

〈症例報告〉

無動性高 Ca 血症を呈した重症多発外傷の一例

稲吉 祐樹¹⁾, 上野 太輔¹⁾, 立石 寛子¹⁾, 岡根 堯弘¹⁾
藤原 弘道¹⁾, 山田 祥子¹⁾, 高橋 治郎¹⁾, 木下 公久²⁾
宮本 聡美¹⁾, 井上 貴博¹⁾, 椎野 泰和¹⁾

1) 川崎医科大学救急医学教室

2) 川崎医療福祉大学医療技術学部健康体育学科

抄録 高 Ca 血症の原因の90%以上は、原発性副甲状腺機能亢進症と腫瘍随伴性高 Ca 血症が占め、無動性高 Ca 血症 (immobilization hypercalcemia: IH) は上記の除外によって診断される。今回、我々は重症多発外傷の治療中に IH を呈した症例を経験したため報告する。症例は22歳男性で、高速自動車道を普通自動車走行中の交通事故で受傷し、ドクターヘリで当院へ搬送された。精査により、循環血液量減少性ショック、多発小腸断裂、盲腸断裂、両側血気胸、両側肺挫傷、両側多発肋骨骨折、右肘関節脱臼骨折、第4腰椎圧迫骨折と診断された。救急外来で Damage control surgery を行い、第6病日に閉腹した。急性腎障害のため、第2病日に持続的血液透析 (continuous hemodialysis: CHD) を開始した。入院後、血清 Ca 値は経時的に上昇し、精査の結果 IH と診断した。高 Ca 血症は、CHD、カルシトニン投与で改善しなかったが、ビスホスホネート製剤の投与で改善した。若年者の高 Ca 血症では、IH を考慮すべきである。また、治療においては、多発外傷後であってもビスホスホネート製剤の投与を考慮するべきである。

doi:10.11482/KMJ-J202349037 (令和5年8月22日受理)

キーワード: 高 Ca 血症, 無動, ビスホスホネート

緒言

高 Ca 血症は一般臨床で比較的良好に遭遇する電解質異常であり、重症化すれば中枢神経障害や致死的不整脈、消化器症状、腎機能障害などを来す。原因の90%以上は原発性副甲状腺機能亢進症と腫瘍随伴性高 Ca 血症が占める¹⁾。今回、交通事故による重症多発外傷後に無動性高 Ca 血症 (immobilization hypercalcemia: IH) を呈した症例を経験したため報告する。

症例

症例: 22歳の男性。特記すべき既往歴はなく、

常用薬もない。

現病歴: 高速自動車道を普通自動車で走行中に対向車線へ誤って飛び出し、対向車と正面衝突し受傷した。重症外傷と判断され、ドクターヘリが要請された。ヘリスタッフ接触時、患者は不穏状態で呼吸は促迫し、橈骨動脈の触知も微弱でありショック状態であった。胸部は胸郭動揺に加え、前胸部に広く皮下気腫を触れ、両側緊張性気胸と判断した。腹部は膨満で圧痛があり、Focused Assessment with Sonography for Trauma は陽性であった。両側緊張性気胸、循環血液量減少性ショックに対して両側胸腔ド

別刷請求先

稲吉 祐樹

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学救急医学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (464) 1044

Eメール: m0108006@yahoo.co.jp

レナージ、気管挿管、輸液治療を開始したが、ショック状態から離脱できず、ドクターヘリで当院へ搬送した。当院搬送後、赤血球輸血を開始したが循環動態は安定せず、救急外来で緊急開腹術を行った。

手術所見：腹部正中切開で開腹すると、腹腔内には大量の血性腹水が貯留していた。小腸はトライツ靱帯から80cmより以遠に合計5か所の損傷を認め、盲腸は断裂していた。その他腹腔内臓器損傷は認めなかった。

