

高カルシウム血症

A 問 題

〔一般問題〕

問題 1 次の選択肢のうち正しいものを2つ選べ

- (1) 高カルシウム血症は進行がんの患者において比較的頻度の高い病態であり、およそ3%の患者が罹患する
- (2) 高カルシウム血症になりやすいがん種としては乳がん、多発性骨髄腫、肺がん、腎がん、頭頸部がんが挙げられる
- (3) 高カルシウム血症を発症した患者の平均予後は、適切に治療された場合は約90日である
- (4) 一般的に、がん患者の高カルシウム血症の原因として最も頻度が高いのは悪性腫瘍に随伴するものと原発性副甲状腺機能亢進症であり、両方で約90%を占める
- (5) 体内のカルシウムのうち約70%は骨に存在し、血液中に存在するのは30%である

問題 2 次のうち正しい組み合わせはどれか

- (1) 悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症は、骨転移のない症例で起こることはない
 - (2) 悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の患者では、すべての患者でPTHrP（副甲状腺ホルモン関連ペプチド）が上昇している
 - (3) 血液中に存在するカルシウムの約50%はグロブリン、アルブミンなどに結合し、freeカルシウムは約50%である
 - (4) 正常の血清カルシウム値は8～10 mg/dlである
 - (5) 補正カルシウム値の求め方は測定カルシウム値 + (測定アルブミン値 - 3.0) である
- a (1), (2) b (2), (3) c (3), (4) d (4), (5) e (1), (5)

問題 3 次の選択肢のうち誤っているものを1つ選べ

- (1) 高カルシウム血症の症状として多尿や脱水がある
- (2) 血清カルシウム値が14 mg/dlを超えると生命の危険性がある
- (3) 嘔気や意識障害がみられる患者を診察した際には、ただちに血清生化学検査を行うことが原則である
- (4) 高カルシウム血症が、不整脈の発症をきっかけに発見されることもめずらしくない
- (5) 高カルシウム血症の診断および予後の推定には、PTHrPの測定が重要な役割を果たす

問題 4 悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の治療について誤っているものを1つ選べ

- (1) 生理食塩水による大量補液とフロセミドの投与は有効であるが、心不全と低カリウム血症に注意が必要である

- (2) カルシトニンは高カルシウム血症の治療に有効であるが、その効果はおよそ2日間であり、反復投与により効果は得られなくなっていく
- (3) ビスフォスフォネートの投与は高カルシウム血症の治療に有効であり、最大効果は約3日後にみられる
- (4) グルココルチコイドの投与は、固形がんに伴う高カルシウム血症の治療に有効である
- (5) ゴレドロン酸はパミドロン酸二ナトリウムに比べ有効率が高く、かつ効果持続期間が長い

〔症例問題〕

〔症例1〕

68歳、男性。右腎細胞がん stage IVと1年前に診断され、診断時から多発骨転移が認められていた。右腎全摘術が施行され、その後、IFN（インターフェロン）、IL-2（インターロイキン-2）療法が行われるも改善を認めなかった。3カ月前から腰部、右肩、胸部の疼痛を認め、NSAIDs（非ステロイド性消炎鎮痛薬）と徐放性モルヒネ製剤40mg/日が投与されていた。1カ月前の腹部CTでは原発巣のコントロールは良好で、大動脈と腎動脈周囲のリンパ節の腫大が認められるのみであり、MRI上脳転移は認められなかった。2週間前から徐々に食欲不振、せん妄が現れ、傾眠傾向が出現している。内服薬は、ここ2カ月ほど変更はみられず、酸化マグネシウム3g/日、NSAIDsと徐放性モルヒネ製剤40mg/日であった。PS（performance status）は4、疼痛コントロールはおおむね良好である。

