

66 歳男性が不快感と虚弱、高カルシウム血症のため入院となった。

入院となる 35 時間前、外来を受診、3 週間前からある肩と左首の中程度の痛み、二ヶ月前からスポーツでの怪我後の左脚の筋肉痛、倦怠感、三ヶ月前からの毎晩二回、日中は三時間ごとの頻尿がみられており、水分制限を開始するなど多くの問題があった。

首の痛みは仕事で生じた。首の診察をしたところ、僧帽筋のけいれんを起こしており、ナプロキセン、アセトアミノフェン、シクロペンザプリンを処方され、部分的に痛みは改善した。

彼は高血圧、前立腺肥大、憩室炎、腰部椎間板症、大腸ポリープ、坐骨包炎、慢性ディスペプシア、夜間こむら返り、過度のアルコール、肩膝臀部の骨関節炎の既往があった。

内服薬はアムロジピン、ヒドロクロロチアジド、アスピリン、炭酸カルシウム、タムスロシン、n3 脂肪酸、グルコサミン、マルチビタミン、筋格好系の痛みには効果があるイブプロフェン、ナプロキセン、必要時にタダラフィル、ジスルフィラム内服あり。

薬剤アレルギーはない。

診察所見では、表情は穏やかで、体温 36.5 度、血圧 120/80、脈拍 108/分、BMI31.2、首の後部、左側の後頭部に疼痛あり、しかし運動制限はない。

認知機能に問題はなかった。

plt.red cell index.血糖値、甲状腺刺激ホルモン.AST.ALT は正常で

他の検査は table1 に、記載した。

尿検査は黄色で、尿培養は陰性である。採血結果が出た後、追加の検査のために戻るように連絡がされた。

最初の臨床検査から約 26 時間後、追加試験が行われた。グルコース、総タンパク量、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、LDH、ALP、ALT、AST の血液検査は正常だった、他の検査結果は table1 に示す。8 時間後、検査結果がわかると、患者さんは生命に関わる恐れのある異常の評価のためにこの病院の救急診療部に行くことをすすめられた、そしてその後その患者さんは入院した。

救急診療部で、患者さんは首の残留剛性を訴えた。彼はこの査定の前にインフルエンザのような病気(発熱、発汗、鼻閉を伴う)に約 3 週間かかっていた、自然と消散した。また慢性の便秘があり、それは改善していなかった。彼は 4 年以上前にアルコールはやめて、煙草も吸わず、不法な麻薬もやっていなかった。奥さんと暮らしていて、成人した子どもがおり、会社員であった。彼のお父さんとおじいさんは肺がんで亡くなっていた。おばあさんは脳卒中で、お母さんは肝疾患で亡くなっており、おじいさんは膵がんであった。

検査では、体温が 36.8 度、血圧 159/114 mm Hg、脈拍 109/分、外気を吸っているときの酸素飽和度 97%であった。残りの検査は正常だった。心電図は洞律動で、心拍数は毎分 101 回、PR 間隔は 260 ミリ秒、PQR は 136 ミリ秒、QT 間隔と QT 間隔の比率は 318:412 ミリ秒の心拍に補正していた:1 度房室ブロックと右脚ブロックが存在したが、3 年以上は続いて

いなかった。胸部X線ではきれいな肺と脊椎の進行性の変化が見られた。血小板数、プロトロンビン時間(PT)、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)は正常だった。グルコース、リン、乳酸、マグネシウム、総タンパク、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、ALT、AST、リパーゼ、トロポニンT、N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチドの血中レベル:他の検査結果は table1 に示した。尿検査は黄色で、わずかに濁った pH9 の尿で、比重 1.006、1+潜血が見られた、高倍率視野で 0~2 個の赤血球、3~5 個の白血球も見られた:扁平上皮細胞も存在した。患者さんは入院して、追加の画像検査をした。

静脈内投与や経口投与なしで行う腹部と骨盤の CT ではがんの根拠となる画像は得られなかった。胸部 CT で右第 8 肋骨を含む不特定の硬化病変がみられた。放射性核種骨スキャンは骨格病変のスクリーングとしてすすめられる。骨スキャンは非特異性に異常な吸収を示した。がんの心配があるので、さらなる査定のために骨盤の MRI はすすめられた。そして坐骨結節付着部に左膝腱の高度な裂け目が明らかになった。

透視ガイド下でのグルココルチコイド注射は 11 ヶ月前に行った。

追加検査が行われ、診断がついた。

プロブレムリストの再構成によってサイアザイドとNSAIDsの併用や高Ca血症がAKIの原因となっている可能性が出てきた。また、代謝性アルカローシスと高カルシウム血症の併存はミルクアルカリ症候群を強く示唆する。

