

リン摂取不足、腸管リン吸収障害などによるリン欠乏の場合、およびビタミンD欠乏の一部では、尿細管リン再吸収閾値(TmP/GFR)は低値を示さない。一方それ以外の原因による低リン血症では、TmP/GFRの低下が認められる。TmP/GFRは、下記のノモグラム(Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for the derivation of renal tubular threshold phosphate concentration. Lancet 1975; 2: 309-310)を用い、血中リン濃度と C_{P04}/C_{creat} (あるいはTRP)を結ぶ直線がTmP/GFR軸と交わる値より求める。成人基準値 2.3 - 4.3 mg/dl。

$$C_{P04}/C_{creat} = (\text{尿中リン} \times \text{血中クレアチニン}) / (\text{尿中クレアチニン} \times \text{血中リン}) = FE_{P04}$$

(fractional excretion of phosphate)

$$TRP(\text{tubular reabsorption of phosphate}) = 1 - C_{P04}/C_{creat}$$

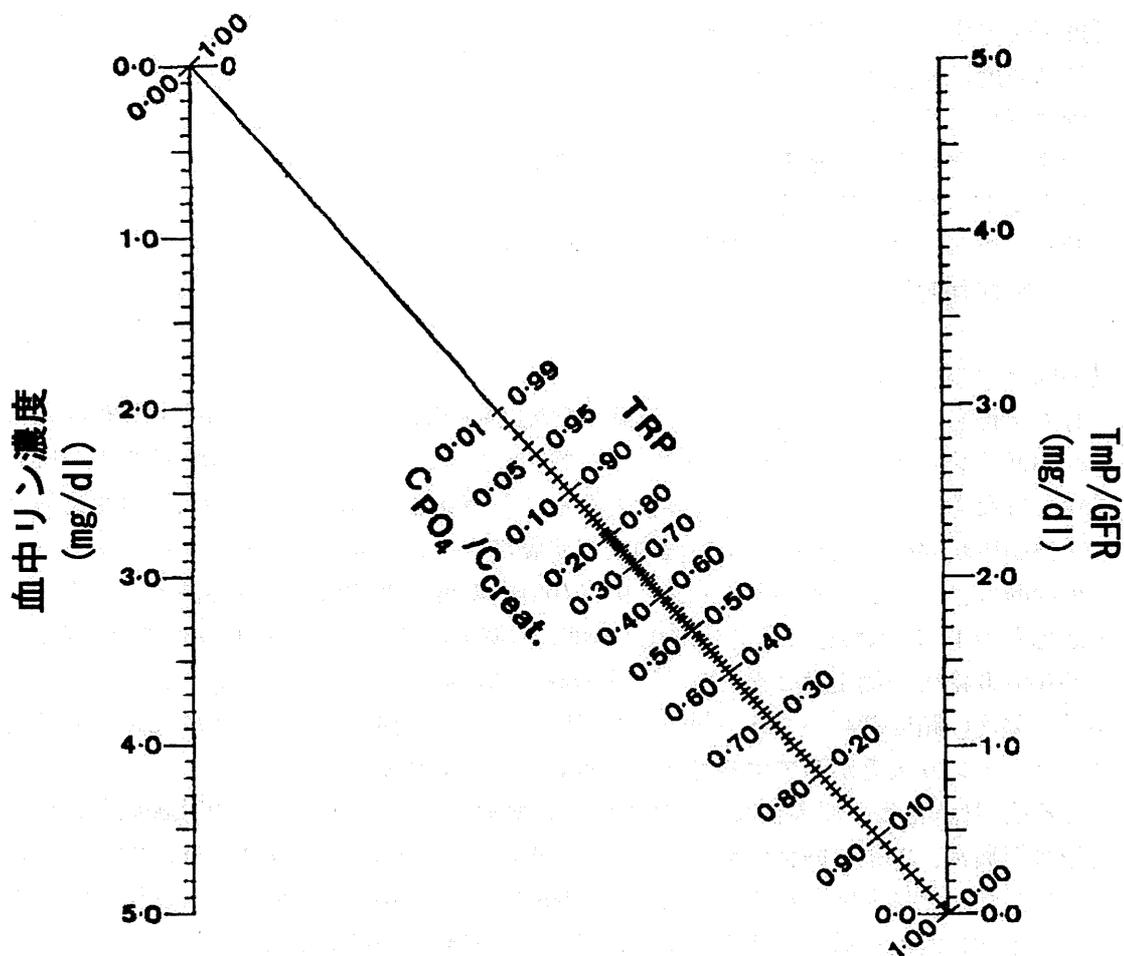


図4. TmP/GFR算出のためのノモグラム

【診断】

骨石灰化障害の確定診断は、骨生検による類骨の増加、テトラサイクリンの2回骨標識での二重標識の消失を始めとする骨標識の異常パターン(類骨形成と成熟、石灰化障害)が確認されることによってなされる。骨生検は侵襲的検査であるが、臨床的に診断に難渋する場合には腸骨生検による骨形態計測も考慮される。

くる病の臨床診断は、単純X線所見でのくる病所見と生化学所見、および臨床症状によりなされる。

骨軟化症は、骨粗鬆症などの各種他疾患と混同される場合が稀ではないものの、症状とともに、大部分の症例で低リン血症や高骨型アルカリホスファターゼ血症が存在し、骨シンチグラフィでの多発性取り込みや単純X線像でのLooser's zoneが認められることが診断の一助となる。

