘され，経気管支肺生検（TBLB）にてサ症と診断された。平成5年には顔面に局面型の皮疹が出現し，当院皮膚科にて皮膚サ症と診断された。以後当院外来にて経過を観察されていた。平成10年11月頃より眼と口腔の乾燥を自覚する様になり，高Ca血症（11.24mg/dl アルブミン補正值）も指摘された。また，同じ頃初診時以来正常であった血清 ACE 値の上昇（32.7IU/L）を認めるようになった。平成10年4月5日精査目的にて当科に入院となった。

入院時現症：身長157cm，体重41.8kg，血圧152/78mmHg，呼吸数20回/分 整。呼吸音は正常肺胞音を聴取。体温36.2。横痃なし，貧血なし。心音は清。顔面に多発性の局面型皮疹を認め（Figure 1），同部位からの生検にて類上皮細胞肉芽腫を認めた。（Figure 2）腹部は異常を認めず。両手指PIP，DIP関節の変形を認め，両側足趾の尺側偏位を認めた。

入院時検査：TP 8.69g/dl，Alb 3.19g/dl，BUN 27.4mg/dl，Cre 0.97mg/dl，血清Ca 11.67mg/dl(アルブミン補正值)，血清P 2.99mg/dl，IgG 3810 mg/dl，RA(2+)，RF 640 IU/ml，血清ACE 値 19.6IU/L，リゾチーム 18.2 μg/ml，抗核抗体(ANA) 640倍，ds-DNA 169.0 IU/ml，sS-DNA 153.7AU/ml，SS-A 116.9C.I，サイログロブリン抗体 6400倍，マイクロゾーム抗体 1600倍，シルマーテスト陽性，PTHrP-c 末端 84.6 pmol/L (正常値；13.8-55.3)，1,25(OH)₂D₃ 36.7 pg/ml (正常値；20-60)，Intact-PTH<0.5 pg/ml，TSH 1.92 μU/ml，free T3 3.01pg/ml，free T4 1.21ng/dl。肺機能はFEV1.0% 92.8%，%VC 105.9%，%DLCO 79.7%と軽度の拡散障害を認めた。

血液ガスは正常であった。胸部X線上BHLは認めず。胸部CTでも肺野の異常は見られなかった。Gaシンチ上とくに異常集積は認めなかった。

入院後経過（Figure 3）：入院後，高Ca血症に対しては無治療で経過を観察したところ，自然経過にて正常範囲となり，血清ACE値も正常となったので無治療のまま外来経過観察したところ，血清Ca値は正常範囲内で推移したが，PTHrP値は再び高値を示すようになった。現在，無治療のまま経過観察中である。



Figure 1 Multiple plaques were seen in the face of the case one.

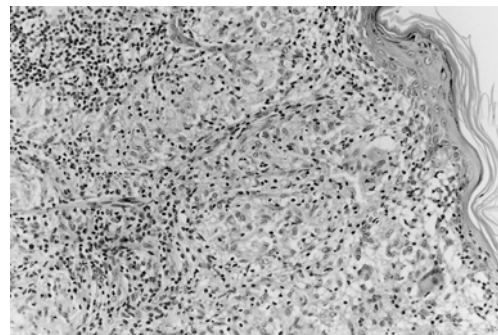


Figure 2 Biopsy specimen of the facial plaque revealed epithelioid cell granuloma without necrosis. (HE stain × 200)

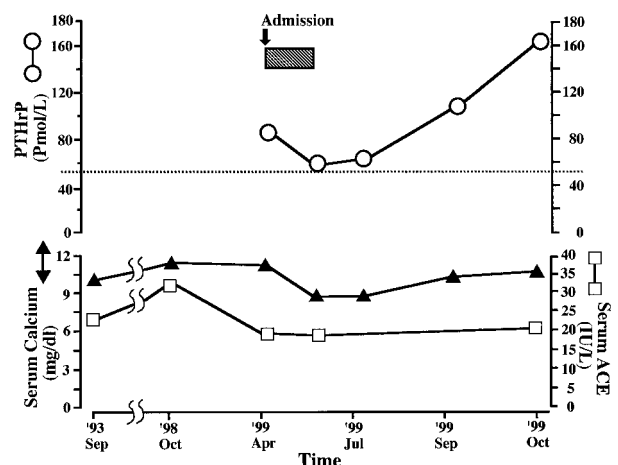


Figure 3 Clinical course of the case one.

