

短期間での進行を認めた異所性肺石灰化症の1例

鳥越千尋^{1)†} 田中 愛¹⁾ 西尾末広¹⁾²⁾ 上野拓也¹⁾

IRYO Vol. 78 No. 1 (60-64) 2024

要旨

症例は72歳男性。食欲不振や全身倦怠感の症状に加え著明な高カルシウム血症および高リン血症を認め、精査加療目的に国立病院機構別府医療センター（当院）に入院となった。高カルシウム血症に関しては副甲状腺腺腫が原因と判明したが、発熱や炎症反応上昇がみられ、胸部CTでびまん性のすりガラス影を認めた。抗菌薬投与を行ったが、陰影は増悪し浸潤影へ進展した後、石灰化病変の出現を認めた。気管支鏡検査を行い、病理検査で異所性肺石灰化症と診断した。異所性肺石灰化症の発症初期から陰影完成までをCT画像で追えた症例の報告はまれである。著明な高カルシウム血症および高リン血症をともない、肺炎像を呈するも、感染症による肺炎とは異なる臨床像や治療経過をたどる症例においては、異所性肺石灰化症も鑑別診断に挙げる必要があると思われる。

キーワード 異所性肺石灰化症、高カルシウム血症、高リン血症

はじめに

異所性肺石灰化症は、さまざまな原因による持続性の高カルシウム血症が、肺胞壁や間質、血管壁などへのリン酸カルシウムの沈着を引き起こすことで生じる。胸部CTで肺炎像を疑う陰影を呈するが、無症候性であることが多く、診断治療に難渋する場合もある。今回われわれは、胸部CTで異所性肺石灰化症発症からの進行性の経過を追えた稀有な症例を経験したので、報告する。

症 例

72歳、男性。高血圧症の既往歴あり。52年間×15本/日の喫煙歴あり。粉塵暴露歴・加湿器使用なし。4年前に近医で高血圧症とCr 2.0 mg/dlの腎機能低下を指摘され、降圧剤などで加療を受けていた。1カ月前から食思不振と倦怠感が出現したため、近医を受診したところ、Cr 5.13 mg/dl、BUN 82.1 mg/dl、Ca 20 mg/dlと腎機能悪化および著明な高カルシウム血症を認めたため、精査加療目的で国立病院機構別府医療センター（当院）へ紹介入院となった。

国立病院機構別府医療センター 1) 呼吸器内科 2) にしお呼吸器内科アレルギークリニック †医師

著者連絡先：鳥越千尋 国立病院機構別府医療センター 呼吸器内科

〒874-0011 大分県別府市大字内竈1473番地

e-mail: chihiro-e@oita-u.ac.jp

(2023年2月28日受付 2023年10月13日受理)

Rapidly Progressive Ectopic Pulmonary Calcification: A Case Report

Chihiro Torigoe, Ai Tanaka, Suehiro Nishio and Takuya Ueno

1) NHO Beppu Medical Center 2) Nishio Clinic Respiratory and Allergology Medicine

(Received Feb. 28, 2023, Accepted Oct. 13, 2023)

