

骨粗鬆症の治療中に低Ca血症を来した1例: Ca摂取の重要性

中 村 重 徳

要旨: 骨粗鬆症を治療中 (アスパラCa® 400mg/日 + エディロール® 0.75µg/日 + ベネット® 75mg/月 + 鉄剤) の患者が低Ca血症とintact-PTH (i-PTH) 高値で紹介され受診. ビスホスホネート製剤であるベネットを中止. エディロールの吸収障害も考え, エディロールを1,25(OH)₂ビタミンDであるロカルトロール®に変更した. 更に摂取Caを増加させたところ, Caは正常化し, i-PTHは低下した. その後, ロカルトロールをエディロールに再度変更し, ベネットも再開したが, 低Ca血症やi-PTHの高値は認めず, エディロールの吸収障害は否定された. エディロール投与にも関わらず低Ca血症を生じた原因は, 骨吸収阻害剤の投与に加え, 摂取Caの量が足りなかったことが原因と考えられた. 骨粗鬆症の治療に当たっては, 食事を含めCaの代謝状態を改善後にビスホスホネート製剤などの骨吸収阻害剤を使用することが肝要と思われる.

【はじめに】

わが国では1280万人の骨粗鬆症の患者が想定され¹⁾, その治療に各種薬剤が使用されている. 単独で使用されればその薬効や副作用は判りやすいが, 併用すると病態の理解が難しいことがある. また, 治療の前提となる食事でのCa摂取やビタミンDの充足状態を正確に知ることは困難である. 今回, 骨粗鬆症で治療を受けている患者さんに低Ca血症とintact-PTH (i-PTH) 高値を認め, その病態を検討したので報告する.

症例 60歳代前半

既往歴

X-15年 152.1cm, 49.3kg (当院の健診時)

X-7年 乳がん手術 (乳房温存 + 放射線照射)

X-6年 胃がんと大腸がん手術 (幽門側胃切除, 右結腸切除術施行)

現病歴

約1年前より骨粗鬆症などで他院加療中 (アスパラCa® 400mg/日 + エディロール® 0.75µg/日 + ベネット® 75mg/月 + 鉄剤). 経過中に骨量の低下, 血中Ca濃度の軽度低下 (7.6-7.9mg/dL), i-PTHの軽度上昇 (126pg/mL)

を認め, 精査を目的に, X年10月に当院を紹介された. 自覚症状としては, 体重減少, 寒がり, 動悸, 易疲労感, 動作が鈍くなってきた, 下痢しやすいなどを自覚している. なお, 口唇, 舌や手指のしびれには気づいていない. 受診時, 普段の食事について, 牛乳, シイタケ, ヨーグルト, 魚は全く摂らず, チーズや肉も好きでないとのことであった. 喫煙 (-), 花粉症 (-).

現症

150.4cm, 34.4kg. BMI15.2

甲状腺腫 (-), 心雑音は無く, 下肢に浮腫は認めない.

頸部エコー検査

甲状腺は萎縮し, 両葉に嚢胞性病変を認めた.

甲状腺周囲に病的なリンパ節の腫大は無い.

腺腫様甲状腺腫と診断. なお, 副甲状腺は描出できなかった.

検査結果 (表1)

アルブミン補正による血中Ca (正常範囲 8.8-10.1mg/dL) とCaイオン (2.30-2.60mEq/L) は低値, 一方, P (2.7-4.6mg/dL) とMgは正常. 尿中Ca排泄は低値. i-PTHは高値, 一方, 25ビタミンD (25(OH)D, 表では25-Dで示す) と1,25ビタミンD (1,25(OH)₂D, 表では1,25-D

表1 初診時検査所見

血算			甲状腺機能		
WBC	4400	mm ³	free T3	2.29	pg/dL
RBC	359	X10 ⁴ /mm ³	free T4	0.72	ng/dL
Hb	9.0	g/dL	TSH	1.759	μU/ml
Ht	30.6%		TgAb	<10	IU/mL
Plt	37.4	X10 ⁴ /mm ³	TPOAb	1.9	IU/mL
生化学			Tg	8.85	ng/mL
TP	5.8	g/dL	血清		
Alb	3.5	g/dL	CRP	0.07	mg/dL
T-Bil	0.3	mg/dL	他		
AST	14	U/L	intact-PTH	229	pg/mL
ALT	14	U/L	(正常範囲)	10-65	
LDH	186	U/L	25-D	7	ng/mL
ALP	322	U/L	(正常範囲)	>30	
BUN	13.4	mg/dL	1,25-D	19.3	pg/mL
CRE	0.68	mg/dL	(正常範囲)	20-60	
eGFR	66.9		尿		
UA	5.4	mg/dL	比重	1.02	
Na	141	mEq/L	蛋白	(-)	
K	4.3	mEq/L	潜血	(-)	
Cl	109	mEq/L	尿糖	(-)	
T-cho	147	mg/dL	Ca	61.9	mg/g Cre
TG	75	mg/dL	骨密度		
CPK	42	U/L	L2-L4	YAM 59% (T-スコア -3.8)	
Ca	7.8	mg/dL	大腿骨頸部	YAM 66% (T-スコア -2.5)	
Ca ion	2.26	mEq/L	大腿骨近位部	YAM 56% (T-スコア -3.4)	
P	3.0	mg/dL	ucOC	3.14	ng/mL
Mg	2.6	mg/dL	TRACP-5b	564	mU/dL
BS	76	mg/dL	BAP	19.3	μg/L
HbA1c	5.7%				

