

PTHrP 高値による高カルシウム血症から 急性腎不全をきたした多発性骨髄腫の1例

斎藤 修 黒巣恵美 安藤康宏
草野英二 浅野 泰

High PTHrP level induced hypercalcemia and acute renal failure in a multiple myeloma patient

Osamu SAITO, Megumi KUROSU, Yasuhiro ANDO, Eiji KUSANO, and Yasushi ASANO

Division of Nephrology, Department of Medicine, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

Multiple myeloma causes various renal injuries by direct invasion of myeloma cells, AL amyloidosis and hypercalcemia. Hypercalcemia induced by myeloma has been thought to be a result of local osteolysis. Recently, however, it was noted that no significant difference existed in the degree of bone-destruction between hypercalcemic and normocalcemic multiple myeloma. The exact mechanisms of hypercalcemia induced by multiple myeloma remain unconfirmed.

In the present study, we report a 70-year-old man, suffering from acute renal failure due to multiple myeloma and severe hypercalcemia. While the serum PTH level was low, PTHrP was markedly increased. Bone scintigraphy implied systemic increase in bone turnover in addition to cold spots corresponding to punched out lesions on bone Xp. After the intravenous administration of bisphosphonate, hypercalcemia and hot accumulation on bone scintigraphy were improved while the PTHrP level and bone destruction by myeloma cells were not improved. The present case suggests involvement of PTHrP in hypercalcemia of multiple myeloma.

Jpn J Nephrol 2000; 42: 41-46.

Key words : hypercalcemia, multiple myeloma, PTHrP, acute renal failure, bisphosphonate

はじめに

多発性骨髄腫は、腎障害をきたす血液疾患として知られている。腎障害の機序としてはALアミロイドやM蛋白の沈着による糸球体間質病変のほかにも高カルシウム血症による急性腎不全の関与が知られている。多発性骨髄腫による高カルシウム血症の機序は、主として骨髄腫細胞による破骨細胞刺激因子の産生に伴う局所的な骨融解性変化に起因すると考えられていた。しかし、必ずしも骨破壊像の強い症例で高カルシウム血症をきたすわけではなく、その機序はいまだ十分に解明されていない。また、局所の骨破壊は造骨を伴わない破骨が特徴で、画像的にもX線上のpunched out lesionは骨シンチグラフィではcold

spot像を呈するとされている¹⁾。

今回、われわれは著しい高カルシウム血症による急性腎不全と全身の骨代謝亢進を示す骨シンチグラム像を呈した多発性骨髄腫の1例を経験し、血清学的診断や画像的診断により高カルシウム血症の機序として臨床的に興味深い知見を得たので報告する。

症 例

患者：70歳、男性

主訴：腰痛、歩行困難

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：父に高血圧、脳卒中を認める以外には特記すべ

きことなし。血液、腎疾患の家族歴なし

現病歴：1996年10月腰痛が出現し、整骨院へ通院、理学療法を受けるが症状は改善しなかった。1997年1月には腰背部痛と下肢痛のため歩行時に両手に杖が必要になった。同年2月3日、精査目的にて当院整形外科に入院。入院後の画像所見より、第4胸椎、左腸骨、左肋骨に骨融解像を認めたため、悪性腫瘍の腰椎転移と病的脊椎骨折が疑われ緊急避難的に放射線治療が開始された。2月12日、BUN 78 mg/dl, Cr 3.16 mg/dl, Ca 14.7 mg/dl と高カルシウム血症による急性腎不全を合併し、当科に転科となつた。

入院時身体所見：体重 54.1 kg, 血圧 160/80 mmHg, 脈拍 90 回/分、整、呼吸数 20/分、体温 36.8°C であった。疼痛のため立位、伸展位不能で、意識混迷(JCS-20), 結膜は貧血を認めた。肺野では、全肺野に coarse crackle を、両下肺野に fine crackle を聴取した。腹部では腸蠕動の亢進を、腰背部では腰椎、左腸骨、右肋骨に叩打痛を認めた。また、皮膚は turgor が低下しており脱水傾向を認めた。神経学的所見では四肢全般に深部腱反射の亢進を認めたが、病的反射は陰性であった。