Key Words: ectopic pulmonary calcification, hypercalcemia, hyperphosphatemia

表1 入院時検査所見および気管支胞洗浄所見

Hematology		Serology	
RBC	$305 \times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	1.19 mg/dl
Ht	29.0 %	KL-6	354 U/ml
Hb	10.1 g/dl	SP-D	72.2 ng/ml
WBC	$8900/\mu\text{l}$	β -D-glucan	<5.0 pg/ml
Neut	88.0 %	Aspergillus Ag	0.3 U//
Eos	0.6 %	Candida Ag	(-)
Mono	4.4 %	Cryptococcus Ag	(-)
Lymph	6.9 %	RF	6.1 IU/ml
Plt	$18.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	PTH	2774 pg/ml
		Calcitriol	5.6 pg/ml
Biochemistry			
AST	33 IU//	Arterial blood gas (Room air)	
ALT	34 IU//	pH	7.36
LDH	139 IU//	PaCO ₂	24.7 mmHg
ALP	291 IU//	PaO ₂	115 mmHg
TP	6.8 g/dl	HCO ₃	13.5 mmol//
Alb	3.9 g/dl	BE	-10.3 mmol//
BUN	85.6 mg/dl		
Cr	5.23 mg/dl	BALF analysis (rt-B9)	
Na	132 mEq//	Total cell counts	$0.003 \times 10^5/\text{ml}$
K	5.2 mEq//	macrophage	81.0 %
Cl	106 mEq//	Lymph	1.0 %
Ca	19.1 mg/dl	Neut	16.5 %
Corrected Ca	19.2 mg/dl	Eos	1.5 %
P	6.2 mg/dl	Lymphocyte subsets	
		CD ₄	6.0 %
		CD ₈	6.0 %
		CD _{4/8}	1.0
		Bacterial culture	Negative
		Acid-fast bacteria	Negative
		<i>P. jirovecii</i> DNA PCR	(-)

来院時SpO₂の低下はなく、咳痰症状なし。左胸鎖乳突筋外側に弹性軟の腫瘤状構造物あり。入院時検査所見（表1）では、高カルシウム血症および高リン血症、PTHの異常高値を認め、カルシトリオールの値は正常範囲内であった。入院時胸部X線写真（図1）・胸部CTに異常を認めなかった。

入院時検査所見より、慢性腎臓病増悪および副甲状腺機能亢進症として、生食負荷とエルカトニン注、利尿療法で高カルシウム血症の是正を行った。改善後に副甲状腺腫瘍の摘出術を検討していたが、第3病日に発熱し、CRP 10.6 mg/dl、WBC 16,110/ μl と上昇を認め、CTでびまん性すりガラス影を認めた（図2）。肺うっ血および肺炎を疑いドリペネムを投与したが、第7病日のCT再検で、両肺下葉にConsolidationが出現した（図3）。なお、第3病日に採取した血液培養検査は2セット共に陰性であった。第14病日より間欠的血液透析を開始した。第24病日にはCTで浸潤影のCT値がさらに上昇し（図

4），石灰化病変を呈しているものと推察されたため、精査目的に気管支鏡検査を施行した。左右気管支から亜区域気管支にかけてやや浮腫状の粘膜を認めたが、観察範囲内に白色隆起性病変は認めなかつた。右B⁸より経気管支肺生検を行い、病理組織所見ではHE染色で、肺胞壁に沈着する微細な石灰化物と、沈着病変内の肉芽組織を認めた（図5）。また右B⁹より気管支肺胞洗浄を行い（表1）、Kossa染色で、染色陽性の結晶様物質の断片が多数みられ（図6），異所性肺石灰化症と診断した。経過中呼吸状態の悪化はなく、第37病日に左副甲状腺腫瘍の摘除術を行った。なお、入院中の骨密度検査で骨密度低下は認めず、左上副甲状腺のみの腫大甲状腺を摘除後に術中intact-PTHは低下、病理所見は腺腫であったことから原発性副甲状腺機能亢進症であったと考えられた。術後、高カルシウム・高リン血症は急速に是正され、腎機能も改善したが、胸部CTや胸部X線写真所見は変化なく経過し、高吸収を呈す



図1 胸部X線写真

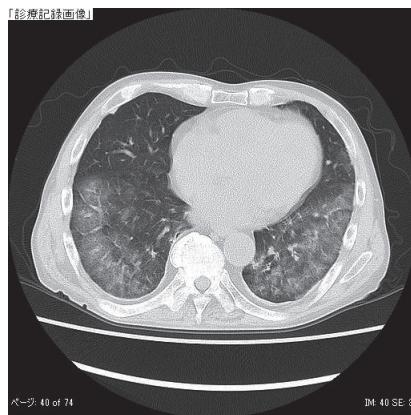


図2 第3病日胸部CT. 広範囲のびまん性すりガラス影を認める.