で示す)はともに低値。骨密度検査では、腰椎・大腿骨共に著明な骨粗鬆症を認めた。骨吸収マーカーであるTRACP-5bと骨形成マーカーであるBAPは閉経前女性との比較で高値であり、高回転型の骨粗鬆症と考えられた。また、ビタミンKの低下の指標であるucOCは正常範囲であった。

経過(表2, 3)

X年11月、ベネットの投与を中止した(骨吸収阻害剤であるベネットによる低Caにより2次性の副甲状腺機能亢進症を生じ、Pの値が高値を示していない可能性を考えた。血中25ビタミンD低値よりビタミンD欠乏の関与が大きいと判断した)。

X+1年2月、当初、尿中Ca排泄は高値を示さ

表2 経過表

		Ca mg/dL	Ca ion mEq/L	P mg/dL	尿Ca mg/g Cre	i-PTH pg/mL	1,25-D pg/mL	25-D ng/mL	TRACP-5b mU/dL
X年	10月	8.3	2.26	2.3	61.9	229		7	
	11月	8.5	2.30	2.9	107.3		19.3		564
	12月	8.7	2.25	4.1					
X+1年	1月	9.3	2.53	4.4	458.2	32	35.9		
	2月	8.6	2.40	2.8					654
	3月	9.1	2.43	3.8	373.1				
	4月	8.3	2.24	3.4	145.6				
	6月	9.8#	2.64	4.9	452.2				297
	7月	9.1#	2.46	4.2	395.9				
	8月	9.0	2.35	3.4	100.2				
X+2年	1月	8.5	2.29	2.9	141.3				
	6月	9.1#	2.41	3.3	248.1	24			
	11月	9.8	2.64	4.0	502.4	17	66.4	7	
	12月	9.4#	2.52	4.0	380.3				
X+3年	2月	8.8	2.33	3.5	90.7	60	53.8		315
	3月	9.4#	2.47	3.2	37.0				
	4月	9.3	2.45	3.7	596.4				
	6月	8.9#	2.47	3.6	299.4				

Ca : 補正Caを示す。#補正なしCaを示す

表3 骨密度検査の推移

		腰椎L2-L4		大腿骨近位部	
		YAM	T-スコア	YAM	T-スコア
X年	10月	59	-3.8	56	-3.4
X+1年	2月	63	-3.5	57	-3.4
	7月	70	-2.8	62	-3
	11月	72	-2.6	60	-3.1
X+2年	6月	72	-2.6	60	-3.1
	11月	75	-2.3	60	-3.1
X+3年	4月	76	-2.2	65	-2.8

ず、エディロールの吸収障害も考え、エディロールを1,25ビタミンDであるロカルトロール®0.5 μ g/日へ変更した。

X+1年3月、アスパラCaを600mg/日へ増量、またベネットを再開。Ca摂取を増やすよう指示した。

X+1年4月、再度、血中Caが低値を示し、尿中Ca排泄も低下したので、摂取Caの量が足ら

ない可能性を考え、ロカルトロールとアスパラCaを増量した（それぞれ1 μ g/日、1200mg/日へ）。

X+1年6月、血中Caは正常、Caイオン高値、尿中Caの増加を見たため、ロカルトロール（0.75 μ g/日へ）とアスパラCa（800mg/日へ）を減量した。TRACP-5bは減少し、骨吸収はかなり抑制された状態と判断。身長は150.2cm、体重

