症例報告

多発性骨髄腫に対するサリドマイド治療中に
肺塞栓症を発症した血液透析症例

鈴木 美貴^{1,2} 杉浦 秀和² 秋山 健一^{1,2} 唐澤 一徳²
 武井 卓² 土谷 健² 秋葉 隆³ 新田 孝作²
 亀田総合病院腎臓高血圧内科¹ 東京女子医科大学第4内科² 同血液浄化療法科³

キーワード：多発性骨髄腫，サリドマイド，肺塞栓症，血液透析
 〈要旨〉

症例は76歳，女性。慢性糸球体腎炎による慢性腎臓病 stage 5 にて1992年5月に血液透析を導入し，週3回の維持血液透析を施行していた。両肩の疼痛，汎血球減少，血清総蛋白の上昇を契機に，精査にて血清IgA高値を認め，2008年6月多発性骨髄腫（IgA-λ型）と診断された。2009年8月より多発性骨髄腫に対してMP療法（メルファラン6mg/日，プレドニゾロン60mg/日，4日間内服）が開始となった。血清IgAは751mg/dLから514mg/dLと減少し，MP療法は効果的で，副作用も認めなかった。MP療法1クール目から5週間後にMP療法2クール目を施行，さらにサリドマイド100mg/日の導入となった。サリドマイド導入1週間後より右下腿の浮腫が出現し，血液透析中に血圧低下を認めるようになった。2009年10月，浮腫精査・血圧低下精査目的に維持血液透析クリニックより当院当科紹介入院となった。入院時，呼吸困難と著明な右下腿浮腫と把握痛を認め，血液検査にてFDP 44.3 μg/dL，Dダイマー 22.75 μg/mLと異常高値を認めた。胸部造影CT，肺動脈造影にて，左肺動脈主幹部に塞栓と考えられる造影欠損部位を認め，深部下腿静脈血栓症，肺塞栓症と診断した。ヘパリン持続投与を開始し，下大静脈フィルター留置術を施行した。加療により深部下腿静脈血栓症，肺塞栓症は改善を認めた。サリドマイドは多発性骨髄腫に対する有効性ととともに，肺塞栓症の副作用も報告されている。サリドマイドは通常使用量は100～400mg/日であり，本症例では100mg/日と比較的低用量投与であったが，肺塞栓症を発症した。血液透析患者において，多発性骨髄腫に対して低用量でもサリドマイドの使用は，肺塞栓症の引き金になる可能性を示唆した症例であり，今後の血液透析患者におけるサリドマイド使用に関して重要な症例と考えられたため報告した。

Pulmonary embolism developing during thalidomide therapy for multiple myeloma in a hemodialysis patient

Miki Suzuki^{1,2}, Hidekazu Sugiura², Kenichi Akiyama^{1,2}, Kazunori Karasawa², Takashi Takei², Ken Tsuchiya², Takashi Akiba³ and Kosaku Nitta²

Department of Nephrology, Kameda General Hospital¹; Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University²; Department of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University³

Key words : multiple myeloma, thalidomide, pulmonary embolism, hemodialysis

〈Abstract〉

The patient was a 76-year-old woman, who had been receiving on maintenance hemodialysis therapy since May 1992 due to stage 5 chronic kidney disease caused by chronic glomerulonephritis. In June 2008, she was diagnosed as having multiple myeloma (IgA-λ type). In August 2009, she was started on MP therapy (melphalan and prednisolone). MP therapy effectively induced a decrease in serum IgA, and there were no adverse reactions. A second cycle of MP therapy was started 5 weeks after the first cycle, and thalidomide was introduced at 100 mg/day. In October 2009, the patient was referred to our hospital for determination of the cause of hypotension during hemodialysis. On admission, physical examination demonstrated dyspnea, marked edema of the right

