臨床

アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム

服用中にみられた骨軟化症の1例

岐阜大学医学部第一内科

中島 弘幸[◇] 吉田 洋 河村 保男
武藤 泰敏 高橋善彌太

A CASE OF OSTEOMALACIA INDUCED BY ORAL ADMINISTRATION OF CALCIUM ALUMINO-*p*-AMINO-SALICYLATE

Hiroyuki NAKASHIMA, MD, Hiroshi YOSHIDA, MD, Yasuo KAWAMURA, MD,
Yasutoshi MUTO, MD and Yoshiyata TAKAHASHI, MD

The First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine, Gifu

概要 アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム (PAS-AI) 長期服用により生じた低リン (P) 血症による骨軟化症の1例を報告する。症例は、49才主婦。生来、牛乳不耐症である以外は、健康であつた。1975年10月、肺結核症の診断をうけ、PAS-AI 10g/日、INH 0.4g/日、SM 1.0g 2回/週、の3者併用療法を開始した。1977年2月より脱力、膝関節痛出現、しだいに全身の骨痛を訴えるようになり、PAS-AIによる骨軟化症を疑い1978年9月、PAS-AI服用を中止した。血液生化学検査にて、Pは1.7mg/dl, Ca 9.4mg/dl, alk-P-ase 128IU/lであり、脛骨に偽骨折を認めた。服薬中止後上記症状は改善し、3ヵ月後、偽骨折は消失した。骨軟化症発症の原因について精査を行なつた。1) Pの腸管よりの吸収および腎尿細管の再吸収 (% TRP 90.7) は正常、2) PAS-AI (6.7g) とP (1.5g) の二重負荷試験により、Pの腸管よりの吸収は抑制される傾向にあつた。3) PAS-AI (10g/日) 7日間連日投与により、血清Pは4.2mg/dl→2.8mg/dlと低下、alk-P-aseは、90IU/l→119IU/lと上昇した。4) PTH 0.3ng/ml以下、calcitonin 12.5pg/ml, 25 (OH) cholecalciferol 11ng/mlであつた。以上より、本症例は、PAS-AIが含む、水酸化アルミニウム分子により、Pの腸管からの吸収が抑制された結果生じた持続的な低P血症により、骨軟化症を発症したと考える。また従来の制酸剤による骨軟化症の報告例とも比較検討した。

はじめに

Fauleyら¹⁾²⁾が1939年アルミニウム (Al)、マグネシウム (Mg) を含む非吸収性の制酸剤が腸管からのリン (P) の吸収を抑制することを報告して以来、水酸化アルミニウム等の制酸剤の長期投与例に、低P血症を伴う骨軟化症が発生することが報告され³⁾⁻¹⁰⁾、その発現機序に関しても検討

されてきた。

今回、抗結核薬として、アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム (PAS-AI) を3年間にわたり服用後、骨軟化症を来した1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 49才、主婦。

主訴： 背部および下肢の痛み。

家族歴： 特記することはない。

既往歴： 40才、便通異常症。ただし血便はな

〔昭和54年7月9日受稿〕

本稿の要旨は、第117回内科学会東海地方会 (昭和54年2月3日) で報告した。

表1. 入院時検査成績

尿		総ビリルビン	0.5mg/dl	電解質	
タンパク	(-)	直接ビリルビン	0.1mg/dl	Na	139mEq/l
糖	(-)	Alk-P-ase	192IU/l	K	4.9mEq/l
ウロビリノーゲン	正常	LDH	174IU/l	Cl	105mEq/l
糞便		LAP	24IU/l	Fe	25μg/dl
潜血	(-)	γ-GTP	26IU/l	Cu	106μg/dl
虫卵	(-)	GOT	26IU/l	血清	
血液		GPT	16IU/l	Ca	8.2mg/dl
赤血球数	417×10 ⁴ /mm ³	ZTT	4U	P	4.0mg/dl
Hb	10.4g/dl	TTT	1U	尿中	
Ht	33%	総コレステロール	230mg/dl	Ca	0.02g/日
白血球数	4900/mm ³	糖	95mg/dl	P	0.32g/日
血小板数	32.0×10 ⁴ /mm ³	血清学		内分泌検査	
血沈		CRP	(-)	T ₃	0.8ng/ml
1時間	10mm	RA	(-)	T ₄	8.3μg/dl
2時間	23mm	ASLO	50 Todd	PTH	0.3ng/ml
血液生化学		腎機能		カルチニン	12.5pg/ml
総タンパク	6.4g/dl	クレアチニン	0.7mg/dl	コルチゾール	126ng/ml
アルブミン	3.8g/dl	BUN	10mg/dl	25(OH)cholecalciferol	
		PSP (15分)	30%		11ng/ml

