

Case 24-2016:  
A 66-Year-Old Man with Malaise Weakness and Hypercalcemia  
(*N Engl J Med* 2017; 375:567-74)

## 【鑑別診断】

## 「高 Ca 血症を来す疾患」

## [概念]

血清補正 Ca 濃度 11 mg/dl 以上の状態 (基準値: 8.6~10.2 mg/dl, 低 Ca 血症は 8.5 mg/dl 未満)

低 Alb 血症時→補正 Ca = 測定値 + (4 - 測定 Alb)

通常時→補正 Ca = 測定値 + (8 - 測定 TP)

## [Ca の調整因子]

主に次の 3 種類のホルモンにより調節される。

Ca 濃度 ↑ ・ ・ ・ 活性型ビタミン D<sub>3</sub>, PTH

Ca 濃度 ↓ ・ ・ ・ カルシトニン

これらの作用により「腸管からの Ca 吸収」「腎からの Ca 排泄」「骨への Ca 沈着と骨からの Ca 放出」がバランスを保ちながら調整されている。

以上より, 高 Ca 血症を機序により分類すると, 次のようになる。

- ①副甲状腺ホルモン過剰
- ②ビタミン D 過剰
- ③骨からの Ca 放出増加
- ④腎性低 Ca 尿症
- ⑤その他

## ① 副甲状腺ホルモン過剰 (PTH ↑, 尿 Ca ↑)

- ・ 原発性副甲状腺機能亢進症
- ・ 多発性内分泌腺腫症 1 型 (2A 型でもありうる)
- ・ 悪性腫瘍による PTHrP 増加

→腫瘍随伴体液性高 Ca 血症。HHM (hormonal hypercalcemia of malignancy)とも言う。

扁平上皮癌 (肺, 皮膚, 食道, 頭頸部), ATL, 白血病, 悪性リンパ腫など。

- ・ リチウム

## ② ビタミン D 過剰 (PTH ↓, 尿 Ca ↑)

- ・ ビタミン D 製剤
- ・ サルコイドーシスや結核などの肉芽腫性疾患

→マクロファージでのビタミン D 産生が増加する。

③ 骨からの Ca 放出増加 (PTH↓, 尿 Ca↑, ビタミン D↓)

・悪性腫瘍による骨破壊

→局所骨溶解性高 Ca 血症。LOH (local osteolytic hypercalcemia)とも言う。

多発性骨髄腫, 乳癌, 前立腺癌などの広範な骨転移。

・甲状腺機能亢進症

・Addison 病

・廃用症候群

④ 腎性低 Ca 尿症

・サイアザイド系利尿薬 (PTH↓, 尿 Ca↓, ビタミン D↓)

→Ca 摂取促進やビタミン D 製剤併用に伴いやすい。尿細管での再吸収↑による。

・家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症 (PTH↑, 尿 Ca↓)

⑤ その他

・ミルク・アルカリ症候群

→Ca 製剤と Mg 製剤の同時摂取により生じる。

HCO<sub>3</sub>再吸収↑によるアルカローシス→腸管での Ca 吸収↑

・テオフォリン

[治療]

①, ②をまず行う。

① 補液

→脱水の是正, 尿中への Ca 排泄促進

② フロセミド

→尿中への Ca 排泄促進

③ ビスホスホネート, カルシトニン

→骨吸収抑制

④ グルココルチコイド

→腸管からの Ca 吸収抑制

これらのうち, 急性腎障害を伴いやすいものは…

悪性腫瘍, 肉芽腫性疾患, 薬剤性 (ミルク・アルカリ症候群を含む) あたりに絞られる。

↓

単純 CT, 胸部 X 線より悪性腫瘍や肉芽腫性疾患はやや否定的となった。

↓

薬剤性?

患者は NSAIDs, サイアザイド系利尿薬, 炭酸カルシウムを内服しているが, まず炭酸カルシウムに関しては服薬について詳しく問診するべきであろう。

問診により、サイアザイド系利尿薬は以前から高血圧に対して、炭酸カルシウムは以前から消化不良に対して、NSAIDsは3週間前から頸部痛に対して内服していることがわかった。

これらより、炭酸カルシウム内服下でサイアザイド系利尿薬と NSAIDs が併用されたことで高 Ca 血症、腎障害が生じたのではないかと推測できる。また、本症例では代謝性アルカローシスと高 Ca 血症が併存している。

