
副甲状腺機能亢進症類似の臨床像を呈した亜酸症

大谷 浩、後藤博之、多田光範

秋田厚生医療センター 腎臓内科

Oxalosis showed hyperparathyroidism-like findings

Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Gotoh, Mitunori Tada

Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita Kousei Medical Center

＜緒言＞

亜酸症 (oxalosis) は、グリオキシル酸の先天的な代謝異常による亜酸の過剰産生や、消化器疾患による亜酸の吸収亢進、亜酸含有物の過剰摂取などにより血中亜酸濃度の上昇を来し、亜酸カルシウム結晶の沈着から種々の臓器障害を来す疾患である。そのなかで尿路結石や腎不全を併発する頻度は高いが、その他の臓器への沈着による障害は比較的まれである。今回我々は、手指の単純X線にて著明な骨膜下吸収像や異所性石灰化像を示し、骨吸収、骨形成マーカーが著しい高値を呈したにもかかわらず、intact PTHは低値を示し原因の同定に難渋したが、骨生検にて著しい亜酸カルシウム結晶の沈着を認め、同結晶沈着による症状と考えられた症例を経験したため報告する。

＜症例＞

患者：59歳、男性

主訴：両手指の爪の変形と痛み

既往歴：47歳時尿管結石を指摘

家族歴：兄が尿路結石

現病歴：2004年8月頃より高血圧のため近医にて加療開始。経過中、徐々に腎機能の低下を認め、2007年5月19日当科紹介受診。受診時、血清Cr16.5mg/dlより末期腎不全（原疾患不明）と診断し、同年5月22日より維持血液透析を開始した。その後、外来にて加療継続していたが、2008年7月頃より両手指関節、手関節、足関節の痛みが出現。抗CCP抗体、RFは陰性、CRP0.03mg/dlと陰性であったが、MMP-3値が155ng/mlと高値より何らかの関節炎を疑い、プレドニゾロン5mg/日の投与を開始した。これにより、関節症状は軽快し、以後同剤を継続していた。2011年12月頃より両手指先端の痛みが出現し、手指先端の腫大と爪の変形を認めた。同年4月皮膚科を受診し、当初、後天性被角線維腫が疑われていたが、改善傾向なく、2014年9月手指の単純X線を撮影したところ両手指の著しい骨膜下吸収像、石灰化を認めた。

現症：身長157cm、体重63.9kg、意識は清、体温36.8℃、血圧170/80mmHg、脈拍80/分、整、心肺雜音なし。両手指末梢の爪下組織の増殖および爪の変形を認めた（図1）。また、右第三足趾にも同様の変化を認め、左第四足趾先端には軽度の潰瘍を認めた。



右手指



左手指

図1 (両手指の爪下組織の増殖と爪の変形を認める)