症例 2：63歳 女性

主 訴：四肢の脱力，やせ

既往歴：特記なし

家族歴：特記なし

現病歴：昭和58年（48歳時）視力低下に気付き近医眼科を受診，虹彩炎と診断され，治療により軽快した．昭和60年（50歳時）四肢に皮下硬結が出現し，近医皮膚科にて鼠径部リンパ節生検にてサ症と診断される．皮下硬結は20日程で自然消退した．以後近医にて経過観察を受けていた．平成8年頃より下肢の脱力を自覚していたが経過観察されていた．次第に脱力が進行し，筋萎縮も認める様になったため，平成10年3月4日精査目的にて当科に入院となる．

入院時現症：身長157cm，体重36kg，血圧102/65mmHg，体温35.5．心音 清．呼吸音 正常肺胞音を聴取．口腔および眼の乾燥を認める．腹部に異常を認めず．両側鼠径部に小豆大のリンパ節を触知する．四肢近位筋優位の筋力低下と筋萎縮を認めた．

入院時検査：TP 7.31g/dl，Alb 4.03g/dl，BUN 47.8 mg/dl，Cr 1.92 mg/dl，Ca 10.96mg/dl(アルブミン補正值 10.93mg/dl)，P 4.65 mg/dl，IgG 2211.2 mg/dl，ACE 12.9 IU/L，リゾチ-ム 30 IU/mL，1.25(OH)₂D₃ 34.9 pg/ml，PTHrP 124.6 Pmol/L，PTH 5 pg/ml，ANA 40倍，sS-DNA 44.1 C.I.，SS-A 35.4 C.I.，SS-B 16.6 C.I.，TSH 2.02 μ U/ml，free T3 3.50pg/ml，free T4 1.62ng/dl，尿中Ca 4.7mg/kg/day，ツベルクリン反応は陰性．胸部X線にてBHLを認める．肺野病変は認めず．Ga シンチにて両側肺門と左鼠径部に集積を認め (Figure 4)，左鼠径部のリンパ節生検にて類上皮細胞肉芽腫を認めた (Figure 5)．下肢の筋生検では筋線維の変性と線維化を認め，肉芽腫は見られなかった．

入院後経過 (Figure 6)：高Ca血症，および四肢の筋力低下に対してプレドニゾロン(PSL) 60mg/day連日の内服治療を開始した．約1カ月後には血清および尿中Ca値の改善をみた．3カ月後には筋力の改善をみたが，血清BUN，Crは改善しなかった．以後PSLは5mg/dayを2週毎に漸減し，5mg/day連日で維持療法中である．

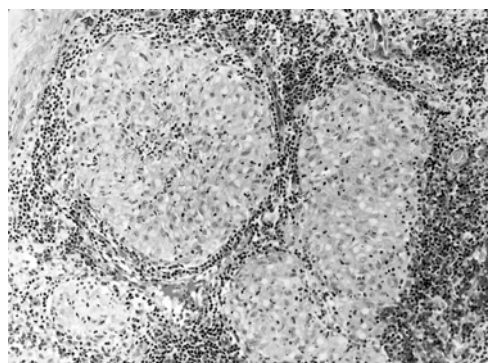


Figure 5 Biopsy specimen of the left inguinal lymph node revealed epithelioid cell granuloma without necrosis. (HE stain × 200)

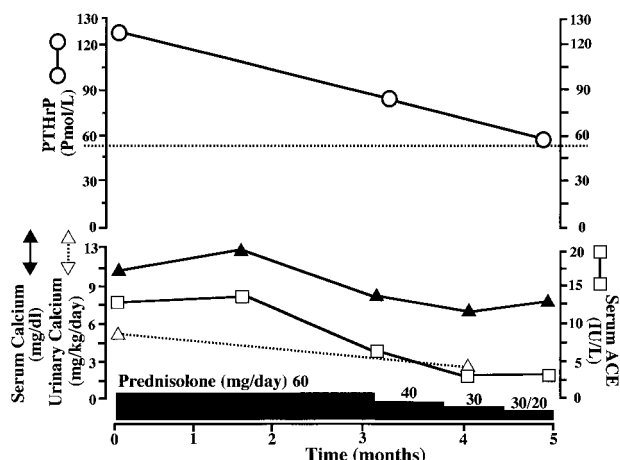


Figure 6 Clinical course of the case two.

