

高カルシウム血症の病態と治療

徳島大学第一内科

松本俊夫

■高カルシウム血症の原因および病態

1. 高カルシウム血症の発現機序

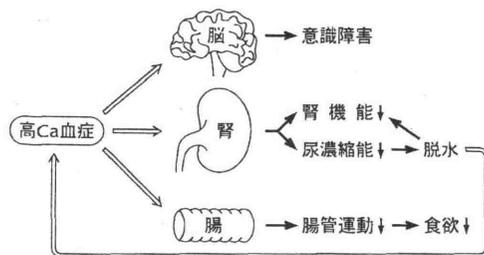
血清カルシウム濃度は主に腸管からの吸収、骨からの動員および腎からの再吸収により規定されている。これらの標的臓器への作用を介してカルシウム代謝の恒常性を維持しているカルシウム代謝調節ホルモンの代表的なものは副甲状腺ホルモン(PTH)と活性型ビタミンDである。とりわけPTHは骨吸収と腎遠位尿細管からのカルシウム再吸収を促進することにより血清カルシウム濃度の維持に中心的な役割を果たしている。一方、活性型ビタミンDである1,25-水酸化ビタミンDの主な作用は腸管からのカルシウム吸収の促進であるが、さらにPTHによる腎遠位尿細管でのカルシウム再吸収促進作用の発現にも必要である。このように、カルシウム代謝調節ホルモンは共に血清カルシウム濃度を上昇させる方向に作用するので、これらのホルモン産生調節機構などの異常によりホルモン作用の過剰状態が起こると、高カルシウム血症がもたらされる。

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の惹起因子として同定されたPTH関連蛋白(PTH-related protein; PTHrP)は、PTHとの構造上の類似性によりPTHと受容体を共有し、腫瘍細胞から過剰産生されPTH様作用を発現することにより高カルシウム血症をもたらす。PTHrPは生理的にも成長軟骨、血管、子宮、膀胱などの平滑筋や乳腺、皮膚などで少量ながら産生され、胎生期における軟骨細胞の分化調節や平滑筋の弛緩作用などの作用を持つと考えられているが、生理的な血清カルシウム濃度の調節にはほとんど貢献しないと考えられる。

広範な骨浸潤を伴う悪性腫瘍などによっても、骨吸収の亢進により骨から多量のカルシウムが動員される。これらの病態では、PTH分泌が抑制され腎からの排泄促進が起こるため、高カルシウム尿症が主体となり初期には

高カルシウム血症は来さない。腎への大量のカルシウム負荷が長期間続くと腎機能が低下し、カルシウム排出能が負荷量を下回るようになり高カルシウム血症が出現する。高カルシウム血症がいったん顕性化すると、尿細管での濃縮能障害により脱水を来とし腎機能が低下するため、悪循環が形成され病態が急速に進展する(図1)。

図1. 悪性腫瘍に伴う高Ca血症の病態



2. 高カルシウム血症の原因疾患と病態

(表1を参照)

(1) PTH(様)作用の過剰によるもの

比較的全身状態の良好な外来患者の中で最も高頻度に見られる原因疾患は、原発性副甲状腺機能亢進症(1°HPT)である。PTH作用の過剰により、尿細管リン再吸収閾値の低下による低リン血症、活性型ビタミンD高値などが認められる。遠位尿細管でのカルシウム再吸収も促進されるため、尿中カルシウム排泄の増加が高度でなくても高カルシウム血症を来しうる。高カルシウム血症が軽度な割に比較的高度な高カルシウム尿症および尿路結石を合併するものは腎型と呼ばれ、活性型ビタミンDが高値を示す場合が多い。1°HPTのほとんどは副甲状腺腫であるが、過形成の場合は多発性内分泌腺腫症(MEN; multiple endocrine neoplasia)を疑い、他の内分泌臓器異常の検索が必要である。また、副甲状腺癌の場合、高度な高カルシウム血症を来すことが多い。

表 1. 高Ca血症の原因疾患

1. 原発性副甲状腺機能亢進症 (Primary hyperparathyroidism; 1°HPT)
2. 悪性腫瘍に伴う高Ca血症 (Malignancy-associated hypercalcemia; MAH)
 - a) 液性因子の産生に伴う (Humoral hypercalcemia of malignancy; HHM)
 - ①副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTH-related protein; PTHrP)の産生
 - ②活性型ビタミンDの産生
 - b) 骨局所での溶解に伴う (Local osteolytic hypercalcemia; LOH)