患者は重症多発外傷であり、Damage control surgery とし、損傷していた腸管をすべて切除し盲端とした。腹部はドレープで被覆し Open Abdomen とした。開腹術後に行った Computed tomography 検査を踏まえ、循環血液量減少性ショック、多発小腸断裂、盲腸断裂、両側血気胸、両側肺挫傷、両側多発肋骨骨折、右肘関節脱臼骨折、第4腰椎圧迫骨折と診断した。

入院後経過：第2病日から急性腎障害のため、持続的血液透析（continuous hemodialysis: CHD）を開始した。第3病日に小腸ストマを作成し、第6病日に腹直筋鞘前葉反転法で閉腹

した。その後、腎機能の回復に伴い第23病日に CHD を離脱したが、血清 Ca 値は上昇しており、第17病日に高 Ca 血症の鑑別のため血液検査を行った（表1）。高 Ca 血症の推移を図に示す（図1）。高 Ca 血症を引き起こす薬剤の使用歴はなく、urinary fraction excretion of calcium (FeCa)

表1 血液検査

	値	単位	基準値
Ca	10.7	mg/dL	8.4-10.2
アルブミン	1.2	g/dL	3.8-4.9
P	2.1	mg/dL	2.5-4.4
ALP	697	U/L	110-360
骨型 ALP	21.4	μg/L	3.7-20.9
FeCa	7.02	%	1.0
Whole PTH	<4.0	pg/mL	8.3-38.7
PTHrP	<1.0	pmol/mL	0.0-1.1
1,25-(OH) ₂ vitD ₃	11.8	pg/mL	59-159
TSH	6.79	μIU/mL	0.40-6.0
FT4	0.50	ng/dL	0.80-1.60
ACTH	15.4	pg/mL	7.2-63.3
コルチゾール	8.3	μg/dL	4.5-21.1

ALP Alkaline Phosphatase,
 FeCa urinary fraction excretion of calcium,
 Whole PTH Whole parathyroid hormone,
 PTHrP Parathyroid hormone-related Peptide,
 TSH Thyroid stimulating hormone,
 FT4 free thyroxine, ACTH adrenocorticotrophic hormone

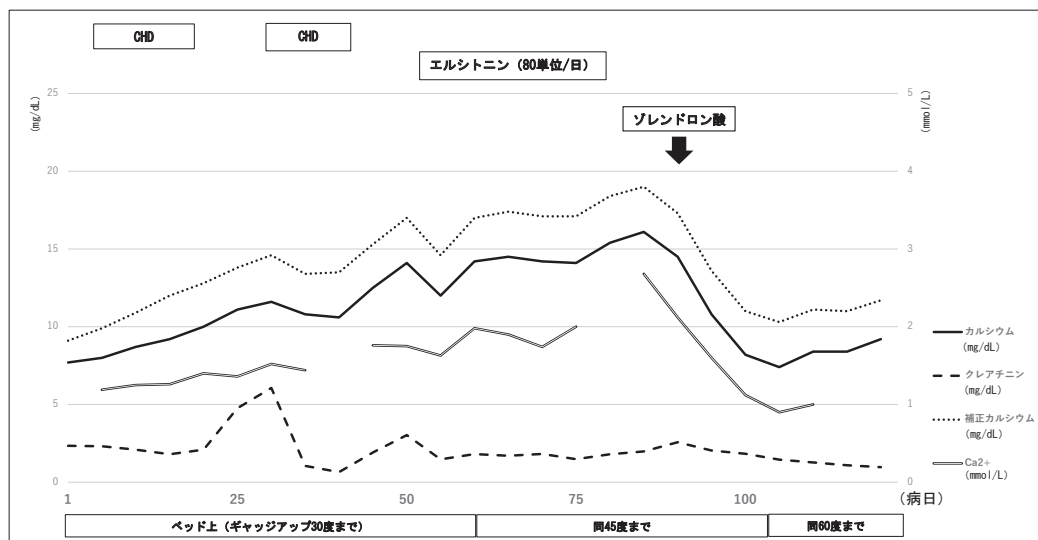


図1 入院後経過

第32病日から第43病日まで持続的血液透析（continuous hemodialysis: CHD）、第52病日から第84病日までカルシトニン（80単位/日）を投与したが、高 Ca 血症は改善しなかった。第88病日に最大値である血清 Ca 値 17.8 mg/dL まで上昇し、第92病日にビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸（2.8 mg/日）を投与したところ、速やかに高 Ca 血症は改善した。