い。なお、子供の頃より下痢をおこすため牛乳を飲用しない。

現病歴： 1975年初めより、全身倦怠感と微熱があり、肺結核症の診断をうけ、同年10月4日より、PAS-Al 10g/日、イソニアジド0.4g/日、ストレプトマイシン1.0g 2回/週の3者併用療法を開始した。1977年2月頃より、下肢脱力感、両側膝関節痛を生じ、1978年初め頃より、痛みは全身の骨および関節に広がり、骨痛のために歩行不能となつた。同年9月1日より、PAS-Al服用中止したところ、2～3週で痛みは軽快したが、原因の精査のため、同年11月3日当科に入院した。

入院時現症： 身長150cm、体重43kg、脈拍90/分、整、血圧138/78mmHg、結膜に黄疸なく、軽度の貧血を認める。胸部は打聴診上異常なし。肺肝境界は第6肋骨。腹部は平坦で軟。肝、腎、脾触知しない。腰椎に叩打痛あり。下肢の浮腫はない。膝関節にも特に圧痛は認めなかつた。神経学的には、意識は清明。脳神経は特に異常ない。四肢筋力の低下はなく、筋萎縮もない。二頭筋反射、膝蓋腱反射は両側軽度亢進、Trömner反射は陽性であつたが、Babinski、Chaddock反射は陰性であつた。感覚神経系にも異常を認めなかつた。

入院時検査成績（表1）： 尿および糞便検査は異常なし。血液検査にて、赤血球数417万、ヘマトクリット33%、血色素量10.4g/dlと低色素性貧血あり。肝機能検査では、alk-P-ase値が、192IU/l

と高値のほかは正常であつた。なお、alk-P-aseのアイソザイムはⅢ型。腎機能検査では、クレアチニン0.7mg/dl、Urea N 10mg/dl PSP 15分値30%と正常。電解質では、血清Caは、8.2mg/dlと軽度低下、Pは4.0mg/dlと正常。尿中Ca排泄量は、0.02g/日、P排泄量は0.32g/日とともに低値。血清鉄値は、25μg/dlと著しく低値であつた。内分泌検査では、T₃ 0.8ng/ml、T₄ 8.3μg/dl、副甲状腺ホルモン0.3ng/ml以下、(PTH radioimmunoassay kit‘栄研’C末端測定)コルチゾール126ng/ml、25-hydroxy-cholecalciferolは11ng/mlと正常。カルチニンは、12.5pg/mlで軽度低下していた。入院後行なつたCondonら¹¹⁾の方法によるP吸収試験では、血清Pの最高上昇値は、3.6mg/dl (1.5±0.46mg/dl)と過剰反応を示し、P 1.5g (Na₂HPO₄ 12H₂Oで17.4g)と、PAS-Al 6.7gの二重負荷試験（図1）では、Pの最高上昇値は、2.6mg/dlとなり、Pの腸管からの吸収は抑制される傾向にあつた。一方%TRP (% tubular reabsorption of phosphate)は90.7%と正常で、腎尿細管におけるPの再吸収に異常を認めなかつた。またPAS-Al 10g/日連日投与の結果では、投与1週間後には、血清P値は、4.2mg/dlから2.8mg/dlと低下し、alk-P-ase値は、90IU/lから119IU/lと上昇し、Ca×P値は、35.3から26.3と低下した。カルチニン値が12.5pg/mlと軽度低下していたためCa負荷試験を行なつ