【鑑別を要する疾患、混同されやすい疾患】

低骨密度：骨粗鬆症、腎性骨異常栄養症など

骨変形：骨系統疾患

骨痛：リウマチ性多発筋痛症、強直性脊椎炎など

筋力低下：神経・筋疾患

骨シンチグラフィでの多発取り込み：骨転移

くる病様骨変化：低ホスファターゼ症

【病因とその鑑別】

骨石灰化を障害する薬剤によるくる病・骨軟化症を除き、多くのくる病・骨軟化症では、慢性の低リン血症が認められる(表1)。ただしビタミンD欠乏性くる病などでは、低リン血症ではなく低カルシウム血症が主徴となることがある(表3)。またビタミンD欠乏では、二次性副甲状腺機能亢進症により血中副甲状腺ホルモンが高値となる。このビタミンD欠乏の診断は、血中25-水酸化ビタミンD[25(OH)D]濃度の低値によりなされる。ビタミンD欠乏患者の1,25-水酸化ビタミンD[1,25(OH)₂D]濃度は種々の値を示しうることから、血中1,25(OH)₂D濃度の測定はビタミンD欠乏の診断には有用ではない。また、近年ビタミンD不足や欠乏の頻度が高いことが報告されている。従って他の病因によるくる病・骨軟化症に、ビタミンD欠乏が合併する可能性を考慮しておく必要がある。

くる病・骨軟化症の原因となる慢性の低リン血症の病因は、ビタミンD代謝物作用障害、腎尿細管異常、線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)作用過剰、およびリン欠乏に大別される。FGF23は、腎尿細管リン再吸収と腸管リン吸収の抑制により、血中リン濃度を低下させるホルモンである。過剰なFGF23活性により、いくつかの低リン血症性くる病・骨軟化症が惹起される(表2)。くる病・骨軟化症の病因の鑑別フローチャートを図5に、また各種病因によるくる病・骨軟化症の代表的生化学所見を表3に、年齢別リン、TmP/GFRの基準値を表4に示す。典型的な症例ではこれらの図表により、くる病・骨軟化症の病因の鑑別が可能である。ただし実際の症例では、前述のように複数の病因が関与している場合がある。また、ビタミンD代謝物作用障害で、アミノ酸尿が認められることも報告されている。25(OH)DとFGF23の測定は、現状では保険適用となっていないが、一部の検査センターでは可能である。

