

症例報告

常用量の活性型ビタミンD3製剤, 酸化マグネシウム製剤服用により
ミルクアルカリ症候群をきたした1例

多根総合病院 救急科

北村 充 朴 将輝 喜多亮介 木俵米一
関 俊泓 柳 英雄 廣田哲也 安部嘉男

要 旨

常用量の活性型ビタミンD3製剤, 酸化マグネシウム製剤服用によりミルクアルカリ症候群をきたした1例を経験した。症例は92歳の女性。意識障害を主訴に来院し, 血液検査で高カルシウム血症, 代謝性アルカローシス, 腎機能障害を認めた。副甲状腺機能亢進症および悪性腫瘍は認めず, 上記3徴からミルクアルカリ症候群と診断した。補液およびフロセミド投与により軽快した。自験例のように, 高齢者では骨粗鬆症に対して活性型ビタミンD3製剤や便秘症に対して酸化マグネシウム製剤を服用している患者, 慢性腎臓病患者が多数存在する。高齢者の診療においては, 内服薬の確認を含めた背景因子の把握に努め, 血液検査で上記3徴を認めた場合はミルクアルカリ症候群を念頭に置く必要がある。

Key words: ミルクアルカリ症候群; 高カルシウム血症; 高マグネシウム血症

はじめに

ミルクアルカリ症候群は, 牛乳や炭酸カルシウム製剤のようなカルシウム高含有物と, 吸収性制酸薬の過剰な経口摂取により, 高カルシウム血症, 代謝性アルカローシス, 腎機能障害をきたすものである¹⁾。最近では骨粗鬆症に対して炭酸カルシウム製剤や活性型ビタミンD3製剤を摂取する高齢者が増えている²⁾。われわれは常用量の活性型ビタミンD3製剤, 酸化マグネシウム製剤服用によりミルクアルカリ症候群をきたした1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 92歳, 女性。
主訴: 意識障害。
併存症: 高血圧症, 発作性心房細動, 骨粗鬆症, 腰椎圧迫骨折, 慢性心不全。
既往歴: 左脛骨骨折, 子宮筋腫術後, 胆嚢摘出術

後, 白内障術後。

生活歴: 施設入所, 室内歩行可能, 外出時車椅子使用, 食事摂取自立, 軽度認知機能低下あり。

現病歴: 施設内でX年2月11日, 14日, 16日に転倒し, 室内でも車椅子で生活するようになった。2月25日まで食事などの日常生活は普段通り行っていた。26日, 傾眠傾向で朝食は1割程度しか摂取できなかった。発語も少なく, 意識状態が悪いため来院した。

常用薬: エルデカルシトール 0.5 μ g 1カプセル/朝食後, 酸化マグネシウム 330 mg 3錠/毎食後, センノシド 12 mg 2錠/夕食後, ロサルタンカリウム 50 mg 1錠/朝食後, フロセミド 20 mg 1錠/朝食後, ドキサゾシンメシル酸塩 2 mg 0.5錠/夕食後, ワルファリンカリウム 2 mg/夕食後, ベタヒスチンメシル酸塩 6 mg 1錠/眠前, レバミピド 100 mg 3錠/毎食後, グルコン酸カリウム細粒 3包/毎食後, ジアゼパム 2錠/朝夕食後, クロチアゼパム 5 mg 1錠/朝食後。



初診時現症：身長 140 cm, 体重 43.1kg, BMI 18.7kg/m², JCS II -20, GCS7 (E2V1M4), 血圧 157/75 mmHg, 脈拍数 65 回/分, 酸素飽和度 95% (室内気), 呼吸数 28 回/分, 体温 36.6℃.

身体所見

頭頸部：右前額部から眼周囲に皮下血腫あり, 項部硬直なし.

胸背部：心雑音なし, 過剰心音なし, 呼吸音左右差なく清明.

腹部：平坦, 軟, 圧痛なし.