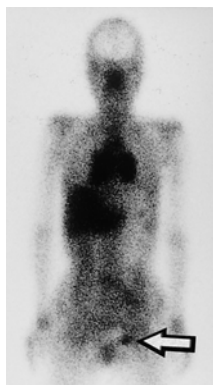


Figure 4 Gallium scintigraphy of the case two revealed abnormal accumulation at both hilum and left inguinal lymph node. (arrow⇐)

考察

サ症において高Ca血症がおきる機序としては，従来より，サ症におけるマクロファージや類上皮細胞肉芽腫が産生する1 hydroxylaseによるビタミンDから活性化型ビタミンDである1.25(OH)₂D₃への変換の亢進によるものとされてきた³⁾．一方，近年になってZeimer⁴⁾らはサ症の類上皮細胞肉芽腫がPTHrPを産生していることを証明し，PTHrPがサ症における高Ca血症の一因となることを報告している．

今回の2症例では高Ca血症を認めた時点で，血清中のPTHrPレベルは異常高値をしめしたが，一方，1.25(OH)₂D₃レベルは正常範囲で，かつPTHは低値であった．症例1は自然経過で血中Ca値は正常範囲となったが，PTHrP値は高値のままであった．症例2はステロイド治療が行われ，サ症の活動性は改善し，それとともに高Ca血症および，血中PTHrPレベルも正常となった．これらの臨床経過より本2症例の高Ca血症は血中PTHrPが上昇することによりカルシウムの異常代謝がおこったものと思われた．

さらに、症例1はRAとシェーグレン症候群を、症例2はシェーグレン症候群を合併しており、かつサ症の活動性が再燃、寛解を繰り返している難治性のサ症であった。症例1では血清ACEが上昇し、サ症の活動性が再燃した時点で高Ca血症が出現し、症例2では筋生検にて病理組織学的に肉芽腫は証明し得なかったものの、臨床的にはサルコイドミオパチーと診断したことから推察して、本2症例共にサ症の病態の悪化にともなって高Ca血症が出現していると考えられ、サ症の活動性と高Ca血症の出現には相関があると思われる。

さらに、症例1では血清ACE値は正常範囲であるが、皮膚症状と鼠径部リンパ節腫張は持続しており、肉芽腫病変としてのサ症の活動性は持続していると考えられた。また、外来経過観察中に血清Caは正常範囲であるが、PTHrP値は再び上昇してきている。このことは、一旦は沈静化しかかったサ症の活動性が潜在的に再燃してきていることが考えられた。

一方、今回の2症例とも高Ca血症を認めた時点では血清の $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ レベルは正常範囲内であった。近年、悪性疾患における高Ca血症の一因としてPTHrPが関与していることが報告されており⁵⁾、さらに、悪性疾患においては $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とPTHrPに相関関係があることが報告されている⁶⁾。また、シェーグレン症候群でPTHrPが異常高値を示した症例の報告については、文献上は検索し得た限り見られなかった。今回の我々の報告はサ症におけるCaの代謝異常に関して、従来の $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と共にPTHrPの関与があることを証明している。そこで、今後、サ症において高Ca血症を認めた場合、 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のみならず、PTHrPも高Ca血症の原因となることを考慮して検討する必要があると思われる。

結論

高カルシウム血症を呈し、血清中のPTHrPが高値を示したサルコイドーシスの2症例を報告した。2例とも血清中の $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は正常範囲にあり、1例は自然経過で、1例はステロイド治療で高カルシウム血症と血中PTHrP値は改善した。サ症の高カルシウム血症の原因としてPTHrPが関与すると思われる。

引用文献

- 1) James DG, Neville E, Siltzbach LE et al. A world wide review of sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:321-34.
- 2) 藤田 明, 鈴木 光, 樫山鉄矢, 他: 高カルシウム血症を合併したサルコイドーシスの1例. *日胸疾会誌* 1995; 33: 900-905.
- 3) Sharma OP. Vitamin D, calcium and sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 535-39.
- 4) Zeimer HJ, Greenaway TM, Salvin J et al. Parathyroid-hormone-related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol* 1998; 152: 17-21.
- 5) Rizzoli R, Feyen JHM, Grau G et al. Regulation of parathyroid hormone-related protein production in a human lung squamous cell carcinoma cell line. *J Endocrinol* 1994; 143; 333-341.
- 6) Schweizer DH, Hamdy NAT, Frolich M et al. Malignancy-associated hypercalcemia: resolution of controversies over vitamin D metabolism by parapsychological approach to the syndrome. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 251-256