

高Ca血症のマネジメント

亀田総合病院	総合内科
シニアレジデント	圓尾 友梨
監修	佐田 竜一

分野：腎・電解質
テーマ：治療

症例：74歳男性 主訴：下痢、意識障害

【現病歴】 下咽頭癌に対し喉頭食道摘出術、副甲状腺全摘、甲状腺全摘の既往あり。セファレキシンを内服後下痢が出現。その後、歩行時の脱力と、食事中に眠ってしまうことがあった。来院当日に嘔吐したため受診した。

【内服】 レボチロキシシン75 μ g、乳酸カルシウム12g、
アルファカルシドール2 μ g

【身体所見】 E3V4M6、BT 36.2 $^{\circ}$ C、BP 157/87mmHg、
HR 74/min、SpO₂ 97%(RA)、RR14/min、気管切開あり
それ以外に神経所見含めて明らかな所見なし

【血液検査】

WBC	8200	/ μ l	AST	24	IU/L	T-Bil	0.2	mg/dL	Na	143	mEq/L
Hb	11.0	g/dL	ALT	23	IU/L	CK	56	IU/L	K	4.1	mEq/L
Plt	28.5	万/ μ L	LDH	186	IU/L	BUN	94	mg/dL	Cl	96	mEq/L
TP	7.2	g/dL	ALP	399	IU/L	Cr	4.31	mg/dL	Ca	16.3	mg/dL
Alb	3.6	g/dL	γ GT	56	IU/L	UA	13.7	mg/dL	P	4.8	mg/dL
					Glu	117	mg/dL	Mg	4.0	mg/dL	

Alb補正值 $16.3+(4-Alb)$ 16.7mg/dL

【動脈血液ガス】 pH 7.439、 pCO₂ 55.9mmHg、 pO₂ 71.7mmHg、
HCO₃⁻ 37.1mmol/L、 イオン化Ca 2.10mmol/L

【心電図】 HR 73bpm、 RR 0.820sec、 QRS 0.109sec、 QTc 0.373sec
T wave 0.5mV、 ST change(-)

Clinical Question

① 高Ca血症による症状及び原因は？

② 高Ca血症のマネジメントはどうする？

- ・ 診断
- ・ 治療

高Ca血症の症状はすべて非特異的

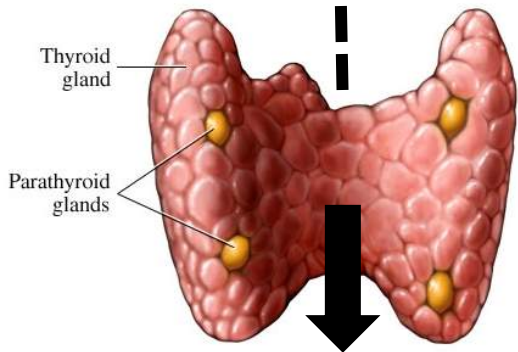
Ca \leq 12 mg/dL 無症状もしくはは非特異的な症状
➔便秘、倦怠感、抑鬱など

