
異所性石灰化を伴う頸部腫瘤に対し イバンドロン酸ナトリウムが著効した 維持血液透析患者の1例

青山 有、齋藤 満、岡田脩平、高橋佳子、中島志織、齋藤拓郎、佐藤博美、
武藤弓奈、小林瑞貴、喜早祐介、山本竜平、本間直子、奈良健平、千葉修治、
神田壮平、沼倉一幸、成田伸太郎、井上高光、佐藤 滋、羽渕友則、
齋藤孝喜*、笹木てい子*、小玉智樹*、木内雅臣*、白井良幸*
秋田大学医学部附属病院 泌尿器科、本荘第一病院 透析室*

Effectiveness of Ibandronate Sodium for ectopic neck calcification in a maintenance hemodialysis patient: case report

Yu Aoyama, Mitsuru Saito, Shuhei Okada, Yoshiko Takahashi, Shiori Nakajima,
Takuro Saito, Hiromi Sato, Yumina Muto, Mizuki Kobayashi, Yusuke Kiso,
Ryohei Yamamoto, Naoko Honma, Taketoshi Nara, Shuji Chiba, Sohei Kanda,
Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, Takamitsu Inoue, Shigeru Satoh, and
Tomonori Habuchi, Takaki Saito*, Teiko Sasaki*, Tomoki Kodama*,
Masaomi Kinouchi*, Yoshiyuki Shirai*
Department of Urology, Akita University Hospital
Division of Dialysis, Honjo Daiichi Hospital*

<緒言>

CKD-MBDコントロール不良の透析患者では血管、関節等に異所性石灰化を認める事があるがこれまでに有効な治療法は確立されていない。今回我々は、維持血液透析患者の異所性石灰化を伴う腫瘤性病変に対し、イバンドロン酸ナトリウム投与で著明な縮小効果を得た経験をしたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

<症例>

症例：52歳、男性。

主訴：左後頸部腫瘤と同部位の疼痛

既往歴：1990年 椎間板ヘルニア、2009年 膈ヘルニア手術

現病歴：1994年に2型糖尿病と診断されその後徐々に腎機能が悪化し、2008年に糖尿病性腎症による慢性腎不全で血液透析を導入された。以後、現在に至るまで外来維持透析療法を継続していた。

2015年、右前腕皮下に内部に石灰化を伴う無痛性腫瘍が出現し、整形外科を受診し異所性石灰化と診断とされた。手術困難と判断され2017年5月よりエルカトニン20単位を定期的に投与されていたが腫瘍サイズは著変なく経過していた。2018年3月、以前より自覚していた左後頸部腫瘍が増大し疼痛も伴うようになり、頸部単純X線写真で頸椎左側やや背側に石灰化を伴う腫瘍を指摘された。

血液検査所見（2018年6月時点）：WBC 9700/ μ L、RBC 395万/ μ L、Hb 12.7g/dL、Hct 38.3%、MCV 97.0fL、MCH 32.2pg、MCHC 33.2%、Plt 38.1万/ μ L、AST 6 U/L、ALT 9 U/L、LDH 181U/L、 γ -GTP 46U/L、ALP 441U/L、CK 76U/L、AMS 136U/L、TP 6.4g/dL、Alb 3.1g/dL、BUN 75.8mg/dL、Cr 11.4mg/dL、Na 139mEq/L、K 4.0mEq/L、Cl 92mEq/L、補正Ca 10.6mg/dL、iP 6.8mg/dL、UA 9.2mg/dL、intact-PTH 510pg/mL、BNP 32.5pg/mL。

X線写真：頸椎左側やや背側に石灰化を伴う腫瘍を認めた（図1）。

CT所見：2018年3月のCTでは左後頸部に、内部に石灰化を伴う60×30×50mmの腫瘍を認めた（図2）。また、同年6月のCTでは全身の骨格筋に異所性石灰化の散在を認めた。いずれにおいても明らかな副甲状腺の腫大は見られなかった。

