

高カルシウム血症(160525)

高カルシウム血症の患者の紹介を受けた。高カルシウム血症についての基本を復習しておこうと思う。

- 食事中の Ca は、その約半数が腸管より吸収され体内に移行し、血液中の Ca 濃度は 8.5～10.5mg/dL (iCa^{2+} ; 2.1～2.5mM) と狭い範囲に調節されている。腸管からの吸収においては、食事中 Ca 含有量に依存するものが大きいために、血中 Ca 濃度は腎臓からの排泄と骨からの遊離によって調節されている。1)
- PTH とビタミン D があってはじめて Ca 再吸収が ECF Ca を 10 mg/dL (Ca イオンとして 5ml/dl) に維持するようにセットされている。2)
- PTH は腎と骨に作用する。腎では PTH は近位尿細管でビタミン D を活性化する。すなわち 25(OH)D₃ から 1, 25(OH)D₃ の産生を亢進させる。そして、同じく近位尿細管での無機リン (Pi) と重碳酸イオン (HCO_3^-) の再吸収を抑制する。また、遠位尿細管に作用して、Ca 再吸収の域値をビタミン D とともに設定している。2)
- (Ca 濃度の) 正常値を 10 mg/dl とすると、このうち、約 4 mg/dl はアルブミンと(一部グロブリンとも)結合した Ca であり、約 1 mg/dl は他のイオン(無機リン、クエン酸など)と結合した形で存在し、残りの約 5 mg/dl がイオンとして存在する Ca である。生体では、血清総 Ca 濃度ではなく、この Ca イオン濃度を一定に維持するメカニズムが作動している。2)
- 日常診療においては血清総 Ca 濃度をアルブミン濃度で補正する「Payne の式」が汎用されている。1)
 - $ALB < 4.0 \text{ g/dL}$ の時; 補正 Ca 濃度 = 実測 Ca 濃度 (mg/dL) + [4 - 血清 ALB 濃度 (g/dL)]
- 血清 Ca イオン濃度(あるいは ECF の Ca イオン濃度)は 5 mg/dL に維持されているが、これはいわゆる「Ca 調節ホルモン」としての副甲状腺ホルモン(PTH)とビタミン D の作用によって維持されている。このことは臨床的にもこの 2 つのホルモンのどちらかがかけても低 Ca 血症が来ることからも明らか(これらのホルモンのどちらかがないと ECF Ca 濃度は常に低下する)。2)
- この調節系では副甲状腺ホルモン(PTH)とビタミン D 系がなければ血性 Ca は低下するのであるから、「高 Ca 血症」は PTH かビタミン D 系の作用過剰ということになる。あるいは、PTH やビタミン D 系と同様の作用を持った物質の過剰である。2)
- 高 Ca 血症の原因には、腸管からの Ca 吸収増加・腎臓からの Ca 排泄低下・骨からの Ca 溶出など調節因子の異常に伴うものと、内服薬・点滴、透析など血液中への Ca 負荷による医

原性因子に大別される。1)

- 腸管からの Ca 吸収は一次的に ECF Ca 濃度を変えるが、ECF Ca 濃度の平衡状態での値には影響を与えない。例えば、経口的に Ca を負荷すると一次的に血清 Ca 濃度が上昇するが、必ずもとの値にもどる。2)
- 医原性因子を除外すれば、PTH の分泌過剰症によるものが最も高頻度である。しかし、頻度は明らかにされていないものの、高齢者に対して使用されるビタミン D 製剤の過量投与が高 Ca 血症の原因となることがさらに高頻度に認められ、投与する際には終始念頭に置かなければならない。1)
- 悪性腫瘍と副甲状腺機能亢進症が >90% を占める。3)
- 1° HPT の高 Ca 血症であれば PTH の上昇が一時的な原因であり、そのために、腎近位尿細管での PTH 作用亢進のため Pi と HCO₃⁻ の再吸収が低下して、血清 Pi は低値、HCO₃⁻ も低めで(したがって Cl は高めになる、すなわち高 Cl 血症性代謝性アシドーシスの傾向がある)あり、また腎でのビタミン D 活性化が促進されていて血中 1, 25(OH)₂D₃ も上昇している。2)
- Intact PTH: 高値(または正常上限でも)なら副甲状腺機能亢進症と診断できる。3)
- 1° HPT の 80% は腺腫であり、画像診断(超音波、CT、タリウムスキャン等)も必要があれば行う。2)
- (悪性腫瘍によるものは)上皮細胞由来の癌に多く発現するが、臨床的には肺癌、頭頸部癌、乳癌などによるものが多い。その他、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫にもみられる。成人 T リンパ球白血病ではその経過中に 70~80% に高 Ca 血症が発現する。これらの癌では骨転移がなくても高 Ca 血症を生ずることがあり、がん細胞が骨吸収を促進させる液性因子を産生していると考えられる。このような骨吸収促進因子として、多くの癌細胞で PTH 関連タンパク(PTHrP)が同定されている。2)
- PTHrP 分泌が亢進している場合でも)不思議なことに血中 1, 25(OH)₂D₃ は低い。(1° HPT との違いとしての違い) 2)
- (PTHrP 分泌が亢進している場合では)高 Ca 尿症が多い。これは PTHrP が PTH と異なって腎尿細管での Ca 再吸収を促進しないためかも知れない。(1° HPT との違いとしての違い) 2)
- 悪性腫瘍: ① PTH 関連ペプチド(PTHrP)分泌(80%): 肺癌(扁平上皮癌)、胃癌、ATL、乳癌、② 骨浸潤と骨破壊(20%): 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、乳癌、③ 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ を産生する B cell lymphoma 3)

