

原 著

当院における高カルシウム血症の病因・病態の解析と治療

—高カルシウム血症クリーゼも含めて—

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

作田亜有子 飯嶋寿江 百目木希実 鈴木國弘
加瀬浩之 川越宣明 笠井貴久男

要 旨 獨協医科大学病院内分泌代謝内科に関連する過去6年間の入院患者の内、高Ca血症を呈した91例について、その病因、病態と治療について検討した。原発性副甲状腺機能亢進症67例(73.6%)、慢性腎不全に伴う三次性副甲状腺機能亢進症10例(11.0%)、腫瘍随伴性高Ca血症6例(6.6%)、VitD/Ca過量投与4例(4.4%)、パセドウ病4例(4.4%)であった。平均年齢は61歳で、男性27例に対し女性64例であった。これら5群間における血清補正Ca(cCa)値に差はなかったが、血清P値は慢性腎不全による三次性副甲状腺機能亢進症が最も高く、パセドウ病、VitD/Ca過量投与、腫瘍随伴性高Ca血症、原発性副甲状腺機能亢進症の順に低下した。慢性腎不全例を除く4群において、血清補正Ca(cCa)値あるいはcCa_xP値と血清creatinine(Cr)との間には、有意な正相関が認められた。原発性副甲状腺機能亢進症の内48例は副甲状腺摘出術を受けたが、19例は内科的治療や経過観察となった。手術群の方が年齢が若く、血清cCa値が高く、またintactPTH(iPTH)も高値を示していた。三次性副甲状腺機能亢進症10例の内3例は、副甲状腺摘出、自家移植を受けた。腫瘍随伴性高Ca血症6例の内PTH-related protein(PTHrP)高値を示すhumoral hypercalcemia of malignancy(HHM)が4例、local osteolytic hypercalcemia(LOH)が1例及び両機序による混合型1例であった。VitD/Ca過量投与は薬剤中止あるいは減量投与により軽快し、パセドウ病は甲状腺ホルモン低下に伴い正常化した。高Ca血症91例中8例(8.8%)は血清cCa値が14.5mg/dlを超える高Ca血症クリーゼであり、原発性副甲状腺機能亢進症6例、腫瘍随伴性高Ca血症1例、VitD/Ca過量投与1例であった。クリーゼに対する緊急のまた積極的治療により7例は軽快したが、原発性副甲状腺機能亢進症の1例は治療抵抗性で、最終的には心室細動を起こし死亡した。高Ca血症クリーゼの死亡率は8例中1例で12.5%、原発性副甲状腺機能亢進症に起因する例に限れば高Ca血症クリーゼは67例中6例で9.0%、その死亡率は6例中1例で16.7%であった。

本研究は91名に及ぶ、高Ca血症の患者を対象としており、このような報告は本邦では貴重である。さらに各病態において詳細な解析を行っており、今後の高Ca血症の病態把握や、重症度判定に本研究は極めて有用であると考えられた。高Ca血症を認めた場合には、その成因、病態について迅速かつ十分な検討を行い、必要に応じた適切な治療を早期に行うことが重要である。

Key Words : 高Ca血症, 副甲状腺機能亢進症, 腫瘍随伴性高Ca血症, VitD/Ca過量投与, 高Ca血症クリーゼ

緒 言

高カルシウム(Ca)血症を示す例は、検診などで偶発的に発見される場合や尿路結石などを契機に発見され

ることが多く、千人~数千人に1人程度といわれている。その原因として、原発性副甲状腺機能亢進症と腫瘍随伴性高Ca血症が90%以上を示すと報告されているが、その他の原因疾患についても報告されている¹⁻³⁾。高Ca血症の程度が軽い場合には無症候であるが、急激あるいは重度の高Ca血症では意識障害を呈したり、生命の危険を伴い、高Ca血症クリーゼ(hypercalcemic crisis)と呼ばれ緊急治療を要する病態となる^{4,5)}。

そこで獨協医科大学病院内分泌代謝内科に入院あるい

平成23年10月21日受付, 平成23年11月18日受理

別刷請求先: 作田亜有子

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

表 1 高 Ca 血症を呈した症例の疾患分類, 血清生化学検査値とホルモン値

原因疾患	例数 (男性/女性)	年齢 (歳) (M±SD)	cCa (mg/dl) Med (Q1, Q3)	P (mg/dl) Med (Q1, Q3)	ALP (IU/l) Med (Q1, Q3)	Cr (mg/dl) Med (Q1, Q3)	iPTH (pg/ml) Med (Q1, Q3)	iPTHrP (pmol/l) Med (Q1, Q3)
原発性副甲状腺機能亢進症	67 (18/49)	61.0±16.6	11.3 (10.8, 12.3)	2.5 (2.2, 3.0)	346 (239, 488)	0.69 (0.57, 0.91)	162 (109, 295)	1.1 (1.1, 1.1)
腫瘍随伴性高 Ca 血症	6 (1/5)	64.2±8.3	12.6 (11.5, 13.0)	3.1 (2.5, 4.4)	226 (201, 551)	0.82 (0.61, 0.95)	12 (7, 32)	2.6 (1.3, 5.1)
Vit D/Ca 過量投与	4 (0/4)	65.8±16.5	11.7 (10.6, 15.9)	4.1 (3.6, 4.2)	174 (153, 259)	1.69 (1.21, 2.33)	1 (1, 26)	1.1 (1.1, 1.1)
バセドウ病	4 (1/3)	51.3±18.9	10.7 (10.6, 11.4)	4.1 (3.9, 4.7)	369 (331, 477)	0.49 (0.42, 1.09)	42 (21, 48)	1.1 (1.1, 1.1)
三次性副甲状腺機能亢進症	10 (7/3)	57.0±13.0	11.3 (10.8, 11.8)	5.4 (5.0, 6.2)	376 (309, 443)	8.46 (7.23, 9.83)	491 (383, 909)	1.1 (1.1, 1.1)