表 1. くる病・骨軟化症の病因

○低リン血症

ビタミンD代謝物作用障害

ビタミンD欠乏

薬剤(ジフェニルヒダントイン、リファンピシンなど)

ビタミンD依存症1型¹⁾

ビタミンD依存症2型²⁾ など

腎尿細管異常

高Ca尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症³⁾ (hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: HHRH)

ファンconi症候群

デント病⁴⁾

腎尿細管性アシドーシス

薬剤(イホスファミド、アデホビルピボキシル、バルプロ酸など) など

FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症(表2参照)

腫瘍性くる病・骨軟化症

X染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 など

リン欠乏

リン摂取不足、腸管吸収障害 など

○低カルシウム血症

ビタミンD欠乏の一部

ビタミンD依存症1型¹⁾

ビタミンD依存症2型²⁾

○その他の原因による石灰化障害

薬剤(アルミニウム、エチドロネートなど)

1) *CYP27B1* 遺伝子変異、常染色体劣性遺伝

2) *VDR* 遺伝子変異、常染色体劣性遺伝

3) *SLC34A3* 遺伝子変異、常染色体劣性遺伝

4) *CLCN5* 遺伝子変異、X染色体劣性遺伝

表 2. FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症

X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLHR)

PHEX 遺伝子変異

常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症 (ADHR)

FGF23 遺伝子変異

常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 1 (ARHR1)

DMP1 遺伝子変異

常染色体劣性低リン血症性くる病・骨軟化症 2 (ARHR2)

ENPP1 遺伝子変異

歯の異常、異所性石灰化を伴う低リン血症性疾患

FAM20C 遺伝子変異

McCune-Albright 症候群/線維性骨異形成症

線状皮脂腺母斑症候群に伴う低リン血症性くる病・骨軟化症

腫瘍性くる病・骨軟化症

含糖酸化鉄、ポリマルトース鉄による低リン血症性くる病・骨軟化症 など

XLHR: X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia

ADHR: autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia

ARHR: autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia

PHEX: phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome

DMP1: dentin matrix protein 1

ENPP1: ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1

FAM20C: family with sequence similarity 20, member C

表3. くる病・骨軟化症の主な病因の生化学所見

	血清カルシウム	血清リン	TmP/GFR	副甲状腺ホルモン	骨型アルカリホスファターゼ	1,25(OH) ₂ D	25(OH)D	FGF23
FGF23 関連低リン血症	→↓	↓	↓	→	↑	↓→	→	↑
リン欠乏	→	↓	↑	→	↑	→↑	→	↓→
ファンconi症候群	→	↓	↓	→	↑	↓→	→	↓→
ビタミンD依存症1型	↓	↓	↓	↑	↑	↓	→	↓→
ビタミンD依存症2型	↓	↓	↓	↑	↑	↑	→	↓→
HHRH	→	↓	↓	→	↑	↑	→	↓→
ビタミンD欠乏	↓→	↓→	↓→	↑	↑	→↑↓	↓	↓→
アルミニウム、エチドロネートなど	→	→	→	→	↑	→	→	→

↓↑: 他疾患との鑑別に特に有用な検査所見を示す。

表4. 年齢別リン、TmP/GFRの基準値 (mg/dl)

年齢区分	血清リン	TmP/GFR	n
1歳未満	5.64 ± 1.01	5.65 ± 1.20	9
1~10歳	4.80 ± 0.51	5.31 ± 0.40	6
10~15歳	4.07 ± 0.78	4.52 ± 1.10	12
15~20歳	4.02 ± 0.44	4.27 ± 0.60	49