入院時検査所見(Table)：血沈 141 mm/hr, CRP 3.22 mg/dl と炎症所見を認め、ALP 1,356 mU/ml, Ca 14.7 mg/dl と高値を認めた。BUN, Cr の上昇、高度な正球性正色素性貧血が認められた。また、血清総蛋白/アルブミン比の異常および IgG 4,122 mg/dl と著しい上昇を認め、

一方、IgA, IgM は逆に著しい低値を示した。PTH はインタクト、C 末端ともに正常下限の低値を示したが、parathyroid hormone-related protein : PTHrP(RIA 法)は 239 pmol/l と高値を示した。一方で骨形成マーカーであるオステオカルシン、ALP の高値が認められ、多発性骨髄腫に伴う局所の骨破壊亢進のみによる高カルシウム血症としては非典型的であった。血中免疫電気泳動では血中 M 蛋白陽性で、IgG-κ 型モノクローナルパターンを示した。一方、尿中 M 蛋白では IgG-κ 型モノクローナルおよび Bence Jones 蛋白(BJP)を認めた。骨髄塗沫標本像では形質細胞 28.7 % と著増していた。

以上の所見から本症例は IgG-κ, BJP mixed type の多発性骨髄腫と診断した。また、高カルシウム血症の原因については、Table に示したように intact-PTH は正常範囲で原発性副甲状腺機能亢進症は否定的であった。尿中カルシウム排泄量は 1.2 g/日と著しい高値を示し、家族歴からも家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症は除外された。以上より、高カルシウム血症は多発性骨髄腫によるものと診断した。

臨床経過：第1病日に骨シンチグラフィを施行したところ、肋骨・胸腰椎に不均一な多発性の異常集積を認め、長管骨末端・頭蓋骨にも高集積を認めた(Fig. 1A)。肋骨・胸腰椎に対してはバイオプシーを施行したところ、myeloma cell の直接浸潤を認めた。

本症例の急性腎不全の原因としては、高カルシウム血症

Table. Laboratory data on admission

Peripheral blood

WBC 6,100/ μ l, RBC 299 × 10⁶/ μ l, Hb 9.3/dl, Ht 27.7 %, Plt 20.3 × 10³/ μ l, ESR 141 mm/hr

Chemistry

CRP 3.22 mg/dl, TP 10.1 g/dl, Alb 2.7 g/dl, BUN 78 mg/dl, Cr 3.16 mg/dl, T-bil 0.38 mg/dl, D-bil 0.12 mg/dl, ALP 1,356 mU/ml, GOT 49 mU/ml, CPK 28 mU/ml, Na 134 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 96 mEq/l, Ca 14.7 mg/dl, iP 4.6 mg/dl, FBS 80 mg/dl, T. chol 164 mg/dl, RA test(-), ANA(-), IgG 4,122 mg/dl, IgA 21 mg/dl, IgM 18 mg/dl

Urinalysis

gravity 1.010, pH 7.5, protein(2+), glucose(-), occult blood(3+), sediment WBC many, bacteria(3+), urinary protein 1.1 g/day, Ccr 20 l/day, FE_{Na} 2.1 %, urinary Ca 1.2 g/day, urinary P 0.5 g/day

Blood gas analysis (5 l O₂ nasal cannula)

