

活性型ビタミン D₃ 外用剤により 高カルシウム血症をきたした 8 歳女児例

七條 光市¹⁾ 近藤梨恵子¹⁾ 谷口多嘉子¹⁾ 松下 正民¹⁾ 高橋 昭良¹⁾
生越 剛司¹⁾ 渡邊 力¹⁾ 中津 忠則¹⁾ 松立 吉弘²⁾

1) 徳島赤十字病院 小児科

2) 徳島赤十字病院 皮膚科

要 旨

症例は 8 歳女児。掻痒性皮疹に対し、活性型ビタミン D₃ 外用剤にて加療を受けていた。使用から半年後に食欲低下、倦怠感、情緒不安定を認めるようになったが、家人は本人の心理的な問題と考え、特に医療機関を受診することなく経過をみていた。使用から 10 カ月後に施行した血液検査で 16.4mg/dl の高カルシウム（以下 Ca）血症を認めた。活性型ビタミン D₃ 外用剤の使用中止と輸液により、血清 Ca 値は正常化し臨床症状も改善した。活性型ビタミン D₃ 外用剤の使用に際しては、バリア機能が低下した症例では経皮吸収により高 Ca 血症をおこす可能性があるため、臨床症状に留意するとともに、血清 Ca 値や腎機能のモニタリングを行う必要がある。注意すべき副作用を家人に説明し、早期発見に努める必要がある。不定愁訴を訴える児に対応する際は、問診にて外用剤をも含めた投薬内容の確認を怠らないこと、血液検査で高 Ca 血症の有無を確認することが重要である。

キーワード：高カルシウム血症、活性型ビタミン D₃ 外用剤、腎機能障害、アトピー性皮膚炎

はじめに

活性型ビタミン D₃ 外用剤は、乾癬に対する治療薬として広く使用されている¹⁾。一方で、ビタミン D₃ には血清 Ca 濃度を調節する作用があり、時に副作用として高 Ca 血症が認められる場合がある。重度の高 Ca 血症になると、高血圧、不整脈、筋脱力、意識障害、二次的な腎機能障害などを引き起こしてくるため、注意が必要である²⁾。これまでに皮膚バリア機能が未成熟な乳児や腎機能の低下している高齢者において報告がある^{3)~8)}。我々は、8 歳女児が活性型ビタミン D₃ 外用剤使用にて著明な高 Ca 血症をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：8 歳，女児。

主 訴：食欲不振，倦怠感，情緒不安定。

既往歴：基礎疾患なし。幼稚園の時に溶連菌感染症に罹患。乳児期から慢性湿疹あり。食物アレルギーの既

往あり（卵，牛乳）。

家族歴：母，叔父，祖父が甲状腺機能亢進症。母方の従兄弟がネフローゼ症候群。

生活歴：性格は几帳面。3 人兄弟の長女。週 1 回の硬筆の習いごと。

現病歴：掻痒性皮疹を主訴に X-1 年 9 月に近医皮膚科を受診。アトピー性皮膚炎，尋常性乾癬の疑いの診断を受けた。家人がステロイド外用剤の使用を希望されず，紫外線療法や白色ワセリン外用剤，活性型ビタミン D₃ 外用剤（マキサカルシトール）3g/日による治療を開始された。使用開始から約半年後の，X 年 4 月ころより食欲不振，倦怠感，情緒不安定がみられるようになった。しかし家人は，新学期が始まったことや兄弟関係などに対する本人の心理的な問題と考えたため，医療機関に児の症状を伝えることなく経過した。X 年 7 月にアレルギー検査目的に当院受診し，血液検査で 16.4mg/dl と高 Ca 血症を認め，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：意識清明。体重 22kg（-1.1 SD），身長 124.6cm（-0.85 SD），肥満度 -22%，BMI 14.2，るいそうあり。体温 36.6 度，血圧は 132/72mmHg で

収縮期血圧の上昇あり，脈拍：78回/分，四肢末梢冷感あり，咽頭発赤なし，甲状腺の腫脹なし，呼吸音異常なし，心音異常なし，腹部平坦かつ軟，項部硬直なし，全身の皮膚は乾燥し粗造，排便は問題なし。