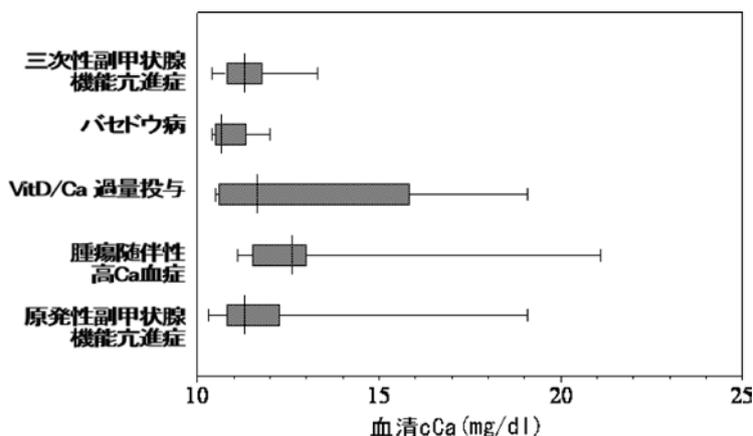


図 1 高 Ca 血症を呈した各疾患群における血清 cCa 値の比較
Solid column は IQR, Error bar は 2.5%~97.5% の範囲. カラム内の縦線は中央値 (Med) を示す.

は他科入院で併診した過去 6 年間の高 Ca 血症例について, その原因, 病態, 治療について検討するとともに, 高 Ca 血症クリーゼについてその頻度, 病態, 治療および転帰, 死亡率について検討し, 今後の診療に役立てることを目的とした.

対象および方法

2005 年 5 月より 2011 年 4 月までに獨協医科大学病院内分泌代謝内科に入院あるいは他科入院で併診した高カルシウム (Ca) 血症患者全 91 例を対象とした. 入院時血液生化学検査で高 Ca 血症を呈した症例については, 血清 intact PTH (iPTH), intact PTH-related protein (iPTHrP), その他を retrospective に診療録を中心に調査を行った. 血清 Ca 値 (mg/dl) はクロロホスホナゾ-Ⅲを用いたキレート法で測定し, アルブミン (Alb) が 4 g/dl 未満の場合には補正 Ca (cCa) mg/dl = 実測 Ca (mg/dl) + [4 - Alb (g/dl)] の式を用いて算出し, 血清 Alb が 4 g/dl 以上の場合には実測値を用いたが, 下本論分では cCa に統一記載した. 血清 cCa 値が 10.2 mg/dl (獨協医科大学病院の基準値: 8.6~10.2 mg/dl) を越えた場合には高 Ca 血症ありと判定した. 血清 cCa が 14~15 mg/dl 以上の場合には重度の高 Ca 血症と判定し^{4,5)}, 本

研究においては cCa 値が 14.5 mg/dl 以上の場合を高 Ca 血症クリーゼとした. 高 Ca 血症クリーゼと診断された 8 例についてはさらに, その病因, 病態, 治療および治療成績について検討した.

データ処理上, iPTH の値が 1.1 pmol/l 未満の場合は 1.1 pmol/l として解析した. 統計学的解析は StatFlex Ver.5.0 (アークテック, 大阪) を用いて行った. 全てのデータは平均±標準偏差 (Mean±SD) 或いは中央値 (Median: Med) と (Interquartile range: Q1, Q3) で表記した. パラメトリックなデータは t 検定, ノンパラメトリックなデータは Mann-Whitney の U 検定を行い, p<0.05 を統計学的有意差ありと判定した.

結 果

I. 高 Ca 血症を呈した疾患群における検討

1) 疾患別群分けと性差, 年齢

高 Ca 血症を呈した 91 例を疾患ごとに分類し, 年齢, 性別について検討した (表 1). 原発性副甲状腺機能亢進症 67 例 (男性 18 例, 女性 49 例), 腫瘍随伴性高 Ca 血症 6 例 (男性 1 例, 女性 5 例), VitD と経口 Ca 製剤 (VitD/Ca) の過量投与 4 例 (女性 4 例), 未治療バセドウ (Basedow) 病 4 例 (男性 1 例, 女性 3 例) および慢

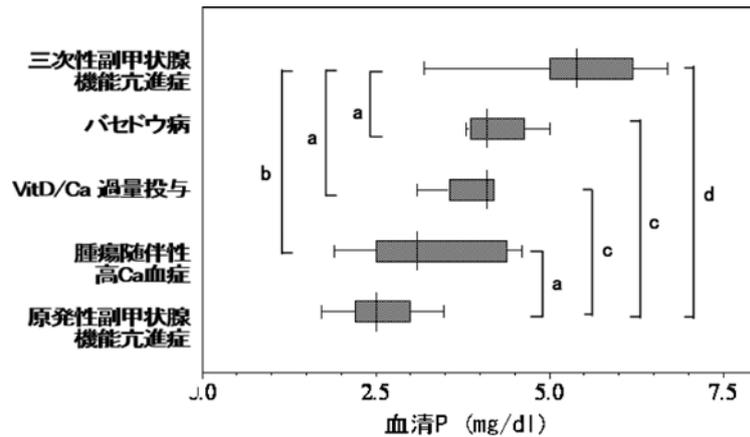


図2 高Ca血症を呈した各疾患群における血清P値の比較
solid column は IQR, Error bar は 2.5%~97.5%の範囲. カラム内の縦線は中央値 (Med) を示す. a : $p < 0.05$, b : $p < 0.01$, c : $p < 0.005$, d : $p < 0.001$.

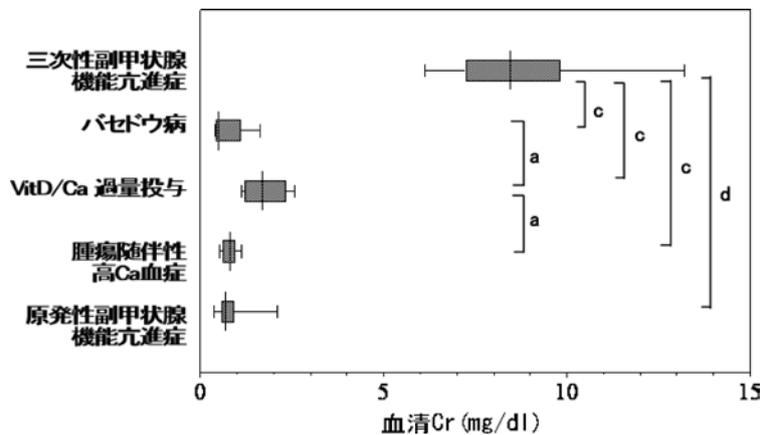


図3 高Ca血症を呈した各疾患群における血清Cr値の比較
solid column は IQR, Error bar は 2.5%~97.5%の範囲. カラム内の縦線は中央値 (Med) を示す. a : $p < 0.05$, c : $p < 0.005$, d : $p < 0.001$.

