

## 血清カルシウムとPTHrPの高値を来したサルコイドーシスの1例

松本武格, 白石素公, 久良木隆繁, 赤木隆紀, 原田泰志,  
吉村 力, 長田 純, 山本文夫, 渡辺憲太郎

### 【要旨】

63歳女性. 平成5年, 近医にて胸部X線写真で両側肺門リンパ節腫脹を指摘され検査の結果サルコイドーシスと診断された. その後, 胸部X線と血液検査にて経過観察されていた. 平成16年8月頃より口渇と多飲が出現した. 同年9月10日 血清Caが12.0mg/dLに上昇し, 同時にPTHの低下とPTHrPの上昇がみられ, 精査加療目的にて9月30日入院となった. 入院時血清Caは補正值で12.0 mg/dL, P再吸収77.1%, P 2.4mg/dL, ビタミンD3 46.1pg/mL, 腎原性c-AMP4.1nmol, でありいわゆるhumoral hypercalcemia of malignancy (HHM)のパターンを認めた. しかし腹部エコー, 上部消化管内視鏡検査, 胸部CTにて悪性腫瘍は否定された. サルコイドーシス患者の高Ca血症は日本人より欧米人に多いといわれ, サルコイド肉芽腫における活性化ビタミンDの増加により高Ca血症を来すといわれてきた. 本症例のようにPTHrPの高値を伴う高Ca血症となる症例に関する報告は稀であり報告する.

[日サ会誌 2005;25:35-38]

**キーワード:** 高Ca血症, 副甲状腺ホルモン関連タンパク, サルコイドーシス

---

## A Case of Sarcoidosis Associated with Elevated Levels of Serum Calcium and PTHrP

Takemasa Matsumoto, Motokimi Shiraishi, Takashige Kuraki, Takanori Akagi, Taishi Harada,  
Chikara Yoshimura, Jun Nagata, Fumio Yamamoto, Kentaro Watanabe

### 【ABSTRACT】

Bilateral enlargement of hilar lymph nodes on a chest radiograph was incidentally found in a 63-year-old woman in 1993. She was diagnosed to have sarcoidosis, and had periodic checkups by physicians without medication being prescribed. Thirst and polydipsia had developed a month before admission. On Sept. 10, 2004, she was admitted to our hospital for further examinations because of elevated levels of serum calcium and PTHrP with low PTH. Humoral hypercalcemia of malignancy was suspected, but malignancy was not found after extensive investigations including chest and abdominal CT, endoscopic examinations of gastrointestinal tracts and bone scintigram. Hypercalcemia in sarcoidosis is less common in Japan than in US and Europe, and has been considered to be derived from elevated levels of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Since there have been few reports in the literatures of sarcoidosis with hypercalcemia caused by elevated levels of serum PTHrP, we herein report a patient with sarcoidosis associated with elevated levels of calcium and PTHrP.

[JJSOG 2005;25:35-38]

**keywords ;** Hypercalcemia, Parathroid hormone-related-peptide, Sarcoidosis

---

福岡大学病院呼吸器科

著者連絡先: 松本武格

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

福岡大学病院呼吸器科

TEL : 092-801-1011

FAX : 092-873-8008

Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital

## はじめに

従来サルコイドーシスの高カルシウム (Ca) 血症はビタミンD (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) の産生亢進によって生ずる<sup>1)</sup>と考えられてきた。しかし近年、高Ca血症をきたす機序は副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP) の上昇によるものであるとする報告がある<sup>2)</sup>。今回、humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) のパターンを有するPTHrP高値をきたした症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 症例提示

- 症例：63歳 女性
- 主訴：口渇
- 既往歴：子宮筋腫 (30歳)、胃ポリープ (55歳)、骨粗鬆症 (58歳)。
- 生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。
- 家族歴：母親 胃癌、姉 ギランバレー症候群、兄 脳梗塞。
- 現病歴：平成5年 (52歳) 近医で両側肺門リンパ節腫脹を指摘された。生検は行われていないが臨床所見よりサルコイドーシスと診断されている。その後当院外来で胸部X線と血液検査を随時行い経過観察されていた。平成11年骨粗鬆症と診断され平成14年よりビスフォスフォネートを内服していた。平成16年8月頃より口渇、多飲が出現した。9月10日、血清Caの上昇 (12.0mg/dL)、副甲状腺ホルモン (PTH) の低下 (10> pg/mL) とPTHrPの上昇 (93.8pmol/L) を認め、精査加療目的で9月30日入院となった。
- 入院時現症：身長152cm、体重44.5kg、体温36.5℃、血圧112/74mmHg、脈拍80/分、呼吸数12/分。意識清明、貧血、黄疸なし、表在リンパ節触知せず。心音 Levine IV収縮期雑音 (左第3肋骨、鎖骨中線上で最大) を聴取、呼吸音正常肺胞音、腹部異常所見無し。皮膚左下顎に環状結節。

