

腫瘍形成性石灰化(tumoral calcinosis)が透析膜の変更によって 消失した維持透析患者の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

山口 透, 平山 俊英, 平田 英二
岩野 正之, 赤井 靖宏, 浜口 尚重, 土肥 和紘

A CASE OF IMPROVED TUMORAL CALCINOSIS AFTER SWITCHING OF A DIALYSIS MEMBRANE

TORU YAMAGUCHI, TOSHIHIDE HIRAYAMA, EIJI HIRATA,
MASAYUKI IWANO, YASUHIRO AKAI, TAKASHIGE HAMAGUCHI and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 2, 1995

Abstract: We report a case of improved tumoral calcinosis after switching of a dialysis membrane. A 54-year-old female on maintenance dialysis therapy using polymethyl methacrylate (PMMA) membrane was found to have painless masses on the left side of the anterior cervical region, pubic symphysis, and dorsum pedis in January, 1990. These masses were diagnosed as tumoral calcinosis by X-ray. Interleukin-6 (IL-6), a multifunctional cytokine, is considered to be responsible for acute and chronic complications, such as dialysis disequilibrium syndrome and dialysis amyloidosis observed in patients on hemodialysis.

Then, we measured serum IL-6 of this patient to evaluate biocompatibility of the hemodialysis membrane. This patient showed a higher level of serum IL-6 (140 pg/ml) in post-dialysis compared with that in pre-dialysis (90 pg/ml). Therefore, PMMA membrane was thought to be unsuitable for dialysis therapy in this patient. After switching to regenerated cellulose (RC) membrane in September, 1990, serum IL-6 level decreased rapidly (48 pg/ml) in post-dialysis. Tumoral calcinosis observed in the left side of the anterior cervical region, pubic symphysis, and dorsum pedis almost disappeared 15 months later. This case suggests that serum IL-6 is useful for evaluating biocompatibility of the hemodialysis (HD) membrane.

Index Terms

biocompatibility, hemodialysis, interleukin-6 (IL-6), polymethyl methacrylate (PMMA), regenerated cellulose (RC), tumoral calcinosis

緒 言

異所性石灰化とは、関節周囲、動脈壁、眼瞼結膜、心筋、肺および腎など骨以外に認められるCa沈着のことであり、維持透析患者に出現する主要な骨病変の一つで

ある^{1),2)}。その発症には、ビタミンD代謝障害、二次性副甲状腺機能亢進症および代謝性アシドーシスが関与するが、その詳細は不明である³⁾。また、関節周囲でのCa沈着は、結節状腫瘍を形成することがあり、腫瘍形成性石灰化(tumoral calcinosis)⁴⁾⁻¹⁰⁾と呼ばれている。

近年、血清サイトカインの測定は、透析膜の生体適合性評価に有用であることが報告されている^{11)~29)}。今回著者らは、血清 interleukin-6(IL-6)活性を指標として膜の刺激作用が少ないと考えられる透析膜に変更後、腫瘍形成性石灰化が消失した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：54歳，女性。

主 訴：左前頸部，恥骨結合部および足背部の無痛性腫瘍。

既往歴：24歳，妊娠中毒症。44歳，慢性腎不全。

家族歴：特記することはない。

現病歴：昭和37年24歳時，第3子妊娠時に妊娠中毒症に罹患し，以後，蛋白尿が持続していた。昭和57年1月に末期腎不全と診断され，同年12月から近医で週3回の血液透析(HD)が開始された。昭和58年7月から町立大淀病院へ転院して polymethyl methacrylate (PMMA)膜で維持透析を受けていた。しかし平成2年1月頃から左前頸部，恥骨結合部および足背部に無痛性の腫瘍が出現したので同院に入院した。

現症：身長153cm，体重49kg，脈拍60/分，整。血圧160/90mmHg。体温36.2℃。眼瞼結膜に貧血を認める。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫はない。神経学的所見に異常はない。左前頸部に直径約8cm，右恥骨結合前方に直径約7cm，右足背部に直径約3cmの無痛性腫瘍を触知する。

