

5-8) 高カルシウム血症

1) 全体像

- ① 病態：ビタミンDの活性型である1.25-(OH)2D3（以下ビタミンD3）は、単球/マクロファージ系細胞の活性化因子でもあり、類上皮細胞肉芽腫形成に必須である。その産生は本来、腎尿細管上皮細胞内に限られるが、サルコイドーシス（以下サ症）患者においては類上皮細胞肉芽腫内でも産生されるため、ビタミンD3過剰となって高カルシウム血症がおきると考えられる。実際にビタミンD3値とカルシウム値は有意に相関する¹⁾。しかし、ビタミンD3値が基準値以下の症例や、副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTHrP）の関連を示唆する症例もあり、さらに詳細な検討が必要である²⁾。また、高カルシウム血症・尿症に起因する腎機能低下や、腎石灰化、腎結石の報告も少なくない^{3,4)}。
- ② 症状：倦怠感、嘔気、食欲不振、体重減少、口渇などを呈する。傾眠傾向や意識障害はまれである。背部痛、腹痛、排尿時痛、血尿などは尿路結石を示唆する。
- ③ 頻度：高カルシウム血症は6～28%、高カルシウム尿は30～40%とされる^{1,4,5)}。腎結石は3.6%とする報告がある⁶⁾。

2) 検査・診断

血清カルシウム値（必要ならばアルブミン補正：Ca濃度+（4-Alb濃度））に基づいて診断する。ACE、ビタミンD3、PTH、PTH-rp、クレアチニン、eGFR、尿検査を行うことが望ましい。高カルシウム尿症については一定の診断基準がない。高カルシウム血症を呈する他疾患を除外する（表参照）。

3) 治療

- ① カルシウム剤、ビタミンD剤を服用していたら直ちに中止する。
- ② 重症例（血清Ca濃度14mg/dl以上または意識障害を伴う）：大量輸液（生理食塩水2000～4000ml/日）（グレードA）。必要に応じて利尿薬（フロセミド10-20mg静注）（グレードA）。輸液と平行してプレドニソロン30mgを内服あるいは静注（グレードA）。効果不十分ならばビスホスホネート剤（ゾレドロン酸など）やカルシトニン投与（グレードC1）。腎不全や心不全のため大量輸液が困難な場合には血液透析を検討（グレードB）。
- ③ 中等症例（血清Ca濃度12～14mg/dlで何らかの症状を伴う）：プレドニソロン単剤（15～25mg）を開始（グレードA）。輸液は必須ではない。
- ④ 軽症例（症状も腎機能障害も認めない）：必ずしも治療を必要としない。

通常は、治療開始数日後には改善がえられる。その後はプレドニゾロンを速やかに減量する。治療終了については個々の症例に応じて検討する。治療効果が不十分ならば、保険適応

はないが、メトトレキサートやインフリキマブの追加も検討する（グレードC1）。

表. 高カルシウム血症の原因

内分泌異常	原発性副甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進 副腎機能不全 褐色細胞腫 VIP 産生腫瘍
悪性腫瘍	PTHrP 産生固形癌 成人 T 細胞白血病 悪性リンパ腫 固形癌の広範な骨転移 多発性骨髄腫の広範な骨浸潤
肉芽腫形成性疾患	サルコイドーシス ベリリウム肺 結核, 非結核性抗酸菌症 一部の真菌感染症 Crohn 病
薬物	ビタミン A 中毒 ビタミン D 中毒 サイアザイド系利尿薬 リチウム 性ホルモン剤

文献

- 1) Hamada K, Nagai S, Tsutsumi T, et al. Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1998; 11: 1015-20.
- 2) Zeimer HJ, Greenaway TM, Slavin J, et al. Parathyroid-hormone-related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol.* 1998; 152: 17-21.
- 3) Hamada K, Nagai S, Shigematsu M, et al. Serum concentrations of ionized calcium reflect renal functions in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 71-7.
- 4) Baughman RP, Janovcik J, Ray Et Al M. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013; 30: 113-20.
- 5) James DG, Neville E, Siltzback LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278: 321-34.
- 6) Rizzato G, Colombo P. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a

prospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 167-72.