図 1. P 負荷試験

た。すなわちグルコン酸カルシウム (Caとして15mg/kg) を4時間で点滴静注したところ、カルチトニン値は、10pg/ml以下から20.7pg/mlと上昇した。

なお本症例は牛乳を飲むと下痢をするため乳糖不耐症を疑い、乳糖20g経口負荷を行ない血糖の変化をみたところ、有意な上昇がみられず、一方lactase製剤3gを同時に投与したところ、10mg/dl以上の上昇をみた。又胃液検査では、基礎分泌量の軽度低下を示したが、ガストリン負荷による刺激分泌は正常範囲であつた。胸部X線検査では、両側上肺野に索状影、右上肺野に胸膜の肥厚と石灰化像を認めた。PAS-AI中止時の骨X線検査所見では、長管骨の骨端線は閉じているが、皮質は菲薄化し、骨梁構造は不明瞭となり、X線の透過性は一様に増している。最も特徴的な所見は両側脛骨内側中樞側には、偽骨折 (Looser's zone) を認めた (図2a)。臨床症状およびCa×P値の異常低値 (後述) より骨軟化症が最も疑われた。なおPAS-AI中止後3カ月のX線写真では、偽骨折は全く消失した (図2b)。胃十二指腸透視、注腸透視では、特記すべき異常は認めなかつた。

血清Ca, Pおよびalk-P-ase値と、臨床症状の経過 (図3) : PAS-AI投与後約1年目には、血清AIP値は、投与前値26から87IU/lと上昇し、さらに2カ月後より関節痛および骨痛が出現し、次第に増悪した。血清alk-P-ase値はさらに上昇をつ

図2a. PAS-AI中止時骨X線写真 脛骨に偽骨折を認める

図2b. PAS-AI中止3ヵ月後の骨X線写真 偽骨折は治癒している。

づけ、投与2年5ヵ月後には、215IU/lと最高値を示し、骨、関節痛の増悪と平行していた。なおLAP, γ-GTP値の上昇は認めなかつた。PAS-AI服用中止直前の血清P値は、1.7mg/dlと異常低値で、血清Ca値は、9.4mg/dlと正常範囲であつたが、Ca×P値は16.3と低下していた。服薬中止後の血清P, Caの変動は図3に示した通りである。すなわち服薬中止1週間後には、血清P値は3.5mg/dl, Ca×P値は30.1と速やかに正常化した。また投与中止10日後alk-P-ase値は、128IU/lまで低下したが、中止後40日目には、261IU/lと再上昇した。

図3. 血清Ca, PおよびALPと臨床症状の変化

しかし服薬中止4ヵ月後の1979年1月11日には90 IU/lと徐々に低下し、関節痛および骨痛もほぼ完全に消失した。

考 案

本症例が骨軟化症を発症した原因について検討

すると、Pの腸管における吸収および腎尿細管における再吸収に障害を認めず、内分泌検査にて、PTHは正常、カルチトニンは、12.3pg/mlと軽度低値であつたが、Ca負荷にて反応が見られ分泌異常はない。又25-hydroxy-cholecalciferolも正常で、PAS-Al中止により、臨床症状、血清P、alk-P-ase等の検査所見、および骨X線所見すべてが改善しており基礎疾患に骨軟化症発症の原因を求めることはできず、PAS-Alが含有するアルミニウムが腸管におけるPの吸収を抑制し、持続的な低P血症をきたした結果、骨軟化症を発症したと考えられる。

従来より制酸剤長期投与により発症した骨軟化症は、Bloomら³⁾をはじめ多数の報告をみる(表2)。制酸剤服用の基礎疾患は、主として、慢性腎不全による高P血症^{7)~9)}、および消化管機能不全(spastic colon⁸⁾, hiatus hernia⁴⁾⁶⁾, achalasia⁴⁾, irritable bowel syndrome, reflux esophagitis¹⁰⁾)

