

# Theophylline 投与の関与が強く疑われた 高 Ca 血症の 1 例

伊藤 陽子<sup>\*1,3</sup> 鶴見 裕子<sup>\*3</sup> 木村 寿宏 竹下 康代<sup>\*2</sup>  
常田 康夫<sup>\*1</sup> 戸谷 義幸<sup>\*3</sup> 梅村 敏

A case of theophylline-induced hypercalcemia

Yoko ITOH<sup>\*1,3</sup>, Yuko TSURUMI<sup>\*3</sup>, Toshihiro KIMURA, Yasuyo TAKESHITA<sup>\*2</sup>,  
Yasuo TOKITA<sup>\*1</sup>, Yoshiyuki TOYA<sup>\*3</sup>, and Satoshi UMEMURA

<sup>\*1</sup>Renal Division, Department of Medicine, Fujisawa City Hospital,

<sup>\*2</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital,

<sup>\*3</sup>Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University, Kanagawa, Japan

## 要 旨

テオフィリン投与に関連したと考えられる高 Ca 血症の症例を経験したため報告する。症例は 51 歳女性、気管支喘息のためテオフィリンを約 5 年間で服用していた。2003 年 3 月血清 Ca 濃度 15.2mg/dL と著明な高 Ca 血症と腎機能障害のため当科を紹介受診した。過去の検査結果より、2001 年より高 Ca 血症が認められていた。高 Ca 血症の原因について精査を行ったが、初診時には内分泌検査などの異常所見は認められなかった。そのため、薬剤性の高 Ca 血症を疑った。内服中であったテオフィリンを中止したところ血清 Ca 濃度は低下し、3 カ月後には完全に正常値となった。過去に有効血中濃度を超過したテオフィリン投与によって高 Ca 血症が誘発されたという報告を認めたが、有効血中濃度範囲内での高 Ca 血症の報告は認められない。本症例のテオフィリン濃度は有効血中濃度以下で保たれていた。また、初診時では正常値であったがその後の測定で甲状腺機能亢進症が認められ、精査の結果橋本病の合併が考えられた。甲状腺機能亢進症もしばしば高 Ca 血症の原因となりうる。初診時には甲状腺機能は正常であったことより、甲状腺機能亢進症のみが高 Ca 血症の原因となった可能性は否定的であるが、テオフィリン、甲状腺機能亢進症に伴う高 Ca 血症は、ともにアドレナリン受容体を介し高 Ca 血症を誘発すると考えられており、両者の合併による増強作用が考えられた。また、これに加え本症例では高 Ca 血症にもかかわらず尿中 Ca 排泄量の増加を認めなかった。非顕性であった低 Ca 尿症がテオフィリン投与、橋本病合併によって PTH 作用が増強し、高 Ca 血症を引き起こしたと考えられた。これらの病態が合併することにより、テオフィリンが有効血中濃度以下でも高 Ca 血症が誘発された可能性が疑われ、非常に稀な症例と考えられた。

We report a case of theophylline-induced hypercalcemia. The patient, a 51-year-old women, had been administered theophylline for about five years because of bronchial asthma. She was referred to us in March 2003 for the treatment of renal failure and hypercalcemia (15.2 mg/dL), which had been increasing since 2001. Clinical and laboratory findings were not consistent with any endocrinopathy. We suspected drug-induced hypercalcemia. Three months after discontinuation of theophylline therapy, the hypercalcemia was completely cured. When admitted to our hospital, the patient was diagnosed as also having Hashimoto's disease. Hyperthyroidism might enhance the effect of theophylline on parathyroid hormone

action. Therefore, theophylline induced hypercalcemia even though she was taking the therapeutic level. Moreover, her calcium excretion did not increase despite hypercalcemia. We concluded that her hypercalcemia was induced by theophylline and hyperthyroidism, and that hypocalciuria might have enhanced these conditions.

Jpn J Nephrol 2007; 49: 446-451.