腎不全に伴う三次性副甲状腺機能亢進症 10 例 (男性 7 例, 女性 3 例, うち維持透析患者 4 名) であり, 三次性副甲状腺機能亢進症以外では女性の症例が多かった. 年齢の平均値は各群においてそれぞれ, 61.0, 64.2, 65.8, 51.3 および 57.0 歳であり有意差は認められなかった.

2) 各群における血清生化学検査値およびホルモン値
各群における血清 cCa 値 (mg/dl) を中央値 (Median) で表すと, 原発性副甲状腺機能亢進症群 11.3, 腫瘍随伴性高Ca血症群 12.6, VitD/Ca 過量投与群 11.7, Basedow 病群 10.7 および三次性副甲状腺機能亢進症群 11.3 であり, 各群間に有意差は認められなかった (図1). 次に血清 P 値 (mg/dl) について検討すると, 各群の Median はそれぞれ, 2.5, 3.1, 4.1, 4.1 および 5.4 であった. 慢性腎不全による三次性副甲状腺機能亢進症群は

血清 P 値がもっとも高く, また Basedow 病群, VitD/Ca 過量投与群および腫瘍随伴性高Ca血症群はそれぞれ, 原発性副甲状腺機能亢進症群より有意に高値を示した (図2). 血清 ALP 値 (IU/l) の Median は, それぞれ 346, 226, 174, 369, 376 であり, 各群間に有意差は認められなかった (表1). さらに血清 Cr 値 (mg/dl) について検討すると, 各群の Median はそれぞれ 0.69, 0.82, 1.69, 0.49, 8.46 であり, 慢性腎不全による三次性副甲状腺機能亢進症は他の 4 群に対して有意に高値を示し, また, VitD/Ca 過量投与群は原発性副甲状腺機能亢進症群および Basedow 病群に比して有意に高値を示した (図3).

次に各群における血清 iPTH と iPTHrP について検討した. 各群の iPTH (pg/ml) の Median はそれぞれ 162, 12, 1, 43, 491 であり, 三次性副甲状腺機能亢

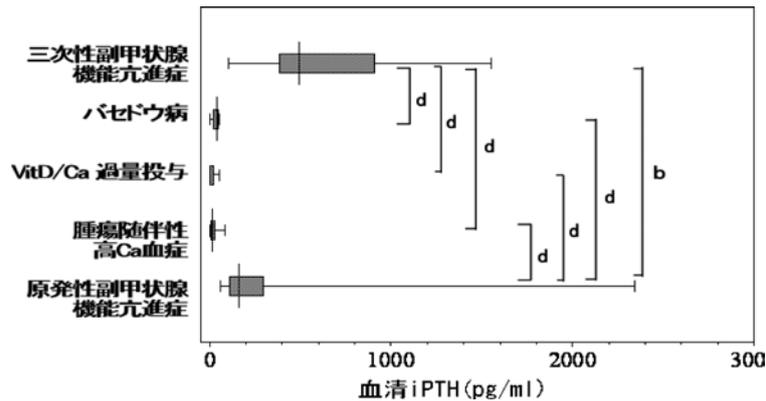


図4 高Ca血症を呈した各疾患群における血清iPTH値の比較
solid columnはIQR, Error barは2.5%~97.5%の範囲. カラム内の縦線は中央値 (Med) を示す. b : $p < 0.01$, d : $p < 0.001$.

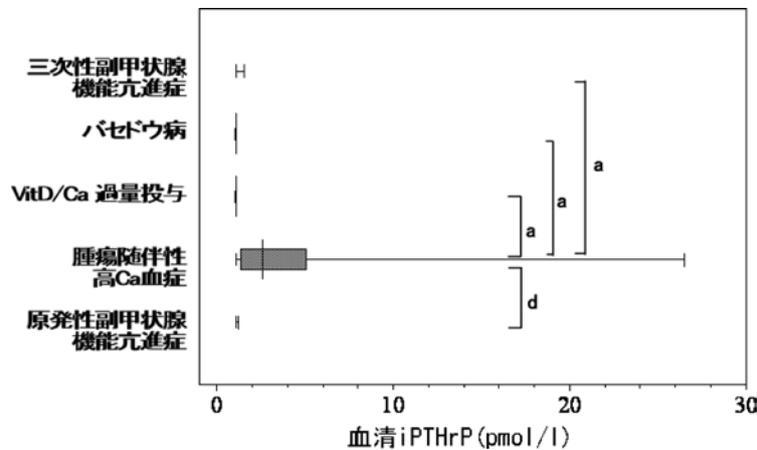


図5 高Ca血症を呈した各疾患群における血清iPTHrP値の比較
solid columnはIQR, Error barは2.5%~97.5%の範囲. カラム内の縦線は中央値 (Med) を示す. a : $p < 0.05$, d : $p < 0.001$.