鈴木 美貴 亀田総合病院腎臓高血圧内科 〒296-8602 千葉県鴨川市東町 929

Miki Suzuki Tel : 04-7092-2211 Fax : 04-7099-1218

〔受付日：2011年3月31日，受理日：2011年6月7日〕

lower leg, and hematologic examination demonstrated abnormally high plasma FDP and D-dimer levels. Contrast-enhanced CT of the chest and pulmonary arteriography demonstrated contrast defects suggestive of embolism of the left main pulmonary artery, and a diagnosis of deep vein thrombosis of the leg with pulmonary embolism was made. Heparin infusion was started, along with placement of an inferior vena cava filter, which resulted in improvement of both the deep vein thrombosis of the leg and the pulmonary embolism. Thalidomide, which shows efficacy against multiple myeloma, has been reported to cause pulmonary embolism as an adverse reaction. The usual dosage of thalidomide is 100 to 400 mg/day, and our patient developed pulmonary embolism despite receiving the lowest recommended dose level of 100 mg/day. We consider this case not able as it suggests that thalidomide, given for the treatment of multiple myeloma, may trigger the development of pulmonary embolism even when administered at low doses in patients under maintenance hemodialysis therapy.

緒 言

多発性骨髄腫は、骨髄で腫瘍性形質細胞が増殖し、さらにその産物として異常グロブリンであるモノクローナル蛋白が血液中出现し、貧血や腎障害、骨病変などの症状を呈する。発症年齢は、男性は60～65歳、女性70～75歳に多い。

治療は一般的には困難であり、有効な化学療法が行われる以前では、多発性骨髄腫の平均生存期間は約1.5年ときわめて予後不良であった¹⁾。デキサメタゾン大量療法やVAD療法（ビンクリスチン、アドリアマイシン、デキサメタゾン）をはじめとする多剤併用療法、自家造血幹細胞移植の導入により、奏効が得られれば5～7年と生存期間の延長がもたらされた²⁾。プロテアソーム阻害剤としてボルテゾミブが開発され、2006年10月に日本でも承認に至り、その有効性が報告されている^{1,2)}。

サリドマイドは1957年、催眠薬として開発された。安全な薬として認知され、多用されていたが、妊婦に用いた場合、胎児に対して強力な催奇性が認められ、発売中止になった³⁾。しかし、近年、サリドマイドがハンセン病の疼痛に対して効果的であり、諸外国では再認可、販売されている⁴⁾。さらに、1990年代後半、サリドマイドの多発性骨髄腫に対する有効性が報告され、近年は初期治療として使用されている⁵⁾。MP療法（メルファランとプレドニゾロン）との併用では、奏効率、無増悪生存期間、全生存期間が改善することが報告されている⁸⁾。サリドマイドの主な副作用は、眠気、便秘、口腔内乾燥であるが、その他重篤な副作用としては、催奇形性のほか、深部静脈血栓症、肺塞栓症、骨髄抑制、不整脈、痙攣などが知られている⁶⁾。

多発性骨髄腫は腎障害の原因であり、多発性骨髄腫を合併した血液透析症例に対して加療を必要とする状況が今後も予想される。そのため、血液透析症例における多発性骨髄腫の加療の検討は非常に重要と考えら

れる。

現在まで、国内での慢性腎不全患者、血液透析症例におけるサリドマイドの使用報告はほとんどなく、その重篤な副作用である深部静脈血栓症の合併した報告例は皆無である。今回、多発性骨髄腫を合併した血液透析症例に対して、サリドマイドで加療したところ、深部静脈血栓症、肺動脈塞栓症を発症した症例を経験したのでここに報告する。

I. 症 例

症例：76歳、女性。

主訴：右下肢の浮腫。

既往歴：1993年、洞不全症候群にてペースメーカー植え込み術施行。2006年、頸椎症性脊髄症にて頸椎椎弓形成術施行。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：慢性糸球体腎炎による慢性腎臓病にて、1992年血液透析導入となり、以降、3回/週で血液透析を施行していた。2008年6月に両肩の疼痛、腰痛が出現した。その後の血液検査にて、汎血球減少、血清総蛋白の上昇を認め、血清IgAが620 mg/dLと高値であることが判明した。当院、血液内科にて血清免疫電気泳動でIgA-λ型のモノクローナル蛋白を同定し、2008年6月に骨髄穿刺精査にて多発性骨髄腫（IgA-λ型）と診断した。8月にMP療法（メルファラン6 mg/日、プレドニゾロン60 mg/日、4日間内服）の開始となった。MP療法にて血清IgAは751 mg/dLから514 mg/dLへ減少を認め、またその副作用は認められなかった。10月に左臀部から下腿の疼痛が出現し、整形外科にて腰椎前方すべり症と診断され、待機的手術予定となった。10月に多発性骨髄腫に対しては2クール目のMP療法を施行し、サリドマイド100 mg内服開始となった。これらの加療により血清IgAは514 mg/dLから77 mg/dLへと減少した。しかし、サリドマイド投与開始1週間後より右下腿優位の浮腫、