四肢：両前腕に皮下血腫あり, 皮診なし.

神経系：瞳孔径 2 mm/2 mm, 対光反射 鈍/鈍, 四肢筋力に左右差なし.

来院時検査所見

心電図：心拍数 67 回/分, 洞調律, 左室肥大, 右軸偏位, V4-6 で平低 T 波, QTc 0.338 秒.

胸部 Xp (臥位)：CTR 58%, 両側肺野に透過性低下なし.

頭部 CT：前頭部に皮下血腫あり, 骨折像なし, 頭蓋内占拠性病変なし.

胸腹部 CT：腫瘍性病変なし, 縦隔および両肺上葉に結節性の石灰化構造あり.

血液検査 (表 1)：Ca 12.2 mg/dl (補正 Ca 13 mg/dl) と高値であり, BUN 64.2 mg/dl, Cr 2.71 mg/dl と腎機能障害を認めた. K は 3.2 mEq/l と軽度の低値を認めたが, Na は基準値範囲内であった. 低血糖やアンモニア上昇, 甲状腺機能の異常は認めなかった. 動脈血液ガス分析では代謝性アルカローシスと呼吸性代償を認めた. これらの異常の精査加療目的に入院となった.

入院後経過

体幹部 CT から骨変性病変を含めた悪性腫瘍を疑わせる所見は認めず, 副甲状腺ホルモン (以下, PTH) の上昇はないことから副甲状腺機能亢進症は否定的であった. また, 悪性腫瘍に由来する副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) の上昇も認めなかった (表 2). その他の鑑別疾患として結核やサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患, 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症, 薬物 (リチウム, サイアザイド系利尿薬), ビタミン D 中毒, 副腎不全, 甲状腺機能亢進症を挙げたが, 入院後に実施・判明した検査から否定的で

表 1 来院時血液検査, 尿検査所見

生化学		血算		凝固	
TP	6.3 g/dl	CPK	39 U/l	BS	112 mg/dl
Alb	3.2 g/dl	CRP	1.07 mg/dl	OSM	318 mOsm/l
T-Bil	1.4 mg/dl	Ca	12.2 mg/dl	FT3	1.6 pg/ml
D-Bil	0.7 mg/dl	BUN	64.2 mg/dl	FT4	1.32 pg/dl
AST	19 U/l	Cr	2.71 mg/dl	TSH	1.184 μ IU/ml
ALT	10 U/l	e-GFR	13.16	U-Ca	11.2 mg/dl
LDH	221 U/l	Na	144 mEq/l	U-CRE	35.9 mg/dl
ALP	252 U/l	K	3.2 mEq/l	U-OSM	337 mOsm/l
γ -GTP	9 U/l	Cl	93 mEq/l		
UA	10.8 mg/dl	NH3	13 μ g/dl		
動脈血液ガス		血算		凝固	
乳酸	0.8 mmol/l	WBC	5500 / μ l	PT-INR	5.32
pH	7.494	RBC	337 \times 10 ⁴ / μ l	APTT	65.8 秒
pCO ₂	62.8 mmHg	HGB	10 g/dl		
pO ₂	47.2 mmHg	PLT	14 \times 10 ⁴ / μ l		
HCO ₃ ⁻	47.2 mmol/l	NEUT%	79.1 %		
BE	21.1	EOS%	1.5 %		

表 2 第 7 病日に判明した血液検査 (来院時に採取)

PTHrP-IN	<1.1 P モル /l (基準値：～1)
PTH-Inta	31 pg/ml (基準値：10～65)
Mg	4.8 mg/dl (基準値：1.7～2.6)