進症群が最も高く、他の4群より有意に高値であった(図4)。また、原発性副甲状腺機能亢進症群は、腫瘍随伴性高Ca血症群、VitD/Ca過量投与群、Basedow群より有意に高値であった。iPTHrP (pmol/l) に関しては、そのMedianはそれぞれ1.1, 2.6, 1.1, 1.1, 1.1であり、腫瘍随伴性高Ca血症群が他の4群に比して有意に高値を示した(図5)。

3) 血清Ca値と腎機能の関係

次に、血清Ca値と腎機能の関係について検討するために、慢性腎不全による三次性副甲状腺機能亢進症を除く他の4群の血清cCa値と血清Cr、血清cCaとPの積(cCaxP)とCrの相関について解析した。図6Aと6Bに示すように、それぞれ有意($p < 0.0001$)な正相関が得られた。

4) 各群における治療

原発性副甲状腺機能亢進症67例の内48例は、最終的に副甲状腺腫あるいは過形成に対する手術を行った。残り19例は内科的治療や無治療で定期診察している。一例は高Ca血症クリーゼの加療中に亡くなった。表2示すように、副甲状腺の摘出術を受けた例は、非手術群に比較して、年齢が有意($p < 0.05$)に若く、血清cCa値が有意($p < 0.05$)に高く、また血清iPTHが有意($p < 0.01$)に高値を示したが、その他の指標には差は認められなかった。

腫瘍随伴性高Ca血症群には、血液系腫瘍4例(多発性骨髄腫3例で2例はiPTHrPが高値、1例は検出感度以下、非ホジキンリンパ腫(疑い)1例はiPTHrPが高値)と婦人科系腫瘍2例(卵巣腫瘍2例でともにiPTHrP高値)で、最終的にはそれぞれの専門科にて腫瘍に対する治療を行った。VitD/Ca過量投与群は、副甲状腺全摘

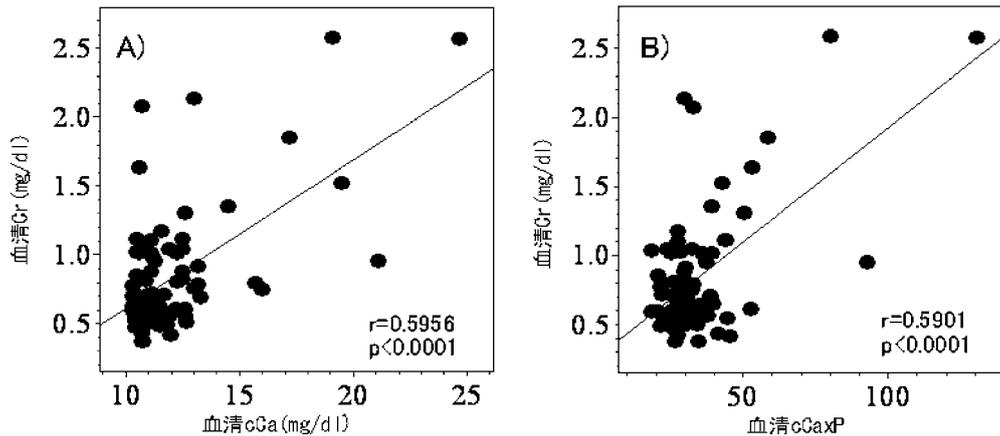


図6 高Ca血症を呈した各疾患群（但し、三次性高Ca血症群を除く）における血清cCaとCrの相関（A）および血清cCaとPの積（cCaxP）とCrの相関

表2 原発性副甲状腺機能亢進症における手術群と非手術群の年齢、性別、血清生化学検査値、ホルモン値と骨密度の比較

分類	例数 (男性/女性)	年齢(歳) (M±SD)	cCa (mg/dl) Med (Q1, Q3)	P (mg/dl) Med (Q1, Q3)	Cr (mg/dl) Med (Q1, Q3)	iPTH (pg/ml) Med (Q1, Q3)	T score Med (Q1, Q3)	Z score Med (Q1, Q3)
手術群	48 (12/36)	58.4±18.0	11.5 (10.8, 12.5)	2.4 (2.1, 2.9)	0.67 (0.57, 0.90)	208 (123, 333)	-2.6 (-3.4, -1.1)	-0.6 (-1.7, 0.8)
非手術群	19 (6/13)	67.7±10.2	11.0 (10.8, 11.2)	2.8 (2.4, 3.1)	0.70 (0.56, 0.85)	145 (96, 157)	-2.7 (-3.4, 0.12)	-0.5 (-1.7, 0.8)

出後の補充3例と汎下垂体機能低下症の骨粗鬆症に対する補充の1例である。未治療Basedow病例は甲状腺ホルモンの低下とともに正常化した。三次性副甲状腺機能亢進症の内3例は、副甲状腺摘出、自家移植を行った。

II. 高Ca血症クリーゼ例における検討

1) 高Ca血症クリーゼを呈した症例の原因疾患と病態
高Ca血症クリーゼと診断されたのは計8例で個々のデータを表3に示した。原発性副甲状腺機能亢進症67例中6例(9%)、腫瘍随伴性高Ca血症6例中1例(16.7%)、VitD/Ca過量投与4例中1例(25%)であった。8例中意識障害を示したのは3例で、腎機能障害(Cr \geq 1.0mg/dl)を示したのは5例であった。そのほか、消化器症状を全例が有していた。

原発性副甲状腺機能亢進症において高Ca血症クリーゼ群と非クリーゼ群と比較すると(表4)、年齢には差は無く、血清cCa値は勿論、iPTH値やCr値がクリーゼ群において有意に高値を示した(図7)。本症の高Ca血症クリーゼ群における血清iPTHは486~3891pg/mlと著しい高値を示していた。

腫瘍随伴性高Ca血症の一例は、多発性骨髄腫で、PTHrPが高くHHMの所見に加えて、macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α)も高くHHMとLOHの両機序による高Ca血症と考えられた。症例8は甲状腺腫瘍により甲状腺、副甲状腺全摘出術を受けた

後に、甲状腺ホルモンとVitDに加えて経口Ca製剤の少量投与を受けていたが、施設転院後Ca含有胃腸薬の追加投与に加えて服薬アドヒアランスの改善と脱水により急速に高Ca血症を来したと考えられる一例であり、VitD/Ca製剤の過量投与によるものであった。