血液透析中の血圧低下が出現し、10日後には透析終了後も血圧 70/40 mmHg と低下が遷延し、浮腫・血圧低下精査目的にて当院当科緊急入院となった。

透析条件：HDF 透析時間：4 時間、置換液：サブラット B® 6 L, ダイアライザー：TS-1.6UL®, 血流量：140 mL/min, 抗凝固剤：ヘパリン初回 1,000 U, 持続 500 U/hr, 注射：エポエチン β 3,000 単位 $\times$ 3 回/週。

現症：意識清明, 身長 142 cm, dry weight 41.0 kg, 体温 36.2°C, 血圧 102/52 mmHg, 脈拍 70/min (整), 呼吸数 24/min, 眼球結膜貧血軽度, 眼球結膜黄疸なし, 頸静脈怒張なし, 呼吸音清, 心雑音なし, 腹部異常所見なし, 右下腿優位の著明な浮腫・把握痛あり。

入院時検査所見：表 1 に示す。

胸部 X 線写真は心胸比 60%, 胸水貯留を認めなかった。

胸部造影 CT (図 1)：左肺動脈に造影欠損を認めた。

肺動脈造影 (図 2)：左肺動脈に造影欠損を認めた。

肺血流シンチは治療後 16 日目の撮影のため、明らかな所見はないが、一部に不整な部分を認めた。

経過と治療：入院前、2 回の MP 療法を施行し、サリドマイド 100 mg/日の内服開始となった。血清 IgA 値は減少しており、多発性骨髄腫に対し効果的であった。しかし、サリドマイド内服、1 週間後より、左右不対称な下肢浮腫、急激な血圧低下が認められた。入院時 laboratory data は表 1 に示すように汎血球減少を認め、低蛋白血症を呈し、FDP 44.3 μ g/mL, D ダイマー 22.75 μ g/mL と凝固異常を認めた。動脈血液ガス (room air) では酸素分圧は良好であったが、呼吸性アルカローシスを認めた。免疫学的検査では IgM 25 mg/dL, IgG 436 mg/dL, IgA 77 mg/dL と低グロブ

リン血症を呈していた。胸部造影 CT・肺動脈造影 (図 1, 2) にて左肺動脈に塞栓を認めた。これらの所見より肺塞栓症、深部静脈血栓症と診断し、ヘパリン投与開始し、中心静脈フィルター留置術を施行した。その後、ワルファリンにて、PT-INR 2-3 に調節し、FDP は低下し、CT で塞栓の消失を認めた (図 3)。骨髄腫については、MP 療法とサリドマイド投与にて、血清 IgA は治療前と比較して入院時には著明な減少を認めた。しかし、入院後、腰部疼痛による ADL 低下、誤嚥性肺炎を発症し、近日中の追加 MP 療法は困難であった。血清 IgA は徐々に上昇を認めたが、第 40 病

表 1 Laboratory data on admission

WBC	3,480/ μ L	TP	4.4 g/dL
RBC	273 $\times$ 10 ⁴ / μ L	Alb	2.9 g/dL
Hb	9.0 g/dL	T-bil	0.5 g/dL
Ht	28.4 %	AST	24 IU/L
Plt	4.8 $\times$ 10 ⁴ / μ L	ALT	12 IU/L
		LDH	298 IU/L
PT	11.5 sec	ALP	243 IU/L
APTT	31.8 sec	CK	32 IU/L
Fib*	112 mg/dL	BUN	51.8 mg/dL
AT-III*	85 %	Cre	5.22 mg/dL
FDP	44.3 μ g/mL	Na	138 mEq/L
DD*	22.75 μ g/mL	K	5.0 mEq/L
		Cl	105 mEq/L
pH	7.509	Ca	9.0 mg/dL
pCO ₂	26.4 mmol/L	P	5.7 mg/dL
pO ₂	99.0 mmol/L	CRP	1.09 mg/dL
HCO ₃ ⁻	51.3 mEq/L		
		IgM	25 mg/dL
β_2 M*	22.5 mg/L	IgG	436 mg/dL
		IgA	77 mg/dL