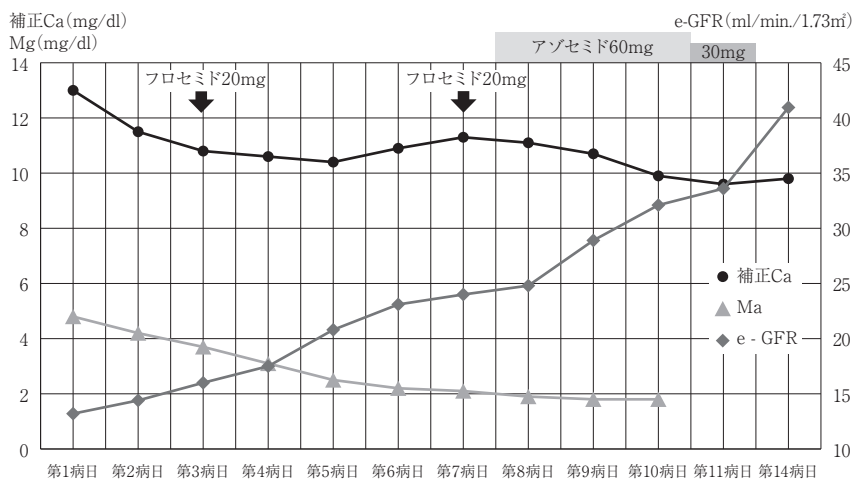


図1 入院後経過①

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日	第7病日	第8病日	第9病日	第10病日	第11病日	第14病日
pH	7.471	7.374	7.353	7.42	7.474	7.47	7.523	7.522	7.515	7.526	7.525	7.53
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	47.2	41.1	40.3	39.2	38.8	36.7	34.3	35.5	35.5	33.9	38.4	38.7
FeCa (%)		4.97		6.17		3.74	4.69	8		8.23	6.46	

表3 入院後経過②

あった(表1, 2).

高カルシウム血症, 高マグネシウム血症, 代謝性アルカローシス, 腎機能障害を認めたためミルクアルカリ症候群と診断した. 被疑薬であるエルデカルシトールと酸化マグネシウムを中止し, 補液とフロセミド投与を開始した. 補正Ca, 尿素窒素(BUN), 推算糸球体濾過量(e-GFR)の経過は図1に示す通りである. 補液量は第1病日から第2病日まで3000 ml/日, 第3病日に2000 ml/日, 第4病日1500 ml/日, 第5病日から第10病日まで1000 ml/日を投与した. 第3病日, 第7病日にフロセミド20 mgを投与した. 第8病日から第10病日までアゾセミド60 mg, 第11病日から第14病日までアゾセミド30 mgを投与した.

血清補正カルシウム値, マグネシウム値は徐々に低下し, e-GFRは速やかに改善を示した(図1). 血清pHはアルカローシスのまま経過したが, 重炭酸イオン(以下, HCO₃⁻)は軽度低下した. 尿中カルシウム分画排泄率(FeCa)は2%以下になることなく経過した(表3). 意識レベルは来院時7(E2V1M4)であったが, 第2病日には13(E3V4M6), 第3病日には普段通りである14(E4V4M6)まで改善した. その後エルデカルシトールを再開したが, 酸化マグネシウムは中止したまま第14病日に退院とした.

考 察

高カルシウム血症の症状として全身倦怠感, 脱力, 意識障害をきたすことが報告されている³⁾. 自験例は意識障害を主訴に来院し, 繰り返す転倒歴があった. 意識障害の鑑別を進め, 血液検査で高カルシウム血症が原因と判断した.

高カルシウム血症の原因はさまざまであるが, 副甲状腺機能亢進症と癌が90%を占めると報告¹⁾されているが, 自験例では否定的であった. 高カルシウム血症の原因を調べた2005年の報告では, ミルクアルカリ症候群を全症例の8.8%, 重症例の25.7%に認めた²⁾.