検査所見：末梢血白血球数は7,400/ μ lと上昇なく、赤血球340万/ μ l、Hb 10.5g/dl、MCV 92.4flと正球性貧血を認めた。血小板数は26.9万/ μ lと正常であった。生化学検査ではAST 13U/l、ALT 6 U/lと正常、LDH、 γ -GTPはそれぞれ266U/l、113 IU/lと軽度増加を示し、ALP、Total Bilirubinは341 IU/l、0.2mg/dlと正常範囲であった。Fe 45 μ g/dl、TIBC 187 μ g/dl、フェリチン251.5ng/mlと鉄欠乏所見はなかった。総蛋白、アルブミンはそれぞれ5.1g/dl、2.7g/dlと低下、LDLコレステロールは101mg/dlと正常、BUNは45.1mg/dl、Crは10.3mg/dlと高値を示した。尿酸は5.9mg/dlと正常、電解質はNa 139mEq/l、K 4.2mEq/l、Cl 103mEq/l、Ca 9.2mg/dl、P 5.3mg/dl、Mg 2.4mg/dlであった。また、血糖は106mg/dlと正常であった。血清学検査では、CRP 0.14mg/dlと上昇なく、MMP-3は130ng/mlと軽度上昇、リウマチ因子も30.8 IU/mlと上昇を認めた。抗CCP抗体は0.6U/ml未満と陰性であった。抗核抗体は40倍未満と陰性、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体も陰性であった。免疫グロブリンはIgG 743mg/dlと軽度低下、IgA 251mg/dl、IgM 62mg/dlと正常であった。また血清免疫電気泳動ではmonoclonal蛋白は認めず、尿中Bence Jones蛋白も陰性、free light chainの検索では κ / λ 比は1.18と有意な差は認めなかった。甲状腺機能はFT3 2.51pg/ml、FT4 0.65ng/dl、TSH 2.97 μ IU/mlと正常、アンギオテンシン変換酵素は25.5U/lと軽度上昇を認めたが、活性型ビタミンDは40pg/mlと正常範囲であった。アルミニウムは10 μ g/l未満と増加なく、亜鉛は49 μ g/dlと欠乏は認めなかった。また β 2ミクログロブリンは26.8mg/lと軽度増加を認めた。副甲状腺機能検査では、intact PTH22pg/ml、whole PTH 11.3pg/mlと低値であった。尚、intact PTHは、透析導入後から一貫して150pg/ml以下で推移しており、日本透析医学会のガイドライン推奨値（60～240pg/ml）を越えることはなかった。手指、足趾の単純X線所見では、両手指骨の虫食い状の欠損像、骨膜下吸収像、手指先端の異所性石灰化を認めた（図2）。また、図には示さないが、足趾においても、両側第2、第3基節骨の骨膜下吸収像を認めた。また、腹部単純X線および単純CTにて、両腎の著しい石灰化を認めた（図3）。副甲状腺エコーでは、右下極に9×8×11.5mmの、左上極に7×6×5mm大の副甲状腺腫大を認めるが、ドップラーエコーでは両腫大腺とも血流に乏しい所見であった。99mTc-MIBIシンチ（図4）では、99mTc投与10分後のearly phaseでは甲状腺もしくは副腎に相当する位置に取り込み亢進を認めるが、120分後のlate phaseでは取

り込み像はほぼ消失しており、このことから、early phaseでの集積亢進は、甲状腺であったと推定され、副甲状腺への取り込みはないと考えられた。また異所性副甲状腺腺腫の存在も認めなかつた。図5に骨シンチ画像を示す。両側上腕骨頭、両側胸鎖関節付近、仙骨、恥骨、両手指、足趾に集積亢進を認めた。これら画像所見から、骨代謝亢進が疑われたため、骨代謝マーカーを測定したところ、骨吸収マーカーであるTRACP-5bは1500mU/dl以上（正常値170～590mU/dl）と著しい高値を示し、また骨形成マーカーである骨型ALPは29.4μg/lと上昇（正常値3.7～20.9μg/l）、I型プロコラーゲンN末端プロペプチド（P1NP）も1200ng/ml以上（正常値18～74ng/ml）と著しい高値を示した。一方頭蓋骨、脊椎骨の単純X線ではいわゆるsalt pepper appearanceやrugger jersey様の変化は認めず、骨シンチにて集積亢進のあった上腕骨頭、胸鎖関節、仙骨、腸骨にも骨融解像や硬化、肥厚像などは認めなかつた。またGaシンチでは明らかな異常集積は認めなかつた（図6）。また、骨密度検査では、腰椎のYAMは113%、同年齢の123%、大腿骨頸部ではYAMは87%、同年齢の100%と骨粗鬆症の診断基準満たさなかつた。