ミルクアルカリ症候群はカルシウムと塩基の過量摂取によって引き起こされ、サイアザイドの使用によって悪化する。サイアザイドがカルシウムの再吸収と重炭酸の産生を亢進させるためである。アルカローシスと高Ca血症は生理学的に関連しており相互に遷延させる効果がある。代謝性アルカローシスはTRPV5チャンネルを介したCa輸送を亢進し、ヘンレループ上行脚のNa-K-2Cl共輸送体を抑制する。

ミルクアルカリ症候群はもともと消化管潰瘍の治療として牛乳と塩基が併用された際に発生するものとして考えられていた。そしてH2ヒスタミン受容体ブロッカーとPPIが牛乳と塩基に成り代わってからは見られなくなっていた。しかし、骨粗鬆症に対するCa製剤とVitD製剤の普及によって、ミルクアルカリ症候群は再び散見されるようになった。2005年に行われた高Ca血症の原因についての調査では全体の8.8%および重症例の25.7%がミルクアルカリ症候群によるものであった。

ミルクアルカリ症候群の疑いを持った時には、医師は忘れがちな診断ツール、すなわち内服を中止したときの病状について聴取すべきである。内服中止時に症状が改善しているのであれば内分泌疾患や溶骨性の疾患は除外できる。この方法では診断に数日かかるため、診断が遅れてしまうデメリットがある。加えて入院患者では逐次検査よりも並行検査を行うことへの圧力を感じるようになる。並行検査は確定診断を早め、あいまいな部分を除外することができる。そのため広く推奨されているが、検査方法が複雑化しやすかったり、偶発事象によってさらなる検査が必要になってしまうことがある。並行検査ではコストが増大するのみならず、患者や家族に不要な心配をさせることになってしまう。しかしながら、本症例では並行検査の有用性が大きいと判断した。

要するに、本症例の診断としてはミルクアルカリ症候群による高Ca血症及び急性腎不全があり、さらにヒドロクロロチアジドとNSAIDsによって増悪しているものと思われる。患者と家族に内服歴を詳しく聴取し、等張液による補液を行い、Ca製剤とサイアザイド、NSAIDsを中止した。低Ca血症を誘発する危険があるためビスホスホネートの使用は特に避けた。Caが正常化しない場合にはさらなる高Ca血症の検査を行う方針とした。

Dr. Eric S. Rosenberg (病理医) : Dr.Gupta、最初に患者を診察した際の臨床的な印象はいかがでしたか？

Dr.Gupta : 初診時には診察スタッフは悪性腫瘍の疑いを強く抱いており、原発巣捜索のための診察が行われていた。急性腎不全の患者において代謝性アルカローシスはあまり見られない所見であり、その時点で我々はミルクアルカリ症候群の疑いを持った。しかし最初に聴取した内服歴は診断仮説を補強するものではなかった。さらに文献的にはミルクアルカリ症候群単独では高Ca血症は重篤にならないとされており、そのため悪性腫瘍の合併の可能性が考えられた。疑わしいものとしては多発性骨髄腫、前立腺がん、そして肺癌が挙げられた。父と祖母に肺癌の家族歴があり、肺癌は特に強く疑われた。原発性副甲状腺機能亢進症は重篤な高Ca血症という臨床症状が合わないため否定的で、またサルコイドーシスは胸部X線で画像所見がなかったため否定された。

臨床診断：悪性腫瘍による高Ca血症

【鑑別診断】

Dr. Hazan Bazari : 本症例における診断に着目する。鑑別診断のための推奨されるアプローチはまずプロブレムリストを作成し、カギとなるプロブレムを抽出することである。本症例では 66 歳の男性、高血圧、最近の上気道炎の既往、3 週間にわたる頸と肩の疼痛、全身倦怠感、頻尿、便秘、貧血、急性腎不全、高 Ca 血症である。鑑別診断は最も重要なプロブレムに対して行われる。本患者では急性腎不全と高 Ca 血症である。

Cr : 5.06 mg/dl (8 か月前の採血では 1.05 mg/dl)

この腎機能の変化の原因解明のため、腎前性、腎性、腎後性それぞれの可能性について、特に急性腎不全と高 Ca 血症を同時に引き起こすような病態について考慮することにした。

