〈症例報告〉

高カルシウム血症が高齢で顕在化した家族性低カルシウム尿性 高カルシウム血症が疑われる 1 例

橋田 英俊¹⁾ 本田 俊雄¹⁾ 森本 尚孝¹⁾
相原 泰¹⁾ 松本 有司²⁾ 栗田 美恵³⁾

〈要 約〉 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia, 以下 FHH と略す) は、常染色体優性遺伝を示す比較的稀な疾患で、高カルシウム血症にもかかわらずカルシウムクリアランスとクレアチニンクリアランスの比である尿中カルシウム排泄率は低値を示す。通常血清カルシウム値は 12mg/dl 以下の軽度の上昇にとどまるため、基本的には無症状で検診などで偶然発見されることが多い。しかし時に危険な高カルシウム血症を呈し治療を要することがあるが、本疾患の場合副甲状腺摘除術を施行しても高カルシウム血症は治癒せず、効果に乏しいことが多い。今回我々は、高齢になって著明な高カルシウム血症を呈した FHH が疑われる女性症例を経験した。血清カルシウム値のコントロールに苦慮したが、骨吸収抑制剤であるアレンドロン酸ナトリウム水和物の定期投与が有効であった。本症例は、症状が出現する約 1 年半前の検査では血清カルシウム値が正常を示しており、高齢になって高カルシウム血症が顕在化するなど通常の FHH の経過とは異なっていた。FHH の病態の多様性を示唆している可能性のある症例と思われた。

Key words : 高カルシウム血症, カルシウム排泄率, アレンドロン酸ナトリウム水和物

(日老医誌 2002; 39: 654—658)

はじめに

家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (FHH) は常染色体優性遺伝を示す比較的稀な良性疾患で、小児期より血清カルシウム値は上昇していることが多いが、通常軽度の上昇にとどまるため基本的には無症状で検診等で偶然発見されることが多い。しかし、時に危険な高カルシウム血症を呈し治療を要することがあるが、本疾患の場合副甲状腺摘除術は効果に乏しいことが多い。今回我々は、高齢になって高カルシウム血症が顕在化し、その血中カルシウム値のコントロールに、アレンドロン酸ナトリウム水和物の定期投与が有効であった FHH が疑われる症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 80 歳, 女性。

主訴: 活動性の低下, 健忘, ふらふら感。

既往歴: 1993 年 4 月より高血圧症, 高脂血症に対して治療開始。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1993 年 4 月より高血圧症, 高脂血症に対して治療を開始した。降圧剤はニフェジピン徐放錠 (10mg) を 1 日 2 回投与した。1994 年 10 月頃より歩行時のフラフラ感, 指尖のしびれ感が出現した。同年 11 月 10 日の検査にて、血中カルシウム値の著明な上昇 (19.1mg/dl) と低リン血症 (1.7mg/dl) を認めた。intact-PTH は 28 pg/ml と正常であった。腹部超音波検査, 頸・胸部 CT 検査は異常なく、骨・ガリウムシンチでも異常集積を認めなかった。原因不明の高カルシウム血症として、エルカトニンの筋注を開始した。約 1 週間に 1 回 40U を投与したところ血清カルシウム値は徐々に低下し、1995 年 3 月 1 日には 10.1mg/dl と正常化したため投与を中止した。同年 3 月 29 日には 9.2mg/dl とさらに低下したが、その後再度上昇し同年 9 月 8 日には 14.3mg/dl となった。しかし、その後無治療にて徐々に低下し、1996 年 5 月 24 日には 9.6mg/dl と正常化した。同年 8 月 9 日の検査にて 14.1mg/dl と再度上昇したため、エルカトニン 40U の週 1 回投与を再開したところ、同年 11 月 8 日には 12.9mg/dl まで低下した。1997 年 2 月 20 日には 16.2mg/dl まで上昇したため、エルカトニン 40U の筋注を週 2 回に増量したが、同年 3 月 21 日には 16.8mg/dl まで上昇。その後患者が同年 7 月 18 日まで来院せず、同日の検査にて血清カルシウム値が 20.9mg/dl と

1) H. Hashida, T. Honda, H. Morimoto, Y. Aibara: 愛媛県立伊予三島病院内科

2) Y. Matsumoto: 西条中央病院内科

3) M. Kurita: 愛媛大学医学部第二内科

受付日: 2002. 3. 18, 採用日: 2002. 6. 18

Fig. 1 The clinical course of our patient.

