内科学の展望（第12回）電解質異常

III-2. カルシウムとリンの異常

名古屋大学医学部第一内科

富田 明夫

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1984 ELECTROLYTE DISTURBANCE III-2. DISORDERS OF CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM

Akio TOMITA, MD

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

はじめに

生体内のカルシウム (Ca) の99%が骨中にあり、血中のCaは0.1%ないしそれ以下であるが、神経筋肉の興奮、血液の凝固などまた内外分泌細胞機能とも密接な関係にあることが知られている。この血中のCa濃度は主としてCa調節ホルモンである副甲状腺ホルモン (PTH)、カルチトニン、ビタミンDによつて極めて狭い範囲に調節されており、この範囲を逸脱すると高Ca血症あるいは低Ca血症として種々の臨床症状を出現することが知られている。一方、リン (P) の大部分 (約80%) も骨中にあり、残りは軟部組織、血液中に存在し、細胞内に多く含まれている。P代謝はCa代謝とも密接な関係にあり、腸管からの吸収や尿中への排泄はCa調節ホルモンによつて調節されていることが知られている。以下、Ca、Pの血清中の正常値の問題、および日常臨床でよく遭遇するCa、P代謝異常について自験例を中心に述べる。

1. 血清CaおよびP濃度の異常値の 頻度について

ちなみに昭和59年1月5日より同月12日までの1週間に、名古屋大学附属病院中検で生化学検査を受けた入院患者、外来患者1,569例の血清Ca、P濃度を調査した。正常者の血清Pは発育途上にある小児期では高く、成人では減少することが知られているので、20才以下のものは除外してある。

血清中CaはOCPC法、Pはモリブデン法、アルブミンはBCG法によりautoanalyser (Technicon SMAC) で測定した。現行の当中検での正常値のCa 8.8~9.9mg/dl, P 2.5~4.7mg/dlから表1に示すように高Ca血症3.1%、低Ca血症25.5%と高頻度にCa異常がみつかったが、血清Pについては高P血症3.1%、低P血症3.0%であつた。血清Ca値は血清アルブミン値によつて影響をうけることが知られているので、Payne¹⁾による補正式により補正Ca値を算出すると、高Ca血症1.7%、低Ca血症は13.1%と減少したが、いぜんとしてCa異常者の頻度は高く、ことに低Ca血症の頻度が高かつた。そこで当病院に勤務する正常者75名におけるCa実測値と、血清アルブミン値からPayneの方法に従つてCa補正式 ($\text{Ca実測値} - 0.71 \times \text{アルブミン値} + 3.2$) をつくり、これに従つて上記正常者75名のCa補正值を計算し、平均 $\pm 2\text{SD}$ ($9.32 \pm 0.48 \text{ mg/dl}$, $8.8 \sim 9.8 \text{ mg/dl}$) の正常範囲を設定した。この新しいCa補正式および正常範囲を用いて、上記の1569例のCa測定値を再度計算すると、高Ca血症は3.3%、低Ca血症は3.5%と低Ca血症が減少した。これら補正式より高Ca血症、低Ca血症と認定された患者の疾患については現在調査中である。

以上、血清Ca値の異常の判定には血清蛋白などことにアルブミンの影響を考慮した補正が必要であるが、それぞれの施設でのCa実測値、アルブミン値より設定した補正式より算出した正常範囲に従つて実施すべきと思われる。

共同研究者 名古屋大学医学部第一内科 高槻健介

表1. 患者1569例における血清Ca, Pの正常値, 異常値の頻度(1984年1月5日より同12日, 名古屋大学附属病院中検における測定)

血清Ca値			
	Ca実測値	Payne補正値*1	当院における新しい補正値*2
正常Ca血症 (8.8~9.9mg/dl)	1121例(71.4%)	1336例(85.1%)	1462例(93.2%)
高Ca血症 (>9.9mg/dl)	48例(3.1%)	27例(1.7%)	52例(3.3%)
低Ca血症 (<8.8mg/dl)	400例(25.5%)	206例(13.1%)	55例(3.5%)
合計 1569例(100%)			

血清P値(実測値)	
正常P血症 (2.5~4.7mg/dl)	1474例(93.9%)
高P血症 (>4.7mg/dl)	48例(3.1%)
低P血症 (<2.5mg/dl)	47例(3.0%)
合計 1569例(100%)	