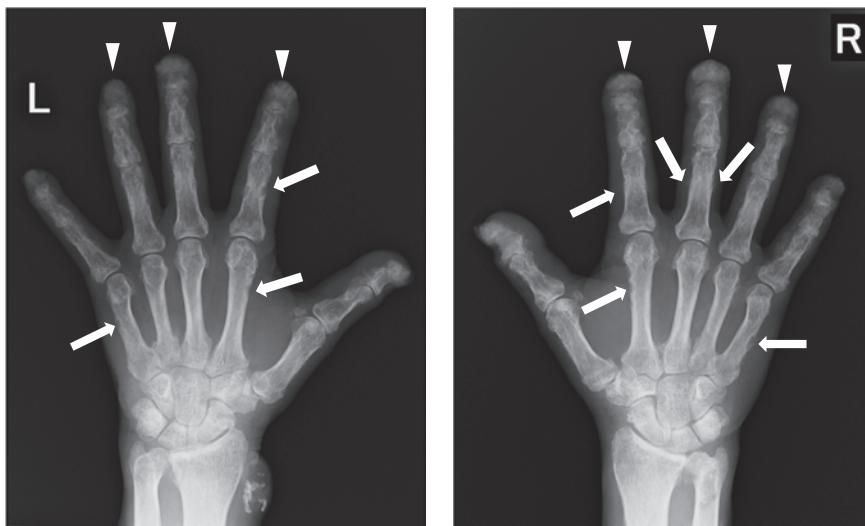


図2両手指単純X線像（両手指骨の虫食い像や骨膜下吸收像（→）、手指先端の石灰化像（▽）を認める）

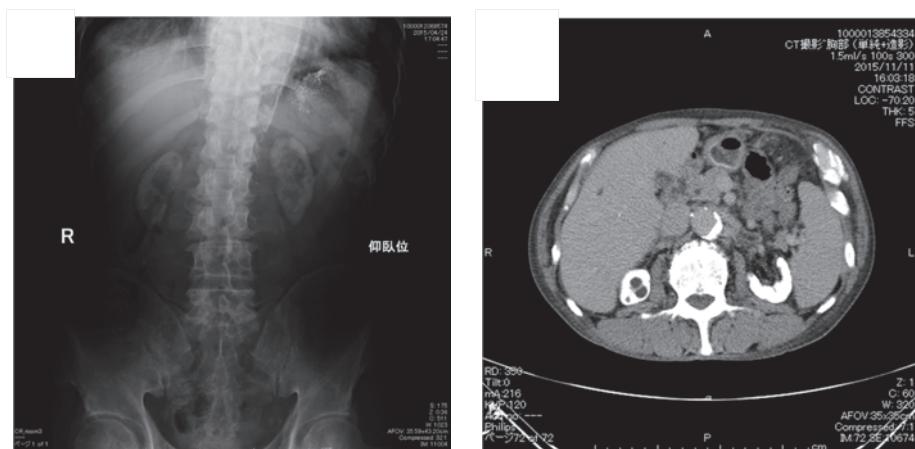


図3 腹部単純X線像と腹部単純CT像（両腎の著しい石灰化を認める）

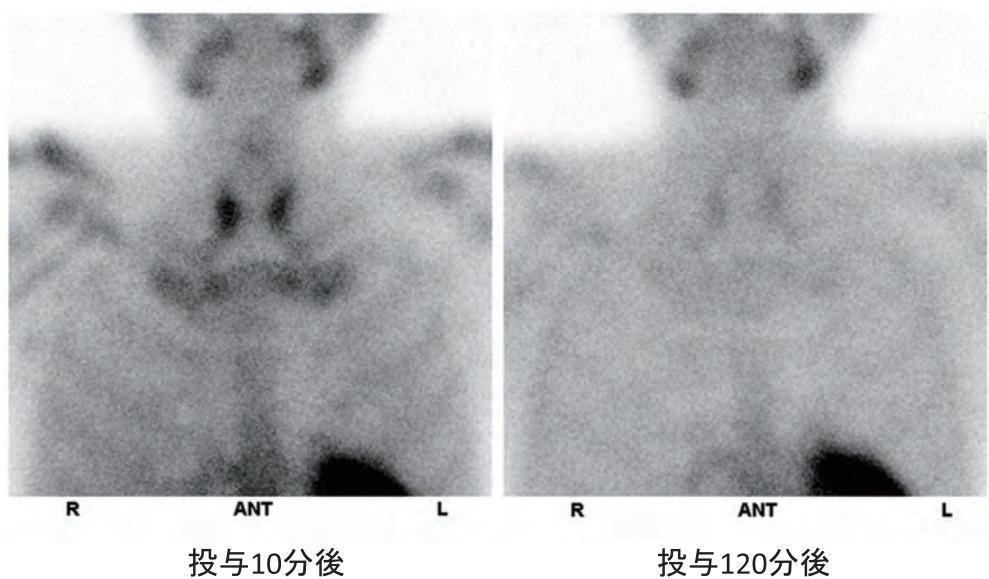


図4 99mTc MIBIシンチ

(99mTcの投与10分後のearly phaseでは甲状腺、副甲状腺付近に集積亢進を、投与120分後のlate phaseでは頸部への集積は消失している。また異所性の集積も認めない。)