12 -14 mg/dL 多尿、多渴、脱水、食欲不振、
嘔気、筋力低下、知覚異常

Ca $>$ 14 mg/dL 傾眠、意識混濁、昏睡

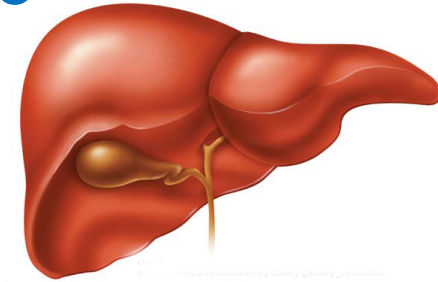
原因は4つに分けて考える

- ① PTH, PTHrPの上昇
- ② 骨吸収の増加
- ③ 腎からの再吸収亢進
- ④ 腸からの吸収増加



① PTH分泌

食事から摂取
Vitamin D2, D3
肝臓で水酸化

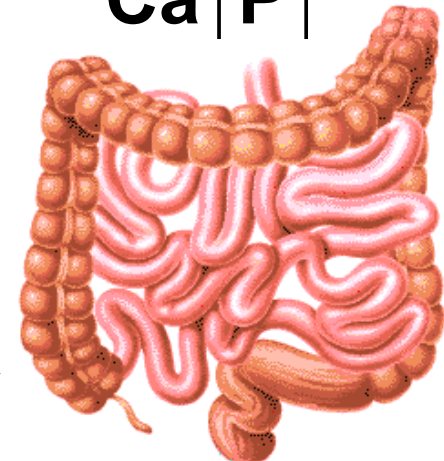


25(OH)D(カルシジオール)

近位尿細管での
1 α -hydroxylase
活性化

④ 腸から吸収

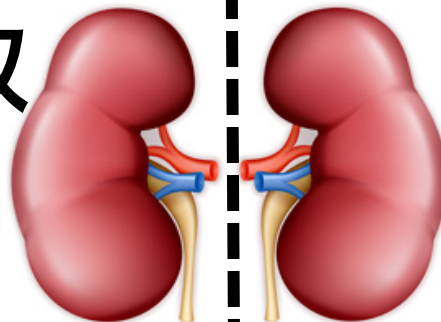
Ca \uparrow P \uparrow



1,25(OH) $_2$ D3 \uparrow
(カルシトリオール
= 活性型ビタミンD3)

③ 遠位尿細管
で再吸収

Ca \uparrow
P \downarrow

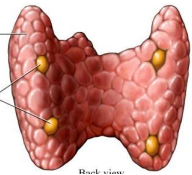


② 骨吸収の
促進

Ca \uparrow
P \uparrow



原因は4つに分けて考える



**PTH分泌
の亢進**

副甲状腺機能亢進症：腺腫85%，過形成15-20%，癌<1%
異所性PTH産生腫瘍、リチウム長期内服

**PTHrPの
分泌**

PTHrP産生悪性腫瘍（HHM; Humoral Hypercalcemia of Malignancy
;頭頸部癌、肺扁平上皮癌、乳癌）、

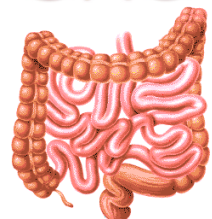
**骨吸収の
増加**

悪性腫瘍骨転移（多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌）
甲状腺機能亢進症、ビタミンA過剰摂取、Paget病,etc.



**腎からの
再吸収亢進**

サイアザイド系利尿薬
家族性低Ca尿性高Ca血症



**腸からの
吸収増加**

活性型ビタミンD3産生(肉芽腫性疾患、リンパ腫)
Ca製剤、活性型ビタミンD3製剤、サプリメント

* Hypercalcemiaの原因No.1：原発性副甲状腺機能亢進症
主に65歳以上の高齢者で、女性に多く男性の2～3倍

Clinical Question

①高Ca血症による症状及び原因は？

②高Ca血症のマネジメントはどのようにする？

- 診断
- 治療

補正Ca>10.5mg/dLをみたら

・ IJKD 2009;3:71-9
・ 01 February 2013 - Society for Endocrinology emergency endocrine guidance - acute hypercalcaemia