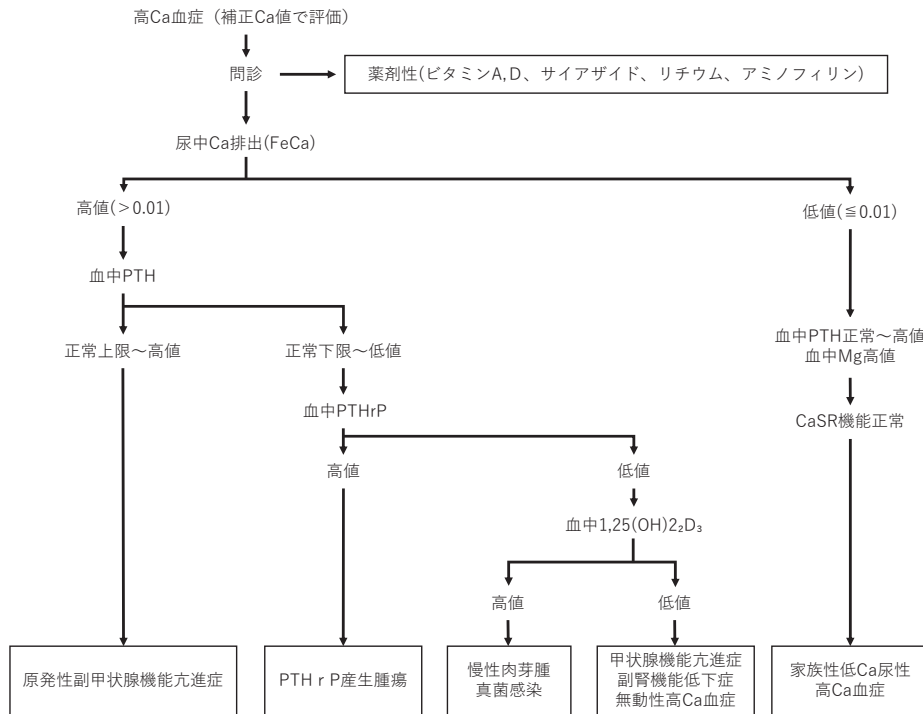


図2 高Ca血症鑑別フローチャート

山内美香, 杉本利嗣: 副甲状腺 - Ca 検査値異常のアプローチ. 日本内科学会雑誌. 2014; 103: 870-877 より改変

FeCa urinary fraction excretion of calcium
 PTH parathyroid hormone
 PTHrP parathyroid hormone-related Peptide
 CaSR calcium-sensing receptor

は基準値よりも上昇し, Whole parathyroid hormone (PTH), Parathyroid hormone-related Peptide (PTHrP) および $1,25-(OH)_2 vitD_3$ はいずれも基準値より低値であった. また, 甲状腺, 副腎機能に明らかな異常はなかった (図2). 加えて, 入院以来の腹部処置のために鎮静薬の使用は避けられず, 病前と比較して自己体動は極端に少ない状態となっていた. 以上から, 無動性高Ca血症 (immobilization hypercalcemia: IH) と診断し, 高Ca血症の治療を開始した. ループ利尿薬の投与は, 腎機能悪化や高Ca尿症の悪化, 腎結石を生じるリスクが高いと思われるため見送り, 第32病日から CHD を開始した. 透析液流量は $1,400 \text{ ml/h}$ (31.8 ml/kg/h)