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班平成14年度研究報告書より。

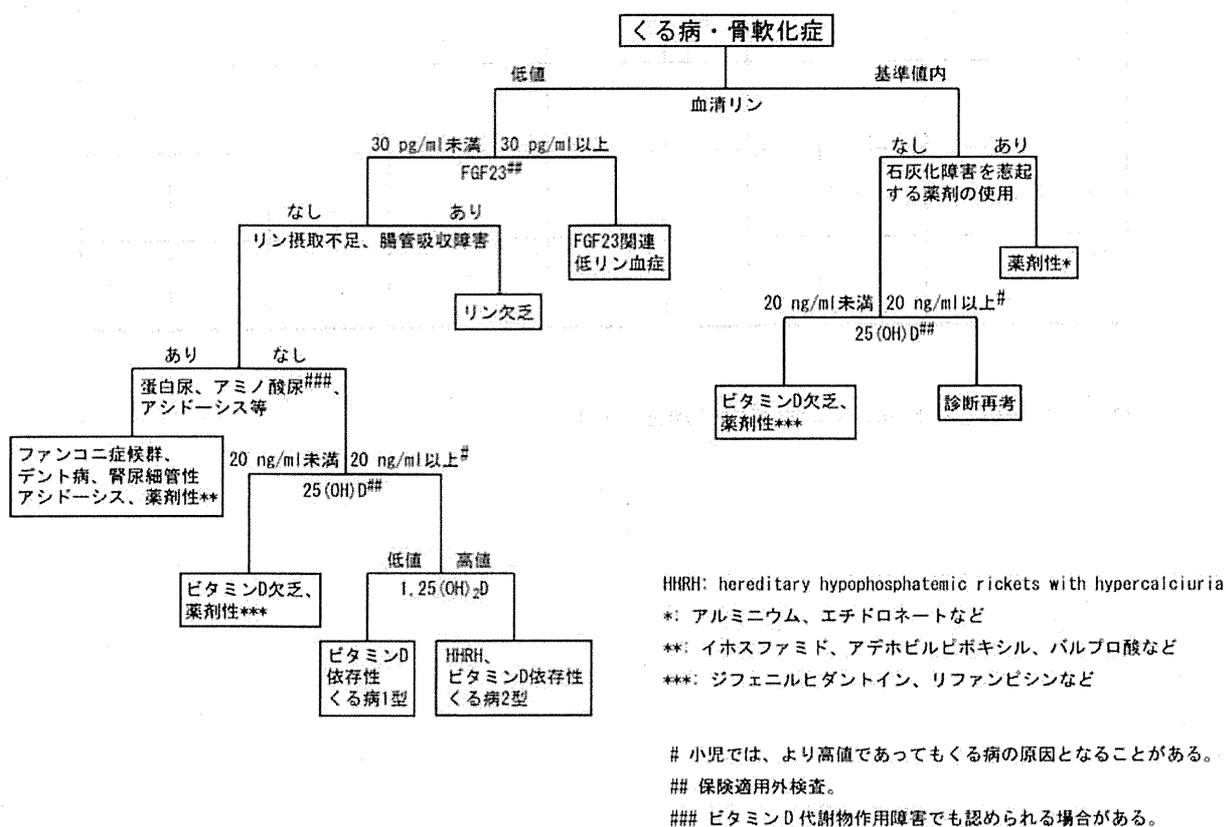


図5. くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート

活性型ビタミンD製剤過剰投与による 高Ca血症を認めた1例

竹野 歩^{***} 金沢 一平^{*} 杉本 利嗣^{**} 仁科 雅良^{*4}

はじめに

活性型ビタミンD製剤は骨粗鬆症や慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD) などの治療に用いられる薬剤であるが、高カルシウム (Ca) 血症を引き起こすことがある。高Ca血症から脱水による腎機能低下や嘔気、食思不振などの消化器症状、脱力、倦怠感などの全身症状、さらに重篤な場合には意識障害が引き起こされることがある。今回われわれは、転倒して当救命救急センターを受診し、活性型ビタミンD製剤とCa製剤による薬剤性高Ca血症と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：86歳、女性。

