

症例報告

デノスマブ投与により骨腫瘍との鑑別が困難であった
原発性副甲状腺機能亢進症の1例

鈴木 淑 能¹・吉原 彩^{1,2}・五十嵐 まどか¹
河越 尚 幸¹・近藤 佑子¹・山田 真奈美¹
長田 拓 哉³・横内 幸⁴・大平 征宏¹
上芝 元¹

要 旨

骨折を複数回生じ、汎発性の骨病変を契機に原発性副甲状腺機能亢進症の診断に至った1例を経験したので報告する。汎発性の骨病変は、骨腫瘍が疑われていたが、精査により原発性副甲状腺機能亢進症の診断となり、brown tumorの可能性が最も考えられた。しかし、骨病変の生検では、brown tumorに特徴的な破骨細胞様の細胞等を認めず、診断がつかなかった。生検前に抗RANKLモノクローナル抗体のデノスマブの投与をしていたことにより、骨巨細胞腫への作用と類似した組織変化を生じ、特徴的な組織像が変化した可能性が考えられる。

<Case report>

**A Case of Primary Hyperparathyroidism That was Difficult to Differentiate
from A Bone Tumor after Denosumab Administration**

Toshino Suzuki¹, Aya Yoshihara^{1,2}, Madoka Igarashi¹, Naoyuki Kawagoe¹,
Yuko Kondo¹, Manami Yamada¹, Takuya Nagata³, Yuki Yokouchi⁴,
Masahiro Ohira¹ and Hajime Ueshiba¹

1: 東邦大学医療センター大橋病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 2: 昭和大学横浜市北部病院 内科

3: 東邦大学医療センター大橋病院 外科 4: 同 病理診断科

責任著者連絡先: 東邦大学医療センター大橋病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 上芝 元

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36

Tel : 03-3468-1251 E-mail : ueshiba@med.toho-u.ac.jp

- 1: Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center
- 2: Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital
- 3: Department of Surgery, Toho University Ohashi Medical Center
- 4: Department of Surgical Pathology, Toho University Ohashi Medical Center

Corresponding author : Hajime Ueshiba
Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine,
Toho University Ohashi Medical Center
2-22-36 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan
Tel : +81-3-3468-1251 E-mail : ueshiba@med.toho-u.ac.jp

はじめに

Brown tumorは原発性副甲状腺機能亢進症に伴う骨病変であり、intact-PTH濃度の測定が可能となった近年以降では比較的稀な疾患となっている¹⁾。副甲状腺ホルモンの過剰分泌により破骨細胞が局所的に増殖して、骨吸収と破壊が促進されることにより、反応性の溶骨病変が形成される。病理学的には骨巨細胞腫に類似しており、病理学的所見のみでは、両者の鑑別は不可能である²⁾。抗RANKLモノクローナル抗体はRANKL経路を介した破骨細胞の形成、活性、生存を抑制することで骨巨細胞腫における骨破壊を抑制するとされている。Brown tumorに抗RANKLモノクローナル抗体のデノスマブの投与をした後の組織像を検討した報告は少ないが、本症例を通してデノスマブがbrown tumorに対し、骨巨細胞腫への作用と類似した組織変化を生じた可能性が考えられたため、報告する。本報告を行うことについて、患者本人からの同意を得ている。

I 症例提示

【症例】 54歳、男性

主訴：病的多発骨折

現病歴：X-7年に右肋骨の疲労骨折。X-1年2月に左肋骨骨折をした。同年12月に右下

肢痛で受診したところ、右下肢X線にて右脛骨骨幹部にpunched out lesionを認め、右脛骨骨腫瘍と診断された。精査にて補正カルシウム(Ca) 13.0mg/dLと高値、かつ¹⁸F-FDG-PET/CTにて肩甲骨、両肋骨、骨盤などにも異常集積を認めたため、悪性腫瘍による骨転移、高Ca血症が疑われた。高Ca血症に対し、X-1年12月とX年1月に、デノスマブ120mgの投与がされた。その後、Ca値は落ち着いていたため、休薬されていた。X年4月にも、右大腿骨頸部骨折を発症、その際にintact-PTHを測定したところintact-PTH 2280pg/mLと著明高値であったことから、当科に依頼となった。

