腎不全を併発し悪性腫瘍による高 Ca 血症を呈した 4 症例に行った低 Ca 透析

増子 佳弘 久木田 和丘 花本 尊之 小山内 誠
内田 泰至 鹿取 正道 花田 裕之 安原 満夫
田中 三津子 玉置 透 目黒 順一 米川 元樹
川村 明夫
北楡会札幌北楡病院外科

key words : 腎不全, 悪性腫瘍, 低 Ca 透析, 高 Ca 血症

〈要旨〉

1995 年 1 月から 1998 年 8 月までの間に、腎不全を併発し悪性腫瘍で血清 Ca 値が上昇したため、Ca 濃度 1.5 mEq/l で低 Ca 透析を施行した 4 症例について報告する。4 例の原疾患は多発性骨髄腫が 3 例、直腸癌が 1 例であった。低 Ca 透析前の血清 Ca 値は 10.5 mg/dl から 16.8 mg/dl で、症状は頭痛、多弁、腰痛、食欲低下、意識低下などであった。Bisphosphonate 剤を併用した症例は 3 例あった。低 Ca 透析回数は、2 回から 14 回であった。低 Ca 透析と bisphosphonate 剤の併用で速やかに Ca 値が改善した症例がある一方で、最終的には Ca 値の制御ができなかった症例もあった。中長期的な Ca 値のコントロールは、骨吸収を抑制する薬剤の治療効果が重要であるが、低 Ca 透析は Ca 値を即効性に下げることのできる特性を有しており、自覚症状を速やかに改善するためには有用性がある。

Low calcium dialysis administration in four cases of hypercalcemia with malignant disease concomitant with renal failure

Yoshihiro Masuko, Kazutaka Kukita, Takayuki Hanamoto, Makoto Osanai, Yasushi Uchida, Masamichi Katori, Hiroyuki Hanada, Mitsuo Yasuhara, Mitsuko Tanaka, Tohru Tamaki, Jun-ichi Meguro, Motoki Yonekawa, Akio Kawamura
Department of Surgery, Sapporo Hokuyu Hospital

Between January 1995 and August 1998, low calcium dialysis (low Ca HD) at a Ca concentration of 1.5 mEq/l was administered to 3 cases of multiple myeloma and 1 case of rectal cancer with hypercalcemia. All cases were associated with renal failure. The serum Ca level before administration of low Ca HD ranged from 10.5 mg/dl to 16.8 mg/dl, and clinical symptoms included headache, loquacity, lumbago, appetite loss, and clouding of consciousness. Three patients received a bisphosphonate agent. The number of low Ca HD ranged from 2 to 14 episodes. In the cases that effectively responded to a combination of low Ca HD and bisphosphonate agent, the serum Ca levels and general condition immediately improved. On the other hand, in 1 case, the serum Ca levels could not be controlled by low Ca HD and medication. We propose that low calcium dialysis is effective therapy for emergent cases to quickly reduce serum Ca levels and improve the clinical symptoms.

結 言

悪性腫瘍患者の中には経過中高 Ca 血症をきたす症

例がある。悪性腫瘍の病態に加えて高 Ca 血症による様々な症状のために、QOL が損なわれることも少なくない。また、腎不全を合併している場合は、腎からの Ca の排泄がないか低下しているため、急激な Ca 値の

図 1 症例 1 の経過

上昇をきたしやすい。腎不全を伴い悪性腫瘍が原因で血清 Ca 値が上昇したために低 Ca 透析を施行した 4 症例について、その臨床的意義や原疾患との関連性などについて報告する。

I. 症 例

1995 年 1 月から 1998 年 8 月までの間に、当院で低 Ca 透析を施行した症例は 39 例であった。うち、腎不全を伴い悪性腫瘍で血清 Ca 値が上昇したため低 Ca 透析を施行したのは 4 例である。原疾患は多発性骨髄腫が 3 例、直腸癌が 1 例であった。