主 訴：殿部痛、食思不振、脱力。

既往歴：骨粗鬆症 (活性型ビタミンD製剤、

Ca製剤、ビタミンK製剤を内服していた。また、ミノドロン酸、テリパラチド、デノスマブでの治療歴がある)、関節リウマチ、緑内障。

内服薬：アルファカルシドール 0.5 μ g/day、エルデカルシトール 0.75 μ g/day (以上は2つの医院から別々に処方されていた)、乳酸カルシウム 2g/day、メナテトレノン 30mg/day、メトトレキサート 6mg/day (週1回)、薬酸 5mg/day (週1回)、ロキソプロフェン Na水和物 120mg/day、ラベプラゾール 10mg/day。

生活状況：入浴、排泄、食事など、activities of daily living (ADL) は自立していた。近くに長男が住んでおり、生活をサポートしてもらっていた。

現病歴：2014年5月頃から徐々に歩行が不安定になった。また、その頃から食思不振、脱力を認めるようになった。同年6月、道路で転倒し左前頭部を打撲した。翌日にも浴室で転倒し、腰部および殿部の痛みのため立ち上がれなくなった。家人が救急要請し、当救命救急センターに搬送された。

A case of hypercalcemia caused by overdose of active vitamin D

* 島根大学医学部附属病院内分泌代謝内科 ** 同救命救急センター *** 同内分泌代謝内科教授

*4 同救命救急センターセンター長

Ayumu Takeno, Ippei Kanazawa, Toshitsugu Sugimoto and Masayoshi Nishina

KEY WORDS | 高Ca血症、活性型ビタミンD

表1 救急外来受診時の検査所見

血液一般		生化学	
WBC	6,290/ μ l	TP	7.1g/dl
RBC	318×10^4 / μ l	Alb	3.9g/dl
Hb	10.0g/dl	T-Bil	0.4mg/dl
PLT	17.5×10^4 / μ l	AST	34IU/l
血液凝固		ALT	13IU/l
PT (sec)	11.9sec	LDH	434IU/l
PT (%)	91.4%	ALP	184IU/l
APTT	28.9sec	CK	98IU/l
Fibrinogen	369mg/dl	BUN	34.8mg/dl
FDP	4.7 μ g/ml	Cr	1.83mg/dl
尿生化学		Na	143mEq/l
尿中 Ca/Cr 比	0.31	K	4.4mEq/l
動脈血ガス分析		Cl	117mEq/l
pH	7.320	血糖	108mg/dl
PaCO ₂	36.0mmHg	(plasma glucose)	108mg/dl
PaO ₂	93.6mmHg	補正 Ca	13.0mg/dl
HCO ₃ ⁻	18.0mmol/l	P	3.7mg/dl
BE	-6.9mEq/l	intact PTH	6pg/ml
Lactate	4.0mg/dl	1.25Vit D	27.4pg/ml

来院時身体所見：GCS 合計点15 (E4V5M6) と意識レベルは清明であった。血圧154/126 mmHg, 脈拍数78/min, SpO₂ 98 % (room air) で頻呼吸なく、循環動態は保たれていた。舌は乾燥し、脱水の所見であった。四肢の感覚異常や麻痺は認めなかった。腰部および臀部に圧痛を認めた。

検査所見：X線検査では新規の椎体骨折、骨盤骨折、大腿骨近位部骨折は認めなかった。歩行機能の低下があり頭部CTを施行したが、頭蓋内出血、慢性硬膜下血腫、水頭症は認めなかった。血液検査(表1)では補正Ca 13.0mg/dlと著明な高Ca血症を、またBUN 34.8mg/dl, Cr 1.83mg/dlと腎機能低下を認めた。尿中Ca/Cr比0.31と尿中Ca排泄の亢進を認めた。副甲状腺ホルモン値である intact PTHは6pg/mlと抑制され、1.25Vit Dは27.4pg/mlと正常範囲であった。心電図は洞調律で右脚ブロックがあり、QT短縮は認めなかった。