**Key words** : hypercalcemia, theophylline, hyperthyroidism, Hashimoto's disease, drug-induced

## はじめに

高カルシウム(Ca)血症は、消化器系、中枢神経系、心血管系など多彩な症状を呈するため、非特異的で見逃されることがある。しかし、長期にわたり高Ca血症が放置されることによって不可逆的な腎不全の進行が認められることがあり、注意が必要である。治療によってはCa代謝に影響するものがあり、治療に際しては定期的に血清Ca値を測定し、Ca代謝異常の発現に注意しなければならない。

Theophyllineは気管支喘息に対する治療として一般的に使用されている薬剤である。今回、theophylline投与が関係したと考えられる高Ca血症の1例を経験したので報告する。

## 症 例

**患者**：51歳、女性

**主 訴**：嘔気、頭痛

**既往歴**：1971年(19歳)右卵巣嚢腫摘出術施行。1988年(36歳)より気管支喘息。1993年(41歳)閉経。1997年(45歳)腰椎圧迫骨折、変形性脊椎症、骨粗鬆症。2001年(49歳)非定型精神病

**家族歴**：父 アルコール性肝炎、母 高血圧、同胞 白血病

**現病歴**：15年前(1988年)より気管支喘息のためprednisolone内服(5 mg/day)、5年前(1998年)よりtheophylline(200 mg/day)内服を開始し、当院呼吸器内科にて通院加療中であった。また、6年前より腰椎圧迫骨折と脊椎の著明な前弯を認め、ステロイド誘発骨粗鬆症として当院整形外科にてcalcium lactate(3 g/day)(乳酸カルシウム®)、alfacalcidol(1 µg/day)を投与されていた。2年前(2001年)より血清Ca値の上昇(11~15 mg/dL)を認めていたが放置されていた。2003年3月末、腎機能障害が進行したため当科紹介受診となった。受診時Ca 15.1 mg/dLと血清Ca値の上昇が認められ、BUN 11 mg/dL、Cre 2.58 mg/dLと腎機能障害の合併を伴っていた。高Ca血症の原因としてcalcium lactate、alfacalcidol投与が考えられたた

め、calcium lactate、alfacalcidolの投与を中止し、補液(1日500~1,000 mL)、elcatonin(エルシトニン® 40単位)投与を行っていた。しかし、約2カ月間外来にて加療を行うもCa 11~13 mg/dLとその後も高Ca血症が持続した。初診時に行った血液検査ではintact PTH、PTHrP、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンは正常値、活性型VitD低値と高Ca血症の原因を特定できず、精査目的に6月19日入院となった。

**入院時現症**：意識清明、身長137 cm、体重49 kg、血圧120/80 mmHg、脈拍78/分：整、体温36°C。脊椎の著明な前弯を認める。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし。甲状腺、表在リンパ節触知せず。胸部、腹部に異常なし。下腿に浮腫を認めず。

**入院時検査所見**(Table)：入院時血清Ca値は13.4 mg/mLと高値、intact PTHは8 pg/mLと軽度低値、PTHrPは測定感度以下、活性型VitDも4.8 pg/mLと低値を示していた。血清サイクリックAMP(cAMP)値の軽度上昇が認められた。また、甲状腺ホルモンの上昇、TSHの抑制を認め、甲状腺機能亢進症を示していた。また、抗サイログロブリン抗体が陽性であった。代謝マーカーとして骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)は正常範囲内であったが、オステオカルシンの上昇と、骨吸収マーカーであるI型コラーゲンN末端架橋テロペプチド(NTx)、デオキシピリジノリン(DPD)の上昇が認められた。また、尿所見では尿中β<sub>2</sub>MG、NAGの上昇、Ccr 43 mL/minと腎機能障害が認められた。1日尿中Ca排泄量は163 mgであり、高Ca血症を示しているにもかかわらず尿中Ca排泄量の増加は認められなかった。カルシウムとクレアチニンのクリアランス比は0.02、FEcaは4.46%であった。入院時画像所見では胸腰椎に骨粗鬆症に伴うと考えられる多発性の圧迫骨折像、脊椎の著明な前弯、左右恥骨上下枝の陳旧性骨折像が認められた(Fig. 1)。骨シンチグラフィ(Fig. 2)でも、圧迫骨折像以外に異常所見は得られなかった。