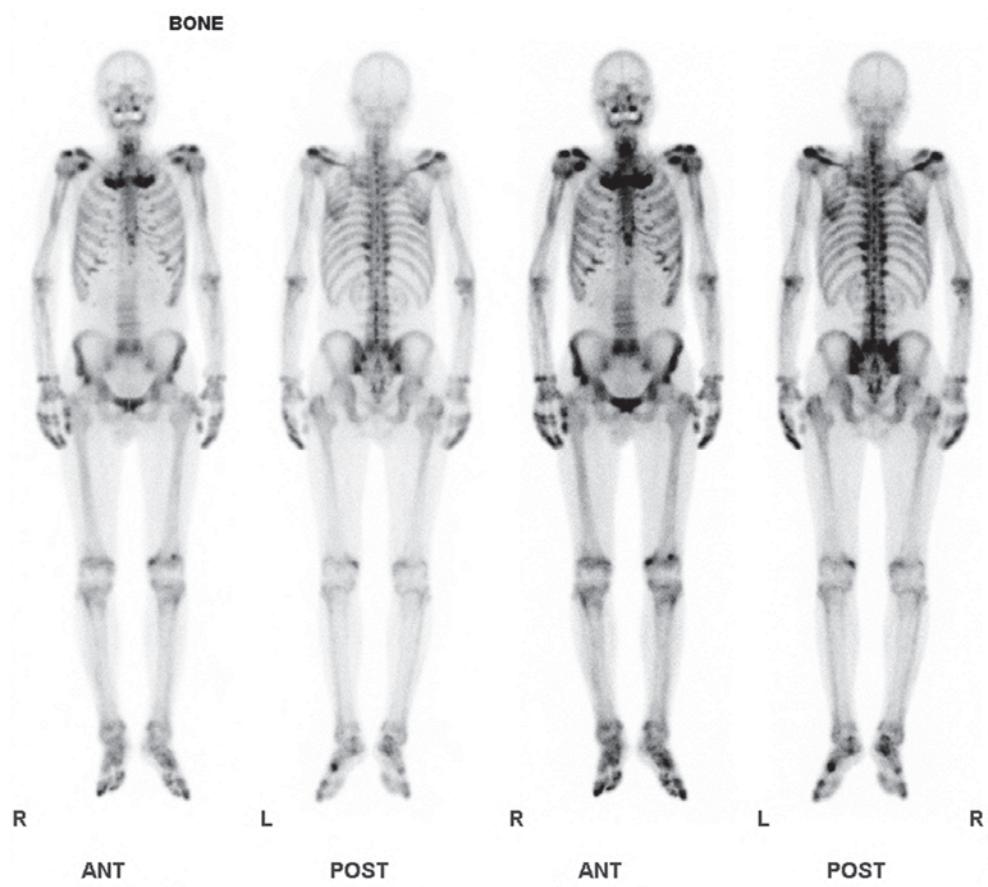


図5 骨シンチ

(骨シンチでは、両側上腕骨頭、両側鎖骨、胸骨、仙椎、恥骨、両側手指骨、足趾骨に集積亢進を認める。)