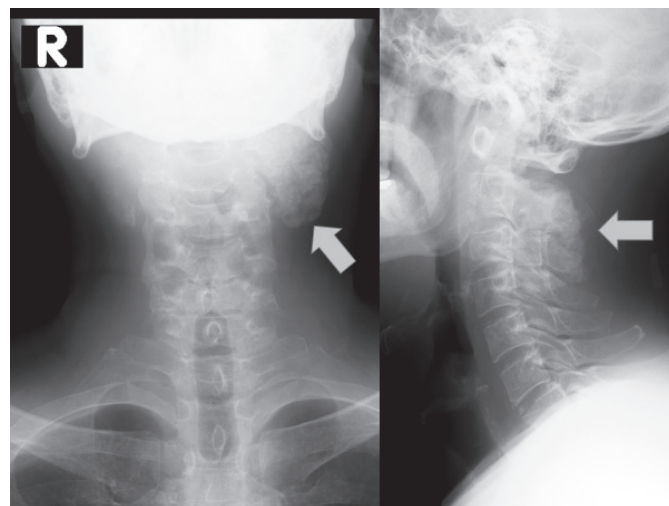


図1 イバンドロン酸ナトリウム投与前の頸部単純X線写真

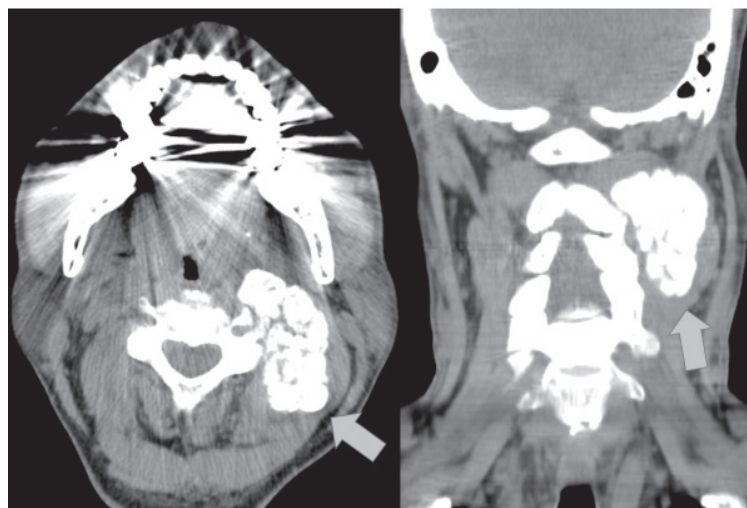


図2 イバンドロン酸ナトリウム投与前の頸部CT画像

<治療経過>

4年以上前より炭酸ランタン2250mg/day、クエン酸第二鉄1500mg/dayを内服していたにもかかわらず2018年6月時点の血液検査で高Ca血症、高iP血症、intact-PTH高値が遷延し、新たに異所性石灰化病変が出現したことから、CKD-MBD管理の厳格化が必要と判断した。2018年6月よりエテルカルセチドを導入したもののその後もCKD-MBDコントロールは不良であり、異所性石灰化腫瘍の縮小はみられなかった（経過表）。