●入院時検査 (Table1) : Crの上昇, 24時間クレアチニンクリアランス (Ccr) の低下, 血清ACE, sIL-2R値の上昇を認めた。高Ca血症とリンの再吸収の低下, 腎原性c-AMPの上昇, PTHrPの上昇を認めた。PTHは抑制されビタミンDは正常値であった。胸部X線上右肺門リンパ節腫脹を認め、肺野病変は認めなかった (Figure1)。胸部CTで両側肺門リンパ節の腫脹を確認した (Figure2)。ガリウム (Ga) シンチでは右肺門部に集積を認めた。また2002年9月の心電図では右脚ブロックを認め、心エコー上心室中隔は菲薄化していた (Figure3)。気管支鏡検査では肉眼的に気管支粘膜下血管のネットワーク形成や結節などサルコイドーシスを疑う所見は見られなかった。経気管支肺生検を行ったが組織学的に肉芽腫は認められなかった。気管支肺胞洗浄では細胞数170/mm<sup>3</sup> (マクロファージ86%, リンパ球14%), CD4/CD8比が8.6と著明に上昇していた。



Figure 1. Chest radiograph on admission showing right hilar lymphnode swelling.

Table 1. Laboratory Data on Admission.

Blood count		Blood Chemistry				Arterial Blood Gas Analysis	
WBC	4400/mL	TP	7.7g/dL	Ca	12.0mg/dL	pH	7.41
Band	0	Alb	4.0g/dL	P	2.4mg/dL	PaO <sub>2</sub>	86.5torr
Seg	60	AST	51IU/L	CRP	0.1mg/dL	PaCO <sub>2</sub>	41.3torr
Eo	5	APT	36IU/L	24Ccr	56.4ml/min	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.4mmol/L
Baso	2	LDH	202IU/L	P absorption rate(%)	77.10%	B.E	1.2mmol/L
Lymph	27	ALP	282IU/L	Nephrogenous cAMP	4.1nmol	SaO <sub>2</sub>	96.50%
Mono	6	BUN	28mg/dL	Cr	1.1mg/dL		
RBC	422×10 <sup>4</sup> /μL	UA	5.4mg/L	Vit D 3	46.1pg/mL		
Hb	13.1g/dL	Na	141mEq/L	PTH	10> pg/mL		
Ht	0	K	4.1mEq/L	PTHrP-C	93.8pmol/L		
Plt	29.8×10 <sup>4</sup> /μL	Cl	102mEq/L	ACE	45.3IU/L		
				IL-2R	2721IU/L		

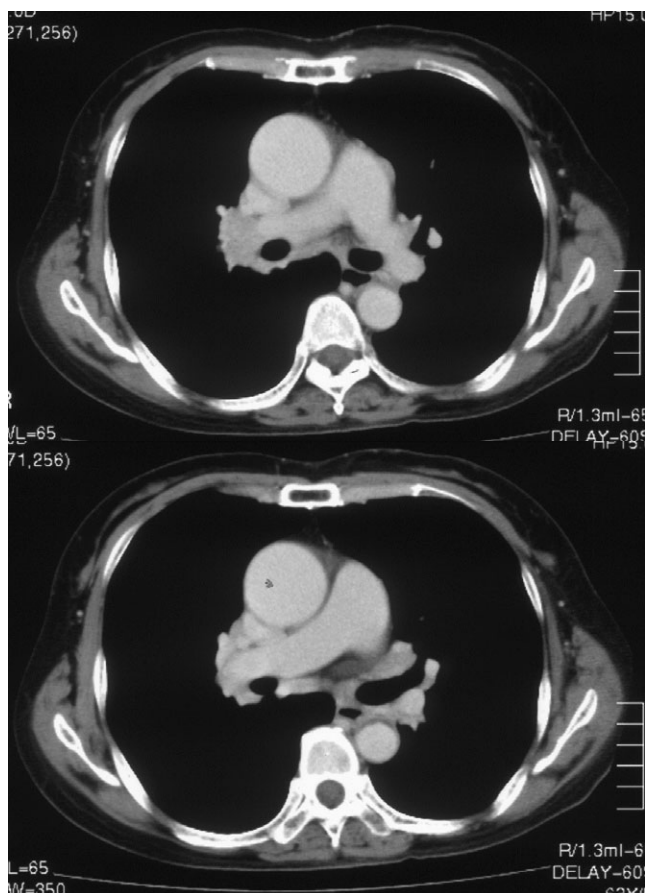


Figure 2. Chest CT on admission showing bilateral enlargement of hilar lymphnodes.