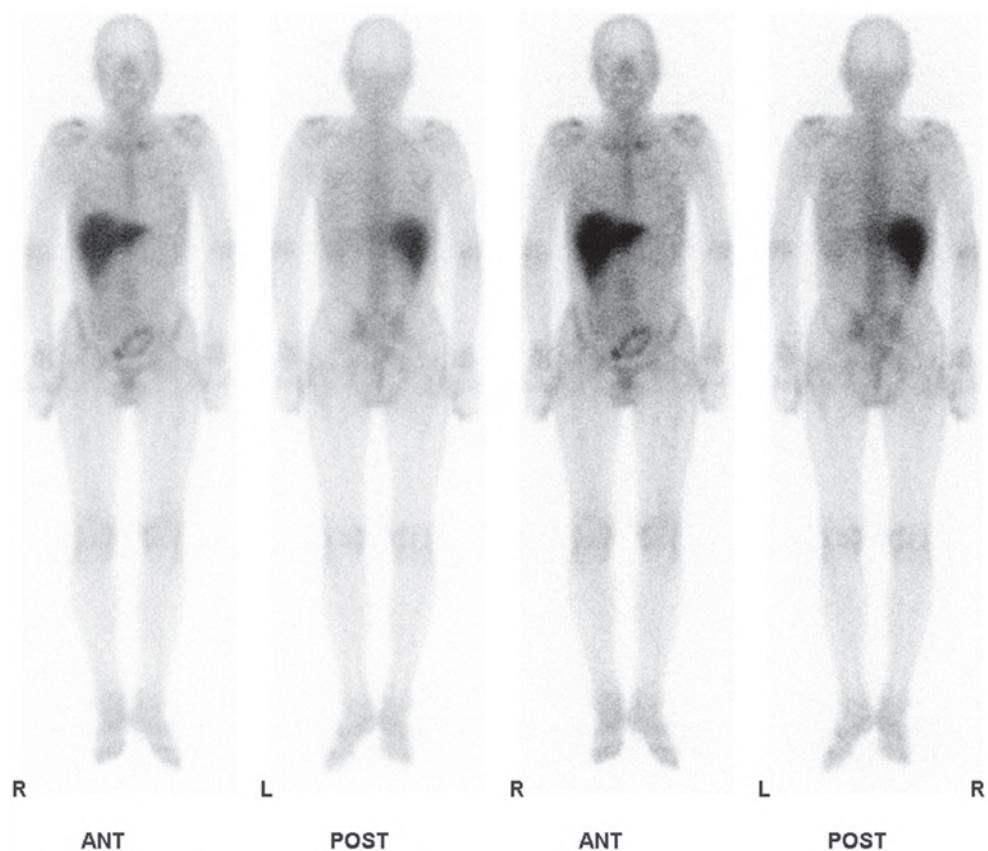


図6 Gaシンチ (Gaシンチでは明らかな異常集積は認めない)

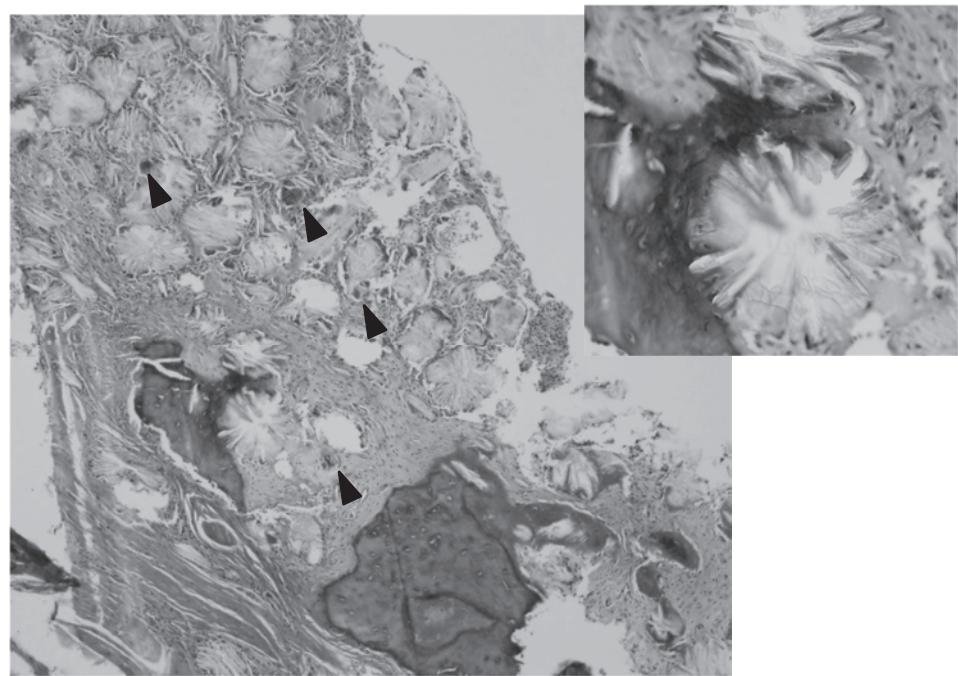


図7 骨生検像 (ヘマトキシンエオジン染色)

(右中手骨の骨生検では、ヘマトキシンエオジン染色に陰性で、幅2 μm、長さ30 μmの結晶が放射状に沈着しており、骨破壊像も認める。結晶周囲には多核巨細胞を伴った異物反応を認める (▲)。×40倍 (拡大像: ×100倍))

その後の臨床経過：Intact PTHおよびwhole PTHの増加は認めなかつたが、手指、足趾の単純X線像、骨代謝マーカーの異常から、なんらかによる骨代謝亢進をきたしていると考え2014年11月12日よりアルファカルシドール1mg/日を、12月3日よりミノドロン酸水和物50mg/月の投与を開始した。治療開始10か月経過後も、骨型ALP値、TRACP-5b値は依然として著しい高値を示しており、爪の変形、爪下の増殖像、単純X線での虫食い像、骨膜下吸收像に変化は認めなかつた。2015年12月4日、手指骨より骨生検を施行したところ、採取された骨周囲及び内部に放射状に配列した幅約2μm、長さ約30μmの針状結晶の著しい集積を認めた（図7）。同結晶の周囲には多核巨細胞を伴つた異物反応を認め、骨破壊像も認められた。同結晶の特徴的形態および、ヘマトキシンエオジンに染色されないこと、偏光顕微鏡にて複屈折性を示す結晶構造を認めること（図8）より、蔥酸カルシウムによる結晶と考えられた。12月25日より蔥酸カルシウム代謝の補酵素であるビタミンB6の投与を併用し経過観察中である。