2) 高Ca血症クリーゼに対する治療

表3に示してあるように、高Ca血症に対する基本的治療には①生理食塩水の大量補液、②カルシトニン製剤の注射、③ループ利尿薬投与、④ビスホスホネート製剤の点滴投与があり、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬を投与する。VitD/Ca過量投与の一例はVitDおよびCa製剤の投与を中止し、①~③の治療を行い、他の7例は①~④の治療を行った。そのうち症例6は①~④の治療にも関わらず血清cCaの低下が認められず、さらにCa free透析液を用いた透析療法、副腎皮質ステロイド薬の投与を行ったが、最終的には心室細動を起こし死の転帰をとった。図7Aおよび7Bには、これら症例の治療前後における血清cCa値とCr値の推移を示してある。8例中7例は、血清cCa値の改善が認められたが、死亡した1例は逆に上昇が認められた。また血清Cr値は8例中5例では改善が認められたが、2例では改善が認められず、またCa値が増加した1例では明らかな増加が認められた。症例1~5は、その後副甲状腺腫の摘出術を受け、症例7は専門科に転科し化学療法を、症例8は

表3 高Ca血症クリーゼの

症例	cCa (md/dl)	P (mg/dl)	Cr (mg/dl)	iPTH (pg/ml)	iPTHrP (pmol/l)	MIP-1 α (pg/ml)	原因疾患	消化器症状	意識障害	骨症状・所見
1 67, F	16	1.8	0.74	901	1.1	(-)	原発性副甲状腺機能亢進症	食欲不振, 口渇, 便秘	なし	骨密度低下
2 68, F	19.5	2.2	1.52	2663	1.1	(-)	原発性副甲状腺機能亢進症	嘔吐, 食欲不振	なし	骨密度低下
3 74, F	14.9	2.7	1.35	879	1.4	(-)	原発性副甲状腺機能亢進症	食欲不振, 嘔気, 口渇	なし	骨密度低下
4 70, M	17.2	3.4	1.85	812	1.1	(-)	原発性副甲状腺機能亢進症	食欲不振, 嘔気, 口渇	JCSI-2	不明
5 28, M	15.7	2.1	0.79	486	1.1	(-)	原発性副甲状腺機能亢進症	便秘	なし	腰痛
6 67, M	24.7	5.3	2.57	3891	1.1	(-)	原発性副甲状腺機能亢進症	食欲不振, 嘔気	JCSI-3	不明
7 63, F	21.1	4.4	0.95	12	2.6	84.9	多発性骨髄腫 (HHM+LOH)	食欲不振, 嘔気, 口渇	なし	腰痛
8 85, F	19.1	4.2	2.58	<1	1.1	(-)	Vit D中毒 (術後副甲状腺機能低下症)	食欲不振, 嘔気, 眩暈	JCSI-3	不明

表4 原発性副甲状腺機能亢進症における高Ca血症クリーゼ群と非クリーゼ群の年齢, 性別, 血清生化学検査値とホルモン値

分類	例数 (男性/女性)	年齢 (歳) (M \pm SD)	cCa (mg/dl) Med (Q1, Q3)	P (mg/dl) Med (Q1, Q3)	Cr (mg/dl) Med (Q1, Q3)	iPTH (pg/ml) Med (Q1, Q3)
非クリーゼ群	61 (15/46)	61.2 \pm 17.0	11.2 (10.8, 11.8)	2.5 (2.3, 3.0)	0.67 (0.57, 0.90)	158 (106, 270)
クリーゼ群	6 (3/3)	62.2 \pm 17.1	16.6 (15.7, 19.5)	2.5 (2.1, 3.4)	1.44 (0.79, 1.85)	890 (812, 2663)

血清 cCa 値が改善後, VitD を減量した上で投与を再開した。

以上の結果をまとめると, 高Ca血症クリーゼは91例中8例で8.8%, 高Ca血症クリーゼの死亡率は8例中1例で12.5%, 原発性副甲状腺機能亢進症に起因する例に限れば高Ca血症クリーゼは67例中6例で9.0%, その死亡率は6例中1例で16.7%であった。

考 察

高Ca血症の原因としては, 原発性副甲状腺機能亢進

症と腫瘍随伴性高Ca血症が90%以上を占めるとされているが, 著者らの検討では高Ca血症を呈した91例中原発性副甲状腺機能亢進症67例で73.6%, 腫瘍随伴性高Ca血症6例で6.6%であった。原発性副甲状腺機能亢進症が圧倒的に多く, その内訳はMultiple Endocrine Neoplasia (MEN) 1.7%, 腺腫84.2%, 過形成15.7%であった。これは既存の報告にある腺腫80-85%, 過形成10-15%と同等の頻度であった⁶⁾。また内分泌代謝内科の特性か腫瘍随伴性高Ca血症は6.6%と少なめであった。獨協医科大学病院全体で検討すれば, この比率は少

病因, 病態, 治療および転帰

循環器 症状	腎症状, 腎機能	その他 の症状	生理 食塩水 の補液	カルシト ニン製剤 の投与	フロセミド の投与	ビスホスホネート 製剤の注射	その他	転帰
なし	なし	味覚異常	(+)	80 U/日	20 mg	ゾレドロン酸 水和物 4 mg	(-)	軽快, 左上, 右下 極の副甲状腺摘
QT 短縮	Cre 上昇	めまい, ふらつき	(+)	160 U/日	20 mg	ゾレドロン酸 水和物 4 mg	(-)	軽快, 右上極副甲 状腺腫摘出
QT 短縮, 高血圧	Cre 上昇, CKD	咳, 体重減少	(+)	80 U/日	20 mg	ゾレドロン酸 水和物 4 mg	(-)	軽快, 右上極副甲 状腺腫摘出
なし	Cre 上昇	ふらつき, 転倒	(+)	80 U/日	40 mg	ゾレドロン酸 水和物 3 mg	(-)	軽快, 副甲状腺摘出
なし	腎結石	なし	(+)	40 U/日	(-)	インカドロン酸 2ナトリウム 水和物 10 mg	(-)	軽快, 右下極副甲 状腺摘出
(心室細動)	Cre 上昇	倦怠感, 不眠 (多臓器不全)	(+)	80 U/日	40 mg	ゾレドロン酸 水和物 3 mg	副腎皮質ステロ イドホルモン投 与, 透析	死亡
なし	なし	なし	(+)	80 U/日	20 mg	パミドロン酸 2ナトリウム 水和物 30 mg	(-)	軽快, 転科: 化学療法
なし	Cre 上昇	脱水	(+)	80 U/日	20 mg	(-)	VitD, 経口 Ca 製剤の投与中止	軽快, VitD 減量再投与