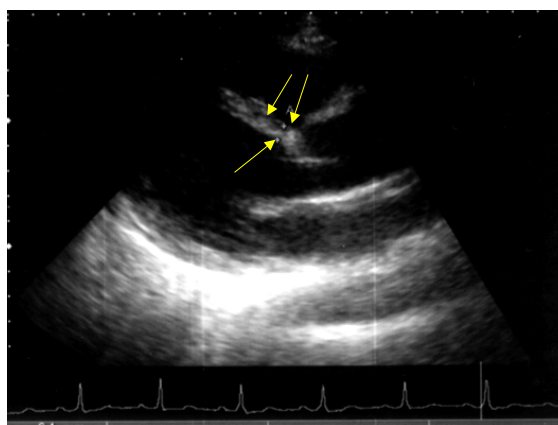


Figure 3. Ventricular septum is partly thin, compared with other part of the septum.

●経過 (Figure4)：平成6年サルコイドーシスと診断され、今回高PTHrP血症と高Ca血症にて入院となった。c-AMP上昇、ビタミンD正常、PTHの低下などから悪性腫瘍によりPTHrP血症と高カルシウム血症を来した可能性があると考え、骨シンチなどで全身検索をしたが悪性疾患は確認できなかった。ACEが上昇しておりサルコイドーシスの活動性の亢進を考えた。心電図で右脚ブロックを、心エコーで心室中隔の菲薄化を認めたことより心サルコイドーシスと診断した。以上の検査結果から副腎皮質ステロイド治療の適応があると判断し、プレドニゾロンの内服を30mg/日から開始した。PTHrPはステロイド治療開始後著明に改善した。また、それに伴いPTH、Ca、ACEも改善した。現在外来にて経過観察中であるがステロイドの減量は順調に行われており、悪性疾患を疑う症状は出現していない。また、心サルコイドーシスは心エコーでは変化はみられていない。

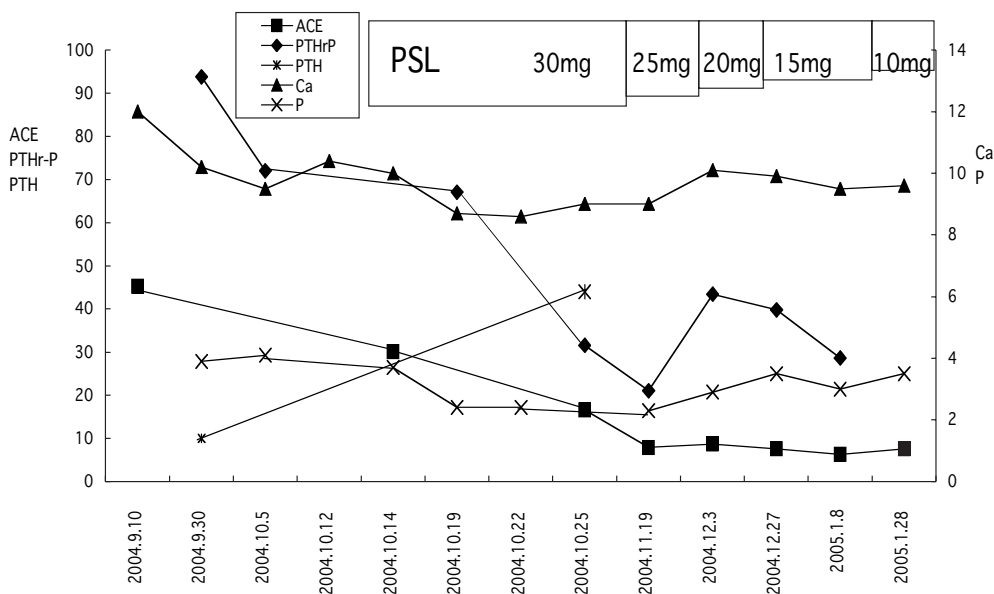


Figure 4. Clinical course.

