高カルシウム血症と内分泌疾患

要 旨

血清カルシウム (Ca) 濃度は8.5~10.4 mg/dlに厳密に調節されている。副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) と活性型ビタミンDは血清Ca濃度を維持する主要なホルモンであり、これらの作用過剰が高Ca血症の主な原因となる。最も頻度の高い原疾患は原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism : PHPT) であるが、最近は医原性のものも多い。ルーチンのCa濃度測定のみならず、高値をみた場合の迅速且つ的確な評価と診断が求められる。

井上 大輔

〔日内会誌 109 : 740~745, 2020〕

Key words 副甲状腺ホルモン (PTH), 活性型ビタミンD, 副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP), 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT)

はじめに

高カルシウム (Ca) 血症の多くは、無症候性か、症状があっても非特異的且つ軽度であることが多い。日常臨床のなかでは、高Ca血症と関連した基本的な病態について理解と知識を持ち、スクリーニング採血でまずCa濃度測定を行うことが重要である。軽微なデータ異常も見逃さず、必要なアセスメント及び精査を適切に進めることにより、的確な診断にたどり着くことができる。本稿では、内分泌疾患を中心に高Ca血症の原因と病態について概説した後、症候、診断ならびに治療についてまとめる。

1. Ca調節機構と高Ca血症の病態

1) Ca代謝調節ホルモンと標的臓器

血清Ca濃度は、主に腸管からの吸収、骨からの動員ならびに腎からの再吸収によって決定される。副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) と活性型ビタミンD ($1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{ vitamin D : 1,25D}$) は、これらの標的臓器への作用を介してCa代謝の恒常性を維持している主要なホルモンである。Ca代謝はリン (P) 代謝と密接な関係があり、脊椎動物では骨の石灰化のために高い血中Ca・P積を維持する必要がある。PTHや1,25Dの作用を考えるうえでも、CaとPの代謝を合わせて評価することが重要である。FGF (fibroblast growth factor) 23は、腎近位尿細管におけるリン (P) 再吸収と1,25D産生の両者を抑制することにより血清P濃度を低下させ

帝京大学ちば総合医療センター第3内科

Endocrine Diseases and Electrolyte Disorders. Topics : VI. Hypercalcemia associated with endocrine disorders.

Daisuke Inoue : Third Department of Medicine, Teikyo University Chiba Medical Center, Japan.

る骨由来のホルモンである。Ca・P積を低下させて骨石灰化不全に基づく病・骨軟化症を単独でもたらし得る唯一のホルモンであるが、高Ca血症の病態に直接関与することは少ない。

(1) PTH

PTHは、副甲状腺細胞膜上のCa感知受容体 (calcium-sensing receptor : CaSR) を介して血清Caにより直接フィードバック調節を受けている。PTHは血清Ca濃度の低下に迅速に反応して副甲状腺から分泌され、骨吸収によりCaを骨から動員し、腎遠位尿細管からのCa再吸収を1,25Dと強制的に促進する。同時に、腎近位尿細管における1 α 水酸化酵素 (CYP27B1) を誘導して1,25D産生を高める。PTHは骨吸収の際に生じるPや重炭酸イオン (HCO₃⁻) の腎排泄を促進するため、結果的には、ほぼCaのみを細胞液中に動員することになる。従って、PTH過剰病態では、高Ca血症、低P血症ならびに代謝性アシドーシスを来す。

(2) ビタミンD

ビタミンDは、一般に2~3割程度が食事由来で、残りは日光の紫外線エネルギーにより皮膚で合成される。血中ビタミンDのほとんどは肝臓のCYP2R1により25位の水酸化を受けており、そのごく一部が腎臓の近位尿細管のCYP27B1により1 α 位の水酸化を受け、活性型である1,25 (OH)₂Dに変換される。活性化される前の25-(OH) vitamin D (25D) が循環血中の主要なビタミンD代謝物であり、ビタミンD不足・過剰等の充足状態の評価には血清25D濃度を用いる¹⁾。ビタミンDの主な生理作用は腸管からのCa及びPの吸収促進であり、その過剰は高Ca高P血症をもたらす。