pH 7.51, PaO₂ 83.3 Torr, PaCO₂ 34.3 Torr, HCO₃⁻ 27.5 mmol/l, BE 5.6 mmol/l

Bone metabolic hormones

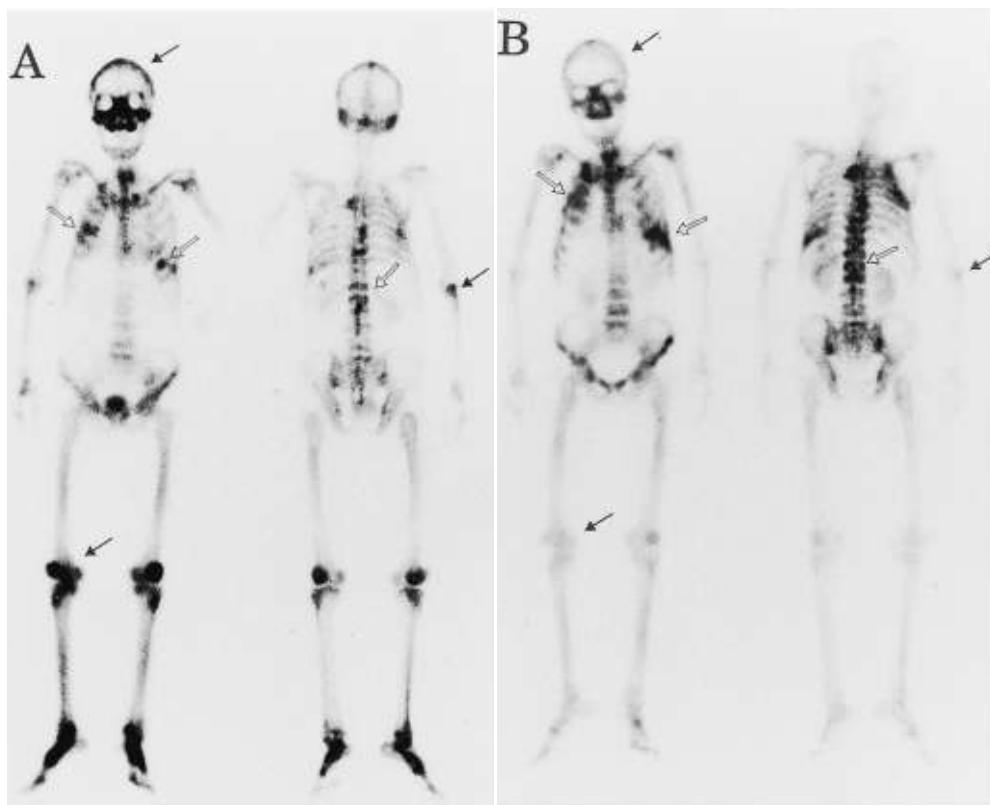
intact-PTH 19 pg/ml, c-PTH 0.7 ng/ml, PTHrP 239 pmol/l (13.8~55.3), osteocalcin 50 ng/ml (2.5~13), I,25(OH)D₃ 15 pg/ml (20~60)

Immunoelectrophoresis

serum M protein(+) IgG-κ monoclonal

urinary M protein(+) IgG-κ monoclonal + Bence Jones protein

serum 43.6 %, urine 65.6 %

Fig. 1. ^{99m}Tc -bone scintigraphy

A : Before treatment of bisphosphonate, B : After treatment of bisphosphonate
There were much improvement in the portion of epiphysis by giving bisphosphonate. These typical points were shown by narrow arrows (\rightarrow). Otherwise, stem bone marrow, points by wide arrow (\Rightarrow), appeared no significant change after bisphosphonate treatment.

による脱水の関与が疑われたため、当初、治療としては輸液管理とカルシトニン製剤投与を行った。この治療により第8病日までは、BUN, Cr は改善傾向が認められた。しかし Ca, ALP 値は低下せず、第8病日以降は中心静脈圧および超音波エコー像による下大静脈径に正常化がみられ、血管内脱水が改善しているにもかかわらず再び BUN, Cr の上昇傾向を認めた。このため、第9病日と第22病日に、bisphosphonate(アレディア[®])30 mg の投与を行った(Fig. 2)。

第11病日より血清 ALP と Ca 値は低下し、腎機能も徐々に改善傾向を認めた。以降、補正カルシウム値を10以下にするため血清カルシウム値の再上昇に合わせ bisphosphonate の間欠投与を続けた。同製剤使用後も PTHrP 値は不变であったが、ALP の急速な低下とカルシウム値の改善が得られ、透析療法を併用することなく BUN, Cr は正常化した。bisphosphonate 投与後に再度骨シンチグラフィを施行したところ、体幹骨の骨髄腫細胞直接浸潤部位では取り込みが増加しているのに対して、長管

骨末端では顕著な取り込み抑制が認められた(Fig. 1B)。以上より、PTHrP による全身の骨吸収が高カルシウム血症に関与し、これが bisphosphonate により抑制されたことが示唆された。

考 察

PTHrP は 1987 年アメリカとオーストリアの研究グループによって精製され^{2~5)}、Suva らによって cDNA がクローニングされた蛋白ホルモンである⁶⁾。また、PTHrP と PTH は N 端の 13 個のアミノ酸のうち 8 個が同一であり、近年発見された脳内に存在する PTH2 receptor 以外とは同一の受容体(PTH/PTHrP receptor)にほぼ同じ親和性で結合することが知られている。PTH/PTHrP receptor は様々な臓器に存在するが、特に腎で近位尿細管、遠位尿細管における Ca 再吸収亢進や、骨での破骨作用の亢進により高カルシウム血症をきたすと考えられている。近年、PTHrP アミノ酸の各領域別に骨に対する作用が細かく検