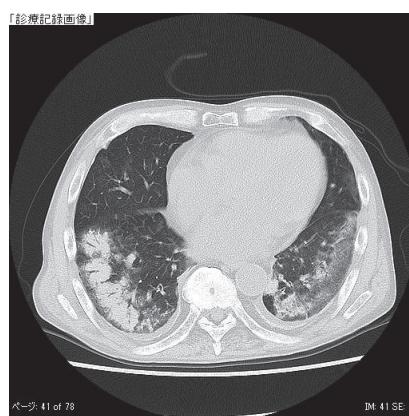
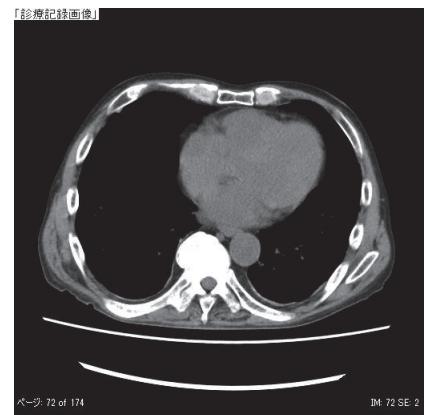


図3 第7病日胸部CT.

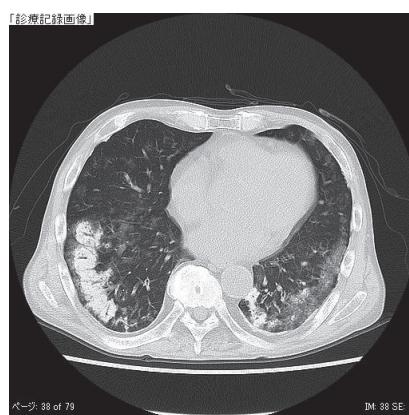
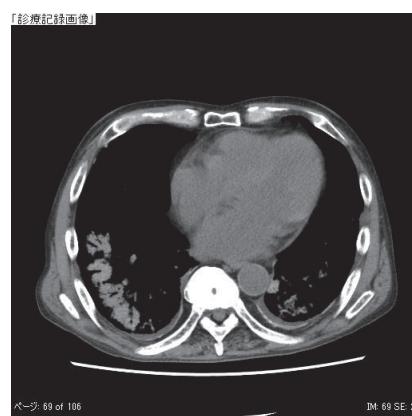


図4 第24病日胸部CT.
胸膜下の浸潤影のCT値が徐々に上昇した.



る浸潤影は観察した第116病日まで残存した.

考 察

肺実質の石灰化には2つの臨床病型があり、感染や出血をおこした組織や壊死組織などの損傷した肺に発生する異栄養性石灰化症と、正常な肺にカルシウムが沈着する異所性石灰化症に分類される。異栄養性石灰化症では、損傷組織の治癒過程において、

カルシウムが局所沈着をおこすことで発症し、カルシウムとリンの血清値は正常である¹⁾。異所性石灰化症では、原発性または続発性の副甲状腺機能亢進症や慢性腎不全、悪性腫瘍などによる持続性の高カルシウム血症が原因となり、リン酸カルシウムによる石灰化を生じる。カルシウム・リン積が75–80 mg²/dl²を超過すると、リン酸カルシウムが析出し、とくに肺・腎臓・胃といった臓器は、組織pHがアルカリ性を呈するため、沈着しやすいと考えられて

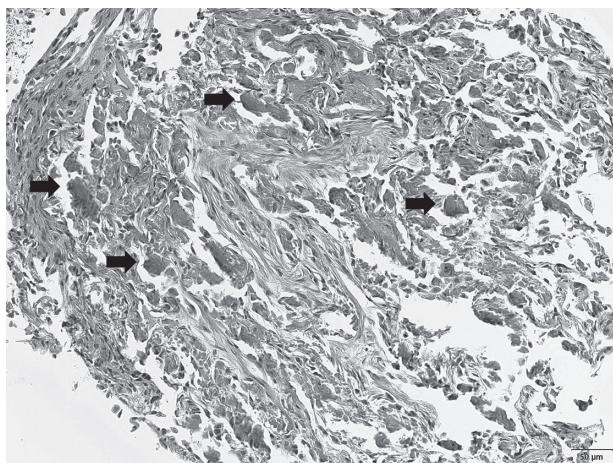


図5 HE染色、組織検体。微細な石灰化物が肺胞壁に肉芽組織を交え密に沈着し、肺胞道・肺胞の内腔閉塞を認める(矢印部)。

いる²⁾³⁾。本症例は副甲状腺機能亢進症による高カルシウム血症があり、カルシウム・リン積は約119 mg²/dl²と上昇していた。また、異栄養性石灰化症の原因となりうるような肺炎起炎菌は検出されず、入院時胸部CTでも肺病変は認められなかったことから、異所性肺石灰化症と診断した。