Table 1 Laboratory data on admission (1)

Biochemistry		Serology	
AST	22 IU/l	CRP	<0.15 mg/dl
ALT	20 IU/l	Hematology	
LDH	252 IU/l	WBC	4,800 / μ l
T Bil	0.7 mg/dl	RBC	417×10^4 / μ l
TP	6.3 g/dl	Hb	13.5 g/dl
Alb	3.8 g/dl	Ht	42.1 %
Na	136 mEq/l	Plt	14.0×10^4 / μ l
K	3.5 mEq/l	Urinalysis	
Cl	99 mEq/l	pH	5.5
BUN	25.9 mg/dl	glucose	(-)
Cr	0.9 mg/dl	protein	(-)
Ca (8.4-10.2)	18.2 mg/dl		
Mg (1.9-2.5)	3.1 mg/dl		
P (2.5-5.5)	1.3 mg/dl		
FBS	98 mg/dl		

(Normal value)

著明な高値を示したため精査のため入院した (Fig. 1)。

入院時現症：意識レベルはやや傾眠傾向。身長 146.2 cm, 体重 46.1kg. 血圧 126/70mmHg, 脈拍数 60/分(整)。心音, 呼吸音異常なし。血管雑音聴取せず。浮腫なし。歩行に際しふらつきあり。四肢腱反射異常なし。記銘力低下あり。

経過：入院後の検査にて, 著明な高カルシウム血症と軽度の高マグネシウム血症および低リン血症 (Table 1), 副甲状腺機能検査では intact-PTH が 68pg/ml と軽度の上昇であること, 高カルシウム血症であるにもかかわらずカルシウムクリアランスとクレアチンクリアランスの比である尿中カルシウム排泄率が 0.0032 と低下していること (Table 2) 等が判明した。また, 患者の両親,

兄弟については検査が施行できず, FHH の罹患の有無については不明であり, 6 人の娘のうち検査可能であった 4 人も血清カルシウム値は正常であったが, 5 女の尿中カルシウム排泄率が 0.009 と軽度ではあるが低下していること (Fig. 2) より, 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症の可能性が示唆された。そして血中カルシウム濃度のコントロールにアレンドロン酸ナトリウム水和物 (10mg) の 3 週間に 1 回の静脈内点滴投与を開始したが, その後も血清カルシウム濃度は 17~18mg/dl 程度で推移した。そのため高カルシウム血症に伴う症状が強く, かつ血清カルシウム値が 18mg/dl を越えた場合に血液透析を施行することにし, 1998 年 3 月 18 日から同年 7 月 30 日までに計 6 回の血液透析を施行した。

Table 2 Laboratory data on admission (2)

Endocrinological studies	
TSH	1.5 mIU/l
F-T3	2.8 pg/ml
F-T4	0.9 ng/ml
PTH-intact	68 pg/ml
calcitonin	17 pg/ml
osteocalcin	9.2 ng/ml
1-25(OH) ₂ VitD ₃	71 pg/ml
Urinary Chemistry	
Ca	5.4 mg/dl
Urine volume	1,200 ml/day
Ca × Urine volume	64.8 mg/day
CCr	84.1 ml/min
FECa	0.0032
Urine c-AMP	5.9 μmol/day

Fig. 2 Family pedigree. Males and females are indicated by squares and circles, respectively. Proband is indicated by the arrow. FECa denotes fractional excretion of calcium calculated by the following formula: [urine calcium (mg/dl) × serum creatinine (mg/dl)]/[urine creatinine (mg/dl) × serum calcium (mg/dl)].

また同年5月27日からはエルカトニン40U週1回の投与も併用した。しかし、透析後数日はカルシウム濃度が低下し活動性が亢進するものの、その後カルシウム値の上昇とともに活動性が低下し、血液透析を頻回に施行しない限り、QOLの改善は期待できないものと思われた。そのため同年10月22日よりアレンドロン酸ナトリウム水和物の投与を2週間に1回に増量した。その後は血清カルシウム値は上昇低下を繰り返しながら、徐々に低下した。2001年3月29日には13.8mg/dlまで低下し、現在13~15mg/dl程度で推移しているが (Fig. 1)、以前

と比較して活動性は明らかに回復し記録力も改善した。歩行時のふらつきも軽減している。2001年7月26日に施行した骨密度検査では年齢相応の値を示した。

なお経過中血圧は徐々に正常化したため1997年7月より降圧剤は中止した。サイアザイド剤や骨粗鬆症の治療薬であるビタミンD製剤、カルシウム製剤の使用歴はない。また1999年2月に既知の遺伝子異常についての検索を行ったが、合致する変異は見つからなかった。