既往歴：特記事項なし

家族歴：祖母；大腸癌

内服薬：なし

生活歴：喫煙歴；30本/日×32年、飲酒歴なし

入院時現症：身長180cm、体重62kg、BMI 19.1、体温36.8℃、血圧130/72mmHg、脈拍数69回/分。甲状腺：腫大なし、甲状腺に結節を触れず、圧痛なし。胸部：心音、整、心雑音なし。肺音、清、ラ音聴取せず。腹部：平坦・軟、腸蠕動音良好、圧痛なし。下肢：浮腫なし

入院時各種検査所見：血液、生化学所見(表1)では、ALB 3.6g/dL、補正Ca 11.2mg/dL、P 1.6mg/dLと高Ca血症を認めた。BUN

表1 検査所見

血算			Ca	11.2	mg/dL
WBC	9000	/ μ L	P	1.6	mg/dL
seg	82.9	%	CRP	0.17	mg/dL
lym	10.1	%	CPK	35	U/L
mono	5.3	%	内分泌学的検査所見		
eos	1.1	%	TSH	1.62	μ IU/mL
baso	0.6	%	FT3	2.9	pg/mL
RBC	427.0	万/ μ L	FT4	1.06	ng/mL
Hb	13.5	g/dL	intact-PTH	2280	pg/mL
Plt	41.3	万/ μ L	カルシトニン	0.52	pg/mL
尿検査			PTHrp	<1.1	pmol/mL
比重	1.017		骨型ALP	47.9	U/L
pH	7.5		TRACP-5b	381	mU/dL
Glu	0.1	g/dL	血中NTx	21.5	nmolBCE/L
蛋白	-		25-OHビタミンD	5.7	ng/mL
潜血	-		蓄尿Ca	7.6	mg/日
ケトン	-		蓄尿Cr	728	mg/日
生化学			尿中Ca排泄	1.63	%
TP	6.8	g/dL	GH	0.11	ng/mL
ALB	3.6	g/dL	IGF-1	110.0	ng/mL
AST	17	U/L	ACTH	11.4	pg/mL
ALT	16	U/L	コルチゾール	4.6	μ g/dL
ALP	172	U/L	LH	5.49	mIU/mL
LDH	438	U/L	FSH	9.88	mIU/mL
T-CHO	206	mg/dL	アルドステロン	18.1	pg/mL
TG	161	mg/dL	レニン活性	1.4	ng/mL/hr
BUN	14	mg/dL	アドレナリン	0.02	ng/mL
Cre	0.6	mg/dL	ノルアドレナリン	0.26	ng/mL
UA	5.2	mg/dL	ドーパミン	<0.02	ng/mL
Na	136	mEq/L	Glu	103	mg/dL
K	2.9	mEq/L	HbA1c	5.4	%
Cl	104	mEq/L	CEA	3.7	ng/mL

高カルシウム血症でintact-PTH 著明高値あり。

14mg/dL, Cre 0.6mg/dLと腎機能障害はなかった。intact-PTH 2280pg/mLと著明高値, 25-OHビタミンD 5.7ng/mLと低下, 尿中Ca排泄率1.63%と排泄低下なし。ALP 172U/L, 骨型ALP 47.9U/L, TRACP-5b 381mU/dL, 血中NTx 21.5nmolBCE/Lと骨代謝は亢進していた。骨密度はDXA法にて腰椎L2-L4のTスコア-3.9S.D., YAM値61%, 大腿骨のTスコア-3.7S.D., YAM値49%と著明な骨密度の低下を認めた(表2)。

甲状腺超音波検査: 甲状腺左葉下極背側に14.0×9.8×21.6mm大の楕円形の結節を認める。境界明瞭でエコーレベルは低下, 内部不均一で, 血流は豊富である。その他甲状腺内に腫瘍性病変は認めない(写真1)。

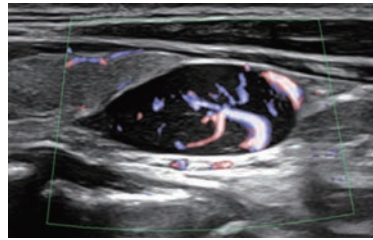
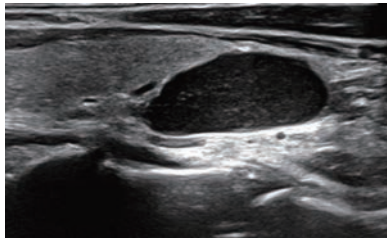
胸腹部CT検査: 甲状腺左葉背側に15×11mm大の境界明瞭な低濃度結節を認める。リンパ節転移や腫瘍性病変を認めない(写真2)。