表 1 高 Ca 血症の原因

1. 副甲状腺ホルモン（もしくはその類似作用）の過剰
1) 原発性副甲状腺機能亢進症
孤立性腺腫
多発性内分泌腺腫
2) PTHrP 産生腫瘍（肺癌，食道癌，咽喉頭癌など）
2. ビタミン D 過剰症
1) ビタミン D 中毒（骨粗鬆症治療薬など）
2) ビタミン D 産生肉芽腫性疾患（サルコイドーシス，結核など）
3. 骨からの溶出
1) 悪性腫瘍の骨転移（乳癌など）
2) 血液腫瘍（多発性骨髄腫，成人 T 細胞白血病など）
3) 不動性，長期臥床
4. 腎臓からの排泄低下
家族性低 Ca 尿症性高 Ca 血症
サイアザイド系利尿薬
5. 腸管からの吸収増加
腎不全時の Ca 製剤使用
6. その他
甲状腺機能亢進症など

（参考文献 1 より引用）

- Familial hypocalciuric hypercalcemia(常染色体優生遺伝) : Ca レセプターの感受性低下により、PTH の分泌抑制には正常より高濃度の血清 Ca が必要となる。したがって腎臓で Ca と Mg が再吸収され高カルシウム血症、低カルシウム尿症、高マグネシウム血症となる。軽度の副甲状腺機能亢進症と誤診されやすい。尿中 Ca < 200 mg/日。
- **高 Ca 血症では臨床的には嘔気、おう吐、便秘、多尿・多飲などがあり、また「忘れっぽい」などの不定の中樞神経症状がある。**しかし、これらの症状は他の多くの病態でも存在するので、このような臨床症状からとくに高 Ca 血症を疑って血清 Ca を測定して、高 Ca 血症が発見されるということは少ない。2)
- 高 Ca 血症になると、**抗利尿ホルモンによる集合管の水再吸収が抑制**される。いわゆる**腎性尿崩症の状態**である。しばしば循環血液量の低下を介して、高 Ca 血症を増悪させ、腎機能を低下させる因子となってしまう。2)
- 高カルシウム血症が ADH の働きを抑制する。3)
- 高 Ca 血症の症状は一般的に補正 Ca 濃度と相関し、血清 Ca 濃度が 11mg/dL 未満(軽度)では、無症状のことが多い。1)
- 血清 Ca 濃度が 12~13mg/dL 程度(中等度)になると易疲労感いらら感、全身倦怠感、食思不振、多飲、便秘などの不定愁訴、心電図での QT 短縮・房室ブロック、ジギタリス感受性増加に伴う相対的ジギタリス中毒、消化性潰瘍が出現する。1)

- 血清 Ca 濃度 13~15 mg/dL (中等度) では、多尿それによる口渴感・多飲、嘔気・嘔吐、筋脱力、意識障害 (思考力の低下、傾眠) がみられるようになる。1)
- 血清 Ca 濃度 15mg/dL 以上 (致死性) では、情緒不安定などの精神症状から傾眠、昏迷、不整脈、高度脱水による急性腎不全、心不全と進行し、気づかれなければ死に至ることある。1)