高 Ca 血症のある患者では飲水量の減少や Na 排泄亢進、アクアポリン 2 (腎臓での水の再吸収を支配する) の発現抑制による局所的な腎機能障害などによって高 BUN 血症を合併しやすい。腎性腎不全として考えた場合、腎血管障害や糸球体疾患は通常高 Ca 血症を合併しない。ただし顕微鏡的多発血管炎による糸球体腎炎の患者において高 Ca 血症の合併が報告されている。骨髄腫腎などの尿細管間質性腎炎の中には高 Ca 血症をきたすものがある。胸部 CT で肋骨に不明瞭な硬化像を認めていることもあり、骨髄腫は本患者では有力な鑑別診断である。結核やサルコイドーシスといった肉芽腫性疾患は尿細管間質性腎炎に 1,25-(OH) ビタミン D の増加に伴う高 Ca 血症を合併する。また腫瘍が尿管を閉塞することによる腎後性腎不全の患者でも高 Ca 血症をきたしうる。

本患者は急性腎不全に加え高 Ca 血症を患っている。高 Ca 血症の鑑別診断は多岐にわたり、しかも多数のアンコモンな疾患を含んでいる。そういった疾患の中には未治療では予後が非常に悪いために検査前確率が低くても検査が必要なものがある。救急外来を受診する高 Ca 血症の患者で最も多い原因は悪性腫瘍であり、35%程度である。悪性腫瘍は様々なメカニズムを通して高 Ca 血症をきたす。例えば固形がんにおける副甲状腺ホルモン関連タンパク質の同化や悪性リンパ腫の 1,25-(OH) ビタミン D の誘導体、多発性骨髄腫や骨転移の溶骨性変化などである。しかしながら、反射的に悪性腫瘍の診断に絞る前に、病歴と最初の検査結果について注意深く振り返り、代替仮説によって彼の高 Ca 血症が説明できるか、悪性腫瘍に絞った検査が必要かどうかを検討すべきである。

病歴の中に診断に役立つ要素はあったらどうか？本患者の内服歴には NSAIDs、ヒドロクロロチアジド、消化不良のための炭酸カルシウムが含まれる。本患者の炭酸カルシウムの服用について、投与量、服用回数、服用日数、増減、投与期間など詳細な情報を得るべきであった。患者の内服歴についての詳細な情報はすべての患者において完璧な病歴を作り上げるために大切である。とりわけ高 Ca 血症のある患者については特に有用であり、必要不可欠である。

鑑別診断のためにほかに重要な検査項目があるだろうか？静脈血ガスで重炭酸が上昇し、尿 pH が 9 であることは代謝性アルカローシスを示唆する。

病歴と採血をよく見直した後、我々はプロブレムリストを作り直した。

66 歳男性 高血圧に対してサイアザイド薬使用中 近日中の上気道炎 消化不良に対する炭酸カルシウムの長期投与 3 週間継続する肩痛、首痛に対する NSAID s 服用、全身倦怠感、頻尿、便秘、AKI、代謝性アルカローシス、高 Ca 血症

CLINICAL DIAGNOSIS

癌による可能性の高い高カルシウム血症

Dr.HASAN BAZARI'S DIAGNOSIS

ミルクアルカリ症候群によるものとヒドロクロチアジドの使用による高カルシウム血症の悪化
高カルシウム血症、排尿促進、NSAIDsによる急性腎障害

PATHOLOGICAL DISCUSSION

Dr.Jason M.Baron この患者は高カルシウム血症と急性腎障害を含む様々な検査が行われた。血清タンパク電気泳動と尿タンパク電気泳動、血清遊離L鎖 κ/λ 比、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン関連ホルモン、25ヒドロキシビタミンDは正常だった。ミルクアルカリ症候群の診断が考えられた後に、炭酸カルシウムは中止され、カルシウムの値は減り正常値になった。これらの検査所見、炭酸カルシウム制酸剤摂取の既往、臨床的に考えると、病理学的診断はミルクアルカリ症候群となる。

ミルクアルカリ症候群の診断は比較的検査結果が少なく、この症例での有名な特徴のひとつに臨床検査の過剰使用がある。この患者のために2回の外来と3日間の入院の間に117の臨床検査がオーダーされ、360の結果が報告された。この患者での過剰使用は重複される検査だ。例えば、2度目の血清タンパク電気泳動は内科医が何日か前にオーダーしたことを見落とし、最もオーダーされやすい。2004年アメリカの病院ではこのような余分な検査に50億ドルが使われた。重複検査の予防には受注システムが有用である。7回の全血球数や9回のリンの値など、いくつかの他の検査もこの症例で繰り返された。受注システムにより電子化し重複するオーダーを避けることやもはや必要ないオーダーは削除することにより検査の過剰