古典的には, ミルクアルカリ症候群とは高カルシウム血症, 急性腎不全, 代謝性アルカローシスを3徴とする症候群であり, 胃・十二指腸潰瘍の治療目的に行われたミルクアルカリ療法の結果で生じると報告された⁴⁾. ミルクアルカリ療法は1910年初頭にSippyにより考案され, ヒスタミン受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害薬(以下, PPI)が登場するまでの期間に広く実施された治療法である⁵⁾. 具体的には, 連日1時間毎に牛乳と乳脂の混合物(90 ml)を経口摂取し, 食間と食後30分にアルカリ製剤(0.65 ~ 2.00 g; 酸化マグネシウム, 重炭酸ナトリウム, 炭酸ビスマス)を摂取する. 場合により毎時間, 重炭酸ナトリウムを

最大 6.5 g 投与する⁶⁾ という方法であった。その後、ヒスタミン受容体遮断薬、PPIにより古典的なミルクアルカリ症候群は減少していった。しかし、骨粗鬆症治療のためのカルシウム製剤および活性型ビタミン D3 製剤の広範な使用により、症例数の再増加を認めている²⁾。

活性型ビタミン D3 製剤は血中カルシウム値を上昇させる。軽度の高カルシウム血症は腎血管を収縮させ、腎血流と糸球体濾過量とともに低下させる⁷⁾。また、高カルシウム血症はナトリウム排泄の増加と体水分量の枯渇の原因となる。他方、PTH は腎において近位尿細管での HCO_3^- の再吸収を抑制する作用を有するが、これらの現象と、高カルシウム血症に起因する内因性 PTH 分泌の部分的な抑制によって HCO_3^- の吸収が増加し、アルカローシスを呈することになる。アルカローシスはそれ自体、遠位ネフロンにおいて選択的にカルシウム再吸収を亢進させ、高カルシウム血症を悪化させる。カルシウムと吸収性アルカリを摂取している限り、高カルシウム血症が HCO_3^- の貯留を引き起こし、アルカローシスとなる。アルカローシスの下では腎臓でカルシウムが滞留し、さらなる高カルシウム血症を引き起こすことで、高カルシウム血症とアルカローシスは持続し、増悪する¹⁾。

自験例では常用量のマグネシウム製剤を服用しており、来院時の血液検査で高マグネシウム血症を認めた。二価の陽イオンであるマグネシウムイオンは、同じく二価の陽イオンであるカルシウムイオンに作用部位であるカルシウム感受受容体 (calcium-sensing receptor ; CaSR) を刺激して PTH の分泌を抑制する。これによる PTH 低下のために、腎臓からの HCO_3^- の再吸収が増えてアルカローシスになる。アルカローシスが脱水やアルカリ剤で維持されると、アルカローシスは腎からのカルシウムの再吸収を増やす。高カルシウム血症は、集合管の H ポンプを刺激してアルカローシスを増強する。カルシウムの上昇は PTH 分泌をますます抑制するので、高マグネシウム血症によっても、高カルシウム血症を誘導する悪循環のサイクルが駆動され、病態は進行する⁸⁾。

自験例の PTH は基準値範囲内であった。ミルクアルカリ症候群において、一部の報告では PTH が抑制されるとあるが、基準値範囲内であってもよい⁶⁾ とされているため矛盾しない。

自験例の元々の腎機能は不明であるが、最も改善した時で e-GFR は $48.5 \text{ ml/min./1.73m}^2$ であり慢性腎臓病 (CKD) stage G3a であった。元々腎機能障害があったため、常用量の活性型ビタミン D3 製剤単独で

も腎機能障害を引き起こした可能性は否定できない。2017 年に血清カルシウム値と腎機能の相関を調べた伊藤らの報告では、血清補正カルシウム値 (以下、cCa) が 12 mg/dl 以上では有意な相関は証明されなかったが、 13 mg/dl 以上の重症例では cCa と e-GFR との間に逆相関の傾向が示された⁹⁾。

自験例は元々軽度の腎機能障害を認めていたと考えられ、使用量としてはいずれも常用量であるものの、活性型ビタミン D3 製剤による血中カルシウム値の上昇、マグネシウム製剤による血中マグネシウム値の上昇が原因でミルクアルカリ症候群をきたしたと考えられた。