^{99m}Tc MIBIシンチグラフィ: 甲状腺左葉下極の腫瘍に一致して早期像および後期像とも

表2 骨密度の変化

	椎体 (L2-4)		大腿骨	
	Tスコア	YAM値	Tスコア	YAM値
術前	-3.9	61%	-3.7	49%
術後1カ月	-3.8	61%	-3.4	54%
術後7カ月	-2.2	77%	-2.3	68%

※Tスコアは標準偏差 (S.D.) を表記
術後7カ月で骨密度の改善あり。



甲状腺左葉下極背側に結節あり。

写真1 甲状腺超音波検査



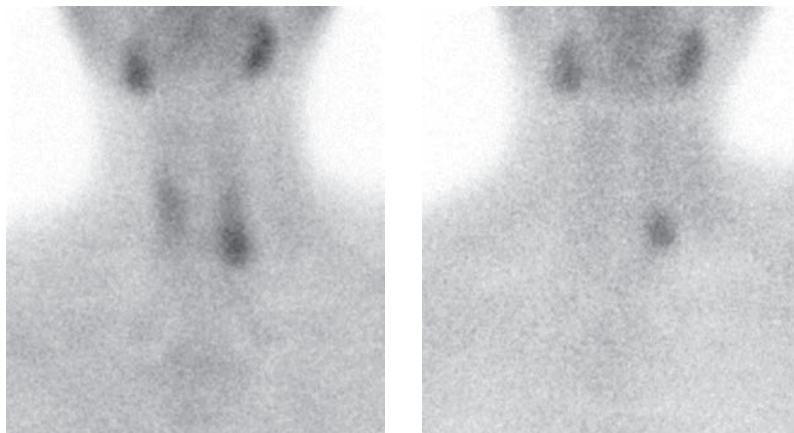
リンパ節転移なし。腫瘍性病変なし。

写真2 胸腹部CT検査

にMIBI取り込み亢進を認めた (写真3)。

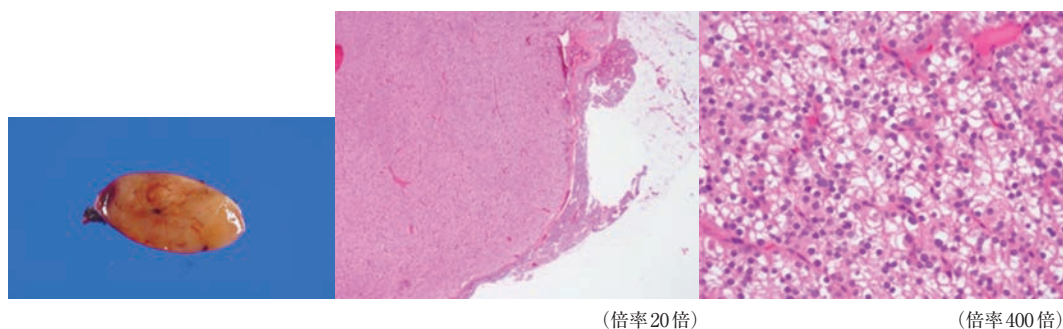
¹⁸F-FDG-PET/CT検査：両側肩甲骨・右第3肋骨・左第5肋骨・仙骨・両側腸骨・両側坐骨・左恥骨・両側大腿骨骨頸部・右膝蓋骨・右脛骨・左腓骨にFDG集積亢進を認め、一部骨破壊を伴う。しかし原発を疑う腫瘤・FDG集積亢進は指摘できない。

病理組織学的所見 (右脛骨病変・右膝蓋骨)：
病理組織学的には右脛骨病変と右膝蓋骨ともに、不規則に分岐、彎曲した骨梁とともに線維組織の増生を認め、骨梁の周囲には骨梁を取り囲むような骨芽細胞が一部で観察された。悪性所見には乏しい。また右膝蓋骨の免疫染色ではMDM2、CDK4はともに陰性であり、これらよりfibrous dysplasia (線維性骨異形成)を最も考える。