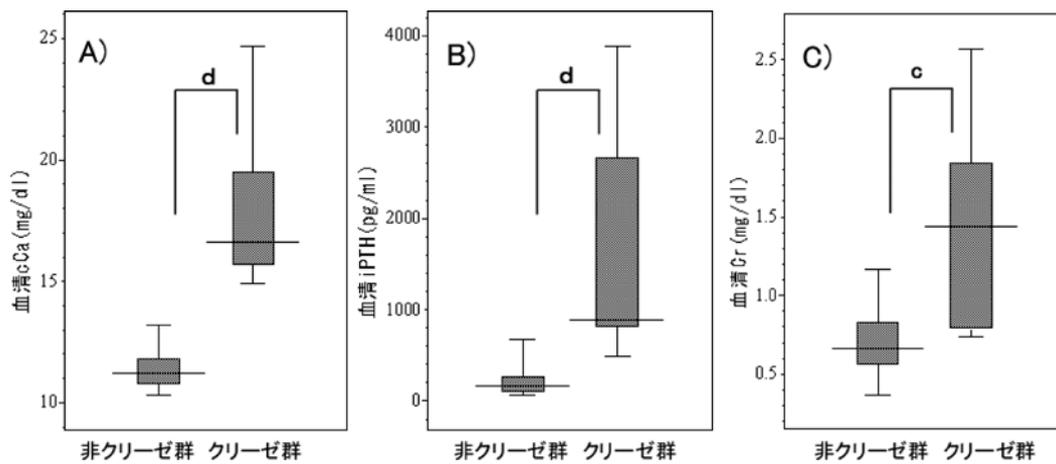


図7 原発性副甲状腺機能亢進症における高Ca血症クリーゼ群と非クリーゼ群における血清cCa値(A), iPTH(B)とCr(C)の比較

solid column は IQR, Error bar は 2.5%~97.5%の範囲, カラム内の縦線は中央値 (Med) を示す. c: p<0.005, d: p<0.001.

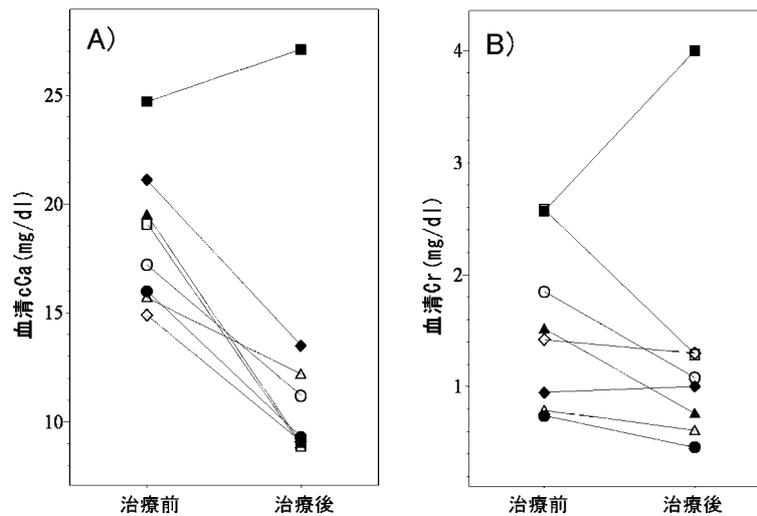


図8 高Ca血症クリーゼにおける治療前後の血清cCa (A)とCr値 (B)の推移

なからず変わる可能性がある. その他の原因疾患として, 慢性腎不全に伴う三次性副甲状腺機能亢進症 10例で 11.0%, VitD/Ca 過量投与 4例で 4.4%, 未治療バセドウ病 4例で 4.4%であった⁷⁻¹²⁾. これら5群間における血清cCa値には有意差は認められなかったが, 血清P値は, 腎不全によるPの排泄低下を伴う三次性副甲状腺機能亢進症が最も高く, 甲状腺ホルモンによる骨吸収促進を伴うバセドウ病, VitD/Ca 過量投与, 腫瘍随伴性高Ca血症, 原発性副甲状腺機能亢進症の順であった. PTHの尿細管におけるPの再吸収抑制作用による尿中へのP排泄増加を伴う原発性副甲状腺機能亢進症が他群に比べて, 有意に低値を示した. 一般に骨吸収増加を伴う高Ca血症では血中のCaとPの上昇が認められる.

副甲状腺からのPTH分泌に関しては血中のイオン化Ca濃度が最も重要で, イオン化Ca濃度が上昇するとCa sensing receptorを介してPTHの分泌が抑制され, またイオン化Ca濃度が低下するとPTHの分泌が促進され, これにより血中Ca濃度は厳密な調節を受けている. また, 活性型VitDはVitD受容体を介して, PTHの遺伝子発現を調節し, 過剰なVitDはその発現を抑制する. また, 血中無機P濃度が過剰になると幾つかの機序により, PTHの分泌を促進すると考えられている. 主に, これらの3つの機序により副甲状腺におけるPTHの合成・分泌は調節されていると考えられている¹⁾.

高Ca血症を呈した各群における血清PTHについて検討したところ, 血清iPTHは慢性腎不全による高P血症, VitD活性化障害を伴う低Ca血症に対する反応性あるいはこの状態の長期持続による自律性のPTHの分

泌過剰による三次性副甲状腺機能亢進症が最も高く, 副甲状腺の腺腫あるいは過形成によるPTH過剰分泌に起因する原発性副甲状腺機能亢進症がそれに続いた. この2群が他の3群に対して有意に高値を示した. VitD/Ca 過量投与例は, 副甲状腺の全摘出あるいはVitD/Caの過量投与によりiPTHは低値を示した. 他の2群は高Ca血症によるnegative feedbackでむしろ血中iPTHは抑制されていた.

