

## 熱中症様の経過で発症し、高 Ca 血症と心筋への 著明な石灰沈着を認めた ATL の 1 剖検例

鹿野 真生, 秋保 直樹, 遠藤 文朗  
高橋 正樹, 山陰 敬, 杉山 正春  
国分 勝, 遠藤 一靖, 古川 洋太郎  
長沼 廣\*, 熊本 祐之\*\*, 沢井 高志\*\*

### はじめに

成人 T 細胞性白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) では、しばしば高カルシウム血症を示すことがよく知られている。これらの症例では、肺、胃、血管、腎などに石灰沈着を認めることが多いとされている。今回、我々は熱中症様の経過で発症し心筋への著明な石灰沈着を認めた ATL の 1 剖検例を経験したので文献の考察を加え報告する。

### 症 例

**患者:** 56 歳, 男性, 高知県生れ, 土木作業員  
**既往歴:** 25 年前より高血圧症, 10 年前に肝機能異常を指摘されたが治療せず。

**家族歴:** 父, 脳卒中。

**現病歴:** 家人によると、以前より日常的に多飲多尿傾向が認められ、一晚に 1.5 l の水を飲んでいった。平成 7 年 7 月 9 日、炎天下で一日中屋外作業した後、疲労感を強く訴え 3 日間臥床していた。呼び掛けにも答えられなくなり、手で顔前を払う等の異常行動が認められたため、13 日午前 1 時 15 分当院救急センターへ搬送された。来院時、血圧低下、脱水、多臓器不全を認め緊急入院となった。

**入院時現症:** 体温 36.4°C, 収縮期血圧は触診で 70 mmHg, 脈拍は 120/分とショック状態で, JCS で 30~100 レベルの意識障害を認めた。胸部に湿性ラ音が聴取され、両側頸部およびソケイ部に小

リンパ節が触知された。全身の黄疸も著明であった。

**入院時胸部 X 線写真:** 心陰影の拡大と肺野うっ血が認められた。

**入院時頭部 CT:** 異常なし。

**入院時心電図:** 来院時 PQ 間隔 0.32 秒と I 度の A-V ブロックが認められたが、まもなく心房細動へ移行した (図 1)。

**入院時検査成績 (表):** 末梢血では白血球増多, 核の左方移動が認められ, 核にくびれを有する異型リンパ球が 26.5% 認められた (図 2)。また脱水のためと思われる多血傾向を示した。凝固系では凝固能の亢進と DIC 傾向が認められた。血液ガスではアルカローシス, 酸素分圧の低下が認められた。血清・生化学検査では, GOT, GPT, LDH の著明な高値を認めた。CK, 血中ミオグロビン, 尿中ミオグロビンも高値で, 横紋筋融解の存在も示唆された。尿所見では他に尿蛋白多量, NAG 高値で糸球体および尿細管障害を示した。BUN 113 mg/dl, Cr 3.3 mg/dl と腎不全の状態であった。また, Ca は 19.9 mg/dl と著明な高値を示し, PTH 低値, PTHrP 高値, また ATLA 抗体は陽性を示した。

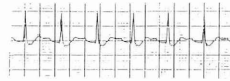
**入院後経過:** 入院時いわゆる多臓器不全 (multiple organ failure : MOF) の状態で著明な血圧低下を認め CVP (中心静脈圧) 低値より, 脱水に伴うショック状態と考え第 1 病日に 4,000 ml の大量補液, 血漿蛋白製剤, 昇圧剤などの投与を行った。その後 CVP は上昇傾向を認めたが, 大量のドーパミン, ノルエピネフリンの併用にも関わら

仙台市立病院内科

\* 同 病理科

\*\* 東北大学附属病院病理部

a. M o n i t o r



b.

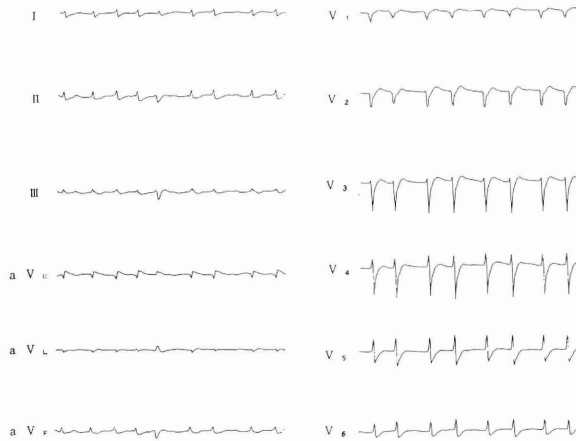


図1. 心電図所見

- a. 救急センター搬送時の心電図  
I度のA-Vブロックが認められる。
- b. 入院後の心電図  
心房細動で心拍数は105/分、QRS間隔は0.20秒、QT間隔は0.44秒である。四肢誘導で低電位、右側胸部誘導でR波の減高を認める。