経過(図1)：活性型ビタミンD製剤(アルファカルシドール、エルデカルシトール)、Ca製剤(乳酸Ca)による薬剤性高Ca血症と脱水による腎機能低下と考えられた。意識レベルは保たれ、食思不振を認めていたが水分摂取が可能であったため、外来で治療を行うこととした。活性型ビタミンD製剤およびCa製剤を中止した。また、生理食塩液輸液500ml/dayを2日間行い、自宅でも水分摂取を励行した。当救命救急センター搬送から2日後の外来検査では補正Ca 10.6mg/dlと低下し、BUN 25mg/dl, Cr 1.44mg/dlと腎機能も改善を認めた。以後、かかりつけ医でのフォローアップを依頼した。当救命救急センターの受診から6カ月後におけるかかりつけ医での検査では、アルファカルシドール0.5 μ g/day内服下で補正Ca 8.7mg/dlとCaは正常化しており、BUN 21mg/dl, Cr 1.1mg/dlと腎機能も改善した。食思不振、歩行障害は徐々に改善し、転倒もなくなった。

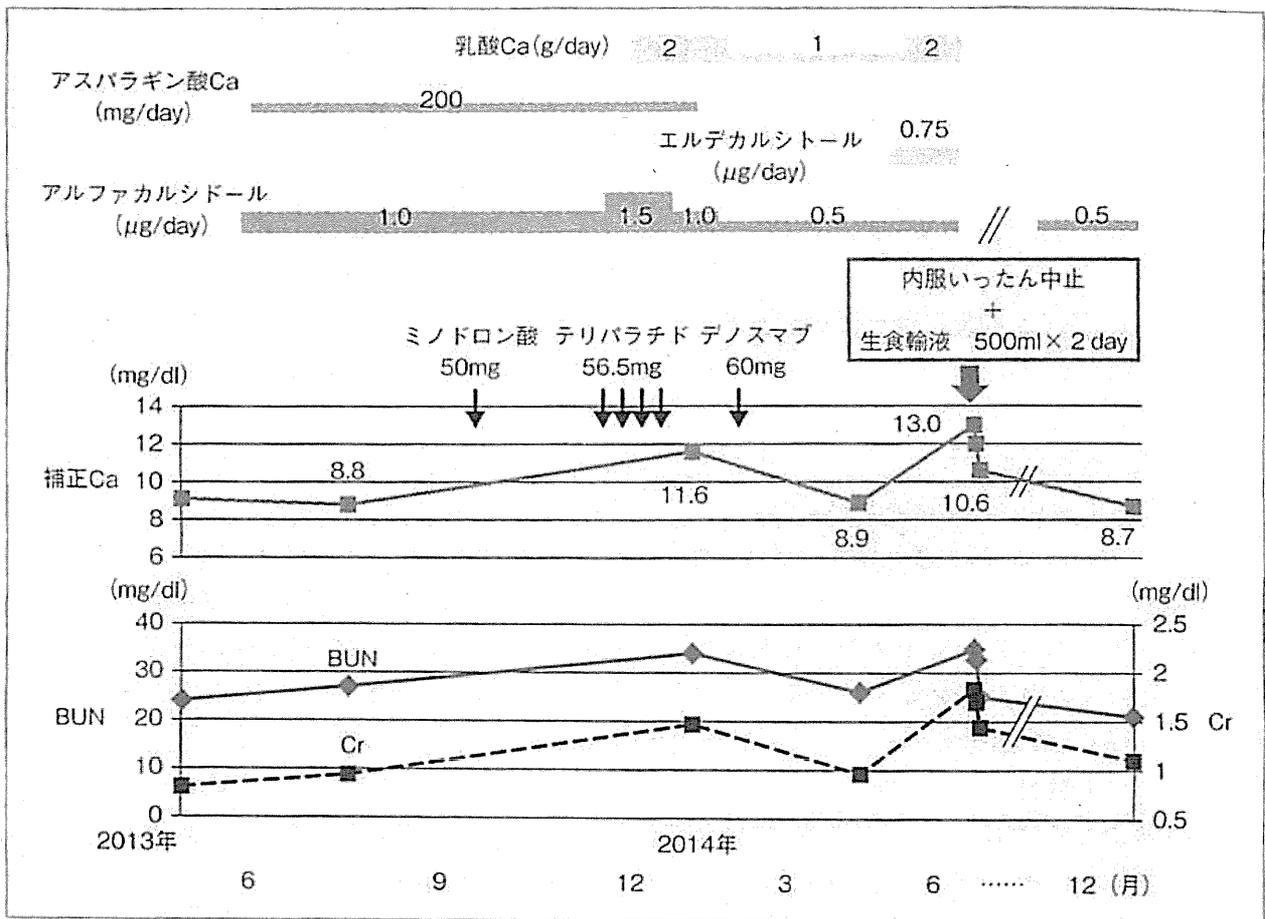


図1 補正Ca, 腎機能の推移

考 察

1. 本症例における高Ca血症の原因

活性型ビタミンD製剤は骨粗鬆症やCKD-MBDの治療に用いられる薬剤であり、椎体骨折の抑制効果¹⁾や転倒防止効果²⁾が知られている。活性型ビタミンDは消化管からCa、Pの吸収促進、腎尿細管からCa、Pの再吸収促進、副甲状腺ホルモンの合成・分泌抑制といった作用を介してCa、Pの代謝、骨代謝を調節する³⁾。以上の機序に示されるように、活性型ビタミンDは血中Caを上昇させるように作用するため、高Ca血症を生じることがある⁴⁾。本症例は骨粗鬆症治療のため活性型ビタミンD製剤が使用されていた。通常、アルファカルシドールを骨粗鬆症治療で用いる場合には0.5~1.0µg/day服用し、CKD-MBDの治療など腎

機能低下がある場合には0.25~0.5µg/dayに減量して使用する。本症例では、アルファカルシドール0.5µg/dayに加えて新規活性型ビタミンD製剤であるエルデカルシトール0.75µg/dayの2種類が同時に投与されており、さらにCa製剤が併用されていた。図1に示されるように、活性型ビタミンD製剤やCa製剤の増量に伴い血中Caの上昇を認めた。本症例においては、活性型ビタミンDにより消化管からのCa吸収が充進することに加え、Ca製剤内服によりさらにCaが腸管から吸収され、高Ca血症をきたしたと考えられた。