高Ca血症になった場合には, 異所性石灰化が起こり種々の臓器に障害が生じることが報告されている¹⁾. そこで, 本研究では高Ca血症を呈した症例の血中Ca濃度あるいはCaとPの積(CaxP)が異所性石灰化と関係するといわれているので, 慢性腎不全例による三次性副甲状腺機能亢進症群を除いた他の4群で検討した. 腎機能の指標としてCrとの相関関係について検討したところ, 図6に示すようにそれぞれ有意な正の相関が認められた. 軽度の高Ca血症(12mg/dl)ではほとんど腎機能障害を伴わないが, 12~15mg/dlでは直接的な腎血管収縮やNa利尿による循環血漿量の減少により, 可逆性の糸球体濾過量の減少をもたらす. 長期に亘る高Ca血症や高Ca尿症では, 尿細管細胞の石灰化, 変性, 壊死や間質の線維化や腎石灰化症を惹起すると言われている^{13,14)}. また, 血清cCa(mg/dl)とP(mg/dl)の積を40未満に保つことも重要である¹²⁾.

原発性副甲状腺機能亢進症においては, 有症候性の場合には手術が推奨される. 無症候性の原発性副甲状腺機能亢進症における手術適応は, 2008年のガイドラインによれば, ①血清Ca値が正常上限を1mg/dl以上上回る, ②計算上のクレアチンクリアランスが60ml/min

未満, ③骨量低下 (DEXA 法で T 値が -2.5 未満: 部位は問わない) あるいは骨折の既往, ④50 歳未満である¹⁵⁾. 手術適応でない無症候性の本症の自然経過は完全には解かっていないが, 多くの症例では長年にわたり臨床症状も血清 Ca 値もほとんど変わらず, 良性の経過をたどることが多いとされているが定期的観察が必要である¹⁶⁾. しかしながら, 本症において, 病的 (当該) 副甲状腺の摘出をした場合は血清 Ca 値の正常化と骨密度の増加をもたらすが, 内科的に単に経過を観察した際には腰椎にはあまり変化は見られないものの, 橈骨遠位端や大腿骨頸部は 15 年後には 35% あるいは 10% 程度骨密度が低下するという報告がある¹⁷⁾. 従って, 手術が推奨されない場合や拒否した例では, 代用的に定期的モニタリングに加えて, 十分な水分摂取, 身体活動, 十分な Ca 摂取に加えて骨吸収を抑制するような薬剤 (エストロゲン, エストロゲン受容体モジュレーター, ビスホスホネート, VitD など) が用いられる¹⁾. 本研究における原発性副甲状腺機能亢進症の手術群と非手術群の比較では, 手術群の方が年齢は若く, 血清 cCa 値や iPTH 値は有意に高かったが, 腎機能 (Cr) や骨密度に有意な差は無かった.

腫瘍随伴性の高 Ca 血症は種々の機序によってもたらされるが, 腫瘍による PTHrP の産生や傍腫瘍性の interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor- α や prostaglandins, VitD の産生なども含まれる¹⁸⁾. 腫瘍随伴性の高 Ca 血症の 6 例中 4 例で, PTHrP の高値が認められたが, その内の多発性骨髄腫の一例は PTHrP が高く HHM の所見に加えて, MIP-1 α も高く HHM と LOH の両機序による稀な高 Ca 血症と考えられた. MIP-1 α は近年, 骨吸収を促進することが報告されている¹⁹⁾.

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の治療には, ① phosphate binder (calcium または non-calcium containing binder) の経口投与, ② VitD または VitD 誘導体の投与, ③ calcimimetic の投与が行われ, PTH の分泌抑制が図られているが^{19,20)}, これらに抵抗性の場合には PTH の自律的分泌を伴い高 Ca 血症を呈する三次性副甲状腺機能亢進症を来す^{1,22)}. 本検討でも, 三次性副甲状腺機能亢進症 10 例中 3 例が副甲状腺摘出を受けた²²⁾. 近年, Ca sensing receptor agonist である calcimimetics (たとえば cinacalcet) は原発性副甲状腺機能亢進症や CaxP 高値を示す透析患者や三次性副甲状腺機能亢進症の血清 Ca 値を減少させることができ, 今後が期待されている薬剤である²⁰⁾. Basedow 病の 4 例は, 抗甲状腺薬投与により甲状腺ホルモンの低下とともに, 高 Ca 血症は改善した⁹⁾.

VitD/Ca 過量投与例は, 薬剤の投与の減量あるいは一時的中止の後の少量再開により, 改善が認められた²³⁾.

高 Ca 血症クリーゼの大部分は原発性副甲状腺機能亢進症に起因し, 従ってこの病態を副甲状腺クリーゼと呼ぶこともある⁴⁾. 本検討においても高 Ca 血症クリーゼを来したのは, 原発性副甲状腺機能亢進症が 6 例と最も多かったが, 腫瘍随伴性の高 Ca 血症, あるいは VitD/Ca 過量投与による例も 1 例ずつ認められた. 最も血清 cCa 値が高値を示した原発性副甲状腺機能亢進症の 1 例は血清 iPTH が 3891 pg/ml と著しい高値を示し, 死亡した. 以上の結果より, 高 Ca 血症クリーゼは 91 例中 8 例で 8.8%, 高 Ca 血症クリーゼの死亡率は 8 例中 1 例で 12.5%, 原発性副甲状腺機能亢進症に起因する例に限れば高 Ca 血症クリーゼは 67 例中 6 例で 9.0%, その死亡率は 6 例中 1 例で 16.7% であった.

従って, 高 Ca 血症を認めた場合には, その成因, 病態について十分に検討し, 必要に応じた適切な治療を早期に行うことが重要である.

結 論

獨協医科大学病院内分泌代謝内科に関連する 6 年間の入院患者の内, 91 症例が高 Ca 血症を呈していた. 最も多かったのは原発性副甲状腺機能亢進症 67 例, 次に慢性腎不全に伴う三次性副甲状腺機能亢進症 10 例, 続いて腫瘍随伴性高 Ca 血症 6 例であった. 91 例中血清 cCa 値が 14.5 mg/dl 以上の高 Ca 血症クリーゼを呈した症例は 8 例 (8.8%), 原発性副甲状腺機能亢進症に限れば 67 例中 6 例 (9.0%) であり, その他に腫瘍随伴性高 Ca 血症 1 例, VitD/Ca 過量投与 1 例であった.