骨局所の腫瘍細胞からのcytokineの分泌
多発性骨髄腫、乳癌の骨転移など
3. ビタミンD作用の過剰
 - a) ビタミンD中毒症
 - b) 慢性肉芽腫症; Sarcoidosis, 結核症など
4. 他の内分泌疾患に伴うもの

甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫 (PTHrPの産生)、Addison病
5. 家族性低Ca尿性高Ca血症 (Familial hypocalciuric hypercalcemia; FHH)
6. その他
 - a) 薬剤性: Thiazide利尿薬、ビタミンA中毒症など
 - b) Immobilization (不動)

一方、入院患者における高カルシウム血症の原因としては悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症が最も多い。このうち腫瘍細胞からのPTHrPの過剰産生によるものが90%近くを占める。PTHrPはPTH受容体と結合し作用の発現に重要なN端部のアミノ酸配列がPTHと高い相同性を持つことからPTHと受容体を共有しており、PTHと同様の作用機序により高カルシウム血症をもたらす(図2)。しかしながら、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症では活性型ビタミンDの低値や骨形成の低下など、1°HPTと異なる病態を呈することから、N端部以外の断片などによる異なる作用の存在も考えられている。

(2) ビタミンD作用の過剰

ビタミンD作用の過剰は、ビタミンD製剤の過剰投与による医原性のもの他に、サルコイドーシスや結核症などの肉芽腫性病変によるものが知られている。これは肉芽腫の活性化マクロファージが1α水酸化酵素活性を発現し、活性型ビタミンDの産生が亢進することにより起こる。ビタミンD作用の過剰で

図 2. PTHrP の分子構造



は腸管からのカルシウム吸収の亢進を主体とする高カルシウム尿症がまず出現する。同時にリン吸収の亢進およびPTH分泌の抑制などにより血清リン濃度は高値傾向を示すことが多い。

(3) その他

1. 悪性腫瘍の骨浸潤などによる骨吸収亢進

広範な悪性腫瘍の骨転移や浸潤では、骨に浸潤した腫瘍細胞周囲で骨吸収が亢進し骨からのカルシウムの動員が高まることにより高カルシウム血症を来す。前述の如く、PTHおよび活性型ビタミンDは抑制されるため高カルシウム尿症がまず出現し、これが高度となることにより腎機能障害などを合併し高カルシウム血症がもたらされる。

2. 家族性低Ca尿性高Ca血症 (Familial hypocalciuric hypercalcemia; FHH)

稀に家族性低Ca尿性高Ca血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia: FHH)による高カルシウム血症の例が存在する。本症では、副甲状腺や腎尿細管細胞膜に存在し血中カルシウムイオン濃度を感知しPTH分泌や尿細管カルシウム再吸収の調節に関わるカルシウ

図3. 高Ca血症の鑑別診断のフローチャート

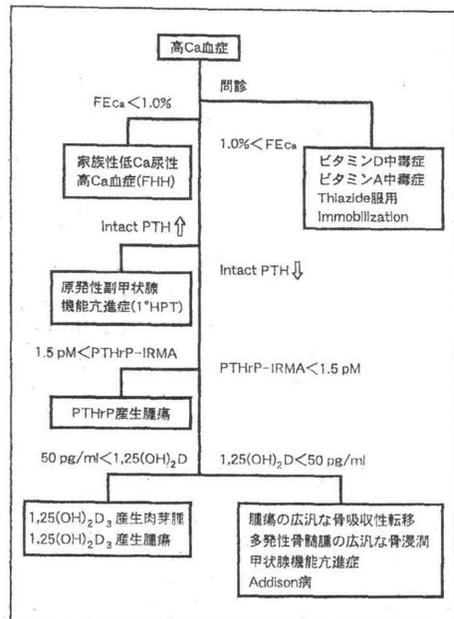
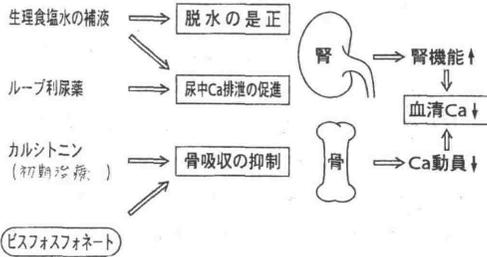


図4. 高Ca血症の対症治療



ム感知受容体遺伝子の不活性化変異がかなりの例で認められる。腎からのカルシウム排泄の低下 (FECa < 1.0%) と共に高カルシウム血症を呈し、血中PTH濃度は高カルシウム血症にもかかわらず正常範囲あるいは軽度の上昇を示すことなどにより1°HPTと鑑別される。カルシウム代謝異常に基づく合併症は殆ど認められず予後は良好で、一般に治療を必要としない。