**経 過**：当科紹介受診時からの経過を示す(Fig. 3)。当科紹介受診時の検査結果では、前述のように異常所見は認められなかった。そのため薬剤性と考え、calcium lactate、

Table. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Other special tests		Urinalysis	
WBC	7,400/ $\mu$ L	intact-PTH	8 pg/mL(10~65)	Specific gravity	1.007
RBC	440 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	PTHrP	<1.0 pmol/L(<1.1)	Occult blood(-)	
Hb	12.9 g/dL	1,25(OH) <sub>2</sub> VitD	4.8 pg/mL(20~60)	Protein(-)	
Hct	39.1 %	IgG	1,040 mg/dL(870~1,700)	Glucose(-)	
Plate	25.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	IgA	63 mg/dL(110~410)	Sediments	
Blood chemistry		IgM	152 mg/dL(46~280)	RBC	0/HPF
TP	6.4 g/dL	IgE	594 mg/dL(<500)	WBC	0/HPF
Alb	4.0 g/dL	Serum immunoelectrophoresis	M-peak(-)	Cast	(-)
BUN	12 mg/dL	Urine immunoelectrophoresis	B-J protein(-)	Urine chemistry	
Cr	1.28 mg/dL	ACE	18.5 IU/L/37°C(8.3~21.4)	NAG	48.9 U/L(<7.0)
GOT	18 IU/L	TSH	0.012 $\mu$ IU/mL(0.5~5.0)	$\beta_2$ MG	1,430 $\mu$ g/L(<230)
GPT	10 IU/L	fT3	3.71 pg/mL(2.3~4.3)	Renal function	
LDH	155 IU/L	fT4	2.14 ng/dL(0.9~1.7)	24 hCcr	24.9 mL/min
ALP	199 IU/L	anti-thyroglobulin antibody	2.4 U/mL(<0.3)	eGFR	33 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Na	139 mEq/L	anti-TPO antibody	<0.3 U/mL(<0.3)	Ca excretion	163.35 mg/day
K	4.3 mEq/L	TSH receptor antibody	1.5 %(<15)	Cca/Ccr	0.02
Cl	103 mEq/L	cAMP	27 pmol/mL(11~21)	FEca	4.46 %
Ca	13.4 mg/dL	BAP	22.8 U/L(9.6~35.4)		
IP	4.7 mg/dL	Osteocalcin	43 ng/mL(2.5~13)		
Glu	79 mg/dL	NTx	165.4 nmoLBCE/mmoL $\cdot$ CRE(14.3~89)		
CRP	0.2 mg/dL	DPD	41.5 nmoL/mmoL $\cdot$ CRE(2.8~7.6)		
Theophylline	7.9 $\mu$ g/mL				