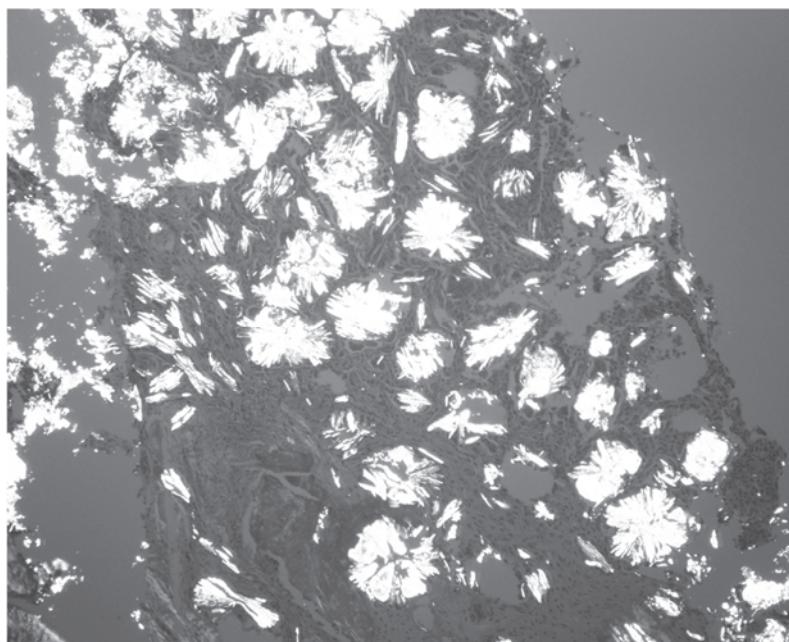


図8 骨生検像（偏光顕微鏡） （放射状の結晶構造は、偏光顕微鏡にて複屈折性を呈する。）

＜考察＞

本例は、手指、足趾の単純X線での骨の虫食い像、骨膜下吸收像、骨代謝マーカー（TRACP-5b、骨型ALP、P1NP）の著しい高値より、骨の代謝は著しく亢進しているものと思われる。しかしintact PTHは透析導入後現在に至るまで一貫して正常からむしろ低値で推移しており、副甲状腺エコーでの血流低下や、^{99m}Tc-MIBIシンチでの取り込み低下などから、副甲状腺機能亢進症はないものと考えられた。本例での骨代謝亢進の鑑別に関して、表1に骨代謝亢進所見を来す主な疾患をあげる。PTH related protein産生病患においては副甲状腺機能亢進症類似の病態を呈するが、本例では同蛋白は陰性であった。また骨髄腫や各種癌において、時に著しい骨破壊を来すことがあるが、経過中著しい血清Ca値の上昇がなかつたこと、monoclonal proteinは陰性であり、また臨床経過

が長いにもかかわらず担癌を疑わせる症状のないことから否定的と考えられた。また本例では、プレドニゾロン5mg/日が投与されていたため、骨粗鬆症を疑い、骨密度検査を施行したが、骨密度の低下は認めなかつたことより、骨粗鬆症による骨代謝異常は否定的であった。甲状腺機能亢進症に関しても、甲状腺ホルモン値は正常範囲内であり否定的であった。骨サルコイドーシスにおいては、手指、足趾に限局した本例と類似の骨病変をきたすことが知られているが¹⁾、angiotensin変換酵素は、25.5U/lと軽度上昇に留まること、Gaシンチにても肺門部を含め明らかな異常集積を認めなかつたこと、骨生検にて特徴的な非乾酪性類上皮細胞肉芽腫所見を認めなかつたことより同疾患による骨吸収は否定的であった。また骨の異常な吸収と形成が繰り返される疾患として骨Paget病が知られている。Paget病での骨病変の好発部位は頭蓋骨、骨盤、脊椎骨、大腿骨などで、溶骨性変化や硬化性～肥厚性変化を特徴とするが²⁾、本例では骨シンチにて集積亢進のあった両側上腕骨頭、両側胸鎖関節、仙骨、恥骨の単純X線では明らかな変化を認めなかつた。これまでに手指、足趾骨におけるPaget病の報告例はなく同疾患は考えにくいと思われる。