使用は減るだろう。

この患者では連続の検査により不必要な検査がなされなかったのかもしれない。しかし、入院患者では特に、連続の検査がより賢明な検査であるにもかかわらず、折良い診断のために同時に検査をオーダーすることが正当化されやすい。

HEALTH CARE ECONOMICS

Dr.Katrina Armstrong この症例からの教訓は高カルシウム血症の病態生理学的な特徴と鑑別診断を上げる際の既往歴の役割に注目すべきだった。しかし、この症例では保健医療の資源活用や価値についての重要なことをあげている。保健医療の結果として定義される保健医療の価値に対して国民の注目が上がっている。なぜなら発展途上国では保健医療に対するコストは低い一方で、保健医療のコスト国民総生産の大きな割合を占めている。保健医療に対する高いコストはここ何十年か政策課題だが、現在のコストの多さと近年の不景気は新たな緊張感を生み出している。保健医療に対する新しい支払いの形の役割に注目が集まっているが、最終的には保健医療のコストの使用に関する決定による。

保健医療介入は有効性とコストによって分類でき、有効性やコストを代替戦略と比べてどのように調整するかが企てられる。国民の保健に関する見方では一般的には高いコストで有効性の低いものは避るべ

きだという一致された考えがあるが、よく議論されるのは低いコストで低い有効性のものと高いコストで高い有効性のあるものだ。この症例は我々に保健医療の価値について病歴聴取や初めの臨床検査の注意深い分析や症状の経過コストが低く高い有用性もの方がいいと思ひ出させる。この症例を論証すると同様に、連続的な検査よりむしろ並行して検査をする傾向がここ何年の間に増えている。しかし、入院中の費用を減らす努力は逆説的に言えば検査はさらなる検査を生み出すので全体のコストを上げるのかもしれない。

最終的に我々は内科の最大の伝統？をくつつけることで保健医療の価値を上げることができるのかもしれない。これらは患者の親と家族からの話や得られる検査結果の分析を含む。

Dr.Rosenberg Dr.Gupta この患者がどうなったか教えてください。

Dr.Gupta この患者補液と皮下カルシトニン、ヒドロクロロチアジド、炭酸カルシウムが続けられた。癌の初めの評価は不明であり、ミルクアルカリ症候群の可能性を考えた。患者と彼の妻の話し合いの間に、消化不良が悪化しているため炭酸カルシウムの量と頻度が増加しているのに気づいた。加えて、彼は骨のために市販のカルシウムと vitD を飲み始めていた。3 日間の入院の間に血清のカルシウムは正常値となりクレアチニンも安定し、不快感と多尿も軽快した。彼は炭酸カルシウム、イブプロフェン、ナプロキセンを避けることを指示され退院した。2 ヶ月後のフォローの際に血清クレアチニンは 1.34 まで下がった。

内科医 わたしはこの患者の治療に携わった。我々は患者の炭酸カルシウムの摂取を考慮したが、文献を再調査するとミルクアルカリ症候群はカルシウム 16 の原因の可能性は低いと思われた。この症例でミルクアルカリ症候群の可能性を考えたのはどの情報ですか。

Dr.Bazari 125 人の患者で、ミルクアルカリ症候群は高カルシウム血症の 9% を占め、26% が重症だった。しかし、大半の事例では、2 つめのメカニズムは腎障害や高カルシウム血症のどちらかだった。この患者ではサイアザイドの同時使用が高カルシウム血症の原因だろう。カルシウムの吸収排泄での遺伝子変異が存在するだろう。

Dr.Muthiah Vaduganathan 話し合いを通じて、我々はミルクアルカリ症候群と賢明な検査の出し方について学んだ。しかし、この患者の画像診断にアプローチは話していなかった。訓練を受ける人？研修医？は追加の画像診断に対する放射線科医の意見をよく信頼する。この提唱された検査はいつするのが妥当なのか？特に癌のような重大な診断をするときに考えるべきか。外来患者のフォローアップが完全に確保できない限り、入院中に診断を下す方がより実際的である。

Dr.Palmer 私はあなたの質問への一番の解答があるとはおもわない。いくつかの画像所見は正しくは明確ではなく、癌を除外するにはさらなる検査が必要である。したがって放射線科医は追加の画像検査をすすめる。誰も診断をミスしたい人はいない。意図的ではないが、ひとつの検査がさらなる検査を必要とする症例だった。胸部 CT で硬化病変があり、骨スキャンと MRI が施行された。不運にもこれらの追加の検査は価値はなかったが、さらなる費用がかかり、患者と家族の不安を生み出した。内科医の間でのコミュニケーションは不必要な検査を予防する。

最終診断

ミルクアルカリ症候群