24 hCcr : measured creatinine clearance derived from 24-hour urinary collections

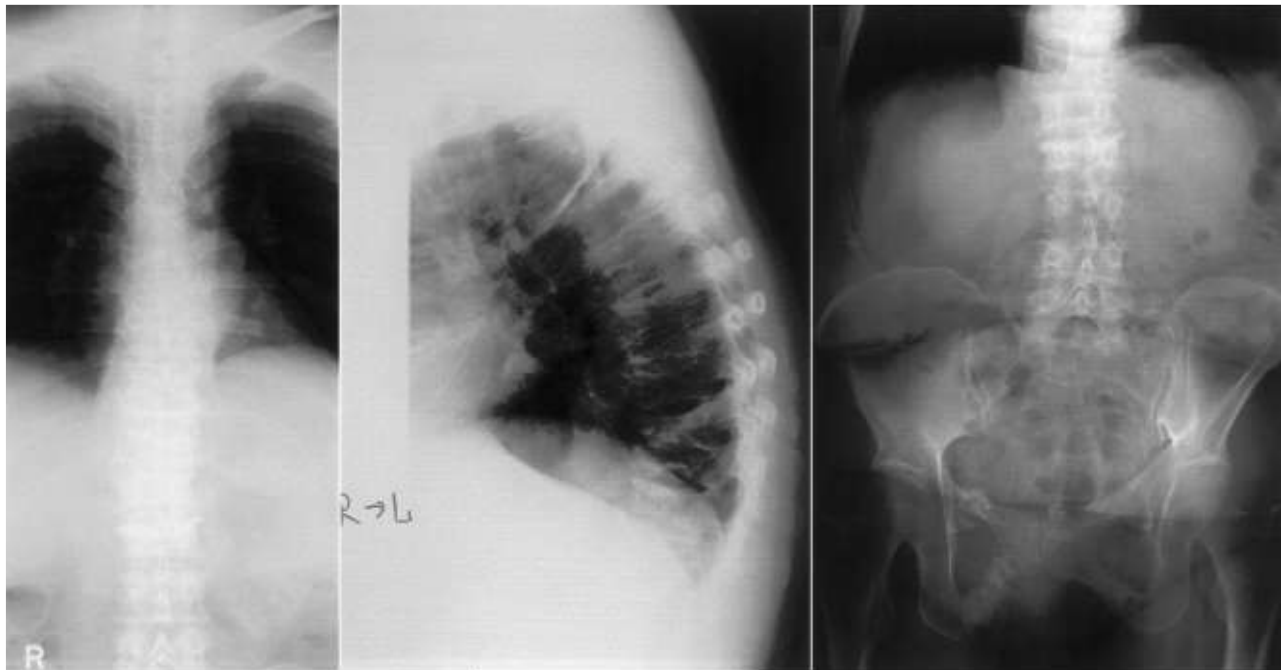
eGFR : estimated glomerular filtration rate using the Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) group urinary formula

alfacalcidol 投与を中止し、補液(500~1,000 mL/day), elcatonin 40 単位投与を行ったが、血清 Ca 値の有意な低下は認められず、入院前に 2 回 pamidronate(アレディア®) 45 mg 投与を行った。pamidronate 投与により 1 週間後には血清 Ca 値の正常化を認めたが、その後約 2 週間で再上昇した。このため、6 月 19 日入院、補液量増加(1,500~2,500 mL/day), elcatonin 80 単位/day 投与を併用し、原因検索を進めた。再度血液検査を施行したところ、甲状腺機能亢進症を呈していた。その他は、多発性の骨折を呈しており骨軟化症などの合併も検討したが、活性型 VitD 製剤を併用していたことより VitD の欠乏は考えにくく、後天的に発症していること、低 P 血症が認められないことなどより、骨密度測定は行っていないものの、閉経、ステロイドの長期内服により誘発された骨粗鬆症を伴っているためと考えられた。甲状腺機能亢進症自体も高 Ca 血症を呈することは知られている<sup>1-5)</sup>。しかし、高 Ca 血症をすでに認めていた初診時の検査所見では正常値を示していた(Fig. 3)ことより、甲状腺機能亢進症単独では高 Ca 血症の原因として否定的であると考えられた。このため、薬剤性の高 Ca 血症を疑った。当科紹介受診後より calcium

lactate, alfacalcidol は中止されており、これらの影響はないと考えられた。その他は高 Ca 血症、Ca 代謝に影響を与える薬剤の服用はなく、血中濃度は経過中 5.2~7.9  $\mu$ g/mL と低値であったが、中毒域にて高 Ca 血症をきたすとの報告がある theophylline 投与が原因である可能性を疑い、初診時より約 4 カ月後の 8 月 4 日より theophylline 投与を中止した。その後、補液、elcatonin 投与を中止したが血清 Ca 値の上昇は認められず、また、高 Ca 血症により腎機能障害を呈し、血清 Cr 値は 2.6 mg/dL まで上昇していたが、退院時は 1.41 mg/dL と腎機能障害を残すものの改善を認めた。現在でも血清 Ca 値は正常範囲を推移しており、血清 Cr 値も 1.12 mg/dL と悪化なく経過している。