表1 骨代謝異常を来す主な疾患

1. 副甲状腺機能亢進症
2. 副甲状腺ホルモン関連蛋白(PTH related protein)産生疾患
3. 骨髄腫および癌の骨転移
4. 骨粗鬆症
5. 甲状腺機能亢進症
6. 骨サルコイドーシス
7. 骨Paget病

表2 高亜酸血症の原因

1. 原発性高亜酸尿症(PH)
 - a. 1型(alanine glyoxylate aminotransferase ;AGTの異常)
 - b. 2型(D-glycerate dehydrogenase/ glyoxylate reductase ;DGDH/GRの異常)
2. 後天性高亜酸尿症
 - a. 消化管からの吸収亢進
 - 吸收不良症候群
 - 小腸切除後
 - 慢性膵炎
 - b. 亜酸、亜酸前駆物質の摂取亢進
 - ほうれん草、苺の大量摂取
 - ビタミンCの大量摂取
 - エチレングリコール中毒
 - c. ビタミンB6の欠乏
 - d. 腎不全

本例において施行された骨生検において、ヘマトキシリソジン染色陰性の針状結晶が放射状に配列する沈着物による骨破壊像を認めた。尿中、血中の亜酸濃度は測定されていないが、これらの結晶は偏光顕微鏡にて偏光を発すること、特徴的な形態より、亜酸カルシウムの結晶と考えられた。同結晶は尿路結石の成分の1つとして知られているが、まれに全身の諸臓器（特に腎、網膜、心筋、皮膚、骨）への沈着症（oxalosis）をきたすことが報告されている³⁾。表2にその原因をしめす。グリオキシリ酸代謝酵素の先天的な障害により高亜酸血症をきたす原発性高亜酸尿症（1型および2型、いずれも常染色体劣勢遺伝）と後天性の原因として、消化管からの亜酸吸収亢進（吸収不良症候群、小腸切除術、炎症性腸疾患、慢性胰炎）、亜酸や亜酸前駆物質（ホウレン草、苺、ビタミンCなど）の過量摂取、エチレングリコール中毒、ビタミンB6の欠乏などにより生ずるところである。また糸球体濾過量が低下すると尿中への亜酸排泄が減少し、高亜酸血症を来しやすくなることに加え、血液透析や腹膜透析では十分な亜酸排泄は困難であるため、透析患者でのoxalosisも報告されている³⁻⁶⁾。本症例では、消化管疾患ではなく、腹部手術歴もなかった。また亜酸含有食物の過量摂取の既往もない。ビタミンB6は水溶性ビタミンであり、血液透析患者では透析による除去により欠乏傾向となることが知られている。本例でも、ビタミンB6のうち、ピリドキサミンは0.2ng/ml未満、ピリドキシンは3.0ng/ml未満（ピリドキサールは混雑物にて測定不可）と低い値を示しており、高亜酸血症にある程度影響を及ぼしたものと推定される。一方、遺伝性の高亜酸血症の可能性に関しては、その多くが乳幼児～小児期に腎不全として発症している。成人にて発見される頻度は少ないが、本例のすでに亡くなった兄にも尿路結石の既往があったことから、原発性高尿酸血症の可能性は否定できない。確定診断のためには、今後、遺伝子診断が必要と考えられる。以上より、現時点では、本例におけるoxalosisの原因として慢性腎不全による排泄障害と血液透析によるビタミンB6の欠乏が考えられた。

Oxalosisで認められる皮膚病変に関しては亜酸カルシウムの全身皮膚へのびまん性粒状の沈着例や壞疽形成、網状皮班など多彩な所見が報告されている⁴⁻⁶⁾。Gregoriouらは、二次性の高亜酸血症を来たした患者において、本例と同様に手指爪下組織の増殖病変による手指先端の変形症例を報告しており、同増殖組織の生検にて亜酸カルシウム結晶の著しい集積を示している⁴⁾。また骨病変に関しては、椎体骨や大腿骨などに加え、本例にて認められた、手指骨への亜酸カルシウムの沈着による骨硬化像や骨吸収像が報告されている⁷⁻¹¹⁾。骨病変の成因に関し、彼らは、沈着した亜酸結晶により局所に炎症反応を引き起こし骨吸収機序が働いたのではないかと推察している。またToussaintらは骨髄に沈着した亜酸カルシウムの結晶に対して、マクロファージが集簇し、このマクロファージにより破骨細胞が活性化された可能性を述べている¹²⁾。