2) 高Ca血症の病態

血中Ca濃度は、PTHと1,25 (OH)₂Dの両者の作用により、骨石灰化に有利な高いレベルに維持されている。従って、これらの作用の病的過剰は高Ca血症の主要な原因となる。逆に、それ

以外の原因による高Ca血症では、生理的なフィードバック機構に基づき、両者共に抑制される。また、本来は局所性因子である副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTH-related peptide : PTHrP) が腫瘍により病的に過剰産生されると、そのPTH様作用に基づき高Ca低P血症がもたらされる。基本的に高Ca血症の原因となる液性因子としては、この3つを考えればよい。

高Ca血症のうち、90%以上が原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism : PHPT) または悪性腫瘍に伴うもの (malignancy-associated hypercalcemia : MAH) であり、PHPTが最も高頻度である。入院患者ではMAHが多くみられる。病態という観点からは、骨、腎ならびに腸管の3つのCa代謝臓器に注目してCaの流れを把握することが重要となる。以下、各疾患・病態について述べる (表1)。

(1) PTH作用の過剰によるもの

① 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT)

副甲状腺の腺腫 (80~90%)、過形成 (10~15%) ならびに癌 (~5%) が原因となるが、単発の副甲状腺腺腫が大部分を占める。PTHの慢性的な分泌過剰により、高Ca血症と共に、尿中リン (P) 排泄閾値の低下による低P血症、高クロール血性代謝性アシドーシスならびに活性型ビタミンD高値を呈する。副甲状腺過形成の場合は、MEN (multiple endocrine neoplasia, 多発性内分泌腫瘍症) の合併が多い。また、極めて稀であるが、異所性PTH産生腫瘍も報告されている。

② PTHrP産生腫瘍

MAHによる高Ca血症は、腫瘍から産生されるIL(interleukin)-6やTNF(tumor necrosis factor)- α , MIP (macrophage inflammatory protein)-1等による局所性の骨吸収促進作用に基づくもの (local osteolytic hypercalcemia : LOH) と腫瘍細胞からのPTHrP過剰産生に基づく全身性液性機序によるもの (humoral hypercalcemia of malignancy : HHM) とに分類され、後者が大部分を

表1 高カルシウム血症の病態と原因疾患

1. PTH作用の過剰によるもの
1) 原発性副甲状腺機能亢進症
2) 異所性PTH産生腫瘍
3) PTHrP産生腫瘍
4) 薬剤性：テリパラチド，リチウム
2. ビタミンD作用の過剰
1) 悪性リンパ腫による活性型ビタミンD過剰産生
2) 肉芽腫（サルコイドーシス，結核等）による活性型ビタミンD過剰産生
3) 薬剤性：天然型ビタミンD中毒，活性型ビタミンD ₃ 製剤
3. 骨吸収の亢進
1) 悪性腫瘍の骨転移
2) 多発性骨髄腫
3) 甲状腺機能亢進症
4) 副腎皮質機能低下症
5) 不動
4. 腎尿細管Ca再吸収の亢進
1) 家族性低Ca尿性高Ca血症（FHH）
2) サイアザイド
5. その他
1) ミルク・アルカリ症候群
2) 薬剤性：テオフィリン，ビタミンA中毒等

占める。PTHrPは，生理的にはPTHとその受容体PTHrP1を共有する局所性因子であるが，悪性腫瘍により循環血中に過剰分泌されるとPHPT類似の高Ca低P血症の病態を示す。しかし，活性型ビタミンDが低下することや骨吸収が著明に亢進するにもかかわらず骨形成が抑制されること，代謝性アルカローシスを呈すること等がPHPTと異なる。

(2) ビタミンD作用の過剰によるもの

生理量，薬理量のビタミンDの主作用は腸管からのCa吸収促進であるが，中毒量では骨吸収も亢進することがある。サルコイドーシス等の肉芽腫性疾患はCYP27B1を発現して活性型ビタミンDを産生することにより，高Ca尿症，高Ca血症をもたらすことがある。

