



ルキシソリチニブ投与後に 重症低カルシウム血症を呈した JAK2 変異真性多血症の一例

赤穂市民病院

辻麻亜子¹⁾ / 家村知樹²⁾ / 和泉清隆²⁾ / 吉松直子¹⁾ /
武居晃平¹⁾ / 小畑利之¹⁾ / 高原典子¹⁾

● 要旨

症例は64歳の女性。術後副甲状腺機能低下症を有するJAK2変異陽性真性多血症と診断され、Janus kinase (JAK) 阻害薬（ルキシソリチニブ）投与を開始された。2週間後、血清補正カルシウム値は4.9 mg/dlと重篤な低カルシウム血症を来した。JAKは生体内の様々なサイトカインシグナル伝達に関与する非常に重要なリン酸化酵素であり、骨代謝に関してJAK/STAT経路を介して骨吸収促進に関与することが知られている。ルキシソリチニブはJAK1/JAK2を阻害する作用を持ち、サイトカイン受容体の恒常活性化を抑制する。基礎研究ではJAK1/2阻害剤がRANKL発現を抑制し破骨細胞分化を阻害する可能性が示唆されているが、ヒトでの関与ははまだ明らかにされていない。本症例では副甲状腺機能低下症を併発していたため、ルキシソリチニブによりRANKL発現が抑制されたがPTHによる代償機構が働かず、骨吸収が低下して重篤な低カルシウム血症に至った可能性が考えられた。今後ルキシソリチニブ使用の際は厳密なカルシウムモニタリングが必要であると考えられる。

キーワード：低カルシウム血症, JAK阻害剤, ルキシソリチニブ

緒 言

Janus kinase2 (JAK2) は非受容体型チロシンキナーゼファミリーに属し、エリスロポエチン受容体における造血シグナル伝達に関与している。近年、真性多血症 (PV) の95%以上にJAK2の617番目のバリンがフェニルアラニンへ置換したJAK2遺伝子変異が報告されている^{1)~3)}。JAK2変異陽性のPVでは、エリスロポエチンなどのサイトカイン非存在下であってもJAK2の自己リン酸化が起こり、様々な遺伝子の転写が促進されることでクローン性の造血が引き起こされる。JAK阻害薬であるルキシソリ

チニブはJAK1/JAK2を阻害する作用を持ち、JAK2の自己リン酸化を阻害しサイトカイン受容体の恒常活性化を抑制することにより、PVや原発性骨髄線維症、本態性血小板減少症といった慢性骨髄増殖性疾患の治療薬として使用されている⁴⁾⁵⁾。一方JAK/STAT経路は骨代謝、特に骨吸収においても重要な役割を担っていることが知られている⁶⁾。しかしヒトにおけるルキシソリチニブの骨代謝への作用について、これまで報告はほとんどない。今回、JAK変異陽性PV治療のためルキシソリチニブ投与後に重篤な低カルシウム血症を認めた症例について報告する。

1) 内科 2) 血液内科

責任著者：高原典子【連絡先】赤穂市民病院 内科（〒678-0232 兵庫県赤穂市中広1090番地）

Tel : 0791-43-3222 Fax : 0791-43-0351 E mail : norikot@amh.ako.hyogo.jp

症例 64歳 女性

主 訴：四肢の痺れ，倦怠感

現病歴：11年前，JAK2変異陽性の真性多血症（PV）を発症し，8年前よりヒドロキシカルバミドによる治療が開始された。7年前甲状腺乳頭癌に対し甲状腺全摘出術を受けた。術後副甲状腺機能低下症（intact PTH 7 pg/ml）を認めたが， α -カルシドール 3～4 μ g/日を内服し補正カルシウム 9 mg/dl 台で維持されていた。2カ月前にPVの病勢悪化を認めたため，Janus kinase（JAK）阻害薬（ルキソリチニブ）20 mg/日が追加された。投与開始2週間後から四肢の痺れと倦怠感が出現し，ルキソリチニブを5 mg/週に減量したが，その4日後血液検査で補正カルシウム 4.9 mg/dl，心電図にてQT延長を認め，入院となった。