は36.9kg。経過からはビタミンD不足に加え、Caの摂取不足が主な原因と考えられた。

X+1年7月、アスパラCaを600mg/日へ減量。骨密度は腰椎・大腿骨共に増加。

X+2年1月、これまでほとんど摂っていない牛乳を積極的に摂るよう勧めた。

X+2年7月、身長149.3cm, 37.5kg。

X+2年11月、エディロールの吸収障害を否定するため、ご本人およびご家族の同意の元、ロカルトロールを再度、エディロールへ変更した。

X+3年2月と3月、尿Caは低値を示したが、血中Caは正常であった。また、血中1,25ビタミンDは正常高値であった。

その後、尿中Caは低値を示さず、血中Caは正常範囲にあり、エディロールの吸収障害は否定された。

骨密度の推移を表3に示す。骨密度は経過中順調に増加した。

【考 案】

低Ca血症でPTHが高値を示す疾患として、1) ビタミンD欠乏症または抵抗症、2) 副甲状腺ホルモン抵抗症（偽性副甲状腺機能低下症、低Mg血症）、3) 腎疾患、4) Caの喪失（高P血症、腫瘍崩壊、急性膵炎、骨形成性の転移、急性の呼吸性アルカローシス、敗血症や急性の重篤な疾患）が知られている²⁾。また、薬剤としては骨吸収阻害剤（特にビタミンD欠乏状態）で低Ca血症を来すことも知られている²⁾。

当院、初診時のデータはビタミンD欠乏の生化学所見と合致するデータであり³⁾、ビスホスホネート製剤投与により低Ca血症の悪化をみた状態と判断したが、アスパラCaとエディロールが投与されている状況でそのような病態が引き起こされたか？当初、理解できなかった。エディロール投与では尿中Ca排泄は増加すると報告されているが⁴⁾、今回症例の初診時では尿中Ca排泄はむしろ低値であり（0.3-0.4mg/g Cre以上が高Ca尿症の目安とされている⁵⁾）エディロールの吸収障害の可能性を考え、1,25ビタミンDそのものであるロカルトロールに変更して経過をみることにした。

X+2年11月、ロカルトロールよりエディロールの方が、骨粗鬆症の治療上、効果が強く⁶⁾、また吸収障害を否定する目的でロカルトロールを再度エディロールへ変更した（エディロールの吸収障害は調べた限り見つけることが出来ず、エディロールの開発に当たった医師に直接質問したがそのようなことは無いとの返答を得て）。その後のCa濃度は正常を維持し、エディロールの吸収障害は否定された。エディロール再投与後の1,25ビタミンD濃度は正常であった。当初の1,25ビタミンD濃度の低値とエディロール再投与後の正常高値の差異の原因は判らなかった。

前医から継続投与したアスパラCaは錠剤1錠200mg中Caは26mgと報告されている。1日に2錠服用していたので、Caとしては52mg/日となる。Caの吸収率はさほど良くなく3割程度と報告されている⁷⁾。ガイドラインでは骨粗鬆症の治療のためには1日700~800mgのカルシウム摂取が勧められている⁸⁾。胃腸の切除の問題もあるが、今回の受診前約15年間で15kg体重が減少している。食事の内容を聞いたところ、当院受診時のカルシウム摂取はかなり足りないことが考えられ、それがエディロール服用にも関わらず低カルシウムを生じた大きな原因であると考えられた。

ビスホスホネート製剤投与の当たっては投与前に、1) 低Ca血症、2) ビタミンD欠乏症、3) 腎障害の有無を知るために、血中Ca濃度、25ビタミンD濃度、血中クレアチニン濃度の評価が必要とされている⁹⁾。さらに、ビスホスホネート製剤投与で低Ca血中を引き起こすリスクは副甲状腺機能低下状態、ビタミンD欠乏状態、Ca摂取量不足で高いと言われている¹⁰⁾。最近、ECLIAによる25ビタミンDの測定が原発性の骨粗鬆症で認められ、臨床に用いることが可能になった。今後は、摂取Ca量を治療前に把握し、25ビタミンD濃度を知って、まず食事、Ca製剤や天然型や活性型のビタミンD投与などで体内のカルシウム量を改善した後にビスホスホネート製剤を投与していきたい。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編, P4, ライフサイエンス出版, 東京, 2015
- 2) Goltzman D : Etiology of hypocalcemia in adults, <http://www.uptodate.com> ©2018 UpToDate, Inc, and/or its affiliates. [accessed 2018年11月2日]
- 3) Goltzman D : Diagnostic approach to hypocalcemia, <http://www.uptodate.com> ©2018 UpToDate, Inc, and/or its affiliates. [accessed 2018年11月2日]
- 4) Matsumoto T, MiKi T, Hagino H, et al : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (10) : 5031-5036, 2005
- 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編, P86, ライフサイエンス出版, 東京, 2015
- 6) Noguchi Y, Kawate H, Nomura M, et al : Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 13 (8) : 1313-1321, 2013
- 7) Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, et al : Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 296 : 535-537, 1970
- 8) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編, P78, ライフサイエンス出版, 東京, 2015
- 9) Rosen HN : The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. <http://www.uptodate.com> ©2018 UpToDate, Inc, and/or its affiliates. [accessed 2018年11月2日]
- 10) Rosen HN : Risks of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis. <http://www.uptodate.com> ©2018 UpToDate, Inc, and/or its affiliates. [accessed 2018年11月2日]