天然型ビタミンDによるビタミンD中毒は極

めて稀であるが，骨粗鬆症治療薬として用いられる活性型ビタミンD₃及びその誘導体であるエルデカルシトールによる高Ca血症は比較的よくみられる。エルデカルシトールは，通常の活性型ビタミンD₃製剤よりも優れた骨吸収抑制効果に基づく椎体骨折抑制効果を有する。その一方，強力な腸管Ca吸収促進作用も保持しており，腎からのCa排泄余力が少ない高齢者や慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者等には注意が必要である。

(3) その他

①骨吸収の亢進

LOHは，乳癌の骨転移や多発性骨髄腫で高頻度にみられ，腫瘍由来の局所因子によって骨吸収が亢進し，高Ca血症を呈する。悪性腫瘍による局所の骨吸収促進とPTHrP産生による液性機序の両者が同時に高Ca血症に貢献する場合も稀ではない。また，脳卒中等では，不動に伴う骨吸収の著しい亢進が高Ca血症をもたらすこともある。Graves病等の慢性的甲状腺ホルモン過剰では，骨代謝回転が亢進して骨粗鬆症性骨折のリスクが増加するが，顕著例では高Ca血症を呈することがある。副腎皮質機能低下症による高Ca血症の機序には不明な点もあるが，骨吸収亢進が主な機序と考えられている。

②腎尿細管Ca再吸収の亢進

家族性低Ca尿性高Ca血症（familial hypocalcemic hypercalcemia：FHH）は，尿中Ca排泄の低下に伴い，軽度の高Ca血症を来す遺伝性疾患である²⁾。大部分がCaSRのヘテロ不活性化変異による。PTH分泌の軽度上昇も認められることからPHPTとの鑑別が問題となる。

③薬剤性

リチウムは，副甲状腺機能亢進症をもたらすことがある³⁾。サイアザイド系利尿薬は尿中Ca排泄を低下させ，血清Ca濃度を上昇させる。ミルク・アルカリ症候群は，消化性潰瘍に対して，かつて大量のミルクと制酸薬が投与された際に高Ca血症を生じたもので，現在は稀である。テ

表2 高カルシウム血症の主要症候

1. 一般症状	食欲不振, 易疲労, 全身倦怠
2. 中枢神経系	情緒不安定, 記憶障害, 傾眠, 昏迷, 昏睡
3. 循環器系	高血圧, 心電図上のQTc短縮, ジギタリス中毒の誘発
4. 消化器系	便秘, 消化性潰瘍, 膵炎
5. 腎尿路系	腎機能障害, 多飲・多尿, 腎石灰化, 尿路結石
6. 筋骨格系	近位筋力低下, 偽痛風, 骨粗鬆症
7. その他	皮膚掻痒感 (皮下石灰化による), 角膜石灰化

オフィリンはPTH作用の増強により高Ca血症を呈することがある。ビタミンA中毒による高Ca血症の機序は不明であるが、骨吸収亢進を伴うとされている。

2. 高Ca血症の主要症候

高Ca血症の程度が軽度且つ慢性である場合、無症候であるか、倦怠感、食欲不振や便秘等の非特異的な症状にとどまることが多い。一方、高度の高Ca血症や比較的急速にCa値が上昇した場合には、症候性となりやすい。高Ca血症の主要症候を表2にまとめた。

3. 高Ca血症の診断

症候は非特異的であり、まず血清Ca濃度の測定が重要である。血清アルブミン、Ca、P、尿中クレアチニンならびにCaを測定する。PTH及びビタミンD作用がどう変化しているか、腸管、骨ならびに腎臓を介してCaの出入りはどうなっているのかということに留意しながら鑑別を進めていく。

血清Caのうち、ホルモンによる調節を受け、各種の生理機能の維持に関わるのは、約50%を占める遊離イオン化Caである。細胞外Caの約半分はアルブミンと結合して存在するため、低ア

ルブミン血症がある場合は、下記のように、血清Ca値を補正して評価する。

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

高Ca血症の診断フローチャートを図に示す。まず、ビタミンDやAを含むサプリメント等の過剰摂取を問診により除外する。高Ca血症にもかかわらず、尿中Ca排泄が低下し、Caの分画排泄率 (fractional excretion of calcium : FE_{Ca}) が1%未満の場合は、FHHの可能性を考慮する。しかし、尿中Ca排泄のみでは明確な診断は困難であることから、常染色体優性遺伝形式の家系内発症を証明することが有用である。