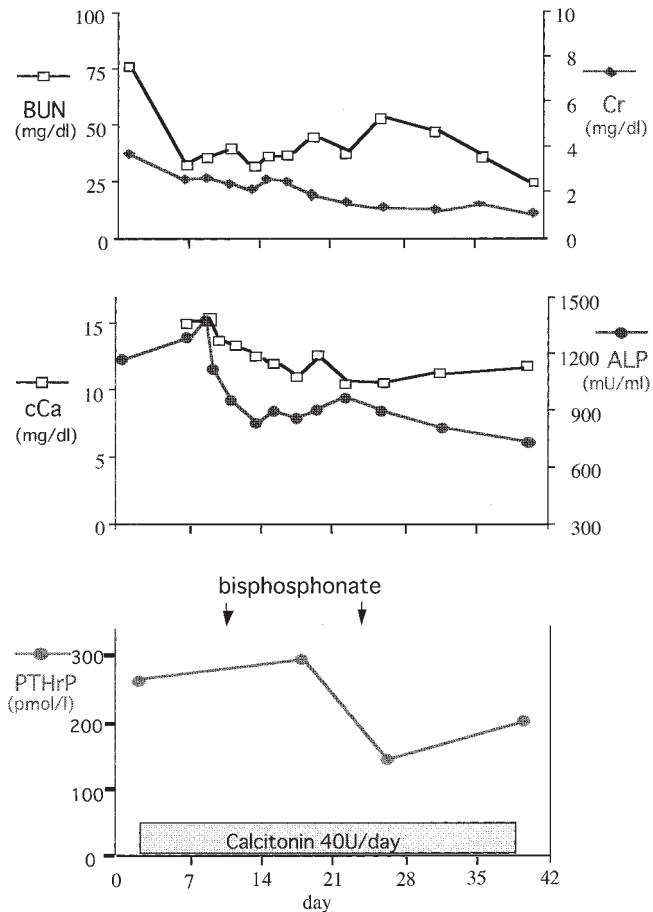


Fig. 2. The hospital course

Calcitonin therapy could not decrease the level of correct calcium (cCa) below 10 mg/dl. The combination therapy of calcitonin and intermittent bisphosphonate decreased not only cCa but also the level of alkaliphosphatase (ALP) quickly. After improvement of renal function, PTHrP decreased significantly, however, the level of PTHrP still kept by triplet above normal range.

討されており、PTHrP(1-36)，つまり N 末端側は破骨細胞機能を亢進させ、PTH(1-34)と同様の機能を持つことが示されている⁷⁾。PTHrP(50-65)も破骨細胞機能を亢進させるが、C 末端側である PTHrP(107-139)はむしろ破骨細胞を抑制して骨吸収を抑え、骨細胞活性のパラクリン的調節因子となっている可能性が示唆されている⁸⁾。

一方、悪性腫瘍を伴う高カルシウム血症はその発症機序から、腫瘍から産生される液性因子による humoral hypercalcemia of malignancy(HHM) と転移性骨病変による local osteolytic hypercalcemia(LOH) とに分類され、HHM の代表的原因は PTHrP と考えられている⁹⁾。悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の頻度は約 8.5 %で、固形腫瘍と造血系腫瘍ではほぼ等しい頻度で認められる¹⁰⁾。また、造血

系腫瘍における高カルシウム血症の合併について、高橋ら¹¹⁾は成人 T 細胞白血病で 40 %、多発性骨髄腫では約 30 %、悪性リンパ腫では 5.6 %と報告している。高カルシウム血症をきたした固形腫瘍の患者には 71 %に血清 PTHrP の上昇が認められ、特に扁平上皮癌や腎癌に多いと報告されている¹²⁾。