経過表 CKD-MBD治療とiP、補正Ca、intact-PTH値の推移。

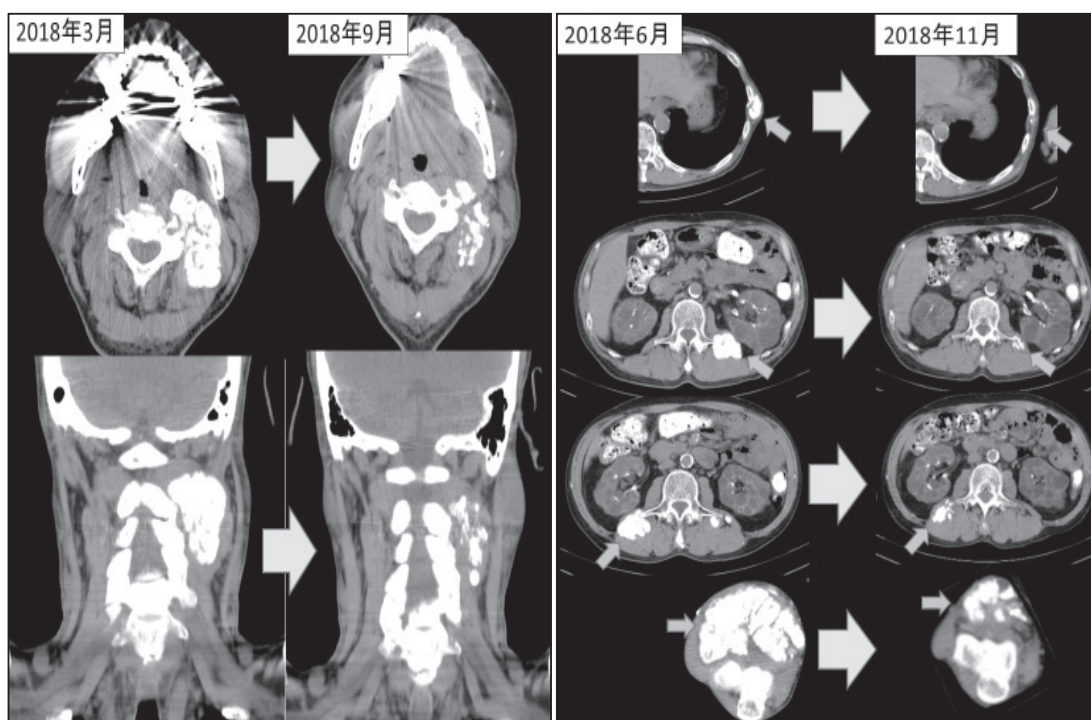
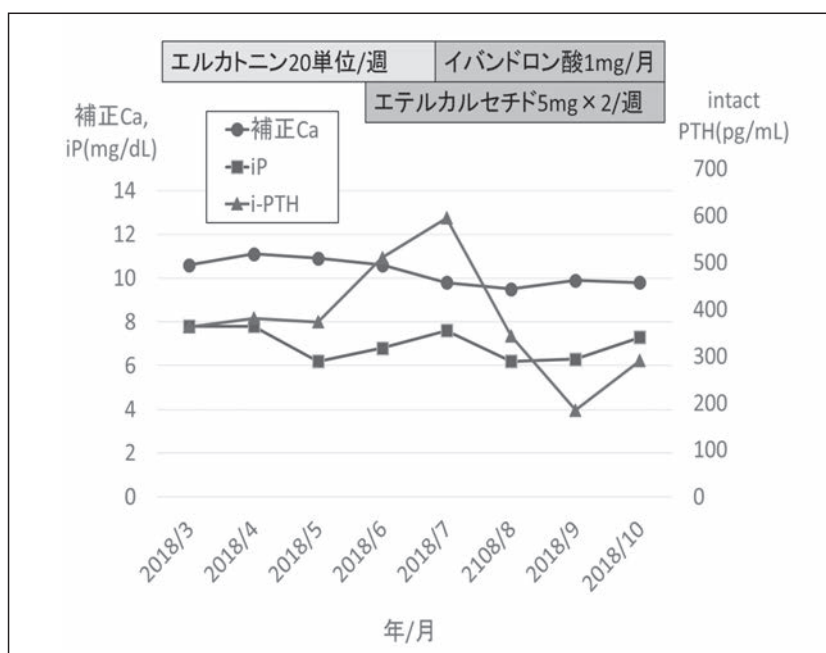


図3 イバンドロン酸ナトリウム投与前後のCT画像の比較
イバンドロン酸ナトリウム投与後は、頸椎左側、左胸壁、脊柱起立筋、右前腕の異所性石灰化腫瘍の縮小を認めている。

異所性石灰化腫瘍に対するビスホスホネート製剤の有効性を示す報告を参考に、2018年7月よりイバンドロン酸ナトリウム1 mg/月の投与を開始した。投与開始2ヶ月後、患者から右前腕および左後頸部腫瘍が徐々に縮小し疼痛も消失したとの報告があり、CTでも同腫瘍の縮小、石灰化の減少を認めた（図3）。全身の骨格筋に散在していた異所性石灰化腫瘍も同様に一樣な縮小効果を認めた（図3）。補正Ca値も基準範囲内に低下し、intact-PTH値にも改善が見られた（経過表）。現在、イバンドロン酸ナトリウム投与開始から半年以上が経過しているが特に有害事象を認めていない。