病歴聴取と薬剤チェック
脱水の有無
腎不全→イオン化Ca提出
P, Cl, ALP提出、心電図変化確認

高値 : >20pg/mL

intact PTH測定

低値 : <20pg/mL

24hr尿中Ca
≥100mg

24hr尿中Ca
<100mg
FECa <1%

PTHrP
> 1mol/L

1,25D
> 55pg/mL

25D(OH)
> 150ng/mL

全て正常値

副甲状腺機能亢進症
異所性PTH産生腫瘍
リチウム

家族性低Ca尿性高Ca血症

扁平上皮癌
腎癌 膀胱癌
乳癌 卵巣癌
CML 白血病
リンパ腫

悪性リンパ腫
Sarcoidosis
結核
活性型Vit.D製剤

ビタミンD
サプリメント

多発性骨髄腫
甲状腺機能亢進症
ビタミンA
横紋筋融解症
Addison病

確認すべき血液・尿検査項目

- **Intact PTH**

正常値：10~65pg/mL（透析患者：15~300pg/mL）

- **24hr尿Ca濃度**

正常値：200mg/日以下 or 4mg/kg 体重/日

家族性低Ca尿性高Ca血症ではFECa<1%

- **PTHrP**

正常値：<1pmol/L

- **1,25(OH)₂D₃**

正常値：20~60pg/mL

- **25(OH)D**

正常値：20~100ng/mL

※但し、25(OH)Dは日本では保険適応外の検査 15000円

CKD患者ではAlb補正式のみだと不適當

- CKD患者でAlb補正式を用いたCa値は
高Ca血症時：感度21.4% 特異度98.8%
➡補正值が低くてもイオン化Caは高い場合あり

J Am Soc Nephrol. 2008;19(8):1592.

- CKD患者において、補正が効果乏しくなる因子
 - ① eGFR < 60 mL/min/1.73m²
 - ② 血清HCO₃低値
 - ③ 低Alb血症

➡ **CKDではイオン化Caを測定すべき**

Clinical Question

①高Ca血症による症状及び原因は？

②高Ca血症のマネジメントはどうする？

- ・ 診断
- ・ 治療

無症候性 or 軽度の症候性

Ca <12, 12 ≤ Ca ≤ 14 mg/dLでは

原因を特定し、積極的な治療介入はしない

- 原因の除去

Ca製剤、活性型ビタミンD3製剤、サプリメント
サイアザイド系利尿薬、リチウム、脱水
長期臥床、高Caの食事 > 1000mg/day

- 水分の摂取を促す（コップ6-8杯/day）

Ca>14mg/dLを見たら治療開始！

①生理食塩水200-300ml/hr投与

最初の24hrで4-6L入れても安全

尿測を行い尿量100-150ml/hrを確保する

※ループ利尿薬の
ルーチンでの投与は
推奨されない

Ann Intern Med. 2008 Aug
19;149(4):259-63.

②Calcitonin投与：エルカトニン® 4IU/kg

6-12時間毎に4-8 IU/kgの投与を繰り返す

効果は4-6hr後、48hr持続

③Bisphosphonate (BP) 投与

Zoledronic acid (ゾメタ® 4 mg IV 15分かけて)or

Pamidronate (アレディア® 60-90 mg 2時間かけて)

効果は24-72hr後、2-4weeks持続

BPを使用時に注意すべきポイント

- 有名な副作用として腎機能低下、顎骨壊死がある

MRONJ : Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw

以前はBPのみだったが、Denosumab/血管新生阻害薬などでも起こる

http://www.aaoms.org/images/uploads/pdfs/mronj_position_paper.pdf.

- ゾメタ® 4mgと8mgではCaを下げる効果は同等。
8mgの方がGrade3-4の腎機能障害の発症数、8週間後の死亡率ともに高い

N Engl J Med. 2009;361(18):1717.