で開始し, $3,500 \text{ ml/h}$ (79.5 ml/kg/h) まで増量したが, 高Ca血症は十分に改善せず第43病日に CHD を中止した. 第52病日から第84病日までカルシトニンを保険適応量である80単位/日で投与したが, 高Ca血症は改善しなかった. 第92病日にビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸 (2.8 mg/日) を投与した後, 速やかに高Ca血症は改善した (図1). リハビリテーションは, ベッド上での関節可動域訓練, 筋力増強訓練で開始し, 全身状態に合わせて徐々に安静度を拡大し, 第168病日より車椅子移乗や座位練習を開始した. その後, 第366病日に近医へ転院した.

考 察

無動と高Ca血症の関連は、1941年に Albright が最初に報告をした²⁾。以降、IH は脊椎損傷、ギランバレー症候群、外傷患者などで報告されている³⁻⁶⁾。IH の病態は完全に解明はされていないが、無動により筋収縮がなくなり骨への外的刺激が失われた結果、骨吸収が増加することがその病態の一端と考えられる⁷⁾。IH のリスクとして、骨代謝が盛んな年齢（小児、若年）、腎機能障害によるCa排泄低下、感染症の合併による骨吸収の亢進、急激かつ極端に不動状態に陥ることなどが報告されている^{6, 8)}。特に外傷患者においては、安静度が制限される肢体の数、骨折の数が多いほど高Ca血症を生じやすいと報告があり、骨折により骨表面が増加したところに、安静度制限により骨吸収が増加すること、骨折の治療過程において骨折部への血流が増加し、骨吸収が増加することによって考えられている⁴⁾。本症例においては、生来健康な若年者が、突然の事故で骨折を含む多発外傷を受傷し、急激に体動が減少したこと、経過中に急性腎障害を生じたことがIHの誘因となりえると考ええる。

無動性高Ca血症は、過去の報告では外傷後2-4週間ほどで生じることが多い^{6, 9)}。本症例は、第17病日には明らかな高Ca血症を生じており、高Ca血症の発症時期は過去の報告と大きな相違はなかった。高Ca血症はカルシトニン投与で改善せず、第88病日に最高値である17.8 mg/dLまで悪化した。高Ca血症は、血清Ca値が10.5-12 mg/dL程度までならば無症候性であることもあるが、これ以上では腎症状（腎性尿崩症、脱水、腎臓結石症）、消化器症状（嘔気・嘔吐、食欲不振、脾炎、消化性潰瘍）、中枢神経症状（意識障害、筋萎縮）、心血管症状（高血圧、QT短縮、不整脈）などを生じうる¹⁰⁾。本症例では、入院後からストレス潰瘍予防としてプロトンポンプ阻害薬を投与していたが、第17病日にストマから血便を認め、上部消化管内視鏡検査を施行して急性胃潰瘍と診断した。プロトンポンプ阻害薬に胃粘膜保護薬を追加して

保存的治療を開始、第48病日に上部消化管内視鏡検査を再検して治療を確認した。本症例で高Ca血症が急性胃潰瘍の誘因となった可能性は否定できない。

IHの診断は、病歴および血清PTH、活性型ビタミンD等から他の高Ca血症の原因を除外することで行う（図2）。治療は高Ca血症の治療に準じ、輸液や利尿薬、カルシトニン、ビスホスネート製剤、血液透析等が用いられる。血液透析は高Ca血症に対する有効な治療法であり、重症高Ca血症で腎不全や心不全を合併し、輸液量の制限が必要な場合に行われることがある。本症例で、CHDにより血清Ca値が低下しなかった要因の一つに、過去の有効例の報告ではCaを含まない透析液を用いていた¹¹⁾が、本症例で使用した透析液（サブラッド血液濾過用補充液BSG[®]）はCa2+3.5 mEq/Lであったことが考えられる。むしろCHD開始時の血中Ca2+は1.3 mmol/L（2.6 mEq/L）で透析液のCa2+濃度よりも低いため、透析液から血中へCaが移動した可能性が考えられるが、透析開始前の血中Ca2+は1.3 mmol/L（2.6 mEq/L）と若干高めで、CHD離脱後もCa濃度は上昇しており、可能性は否定しきれないが、本症例の高Ca血症の本体はIHと推察された。