また、過去の報告では活性型ビタミン D3 製剤とサイアザイド系利尿薬でミルクアルカリ症候群をきたした症例を散見するなど、高齢者に使用される頻度の高い薬剤の組み合わせが高カルシウム血症を増悪し得ることに対して、特に注意する必要がある^{10,11)}。

われわれが渉猟した限りでは、本邦においてビタミン D3 製剤内服による高カルシウム血症をきたした症例は散見されるが、常用量の活性型ビタミン D3 製剤と酸化マグネシウム製剤を内服してミルクアルカリ症候群をきたした報告は 1 件のみであった¹²⁾。活性型ビタミン D3 製剤と酸化マグネシウム製剤は頻用薬であり、高齢化が進む今日において、本病態を見過さされている可能性が高いと推定する。高カルシウム血症を疑った場合は、本疾患を念頭におき、診療にあたる必要があると考えられた。

結 語

常用量の活性型ビタミン D3 製剤、酸化マグネシウム製剤服用によりミルクアルカリ症候群をきたした 1 例を経験した。高齢患者には多くの場合、骨粗鬆症予防的にカルシウム製剤やビタミン D3 製剤、便秘症に酸化マグネシウム製剤が処方されている。高齢者の診療においては、内服薬の確認を含めた背景因子の把握に努め、血液検査で高カルシウム血症、代謝性アルカローシス、腎機能障害を認めた場合はミルクアルカリ症候群を念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) 福井次矢, 黒川 清: ハリソン内科学, 第4版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2680-2697, 2013
- 2) Bazari H, Palmer WE, Baron JM, et al: Case 24-2016: A 66-year-old man with malaise, weakness, and hypercalcemia. N Engl J Med,

- 375 (6) : 567-574, 2016
- 3) 池田麻理, 今井直彦: データの解釈と指導の実際
電解質. 臨と研, 96 (8) : 936-940, 2019
 - 4) 柴垣有吾: 電解質異常による腎障害. 総合臨, 56
(6) : 2133-2136, 2007
 - 5) Sippy BW : Gastric and duodenal ulcer. Medical
cure by an efficient removal of gastric juice
corrosion. JAMA, 64 (20) : 1625-1630, 1915
 - 6) Medarov BI : Milk-alkali syndrome. Mayo Clin
Proc, 84 (3) : 261-267, 2009
 - 7) Felsenfeld AJ, Levine BS : Milk alkali syndrome
and the dynamics of calcium homeostasis. Clin J
Am Soc Nephrol, 1 (4) : 641-654, 2006
 - 8) 石橋賢一: 「ミルク・アルカリ症候群」を覚えて
いますか?. Fluid Manag Renaiss, 1 (2) : 195-
197, 2011
 - 9) 伊藤慶彦, 岡本健太郎, 川島彰透, 他: 当院にお
ける重症高Ca血症の検討 血清Ca値と腎機能
の相関. 日内分泌会誌, 93 (Suppl) : 41-43,
2017
 - 10) Morini L, Doneli D, Santi R, et al : Severe milk-
alkali syndrome in a patient with
hypoparathyroidism associated with 1, 25 (OH)
2D, hydrochlorothiazide and anthranoid laxative
consumption. Eur J Case Rep Intern Med, 4(10),
000729, 2017
 - 11) Satoh F, Okado T, Iwamoto M, et al : Calcium-
alkali syndrome-like symptoms manifested by
daily alphacalcidol and thiazide. Intern Med, 49
(9) : 837-840, 2010
 - 12) 佐藤彩加, 山田有美, 平塩秀磨: ビタミンD製
剤と酸化マグネシウム製剤によるミルク・アルカ
リ症候群の1例. 広島医, 70 (4) : 201-204, 2017