入院時検査成績：末梢血検査では，赤血球数は245万，

ヘモグロビン濃度は6.2g/dl，ヘマトクリット値は20.5%であり，正球性正色素性貧血が認められた。血液生化学検査では，血清リン値は6.8mg/dlの高値，PTH-C値は2.8ng/mlの高値を示した。BUNは55.9mg/dl，Scrは10.3mg/dl，Kは6.6mEq/lであり，いずれも上昇していた(Table)。

X線およびCT検査：左前頸部に直径約8cm(Fig. 1-a)，右恥骨結合前方に直径約7cm(Fig. 1-b)，右足背部に直径約3cm(Fig. 1-c)の腫瘍形成性石灰化が認められた。

入院後経過：本例でのPMMA膜とregenerated cellulose(RC)膜の使用前後に血清IL-6活性値を測定した。PMMA膜使用時の血清IL-6活性は，HD前では90pg/mlであったが，HD後に140pg/mlまで上昇した。一方，RC膜使用時の血清IL-6活性は，HD前では44pg/mlであり，HD後に48pg/mlへ軽度上昇したにすぎなかった(Fig. 2)。この成績から，RC膜を選択するのが望ましい²⁹⁾と考えられたため，平成2年9月に透析膜をPMMA膜からRC膜に変更した。1年3か月後には，頸部および恥骨結合部の腫瘍形成性石灰化は触知されなくなり，X線学的にも明らかに縮小していた。足背部の腫瘍形成性石灰化は触知されなくなり，X線学的にも完全に消失していた。(Fig. 3)

考 察

1. 透析療法とサイトカイン

異所性石灰化は，主要な透析合併症の一つである。一般に，血清Ca×P値が70(mg/dl)²以上に上昇した場合に，異所性石灰化が出現すると考えられている。異所性

Table 1. Laboratory data on polymethyl methacrylate (PMMA) membrane and after switching to regenerated cellulose (RC) membrane 15 months later

| Item | | PMMA | RC | Item | | PMMA | RC |
|------|---------------------------------|-------|-------|---------------|-----------------------------|-------|-------|
| RBC | ($\times 10^4 / \mu\text{l}$) | 245 | 271 | GOT | (IU/ μl) | 12 | 17 |
| WBC | (/ μl) | 5,900 | 3,800 | GPT | (IU/ μl) | 6 | 8 |
| Hb | (g/dl) | 6.2 | 8.1 | ALP | (IU/ μl) | 222 | 375 |
| Ht | (%) | 20.5 | 25.2 | LDH | (IU/ μl) | 417 | 362 |
| Plt | ($\times 10^4 / \mu\text{l}$) | 39.0 | 19.6 | LAP | (IU/ μl) | 51 | 43 |
| BUN | (mg/dl) | 55.9 | 67.9 | ChE | (IU/ μl) | 5,377 | 5,236 |
| Scr | (mg/dl) | 10.3 | 10.8 | γ -GTP | (IU/ μl) | 21 | 13 |
| UA | (mg/dl) | 7.7 | 7.3 | TP | (g/dl) | 6.2 | 5.9 |
| Na | (mEq/l) | 139 | 142 | Fe | ($\mu\text{g}/\text{dl}$) | 45 | 63 |
| K | (mEq/l) | 6.6 | 5.5 | TIBC | ($\mu\text{g}/\text{dl}$) | 213 | 255 |
| Cl | (mEq/l) | 104 | 107 | UIBC | ($\mu\text{g}/\text{dl}$) | 168 | 192 |
| Ca | (mg/dl) | 9.3 | 8.3 | Ferritin | (ng/dl) | 234 | 92 |
| IP | (mg/dl) | 6.8 | 6.4 | PTH-C | (ng/ml) | 2.8 | 5.1 |