尿中リン排泄閾値の低下を伴う低P血症を伴う場合、PTH作用の過剰が疑われる。高Ca血症でintactまたはwhole PTHが正常～高値であれば、PHPTと診断できる。病的副甲状腺の部位診断には頸部超音波検査が最も有用であるが、特に異所性副甲状腺の局在診断には^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィーが有用である。

高Ca血症にもかかわらずPTH低値の場合には、PTHrP、1,25D等を測定し、PTHrP産生腫瘍やその他の原因を鑑別する。天然型のビタミンD中毒が疑われる場合には、25Dの測定が必要である。MAHは既に悪性腫瘍と診断されている患者で発見されることが多いため、診断は比較的容易である。PTHrP産生腫瘍は、頭頸部、肺、皮膚等の扁平上皮癌や腎尿路系、生殖器系腫瘍ならびに成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) 等が多い。褐色細胞によるPTHrP過剰産生も報告されている。1,25 (OH)₂D高値の場合は、サルコイドーシスや結核等の慢性肉芽腫症を考慮するが、稀に1,25 (OH)₂D産生腫瘍も認められる。

骨吸収亢進を診断するには、骨吸収マーカーであるTRACP (tartrate-resistant acid phosphatase)-5b等の測定が有用である。骨転移癌には、MMP (matrix metalloproteinase) 依存性の特殊な骨吸収マーカーである1CTP (type 1 collagen

図 高カルシウム血症の鑑別フローチャート

C-terminal telopeptide) が用いられる。

4. 高Ca血症の治療

意識障害や進行する腎障害を認める場合（カルシウムクリーゼ）には、積極的な治療が早急に必要である。高Ca血症では、腎濃縮力障害により例外なく脱水状態にあるため、生理食塩水2～3 l/日を目安に補液を行い、脱水の改善を図るのが基本である。また、カルシウム利尿を促進し、過度の容量負荷を軽減するために、ループ利尿薬を併用する場合もある。数時間の経過で十分な利尿が得られない場合には、血液透析を考慮する。即効性のある骨吸収抑制薬であるカルシトニン製剤も有効で、カルシトニン1回40単位を1日2回、連日点滴静注する。ただし、反復投与で効果が減弱するため、3～7日間を使用の目安とする。

ビスホスホネート（bisphosphonate：BP）は破骨細胞機能を抑制し、骨吸収を低下させる。

著明に骨吸収が亢進したMAHに対しては、ゾレドロン酸の点滴静注が有効かつ標準的治療となっている。効果発現には2～3日を要するため、初期にはカルシトニン製剤を併用する。BP製剤でコントロール不能な場合には、抗RANKL（receptor activator of NF-κB ligand）抗体（デノスマブ）も有効であり、明らかな癌骨転移が存在する場合には使用可能である。

CaSRをアロステリックに刺激するcalcimimeticsであるシナカルセト及びエボカルセトは、「副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発のPHPTにおける高カルシウム血症」に用いることができる。PHPTによる高Ca血症では、前述の標準的治療に加え、PTH分泌抑制効果を有するこれらの薬剤の使用も考慮する。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：井上大輔；講演料（アステラス・アムジェン・バイオフーマ、アステラス製薬、第一三共、中外製薬）、研究費・助成金（第一三共、中外製薬、ロシュ・ダイアグノスティックス）

文献

- 1) 岡崎 亮, 他: ビタミンD欠乏・不足の診断と治療. 日内分泌会誌 93 : 1-10, 2017.
- 2) Lee JY, Shoback DM : Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 32 : 609-619, 2018.
- 3) Shine B, et al : Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function : a retrospective analysis of laboratory data. Lancet 386 : 461-468, 2015.
- 4) 井上大輔: 高カルシウム血症性疾患, カラー版 内科学. 門脇 孝, 永井良三編. 西村書店, 2012, 1201-1203.
- 5) Minisola S, et al : The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ 350 : h2723, 2015.
- 6) 田井宣之, 井上大輔: 高カルシウム血症性クリーゼ, 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック. 日本内分泌学会編. 2018, 358-360.