家族歴：特記事項なし

内服薬：ルキソリチニブ 5 mg / 週，ヒドロキシカルバミド 500 mg/日， α -カルシドール 3 μ g/日，レボチロキシンナトリウム 112.5 mg/日，フェブキソスタット 20 mg/日

身体所見：身長 169 cm，体重 58 kg，BMI 20.4，血圧 152/95 mmHg，脈拍 97 bpm，体温 36.7°C。眼瞼結膜蒼白あり，眼球黄染なし。心音・呼吸音異常なし。腹部平坦・軟，圧痛なし。左側腹部に脾臓を触知する。下腿浮腫なし。Trousseau 徴候あり。

血液検査所見：赤血球 282 万 / μ l，Hb 8.1 g/dl，Ht 25.4%，白血球 7,900 / μ l（好中球 72.5%，リンパ球 13.5%，単球 3.5%，好酸球 0.5%，好塩基球 0.5%，異型リンパ球 0.5%，後骨髄球 2%，骨髄球 2%，骨髄芽球 5%），血小板 22.8 万 / μ l，網赤血球 36%，TP 6.9 g/dl，Alb 3.9 g/dl，BUN 5.8 mg/dl，Cr 0.68 mg/dl，UA 2.5 mg/dl，AST 26 U/l，ALT 21 U/l，LD 1460 U/l，ALP 588 U/l，CK 339 U/l，Na 134 mEq/l，K 3.2 mEq/l，Cl 99 mEq/l，Ca 4.8 mg/dl，P 5 mg/dl，Mg 1.3 mg/dl，CRP 1.21 mg/dl，glucose 144 mg/dl，intact PTH 12 pg/ml，1,25 (OH)₂VitD 96.3 pg/ml，TSH 0.01 μ U/ml，FT4 1.45 ng/dl，BAP 26.5 μ g/l（正常値：3.8～22.6 μ g/l），t-PINP 187 μ g/l（正常値：26.4～98.2 μ g/l），TRACP-5b 310 mU/dl（正常値：120～420 mU/dl）

尿検査：尿量 2100 ml/日，比重 1.019，pH 6.5，尿

蛋白（3+），尿潜血（-），沈査に異常なし。尿中蛋白量 1.65 g/gCr，尿中Ca排泄量 4.2 mg/日，U-Ca/U-Cr 0.13 mg/gCr，%TRP（tubular reabsorption of phosphate）98.35%（基準範囲：81-90%）

心電図：洞調律，HR 90 bpm，QTc 458 sec

骨塩定量：橈骨骨密度；0.515 g/cm³（YAM 80%）

臨床経過

入院後グルコン酸カルシウム 60～120 mgを3日点滴し，補正カルシウムは6.3 mg/dlまで上昇した。ルキソリチニブは投与を継続した。9日後グルコン酸カルシウム点滴よりL-アスパラギン酸カルシウム内服へ切り替え， α -カルシドールを6 μ g/日まで漸増した。またPVの病状が悪化したため，入院第21病日よりルキソリチニブを漸増し，最終的に5 mg/隔日としたが血清カルシウム値は低下せず， α -カルシドール 6 μ g/日，L-アスパラギン酸カルシウム 1.8 g/日，酸化マグネシウム 1.5 g/日内服下で補正カルシウム値は8.8 mg/dlとなり，心電図上のQT延長は正常化し第32病日退院となった。退院後ルキソリチニブをさらに増量し，第80病日（11週）にはルキソリチニブ 15 mg/日となるも補正カルシウム値は10.2 mg/dlとさらに上昇し，L-アスパラギン酸カルシウム， α -カルシドールをそれぞれ中止・減量した。