本症例は両肺野に広範な石灰化病変を認め、発熱やCRP上昇を呈したが、低酸素血症を含む呼吸器症状は認めなかった。一般に、異所性石灰化症は石灰化の程度が高度であっても無症候性で呼吸障害を呈さないことが多いと報告されている。一部の症例ではリン酸カルシウムが肺胞壁や間質・血管壁などに沈着することで、ガス交換の障害や呼吸器症状を引き起こし、呼吸不全や咳嗽などを呈する⁴⁾⁵⁾。

画像上の特徴として、胸部X線写真では異常を認めないこともあり、陰影を認識できても、斑状の不明瞭な陰影や結節性陰影、また肺炎や肺水腫に類似した非特異的なパターンをとることが多い。高分解能CTでは、胸部X線写真より感度が高く病変検出が可能であり、すりガラス陰影、結節影、腫瘤影、斑状影、びまん性～局所性の浸潤影、tree-in-bud appearanceや小葉中心性陰影など多彩な陰影を呈しうる²⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。CTで石灰化陰影が判然としない場合や陰性例においては、^{99m}TC（テクネチウム）による骨シンチグラフィ、⁶⁷Ga（クエン酸ガリウム）によるガリウムシンチグラフィ、SPECTの併用が有用とする報告もある²⁾⁶⁾⁷⁾。さらに、肺野の陰影は上肺野に分布するが多く、その理由として肺の上部は換気血流比が高く、PaCO₂の相対的低下およびpHの上昇をきたすことで、リン酸カルシウ

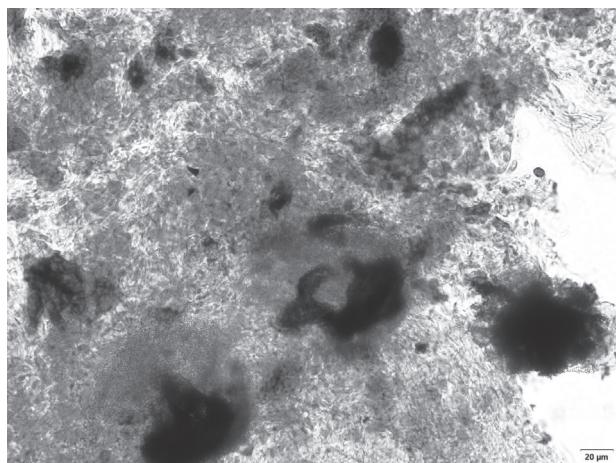


図6 Kossa染色、気管支肺胞洗浄細胞診検体。黒染したKossa染色陽性の結晶物が多数みられる。

ムの沈着が促進されるためと考えられている¹⁾。既報でも、石灰化病変の陰影は上葉に分布していることが多く、仰臥位の時間が長い症例においては腹側に分布していた¹⁾⁷⁾⁹⁾。しかし本症例では、全肺野にびまん性すりガラス影を認めており前医受診時の補正後血清Ca 20 mg/dlと、他の報告に比べて高カルシウム血症がとくに顕著であったことが関与した可能性がある。本症例では第3病日にびまん性すりガラス影を認めた後、急峻な経過で濃度が上昇し浸潤影化し、第24病日のCTで石灰化病変であることが確認できた。このように、石灰化の発生初期からCT所見の経時的変化を捉えることができた症例は非常にまれである。異所性肺石灰化の初期に細菌性肺炎と鑑別困難な浸潤影を呈しうることが本症例で明らかとなり、これは臨床的に重要な知見と考えられる。