ず血圧の維持は不可能であった(図3)。高Ca血症を確認した直後よりエルカトニンおよびbisphosphonateを投与し、補液および利尿剤の投与でCaの低下を図ったが、乏尿が続きBUN、Crはしだいに上昇し、第2病日では、それぞれ146 mg/dl、5.6 mg/dlとなり、またCaの低下は得られなかった。そのため右大腿静脈よりダブルルーメンカテーテルを挿入しCHF(持続血液濾過)を施行したが、Caは14.0 mg/dl以下には低下せず、約2日の短い経過で永眠された(図4)。

#### 病理解剖所見：

**肉眼的所見：**心臓では、剖面で左室中心に霜降り状に石灰化が認められた。急性心不全によると考えられる著明なうっ血が肺、肝、脾、腎で認められた。さらに肝では胆汁うっ滞を認め、腎は腫大し、腎盂内に多数の腎内結石を認めた。また、副甲状腺腫は認められなかった。

**組織所見：**頸部リンパ節はリンパ節としての構造が破壊され散在性に異型リンパ球が認められ、

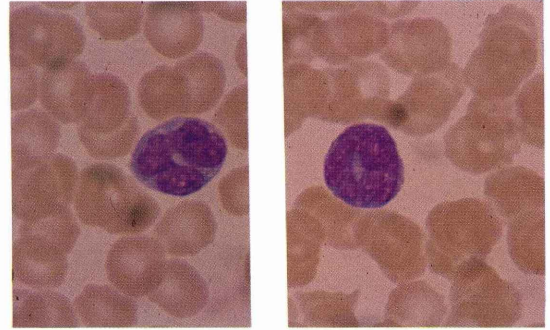
反応性に過形成を示していた(図5)。肝臓のグリソン鞘領域および消化管壁にリンパ球の著明な浸潤を認め、免疫染色によりT細胞性異型リンパ球の浸潤であることが確認され、ATL細胞の浸潤と考えられた。心筋の組織像では肉眼的にも心筋の石灰化が認められたが、HE染色で紫色に染色され、コッサ染色で著明なCa沈着が証明された(図6)。その他、腎、肺、唾液腺などの血管壁にも著明なCaの沈着を認めた。骨では、破骨細胞の増殖を認めた。他の悪性腫瘍や骨転移は見られなかった。

#### 考 察

高Ca血症の原因としては、原発性副甲状腺機能亢進症、ATLや扁平上皮癌などの悪性腫瘍、悪性腫瘍の骨転移、腸管よりのCa吸収増加(ビタミン中毒、サルコイドーシス)、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症などが上げられる。本症例ではPTH低値、剖検で副甲状腺の腫大を認めなかつ

表. 入院時検査成績

WBC	13,700/ $\mu$ l	GOT	368 IU/l
Stab	36.0%	GPT	182 IU/l
Seg	36.5%	ALP	192 IU/l
Eo	0.0%	LDH	2,016 IU/l
Mono	0.5%	CHE	192 IU/l
Ly	0.5%	$\gamma$ GTP	75 IU/l
Atyp, Ly	26.5%	TB	7.5 mg/dl
RBC	561 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	ZTT	6.4 KU
Hb	18.0g/dl	CK	1,615 IU/l
Ht	53.3%	Myoglobin	9,096 ng/ml
Plt	15.7 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	TP	6.4 g/dl
PT	81%	Alb	3.3 g/dl
APTT	23.9sec	BUN	113 mg/dl
Fibg	664mg/dl	Cr	3.3 mg/dl
FDP	22.6 $\mu$ g/ml	UA	13.2 mg/dl
AT III	69%	Na	135 mEq/l
血液ガス		K	4.7 mEq/l
pH	7.46	Cl	92 mEq/l
PO <sub>2</sub>	55.7mmHg	Ca	19.9 mg/dl
PCO <sub>2</sub>	40.9mmHg	P	4.5 mg/dl
HCO <sub>3</sub>	28.9mm/l	TC	162 mg/dl
尿糖	0g/dl	TG	251 mg/dl
尿蛋白	650mg/dl	BS	126 mg/dl
尿 NAG	36.4IU	intact-PTH	5.0 pg/ml
尿 Na	45.0mEq/l	c-PTHrP	634 pmol/l
尿 K	51.0mEq/l	SCC	3.5 ng/ml
尿 Cr	77.2mg/dl	CRP	17.8 mg/dl
尿 myoglobin	119ng/ml	ATLA Ab	2,048 倍
FENa	14.2%	Mycopl. Ab	<40 倍
		CHA	512 倍
		Fischer ratio	1.98

