

⑥がん関連高カルシウム血症

はじめに

高カルシウム血症は悪性腫瘍に高頻度に合併（10-20%）し可逆性が期待できる。高カルシウム血症は悪心や食欲不振、傾眠、もうろうした状態（意識障害：せん妄）の原因となるが、オピオイド過量や全身衰弱の症状と紛らわしいため血液検査を行い鑑別することが重要である。

Box F 高カルシウム血症の症状

軽度		重度
多尿 多飲/口渇 疲労感 無気力 精神活動の低下 脱力、衰弱 食欲不振 便秘 痛みの悪化	} 常に生じるとは限らない	悪心 嘔吐 腸閉塞 せん妄 眠気、傾眠 昏睡
		} 脱水や 心血管系の虚脱

評価

一般的に、高カルシウム血症は、異所性副甲状腺ホルモン関連蛋白質に関連する傍腫瘍症候であり、骨転移の程度と高カルシウム血症には相関関係はない。原発性副甲状腺機能亢進症が主な鑑別診断である。

血液検査での診断基準

補正血漿カルシウム値(mg/dL)

$$= (4 - \text{血清アルブミン値(g/dL)}) + \text{未補正血漿カルシウム値(mg/dL)}$$

正常値：8.8 - 10.4 mg/dL (2.2 - 2.6 nmol/L)

治療が必要な値：補正血漿カルシウム濃度 > 11.3 mg/dL (2.8 nmol/L)

対処

がん患者における高カルシウム血症への薬物療法

① ゾレドロン酸ナトリウム

長期のビスホスホネートの投与で下顎骨壊死が起こることが報告されており、齲歯がある場合や口腔内衛生が悪い場合は歯科スクリーニングを行う。また骨転移巣の疼痛予防目的の使用の場合は腎機能障害の程度によって投与量の調整を行うが、高カルシウム血症時の使用では調整は不要である。

ゾレドロン酸ナトリウム(ゾメタ®) 1回 4mg 15分以上かけて点滴静注 1週間おきに使用可能

② 補液治療：脱水の補正

脱水や腎前性腎障害によって腎臓からのカルシウム排泄の低下がある場合は、脱水が補正され腎血流が改善すると血漿カルシウム濃度が減少しはじめる。0.9%生理食塩水 1-2Lを24時間かけて静脈内注射しますが、終末期において心不全兆候や胸水・腹水の貯留、浮腫、喀痰の増加などが生じている場合の輸液は症状を著しく悪化するため、輸液過多にならないような工夫が必要である。

③ デノスマブ

RANKLE に対する人モノクローナル抗体であるデノスマブ（ランマーク®）は、破骨細胞の形成と活性化を抑制することで骨吸収を抑制する。その機序により高カルシウム血症の治療への応用を検討されており、現在までにランダム化比較試験は行われていないものの、ビスホスフォネート製剤抵抗性の高カルシウム血症への有効例が散見される。なお、高カルシウム血症へのデノスマブは「骨転移がある」症例でないと保険適応外になる。

デノスマブ（ランマーク®） 1回 120mg 皮下投与 4週間毎に可

参考文献：

- ・ Stewart AF, et al. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005 Jan 27;352(4):373-9.
- ・ Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr Rev 1998;19:80-100.
- ・ Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. Drugs 2001;61:799-805.
- ・ Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. J Bone Miner Res

1999;14:1557-61.

- 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. *J Clin Oncol* 2001; 19:558-67.
- Hu MI, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Sep 18;105(18):1417-20. doi: 10.1093/jnci/djt225. Epub 2013 Aug 29.
- Boikos SA, et al. Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):e299. doi: 10.1200/JCO.2012.41.7923. Epub 2012 Sep 4