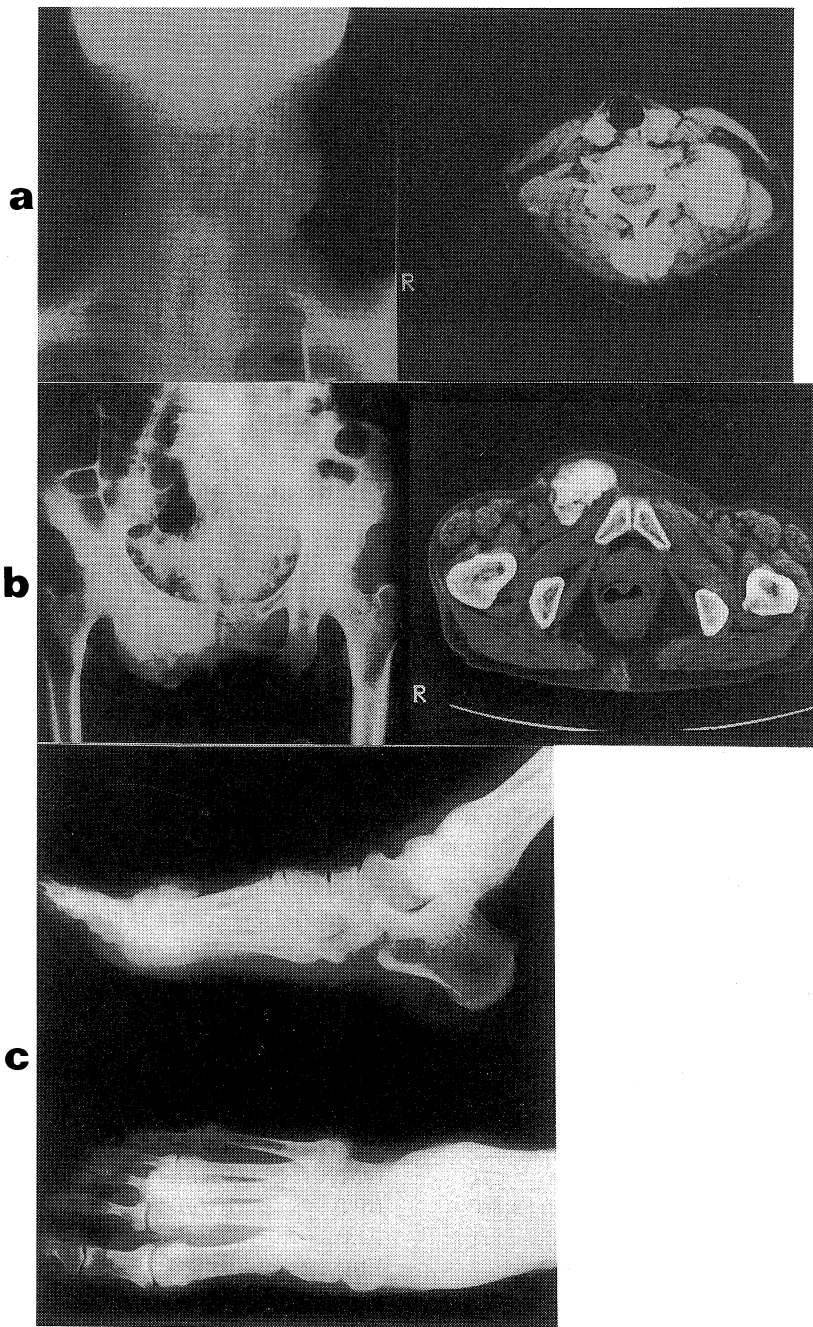


Fig. 1-a. Tumoral calcinosis of the left anterior cervical regions.

Fig. 1-b. Tumoral calcinosis of the right-anterior pubic symphysis.

Fig. 1-c. Tumoral calcinosis of the right dorsum pedis.