表 3 Ca 代謝異常において施行をすすめられる検査

生化学検査	
Ca, P	補正 Ca 値 補正 Ca 濃度: ALB < 4.0 g/dL の際に一般的に「Payne の式」が用いられる。 補正 Ca 濃度 = 実測 Ca 濃度 (mg/dL) + [4 - 血清 ALB 濃度 (g/dL)] 血清 P 値 FECa (尿中 Ca 排泄率; 正常 2~4%) FECa (%) = 尿中 Ca (mg/dL) / 尿中 Cr (mg/dL) × 血清 Cr (mg/dL) / 血清 Cr (mg/dL) × 100 % TRP (腎尿細管リン再吸収率; 正常 79~95%) % TRP = 1 - (尿中 P 濃度 × 血清 Cr 濃度) ÷ (血清 P 濃度 × 尿中 Cr 濃度) × 100 尿中 cAMP
PTH 関連	副甲状腺ホルモン値 (PTH) 副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP)
ビタミン D	血清 1α,25(OH) ₂ D ₃ 濃度
その他	
頸部超音波, 頸部 CT 核医学検査: ²⁰¹ Tl- ^{99m} Tc サブトラクシオンシンチグラフィー, ^{99m} Tc-MIBI シンチグラフィー 全身検索として血液像, 骨髄検査, 骨シンチ, 下垂体, 膵臓, 副腎の検索	

(参考文献 1 より引用)

- **最も重要なことは、前述するように医原性因子の除外**である。ビタミン D の内服、Ca 製剤の内服、サイアザイド系利尿薬、ビタミン A など内服薬の確認を行い、それらが使用されている場合はただちに中止する。長期臥床 (immobilization) に伴う高 Ca 血症は、他の疾患の除外が必要となり、安易に確定診断すべきではない。1)
- 高 Ca 血症の治療には、早期に発症を認識して、**生理食塩水の点滴を行う**ことが、非常に重要であることがわかる。**循環血漿量が回復したのちは、ループ利尿薬**によって、尿中の Ca 排泄を促進させる。また、骨から Ca が動員されている病態では、骨吸収を抑制するビスホスホネートも併用される。2)
- 腎機能が比較的保持されている場合には、尿細管における Ca 再吸収は Na の再吸収と連動する。つまり、脱水のような Na 再吸収が亢進しているとき Ca 再吸収も亢進するために、高 Ca 血症の治療は、Na を多く含有する生理食塩水を用いた補液による脱水の補正を、まず考えるべき。1)
- ループ利尿薬は、Na と Ca の再吸収を同時に抑制し、尿中 Ca 排泄を促進するため、補液により脱水が是正された時点で使用する。1)
- カルシトニン製剤は、骨吸収を即時的に抑制し血清 Ca 濃度を低下させるため、診断当初か

ら使用可能である。しかし、**数日で受容体の down regulation による escape 現象**をきたすために、長期間の使用で有効性が低下する。ビスフォスフォネート製剤は、1 回の投与で 1~2 週間程度かけて徐々に血清 Ca 濃度を低下させる遅効性の作用を有する。そのために、診断当初に高度の高 Ca 血症を認める際にはカルシトニン製剤とビスフォスフォネート製剤を併用すると、各々の欠点を補足することができる。1)

- さらに生命維持に危険な場合には、Ca の尿中排泄を促進するステロイド薬や透析液の Ca 濃度を調節した透析療法(低 Ca 透析)などを施行することもある。しかし、原因が克服されなければその症状の軽快を認めることはなく、早期から鑑別診断を行うことが重要である。1)
- 高カルシウム血症は多幸福感を生じ、末期癌患者への「神様からの最後のプレゼント」ともいわれる。私が癌に侵されターミナルステージならば、主治医には高カルシウム血症の治療だけは行わないように願います。3)
- 高 Ca 血症の認識とその改善は、癌に対する手術、化学療法などの治療を考える一方で、患者の生活の質(QOL)の向上に大きく貢献できる点で、患者の臨床像を全体として把握することの重要性を改めて強調したい。2)

参考文献

1. 加藤 仁, 御手洗 哲也.高カルシウム血症.医学と薬学 63(1): 31-38, 2010.
2. 黒川 清.水.電解質と酸塩基平衡 step by step で考える.東京,南江堂,2004.
3. 山中 克郎, 澤田 覚志.UCSF に学ぶことができる内科医への近道.東京,南山堂,2009.