Fib : fibrinogen, AT-III : antithrombin III, DD : D dimer, β_2 M : β_2 microglobulin

図 1 Contrast-enhanced computed tomography of the chest 入院第 1 病日。左肺動脈に、塞栓と考えられる造影欠損あり (矢印部分)。

図 2 Pulmonary angiography
入院第2病日。左肺動脈に、塞栓と考えられる造影欠損あり（矢印部分）。

図 3 Clinical course
入院前、2回のMP療法を行い、サリドマイド100mg内服開始となる。入院後、肺塞栓症、深部静脈血栓症の診断にて、ヘパリン持続点滴投与し、IVCフィルター留置術を施行した。その後、ワルファリン内服投与へ切り替え、FDPは低下し、CTでも血栓が消失した。MP療法とサリドマイド投与にて、血清IgAは治療前と比較して入院時には著明な減少を認めた。

日にリハビリ加療目的に転院となった。

II. 考 察

多発性骨髄腫にはいくつかの病気分類基準がある。

本症例では、ヘモグロビン9.0 g/dLであるために、Durie & Salmon 病期分類では病期Ⅱ期、 β_2 microglobulin (β_2 MG) 31.68 mg/dL, Alb 2.9 g/dLであり、SWOGの病期分類では病期Ⅳに分類され、非常に進行した病期となる。さらに、本症例では、腰椎すべり

症による腰痛を伴っており、多発性骨髄腫による腰痛と鑑別が困難な症例であった。これらのことを背景とし、本症例には多発性骨髄腫に対して加療を行う方針となり、MP療法、サリドマイド療法が施行された。

サリドマイドは、炎症性サイトカイン（IL-6, VEGF など）による血管新生を抑制することで、骨髄腫の増殖を抑制する。一方で、細胞障害作用を有し、凝固能が亢進する^{7,8)}。多発性骨髄腫自体も血漿粘度の増加や凝固能亢進、腫瘍細胞による血管内皮障害のために血栓症を発症するリスクが高くなる^{9,10)}。海外ではサリドマイドで血栓症を生じるリスクとして、初回治療であること、サリドマイドが高容量であること、デキサメタゾンが高容量であること、アントラサイクリン系薬物が併用されていること、エリスロポエチン製剤の使用、一般的な血栓症の危険因子を有していること（血栓症の既往、経口避妊薬の内服、寝たきり）などが指摘されている¹¹⁻¹³⁾。

サリドマイドによる深部静脈血栓症は欧米で問題となっており、抗凝固療法が検討されるが、日本ではまれな副作用であり、抗凝固療法に一定の見解はない。その理由として、欧米でのサリドマイド使用量は400~800 mg/日であるのに対して、日本では平均維持量は163 mg/日であり、日本人の至適投与量は100~200 mgと低用量で使用されていることがあげられる¹⁴⁾。サリドマイド単剤投与での深部静脈血栓症の発症は3%程度であるが、ドキソルビシンとの併用時には12%、MP療法との併用では13%と頻度が高まることが報告されているが⁶⁾、日本ではドキソルビシンとの併用例が少ない。さらに、遺伝的背景（activated protein C resistance を欧米人は保有するが、日本では保有者はいないとされている）などが考えられている¹⁵⁾。

腎機能障害症例での使用については、安全性は確立されていないが、腎機能障害による影響はなく、また、血液透析患者に服薬量の調整は必要ないと報告されている^{16,17)}。一方で、慢性透析患者は肺塞栓症のハイリスクグループである¹⁸⁾。慢性腎不全は血栓傾向を示し、これには高ホモシステイン血症、血管内皮機能障害などの関与が考えられている。さらにエリスロポエチン製剤やダイアラライザの生体非適合性、体外循環に伴う血小板活性化、血液凝固能亢進も報告されている^{19,20)}。これらのことより、サリドマイドの炎症性サイトカイン上昇、細胞障害による血栓傾向は、透析患者において相加的に作用する可能性が考えられ、サリドマイド加療が血栓症のリスクを通常よりさらに上げる可能性がうかがわれる。