考 察

家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症(FHH)は、Ca²⁺-sensing receptor (CaSR) 遺伝子の異常により、細胞外のカルシウム濃度が鋭敏に細胞内に伝達されないことによりおこることが判明し¹⁾、様々な遺伝子変異が発見された。その大半が3番染色体長腕上の変異によるが、19番染色体短腕にマッピングされたものや、これらの領域にマッピングされないものもある。本症例も変異は見つからなかったが、既知の変異が発見されないからといってFHHが否定されるものではなく、これまでも変異の見つからなかったFHHは報告されており²⁾、未知の変異の可能性等が想定される。最近も新たな遺伝子変異が報告されている³⁾。また必ずしもCaSRの異常のみによって発症するものではないことも明らかになってきた⁴⁾。FHHと原発性副甲状腺機能亢進症の鑑別は血中カルシウム値や血中副甲状腺ホルモン濃度では区別は困難であり、また、鑑別に用いられている尿中カルシウム排泄についても明確な基準は存在しない。しかし、現時点では尿中カルシウム排泄率の低下を0.01未満とする基準が鑑別に用いられることが多く⁴⁾、本患者をFHHと診断する上で最も重要な根拠となった。また、必ずしもFHH患者すべてに家族歴が認められるわけではなく、de novoの症例も存在する⁵⁾。本症例の場合は検査可能であった4人の娘のうち、1人が尿中カルシウム排泄率が0.01未満を示し、遺伝性疾患である可能性が示唆された。

本患者の場合発症の約1年半前には血中カルシウム値が正常であった。その後カルシウム値が上昇したことから、FHH以外の血中カルシウムを上昇させる因子も関与している可能性がある。すなわち、軽度の原発性副甲状腺機能亢進症の合併 (尿中カルシウム排泄率低値というFHHの特徴的所見を有しながら、高度の高カルシウム血症を呈することが起こりうる)、不動性の関与 (血中カルシウム値の上昇に伴い活動性が低下し、それがさらに上昇の誘引になるといった悪循環が形成される) 等の機序により、高カルシウム血症が顕在化した可能性が

考えられた。しかしこれらの因子の寄与の程度を把握するのは困難であり、またこれらの因子だけで本例の様な著明な高カルシウム血症をきたすか否かは不明である。

一般的に FHH の臨床症状はほとんどなく、それゆえに治療の必要がないとされているが、それは FHH の場合そのほとんどが血清カルシウム濃度の上昇が軽度にとどまるためである。本症例のように血清カルシウム濃度が高値にもかかわらず症状が軽微である原因は不明である。血中カルシウム濃度が慢性的に緩徐に上昇したため、生体が高カルシウム血症に適応した可能性が想定された。佐藤によると年余にわたって徐々に血清カルシウム値が上昇した原発性副甲状腺機能亢進症患者では血清補正カルシウム値が 15mg/dl でも平然として外来通院をしていたと報告している⁶⁾。

アレンドロン酸ナトリウム水和物は、破骨細胞による骨吸収を特異的に抑制することで骨からのカルシウム遊離を抑制し、血清カルシウム濃度を低下させる⁷⁾。悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する有効性は実証されており、その強力な血中カルシウム低下作用は疾患にかかわらず、すなわち FHH においても期待できる。また、本患者の場合軽度ではあるが intact-PTH が上昇していた。FHH の場合もその約 20% に PTH の上昇がみられる。本患者が原発性副甲状腺機能亢進症を合併しているか否かは不明であるが、PTH が上昇している以上、多少なりとも PTH による破骨細胞の機能亢進が起こっている可能性は否定できない。また Kristiansen らは FHH 患者の尿中 hydroxyproline/creatinine 比が上昇していることから FHH 患者では骨吸収が軽度亢進していると報告している⁸⁾。すなわち破骨細胞の機能を抑制するアレンドロン酸ナトリウム水和物の効果が期待できると推測された。また現在の投与量が本患者において適当であるか否かに関しては、悪性腫瘍による高カルシウム血症患者への単回投与（1回 10～20mg）の結果を参考にして投与量を決定した。すなわち投与 3 日後に有意に低下し、10 日後に最低値を示し、14 日目まで有意な低下が続くと報告されている⁷⁾。そのため本症例には 1 回 10 mg を 2 週間に 1 回投与した。前述したように、現在本邦ではアレンドロン酸ナトリウム水和物は悪性腫瘍による高カルシウム血症にのみ適応が限定されている。そのため他疾患に対しての投与の報告がなく使用方法が確立されていない。ただ、本症例の場合、現在の治療後の血清カルシウム値で症状がほとんどなく、高齢でもあり、安全域を考慮すると現在の投与量が適当と思われる。骨吸収抑制剤であるエルカトニンは高カルシウム血症に対しては 1 回 40 単位を 1 日 2 回投与するとされているが、

アレンドロン酸ナトリウム水和物は 2 週間に 1 回の投与でよいことから⁷⁾、患者の QOL を考慮すると望ましい薬剤と思われた。アレンドロン酸ナトリウム水和物の副作用としては急性腎不全、肝障害、嘔吐や下痢などの消化器症状、電解質異常、骨痛増強などが報告されているが本患者においては低リン血症がやや進行した程度で明らかな副作用は出現していない。骨密度は高値ではなく年齢相応の数値を示していることから、現在のところ投与継続に問題はないと思われる。