活性型ビタミンD製剤の過量投与による高Ca血症では、高Ca血症によるフィードバック機構により副甲状腺ホルモンの分泌が抑制されるため、本症例のようにintact PTHが低値となる。副甲状腺ホルモンはビタミンDの活性化を促進するホルモンであり、活性型ビタミン

ンD 過量投与において、副甲状腺ホルモンが抑制されることにより内因性のビタミンD 活性化も低下するため、1.25Vit D は本例のように正常範囲であることが多い。また、エルデカルシトールが1.25Vit D として測定されないため、これを加味した活性化型ビタミンD レベルはさらに高値であったと考えられた。

2. 高Ca血症に伴う腎機能低下

血中Caが上昇すると腎における抗利尿ホルモンの感受性が低下し、水利尿が促進して脱水、腎機能低下をきたす⁵⁾。そして腎機能低下により尿中へのCa排泄が減少することでさらに高Ca血症を増悪させる、という悪循環に陥る。

海外では天然型ビタミンD製剤が広く使用されており、ビタミンD過剰投与による報告の多くは天然型ビタミンDによるものである。この天然型ビタミンD製剤により高Ca血症をきたした文献では、15例中12例に腎機能障害を認めたとするものや⁶⁾、10症例のCr値1.63~4.24mg/dlと高値であったと報告され⁷⁾、高Ca血症による腎機能低下を示している。本症例においても図1に示すように、今回のエピソードおよび2014年1月に活性化型ビタミンD製剤、Ca製剤を増量した際にCa、BUN、Crが上昇しており、高Ca血症と腎機能の関連が示唆された。そのため、高Ca血症の治療においては脱水の解除が重要である。他方、脱水、腎機能低下を誘因として高Ca血症が誘発される可能性も考えられるため、とくに活性化型ビタミンDを服用している高齢者においては夏季など脱水にならないように水分を摂ることが重要である。また、経過中に腎機能低下を認めた場合には高Ca血症をきたしている可能性も考えられ、血中Ca測定を考慮すべきである。