症例 1：53 歳女性、1 年前より多発性骨髄腫 (IgA λ BJP (+)) の診断で化学療法を繰り返してきた。今回食欲不振と全身倦怠感が出現し、貧血と栄養状態の改善目的にて当院内科に入院した。入院時検査では Hb 9.7 g/dl, Ht 29.4%, BUN 35 mg/dl, Cr 3.2 mg/dl と貧血および腎機能の低下を認めた。また、血清 Ca 値は 17.6 mg/dl と非常に高値であり、Ca 値を下げる目的で透析治療を開始し、同時に elcatonin を使用した。しかし通常の透析では十分に Ca 値が低下せず、頭痛、食欲不振の他、傾眠、多弁などの症状が続くため、Ca 値 16.8 mg/dl の段階で pamidronate の使用と Ca 濃度 1.5 mEq/l での低 Ca 透析への変更を行った。これらの治療により一時 Ca 値は 10.2 mg/dl まで低下し、臨床症状も一時改善して食欲も回復した。低 Ca 透析はその後継続し、透析前後で Ca 値は約 1 mg/dl 下げることができた。しかしながらその後の経過の中で再び Ca 値は上昇の経過をたどり、臨床症状も悪化したため、pamidronate と elcatonin を再度使用した。経過中多発性骨髄腫に対する化学療法を施行するタイミングがなく、最後は原疾患の悪化のために死亡した (図 1)。

症例 2：59 歳女性、急性腎不全、血小板減少症の診

図 2 症例 2 の経過

断で当院内科に入院し、入院後の検査で多発性骨髄腫 (BJP- κ) の診断がついた症例である。入院時検査で Hb 8.2 g/dl, Ht 23.9%, Plt $2.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と貧血および著明な血小板数減少の他、BUN 23 mg/dl, Cr 6.1 mg/dl, Ca 11.4 mg/dl と腎機能の低下、高 Ca 血症を認めた。自覚症状としては腰背部痛を訴えていた。入院翌日より透析を開始したが、その後も貧血が進行したため、溶血性尿毒症症候群 (HUS) を疑い血漿交換 (PE) と透析濾過 (HDF) を交互に施行した。一時状態が落ち着いたため、透析のみを継続したが、再び状態が悪化したため血漿交換を再開した。精査の結果この時点で多発性骨髄腫の診断が確定した。Ca 値は一時正常範囲内に落ちていたが、しだいに再上昇したため、10.5 mg/dl となった時点で低 Ca 透析に移行した。低 Ca 透析を 3 回施行した時点で Ca 値は 8.4 mg/dl まで低下させることができた。低 Ca 透析は 4 回施行し、その後 pamidronate の投与を予定していたが、全身状態が急速に悪化し原疾患のため死亡した (図 2)。

症例 3：59 歳女性、慢性腎不全の診断にて他院で経過観察されていたが、腰痛が出現してきたため精査したところ多発性骨髄腫 (BJP- λ) と診断され、当院内科に紹介入院となった。入院時の血液検査は RBC $324 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 7.8 g/dl, Ht 24.9%, BUN 75 mg/dl, Cr 9.4 mg/dl, Na 136 mg/dl, K 2.7 mg/dl, Cl 88 mg/dl, Ca 12.2 mg/dl, P 8.2 mg/dl で、貧血および慢性腎不全の所見のほか、血清 Ca と P が高値であった。入院時より直ちに透析を開始し、V-CAP (vincristine, cyclophosphamide, adriamycin, prednisolon) による化学療法を開始した。血清 Ca 値は透析開始後は正常上限を推移していたが、化学療法を 2 クール終了した後より、次第に 13.8 mg/dl まで上昇し、食欲低下などの症状が出現した。そこで低 Ca 透析を開始し、さらに pamidronate を併用した。初回の低 Ca 透析終了時 Ca 値は 12.2 mg/dl で約 1.6 mg/dl

図 3 症例 3 の経過

低下した。その後速やかに Ca 値は正常範囲まで低下し、食欲も改善したため、低 Ca 透析は 2 回で終了した。その後も Ca 値は上昇することなく経過した。この症例では入院時の intact-PTH は 6 pg/ml と低かった (図 3)。