問題1 この患者にまず行うべき治療および検査はどれか、誤っているものを2つ選べ

- (1) 頭部CTの評価
- (2) モルヒネ製剤の減量
- (3) 感染症の検索
- (4) 血液生化学検査
- (5) 中心静脈栄養

〔症例2〕

88歳、男性。肺小細胞がん stage IVの患者。多発骨転移がみられている。2週間前からの傾眠、食欲不振、ADLの低下を主訴に救急外来を受診。受診時の意識状態はJCS（Japan Coma Scale）I-2、簡単な会話は可能であるが、複雑な会話は行えない。見当識はかろうじて保たれている。血液検査上、補正カルシウム値は13.8mg/dlであった。クレアチニン1.5mg/dl、BUN41.58mg/dl。その他、ALPが軽度上昇している以外、異常を認めなかった。

問題 2 この患者の初期治療として誤っている組み合わせを選べ

- (1) 生理食塩水 3l/日の投与
 - (2) フロセミドの投与
 - (3) パミドロン酸二ナトリウム 90 mg + 生食 500 ml を 15 分で投与
 - (4) プレドニゾロン 60 mg/day の投与
 - (5) カルシトニン 160 単位筋注, 12 時間ごとの投与
- a (1), (2) b (2), (3) c (3), (4) d (4), (5) e (1), (5)

B 解答・解説

〔一般問題〕

問題1 解答 (2), (4)

- (1) 高カルシウム血症は、進行がん患者において最も頻度の高い生命の危険性がある合併症の1つであり、その頻度は10～20%といわれている^{1, 2)}。
- (2) 正解^{3, 4)}。
- (3) 126名の進行がん患者を対象とした後ろ向き研究では、高カルシウム血症を発症した患者の予後は適切に治療された場合で平均約30日とされている⁵⁾。このデータは古いものであるが、2003年のシステマティックレビューにおいても、ビスフォスフォネートの使用によって予後の延長は認めないされており⁶⁾、信頼できるデータと考えられる。
- (4) 正解⁷⁾。がん患者にもかなりの頻度で原発性副甲状腺機能亢進症の患者が存在することを覚えておかなければならない。
- (5) 体内のカルシウムのうち約98%は骨に存在し、血液中に存在するのは2%にすぎない^{7, 8)}。

問題2 解答 c

- (1) 骨転移を伴う例でも伴わない例でも高カルシウム血症を合併することがある^{9, 10)}。
- (2) 悪性腫瘍に随伴する高カルシウム血症の原因としては、PTHrPの他にプロスタグランディンやカルシトール、その他のサイトカインの関与が知られている^{9, 10)}。その多くにおいては、血清中のPTHrPが上昇しているが、すべてではない。
- (3) 正解⁷⁾。
- (4) 正解⁸⁾。
- (5) 補正カルシウム値の求め方は、測定カルシウム値+ (測定アルブミン値-4.0) である⁸⁾。

問題3 解答 (4)

- (1) 高カルシウム血症の症状は多彩で、一般的には集中力の低下、せん妄、筋力低下、全身倦怠感、嘔気、腹痛、食欲不振、便秘がみられる。また、消化性潰瘍や膵炎が惹起されることがある。腎性尿崩症による多尿と脱水がみられることもある¹⁷⁾。
- (2) 血清カルシウム値が12 mg/dl以下であれば無症状のこともあるが、14 mg/dlを超えると生命の危険性がある⁷⁾。
- (3) 高カルシウム血症は頻度が高く、しかも症状緩和の方法があるので、高カルシウム血症を疑わせる症候がみられた時には血液性科学的検査を行い、カルシウム値を確認する必要がある。
- (4) 高カルシウム血症の心血管系症状としては高血圧、ECG上のQT短縮が知られているが、

QT 短縮が不整脈を惹起することはまれである（延長では致死的不整脈が起こりうるが）。

- (5) PTHrP を測定しても、結果の如何にかかわらず治療に差異がないため、ルーチンで測定する意味はない。しかしながら、PTHrP の値を測定することで治療効果と予後の推定がある程度可能であるとされており、その目的においては意味があるといえよう。PTHrP の値が 12 pmol/l を超えていた場合、ビスフォスフォネートによる治療効果が得られにくく、効果継続時間が短いことが知られており、また予後も短いことが知られている^{11~14)}。