活性化型ビタミンD製剤は尿中Ca排泄も増加させるため⁸⁾、尿路結石などにも注意する必要がある。外来診療においては、随時尿で尿中Ca/尿中Cr比を測定し、0.3未満になるよう

に用量を調節することが勧められる⁸⁾。なお、本症例では2つの異なる医院から活性化型ビタミンDが重複して処方されており、さらにCa製剤の投与もあったことが増悪要因となり、著明な高Ca血症をきたしたと考えられた。したがって、薬剤の副作用による有害事象を防ぐためにも、他院からの処方内容を確認する重要性が改めて認識された。

3. 高Ca血症に伴う症状

高Ca血症に伴う症状は補正Ca値がおよそ12mg/dl以上から出現する。倦怠感、脱力のほかに、消化器症状（食思不振、嘔吐、便秘）、腎症状（脱水、腎機能低下、尿路結石）、精神症状（思考力低下、意識障害）などがあり、本症例のように食思不振や倦怠感、脱力といった症状で受診することがある。Lindnerらは、救命救急センターにおいて症候性の高Ca血症を認めた患者32名の症状について、脱力、および食思不振・嘔気がそれぞれ44%ともっとも多く認めたと報告している⁹⁾。また、同論文においてLindnerらは、高Ca血症116例のうち転倒で来院した症例が4例あったと報告しており⁹⁾、高Ca血症による脱力で転倒したと推察される症例も含まれているのではないかと考えられる。このように、救命救急センターや外来診療において消化器症状や倦怠感、脱力といった全身症状をみた場合には、高Ca血症も鑑別にあげ検査する必要がある。高齢者の転倒は救命救急センターにおいて比較的高頻度であるが、転倒においても脱力といった愁訴がある場合には高Ca血症の可能性を考慮するのがよいと思われる。

おわりに

活性化型ビタミンD製剤とCa製剤により高Ca血症および脱水、腎機能低下をきたすことがあり、定期的に血中Caや腎機能をフォローアップする必要がある。食思不振、嘔吐などの

消化器症状や、倦怠感、脱力などの全身症状を認めた場合には、高Ca血症も念頭において診療する必要がある。

文 献

- 1) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al : Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis : VIII : Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 23 : 560-569. 2002.
- 2) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of Vitamin D on falls : A meta-analysis. *JAMA* 291 : 1999-2006. 2004.
- 3) 福本誠二 : 活性型ビタミンD治療の進歩と課題. *Clinical Calcium* 24 : 53-58. 2014.
- 4) O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al : Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 26 : 531-542. 2008.
- 5) AlZahrani A, Sinnert R, Gernsheimer J : Acute kidney injury, sodium disorders, and hypercalcemia in the aging kidney : Diagnostic and therapeutic management strategies in emergency medicine. *Clin Geriatr Med* 29 : 275-319. 2013.
- 6) Pandita KK, Razdan S, Kudiyar RP, et al : "Excess good can be Dangerous" : A case series of iatrogenic symptomatic hypercalcemia due to hypervitaminosis D. *Clin Cases Miner Bone Metab* 9 : 118-120. 2012.
- 7) Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, et al : Vitamin D toxicity in adults : A case series from an area with endemic hypovitaminosis D. *Oman Med J* 26 : 201-204. 2011.
- 8) 遠藤逸朗 : 活性型ビタミンD3. *治療* 94 : 2066-2069. 2012.
- 9) Lindner G, Felber R, Schwarz C, et al : Hypercalcemia in the ED : Prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med* 31 : 657-660. 2013.

[原稿受理日 : 2015年6月22日・受領No. 4413]

救急 医学	2014年	特集 ▶	好評発売中! 定価(本体価格2,800円+税)
	9 月号		