甲状腺左葉下極の腫瘍に一致してMIBI取り込み亢進あり。

写真3 ^{99m}Tc MIBIシンチグラフィ



(倍率20倍)

(倍率400倍)

副甲状腺腺腫の診断となる。

写真4 左副甲状腺腫瘍の病理所見

Ⅱ 経過

7年前から骨折を繰り返し、高Ca血症も呈していた。 ^{18}F -FDG-PET/CTで多発性に骨への集積があったため、前医では悪性腫瘍による骨転移または骨原発腫瘍が疑われていた。しかし、X年1月に右膝蓋骨、同年3月に右脛骨病変の生検が施行されたが、病理組織学的にはfibrous dysplasiaが最も考えられる所見であった。高Ca血症に対しては、X-1年12月とX年1月にデノスマブ120mgが投与されていた。多発骨折、骨密度の著明な低下、高Ca血症、低P血症、intact-PTH 2280pg/mL

と著明な高値、超音波検査で甲状腺左葉下極に副甲状腺と考えられる低エコー結節があり、同部位に ^{99m}Tc MIBIシンチグラフィで集積を認めたことから、当科では左副甲状腺腫瘍による原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。左副甲状腺腫瘍切除術を施行し、左副甲状腺腫瘍の病理組織検査では、淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が充実性増殖を示しており、核分裂像、脈管浸潤、神経浸潤、被膜浸潤などは認められず、副甲状腺腺腫の診断となった(写真4)。手術翌日には補正Ca 10.7mg/dL、P 1.3mg/dL、intact-PTH 12pg/mLと手術前より低下した。術後15日以降から補正Ca

7.8mg/dL, P 2.5mg/dLと手術翌日よりもさらに低下したが, intact-PTHは200pg/mL以上に再上昇を認めておりhungry bone syndromeによる一過性の低Ca血症とそれに伴うintact-PTHの上昇と考えられた。ビタミンD₃とCa製剤の補充で対応し, Ca値が回復するに伴い, intact-PTHは低下傾向を示した。また, 術前の骨密度(Tスコア/YAM値)は椎体(L2-4)では, -3.9S.D./61%であり, 大腿骨では-3.7S.D./49%であったが, 術後7カ月には椎体(L2-4)では, -2.2S.D./77%, 大腿骨では-2.3S.D./68%と改善傾向となった(表2)。また術後6カ月の頸部CT検査, 甲状腺超音波検査では腫瘍性病変はなく, 再発は認めていない。また術後21カ月の右下肢X線では右脛骨骨幹部に認めていたpunched out lesionは消失していた。

Ⅲ 考 察

本症例は骨折を複数回生じ, 汎発性の骨病変を認めていた。多発の骨病変をきたす疾患として, 悪性腫瘍の原発巣由来の多発の骨転移, 骨軟骨腫, びまん性特発性骨増殖症, 骨粗鬆症等の骨系統疾患, SAPHO症候群やランゲルハンス細胞組織球症など様々な疾患が挙げられる。多発骨転移の原発巣としては肺癌, 前立腺癌, 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 乳癌, 甲状腺癌等, 様々な悪性腫瘍の報告がある³⁾。本症例の骨病変は, 当初は悪性腫瘍による骨転移が疑われていたが, 右脛骨病変と右膝蓋骨の病理組織は悪性所見に乏しく, fibrous dysplasiaを考える所見だった。最終的に本症例は原発性副甲状腺機能亢進症の診断となり, 骨転移と考えられていた汎発性の骨病変は, 原発性副甲状腺機能亢進症に伴うbrown tumorが示唆された。

Brown tumorはBuchananらが“osteitis fibrosa cystica”として紹介した腫瘍である⁴⁾。PTHの過剰分泌により破骨細胞が増殖し, 骨