問題4 解答 (4)

- (1) 生理食塩水の大量補液は、近位尿細管におけるナトリウムの再吸収に伴って起きるカルシウムの受動的再吸収を阻害することによって効果を現す。しかしながら、著明な高カルシウム血症は大量補液のみによっては改善されにくく、心機能低下者においては心不全に留意が必要である¹⁵⁾。ループ利尿薬の投与も同様に尿細管におけるカルシウム再吸収を阻害することによって作用するが、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、脱水に留意が必要である。このように利尿薬の投与は効果的であるが、慎重な全身状態と電解質のモニタリングなしに安易に投与を行うことは避けるべきである¹⁶⁾。
- (2) カルシトニン¹⁷⁾は、破骨細胞の成熟を抑制することにより骨吸収を阻害することと、尿細管におけるカルシウム排泄を増加させることで作用を発揮する。カルシトニンは、投与後4~6時間で作用を発揮するが、その効果は48時間に限られ、ダウンレギュレーションにより反復投与の効果は徐々に失われる。よって、反跳性の高カルシウム血症に注意が必要である。投与の副作用として反跳性の高カルシウム血症に注意が必要である^{17~19)}。
- (3) ビスフォスフォネートは骨のハイドロキシアパタイト表面から吸収され、破骨細胞の破壊と作用の阻害によって、骨吸収を抑制することで作用を発揮する。作用はカルシトニンに比して強力であり、最大効果は2~4日後にみられる^{20,21)}。
- (4) グルココルチコイドの投与は肺やリンパ節における腫瘍からのカルシトールの産生を阻害することで消化管からのカルシウム吸収を抑制することで作用を発揮する。一般的に固形がんではその効果は低く、リンパ腫や肉芽腫性疾患において効果的であるといわれている。使用する際はプレドニゾン 20~40 mg を使用し、その効果は2~5日で発揮される¹⁶⁾。
- (5) ゼレドロン酸 4 mg の投与はパミドロン酸二ナトリウム 90 mg の投与に比較して、高カルシウム血症の改善率が 87% : 70% と高く、かつ効果持続期間が有意に長いことが示されている (32日 : 18日)。ゼレドロン酸はパミドロン酸二ナトリウムに比して腎障害を引き起こしやすいことが知られているが、重症なものは少ないとされている⁹⁾。

〔症例問題〕

〔症例 1〕

問題 1 解答 (2), (5)

- (1) **頭部 CT の評価**：本症例の場合，1 ヶ月前に MRI で異常なしとされており，脳転移が意識障害の原因になっている可能性は低い．また，症状の発症は緩徐であり，脳出血や脳梗塞の可能性も低い．しかしながら，高齢者の緩徐発症の意識障害の診断に際しては，慢性硬膜下血腫のルールアウトは必須であり，もし存在した場合，治療方針が一変するため，優先順位は低い評価しておく必要がある．
- (2) **モルヒネ製剤の減量**：オピオイド製剤がせん妄や意識障害の原因となることは比較的頻度が高く，しかも治療可能であるため，がん患者の意識障害の原因として常に念頭に置かなければならない (Module 17「せん妄」を参照)．本症例では意識障害の発症前後で薬剤の変更はみられておらず，薬剤による意識障害を疑うとすれば腎障害に伴う M6G の蓄積が考えられる．いずれにせよ，初期段階でモルヒネの減量を行うのは正しいとはいえない．
- (3) **感染症の検索**：意識障害，せん妄の鑑別診断として感染症の検索が必要である．身体診察を十分に行ったうえで，採血，必要に応じて胸部レントゲン写真，尿検査はしておきたい．
- (4) **生化学検査**：本症例の意識障害の原因として，高カルシウム血症や腎障害を除外するために血清生化学検査を行うべきである．
- (5) **中心静脈栄養**：2 週間前から食欲不振が出現しており，意識障害を修飾する要因として脱水の存在は否定できない．しかしながら，予後や病態を考えると高カロリー輸液が本症例ですぐに必要とは考えられず，まずは末梢に輸液ルートを確認して，輸液を行うことが順当であろう．