■高カルシウム血症の鑑別診断

(1) 高カルシウム血症の診断

血清カルシウムの約50%は主にアルブミンなどの蛋白に結合しているため、低アルブミン血症が存在する場合には遊離カルシウム濃度は不変であるにもかかわらず総カルシウム濃度が低下する。したがって、次のような補正式により遊離カルシウム濃度をより良く反映する補正カルシウム値を用いる：

補正Ca濃度(mg/dl)
 = 実測Ca濃度(mg/dl) + (4 - 血清アルブミン濃度(g/dl))

(2) 鑑別診断

高カルシウム血症の原因として最も多いのはPTH(様)作用過剰によるものであり、これらはPTHおよびPTHrPのimmunoradiometric assay(IRMA)による血中濃度測定により確定できる。PTH中間部を認識する抗体を用いた高感度PTHやPTHrPのC末端のRIA測定法は、高カルシウム血症に高頻度で合併する腎機能低下により高値を示すため注意を要する。図3に高カルシウム血症の鑑別診断フローチャートを示す。

■治療方針とその実際

高度な高Ca血症を呈する例では原因の如何を問わずほぼ全例で腎濃縮能の低下による脱水および腎機能低下を来し、これが更に高Ca

血症を助長するという悪循環に陥っている(図1)。重篤な高Ca血症(Ca > 14mg/dl)では急性腎不全、不整脈、意識障害などをきたして死に至る場合も少なくない。したがって、高Ca血症患者では脱水の是正により腎機能を保持することが初期治療として最も重要である。生理食塩水を主体とした十分な補液(2-3l/day)により脱水の是正と尿中カルシウム排泄の促進をほかり、脱水が是正された後にカルシウム排泄の促進と心負荷の軽減を図るためループ利尿薬(furosemide)を適宜併用する(図4)。

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症ではPTHrP産生に基づくもの、あるいは広範な骨転移や骨浸潤に基づくもののいずれにおいても骨吸収の著明な亢進が高カルシウム血症の主たる原因となっている。したがって、上記の治療と平行して強力な骨吸収抑制作用を示すビスフォスフォネートを投与する。ビスフォスフォネートは骨に高い親和性を持って集積し、破骨細胞による骨吸収の際に破骨細胞内に取り込まれて骨吸収活性を強力に抑制する。ビスフォスフォネートは単回の静脈内投与で2週間に亘り骨吸収抑制作用を発揮するが、作用の発現には2日前後を要するため初期にはカルシトニンの併用も行われる。カルシトニンは投与後短時間で破骨細胞による骨吸収を抑制するが、効果は比較的弱く、しかも短時間で作用が消失する。また連続投与によりエスケープ現象を示し効果が減弱するので長期にわたる高カルシウム血症の是正は期待できない。

1°HPTに基づく高カルシウム血症では、腎尿細管カルシウム再吸収の亢進を伴うため、骨吸収抑制薬の効果は悪性腫瘍に伴う高Ca血症に比べ不十分な場合が多い。治療の第1選択は手術による罹患副甲状腺の摘除である。最近、細胞膜上のCa感受性受容体に作用して、PTHの過剰分泌を抑制する経口薬(calcimimetics)の臨床開発も進められている。

ビタミンD作用の過剰に基づくものでは、腸管カルシウム吸収の亢進が高カルシウム血症の主たる原因である。ビタミンD製剤の過剰投与によるものではこれを直ちに中止する。高カルシウム血症が高度な例では腸管カルシウム吸収を強力に抑制するグルココルチコイドの投与が有効である。

参考文献

1. Ikeda K, Ohno H, Hane M, Yokoi H, Okada M, Honma T, Yamada A, Tatsumi Y, Tanaka T, Saitoh T, Hirose S, Mori S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Terukina S, Iguchi H, Kiriyaama T, Ogata E, Matsumoto T. Development of a sensitive two-site immunoradiometric assay for parathyroid hormone-related peptide: evidence for elevated levels in plasma from patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 79: 1322-7, 1994.
2. Ikeda K, Inoue D, Okazaki R, Kikuchi T, Ogata E, Matsumoto T. Parathyroid hormone-related peptide in hypercalcemia associated with adult T cell leukemia/lymphoma: molecular and cellular mechanism of parathyroid hormone-related peptide overexpression in HTLV-I-infected T cells. [Review]. *Mineral & Electrolyte Metabolism* 21: 166-70, 1995.
3. Inoue D, Matsumoto T. Parathyroid hormone-related peptide and bone: pathological and physiological aspects. *Biomed Pharmacother* 54: 32s-41s, 2000.