図2. 末梢血液像  
核にくびれを有する異型リンパ球

瘍性 T cell の浸潤を認めたことより、ATL による高 Ca 血症と考えられた。ATL における高 Ca 血症については、初診時 28%、全過程では半数以上という高頻度で合併し、高 Ca 血症は感染症と並んで 2 大死因の 1 つとされる。その機序については、Senba ら<sup>1)</sup> や Dodd ら<sup>2)</sup> は T 細胞性腫瘍細胞が産する何らかの液性因子が破骨細胞を増殖させるためではないかと推定し、Sasaki ら<sup>3)</sup> や, Ilardi ら<sup>4)</sup> は腫瘍細胞から PTHrP が産生されていることを明らかにし、このため血中 Ca が上昇するとしている。さらに、ATL 細胞において、PTHrP の mRNA が構成的かつ多量に発現している事が示され、これが高 Ca 血症の主因であることが明らかになり、さらに最近ではこの PTHrP 遺伝子が、HTLV-1 がコードする転写活性化遺伝子 P40<sup>tax</sup> によって活性化することも明らかになっている<sup>5)</sup>。

本症例は炎天下の長時間にわたる屋外作業後に意識障害をきたしたことから当初熱中症が疑われた。熱中症は進行すると、血圧低下、昏睡、DIC 傾向、横紋筋融解による急性腎不全等の MOF を呈し本症例の臨床経過に合致すると考えられた。本症例がこれほど重症化したのは、ATL により長期間にわたって高 Ca 血症を呈し、そのために基礎的な状態として尿濃縮力障害をきたし腎機能が低下していたところへ高温暴露が加わったことで、脱水、尿量低下、尿中 Ca 排泄減少、高 Ca 血症、腎機能低下という悪循環に陥ったためと考えられた。

たことより原発性副甲状腺機能亢進症は否定され、PTHrP 高値が高 Ca 血症の原因と考えられた。PTHrP 高値の原因としては、肺扁平上皮癌、ATL、腎不全などがあげられるが、剖検で扁平上皮癌は認められず、ATLA 抗体陽性であり、頸部・ソケイ部に表在リンパ節を触知したこと、末梢血液像で核にくびれ、分節の著しい異型リンパ球が認められたこと、剖検での免疫組織学的検索で腸管など本来 B cell が優位な部位において腫