## 考 察

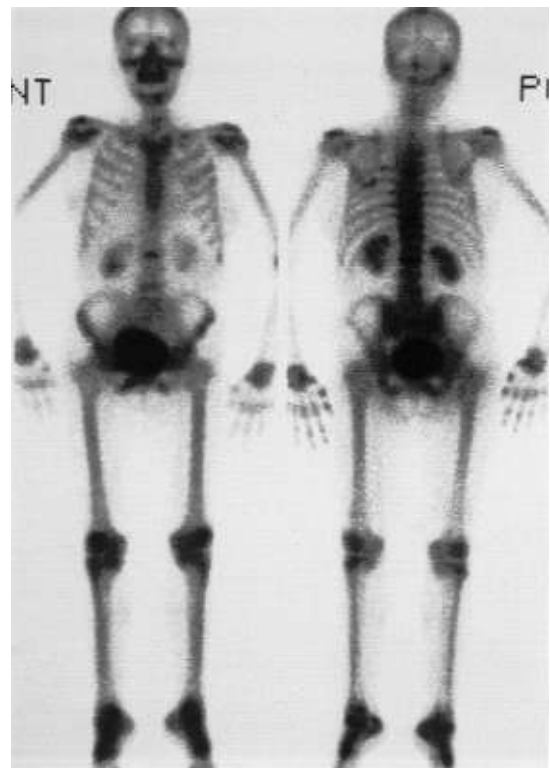
Theophylline 投与が骨代謝に与える影響や、高 Ca 血症、高 Ca 尿症の副作用の出現が報告されている<sup>6-9)</sup>。theophylline は phosphodiesterase 阻害剤であり、cAMP から生理活性のない 5'-アデノシン 1 リン酸(5'-AMP)へ



**Fig. 1. X-ray taken at the time of admission**

- a : A multiple compression fracture can be seen.
- b : A multiple compression fracture can be seen.
- c : A multiple compression fracture can be seen.
- d : A multiple compression fracture can be seen.

a|b|c  
d|



**Fig. 2. Bone scintigraphy**

A multiple compression fracture can be seen.

の変換を行う phosphodiesterase の作用を阻害する。このため、細胞内の cAMP 増加により PTH 増強作用が引き起こされ、高 Ca 血症が生じると考えられている<sup>1,2,9,10)</sup>。この場合、血中の PTH は正常値もしくは軽度低値でほとんど変動は認められないとの報告がある<sup>2,9)</sup>。また、 $\beta$ -blocker 投与により高 Ca 血症は改善するといわれており、アドレナリン受容体を介した作用であると考えられる<sup>2,9)</sup>。しかし、いまだに作用機序は不明な点が多く、また、theophylline 濃度が中毒域での高 Ca 血症併発の報告のみであ