〔症例 2〕

問題 2 解答 c

選択肢の薬剤および輸液はすべてがん患者の高カルシウム血症の治療方法として正しいが，その投与方法や選択方法を正しく身につける必要がある．問題を整理すると，固形がんをもった高齢者に発症した高カルシウム血症で中等症から重症，生命の危険性も否定できない状態と判断できる．

- (1) **生理食塩水の大量補液**：高カルシウム血症治療の基本であり，まず行うべきである．高齢者であるので過剰輸液と心不全に留意する．
- (2) **フロセミドの投与**：フロセミドの投与は高カルシウム血症の治療として有効である．前述したとおり低カルシウム血症や脱水，それに伴う不整脈を惹起する可能性があり，かつ本

症例は脱水所見もみられることから、十分にモニタリングを行い、慎重に投与を行う必要がある。

- (3) パミドロン酸二ナトリウム 90 mg + 生食 500 ml を 15 分で投与：本症例でパミドロン酸二ナトリウムの投与をまず行うことは正しいと考えられるが、パミドロン酸二ナトリウム 15 分で投与してはならない。4 時間かけて点滴するべきである。
- (4) プレドニゾン 60 mg/day の投与：コルチコステロイドは、リンパ腫に随伴した高カルシウム血症の治療には有効であるが、固形がんに伴うものではその効果は明らかでない。
- (5) カルシトニン筋注：カルシトニンは前述したとおり、比較的短時間にカルシウムを下げる効果がみられ、本症例では有効であろう。加えて、初期にカルシトニンを併用することでパミドロン酸二ナトリウムが効果を発現するまでの間、症状を緩和できる可能性があるため、パミドロン酸二ナトリウムとの併用は合理的と考えられる。

引用文献

- 1) Warrell RP Jr: Metabolic emergencies. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed, p.2486-2493, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
- 2) Rosol TJ, Capen CC: Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest* **67**: 680-720, 1992
- 3) Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, et al: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *NEJM* **303**: 1377-1383, 1980
- 4) Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, et al: The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *NEJM* **310**: 1718-1727, 1984
- 5) Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al: Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* **112**: 499-504, 1990
- 6) Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, et al: Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* **18**: 418-431, 2004
- 7) Carroll MF, Schade DS: A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* **67**: 1959-1966, 2003
- 8) ジャックワラック：コンパクト検査値診断マニュアル。p.36-38, 医歯薬出版, 2001
- 9) Major P, Lortholary A, Hon J, et al: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *JCO* **19**: 558-567, 2001
- 10) uptodate, Ver12.1 hypercalcemia in malignancy
- 11) Gurney H, Grill V, Martin TJ: Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* **341**: 1611-1613, 1993
- 12) Wimalawansa SJ: Significance of plasma PTHrP in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* **73**: 2223-2230, 1994
- 13) Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR: Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcaemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer* **72**: 206-209, 1995

- 14) Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, et al : Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* **78** : 1268, 1994
- 15) Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA : Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *QJ Med* **50** : 473-481, 1981
- 16) uptodate, Ver12 .1 Treatment of hypercalcemia
- 17) Deftos LJ, First BP : Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* **95** : 192-197, 1981
- 18) Bilezikian JP : Clinical review 51 : Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* **77** : 1445-1449, 1993
- 19) Wisneski LA : Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* **46** (Suppl) : S26-30, 1990
- 20) Berenson JR : Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* **29** : 12-18, 2002
- 21) Body JJ, Bartl R, Burckhardt P : Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **16** : 3890-3899, 1998

参考文献

- 1) Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al : Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* **30** : 327 : 469-475, 2003