<考察>

腎不全患者における異所性石灰化の発症には血清補正Ca、iP濃度が関与し、Ca・iP積の上昇により異所性石灰化が促進する¹⁾と報告されている。長期血液透析施行例では、血管、軟部組織、皮膚等に異所性石灰化を認めることが多く²⁾、軟部組織では股関節や肩関節などの大関節周囲に好発するとされる³⁾。治療はCKD-MBD管理の厳格化が基本だが、コントロール困難な例では副甲状腺切除など外科的治療も考慮される⁴⁾。

CKD-MBD管理が困難であった維持透析患者の異所性石灰化に対し、ビスホスホネート製剤投与が有効であった症例が報告されている⁵⁾。ビスホスホネートは骨表面に分布して破骨細胞に貪食され、破骨細胞の機能不全、アポトーシスを誘導することにより骨吸収を抑制する。結果として高Ca血症が是正され、石灰化の抑制に繋がると考えられている。高P血症の存在下では、血管平滑筋細胞特異的遺伝子の発現抑制や、骨芽細胞特異的遺伝子（オステオカルシン、オステオポンチン、runt-related gene (Runx) 2など）の発現亢進を介して、血管平滑筋細胞が骨芽様細胞へと形質転換しやすいと報告されている⁶⁾。また、Runx2は加齢や糖尿病状態で促進的に生成される終末糖化産物によってその発現が誘導され、血管平滑筋細胞の骨芽様細胞への形質転換を促進する⁷⁾と報告されている。ビスホスホネートはRunx2を阻害することで、血管平滑筋細胞の形質転換を抑制する可能性がある⁷⁾と報告されており、ビスホスホネートの効果が本症例での異所性石灰化の更なる増大抑制に寄与した可能性がある。しかしこれだけでは石灰化病変の縮小効果を説明できない。異所性石灰化病変周囲の微小環境で、ビスホスホネート反応性の分子機構が存在している可能性が示唆されるが、過去にそのような報告はなく今後の検討課題であると考えられる。

本症例は元々食事制限などの自己管理が出来ず、CKD-MBDコントロールは不良であった。異所性石灰化腫瘍の増大・増加に、同部位の疼痛も伴う様になったため、リン降下薬に加えエテルカルセチドを追加投与しCKD-MBD管理の厳格化を図ったが効果を認めなかった。そこで上述の報告⁵⁾を参考にしてビスホスホネート製剤を投与し、幸いにも効果を得ることができた。ビスホスホネート製剤は腎機能障害を有する患者に対しては禁忌または慎重投与とされているが、その記載の多くは投与経験の少なさによるものである。本症例においてイバンドロン酸ナトリウム投与による短期的な有害事象は確認されていないが、ビスホスホネート製剤の長期投与により病的骨折をきたした症例も報告⁸⁾されていることから、今後も慎重かつ厳重な経過観察が必要であると考えられる。

<結語>

CKD-MBDコントロール困難な維持血液透析患者の異所性石灰化腫瘤に対し、イバンドロン酸ナトリウム投与が奏功した症例を経験した。ビスホスホネート製剤は透析患者の異所性石灰化に対する有効な治療手段の一つとなる可能性がある。

<参考文献>

- 1) Velentzas C, Oreopoulos DG.: Soft tissue calcification in chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 2: 6-8, 1979.
- 2) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
- 3) Hamada J, Tamai K, Ono W, et al.: Uremic tumoral calcinosis in hemodialysis patients: clinicopathological findings and identification of calcific deposits. *J Rheumatol* 33: 119-126, 2006.
- 4) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン、日本透析医学会雑誌 45：301-356、2012.
- 5) 佐藤朱美、田中好子、浅野美和子、他：エチドロン酸二ナトリウム（EHDP）が奏効した巨大な異所性石灰化の2透析例、日本透析医学会雑誌 36：1725-1730、2003.
- 6) 倉林正彦：血管石灰化における血管平滑筋細胞の役割、*CLINICAL CALCIUM* 25：661-669、2015.
- 7) Tanikawa T, Okada Y, Tanikawa R, et al.: Advanced Glycation End Products Induce Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells through RAGE/p38 MAPK. *J Vasc Res* 46: 572-580, 2009.
- 8) 青木明子、安田雅子、田中純子、他：軟部組織巨大石灰化に対してエチドロネート長期投与が奏功するも、病的骨折をきたした2透析例、日本透析医学会雑誌 42：165-171、2009.