その後，慎重に血清カルシウム値をモニタリングし，適宜L-アスパラギン酸カルシウム， α -カルシドール投与量の調整を行なった。13週目にはルキソリチニブ 20 mg/日まで増量したが低カルシウム血症は認められなかった（**figure 1**）。入院時，血清補正カルシウム値は4.9 mg/dlであったが，骨吸収マーカーであるTRACP-5bは310 mU/dl（正常値；120～420 mU/dl）と正常範囲であった。一方，骨形成マーカーであるBAP，t-PINPはそれぞれ26.5 μ g/l（正常値：3.8～22.6 μ g/l），187 μ g/l（正常値：26.4～98.2 μ g/l）と上昇を認めた。

考 察

本症例は術後副甲状腺機能低下症が背景にあり，JAK2変異PVに対しルキソリチニブ投与後に重篤な低カルシウム血症を来した。患者は甲状腺がん術後，著明な低PTH血症を呈しており，術後副甲

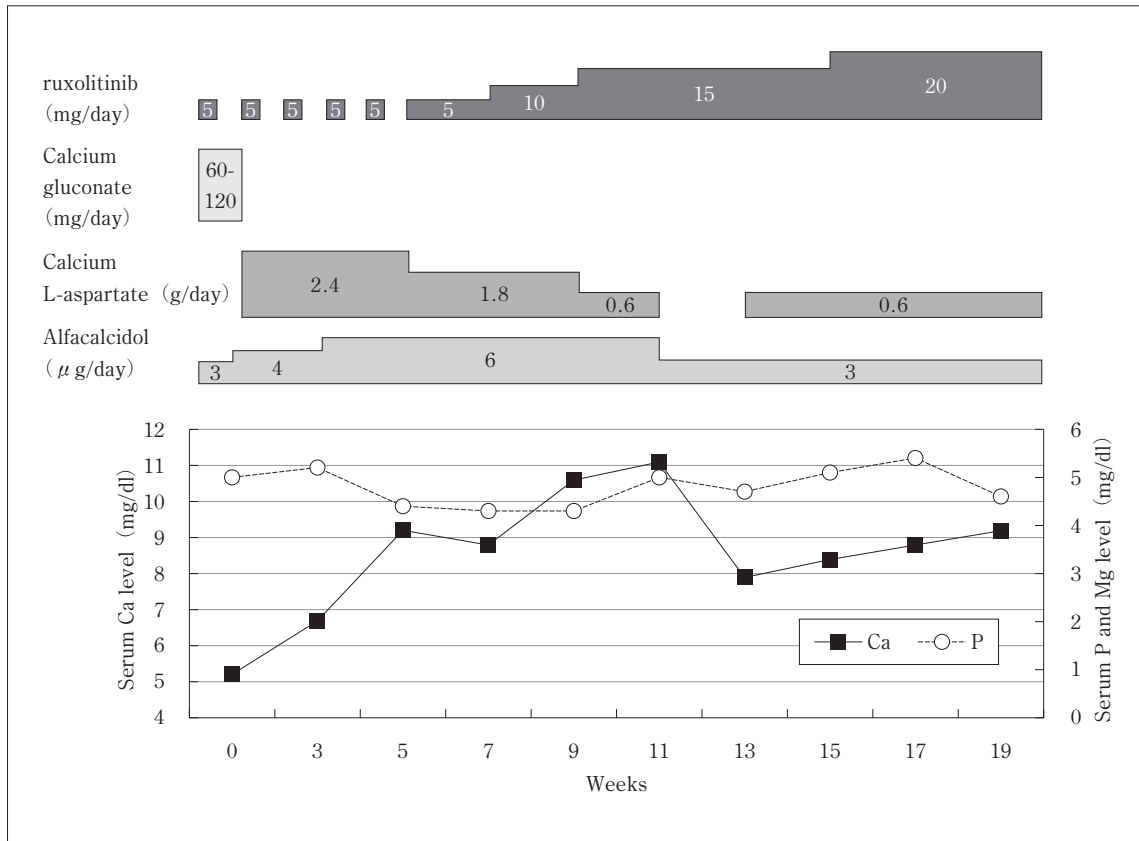


Figure 1 臨床経過グラフ

腺機能低下症であったが、活性型ビタミンD製剤の内服で7年間血清カルシウム値は正常に維持されていた。血中カルシウムレベルの調節には腸管、腎臓、骨が関与しているが、本症例では食事摂取量の低下や尿中カルシウム排泄量の増加は認められず、骨吸収低下による低カルシウム血症の可能性が考えられた。