カルシトニンのCa低下効果は、①破骨細胞を抑制、②骨芽細胞の刺激による骨から細胞外液へのCaの流出低下、③小腸からのCa吸収抑制、④腎尿細管でのCa再吸収抑制によってもたらされる¹²⁾。カルシトニン投与により血清Ca値が低下しなかった要因は、過去の症例報告ではカルシトニンを300単位/日⁵⁾で投与しており、本症例でのカルシトニンの投与量（80単位/日：保険適応量）が少なかった可能性がある。また、カルシトニン製剤は連日投与によりカルシトニン受容体のdown regulationから効果の減弱が報告されており¹³⁾、本症例でも比較的低容量を連日投与したことが関与した可能性がある。

ビスホスホネート製剤は加水分解不能な無機ピロリン酸化合物であり、骨表面のヒドロキ

シアパタイトに吸着し破骨細胞による骨吸収を減らすことで、骨からのCa流出を減少させる¹⁴⁾。一方で、ビスホスネート製剤が骨折治癒を阻害させるのではないかという点については従来から議論のあるところであり、本症例においても当初は投与を躊躇していたが、他に有効な方法がなく最終的に投与をした。本症例のような多発外傷の患者にビスホスホネート製剤を投与した報告は見られないが、現在、ビスホスホネート製剤による骨折治癒の阻害はないことを示唆する報告^{15, 16)}はあり、本症例でもより早期からの投与を検討すべきであった。さらに、本症例のリハビリテーションの介入の遅延がIHの誘因となった可能性は否定できず、早期に導入するべきであった。

結 語

重傷外傷後の高Ca血症の鑑別診断において、IHを考慮することが必要である。高Ca血症の治療に際し、受傷早期であってもビスホスホネート製剤を考慮すべきである。また、早期からのリハビリテーション介入を考慮すべきである。