表2. 制酸剤による骨軟化症の主な報告例

報告者	薬物	使用量	期間	血清P (mg/dl)	血清Ca (mg/dl)	Alk-P-ase	基礎疾患	症状	偽骨折	治療
Bloom, et al ³⁾	Al(OH) ₃	総量 661g	6年	2.0	10.4	7.5 KAU	Spastic colon	背部、下肢痛	腸骨 大腿骨	drug中止 Ca薬 ビタミンD
Lotz, et al ⁴⁾	Maalox*	200-240 ml/日	4-5年	0.9	9.2	13 KAU	Hiatus hernia	骨痛、歩行障害 食欲不振 体重減少	肋骨	drug中止
Ludwig, et al ⁵⁾	Maalox*	240ml/日	1年6ヵ月	2.0	8.7-9.1	23 STRU	Achalasia	腹部、膝関節痛 筋脱力	(-)	drug中止 P薬
Dent, et al ⁶⁾	Al(OH) ₃ Mg(OH) ₂	Al(OH) ₃ 4.7-20g/日 Mg(OH) ₂ 4g/日	2年3ヵ月	0.8	9.6	24 KAU	Hiatus hernia	筋脱力 腰痛	(-)	drug中止 ビタミンD P, Ca薬
Abram, et al ⁷⁾	Mylanta	Al(OH) ₃ 200mg/日 Mg(OH) ₂ 200mg/日	3ヵ月	0.5以下	7.6	3.5 BLU	Renal failure	筋脱力 体重減少 全身倦怠感	腸骨	drug中止
Baker, et al ⁸⁾	Al(OH) ₃	2.25g/日	2年5ヵ月	2.0	10-12	800-1000 IU	Uremia dialysis	筋脱力 四肢痛	腸骨	drug中止 ビタミンD P薬
Mahoney, et al ⁹⁾	Al(OH) ₃	2.4g/日	1年6ヵ月	2.2	normal	1150IU/l	Uremia dialysis	筋脱力 四肢痛	腸骨	drug中止 ビタミンD
	Al(OH) ₃	1.8g/日	4年2ヵ月	2.8	9.8	923IU/l	Uremia dialysis	筋脱力 四肢痛	(-)	drug中止 ビタミンD
	Al(OH) ₃	2.0g/日	2年6ヵ月	2.3	10.4	380-835 IU/l	Uremia dialysis	筋脱力 全身の痛み	(-)	drug中止 ビタミンD
Cook, et al ¹⁰⁾	Al(OH) ₃ Mg(OH) ₂	340ml/日	2年3ヵ月	0.6-1.2	9.0-9.8	28-310 IU	Irritable bowel syndrome reflux esophagitis	筋脱力 四肢痛 体重減少	肋骨	drug中止 P薬

KAU King-Armstrong units SJRU Shinowara-Jones-Rinehart units

BLU Bessy-Lowry units *100ml中にAl(OH)₃ 60.50g, Mg(OH)₂ 4.49gを含む

の 2 群に多い。使用薬物は、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ が主で、その投与量は、慢性腎不全があり、透析療法をうけているものでは、Abramら⁷⁾の症例では Mylanta ($\text{Al}(\text{OH})_3$ 200mg, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 200mg を 1 錠中に含む) を、75 錠/日と多量に服用しているが、他の症例では、1.8~2.4 g/日と常用量で発症し、spastic colon 等の消化器症状のために制酸剤を服用している例では、患者自身のコントロールにより、20~340 g/日と、多量の制酸剤を服用していた。服用期間は、80 日~6 年と 3 カ月以上の長期間におよぶものが多く、平均 32.8 カ月であつた。初発症状としては、すべての例が四肢の脱力感、痛みで発症しており、経過中、食欲不振、体重減少 (30%) を訴えるものもあつた。血清 P 値は、Mahoneyら⁹⁾の透析患者例のように、2 mg/dl 以上で発症した例もあるが、他の例は、2 mg/dl 以下である。Ca 値は、Abramら⁷⁾の症例では、7.6 mg/dl とやや低値であるが、他の症例はすべて正常であつた。alk-P-ase 値は、本症例を含め、薬物投与中止後、2~10 カ月の経過で、一過性に再上昇をきたす例が 10 例中 8 例^{3) 4) 7) ~10)}にみられたが、血清 P 値正常化による osteoblastic activity の上昇のためと考えられる。骨 X 線写真にて、偽骨折は、10 例中 6 例^{3) 4) 7) ~10)}にみられ、そのうち 4 例^{3) 7) ~9)}は、腸骨、特に恥骨上枝^{3) 8)}、坐骨下枝⁷⁾に生じており、他の部位として、肋骨^{4) 10)}、大腿骨頸部³⁾にみられ、本症例では、脛骨近位端に存在した。治療としては、投与薬物の中止が最も重要で、いずれも 1 カ月から 3 カ月で症状は消失し、骨 X 線写真所見も改善している。ビタミン D^{3) 6) 8) 9)} や P 薬^{5) 6) 8) 10)}、Ca 薬^{3) 6)} を併用している例もあつた。