以上を満たす疾患として、ミルク・アルカリ症候群が挙げられる。

#### 「ミルク・アルカリ症候群」

カルシウムとアルカリの過剰摂取により高カルシウム血症が生じた状態のこと。

「高カルシウム血症+代謝性アルカローシス+腎障害は、ミルク・アルカリ症候群を疑う」と覚えましょう。サイアザイド系利尿薬を併用していると悪化しやすい。

- ① 高 Ca 血症により尿細管での  $H^+$  分泌亢進と  $HCO_3^-$  再吸収増加
- ② アルカローシスにより遠位尿細管での Ca 再吸収増加。
- ③ ①と②のサイクルによって高 Ca 血症が増悪

→腎前性（尿濃縮障害→循環血漿量↓）及び腎性（高 Ca 血症による尿細管障害）腎不全

ミルク・アルカリ症候群は、20世紀初頭、消化管潰瘍の治療で牛乳（粘膜保護）とアルカリ（中和）の投与が行われていた時代に提唱された（現在は  $H_2$  ブロッカーや PPI を用いることが多い）。

最近では骨粗鬆症に対して炭酸カルシウムと活性型ビタミン  $D_3$  を摂取している人が多く、ミルク・アルカリ症候群の症例が増えているという。2005年時点では高 Ca 血症の全症例の 8.8%、重症例の 25.7%を占めている。その原因故、「カルシウム・アルカリ症候群」と名を改める動きもある。

診断には、内服薬についての問診が重要である。高カルシウム血症が薬の投与無しで改善された場合に、ホルモン系や溶骨などが除外され、確定診断となる。

#### 【治療・転帰】

炭酸カルシウム、サイアザイド系利尿薬、NSAIDs の服用は中止され、生理食塩水を用いた積極的な水分補給、カルシトニン投与が行われた。患者の血中カルシウム濃度は速やかに正常値に戻り、血中クレアチニン値も安定化し、倦怠感も無くなった。（ビスホスホネートは低 Ca 血症を引き起こしうるため、投与されなかった。）

なお、治療中の会話により、消化不良が治らないため炭酸カルシウムの投与量が増えていたこと、骨粗鬆症対策でビタミン D 入りカルシウムを購入し服用し始めていたことが新たに判明した。

#### 【最終診断】 ミルク・アルカリ症候群

#### 【担当医の振り返り】

始めは家族歴などから悪性腫瘍を疑い、悪性腫瘍の検索を行った（ちなみに、救急における高 Ca 血症の原因の 35%は癌）。また、血中 Ca 濃度がミルク・アルカリ症候群としては高すぎるこ

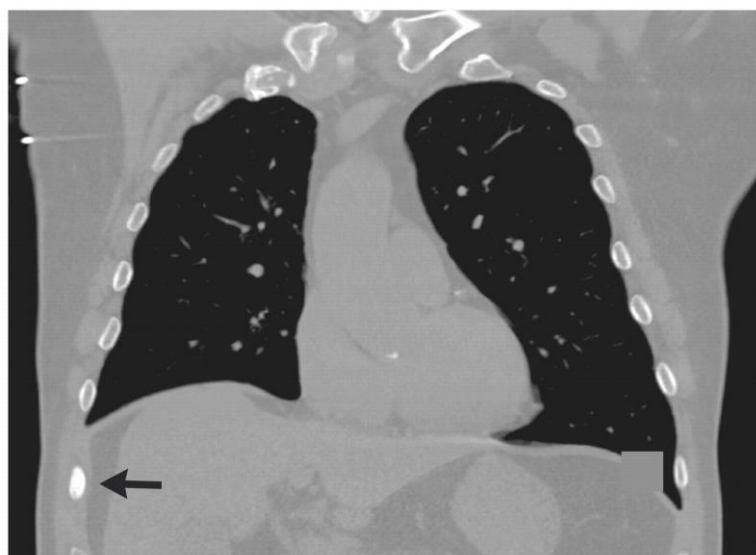
とからも、悪性腫瘍の可能性のほうが高いと考えていた。しかし、急性腎障害に代謝性アルカローシスを伴うことは珍しいため、ミルク・アルカリ症候群を考えるようになった。

本来、ミルク・アルカリ症候群は少ない検査で診断できるが、本症例では必要のない検査を何度も行ってしまった。このような非経済的な診療を行わないためにも、問診を詳細にとることや初回のラボデータや時間経過をしっかりと分析することが大事である。

☆おまけ～本症例の CT, 骨シンチ

[単純 CT] 明らかな腫瘍は認められず。右第 8 肋骨に硬化像あり。(Figure1)

[骨シンチ] 右第 8 肋骨及び左坐骨に非特異的な高吸収域を認めた。(Figure2)



(Figure 1)



(Figure 2)