入院時検査結果

血液検査で高Ca血症に加え，腎機能障害を認めた(表1)。心電図にてQTc時間は368msecであった(図1)。腎エコー検査にて両側にSFU分類Grade2度の水腎症あり，大きさ異常なし，明らかな腎実質の萎縮なし，尿管の拡張なし，膀胱に異常所見なし，カルシウム結石認めず。全身CT検査にて腫瘍性病変を疑う所見なし，腎の石灰化を認めなかった(図2)。

入院後経過(図3)

活性型ビタミンD₃外用剤の使用を中止し，外用剤として白色ワセリンのみの使用とした。生理食塩水80ml/hで輸液を開始したところ，血清Ca値は翌日に13.3mg/dlと速やかな改善を示した。入院5日目より全身の掻痒感に対し抗ヒスタミン薬の内服を開始した。入院7日目には血清Ca値10.8mg/dlとなり全身状態も安定し，入院8日目に退院となった。

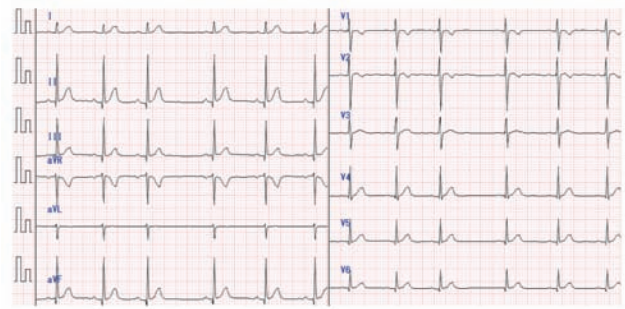


図1 入院時心電図所見



図2 入院時CT検査所見 腎の石灰化を認めなかった

表1 入院時検査所見 高Ca血症に加え，腎機能障害を認めた

白血球数	7,840 / μ l	Na	137 mEq/l	NTx 濃度〔腫瘍〕	362 nmolBC
好中球	57.1 %	K	4.1 mEq/l	NTxCr 補正	181.8 mmol/l
リンパ球	34.2 %	Cl	98 mEq/l	シスタチンC	2.06 mg/l
単球	4.3 %	Ca	16.4 mg/dl (8.7-10.6)		(0.40-0.91)
好酸球	3.8 %	P	4.7 mg/dl (2.5-4.5)	血 β 2マイクログ	3.9 μ g/dl
好塩基球	0.6 %	Mg	2.5 mg/dl (1.8-2.3)		
Hb	13.8 g/dl	尿酸	8.0 mg/dl (<7.0)	【検尿】	
Ht	38.6 %	CRP	0.07 mg/dl	比重	1.007
Plt	41.7万 / μ l	血糖	76 mg/dl	pH	7.0
AST	22 U/L	IgE	6090 IU/ml	尿蛋白	(-)
ALT	9 U/L	アレルギー検査：カンジダ，ダニ，エビ，		尿潜血	(-)
LDH	170 U/L	鶏肉，シラカンバなどで高値		尿ケトン体	(-)
ALP	474 U/L	TSH	0.9 μ IU/m (0.35-4.94)	尿糖	(-)
T-Bil	0.6 mg/dl	フリー T4	1.6 ng/dl (0.70-1.48)	尿Ca	17.3 mg/dl
T-cho	262 mg/dl	赤沈	64 mm/h (3-15)	尿Cre	29.3 mg/dl
TG	131 mg/dl	抗核抗体	<40	尿尿酸	26.1 mg/dl
TP	8.1 g/dl	PTH-intact	6 pg/ml (10.0-65.0)	尿 β 2マイクログ	751 μ g/l
Alb	4.8 g/dl	1.25(OH)2V.D	27.2 pg/ml (20-60)		(<250)
BUN	27 mg/dl	25-OH ビタミンD	40.0 ng/ml (7-41)	尿NAG 活性	3.8 U/L
Cr	1.34 mg/dl	オステオカルシン	31.2 ng/ml		(<7.0)
			(3.1-12.7 ng/ml)		