症例 4：64 歳男性、透析導入後 4 年経過した維持透析患者である。肛門部痛、排便時痛が出現したため精査目的で入院した。入院時、右肩関節の異所性石灰化を認めていた。入院時検査所見で Hb 10.6 g/dl, Ht 33.0%, BUN 52 mg/dl, Cr 9.0 mg/dl, Ca 9.9 mg/dl, P 8.4 mg/dl であり血清 P が高値であった。C-PTH 末端が 4.22 ng/ml とやや高値であったが intact-PTH は 18 pg/ml と正常範囲であった。精査の後直腸癌の診断にて直腸切断術を施行した。病理診断は poorly differentiated adenocarcinoma, a2 ly3 v2 n3 stage IIIb で、分化度の低い進行癌であった。術後経過は概ね良好であったが、次第に血清 Ca 値が上昇し術後 7 日目には 13.3 mg/dl となった。この時右肩関節痛、手のしびれなどの症状を認めたため低 Ca 透析を開始した。初回の低 Ca 透析終了時で Ca 値は 11.8 mg/dl と約 1.5 mg/dl 低下した。骨盤 CT 検査を施行したところ、鼠径リンパ節腫大を認め、残存腫瘍の急速な増大と考えられた。当初は低 Ca 透析で Ca 値は制御されていたが、次第に Ca 値は上昇の経過をたどり、elcatonin や pamidronate を併用しても Ca 値を制御することができなくなり、全身状態が悪化し術後 39 日で死亡した。この症例では増大した腫瘍が産生したと思われる PTHrP が 8 月 16 日には 4100 pmol/l, 9 月 4 日に 16800 pmol/l, 9 月 15 日には 17600 pmol/l (正常値 18.5~55.3 pmol/l) と異常高値となっていた (図 4)。

II. 考 察

当院では以前より透析患者における高 Ca 血症に対し、臨床症状の強い症例に対しては低 Ca 透析を施行

図 4 症例 4 の経過

している¹⁾。低 Ca 透析の適応についての具体的な血清 Ca 値は定めておらず、各症例における臨床症状や全身状態などを考慮して決めている。実際、今回提示した 4 症例の低 Ca 透析開始前の血清 Ca 値は 10.5 mg/dl の軽度上昇例から 16.8 mg/dl とかなりの高値を示したものまでであった。また、当院では低 Ca 透析液中の Ca 濃度は 1.5 mEq/l とし、通常の透析液中の Ca 濃度 2.5 mEq/l より 1 mEq/l 低く設定している。低 Ca 透析の報告は以前より散見されるが、透析液の Ca 濃度については定まった見解が得られていない。あるいは Ca free の透析などについての報告は散見されるが^{2,3)}、いかなる Ca 濃度の透析液で施行すれば良いかについての定まった指標は今のところない。血中 Ca 値の高さに応じて、透析液の Ca 濃度を低く設定したり、状況によっては Ca free にしたほうがよいのかなどについては今後の検討が必要と思われる。

一般に高 Ca 血症では様々な臨床症状を伴うが、今回提示した 4 例では頭痛、多弁、意味不明の発語、腰痛、食欲不振、意識低下など多彩であった。

悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症は、malignancy-associated hypercalcemia (MAH) とよばれ、次のように大きく 2 つに分けられている⁴⁾。一つは local osteolytic hypercalcemia (LOH) とよばれており、多発性骨髄腫や乳癌の骨転移などで、骨病変局所の骨吸収の促進により高 Ca 血症をきたすもので、症例 1, 2, 3 がこれに相当する。もう一つは humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) とよばれ、副甲状腺ホルモン関連タンパク (parathyroid hormone-related protein; PTHrP) により骨吸収が亢進し高 Ca 血症が起きるもので^{5,6)}、症例 4 がこれに相当する。いずれの病態においても高カルシウム血症が発生したこれら 4 症例において、悪性腫瘍の病状がかなり進んだ時期にあることは共通していた。

低 Ca 透析はすでに血中に存在する Ca を除去する

ことによって Ca 濃度を下げる治療である。悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症の場合は骨吸収の亢進により Ca が供給されるため、低 Ca 透析単独ではいくら血中 Ca を除去しても再び Ca が上昇してしまい、その効果も一時的なものでしかない。悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症に対し、骨吸収を抑える治療手段として、最近では pamidronate などの bisphosphonate 剤の有効性に関する報告がみられる⁷⁻¹¹⁾。Bisphosphonate 剤は破骨細胞に対して細胞毒として作用し、破骨細胞の機能を障害することにより骨吸収を抑制する。しかし投与してから骨吸収抑制効果が出るまで最低 1 から 2 日間を要し、血清 Ca が低下するまでタイムラグが生じるとされている⁷⁾。一方で低 Ca 透析は即効性に Ca 値を下げる特性を持っており、bisphosphonate 剤のタイムラグを埋めるという観点でみれば、低 Ca 透析を同時に併用することで即時的に Ca 値を下げ、その後の中長期的な骨吸収の抑制を期待するという複合的な治療手段をとることができる。今回報告した症例中 3 例で bisphosphonate 剤や elcatonin などを併用し、Ca 値上昇の原因となっている骨吸収を抑える治療を複合的にを行い、効果を得た症例もあった。このような多剤併用治療と原疾患の病勢とのかねあいで、低 Ca 透析の回数も 2 回から 14 回施行したものであり、必ずしも低 Ca 透析単独治療について、その施行回数と臨床的効果についての相関性は指摘できるものではなかった。