骨の恒常性は破骨細胞が古くなった骨を破壊、吸収し、骨芽細胞が新たな骨を形成するという bone remodeling により保たれ、骨を維持するだけでなく、生体内のカルシウム濃度を一定に調節している。PTHは骨芽細胞のPTH受容体と結合してRANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) の発現を刺激し、骨吸収を促進する。また、破骨細胞の分化誘導にはIL-6, IL-11などのサイトカインがJAK/STAT経路を介して骨吸収促進作用を発揮する経路も存在する⁷⁾。

村上らはJAK1/2阻害剤であるバリシチニブがマウスの骨芽細胞のRANKL発現を抑制することにより *in vitro* での破骨細胞形成を抑制したことを報告している⁸⁾。さらにTimothyらはラットを用いて

JAK阻害薬であるトファシチニブがRANKL発現を抑制することにより破骨細胞分化を阻害したことを報告している⁹⁾。しかし、JAK1/2阻害剤であるルキシソリチニブが、ヒトの細胞やヒト体内の骨代謝に対しどのような影響を与えるかについての詳細な報告はまだない。

本症例はルキシソリチニブ内服後に重篤な低カルシウム血症を呈しており、ルキシソリチニブがヒト体内でも破骨細胞の分化を阻害し低カルシウム血症を惹起した可能性が示唆される。本邦における市販後調査において、軽度の低カルシウム血症は数例報告されているが、テタニー症状や心電図異常をきたすほど重症の低カルシウム血症は報告されていない。その理由として、通常はルキシソリチニブ内服により骨芽細胞のJAK/STAT経路が阻害されたとしても、前述したPTHを介した骨代謝経路が代償的に働くことでカルシウム値は正常に保たれるためではないかと推察される。一方、本症例では術後副甲状腺機能低下症が背景にあるためPTHによる代償機能が働かず、RANKL発現は促進されず破骨細胞の骨吸収が低下し、重篤な低カルシウム血症に至った可能

性が考えられる。入院時、血清カルシウム値が著明低値であったが、骨吸収マーカーである TRACP-5b は上昇しておらず、PTH の作用不足が示唆された。

ビタミン D は骨形成を促進することが知られているが、本症例では比較的高用量の活性型ビタミン D を長期間内服しており、BAP, t-PINP の上昇はその作用によると考えられる。さらに、活性型ビタミン D は骨芽細胞からの IL-6, IL-11 などの分泌を促進し JAK1/2 経路を介して RANKL 発現を増加させることにより破骨細胞の形成を促すことも報告されている⁸⁾ が、本症例においてはルキソリチニブによりサイトカイン受容体シグナルが阻害されており、高濃度ビタミン D でも骨吸収マーカー上昇がみられなかったのではないかと推察された。

本症例では PV の病勢悪化のためルキソリチニブを減量・中止せず、カルシウム剤・活性型ビタミン D の補充による治療を選択した。術後副甲状腺機能低下症に対する recombinant-PTH 製剤の投与は本邦において保険適応ではないが、その有用性について海外での報告が散見される¹⁰⁾。それによれば活性型ビタミン D3 製剤に recombinant-PTH 製剤を併用することで、血中カルシウム値や骨密度は変化を認めなかったが尿中カルシウムは有意に低下することが示されている¹¹⁾。尿中カルシウムの上昇は尿路結石や腎障害のリスクとなるため、随時尿中カルシウム/クレアチニン比は 0.3 g/g・Cr 以下にすることが望ましいとされており、活性型ビタミン D3 製剤やカルシウム製剤の補充により尿中カルシウムが上昇した際は PTH 製剤の併用が有用であると考えられる。また PTH 製剤の長期投与は安全かつ患者の QOL が向上するとの報告もあり¹²⁾、本症例のような病態においては有用であったのではないかと考えられる。術後副甲状腺機能低下症に対する PTH 製剤追加の今後の保険適応が待たれる。