*1. 補正Ca値(mg/dl)=Ca実測値(mg/dl)-アルブミン値(g/dl)+4.0

*2. 補正Ca値(mg/dl)=Ca実測値(mg/dl)-0.71×アルブミン値+3.2

2. 高Ca血症

表2は1976年1月より1984年8月まで, 8年8ヵ月間に当科で経験した各種疾患による高Ca血症69例の疾患別分類を示す。原発性副甲状腺機能亢進症が69例中40例(58.0%)と最も多く, 次いで悪性腫瘍によるもの24例(34.9%)であった。この悪性腫瘍に合併するもののうち異所性PTH産生腫瘍と思われるものが3例あった。そのほかはビタミンD中毒症, 家族性低Ca尿性高Ca血症によるものはそれぞれ2例, サルコイドーシスによるものは1例であった。アジソン病, ミルクアルカリ症候群, Paget病, 甲状腺機能亢進症などによる高Ca血症は1例もなく, これらの高Ca血症は本邦では少ないものと考えられる。

表2. 高カルシウム血症の疾患別分類

(自験例69例, 1976-1984年)

原発性副甲状腺機能亢進症	40例
悪性腫瘍	24例
ビタミンD中毒症	2例
家族性低Ca尿性高Ca血症	2例
サルコイドーシス	1例

① 原発性副甲状腺機能亢進症

最近では血清Caの測定がルチン化され, また血中PTHもラジオイムノアッセイで容易に測定出来るようになったため, 原発性副甲状腺機能亢進症の診断もそれ程困難でなくなってきた。表3はこれまで手術により確認した自験例80例の病型別分類を示す。二つ以上の病型を示すものもあるが, 尿路結石型のものが最も多く, 線維性骨炎で代表される骨疾患型がこれについて多い。無症状型のものが12例(15%)あるが, 血清Caの測定のルチン化に伴い, 高Ca血症の発見から, 本症の診断が

表3. 原発性副甲状腺機能亢進症の病型分類

(自験例80例, ~1984年)

	例数	(%)
1) 尿路結石型	34	(42.5)
2) 骨疾患型	28	(35.0)
3) 高カルシウム型(消化器症状も含む)	15	(18.8)
4) 無症状型(化学型)	12	(15.0)
5) 特殊型		
副甲状腺クリーゼ	2	(2.5)
多内分泌腺腫症	4	(5.0)

図1. 正常者, 副甲状腺疾患および悪性腫瘍による高カルシウム血症におけるne-phrogenous cyclic AMP

容易となり, 最近この無症状型の原発性副甲状腺機能亢進症が多くなつてきているのが特徴である。

本症の診断は血清Caの上昇, Pの低下, 血中PTH(ことにC-PTH)の上昇がみられ, 上記の臨床症状があれば確実となるが, 最近, 尿中cyclic AMP (c-AMP) ことに腎原性c-AMPが高値であるとの報告がある²⁾³⁾。図1は正常者および副甲状腺疾患, 骨転移のない悪性腫瘍による高Ca血症における腎原性c-AMPを示す。正常者15例の $1.91 \pm 0.21 \text{ nmol/100GF}$ に比し原発性副甲状腺機能亢進症16例では $6.16 \pm 0.73 \text{ nmol/100GF}$ と明らかに高く, 副甲状腺機能低下症12例では $0.57 \pm 0.18 \text{ nmol/100GF}$ と低く, 副甲状腺機能をよく反映するが, 悪性腫瘍による高Ca血症(PTH産生腫瘍ではない)においても 7.16 nmol/100GF と高く, 本症との鑑別には無理である。

本症の治療は副甲状腺腫瘍の摘出であるが, 無症状型のものについては現在も議論のあるところである。経過観察して臨床症状の顕性化を待つてからでもよいとの意見もあるが, 経過観察が困難だから直ちに手術すべきであるとの意見もある。高Ca血症による悪性腫瘍の発生頻度が高いとの報告もあり⁴⁾, やはり積極的に手術すべきとも考えられる。

② 悪性腫瘍による高Ca血症

表4は最近9年間における悪性腫瘍による高Ca血症24例の原因別分類である。多発性骨髄腫が5例と最も多く, non-Hodgkin lymphoma, 白血病, 肺癌がそれぞれ4例であつた。この悪性腫瘍による高Ca血症は, 悪性腫瘍の骨転移または骨への浸潤によるものと骨転移のないもの(異所性PTH産生腫瘍などにみられるように, PTHやその他種々の体液性骨吸収促進因子によるもの)とに分けられているが, 一般には前者の骨転移によるものが大部分である。著者らの24例中骨転移または骨浸潤によるものは20例で, 異所性PTH産生腫瘍によると考えられるものは3例であつた。この骨転移によるもののうち一般には乳癌によるも

表4. 悪性腫瘍による高カルシウム血症
(自験例 24例, 1976~1984年)