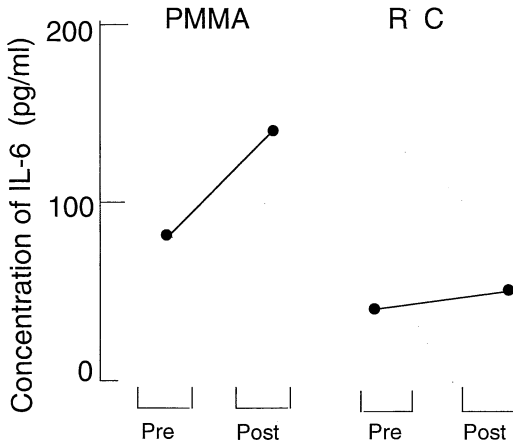


Fig. 2. Plasma IL-6 concentration: before (pre) and after (post) dialysis using PMMA or RC membrane, respectively.

石灰化の原因として、二次性副甲状腺機能亢進症、透析液からのCaの移行、活性型ビタミンD製剤や経口炭酸Ca製剤の過剰投与などが挙げられる。腫瘍形成性石灰化とは、被膜を有する多房性の広範な腫瘍様石灰沈着のことであり、肩、肘および股関節周囲に多発する。異所性石灰化は維持透析患者の約10%に出現し、腫瘍形成性石灰化は異所性石灰化例の約0.5%に認められると報告されている¹⁰⁾。

1983年に報告されたHendersonのIL-1仮説²⁹⁾以来、透析合併症の発症には、血液透析療法によるIL-1、IL-6、腫瘍壊死因子(TNF)などのサイトカインの産生誘導が関与するといわれている¹¹⁾⁻²⁹⁾。IL-1仮説²⁹⁾とは、透析中に活性化される補体C_{3a}やエンドトキシンなどによって産生されたIL-1が透析時の血圧低下の原因となるというものである。サイトカインの産生誘導には、透析膜自体による単核球の活性化や、透析液中のエンドトキシンが透析膜を介して逆流することが関与することから、透析膜の生体適合性判定に血中サイトカイン測定が有用であると考えられている。透析膜の素材に関しては、補体活性化作用をもつcuprophane膜でサイトカイン産生がより高度という報告^{23),24),27)}がある一方、膜による差はないとする報告^{22),25),26)}もみられ、一定の見解が得られていない。著者らの検討では、cellulose膜使用例とPMMA膜使用例の間にIL-6活性は差がなかった²⁸⁾。しかし、本例ではPMMA膜からcellulose膜に変更することによって血清IL-6活性が低下した。今後は、同一症例で透析膜の変更によるIL-6活性の推移について検討する必要がある。

Lonnemann, et al.¹²⁾は、大腸菌の混入した透析液を単核細胞培養系に添加するとTNFやIL-1の産生が増加したことから、単核球を刺激する菌体成分が透析膜を通過することを明らかにした。この報告からPMMA膜のようなハイパフォーマンス膜では、単核球は逆濾過された菌体成分によって活性化され、サイトカインが産生されるものと考えられる。

2. IL-6と骨病変

IL-1, TNFおよびIL-6は、破骨細胞刺激因子としても作用することが知られている³⁰⁾⁻³²⁾。また、IL-6と、多発性骨髄腫、慢性関節リウマチなどの骨病変との関連が示唆されている³³⁾。最近、IL-6遺伝子欠失マウスでは、卵巣摘出による骨量低下が認められないことが報告された³⁴⁾。この報告は、IL-6が骨吸収過程に関与することを明確にしたといえる。

透析患者では、過剰産生されたIL-6が、骨吸収を促進し、骨病変の発生に関与すると考えられる。本例では、血清IL-6活性の検討から、PMMA膜からRC膜への変更により腫瘍形成性石灰化が消失した。したがって、血清IL-6は、血液透析患者における異所性石灰化などの骨病変に対する生体適合性の指標となり得ると考えられる。

サイトカインには、レセプターアンタゴニストなどのインヒビターが存在している。また、血清サイトカイン濃度の測定感度に限界があるため、血清サイトカイン濃度は必ずしも信頼性のある指標とはいえない。したがって、今後は、単核球でのサイトカインmRNA発現量についても検討する必要がある。

ま と め

血清IL-6が過剰産生されない透析膜への変更によって腫瘍形成性石灰化が消失した症例を経験したので、若干の考察を加えて報告した。維持透析患者の生存期間の延長とともに、維持透析合併症としての骨病変の出現頻度はさらに増加すると思われる。したがって、骨吸収作用を有するサイトカイン産生を誘導しない透析膜を選択することが重要であり、血清IL-6活性はその選択指標として有用と思われる。

文 献

- 1) Parfitt, A. M.: Soft-tissue calcification in uremia. Arch. Int. Med. 124: 544, 1969.
- 2) Contiguglia, S. R., Alfrey, A. C., Miller, N. L., Runnells, D. E. and Genos, R. Z.: Nature of soft tissue calcification in uremia. Kidney Int. 4: 229, 1973.