こうした異所性肺石灰化症において、石灰化病変の完成に要する期間は、報告によって幅がある。血液透析開始後、数年の経過で引き起こされるという報告や、肝移植後に薬剤性の代謝性アルカローシスにより、数カ月で異所性肺石灰化が生じたという症例がある¹⁰⁾¹¹⁾。その他、カルシウム製剤の投与や呼吸性アルカローシスなどが寄与し、3週間以内の経過で異所性肺石灰化を生じたと考えられる報告例もある¹²⁾。血清カルシウムやリン濃度、組織アルカローシスといった誘因の程度や重複によって、石灰化病変の進展に要する期間が決まると思われる。本症例も発症から肺石灰化の完成まで約3週間あり、肺組織のアルカローシスの要素は乏しいものの、著明な高カルシウム血症と高リン血症により短期間での石

灰化に至ったと推測される。

治療はカルシウム・リンの摂食制限、ビタミンD製剤の中止、塩酸セベラマー、コレステミド、カルシトニン製剤、ニセリトロール、エチドロン酸二ナトリウムなどが有効である⁹⁾¹⁰⁾。本症例ではエルカルシトニン注や血液透析を行ったが、高カルシウム血症の是正が困難であり、副甲状腺腫摘出術によりコントロールが可能となった。

結語

今回われわれは副甲状腺機能亢進症による著明な高カルシウム血症を原因とする広範囲な肺異所性石灰化をきたした症例を経験した。異所性肺石灰化症の発症初期から石灰化に至るまでをCT画像で追えた貴重な症例と考え、ここに報告した。高カルシウム血症や高リン血症を基礎に有し、肺野にすりガラス影や浸潤影などが出現するも、呼吸器症状や抗菌薬への反応が乏しい場合、異所性肺石灰化症も鑑別に挙げる必要があると考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

【文献】

- 1) Chan ED, Morales DV, Welsh CH, et al. Calcium Deposition with or without Bone Formation in the Lung. *Am J Respir Care Med* 2002; **165**: 1654-69.
- 2) Bendayan D, Barziv Y, Kramer MR. Pulmonary calcifications: a review. *Respir Med* 2000; **94**: 190-93.
- 3) Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, et al. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977; **86**: 403-24.
- 4) 篠原加代, 庄司哲雄, 西沢良記. 腎と異所性石灰化. *日腎会誌* 2007; **49**: 416-21.
- 5) Kuroda N, Tada H, Takahashi J, et al. Myofibroblasts in the stroma of metastatic pulmonary calcification in a patient with chronic renal failure. *Med Mol Morphol* 2006; **39**: 161-3.
- 6) 小林琢哉, 佐藤功, 大川元臣. 高分解能CTで両肺野にびまん性スリガラス陰影を呈した異所性肺石灰化症の1例. *日呼吸会誌* 2001; **39**: 303-7.
- 7) Thurley PD, Duerden R, Roe S, et al. Rapidly progressive metastatic pulmonary calcification: evolution of changes on CT. *Br J Radiol* 2009; **82**: e155-59.
- 8) Loh TC, Pang YK, Liam CK, et al. Metastatic pulmonary calcification mimicking pulmonary tuberculosis: A case report. *Respirol Case Rep* 2022; **10**: e01030.
- 9) 宮原庸介, 高柳昇, 米田紘一郎ほか. 気管・気管支・肺に石灰化を認めた転移性石灰化の1例. *日呼吸会誌* 2007; **45**: 731-36.
- 10) 佐藤朱美, 田中好子, 浅野美和子ほか. エチドロン酸二ナトリウム(EDHP)が奏功した巨大な異所性石灰化の2透析例. *日透析医学会誌* 2003; **36**: 1725-30.
- 11) Wachtel MS, Khettry U, Arkin CF. Tissue calcification after orthotopic liver transplantation. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 1992; **116**: 930-3.
- 12) Mani TM, Lallemand D, Corone S, et al. Metastatic pulmonary calcifications after cardiac surgery in children. *Radiology* 1990; **174**: 463-7.