本患者の場合軽度の intact-PTH の上昇がみられ、手術による多少の血中カルシウム値低下効果が期待できると思われた。しかし、FHH の場合副甲状腺切除は十分な効果が期待できず⁹⁾、血中カルシウム値が確実に低下する保証はなく、手術後も何らかの治療を継続する必要がある可能性が高いこと、また高齢であることから手術侵襲を避けることが望ましいこと、家人および本人の希望等を総合的に判断し、手術は施行しなかった。

カルシウム作動薬は CaSR の膜貫通領域あたりに結合することによりカルシウムに対する反応性を高める薬剤であり¹⁰⁾、PTH 分泌を用量依存的に抑制するほか、直接尿細管のカルシウム再吸収を抑制する可能性も指摘されている。本邦では現在のところ臨床使用されていないが、将来本疾患の新しい治療薬として応用が期待される。

本症例は高齢になって高カルシウム血症が顕在化した点が通常の FHH と異なった経過であり、FHH の病態の多様性を示唆する症例と思われた。このような症例を集積することにより FHH の病態がさらに解明されることが望まれる。

文 献

- 1) Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, et al.: Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalcemic hyperparathyroidism and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 31: 1297—1303.
- 2) Kanazawa H, Tanaka H, Kodama S, Moriwake T, Kobayashi M, Seino Y: The effect of calcium-sensing receptor gene polymorphisms on serum calcium levels: a familial hypocalcemic hypercalcemia family without mutation in the calcium-sensing receptor gene. *Endocrine J* 2000; 47: 29—35.
- 3) Jap TS, Wu YC, Jenq SF, Won GS: A novel mutation in the calcium sensing receptor gene in a Chinese subject with persistent hypercalcemia and hypocalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 13—15.
- 4) 田中弘之: 副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常。II 病態および治療, 1 高カルシウム血症疾患, 3) 家族性低カ

- ルシウム尿性高カルシウム血症. 日内会誌 1999;88:1218—1221.
- 5) Ujihara M, Sato K, Ohashi T, Tomori N, Kasono K, Tsushima T, et al.: A case of hypocarciuric hypercalcaemia without family history. *Endocrinol Japan* 1991;38:689—692.
- 6) 佐藤幹二: 副甲状腺疾患・カルシウム代謝異常. II 病態および治療, 1 高カルシウム血性疾患, 5) 高カルシウム血症クリーゼの治療. 日内会誌 1999;88:1228—1232.
- 7) 江藤澄哉, 服部理男, 富田明夫: 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者におけるアレンドロネート注射剤の有効性検討. *Prog Med* 1994;14:2869—2882.
- 8) Kristiansen JH, Rodbro P, Christiansen C, Johansen J, Jensen JT: Familial hypocalciuric hypercalcaemia. III: bone mineral metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:713—716.
- 9) Chikatsu N, Fukumoto S, Suzawa M, Tanaka Y, Takeuchi Y, Takeda S, et al.: An adult patient with severe hypercalcemia and hypocarciuria due to a novel homozygous inactivating mutation of calcium-sensing receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:537—543.
- 10) Silverberg SJ, Bone HG 3rd, Marriot TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al.: Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337:1506—1510.

Abstract

An elderly case suspected of familial hypocalciuric hypercalcemia subsequent to manifestation of hypercalcemia

Hidetoshi Hashida¹⁾, Toshio Honda¹⁾, Hisanori Morimoto¹⁾, Yasushi Aibara¹⁾, Yuji Matsumoto²⁾ and Mie Kurita³⁾

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is a relatively rare disease showing autosomal dominant heredity. Despite hypercalcemia, it shows a low urinary calcium excretion rate, and calcium clearance-creatinine clearance ratio. Since the serum calcium level does not increase to more than 12 mg/dl, this disease is basically asymptomatic and is incidentally found on medical examinations in many cases. However, it sometimes presents dangerous hypercalcemia and requires treatment. In this disease, parathyroidectomy is not sufficiently effective to cure hypercalcemia. We encountered a female patient with advanced age who presented marked hypercalcemia. Several examinations suggested FHH. While we had difficulty in controlling the serum calcium level, periodic administration of alendronate sodium hydrate, a bone resorption inhibitor, was effective. In this patient, the serum calcium level was normal on the examination about a year and a half before the appearance of symptoms, and hypercalcemia manifested itself in her advanced age, which is different from the usual course of FHH. This case presumably suggests that the pathophysiology of FHH is varied.

Key words: *Hypercalcemia, Calcium excretion rate, Alendronate sodium hydrate*
(*Jpn J Geriatr* 2002; 39: 654—658)

1) Department of Internal Medicine, Ehime Prefectural Iyomishima Hospital

2) Department of Internal Medicine, Saijo Central Hospital

3) The Second Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine