

## 術後副甲状腺機能低下症に対し ビタミンD<sub>3</sub>投与中急性腎不全を呈した2例

鳥取大学医学部 器官制御外科学講座 器官再生外科学分野 (主任 應儀成二教授)

須田多香子, 井上 智子, 石黒 清介, 應儀 成二

### Two cases of acute renal failure with hypercalcemia due to post-operative Vitamin D<sub>3</sub> medication

Takako SUDA, Tomoko INOUE, Kiyosuke ISHIGURO, Shigetsugu OHGI

*Division of Organ Regeneration Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Tottori University, Yonago, JAPAN*

#### ABSTRACT

Hypo-parathyroidism after total thyroidectomy or modified neck dissection is one of the post-operative complications often experienced, and the patients need the activated vitamin D<sub>3</sub> administration for long years. We had two instructive cases of acute renal failure with hypercalcemia during the medication several years after operation. The chief complaints of patients were appetite-loss and nausea. Laboratory examination revealed severe renal dysfunction with hypercalcemia, but the patients did not present systemic edema or hypouris. We treated them using furosemide, prednisolone, bisphosphonate, and hemodialysis. They recovered in two months. Although the causes of hypercalcemia incidence were uncertain, we have to keep in mind about the acute renal failure due to suddenly occurred hypercalcemia during Vitamin D<sub>3</sub> medication. It seemed to be important to avoid the unnecessary Vitamin D<sub>3</sub> medication and to retain the parathyroid function in surgical treatment of the thyroid.

(Accepted on November 4, 2005)

**Key words :** hypo-parathyroidism, hypercalcemia, acute renal failure, bisphosphonate

#### はじめに

甲状腺癌に対する甲状腺全摘術および頸部郭清術後の永久的副甲状腺機能低下症は、しばしば経験される合併症であり、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤投与を余儀なくされる。今回、術後数年経過したのち、突然の高カルシウム血症とともに急性腎不

全を発症した症例を経験したので報告する。

#### 症 例

症例1：62歳女性。

主訴：口渇，食思不振。

現病歴：1977年7月，甲状腺良性腫瘍の診断にて，右葉切除術を受けた。術後診断は乳頭癌であった。

表1：入院時検査成績（症例1）

末梢血：

WBC 6800 / $\mu$ l	Hb 9.3 g/dl	Hct 27.8 %	Plt $357 \times 10^3 / \mu$ l
Na 142 mEq/l	K 4.2 mEq/l	Cl 95 mEq/l	Ca 16.4 mg/dl
GOT 28 IU/l	GPT 23 IU/l	T.Bil 1.0 mg/dl	
BUN 64 mg/dl	Cr 8.5 mg/dl	P 4.8 mg/dl	UA 7.5 mg/dl
TP 7.6 g/dl	Alb 4.1 g/dl	BS 94 g/dl	CRP 2.41 mg/dl
PTH intact <2 pg/ml	CCr = 7.1 ml/min		

尿検：蛋白(1+) 潜血(1+) 尿糖(-) 尿量 1500 ml/day

また、1989年2月、甲状腺左葉の結節に対し、左葉切除術施行された。術後診断は腺腫様甲状腺腫であったが、術後、低カルシウム血症と四肢のしびれあり、乳酸カルシウム<sup>®</sup>（経口カルシウム製剤）6 g/日とアルファロール<sup>®</sup>（活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤；中外製薬、東京）2  $\mu$ g/日の内服開始となった。以後、当科外来にて経過観察され、乳酸カルシウム<sup>®</sup> 3 g/日・アルファロール<sup>®</sup> 2  $\mu$ g/日で維持されていた。しかし、1998年10月、口唇と四肢の痺れを訴えたため、乳酸カルシウム<sup>®</sup> 9 g/日・アルファロール<sup>®</sup> 3  $\mu$ g/日に増量された。1999年1月上旬、風邪症状あり、市販の感冒薬を服用したが軽快せず、同月下旬、口渇と食欲不振を主訴に近医に受診した。受診時、BUN 55 mg/dl, Cr 5.1 mg/dl, Ca 16.4 mg/dlと上昇を認め、当院入院となった。

既往歴・内服薬： 29歳時、バセドウ病にてアイソトープ治療をうけた。また近医から、メニエール病および不安神経症の診断あり、子宮全摘術後のためホルモン補充療法も行われていた。入院時、セロクラール<sup>®</sup>、プレマリン<sup>®</sup>、タガメット<sup>®</sup>、リボトリール<sup>®</sup>、デパス<sup>®</sup>、メチコバル<sup>®</sup>を内服されていた。

家族歴： 特記事項なし。

生活歴： アルコール多飲傾向。

入院時身体所見： 意識清明、浮腫なし。

入院時血液検査： Ca 16.4 mg/dl, BUN 64 mg/dl, Cr 8.5 mg/dl, クレアチニン・クリアランスは7.1 ml/min. と著名な腎障害を認めた（表1）。

入院後治療経過： 1999年1月の入院後、高カルシウム血症に伴う急性腎不全の診断にて、血液透

析5回、エルシトニン<sup>®</sup>（elcatonin：旭化成）40単位を2回、アレディア<sup>®</sup>（sodium pamidronate：ノバルティス）1回40 mgを2回投与施行され、高カルシウム血症から離脱した。入院中、内服中止時にテタニーの出現あり、透析から離脱した後、発症前と同量で乳酸カルシウム<sup>®</sup>とアルファロール<sup>®</sup>の内服が再開された。また、入院中に施行された腎生検では、急性尿細管壊死の所見が認められ、腎尿管上皮にカルシウムの沈着を認めた。同年3月、腎機能はほぼ正常化し、退院となった。退院時のクレアチニン・クリアランスは44 ml/min. であった。

退院後、外来にて投薬量を漸減し、一過性に痺れ感の訴えがあったが数日で消失し、1999年5月以降、乳酸カルシウム<sup>®</sup>中止、アルファロール<sup>®</sup> 1  $\mu$ g/日に減量し、低カルシウム血症やテタニーの出現なく経過中である（図1）。

症例2： 74歳男性。

主訴： 食思不振、全身倦怠感。

現病歴： 1995年6月、甲状腺髄様癌にて甲状腺全摘および左頸部郭清術を施行された。術翌日より、低カルシウム血症あり、乳酸カルシウム<sup>®</sup> 3 g/日・アルファロール<sup>®</sup> 4  $\mu$ g/日が開始となった。

また、術後も血中CEAおよびカルシトニンの高値が継続し、全身検索するも、明らかな転移部位が判明せず、外来にて観察中であった。2000年8月、食欲不振、倦怠感あり近医に受診。BUN 38 mg/dl, Cr 3.45 mg/dl, Ca 14.6 mg/dlと上昇を認め、急性腎不全の診断で当院入院となった。

既往歴： 胆石症（1996年）、薬剤性肝炎（2000年5月）

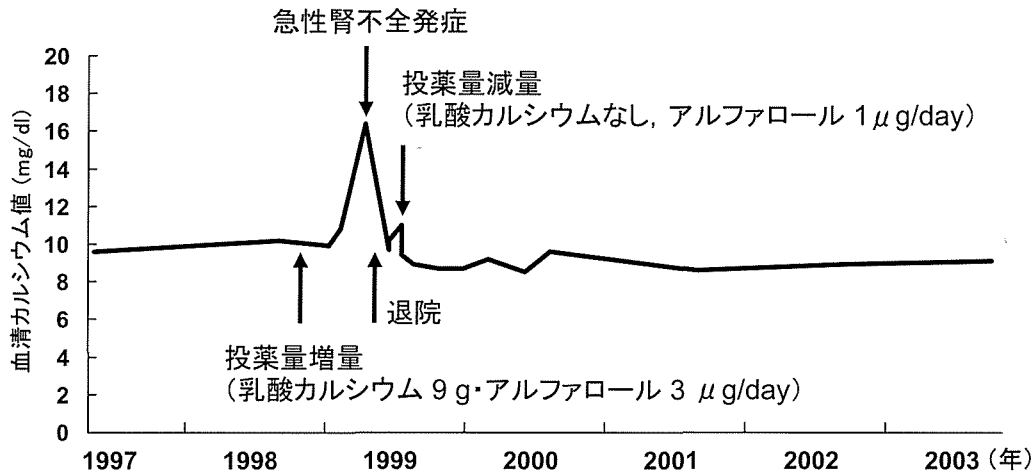


図1 治療経過と血清カルシウム値の推移 (症例1)

表2：入院時検査成績 (症例2)

末梢血：

WBC 4700 / $\mu$ l	Hb 10.0 g/dl	Hct 28.5 %	Plt $155 \times 10^3$ / $\mu$ l
Na 139 mEq/l	K 3.3 mEq/l	Cl 96 mEq/l	Ca 16.4 mg/dl
GOT 32 IU/l	GPT 21 IU/l	T.Bil 1.0 mg/dl	
BUN 38 mg/dl	Cr 3.45 mg/dl	P 3.9 mg/dl	UA 8.9 mg/dl
TP 8.0 g/dl	Alb 4.1 g/dl	BS 94 g/dl	CRP 1.01 mg/dl
PTH intact <2 pg/ml		CCr = 16 ml/min	
カルシトニン >1600 pg/ml		CEA 122.3 ng/ml	

検尿：蛋白 (+/-) 潜血 (-) 尿糖 (-) 尿量 2450 ml/day

家族歴・生活歴： 特記事項なし。

内服薬： ウルソ<sup>®</sup>、ガスモチン<sup>®</sup>、セルベックス<sup>®</sup>、乳酸カルシウム<sup>®</sup> 3 g/日、アルファロール<sup>®</sup> 4  $\mu$ g/日。

入院時血液検査： Ca 16.4 mg/dl, BUN 38 mg/dl, Cr 3.45 mg/dl, クレアチニン・クリアランスは16 ml/min. と著明な腎障害を認めた (表2)。

入院後治療経過： 2000年8月の入院後、生理食塩水とラシックス<sup>®</sup> (furosemide：ヘキスト) の点滴、プレドニン<sup>®</sup> (prednisolone：塩野義) 30 mg/日、エルシトニン<sup>®</sup> 80単位/日、アレディア<sup>®</sup> 30 mg/日、ミラクリッド<sup>®</sup> (ulinastatin) 30万単位/日投与され、入院後4日目にはCa 8.4 mg/dlまで低下した。入院後内服薬を休止していたところ、血清カルシウム値が低下するとともに、テタ

ニーが出現したため、内服薬が入院前と同量にて再開された。しかし、内服再開すると、容易に血清カルシウム値が上昇し、最終的には乳酸カルシウムは服薬せず、アルファロール<sup>®</sup> 1  $\mu$ g/日単独服用にて維持した。同年9月、BUN 24 mg/dl, Cr 1.53 mg/dl, Ca 9.1 mg/dlまで改善し退院となった。退院時のクレアチニン・クリアランスは22から40 ml/min. であった。

腎不全回復期に行われた腎生検の結果では、腎硬化症および急性尿細管壊死の所見があったが、カルシウム沈着は認められず、退院後カルシウム値の変動なく現在まで経過している。

考 察

経口カルシウム製剤や活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤 (アルファロール<sup>®</sup>やロカルトロール<sup>®</sup>等) 内服中

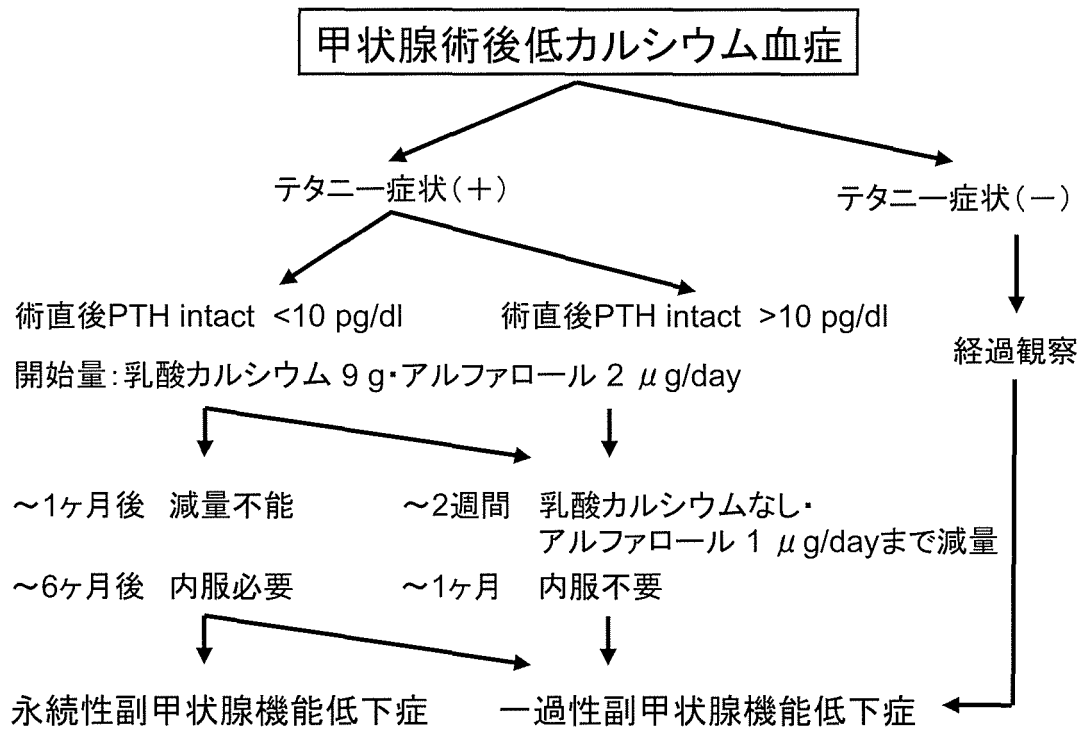


図2 甲状腺術後低カルシウム血症の取り扱い

の高カルシウム血症については、添付文書に注意を促す記載がある。しかし、これら添付文書の報告例は、すべて透析患者への投与中に生じた症例であり、甲状腺術後で腎機能が正常な患者へ投与した場合の危険性については指摘されておらず、また、他薬剤との相互作用により薬剤の血中濃度が上昇し、高カルシウム血症を来たしたという報告もない。