造血系腫瘍のなかでは、PTHrP 産生腫瘍として成人 T 細胞白血病(ATL)がよく知られている。一方で、同じように高カルシウム血症をきたす多発性骨髄腫では、腫瘍細胞の骨髄での増殖によって惹起される骨破壊により生じる高カルシウム血症、すなわち LOH に属すると考えられていた。多発性骨髄腫では IL-2, IL-6 および TNF α をはじめとする lymphokine がこれまで多発性骨髄腫細胞浸潤部位で証明してきた。また、局所の骨破壊は造骨を伴わない破骨が特徴で、画像的にも X 線上の punched out lesion は骨シンチグラフィでは cold spot 像を呈するとされている¹³⁾。しかし、近年多発性骨髄腫における PTHrP 高値例の報告が散見され¹³⁾、本邦でも堀内らの報告¹⁴⁾では多発性骨髄腫による高カルシウム血症では 80 %以上に PTHrP 高値の症例が認められている。また、同じ HHM の関与が低いとされている B 細胞性非ホジキンリンパ腫における高カルシウム血症でも PTHrP 産生例が多く含まれることが明らかとなってきた¹⁵⁾。しかし、最近では PTHrP 陽性の多発性骨髄腫でも骨髄腫細胞浸潤部位では局所的にも PTHrP 強陽性を示し、骨髄液中の PTHrP 濃度も血清の 2 倍以上の値を示すことが Tsujimura らにより報告された¹⁶⁾。これらのことからも、PTHrP は HHM による高カルシウム血症を惹起するだけではなく、局所的にも作用し LOH の原因となる可能性が示唆されている。また、このような例では PTH 様作用により骨髄腫細胞集積部位でも cold spot ではなく hot spot を示しうる。この点は血中濃度の増加を示さず骨融解のみを示す IL-2, IL-6 や TNF α など液性因子とは異なる作用機序と考えられ、HHM, LOH いずれにも関与する可能性が示唆されている。

血清 PTHrP 濃度は腎機能低下とともに上昇し、腎において PTHrP の分解と代謝が行われていることが示唆されている。血清クレアチニン濃度と血漿 PTHrP 濃度は正相関することが示されているが、これまでの報告では血清クレアチニンが 2~3 mg/dl 以下の場合には血漿 PTHrP の測定は HHM の鑑別診断に有用であるとされている¹⁷⁾。本症例の腎機能もこの範疇内で推移し、腎機能改善後の PTHrP も著しい高値を示していた。腎機能低下に伴う二

次的な PTHrP 高値例では腎機能改善に伴い速やかに PTHrP は正常化するが、本症例では腎機能改善後にも著しい高値を示していたことから、腎での排泄障害ではなく PTHrP の産生・分泌の亢進によるものと考えられた。また、intact-PTH は低値であったことからも、本例の PTHrP 高値が腎排泄障害によるものではないことを支持する。

本症例の骨シンチグラム像では肋骨、胸腰椎に不均一な多発性の異常集積を認め、長管骨末端、頭蓋骨にも高集積を認めた。骨髄腫細胞の浸潤部位は体幹骨の骨髄で顕著であり、典型的な骨シンチグラム像では病的骨折部以外では、むしろ cold spot として認められることが多い¹⁾。また、長管骨末端のような骨端軟骨が存在するような部位での高取り込み像はむしろ副甲状腺機能亢進症に典型的な所見とされている。本症例では肋骨・胸腰椎には myeloma cell の直接浸潤による病的骨折を認めたが、長管骨末端・頭蓋骨の集積部には病的骨折ではなく、PTHrP 高値に伴う破骨亢進性の変化と考えられた。

多発性骨髄腫により惹起される高カルシウム血症の治療については原疾患の治療のほかにカルシトニン製剤の併用が報告されている。原疾患に対するメルファラン-プレドニゾロン(MP)療法などの化学療法は腫瘍細胞の増殖を抑制するのみならず、ステロイドによる TNF α や IL-1, 4, 6 などの局所で破骨亢進に働くサイトカイン産生を抑制し、LOH 作用の改善も期待できると考えられている¹⁸⁾。このため、一般的には化学療法とカルシトニン製剤を併用して治療にあたることが多い。しかし、本症例では受診時に脊椎をはじめ体幹骨に多発性骨折を合併しており、患者、家族からは MP 療法などによる原疾患の治療の希望が得られなかつた。このため対症的治療のみで加療にあたつたが、カルシトニン製剤単独では高カルシウム血症をコントロールすることは困難であり、bisphosphonate 製剤との併用により初めてコントロール可能となった。bisphosphonate 製剤の作用機序は骨基質のハイドロキシアパタイトに吸着し、破骨細胞による骨基質の溶解性を減少させる¹⁹⁾。また、破骨細胞自体にも作用し、その成熟を阻害し cytotoxic に働くことで血清カルシウム値を低下させる^{20,21)}。本症例においても bisphosphonate 製剤投与後 4 日目より有意の低下を示し、その効果は約 2 週間持続した。PTHrP 陽性多発性骨髄腫の高カルシウム血症に対し、bisphosphonate 製剤は単独投与でも骨融解を抑制し、高カルシウム血症を改善させる可能性が示唆された。