	例数
多発性骨髄腫	5
non-Hodgkin lymphoma	4
白血病	4
肺 癌	4
乳 癌	2
肝 癌	2
脾 癌	1
腎 癌	1
子宮癌	1

のが最も多く、乳癌の10~20%に高Ca血症がくるといわれている⁵⁾⁶⁾が、著者らの乳癌によるものは2例のみであつた。異所性PTH産生腫瘍と考えられるものは24例中3例であり、これらの症例では血中PTHは高く、1例では(脾癌によるもの)腫瘍中からN-terminal PTH, C-terminal PTHが証明され、またperoxidase antiperoxidase (PAP)法により抗ヒトPTH (1-34)抗体を用いて脾腫瘍細胞中に免疫組織学的にN-PTH様物質を証明した⁷⁾が、他の2例では組織中からPTHは検出されなかつた。また骨転移のない肺癌の1例では血中PTHは低値であつたが、腎原性c-AMPは原発性副甲状腺機能亢進症と同様に高く(図1)、Broadusら⁸⁾のいう体液性因子によるもの(adenylate cyclase-stimulating activity)と考えられる。

20例の骨転移によると考えられるものでは何れも血中PTHは低いが、数例は臨床的にX線写真などで骨転移もみつからず、PTH以外の骨吸収促進因子であるosteoclast activating factor⁹⁾¹⁰⁾, prostaglandin¹¹⁾, ビタミンD¹²⁾, colony-stimulating factor¹³⁾や上記のadenylate cyclase-stimulating activity⁸⁾などの検索が必要となつてくる。

3. 低Ca血症

低Ca血症をきたす疾患としては副甲状腺機能低下症、くる病(骨軟化症)、慢性腎不全などがあるが、本稿では副甲状腺機能低下症について述べる。1973年より1984年まで12年間に経験した各種の副甲状腺機能低下症の自験例54例で、そのうち26例が特発性、20例が術後性、7例が偽性I型、II型は1例となつており、何れも血清Caは低く、Pは逆に高く、血中C-PTHは偽性では高く、特発性、術後性のものでは低く、測定感度以下のものが殆どである。また図1に示すように、腎原性c-AMPは副甲状腺機能を反映するが、副甲状腺機能低下症では正常者に比し有意に低値を示している。またEllsworth-Howardテスト時における尿中c-AMPの反応性についてはすでに報告している³⁾が、図2は正常者、原発性副甲状腺機能亢進症、特発性および偽性副甲状腺機能低下症におけ

図2. 正常者および副甲状腺疾患のEllsworth-Howardテスト(ウシPTH200単位投与)における尿中cyclic AMPを投与前に対する投与後1時間の増加比で示す。

るウシ、PTH 200単位投与によるEllsworth-Howardテスト時のPTH投与後1時間尿中c-AMP排泄量を比較したものである。偽性I型では反応がなく、特発性および偽性II型では、正常者に比し有意に反応の増加がみられる。

4. 骨軟化症

骨軟化症は骨基質の石灰化障害により非石灰化の類骨組織osteoid seamの増加している状態であり、これまでは小児ではビタミンD欠乏によるビタミンD欠乏性くる病がよく知られていたが、最近、成人では胃切除、広範な小腸切除術のあとにみられるもの、抗てんかん剤の長期投与によるもの、血液透析中の腎不全患者におけるアルミニウムによるもの、悪性腫瘍によるものなどがしばしば報告されている¹⁴⁾。

表5は最近15年間ににおける当科で経験した骨軟化症18例の病因別分類を示す。原発性低磷血症のものが最も多く18例中7例、その他、腎尿細管性アシドーシス4例、単純性ビタミンD欠乏性および胃切除後のものはそれぞれ2例ずつ、腫瘍性のもの、広範な小腸切除後のもの、抗けいれん剤によるものがそれぞれ1例であつた。図3はこれら18例の血中生化学的検査を示す。低Ca血症を示す

図3. 骨軟化症における血清カルシウム, 磷, アルカリフォスファターゼおよび副甲状腺ホルモン

表5. 骨軟化症
(自験例 18例, 1970~1984年)

病 因	例数(男:女)
原発性低磷血症	7 (1:6)
腎尿細管性アシドーシス	4 (0:4)
ビタミンD欠乏性	2 (1:1)
胃切除後	2 (1:1)
小腸切除後	1 (0:1)
抗痙攣剤投与	1 (1:0)
腫瘍性	1 (1:0)
計	18 (5:13)