本例においても、破骨細胞から分泌される骨吸収マーカーであるTRACP-5bが著しい高値を示しており、破骨細胞は強く活性化されている。本例の骨生検組織において亜酸結晶の周囲に、強い炎症細胞の浸潤を認めていることから、これらが本例の破骨細胞の活性化を引き起こしたものと考えられる。

また、本例では、2008年7月頃より、原因不明の手指関節、手関節、足関節の腫脹、疼痛を訴えており、副腎皮質ステロイド5mg/日の投与にて改善を得ている。これまでの報告で、Oxalosis

において、滑膜への草酸結晶の沈着によりときに関節炎を来すことが報告されており¹³⁾¹⁴⁾、本例において、関節液の評価はなされていないが、関節症状は草酸カルシウムの沈着によるものであった可能性もある。

治療に関しては、一般に、腎不全に陥っていない利尿が期待できる時期であれば、多量の水分摂取や草酸尿路結石予防のために中性リン、クエン酸ナトリウム、酸化マグネシウムの投与が勧められているが、本例では、すでに維持透析に至っており、無尿となっているため、これらは適応とはならない。Casperらは血液透析による草酸の除去能は限定的であり、high-fluxポリスルホン膜もしくはセルローストリアセテート膜を使用したhemodiafiltration (HDF) による草酸の除去効果を報告している¹⁵⁾。本例において、今後、on line HDFなどの併用に加え、草酸含有量の多い食品の制限、草酸代謝の補酵素であるビタミンB6の補充などを組み合わせた治療により草酸沈着の軽減を期待したい。

＜参考文献＞

- 1) 玉田 勉：サルコイドーシスの骨・関節・筋肉病変、日サ会誌 33 : 35-42, 2013.
- 2) Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K et al: Guideline for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan 24: 359-367, 2006.
- 3) Fayemi AO, Ali M, Braun EV: Oxalosis in hemodialysis patients: a pathologic study of 80 cases. Acta Pathol Lab Med 103: 58-62, 1979.
- 4) Gregoriou S, Kalapothakou K, Kontochristopoulos G et al: Subungual oxalate deposits in a patient with secondary hyperoxaluria. Acta Derm Venereol 91: 195-196, 2011.
- 5) Ohtake N, Uchiyama H, Furue M et al: Secondary cutaneous oxalosis: cutaneous deposition of calcium oxalate dehydrate after long-term hemodialysis. J Am Acad Dermatol 31: 368-372, 1994.
- 6) Sina B, Luzu LL: Cutaneous oxalate glanuloma. J AM Acad Dermatol 22: 316-318, 1990.
- 7) 佐藤 舞、伊藤秀一：原発性高シュウ酸尿症の診断と治療、腎と透析 77 : 255-261, 2014.
- 8) Julian BA, Faugere MC, Malluche HH: Oxalosis in bone causing a radiographycal mimicry of renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 9: 436-440, 1987.
- 9) Brady HR, Fay WP, Meema HE et al: Oxalate bone disease-an emerging form of renal osteodystrophy. Int J Artif Organs 12: 715-719, 1989.
- 10) Celasun B, Safali M, Yenicesu M: Secondary oxalosis of bone in a dialysis patient. Scand J Urol Nephrol 29: 211-214, 1995.
- 11) Elmstahl B, Rausing A: A case of hyperoxaluria. Radiological aspects. Acta Radiol 38: 1031-1034, 1997.
- 12) Toussaint C, De Pauw L, Tielemans C et al: Hypercalcaemia complicating systemic oxalosis in primary hyperoxaluria type1. Nephrol Dial Transplant 10: 17-21, 1995.

-
- 13) Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS et al: Update on oxalate crystal disease. *Curr Rheumatol Rep* 15: 340–355, 2013.
 - 14) Nakazawa R, Hamaguchi K, Hosaka E et al: Cutaneous oxalate deposition in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 25: 492–497, 1995.
 - 15) Franssen CF: Oxalate clearance by haemodialysis-a comparison of seven dialysers. *20*: 1916–1921, 2005.