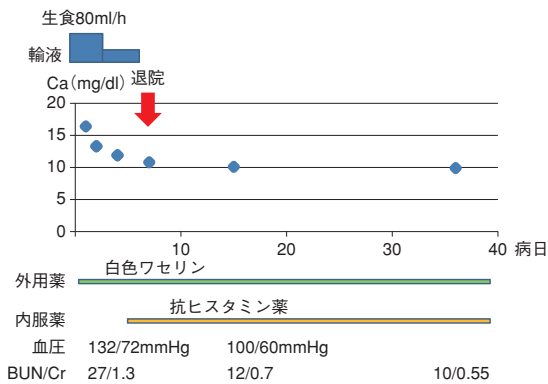


図3 入院後経過 血中Ca値は速やかに改善した

退院後経過

退院から1週間後の時点で食欲は改善しており、体重も入院時から2kg増加を認めた。倦怠感は消失し、情緒は安定、血圧も正常化した。腎エコー検査ではSFU分類Grade2度で増悪なし。心電図は正常化した。活性型ビタミンD₃外用剤中止後も乾癬を疑う皮疹は認めていない。

考 察

高Ca血症をきたす原因疾患を表2に示す⁹⁾。本症例では血液検査にてPTHが低値であったこと、画像検査にて悪性腫瘍を示唆する所見を認めなかったこと、活性型ビタミンD₃外用剤の中止により速やかに高Ca血症の改善を認めたことなどから、活性型ビタミンD₃外用剤使用が原因であったと考えた。

表2 高Ca血症の原因

1) PTH作用の過剰 原発性副甲状腺機能亢進症 二次性副甲状腺機能亢進症 異所性PTH産生腫瘍 多発性内分泌腺腫症 家族性良性低Ca尿性高Ca血症	3) 骨吸収の亢進 悪性腫瘍に伴う高Ca血症 不動性骨萎縮 ビタミンA過剰症
2) ビタミンD作用の過剰 ビタミンD中毒 慢性肉芽腫 (サルコイドーシス, 結核) Williams症候群 過剰摂取, 過剰投与	4) その他 ミルク・アルカリ症候群 サイアザイド利尿薬 副腎機能低下症

高Ca血症の症候は表3に示すように多岐に及ぶ⁹⁾。一般に血清Ca濃度が11mg/dlまでは無症状であるが、12~13mg/dl程度になると消化器症状などが出現し

始め、13~15mg/dl程度で精神・神経症状が、さらに上昇すると昏睡などの意識障害が出現する¹⁰⁾。しかし、これらの症候は血清Ca値の変化の速さや原疾患によっても異なっており、慢性にゆっくりと上昇する場合には15mg/dl以上でも意識レベルは正常であることもある一方、急激な上昇では12mg/dlでも傾眠傾向などの症状が出ることがある⁹⁾。本症例では入院時16.4mg/dlと高値であったが、数カ月前から食欲低下等の症状がみられていたことから急激な経過ではないと推測した。

表3 高Ca血症の症候

1) 消化器 食欲不振, 口渇, 多飲, 悪心, 嘔吐, 消化性潰瘍
2) 神経・筋 全身倦怠, 脱力, 頭痛, 傾睡, 昏睡, 抑うつ, 人格変化
3) 腎・尿路 尿濃縮力低下, 多尿, 腎石灰化, 腎結石, 腎不全
4) 心・血管 血管の石灰化, 高血圧, 心電図のQT短縮, 不整脈, 徐脈

本症例で使用されたマキサカルシトールは活性型ビタミンD₃の誘導体であり、10g/日までの使用規定のもと2001年に外用剤として発売された。しかし市販後調査において高Ca血症の報告があり2002年7月には使用上の注意が改訂され、重大な副作用として高Ca血症と急性腎不全が追加記載された。使用に際しては血清Ca値及び腎機能検査を定期的(開始2~4週後に1回, その後は適宜)に行うこととされている¹¹⁾。本症例では3g/日の使用を継続していたが、経過中の血液検査は施行されていなかった。さらに家人に対し、本剤の副作用についての説明がなかったため、児が呈した症状が高Ca血症によるものであると認識できなかった。