本症例は血液透析患者であり、多発性骨髄腫を発症し、さらに腰椎すべり症による腰痛にて長期臥床と、血栓症のリスクが高まっている状況であった。加えて、深部静脈血栓症はサリドマイド初回投与後、比較的早期に合併するため¹²⁾、本症例では、深部静脈血栓症の直接の誘発因子はサリドマイドが最も考えられた。日本では、深部静脈血栓症はサリドマイドのまれな副作用であるが²¹⁾、日本人でも血液透析を行うことで、深部静脈血栓症のリスクが高まるのが本症例により示唆される。透析患者では、サリドマイド加療が血栓症のリスクを通常より増加させる可能性があり、抗凝固療法の適応も含め、今後の症例の積み重ねが必要である。

結 語

サリドマイドによる肺塞栓症発症の危険性は透析患者で高まる可能性があり、その危険性を喚起する症例と考え報告した。

文献

- 1) 原田実根, 福原資郎: 多発性骨髄腫 up-to-date 分子病態・診断・治療 (河野道生, 島崎千尋, 村上博和編), p57-63, 111-117, メディカルレビュー社, 東京, 2006
- 2) 尾崎修治: 多発性骨髄腫における新しい治療戦略. 臨床血液 50 : 1506-1517, 2009
- 3) Yang TJ, Yang TS, Liang HM : Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1 : 552-553, 1963
- 4) Walker SL, Waters MF, Lockwood DN : The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. Lepr Rev 78 : 197-215, 2007
- 5) 花村一郎: 多発性骨髄腫に対する分子標的療法 update 1) サリドマイド. 血液・腫瘍 57 : 278-284, 2008
- 6) Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW, Richardson P : Thalidomide and lenalidomide associated thromboembolism among patients with cancer. JAMA 296 : 2558-2560, 2006
- 7) Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE : Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol 20 : 4319-4323, 2002
- 8) Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, Morris C, Toor A, Siegel E, Fink L, Tricot G : Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. Blood 98 : 1614-1615, 2001
- 9) Zangari M, Saghaifir F, Mehta P, Barlogie B, Frink L, Tricot G : The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. Semin Thromb Hemost 29 : 275-

- 282, 2003
- 10) 宮澤悠里, 入沢寛之, 内海英貴, 齊藤貴之, 半田 寛, 松島孝文, 塚本憲史, 唐沢正光, 村上博和, 野島美久 : Thalidomide, dexamethasone 併用療法中に深部静脈血栓症, 肺動脈塞栓症を発症した多発性骨髄腫. 臨床血液 47 : 656-660, 2006
 - 11) Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA : Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma Thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis. *Leukemia* 22 : 414-423, 2008
 - 12) Corso A, Lorenzi A, Terulla V, Airò F, Varettoni M, Mangiacavalli S, Zappasodi P, Rusconi C, Lazzarino M : Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 83 : 588-591, 2004
 - 13) Gieseler F : Pathophysiological considerations to thrombophilia in the treatment of multiple myeloma with thalidomide and derivatives. *Thromb Haemost* 99 : 1001-1007, 2008
 - 14) 村上博和, 半田 寛, 今井浩三, 金倉 譲, 小阪昌明, 澤村守夫, 島崎千尋, 鈴木憲史, 石井昭広, 高木敏之, 谷脇雅史, 戸川 敦, 畑 裕之, 若山聡雄, 高月 清 : 日本骨髄腫研究会参加施設におけるサリドマイド治療の現状と成績. 臨床血液 45 : 468-472, 2004
 - 15) Jiménez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ : Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. *Thromb J* 4 : 11, 2006
 - 16) Chen TL, Vogelsang GB, Petty BG, Brundrett RB, Noe DA, Santos GW, Colvin OM : Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 17 : 402-405, 1989
 - 17) Eriksson T, Hoglund P, Turesson I, Waage A, Don BR, Vu J, Scheffler M, Kaysen GA : Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *J Pharm Pharmacol* 12 : 1701-1706, 2003
 - 18) Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, Abbott KC : Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 39 : 1011-1017, 2002
 - 19) Casserly LF, Dember LM : Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 16 : 245-256, 2003
 - 20) 大坪義彦, 吉戒理香, 古賀伸彦 : プロテイン S 欠乏症が原因と考えられた肺塞栓症の1例. 臨床透析 22 : 1311-1315, 2006
 - 21) Hattori Y, Kakimoto T, Okamoto S, Sato N, Ikeda Y : Thalidomide-induced severe neutropenia during treatment of multiple myeloma. *Int J Hematol* 79 : 283-288, 2004