Editorial Comment

日常救急診療において高Ca血症による意識障害患者に遭遇するケースは少なく、また鑑別には、主に副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、ビタミンD中毒があげられる。本症例は、常用量の活性型ビタミンD3と酸化マグネシウム製剤により誘発された、稀なミルクアルカリ症候群を適切に鑑別・診断し、治療を行っている。論文にも記載があるように、高齢者が増加する中、ミ

ルクアルカリ症候群に遭遇する機会も増加すると考えられ、極めて学術的に重要な報告と考えられる。

大阪市立大学大学院医学研究科
代謝内分泌内科学 (第二内科)
藏城雅文

古典的 milk-alkali syndrome (MAS) は、1915年に胃潰瘍の治療として導入された“Sippy regimen”に遡ることができ(論文中の文献5)、消化性潰瘍に罹患する男性の病気で、1950~1960年代をピークにその後は減少した。骨粗鬆症予防のために閉経期女性がカルシウムとビタミンDサプリメントを服薬するようになり、欧米ではMASが1990年代に再び増加し、女性の病気に変わり、このような経時変化を反映してMASに代わる calcium-alkali syndrome という呼称が提唱されている¹⁾。医師の処方箋なしに購入できる薬剤は over-the-counter (OTC) products と呼ばれるが、胃薬やビタミン・サプリメント、健康食品、ジュースなどに広くカルシウムが添加されており、われわれ消費者は知らないうちにカルシウム過剰摂取の危険に曝されている。アセトアミノフェン acetaminophen にもカルシウムが含まれるという²⁾。本論文で考察されているように、社会の高齢化とともに炭酸カルシウム製剤や活性型ビタミンD3製剤を服薬する骨粗鬆症患者が増加していることもMAS増加に寄与している。古典的MASでのカルシウム一日摂取量は4g以上だが、今日の calcium-alkali syndrome では一日摂取量2g未満でも発症するとされ、この摂取閾値の低下は、ビタミンD摂取により小腸でのカルシウム吸収が増加することに由来すると考えられている¹⁾。

従って、診断に際しては既往症、生活歴、サプリメントや健康食品まで含めた広範な服薬内容の聴取が必要となる。MASは急性、亜急性、慢性いずれの発症様式も取ることがあり、急性/亜急性発症では本例のように意識障害を主訴として来院することがある。意識障害患者では家族からの病歴聴取になるが、施設入所中の高齢者では詳細な情報入手が困難なことも多い。一方、本例のような92歳という高齢者の意識障害には鑑別すべき数多くの病態が含まれる。繁忙な救急診療の中で必要十分な病歴聴取、鑑別診断を行い、第1病

日から適切な治療を開始した著者らに敬意を表したい。

余談となるが、カルシウム・パラドックス calcium paradox という概念をご存じだろうか。骨粗鬆症患者では動脈に石灰化が多く見られ、石灰化パラドックス calcification paradox と呼ばれる³⁾。カルシウム摂取が不足して血中カルシウム濃度が低下すると副甲状腺ホルモン(PTH)が活性化されカルシウムが血中に骨から溶出して血管へ沈着すると考えられている。もう一方のカルシウム・パラドックスとして、異論もあるが、カルシウムをサプリメントから摂取すると心血管病リスクが高まると報告^{4,5)}されている。カルシウムは脳卒中専門医の視点からも興味深い。

脳神経外科
小川竜介

文献：

- 1) Patel AM, Adeseun GA, Goldfarb S : Calcium-alkali syndrome in the modern era. *Nutrients*, 5 (12) : 4880-4893, 2013
- 2) Gabriely I, Leu JP, Barzel US : Back to basics. *N Engl J Med*, 358 (18) : 1952-1956, 2008
- 3) Persy V, D'Haese P : Vascular calcification and bone disease : the calcification paradox. *Trends Mol Med*, 15 (9) : 405-416, 2009
- 4) Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al : Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events : reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*, 342 : d2040 2011
- 5) Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, et al : Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality. *The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. JAMA Intern Med*, 173 (8) : 639-646, 2013