本症例は、特に骨軟化症をきたすと考えられる疾患はなく、投与量は 10 g/日で、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ としては 1.6 g/日で、量的には、常用量の範囲であるが、PAS-Al 服用直後、Al 薬のもつ副作用の一つである便秘のために、酸化マグネシウム 1.2 g/日を同時に服用している。酸化マグネシウムは Mg 系制酸薬の性質をそなえており、P の腸管よりの

吸収抑制に関して、PAS-Al と相乗的に作用したと考える。しかし、PAS-Al 10 g/日のみの 1 週間連日投与にて、血清 P 値の低下をみており、本症例では、常用量でも容易に低 P 血症をきたす例であつた。また本例は牛乳不耐症が合併しており、P の供給源として重要な牛乳を全く飲まなかつたことも、低 P 血症の発現に補助的役割をはたした可能性も考えられる。

おわりに

PAS-Al 服用中に発症した骨軟化症の 1 例を報告した。PAS-Al は従来の PAS 薬のもつ、味が苦い、飲み難い、嘔吐、下痢等の胃腸障害を軽減するために開発された抗結核薬である¹²⁾が、近年 Al、Mg 系制酸薬による骨軟化症が多数報告されるようになり、その分子中に水酸化アルミ分子を含有する PAS-Al 薬もまた、長期にわたる低 P 血症の結果、骨軟化症を発症させる可能性のある薬物であり、その長期投与の際には、十分な注意が必要と考えられる。

文 献

- 1) Fauley GB, et al: Attempt to prevent post-operative jejunal ulcer by aluminum hydroxide therapy. *Amer J Digest Dis* 5: 792, 1939.
- 2) Fauley GB, et al: Aluminum phosphate in therapy of peptic ulcer: Effect of aluminum hydroxide on phosphate absorption. *Arch Int Med* 67: 563, 1941.
- 3) Bloom WL and Flinchum D: Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminum hydroxide. *JAMA* 174: 1327, 1960.
- 4) Lotz M, et al: Osteomalacia and debility resulting from phosphorus depletion. *Trans Assoc Am Physicians* 77: 211, 1964.
- 5) Ludwig GD, et al: "Tertiary" hyperparathyroidism induced by osteomalacia resulting from phosphorus depletion. *Amer J Med* 43: 136, 1967.
- 6) Dent CE and Winter CS: Osteomalacia due to phosphate depletion from excessive aluminum hydroxide ingestion. *Brit Med J* 1: 551, 1974.
- 7) Abrams DE, et al: Antacid induction of phosphate depletion syndrome in renal failure.

- Western J Med 120: 157, 1974.
- 8) Baker LRI, et al: Iatrogenic osteomalacia and myopathy due to phosphorus depletion. Brit Med J 3: 150, 1974.
- 9) Mahoney JF, et al: Hypophosphatemic osteomalacia in patients receiving haemodialysis. Brit Med J 2: 142, 1976.
- 10) Cook N, et al: Antacid-induced osteomalacia and nephrolithiasis. Arch Inter Med 138: 1007, 1978.
- 11) Condon JR, et al: Defective intestinal phosphate absorption in familial and non-familial hypophosphatemia. Brit Med J 3: 138, 1970.
- 12) 山田 一, 他: Calcium alumino-p-amino-salicylate (H 202) の血中濃度, 尿中排泄及び Al 吸収に就いて. 綜合臨床 5: 194, 1951.