引用文献

- 1) Lafferty FW: Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 1991; 6 Suppl 2: S51-S59. doi: 10.1002/jbmr.5650061413.
- 2) Albright F, Burnett CH, Cope O, Parson W: Acute Atrophy of Bone (Osteoporosis) Simulating Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1941; 1(9): 711-716. doi: 10.1210/jcem-1-9-711.
- 3) Tetters JM, van Eeghen E, Kooter AJ: Extreme hypercalcaemia caused by immobilisation due to acute spinal cord injury. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(6): e241386. doi: 10.1136/bcr-2020-241386.
- 4) Yusuf MB, Akinyoola AL, Orimolade AE, Idowu AA, Badmus TA, Adeyemi TO: Determinants of hypercalcemia and hypercalciuria in immobilized trauma patients. *BoneKey Rep.* 2015; 4: 709. doi: 10.1038/bonekey.2015.78.
- 5) Meythaler JM, Korkor AB, Nanda T, Kumar NA, Fallon M: Immobilization hypercalcemia associated with Landry-Guillain-Barré syndrome. *Arch Intern Med.* 1986; 146(8): 1567-1571.
- 6) Massagli TL, Cardenas DD: Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80(9): 998-1000. doi: 10.1016/S0003-9993(99)90050-3.
- 7) Bikle DD, Halloran BP: The response of bone to unloading. *J Bone Miner Metab.* 1999; 17(4): 233-244. doi: 10.1007/s007740050090.
- 8) Gopal H, Sklar AH, Sherrard DJ: Symptomatic hypercalcemia of immobilization in a patient with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(5): 969-972. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70272-1.
- 9) Wang PL, Meyer MM, Orloff SL, Anderson S: Bone resorption and "relative" immobilization hypercalcemia with prolonged continuous renal replacement therapy and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(6): 1110-1114. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.09.001.
- 10) Carroll MF, Schade DS: A practical approach to hypercalcemia. 2003; 67(9): 1959-1966.
- 11) Wang CC, Chen YC, Shiang JC, Lin SH, Chu P, Wu CC: Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium-free hemodialysis. *Am J Emerg Med.* 2009; 27(9): 1174.e1-1174.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2009.01.026.
- 12) Naot D, Musson DS, Cornish J: The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. *Physiol Rev.* 2019; 99(1): 781-805. doi: 10.1152/physrev.00066.2017.
- 13) 山内美香, 杉本利嗣: 副甲状腺-Ca 検査値異常のアプローチ. *日本内科学会雑誌.* 2014; 103(4): 870-877. doi: 10.2169/naika.103.870.
- 14) Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, Schlesinger PH, Blair HC: Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest.* 1990; 85(2): 456-461. doi: 10.1172/JCI114459.
- 15) Hak DJ: The biology of fracture healing in osteoporosis and in the presence of anti-osteoporotic drugs. *Injury.* 2018; 49(8): 1461-1465. doi:10.1016/j.injury.2018.04.016.
- 16) Gao Y, Liu X, Gu Y, Song D, Ding M, Liao L, Wang J, Ni J, He G: The Effect of Bisphosphonates on Fracture Healing Time and Changes in Bone Mass Density: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 688269. doi: 10.3389/fendo.2021.688269.

〈Case Report〉

A case of immobilization hypercalcemia with severe multiple traumas

Yuki INAYOSHI¹⁾, Daisuke UENO¹⁾, Hiroko TATEISHI¹⁾
Takahiro OKANE¹⁾, Kodo FUJIWARA¹⁾, Sachiko YAMADA¹⁾
Jiro TAKAHASHI¹⁾, Kimihisa KINOSHITA²⁾, Satomi MIYAMOTO¹⁾
Takahiro INOUE¹⁾, Yasukazu SHIINO¹⁾

1) Department of Emergency Medicine, Kawasaki Medical School Hospital, Okayama, Japan.

2) Department of Health and Sports Science, Kawasaki University of Medical Welfare, Okayama, Japan

ABSTRACT Primary hyperparathyroidism and tumor-associated hypercalcemia account for more than 90% of all cases of hypercalcemia, and immobilization hypercalcemia (IH) is usually diagnosed through exclusion the above. Herein, we report a case of IH during treatment in a patient with severe multiple traumas. A 22-year-old man was transported to our hospital by medical helicopter for management of injuries sustained in a traffic accident. We diagnosed the patient with hypovolemic shock, multiple small bowels and cecal lacerations, bilateral hemopneumothorax, pulmonary contusions, multiple bilateral rib fractures, dislocated right elbow joint fracture, and fourth lumbar vertebral compression fracture. He underwent damage control surgery in the emergency department, and we performed abdominal closure on the 6th day after admission. Continuous hemodialysis (CHD) was initiated on the 2nd day after admission for the management of acute kidney injury. After admission, we observed a gradually increasing serum calcium level. The Hypercalcemia persisted despite CHD or calcitonin administration and subsequently responded to bisphosphonate therapy. Based on the above, we diagnosed IH as the cause of hypercalcemia. IH should be considered in the differential diagnosis in young patients with hypercalcemia, and bisphosphonate therapy should be attempted, even in cases of multiple traumas.

(Accepted on August 22, 2023)

Key words : Hypercalcemia, Immobilization, Bisphosphonate

Corresponding author

Yuki Inayoshi

Department of Emergency Medicine, Kawasaki Medical
school, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1044

E-mail : m0108006@yahoo.co.jp