の吸収と破壊が局所的に促進された部位に骨嚢胞が形成されたものであり²⁾⁵⁾⁶⁾, 四肢, 骨盤, 肋骨, 鎖骨に好発する⁷⁾。男女比は1:3とやや女性に多く, 40歳代の発症が比較的高度(約28%)で⁵⁾, 発生部位は骨痛や近位筋力の低下, 骨変形, 病的骨折, 四肢骨密度の低下などの症状を呈することがある⁸⁾。Brown tumorは副甲状腺機能亢進症に対する治療により, 副甲状腺病変切除後4~6週間で修復が始まり, 1~2年で骨病変は消失すると言われている²⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾。組織学的には破骨細胞増生と骨吸収像, ヘモジデリン沈着などが見られることからbrown tumorと呼ばれる²⁾⁵⁾⁶⁾。病理組織は骨原発性腫瘍である骨巨細胞腫に類似する。形質細胞腫, 転移性骨腫瘍, リンパ腫, 骨巨細胞腫, 多発性骨髄腫, 動脈瘤様骨嚢腫などとの鑑別が必要である¹⁰⁾。1950年以前は副甲状腺機能亢進症患者の約50%に見られていたが, intact-PTH濃度が測定可能になってからは約2%程度に減少しており, 近年では比較的稀な疾患となった¹⁾。本症例は発症から診断まで時間を要し, 骨病変は臨床的にはbrown tumorの可能性を考えるが, 生検では特徴的な巨細胞が見られずbrown tumorの診断には至らなかった。組織診断がつかなかった原因の1つとして, 生検前に抗RANKL抗体であるデノスマブ投与を行っていたことが挙げられる。デノスマブは, 多発性骨髄腫, 固形癌骨転移, 骨巨細胞腫の治療, また骨粗鬆症や関節リウマチに伴う骨びらんに対して用いられる。Brown tumorは組織学的に骨巨細胞腫に類似する点が多く, デノスマブが骨巨細胞腫に対する作用と類似した組織変化をもたらす可能性がある。Brown tumorは組織学的に骨の吸収破壊像と破骨細胞の増生, 紡錘形細胞の増殖, 新生骨の出現とその吸収像, さらに出血やヘモジデリンの沈着等が特徴的である¹¹⁾。一方, 骨巨細胞腫は組織学的に類円形ないし短紡錘形である腫瘍性の単核細胞および非腫瘍性の多核巨細胞ないしその前駆

細胞より形成されている。また、壊死・出血・炎症細胞浸潤・反応性骨形成などの二次性変化を示すことがある¹²⁾。この多核巨細胞は形態学的、酵素・免疫組織学的に骨を吸収する破骨細胞と酷似しており、brown tumorと骨巨細胞腫の組織像は破骨細胞ないし、破骨細胞様の細胞があること、紡錘形細胞があること、出血所見があることなど、類似点が複数ある。また、骨巨細胞腫では、H3F3A遺伝子のG34W変異ヒストンタンパク質が陽性であり、診断マーカーとして有用性が報告されている¹³⁾。これは骨巨細胞腫の腫瘍細胞が骨芽細胞系マーカーを発現していることを意味する。腫瘍性の単核細胞はG34W陽性であり、RANKL発現が多く見られる¹²⁾。したがって骨巨細胞腫は、腫瘍細胞が発現するRANKL刺激によって、RANKLを発現する前駆細胞が多核巨細胞へと分化誘導されることが、病態の本質と考えられている。また、RANKLを発現している単核細胞が多く存在する部位では、大量の破骨細胞が観察されたとの報告もあり、単核細胞が破骨細胞へ分化したためだと考えられている¹⁴⁾。これらの報告より、骨巨細胞腫の多核巨細胞の由来は破骨細胞である可能性が極めて高いのではないかと考える。一方、brown tumorは骨巨細胞腫と組織学的に類似している点が多いことよりbrown tumorの巨細胞様細胞の由来も破骨細胞の可能性がある。骨巨細胞腫に対しデノスマブを投与すると、*in vitro*においてデノスマブで処理した骨巨細胞腫の腫瘍細胞の増殖能が低下することが明らかにされており¹⁵⁾、デノスマブ投与により多核巨細胞の著しい減少または消失をし、それにより腫瘍細胞が本来有している骨形成能が顕在化され、骨が形成されることが確認されている。具体的には、骨巨細胞腫にデノスマブを長期投与（7カ月以上）後の組織像は、細長い紡錘形細胞が流れをもって密に増殖する像、繊細な網目状膠原線維が短紡錘形細胞と混在する像、分岐状の線維骨を