結 語

術後副甲状腺機能低下症が背景にあり、ルキソリチニブにより低カルシウム血症が顕在化したと考えられる一例を経験した。基礎研究では JAK1/2 阻害剤が RANKL 発現を抑制し破骨細胞分化を阻害する可能性が示唆されているが、ヒトでの関与はいまだ明らかにされていない。JAK は生体内の様々なシグナル伝達に関与する非常に重要なリン酸化酵素

であり、これを阻害する JAK 阻害薬は様々な副作用をきたす危険性がある。一方、多くの疾患の治療薬として非常に有用であり今後さらなる適応疾患の拡大が期待される。そのため JAK 阻害薬の副作用とその対応を把握することは極めて重要である。今後ルキソリチニブの骨代謝への影響について明らかにし、使用の際は厳密なカルシウムモニタリングが必要であると考えられる。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告はありません。

参 考 文 献

- 1) Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al; Cancer Genome Project: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; **365**: 1054-61.
- 2) Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al; United Kingdom Myeloproliferative Disorders Study Group; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group: Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; **366**: 1945-53.
- 3) James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434 (7037) :1144-8
- 4) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; **366**: 799-807.
- 5) Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; **366**: 787-98.
- 6) Lee Y, Kim HH: The Role of Jak/STAT Pathways in Osteoclast Differentiation. *Biomol Ther* 2011; **19**: 141-148.
- 7) Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, et al: IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol* 2002; **169**: 3353-62.
- 8) Murakami K, Kobayashi Y, Uehara S, et al: A Jak1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression in osteoblasts in vitro. *PLoS One* 2017; **12**: e0181126.
- 9) LaBranche TP, Jesson MI, Radi ZA, et al: JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production.

- Arthritis Rheum 2012; **64**: 3531-42.
- 10) 鈴木尚宜, 竹内靖博: 甲状腺手術後に発症した副甲状腺機能低下症の管理. 日本内分泌甲状腺外科学会雑誌 2014; **31**: 2-4.
- 11) Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al: Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone- (1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003; **88**: 4214-20.
- 12) Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al: The effect of PTH (1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2013; **98**: 2356-61.

Severe Hypocalcemia Induced by Ruxolitinib in a Case of JAK2 Mutation Positive Polycythemia

Maako TSUJI¹⁾ / Tomoki IEMURA²⁾ / Kiyotaka IZUMI²⁾ / Naoko YOSHIMATSU¹⁾ /
Kouhei TAKESUE¹⁾ / Toshiyuki OBATA¹⁾ / Noriko TAKAHARA¹⁾

1) Department of Internal Medicine, Ako City Hospital

2) Department of Hematology, Ako City Hospital

Abstract

A 64-year-old female with postoperative hypoparathyroidism was diagnosed with JAK2 mutation positive polycythemia and administration of Janus kinase (JAK) inhibitor, ruxolitinib was started. After two weeks, serum corrected calcium level markedly declined to 4.9 mg/dl. JAK is a very important kinase involved in various cytokine signal transductions in vivo and is known to promote bone reabsorption through the JAK/STAT pathway. Ruxolitinib inhibits JAK1/JAK2 phosphorylation and suppresses constitutive activation of cytokine receptors. Several studies have investigated whether JAK1/2 inhibitors suppress RANKL expression and inhibit osteoclast differentiation. However, it remains unclear how JAK2 inhibition influence bone metabolism in human. In the present case, it is suggested that an inhibitory effect of ruxolitinib on osteoclastogenesis was not compensated because of hypoparathyroidism and severe hypocalcemia was observed. It could be necessary to strictly monitor serum calcium levels for safely use of JAK inhibitors.

Key words: hypocalcemia, JAK inhibitor, ruxolitinib