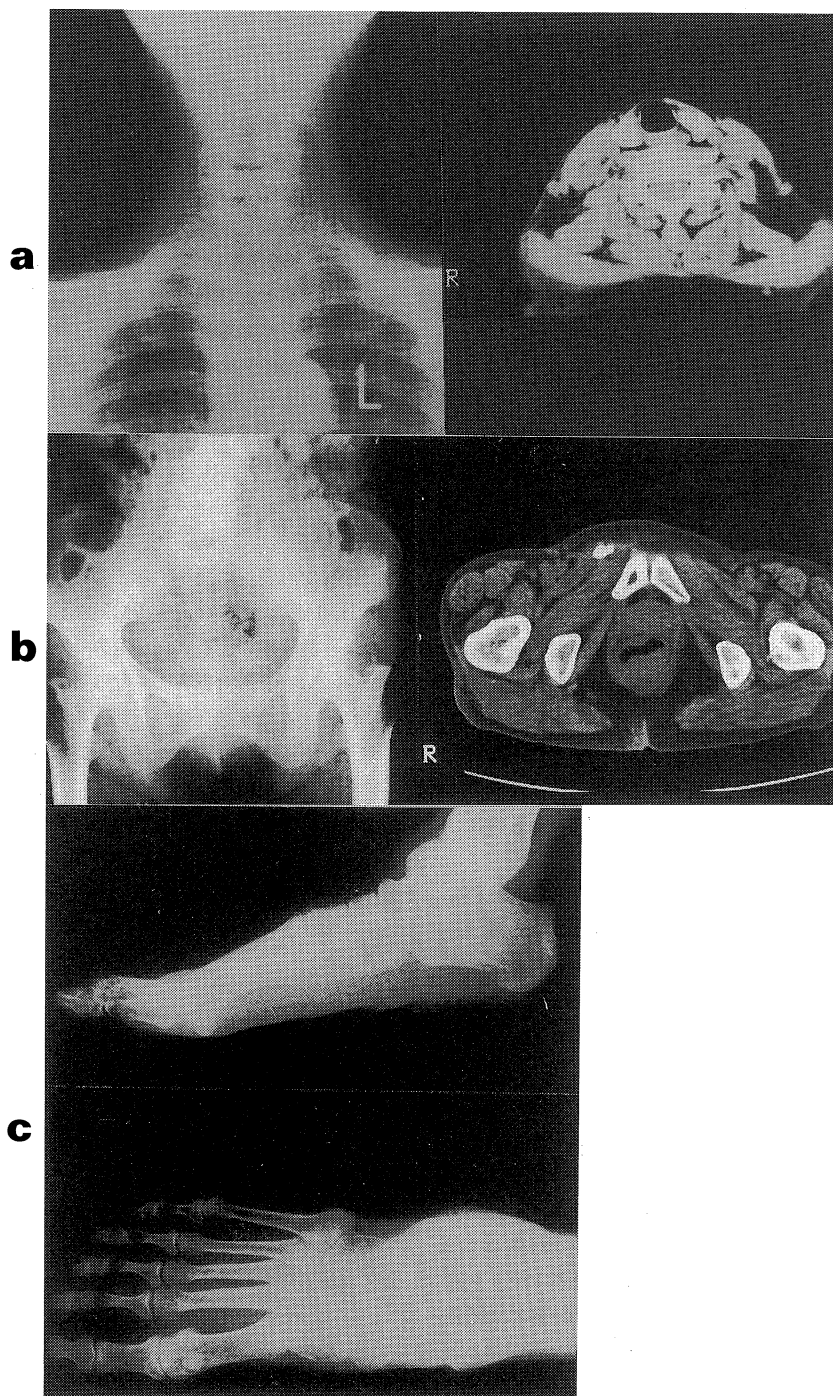


Fig. 3-a. 15 months after swiching of the HD membrane: disappearance of tumoral calcinosis of the left anterior cervical region.