高 Ca 血症クリーゼに対する積極的治療により 7 例は改善が認められたが, 1 例は治療抵抗性で死の転帰となった. 死亡率は, 高 Ca 血症クリーゼ 8 例中 1 例で 12.5% であった.

本研究は 91 名に及ぶ, 高 Ca 血症の患者を対象としており, このような報告は本邦では貴重である. さらに各病態において詳細な解析をしており, 今後の高 Ca 血症の病態把握や, 重症度判定に本研究は極めて有用であると考えられた.

高 Ca 血症を認めた場合には, その成因, 病態について迅速かつ十分な検討を行い, 必要に応じた適切な治療を早期に行うことが重要である.

謝 辞 稿を終えるにあたり, 関連各科の諸先生方に深謝いたします.

文 献

- 1) Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM : Hormones and disorders of mineral metabolism. In "William's The Textbook of Endocrinology" 12th Ed. ed by Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM : Elsevier, Philadelphia. pp1237-1304, 2011.
- 2) Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical Review : Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 6316-6322, 2005.
- 3) Carroll ME, Schade DS : A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* **67** : 1959-1966, 2003.
- 4) Ziegler R : Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* **12** : 53-59, 2001.
- 5) 田原英樹 : 高カルシウム血症性クリーゼ. *日本臨床 内分泌症候群 (第2版) 別刷 No.2* : 169-172, 2006.
- 6) 今西康雄 : 原発性副甲状腺機能亢進症. *日本臨床 内分泌症候群 (第2版) 別刷 No.2* : 5-9, 2006.
- 7) Meric F, Yap B, Bia MJ : Etiology hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* **16** : 459-464, 1990.
- 8) Burman KD, Monchik JM, Earil Jm, et al : Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* **84** : 668-671, 1976.
- 9) Iqbal AA, Burgess EH, Gallina, et al : Hypercalcemia in hyperthyroidism : patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* **9** : 517-521, 2003.
- 10) Hoek HC, LaurbergG, Laurberg P : Hypercalcemic crisis after excessive topical use of a vitamin D derivative. *J Intern Med* **235** : 281-282, 1994.
- 11) Selby PL, Davis M, Marks JS, et al : Vitamin D intoxication causes hypercalcemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf)* **43** : 531-536, 1995.
- 12) Stewart AF : Clinical practice. Hypercalcemia associated cancer. *N Engl J Med* **352** : 373-379, 2005.
- 13) Levi M, Ellis MA, Beri T : Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest* **71** : 1624-1632, 1983.
- 14) Lins LE : Reversible renal failure caused hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand* **203** : 309-314, 1978.
- 15) Bilezikian JP, Kahn A, Potts J : Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 335-339, 2009.
- 16) Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al : Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism : A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 3114-3121, 2007.
- 17) Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al : The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* **93** : 3462-3470, 2008.
- 18) Mundy Gr, Guise TA : Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* **103** : 134-135, 1997.
- 19) Shu ST, Martin CK, Thudi NK, et al : Osteolytic bone resorption in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* **51** : 702-714, 2010.
- 20) Wetmore JB, Quarles LD : Calcium mimetics and vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease : time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol* **5** : 24-33, 2009.
- 21) Tamura S, ueki k, Mtshimo K, et al : Comparison of the efficacy of an oral calcitriol and intravenous 22-oxacalcitriol therapies in chronic hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* **9** : 238-243, 2005.
- 22) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **42** : S1-201, 2003.
- 23) Holick MF : Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **357** : 266-281, 2007.

The Etiology, Clinical Features and Management of Hypercalcemia and its Crisis

Ayuko Sakuta, Toshie Iijima, Nozomi Domeki, Kunihiro Suzuki, Hiroyuki Kase,
Yoshiaki Kawagoe and Kikuo Kasai

*Department of Endocrinology and Metabolism, Dokkyo Medical University School of Medicine,
Mibu, Tochigi, Japan*

The aim of the present study is to investigate the etiology, clinical features and treatment of hypercalcemia and its crisis among inpatients during 6 years, from May 2005 to April 2011, admitted to the Department of Endocrinology and Metabolism in Dokkyo Medical University Hospital. Ninety-one patients were diagnosed with hypercalcemia which consisted of 67 cases (72.6%) with primary hyperparathyroidism, 10 cases (11.0%) with tertiary hyperparathyroidism due to chronic renal failure, 6 cases (6.6%) of hypercalcemia associated with malignant tumors, 4 cases (4.4%) with over dosages of VitD/Ca and 4 cases (4.4%) with untreated Basedow's disease. The mean age of 91 patients was 61 years old which consisted of 27 males (29.7%) and 64 females (70.3%). There were no significant difference in serum corrected Ca (cCa) levels among the 5 groups, but serum inorganic phosphate (P) levels were significantly different. The highest values were obtained in tertiary hyperparathyroidism and the lowest values were in primary hyperparathyroidism. Among the 4 groups except for tertiary hyperthyroidism, there are significant correlation between serum levels of cCa and creatinine (Cr) and also between the product of cCa and P (cCa x P) and serum levels of Cr. These results strongly suggest that the higher cCa and cCa x P levels may get worse renal dys-

function.

The number of patients of hypercalcemic crisis showing serum cCa levels over 14.5mg/dl were 8 (8.8%) cases in 91 hypercalcemic cases, which consisted of 6 with primary hyperparathyroidism, 1 with tumor-associated hypercalcemia and 1 with VitD/Ca over dosages. After the early diagnosis, 7 patients were relieved according to the intensive therapy for the crisis such as adequate hydration with normal saline, administration of furosemide, calcitonin and bisphosphonate. However, 1 patient with primary hyperparathyroidism showing extremely high iPTH level (3891 pg/ml) was resistant to these therapies and even to hemodialysis with Ca-free dialysate, and finally died from ventricular fibrillation. The mortality was 12.5% among 8 patients with crisis, and 16.0% among 6 patients with crisis due to primary hyperparathyroidism.

From the present study, it is suggested that the etiology and severity of hypercalcemia is fully diagnosed and an appropriate management should be performed.

Key words : Hypercalcemia, Hyperparathyroidism, Hypercalcemia associated with malignant tumor, Over dosage of VitD/Ca, Hypercalcemic crisis