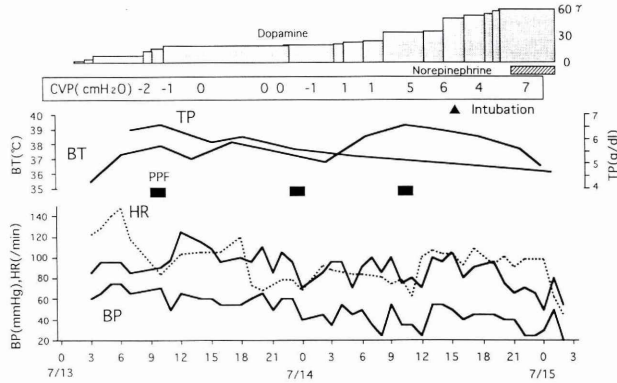


図3. 臨床経過 (1)  
PPF: 加熱ヒト血漿蛋白溶液

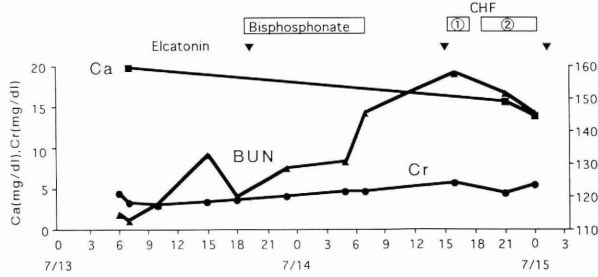


図4. 臨床経過 (2)  
CHF: 持続血液濾過

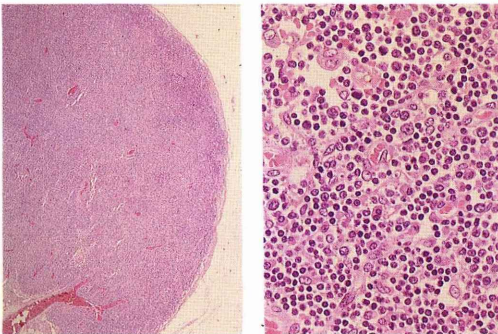


図5. 頸部リンパ筋組織像  
リンパ節としての構造が破壊され散在性に異型リンパ球を認める (HE 染色)。

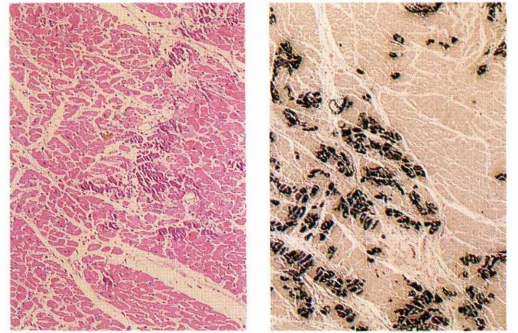


図6. 心筋への転移性石灰化 (左; HE 染色, 右; コッサ染色)  
HE 染色で紫色に染まり, コッサ染色で黒色に染まる Ca が認められる。

高 Ca 血症における多種臓器への石灰沈着は転移性石灰沈着と呼ばれている。一般に組織内の水素イオン濃度の低下が Ca の沈着を促すとされており, 肺, 腎, 胃粘膜などの酸を分泌する組織に石灰沈着が好発するといわれている<sup>9)</sup>。しかしな

がら心筋への著明な石灰沈着を強調した例の報告は少ない。検索した範囲では Haratake ら<sup>7)</sup>の ATL 3 症例の病理解剖で, 1 例についてのみ高度な心筋への石灰沈着を認めた例, 大阪市大古川ら<sup>8)</sup>の ATL の 52 歳男性で高 Ca 血症を伴い, 突

然の心停止を来し、剖検で心筋への石灰沈着を認めた例、Abe ら<sup>6)</sup>の23歳のATLで剖検で心筋に著明な石灰化の認められた例、さらに、Senba ら<sup>1)</sup>の血中Ca濃度が15.4~19.4 mg/dlを示しコッサ染色で石灰の沈着を認めた例など計4例の報告があるにすぎない。本症例では肉眼的に霜降り状の著明な石灰化が疑われ、組織的に確認された。心筋への石灰沈着の既序について古川ら<sup>8)</sup>らは血中のCaが高値の状態が持続した状態で心筋細胞中で乳酸の分泌が生じたためCa塩が析出しやすくなったのではないかとしている。さらに心筋層に広範囲に石灰沈着することで心筋細胞が障害され、また刺激伝導系が障害されるのではないかと推測している。実際、本症例でも各種昇圧剤の併用にも関わらず血圧が上昇しなかったことは強い心筋障害の可能性を示し、入院時のECGにてI度AVブロックが認められたことは刺激伝導系の障害を裏付けるものと考えられる。最終的に、腎障害、肝障害、呼吸器障害、循環器障害といったMOFを示したが、なかでも、循環動態の改善を得られなかったことが致命的であったと考えられ、心筋へのCa沈着が高度であれば、ATLの突然死の原因となりうると考えられた。

### ま と め

高Ca血症を伴い、各種臓器に石灰化を伴うATLの症例の報告は稀ではないが、本症例のように心筋への著明な石灰沈着を認めた例は少なくここに報告した。

### 文 献

1) Senba, M. et al.: Metastatic calcification due

to hypercalcemia in adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL). *Zentralbl-Pathol.* **137**, 341-345, 1991.

- 2) Dodd, R.C. et al.: Lymphokine-monocytic differentiation as a possible mechanism for hypercalcemia associated with adult T-cell lymphoma. *Cancer Res.* **45**, 2501-2506, 1985.
- 3) Sasaki, I. et al.: An autopsy case of adult T-cell leukemia complicated with metastatic calcification of the lung. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **29**, 105-110, 1991.
- 4) Ilardi, C.F. et al.: Localization of parathyroid hormone-like substance in squamous cell carcinomas. An immunoperoxidase study with ultrastructural correlation. *Arch. Pathol. Med.* **109**, 752-755, 1985.
- 5) Watanabe, T. et al.: Constitutive expression of parathyroid hormone related protein gene in human T-cell leukemia virus type-1 carriers and adult T-cell leukemia patients that can be trans-activated by HTLV-I tax gene. *J. Exp. Med.* **172**, 759-765, 1990.
- 6) Abe, M. et al.: Hypercalcemia and metastatic calcification in adult T-cell leukemia: Pathogenesis of hypercalcemia. *Fukushima J. Med. Sci.* **31**: 85-97, 1985.
- 7) Haratake, J. et al.: Adult T-cell leukemia complicated by hypercalcemia; Report of three autopsy cases with special reference to the etiologic factor of hypercalcemia. *Acta. Pathol. Jpn.* **35**, 437-448, 1985.
- 8) 古川佳央 他: 高Ca血症を伴い、突然の心停止を来し、剖検にて心筋への石灰沈着の認められたATLLの1例. *臨床病理* **39**, 886-890, 1991.