Fig. 3-b. 15 months after swiching of the HD membrane: disappearance of tumoral calcinosis of the right-anterior pubic symphysis.

Fig. 3-c. 15 months after swiching of the HD membrane: disappearance of tumoral calcinosis of the right dorsum pedis.

- 3) **Chan, Y., Furlong, T. J., Cornish, C. J. and Posen, S.** : Dialysis osteodystrophy. *Medicine* 64 : 296, 1985.
- 4) **Lafferty, F. W., Reynolds, E. S. and Pearson, O. H.** : Tumoral calcinosis-a metabolic disease of obscure etiology. *Am. J. Med.* 38 : 105, 1965.
- 5) **Harkess, J. W. and Peters, H. J.** : Tumoral calcinosis ; a report of six cases. *J. Bone Joint Surg.* 49 : 721, 1967.
- 6) **Moclatchie, S. and Bremner, A. D.** : Tumoral calcinosis-an unrecognized disease. *Br. Med. J.* 1 : 153, 1969.
- 7) **Mitnick, P. D., Goldfarb, S., Slatoposky, E., Lemann, J., Gray, R. W. and Agus, Z. S.** : Calcium and phosphate metabolism in tumoral calcinosis. *Ann. Int. Med.* 92 : 482, 1980.
- 8) **Lufkin, E. G., Wilson, D. M., Smith, L. H., Bill, N. J., Deluca, H. F., Dousa, T. P. and Knox, F. G.** : Phosphorus excretion in tumoral calcinosis : response to parathyroid hormone and acetazolamide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50 : 648, 1980.
- 9) **Kirk, T. S. and Simon, M. A.** : Tumoral calcinosis-report of a case with successful medical management. *J. Bone Joint Surg.* 63 : 197, 1981.
- 10) **Eisenberg, B., Tzamaloukas, A. H., Hartshorne, M. F., Lstrom, M. B., Arrington, E. R. and Sherrard, D. J.** : Periarticular tumoral calcinosis and hypercalcemia in hemodialysis patient without hyperparathyroidism-a case report. *J. Nucl. Med.* 31 : 1099, 1990.
- 11) **Luger, A., Kovarik, J., Stummvoll, H. K., Urbanska, A. and Lunger, T. A.** : Blood-membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int.* 32 : 84, 1987.
- 12) **Lonnemann, G., Bingel, M., Floege, J., Koch, K. M., Shaldon, S. and Dinarello, C. A.** : Detection of endotoxin-like interleukin-1-inducing activity during in vitro dialysis. *Kidney Int.* 33 : 29, 1988.
- 13) **Bingel, M., Lonnemann, G., Koch, K. M., Dinarello, C. A. and Shaldon, S.** : Plasma interleukin-1 activity during hemodialysis : the influence of dialysis membrane. *Nephron* 50 : 273, 1988.
- 14) **Colton, C. K.** : The interleukin hypothesis : a quantitative assessment. *Kidney Int.* 24 : 27, 1988.
- 15) **Dinarello, C. A.** : Cytokines and bio-compatibility. *Blood Purif.* 8 : 208, 1990.
- 16) **Lonnemann, G., Haubitz, M. and Schindler, R.** : Hemodialysis-associated induction of cytokines. *Blood Purif.* 8 : 214, 1990.
- 17) **Kimmel, P. L., Phillips, T. M., Phillips, E. and Bosch, J. P.** : Effect of renal replacement therapy on cellular cytokine production in patients with renal disease. *Kidney Int.* 38 : 129, 1990.
- 18) **Schindler, R., Lonnemann, G., Shaldon, S., Koch, K. and Dinarello, C. A.** : Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int.* 37 : 85, 1990.
- 19) **Herbelin, A., Nguyen, A. T., Zingraff, J., Urena, P. and Descamps-Latscha, B.** : Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor α . *Kidney Int.* 37 : 116, 1990.
- 20) **Laude-Sharp, M., Caroff, M., Simard, L., Pusineri, C., Kazatchkine, M. D. and Haefner-Cavaillon, N.** : Induction of IL-1 during hemodialysis : transmembrane passage of intact endotoxins(LPS). *Kidney Int.* 38 : 1089, 1990.
- 21) **Anderson, J., Briefel, G., Jones, J. M., Ryu, J. H., McGuire, M. and Yun, Y. R.** : Effect of acetate dialysate on transforming growth factor β 1, interleukin-1, and β 2-microglobulin plasma levels. *Kidney Int.* 40 : 1110, 1991.
- 22) **Schafer, R. M., Paczek, L. and Heidland, A.** : Cytokine production by monocytes during haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant. Suppl.* 2 : 14, 1991.
- 23) **Memoli, B., Libetta, C., Rampino, T., Simone, W., Meccarreno, S., Stangherlin, P., Canton, A. and Andreucci, V. E.** : Interleukin-6 production of uraemic haemodialysis patients : effects of different membranes. *Nephrol. Dial. Transplant. Suppl.* 2 : 96, 1991.
- 24) **Memoli, B., Libetta, C., Rampino, T., Canton, A., Conte, G., Scala, G., Ruocco, M. R. and**