- Cr > 4.5mg/dL、CCr < 30ml/minではゾメタ®の使用を避けることが推奨される

Food and Drug Administration

ビスフォスフォネート製剤不応時に 抗RANKL抗体(Denosumab)を考慮

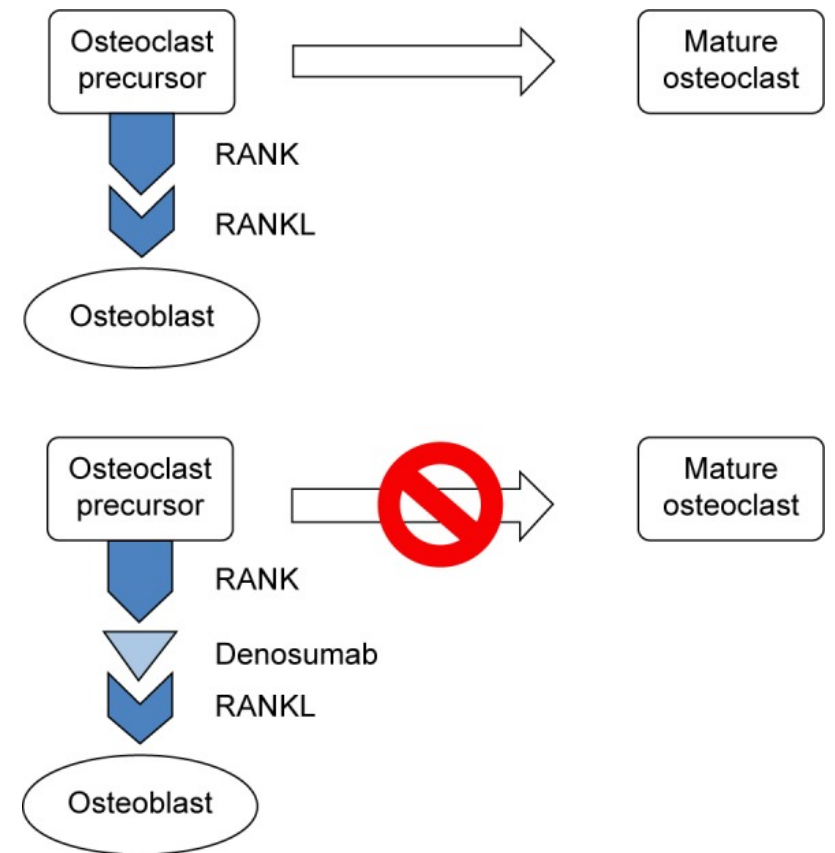
- 適応は悪性腫瘍による高Ca血症のみ

Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 1779–1788.

- ビスフォスフォネート製剤投与後の
高Ca血症患者33名

Denosumab皮下注で、10日以内に
21名(64%)がCa \leq 11.5mg/dLまで低下

- 遷延する低カルシウム血症や
MRONJには要注意。
天然型Vit.D内服との併用が必須



J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep; 99(9): 3144–3152.

透析はいつ考慮する？

- 意識障害を来している場合
- Ca18-20mg/dL と高値の場合
- 悪性腫瘍関連の重症高Ca血症
- 腎不全で十分な尿量が確保できない場合
- 心不全で多量の生食負荷が難しい場合

➡ただし定まった見解はない

本症例のマネジメント

- ①症状：意識障害、嘔吐を認めた。
- ②原因：intact PTH < 2pg/mL, PTHrP \leq 1.0Pmol/L, **1,25(OH)₂D₃ = 72.2pg/mL**
下咽頭癌の再発や転移を示唆する所見はみられなかった。
下痢によるAKIと、Ca製剤、活性型ビタミンD3製剤内服が重なって高Ca血症をきたしたと考えられた。
- ③治療：生理食塩水250ml/hrで投与＋カルシトニン投与を開始。
生理食塩水2L投与後よりSpO₂低下を認めたため緊急透析。
透析後に補正Ca 12.0mg/dL、第6病日には10.2mg/dLまで改善。
第10病日には8.4mg/dLとやや低下傾向。副甲状腺全摘後であることから、乳酸カルシウム12g/dayを再開した。
その後もCa値は8.5-8.7mg/dLで推移し、第17病日に退院。

Take home message

- 非特異的な症状の際に高Ca血症は常に鑑別を！
進行すると意識障害や昏睡をきたす！！
- 高Ca血症は、原因を4つに分けて考えると網羅可能！
- 治療はまず輸液！ループ利尿薬は使用しない。
Ca > 14mg/dLを目安に、BP製剤など特異的な治療を！
透析になる可能性も念頭において対応する