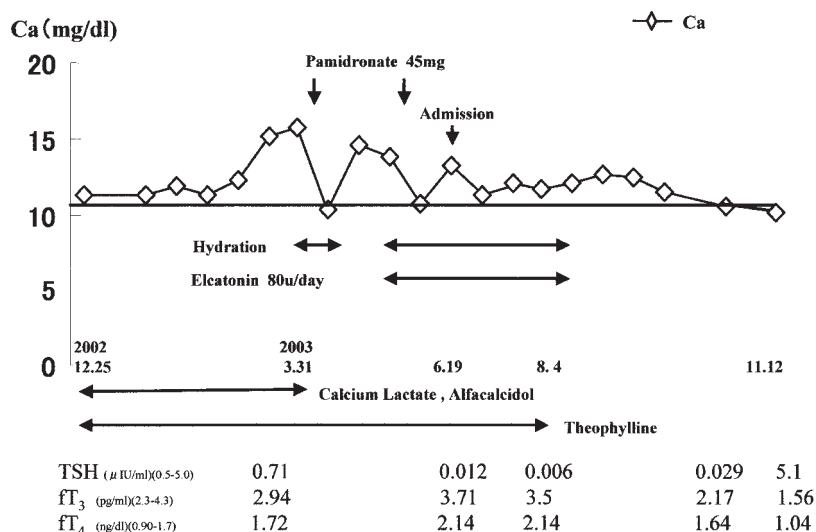


Fig. 3. Clinical course

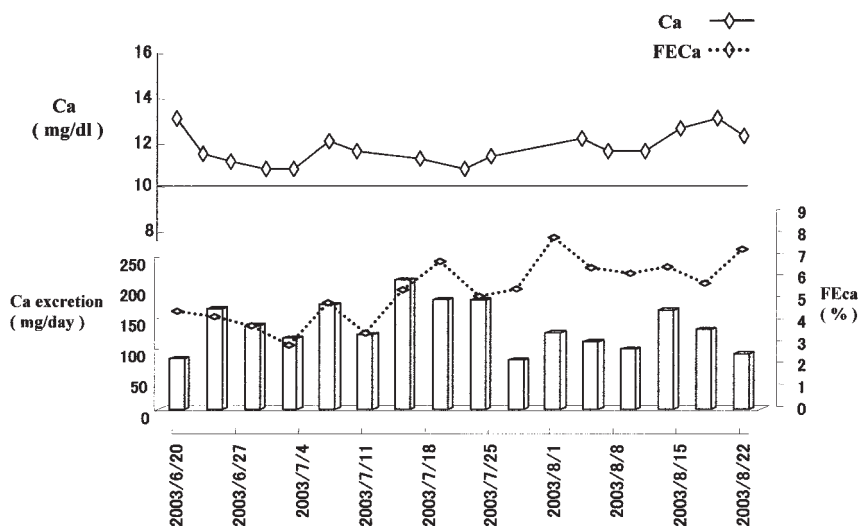


Fig. 4. Serum levels of calcium, urinary calcium excretion and FEca

Urinary calcium excretion did not increase despite hypercalcemia and did not change without theophylline.

り<sup>9)</sup>、本症例のように theophylline 血中濃度治療域以下での報告はない。本症例では theophylline 投与中止により血清 Ca 値の改善が認められたことから、theophylline 投与による関与が最も疑われた。しかし、経過中に甲状腺機能亢進症を合併し、この Ca 代謝における関与も検討する必要があると考えられた。甲状腺機能亢進症に高 Ca 血症を伴うことは知られている<sup>2-4)</sup>が、大部分は軽度であるといわれている。甲状腺機能亢進症では 20~50% に軽度の血清 Ca 値の上昇が認められる<sup>2-4)</sup>が、甲状腺機能亢進症による症状のほかには特別な臨床症状を認めないことが多い。甲状腺ホルモンはアドレナリン受容体<sup>11)</sup>の感受性を

高めることにより骨組織に作用し、高 Ca 血症をきたす機序もあると考えられているが、詳細は不明である。

本症例では 6 月 19 日入院時、甲状腺機能亢進症の状態にあり (Fig. 3, Table)、超音波検査では両側のびまん性甲状腺腫大を示し、甲状腺摂取率 (<sup>123</sup>I) は 3 時間値 4.88%、24 時間値 5.47% と低値であった。また、甲状腺自己抗体検査では抗サイログロブリン抗体が陽性であり、橋本病が疑われた。途中甲状腺機能が正常であったこと、また theophylline 投与中止後約 1 カ月経過し、Ca 値の改善を認めた後も TSH 値は抑制状態にあり、甲状腺機能亢進状態にあった。これより、甲状腺機能亢進症のみでは高 Ca 血症の原因としては考えにくい、橋本病に伴う甲状腺機能亢進症が繰り返されていたと考えると、甲状腺ホルモンの上昇によりアドレナリン受容体の感受性が高められ、theophylline 投与による PTH に対する増強作用が強まった可能性が考えられた。橋本病に高 Ca 血症を合併した報告はあった<sup>12,13)</sup>が、いずれも甲状腺機能亢進症での報告であり、本例のように甲状腺機能が正常な状態でも高 Ca 血症を呈した報告は認められなかった。また、theophylline 投与例での高 Ca 血症の報告も血中濃度が正常範囲での報告は認められず稀な症例と考えられた。