ものは18例中8例(44.4%), 血清P濃度は全例減少しており, アルカリフォスファターゼは全例高値, 血中PTHは12例中7例(58.3%)が高値であった。骨軟化症の血清生化学的所見は原因疾患によつても異なる。著者らの症例のように一般に, 血清Caは正常ないしやや減少しているが, 血清Pは殆ど全例に低P血症を示すのが特徴であり, また血清アルカリフォスファターゼも殆どの症例で高く, 血中PTHは原発性低P血症性のものなど原因疾患によつては正常値を示すものもある。腫瘍性の1例¹⁵⁾は胸壁に発生したmesenchymomaによるもので, 血清Ca 9.0mg/dl, P, 2.2mg/dl, Al-P 21.7KAU, %TRP 69.1, 尿中Ca 174mg/日, P 900mg/日, 糖5g/日, 血中PTH 0.1ng/ml以下と著明な低P血症, 尿中P排泄増加, Al-Pの上昇がみられ, 肋骨に多発のLooser骨改変層があり, 骨生

検で骨軟化症と診断した。腫瘍摘出後に骨軟化症は全く治癒した。本症例では血中ビタミンDの測定が行なわれていないが, %TRPの上昇, 血中PTHの正常ないし低値の所見から腫瘍中の尿中P排泄促進物質によるものと考えられる¹⁶⁾。

ま と め

血清CaおよびPの正常値の設定についての問題点を実際の測定値より解説し, 日常臨床でよく経験するCa, P代謝異常として, 高Ca血症では原発性副甲状腺機能亢進症, 悪性腫瘍によるものについて, 低Ca血症では副甲状腺機能低下症について, 低P血症では各種骨軟化症についてそれぞれ自験例を中心に述べた。

御協力いただきました名古屋大学第一内科内分泌研究室ならびに名古屋大学整形外科の諸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Payne RB, et al: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Brit Med J 4: 643, 1973.
- 2) Broadus AE, et al: Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. J Clin Invest 60: 771, 1977.
- 3) 中川ひふみ, 他: 副甲状腺疾患における尿中および血中cyclicとnucleotides—主として副甲状腺ホルモン投与による変化. 日内会誌 67: 90, 1978.
- 4) Kaplan L, et al: Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. Cancer 28: 401, 1971.
- 5) Jessiman AG, et al: Hypercalcemia in carcinoma of the breast. Ann Surg 157: 377, 1963.
- 6) Graham WP, et al: Hypercalcemia in car-

- cinoma of the female breast. Surg Gynec Obstet 117: 709, 1963.
- 7) 富田明夫, 他: 高カルシウム血症の臨床, 日本医事新報 3105: 23, 1983.
 - 8) Broadus AE and Stewart AF: Humoral hypercalcemia of malignancy. Frame B and Potts JT Jr, ed, Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, p284.
 - 9) Horton JE, et al: Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. Science 117: 793, 1972.
 - 10) Luben RA, et al: Partial purification of osteoclast-activating factor from phytohemagglutinin-stimulated human leukocytes. J Clin Invest 53: 1473, 1974.
 - 11) Tashjian AH Jr, et al: Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E₂. J Exp Medicine 136: 1329, 1972.
 - 12) Gordan GS, et al: Osteolytic sterol in human breast cancer. Science 151: 1226, 1966.
 - 13) Kondo Y, et al: Association of hypercalcemia with tumors producing colony-stimulating factor(s). Cancer Research 43: 2368, 1983.
 - 14) 富田明夫, 他: 骨カルシウム代謝の臨床, 日本医事新報 3158: 13, 1984.
 - 15) 武藤芳照, 他: 腫瘍性骨軟化症および短期間の抗痙攣剤投与による骨軟化症について. 整形外科 32: 939, 1981.
 - 16) Brazy PC, et al: The pathogenesis of tumor-induced osteomalacia. Frame B and Potts JT Jr, ed, Clinical disorders of bone and mineral metabolism, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, p242.

III-2. カリウムとリンの異常 討論要旨

質問 飯山赤十字病院内科 門野 聡

提示された腫瘍のPTH産生腫瘍の症例で.

1) 血清Cl値が99mEq/lとなつているが, PTHが関与する例では血清Cl値102mEq/l以上となるべきではないか.

2) 先生の症例ではC-PTHに比してN-PTH値の高値が目立つたが, 普通はfragment等のことを考慮するとC-PTHの方がより高値となるべきで

はないか.

答

名大第一内科 富田明夫

1) 悪性腫瘍による栄養状態や食事摂取が少ないと, 血中Clも必ずしも高くない症例があつてもよいと思う.

2) 腫瘍組織中からのPTHは, 必ずしも正常副甲状腺組織で作られるPTHと同じ組成のもの, 或いはfragmentも同じ比率であるとは限らない.