ビタミンD₃は皮膚から吸収されると、表皮細胞に作用して細胞増殖抑制, 分化誘導などの作用を示し, 角化異常の正常化をもたらすと考えられている。しかし, 一部は血液中に移行し, 腎, 小腸, 骨に作用し血清Ca値を上昇させる。通常は活性型ビタミンD₃外用剤の血中移行量がわずかであることや, 腎尿細管でのCa濃度調節作用により緩衝されることから, 活性型ビタミンD₃外用剤により血中Ca値が上昇することはない¹²⁾。活性型ビタミンD₃外用剤による高Ca血

症発症の危険因子として、①規定範囲を超える外用量、②経皮吸収が亢進した皮膚の状態、③合併症の存在（特に腎機能低下）、④併用薬剤による影響（ビタミンD内服薬、Ca製剤、エトレチナート、シクロスポリン、サイアザイドなど）等が考えられている²⁾。本症例ではアトピー性皮膚炎がコントロール不良であり、活性型ビタミンD₃外用剤の経皮吸収が亢進し、高Ca血症による二次的な腎機能障害が病態増悪に寄与したと推察された（図4）。

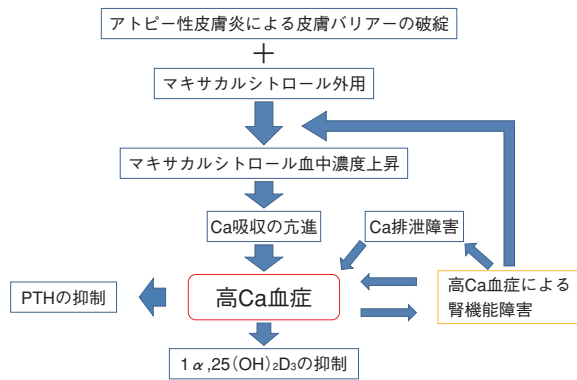


図4 本症例の高Ca血症発症の病態について

活性型ビタミンD₃外用剤による高Ca血症の治療は外用剤の中止が原則であり、ビタミンD₃のクリアランスは早く、軽症例では外用剤の中止と補液で改善することが多い¹³⁾。本症例でも活性型ビタミンD₃外用剤の使用中止と輸液にて速やかに血清Ca値、腎機能、臨床症状の改善を認めた。高Ca血症患者の多くは、腎性尿崩症起因の多尿症、経口摂取量低下、嘔吐の結果として脱水状態にある。水分補給により、希釈を通じた血清Ca濃度の低下と、腎前性高窒素血症の是正が得られる。尿中Ca排泄を増加させるためループ利尿剤の併用も症例によっては必要となるが、投与は脱水が改善してから開始する。それでも補正が困難な場合には、骨吸収抑制作用のあるカルシトニンやビスホスホネート剤を投与したり、透析療法を行うことも必要である¹⁴⁾。

おわりに

活性型ビタミンD₃外用剤を使用し、著明な高Ca血症をきたした8歳女児例を報告した。本剤の使用に際しては、バリア機能が低下した症例では経皮吸収に

より高Ca血症をおこす可能性があるため、高Ca血症の臨床症状（口渴、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下など）に留意するとともに、血清Ca値や腎機能のモニタリングを行う必要がある。注意すべき副作用を家人に説明し、早期に発見できるよう努める必要がある。不定愁訴を訴える児に対応する際には、問診にて外用剤をも含めた投薬内容の確認を怠らないこと、血液検査で高Ca血症の有無を確認することが重要である。