発症の誘因としては、夏季や激しい運動などの脱水時、あるいは、投薬量を増やした場合などが指摘されている。当教室においては今回報告した2症例のほかに、同様の症例をさらに2症例経験しており、これら個々の症例を詳細に検討すると、その発症前に市販の薬剤を服用していた場合や、また、まったく誘因なく発症したものもあった。これら自験例の病歴から推測した範囲内では、感染などの侵襲時や他薬剤との併用時にも注意が必要と思われた。また、経口カルシウム剤や活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤は、腎代謝性であるため、加齢に伴う腎機能の低下によって、相対的に過量投与に陥っていた可能性も考えられた。

また、臨床的特徴としては、口渇、食思不振、嘔吐などの高カルシウム血症に伴う消化器症状の

ほか、多尿と脱水の増悪がある。一般的に、腎前性腎不全の状態では乏尿と脱水が、腎性・腎後性腎不全では乏尿と全身浮腫が生じることが多いが、高カルシウム血症に伴う腎不全の場合、腎尿細管での水分再吸収能に異常を来たすため、血管内脱水の状態にあっても低張尿が多量にあり、しばしば腎不全の多くで見受けられる乏尿や全身浮腫を伴わないことを認識する必要がある。

治療法としては、腎不全の原因となっている高カルシウム血症の治療が最優先され、補液・ループ利尿薬およびビスフォスフォネート類の点滴投与、カルシトニン類の投与、血液透析などが中心となる。ビスフォスフォネート類の薬理作用は、破骨細胞を抑制し骨吸収を防ぐことにより、血清カルシウム値の上昇を防ぐため、骨転移を伴うがん患者の血清カルシウム値のコントロールにしばしば利用されている。自験例では明らかな骨病変が認められない患者であったが、血清カルシウム値は低下し、有効であった。また、血液透析は、連日から隔日で施行されたが、尿量は保たれていたため、除水は不要であった。

複数の文献的報告によれば、術後副甲状腺機能低下症のうち、永続性副甲状腺機能低下症の発生

頻度は0 から13 %であり、術後一過性の副甲状腺機能低下症および低カルシウム血症の発生頻度は0.3から49 %であった<sup>1,2)</sup>。術後の低カルシウム血症の大半は、手術操作による副甲状腺への一時的な血流不良により、その機能が低下し、PTH intactの分泌が低下するため生じるものであって、多くは1から2週間程度で回復する。しかし、過去、当教室にて手術を施行され、外来観察されてきた個々の症例について、その投薬内容を検討したところ、術当日から翌日まで生じた低カルシウム血症に対し、経口カルシウム製剤や活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が内服開始となったまま、以後、減量を試みられずに年余にわたり継続的に処方されていることが多いことも、問題点として判明した。

現在、当教室においては、これら急激な高カルシウム血症と急性腎不全をきたした症例を教訓とし、不必要な投薬を防ぐため、術直後に血中PTH intact を測定し、図2に示されるフローチャートに沿って、甲状腺術後の低カルシウム血症に対応している。すなわち、術直後のPTH intactが10 pg/dl以上ある症例では、甲状腺摘出の際、あるいは頸部郭清などの手術操作によっても副甲状腺は全腺摘出されておらず、経過とともに機能回復の見込みがあるものとして、積極的に投薬量の減量や中止を試みている。

### 結 語

甲状腺術後の副甲状腺機能低下症に対し、活性

型ビタミンD<sub>3</sub>製剤は90日間処方が可能であり、長年にわたって投与され、異常なく経過してゆく例が多い。しかし、今回経験されたように突然の高カルシウム血症と急性腎不全を来たすことがあるため、不必要な投薬や過量投与を極力避けるよう留意し、継続的に内服を要する症例については、定期的な血清カルシウム値と腎機能の観察が必要であると思われた。特に、痺れといった不定愁訴に対し、安易に増量することは慎まなければならない。

また、術後永続性の副甲状腺機能低下症は、生涯にわたって薬剤の内服と血清カルシウム値の管理を要し、患者への負担も大きいため、副甲状腺機能の温存は、甲状腺手術において反回神経温存と同様に重要であることが再認識された。

### 文 献

- 1) Martins, A. S., and Tincani, A. J. (2005) Thyroidectomy and hypothyroidism in patients with pharyngoesophageal tumors. Head and Neck: Article on line in advance in print.
- 2) Tartaglia, F., Giuliani, A., Sgueglia, M., Biancari, F., Juvonen, T., and Campana, F. P. (2005) Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. Am J Surg 190: 424-429.