形成する像などが観察されたが、いずれの像においても免疫組織学的にH3.3 G34Wがびまん性に陽性を示していたと報告されている¹²⁾。

以上をふまえると、brown tumorに対するデノスマブの効果については我々が検索した中では報告は見られなかったが、本症例ではデノスマブが骨巨細胞腫への作用と類似した変化を起こし、brown tumorの細胞に特徴的である類円形ないし短紡錘形の単核の腫瘍細胞および多核巨細胞¹⁶⁾を消失させたため、brown tumorの診断に至らなかった可能性が考えられた。Brown tumorは、現在は比較的稀な疾患であるが、本症例のように骨病変、高Ca血症を認める場合には骨腫瘍や骨転移のみではなく、原発性副甲状腺機能亢進症に伴う骨病変の可能性も念頭に置きながら慎重に診断を行っていくことが重要である。今後もCaの推移とともに骨病変の経過を追っていく。

結 語

骨折を複数回生じ、汎発性の骨病変を契機に原発性副甲状腺機能亢進症の診断に至った副甲状腺腺腫の1例を経験したので報告した。原発性副甲状腺機能亢進症に伴う汎発性の骨病変は、デノスマブの投与により、骨巨細胞腫への作用と類似した組織変化を生じた可能性が考えられた。

利益相反

筆者らは本論文の内容について他者との利害関係を有しない。

参 考 文 献

- 1) Duval-Sabatier A, Gondouin B, Bouvier C, et al. Brown tumor : still an old disease?. *Kidney Int.* 2011 ; 80 : 1110.
- 2) Chew FS, Huang-Hellinger F. Brown tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 ; 160 : 752.
- 3) 前田千尋, 穂積高弘, 岡 敬之ほか. 初診時原

- 発不明の転移性脊椎腫瘍に対する原発巣診断に有用な腫瘍マーカー. *J Spine Res.* 2020 ; **11** : 848-852.
- 4) Buchanan WW, Kraag GR, Palmer DG, Cockshott WP. The first recorded case of osteitis fibrosa cystica. *Can Med Assoc J.* 1981 ; **124** : 812-815.
 - 5) Mirra JM, Campanacci M, Picci P. Brown tumor of hyperparathyroidism. In : Mirra JM, ed. *Bone Tumors*. Philadelphia : Lea & Febiger ; 1989. p.1785-1801.
 - 6) Campanacci M. "brown tumors" in primary hyperparathyroidism. In : *Bone and soft tissue tumors*. New York, NY : Springer-Verlag ; 1999. p.877-899.
 - 7) Proimos E, Chimona TS, Tamiolakis D, et al. Brown tumor of the maxillary sinus in a patient with primary hyperparathyroidism : a case report. *J Med Case Rep.* 2009 ; **3** : 7495.
 - 8) Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 ; **58** : 553-561.
 - 9) Hoshi M, Takami M, Kajikawa M, et al. A case of multiple skeletal lesions of brown tumors, mimicking carcinoma metastases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 ; **128** : 149-154.
 - 10) Khalatbari MR, Moharamzad Y. Brown tumor of the spine in patients with primary hyperparathyroidism. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 ; **39** : E1073-1079.
 - 11) 松井隆明, 村田博昭, 吉岡慎二ほか. Brown腫瘍の1例. *中部整災誌* 2010 ; **53** : 415-416.
 - 12) 加藤生真, 伊藤絢子, 川端佑介ほか. 骨巨細胞腫の病理. *診断病理* 2022 ; **39** : 183-193.
 - 13) Lüke J, von Baer A, Schreiber J, et al. H3F3A mutation in giant cell tumour of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutated site of the histone H3.3 variant. *Histopathology.* 2017 ; **71** : 125-133.
 - 14) Shibuya I, Takami M, Kawamoto M, et al. Immunohistochemical Analysis of the Distribution of RANKL-Expressing Cells and the Expression of Osteoclast-Related Markers in Giant Cell Tumor of Bone. *J Hard Tissue Biol.* 2020 ; **29** : 137-146.
 - 15) Mak IW, Evaniew N, Popovic S, et al. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 ; **96** : e127.
 - 16) 鹿島健司, 堀内 啓, 瀬田 章ほか. 骨巨細胞腫の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2000 ; **39** : 453-458.

(受理日 : 2024年8月1日)