文 献

- 1) 清水 宏：乾癬.「あたらしい皮膚科学」, p240-246, 中山書店, 東京, 2005
- 2) 岩田洋平, 岩田貴子, 小寺雅也, 他：マキサカルシトール軟膏外用療法中に著明な高カルシウム血症を来した尋常性乾癬の2例 発症機序と危険因子について. 日皮会誌 113:271-279, 2003
- 3) 福島 聡, 三宅大我, 影下登志郎, 他：マキサカルシトール軟膏外用で高Ca血症を来した乳児汎発性膿疱性乾癬の1例. 西日皮 65:570-573, 2003
- 4) 高橋英俊, 若松高太郎, 本間 大, 他：活性型ビタミンD₃外用により高カルシウム血症をきたし、意識障害、腎機能障害を併発した尋常性乾癬の2例. 皮膚臨床 46:845-850, 2004
- 5) 島津 裕, 西澤 衡, 豆原 彰, 他：乾癬性関節炎 (Psoriatic Arthritis) に対しマキサカルシトール軟膏 (オキサロール軟膏[®]) 治療中に高Ca血症を来した1症例. 倉敷中病年報 67:189-194, 2005
- 6) 中田珠美, 小出まさよ, 脇野 修：マキサカルシトール外用で尋常性乾癬治療中に認めた高カルシウム血症. 臨皮 58:1129-1132, 2004
- 7) 竹村典子, 山本尚子, 桐山貴至, 他：マキサカルシトール (オキサロール軟膏[®]) 外用により高Ca血症をきたした乳児膿疱性乾癬の1例. 皮膚臨床 47:914-919, 2005
- 8) 林 昌浩, 佐藤一賢：マキサカルシトール外用療法中に高カルシウム血症を来した汎発性膿疱性乾癬の1例. 山形病医誌 42:133-135, 2008
- 9) 田中弘之：高カルシウム血症の治療. 小児内科 38:1027-1030, 2006

- 10) 白石直樹, 富田公夫: 急性期疾患の治療を目的とした輸液 ビタミンD中毒ならびに高Ca血症に伴う急性腎不全の輸液. 総合臨 58増:136-142, 2009
- 11) 医薬品インタビューフォーム - マルホ (オンライン), 入手先<http://www.maruhco.jp/medical/products/oxarol/oxarol_if.pdf#search='マルホマキサカルシトール'>
- 12) 岩室雅也, 中村明彦, 北村卓也, 他: 活性型ビタミンD₃外用剤により高カルシウム血症をきたした慢性腎不全の2例. 治療 87:2899-2903, 2005
- 13) 欠田成人, 波部幸司, 水谷 仁: 透析中の乾癬症例に対する高濃度ビタミンD₃外用療法の経験 経時的に血清カルシウム濃度を測定しえた症例. 皮膚診療 25:549-552, 2003
- 14) Larry AG: 体液の病態生理と輸液療法. 五十嵐隆他編「ネルソン小児科学 第17版」, p197-262, エルゼビア・ジャパン, 東京, 2005

A case of hypercalcemia caused by external treatment with active vitamin D₃ in an 8-year-old girl

Koichi SHICHIJO¹⁾, Rieko KONDO¹⁾, Takako TANIGUCHI¹⁾,
Masatami MATSUSHITA¹⁾, Akiyoshi TAKAHASHI¹⁾, Takeshi OGOSE¹⁾,
Tsutomu WATANABE¹⁾, Tadanori NAKATSU¹⁾, Yoshihiro MATSUDATE²⁾

1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was an 8-year-old girl. Her itching skin eruptions were treated with active vitamin D₃ therapy. Six months later, she had anorexia, malaise, and unstable emotions. Her parents considered her symptoms as a psychological problem; therefore, she did not have a medical check-up. After 10 months of continuous D₃ treatment, the blood test revealed hypercalcemia (16.4 mg/dL). The serum calcium level was normalized and the symptoms improved by infusion therapy and discontinuation of D₃ treatment. Hypofunction of the skin barrier may have caused hypercalcemia by accelerating percutaneous absorption of the drug. Therefore, physicians need to pay attention to symptoms, check serum calcium level, and monitor renal function while prescribing D₃ treatment. They should explain possible side effects of treatment to the parents and diagnose the disease at its early stage. When they examine pediatric patients with equivocal symptoms, it is important to check current drug use, including ointments, during medical examination. A blood test should be performed to check for the presence of hypercalcemia.

Key words: hypercalcemia, active vitamin D₃ external medicine, renal dysfunction, atopic dermatitis

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 17:49-53, 2012