## 考察

一般的にサルコイドーシスにおける高Ca血症の合併はわが国よりも欧米人に多いとされている<sup>3)</sup>。高カルシウム血症の合併頻度は報告者によりまちまちである(2~60%<sup>1)</sup>, 0.8~62%<sup>3)</sup>)。このばらつきの原因としては日常生活におけるCaやビタミンD摂取に個人差があること、血清Caの正常値や測定法が施設で異なっていること<sup>3)</sup>などがあげられるが、人種、年齢、性、職業、地理的環境で結論的な事実はない<sup>1)</sup>。サルコイドーシスにおける高Ca血症の原因は1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の産生亢進によるものと考えられている<sup>1)</sup>。サルコイドーシス患者のマクロファージや肉芽組織ではINF- $\gamma$ の作用により1 $\alpha$ -hydroxylaseの活性が亢進し25(OH)D<sub>3</sub>から1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が過剰に産生され、腸管や骨に働き血中へのCaの動員を促す結果高Ca血症をきたすと考えられている<sup>1)</sup>・<sup>3)</sup>。サルコイドーシスでは血清1,25-(OH)<sub>2</sub>Dが上昇、Pが正常もしくは上昇、PTHは低下、腎原性c-AMPは低下もしくは正常であるとの報告がある<sup>4)</sup>。しかし本症例は、ビタミンDとPは正常、PTH減少、腎原性c-AMP上昇、PTHrP上昇というHHMのパターンを示していた。HHMの原因物質としてPTHrPが1987年に同定されている。片上ら<sup>5)</sup>は高Ca血症を呈した39名の肺癌患者の72%(28例)に血中PTHrPの上昇があることを報告している。また、扁平上皮癌、胃癌、ATL、B細胞リンパ腫、肝癌、腎臓癌、乳癌、卵巣癌などでもPTHrPが上昇することがある<sup>6)</sup>。本症例でも悪性疾患の合併を考え骨シンチ、上部消化管内視鏡、腹部エコーなどで全身検索をしたが悪性疾患は認めなかった。また入院後特に治療せずPTHrPが低下し、心サルコイドーシスに対し行ったステロイド治療でさらなる改善が見られたためPTHrP-Cの上昇は悪性腫瘍によるものではなくサルコイドーシスによると考えられた。

少数だが、高カルシウム血症を来すサルコイドーシスにおいて本例のように血中PTHrPが高値を示した報告がある。Zeimerら<sup>2)</sup>は高カルシウム血症とPTHrP高値を示したサルコイドーシス2症例を経験し、20個の生検サルコイドーシスリンパ節についてPTHrPの免疫組織学的染色とin situ hybridizationを実施し、17/20,85%のリンパ節肉芽腫中マクロファージに免疫組織学的にPTHrPを認め、11/19,58%のリンパ節肉芽腫種中でPTHrPのmRNAが陽性であった。また、わが国でも松本ら<sup>7)</sup>が高カルシウム血症を呈し1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>は正常範囲で血中PTHrPが高値であった2症例を報告している。

Zeimerの結果はサルコイドーシスにおいてPTHrPが上昇することは高Ca血症がある場合に限らず、まれなことではない可能性を示している。従来サルコイドーシスで高カルシウム血症を来す原因はビタミンD活性の上昇によると考

えら、PTHrPに目が向けられず、測定されることが少なかつた。高Ca血症との関連、ひいてはサルコイドーシスの病因にせまるべく今後積極的にPTHrPを測定することが望まれる。

## 結論

血清CaとPTHrPが高値を示し、HHMとの鑑別を要したサルコイドーシスの1例を報告した。PTHrP高値はステロイド治療によって改善しており、サルコイドーシス患者で高カルシウム血症を来す場合PTHrPも原因物質の一つとして考慮すべきである。

## 引用文献

- 1) Sharma Om P: Vitamin D, calcium and sarcoidosis. Chest 1996; 109: 535-39.
- 2) Zeimer HJ, Greenaway TM, Salvin J et al: Parathyroid hormone-related protein in sarcoidosis. Am J Pathol 1998; 152: 17-21.
- 3) 片上信之: サルコイドーシスと高カルシウム血症. 日本臨牀 2002; 60: 1778-1784.
- 4) 岡野一年: 副甲状腺疾患とカルシウム代謝異常. ホルモンと臨床 1994; 42: 391-400.
- 5) 片上信之, 岡崎美樹, 高倉俊二, 他: 中等症ないし高度の高カルシウム血症を呈した肺癌症例の臨床的検討. 肺癌 1999; 39: 429-435.
- 6) 片上秀喜: 副甲状腺ホルモン関連蛋白質(PTHrP)の機能と生体分布. 病理と臨床 1992; 10: 1008-1018.
- 7) 松本哲郎, 沢部俊之, 杉崎勝教, 他: 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. 日サ会誌 2000; 20: 51-54.