- Andreucci, V. E.** : Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int.* **42** : 320, 1992.
- 25) **Cavaillon, J., Poigner, J., Fitting, C.** and **Delons, S.** : Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron* **60** : 307, 1992.
- 26) **Cavaillon, N., Cavaillon, J., Ciancioni, C., Bacle, F., Delons, S.** and **Kazatchkine, M. D.** : In vivo induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int.* **35** : 1212, 1989.
- 27) **Roccatello, D., Formica, M., Cavalli, G., Quattrocchio, G., Aimò, G., Polloni, R., Amprimo, M. C., Molino, A., Martina, G., Isidoro, C., Mazengo, M., Coppo, R., Sena, L. M.** and **Piccoli, G.** : Serum and intracellular detection of cytokine in patients undergoing chronic hemodialysis : *Artif. Organs* **16** : 131, 1992.
- 28) 平山俊英, 堀井康弘, 岩野正之, 小川修二, 山田宏治, 沢井冬樹, 浜口尚重, 土肥和紘, 石川兵衛 : 維持透析患者に対する透析膜の生体適合性 : インターロイキン6からの検討. *透析会誌.* **23** : 1091, 1990.
- 29) **Henderson, L. W., Koch, K. M., Dinarello, C. A.** and **Shaldon, S.** : Hemodialysis hypotension : the interleukin hypothesis. *Blood Purif.* **1** : 3, 1983.
- 30) **Dewhirst, F. E., Stashenko, P. P., Mole, J. E.** and **Tsurumachi, T.** : Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor : identity with interleukin-1 β . *J. Immunol.* **135** : 2562, 1985.
- 31) **Bertolini, D. R., Nedwin, G. E., Bringmann, T. S., Smith, D. D.** and **Mundy, G. R.** : Stimulation of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* **319** : 516, 1986.
- 32) **Ohsaki, Y., Takahashi, S., Scarcez, T., Demulder, A., Nishihara, T., Williams, R.** and **Roodman, G. D.** : Evidence for an autocrine/paracrine role for interleukin-6 in bone resorption by giant cell tumors of bone. *Endocrinology* **131** : 2229, 1992.
- 33) **Manolagas, S. C.** and **Jilka, R. L.** : Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. *New Engl. J. Med.* **332** : 305, 1995.
- 34) **Poli, V., Balena, R., Fattori, E., Markatos, A., Yamamoto, M., Tanaka, H., Ciliberto, G., Rodan, G. A.** and **Costantini, F.** : Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.* **13** : 1189, 1994.