一方で、低 Ca 透析や bisphosphonate などの薬剤治療を遂行しても血清 Ca 値をコントロールすることが困難な症例が存在したことは、背景にある悪性疾患の病状がどの程度制御されているかが重要な問題であるといえる。つまり、長期間における Ca 値の改善には原疾患の治療とコントロールが重要であることはいうまでもない。しかしながら、悪性疾患の末期状態で病状を制御することが不可能となってしまった患者でも、低 Ca 透析により少しでも Ca 値を下げ、症状が一時的にしる軽減することができれば、多少なりとも QOL の改善に貢献することができたのではないかと考えている。また、すでに定期透析を行っている症例において、悪性腫瘍に起因する高 Ca 血症をきたしてしまった場合は、透析時には少なくとも低 Ca 透析で対応すべきと考えている。

結論として、悪性腫瘍における高 Ca 血症に対しては各種治療手段の特性を考え、短期的には低 Ca 透析で早急に Ca 値を是正しつつ、それと同時に骨吸収を抑える bisphosphonate 剤などを併用し中期的に Ca

値を改善し、その中で悪性疾患に対する治療を遂行していくのが良策と考えられる。そのような複合的治療の中で低 Ca 透析は意義のあるものと考えている。

文献

- 1) 久木田和丘, Witmanowski H, 目黒順一, 米川元樹, 川村明夫, 武田圭佐, 高橋昌宏, 古井秀典：低 Ca 透析施行例の検討。腎と骨代謝 4：425-430, 1991
- 2) Strauch BS, Ball MF：Hemodialysis in the treatment of severe hypercalcemia. JAMA 235：1347-1348, 1976
- 3) Kaiser W, Biesenbach G, Kramar R, Zazgornik J：Calcium free hemodialysis：an effective therapy in hypercalcemic crisis-report of 4 cases. Intensive Care Medicine 15：471-474, 1989
- 4) 福本誠二：悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症。医学のあゆみ 183：201-204, 1997
- 5) 貞森直樹, 朝長万左男：高カルシウム血症の臨床病態とその治療の意義。CLINICAL CALCIUM 7：457-461, 1997
- 6) Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, 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 237：893-896, 1987
- 7) 貞森直樹, 田口 潤, 今泉芳孝, 対馬秀樹, 吉田真一郎, 波多智子, 早田 央, 朝長万左男, 池田幸紀, 山崎善之, 河野 茂, 宮崎正浩, 石丸忠之：高カルシウム血症を伴った成人 T 細胞白血病, 肝細胞癌および卵巣癌症例に対するアレンドロネート（オンクラスト）の使用経験。CLINICAL CALCIUM 8：90-98, 1998
- 8) 辻本吉広, 田畑 勉, 山田巖雄, 庄司繁市, 岸本博至, 井上 隆, 石村栄治, 西沢良記, 森井浩世：IgD 型骨髄腫に腎不全, 高 Ca 血症を合併した 1 症例—パミドロネートによる高 Ca 血症治療経験—。透析会誌 31：1207-1212, 1998
- 9) 江藤澄哉, 服部理男, 富田明夫, 森田陸司, 永田直一, 安達 勇, 佐藤幹二, 折茂 肇：悪性腫瘍による高カルシウム血症患者におけるアレンドロネート注射剤の有用性検討。Progress in Medicine 14：2869-2882, 1994
- 10) 福本誠二：ビスフォスフォネートの臨床薬理 悪性腫瘍の骨転移および高カルシウム血症。THE BONE 12：133-138, 1998
- 11) 藤原豊博：悪性腫瘍による高カルシウム血症を是正し, QOL を向上させる骨吸収抑制剤アレンドロン酸ナトリウム水和物注射液（テイロック注）。Pharma Media 15：161-189, 1997