これらの稀な病態が引き起こされた原因として、尿中 Ca 排泄が低下していることが考えられた。Fig. 4 が示すように、入院中に施行した蓄尿検査では高 Ca 血症を示しているにもかかわらず、尿中 Ca 排泄量はほぼ 200 mg/day 以下と排泄量の増加を認めなかった。これは 8 月 4 日より theophylline 投与を中止した後も変化していなかった。FEca は 2.9~7.9% と軽度上昇にとどまり、明らかな低 Ca 尿性高 Ca 血症の診断には至らないものの、普段非顕性であった病態が、theophylline 投与および甲状腺機能亢進症による PTH 作用の増強により高 Ca 血症を引き起こした可能性が考えられた。

## 結 語

Theophylline 投与によると考えられる高 Ca 血症が認められた 1 症例を報告した。theophylline 血中濃度が治療域の範囲内で高 Ca 血症をきたした症例は今まで報告がなく、稀であると考えられた。また、血中濃度が治療域にあるにもかかわらず高 Ca 血症をきたした原因として橋本病合併による甲状腺機能亢進症の影響、また、尿中 Ca 排泄の低下の存在が疑われた。

## 文 献

1. Pont A. Unusual causes of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 ; 18 : 753-764.
2. 山田行雄, 岡野一年. 各種の原因による高カルシウム血症. *ホルモンと臨床* 1993 ; 7 : 49-55.
3. Frizel D, Malleson A, Marks V. Plasma levels of ionized calcium and magnesium in thyroid disease. *Lancet* 1967 ; 1 : 1360-1361.
4. 吉村 弘, 伊藤國彦, 浜田 昇. 甲状腺機能亢進症のカルシウム代謝異常. *Clin Calc* 1992 ; 2 : 110-112.
5. 大谷 圭, 阪口真之, 奥野憲司, 大橋一義, 小山 勉. 四肢筋力低下・高 Ca 血症によって診断された亜急性甲状腺炎の 1 例. *日救医会関東誌* 2001 ; 22 : 250-251.
6. Oner P, Gurdol F, Oner-iyidogan Y, Kolanci C, Buyuk-ozturk S. Evaluation of the effect of low-dose oral theophylline therapy on some bone turnover markers and serum prolidase I activity in mild asthmatics. *Pharm Res* 1999 ; 40 : 189-193.
7. Knutsen R, Bohmer T, Falch J. Intravenous theophylline-induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthmatic attacks. *Scand J Clin Lab Invest* 1994 ; 54 : 119-125.
8. Fortenbery EJ, Mcdermott MT, Duncan WE. Effect of theophylline on calcium metabolism and circulating vitamin D metabolites. *J Bone and Mineral Res* 1990 ; 5 : 321-324.
9. Mcpherson ML, Prince SR, Atamer ER, Maxwell DB, Ross-Clunis H, Estep HL. Theophylline-induced hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 52-54.
10. 岡野一年. 高カルシウム血症とカルシウム栄養. *Clin Calc* 2002 ; 12 : 89-92.
11. Aurex J, Bouillon J. Mineral and bone metabolism in thyroid disease. *QJ Med* 1986 ; 60 : 737.
12. Blahos J, Adam M, Hulejova H, Spacek P. The calcium tolerance test in thyrotoxicosis, Hashimoto's thyroiditis and after total thyroidectomy. *Vnitr Lek* 1996 ; 42 : 597-601.
13. Jaeger P, Portmann L, Wauters JP, Hurlimann J, Bill G, Scazziga B, Burckhardt P. Distal renal tubular acidosis and lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism. Report of 1 case without nephrocalcinosis. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 116-120.