文 献

1. Woolfenden JM, Pitt MJ, Durie BG, Moon TE. Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. Radiology 1980; 134: 723-8.
2. Rabbani SA, Mitchell J, Roy DR, Kremer R, Bennett HP, Goltzman D. Purification of peptides with parathyroid hormone-like bioactivity from human and rat malignancies associated with hypercalcemia. Endocrinology 1986; 118: 1200-10.
3. Burts WJ, Wu TC, Bunch C, Wysolmerski JJ, Insogna KL, Weir EC, Broadus AE, Stewart AF. Identification of a novel 17000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. J Biol Chem 1987; 262: 7151-6.
4. Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 5048-52.
5. Strewler GJ, Stern PH, Jacobs JW, Eveloff J, Klein RF, Leung SC, Rosenblatt M, Nissenson RA. Parathyroid hormone-like protein from human renal carcinoma cells. J Clin Invest 1987; 80: 1803-7.
6. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, Kemp BE, Rodriguez H, Chen EY, Hudson PJ, Martin TJ, Wood WI. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression. Science 1987; 237: 893-6.
7. Everhart CM, Inzucchi SE, Guinness HJ, Mitnick MA, Stewart AF. Parathyroid hormone(PTH)-related protein (1-36) is equipotent to PTH(1-34) in humans. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 199-208.
8. Cornish J, Callon KE, Nicholson GC, Reid IR. Parathyroid hormone-related protein(107-139) inhibits bone resorption *in vivo*. Endocrinology 1997; 138: 1299-304.
9. Burts WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP, Olson BR, Wu TL, Mitnick ME, Stewart AF. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N Engl J Med 1990; 322: 1106-12.
10. Burt ME, Brennan MF. Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm. Arch Surg 1980; 115: 704-7.
11. 高橋 徹, 広川 誠, 工藤和治, 高津 洋, 吉田広作, 三浦 亮. 高 Ca 血症をきたした造血器腫瘍の検討. 臨床血液 1986; 27: 2070-7.
12. Budayr AA, Nissenson RA, Klein RF, Pun KK, Clark OH, Diep D, Arnaud CD, Strewler GJ. Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia. Ann Intern Med 1989; 111: 807-12.

13. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997; 80: 1557-63.
14. Horiuchi T, Miyachi T, Arai T, Nakamura T, Mori M, Ito H. Raised plasma concentrations of parathyroid hormone-related peptide in hypercalcemic multiple myeloma. *Horm Metab Res* 1997; 29: 469-71.
15. Kremer R, Shustik C, Tabak T, Papavasiliou V, Goltzman D. Parathyroid-hormone-related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med* 1996; 100: 406-11.
16. Tsujimura H, Nagamura F, Iseki T, Kanazawa S, Saisho S. Significance of parathyroid hormone-related protein as a factor stimulating bone resorption and causing hypercalcemia in myeloma. *Am J Hematol* 1998; 59: 168-70.
17. 板東 浩, 横越 浩, 張 辰宇, 新谷保実, 高橋秀夫, 中村由利子, 土橋孝之, 斎藤史郎, 川島 周, 田舎正治: D-0102(第一)による正常者ならびに各種疾患患者の血漿 PTH-related protein(PTH-rP)濃度の測定. ホルモンと臨床 1991; 39: 97-103.
18. Rosol TJ, Capen CC. Biology of disease. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest* 1992; 67: 1399-407.
19. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical applications. In: Pech WA (ed) *Bone and Mineral Research Annua I*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983: 319-23.
20. Boonekamp PM, Lowik CW, van-der-Wee-Pals LJ, van-Wijk-van-Lennep ML, Bijvoet DL. Enhancement of the inhibitory action of APD on the transformation of osteoclast precursors into resorbing cells after dimethylation of the amino group. *Bone-Miner* 1987; 2: 29-42.
21. 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: 456-61.