6. Myeloma cast nephropathy に対する最適な治療戦略

—第 61 回日本透析医学会学術集会・総会ワークショップより—

川邊 万佑子 山 本 泉 大城戸 一郎 横 尾 隆
東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

キーワード：多発性骨髄腫, Myeloma cast nephropathy, 血漿交換

緒 言

多発性骨髄腫は造血器腫瘍の約 10% を占め、本邦での発症頻度は 10 万人あたり 2~3 人とされる。多発性骨髄腫に罹患した患者の 18~56% に腎不全合併を認め、その主な原因は myeloma cast nephropathy (MCN) やアミロイドーシス、単クローン性免疫グロブリン沈着症であるが、約半数を MCN が占める¹⁾。MCN は、未治療では末期腎不全となる可能性が高く、透析に至った患者の予後はきわめて悪いものの、初期治療による腎機能改善群では生存率が改善するとの報告もあり、早期に適切な治療が必要となる^{2,3)}。

腎不全は長年、多発性骨髄腫の予後規定因子とされてきたが、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブの開発に伴い、腎機能改善が示されるようになり、International Myeloma Working Group では、腎障害を有する多発性骨髄腫における第一選択療法としてボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法を提唱している⁴⁾。本稿では、これらを踏まえ、ボルテゾミブ時代における最適な MCN の治療戦略について考察する。

I. MCN のメカニズムと治療

MCN は、 κ (25 kDa) あるいは λ (45 kDa) 鎖のモノクローナルな増殖に伴い、遠位尿細管で Tamm-Horsfall 蛋白の Carbohydrate 基と軽鎖の CDR-3 が結合することで重合し、結晶 (Cast) を形成することで、尿細管の閉塞と炎症細胞浸潤により腎不全を惹起する病態である⁵⁾。近位尿細管では、フリーライトチェーン (FLCs) によって cubilin-megalin complex からのエンドサイトーシスによりアポトーシスや炎症、線維化が惹起され、遠位尿細管でも Cast 形成による尿細管萎

縮や間質の炎症、線維化が起こる⁵⁾。つまり、治療ターゲットとしては、1) FLCs の減少および除去、2) inflammatory pathway の阻害、3) エンドサイトーシスの阻害、が考えられるが、現行の臨床で用いることのできる治療は、1) の化学療法による FLCs の減少と血漿交換による除去である。

II. ボルテゾミブ時代の血漿交換の役割

単純血漿交換に関する最大の RCT は、VAD 療法 (ビンクリスチン、アドリマイシン、デキサメタゾン) を用いた 104 人を対象としたものである⁶⁾。この研究では、腎不全合併多発性骨髄腫において、単純血漿交換 (30% が血液透析) 群とコントロール群における生命予後を比較検討し、両群に差は認められなかったと結論づけている。しかし、この研究の最大の limitation は全例腎生検が行われておらず、MCN 以外の AKI が関与していた可能性があることであった。ボルテゾミブによる腎機能改善は、未治療および再発抵抗性多発性骨髄腫患者に行った場合、eGFR < 30 mL/min および 30~50 mL/min の腎障害患者での改善率がそれぞれ 69.5% および 74% と報告されている⁷⁾。その後、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法に単純血漿交換を組み合わせた治療が再検証され、腎生検で MCN と診断された集団を対象とした場合、21 日以内の速やかな FLCs 減少が、80% の腎機能改善および生存率と相関することが示された⁸⁾。さらに FLCs > 200 mg/dL 以上を対象に 7 日以内にボルテゾミブを含む単純血漿交換を施行した場合の腎機能改善率は 86% と報告されている⁹⁾。つまり、腎生検で MCN と診断され、かつ FLCs > 200 mg/dL 以上の場合、早期に頻回な単純血漿交換を組み合わせることで腎機能改善および生存率改善が見込まれると考えられる。

Ⅲ. 症 例

ここに当院で経験した症例を提示する。

症例は61歳女性。20年来の2型糖尿病の既往があるが腎機能障害を指摘されたことはなかった。X-1年12月頃より蛋白尿(5.5 g/日)、貧血(Hb 7.0 g/dL)、高カルシウム血症(11.8 mg/dL)および6か月で血清Cr 0.79 mg/dLからCr 2.71 mg/dLと腎機能障害の進行を認めたため、X年5月当院受診し、多発性骨髄腫と診断された。入院後7日目に施行した腎生検でMCNと診断し、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法に単純血漿交換を、FLCsが50 mg/dL以下になるまで2回併用した。診断後21日以内に速やかなFLCsの減少がみられ、また、最大3.0 mg/dLまで上昇した血清Cr値は1.6 mg/dLまで改善した。その後、外来でボルテゾミブとデキサメタゾン併用療法を4コース施行後に骨髄採取し、5か月後に自家移植を実施、現在の血清Cr値は1.2 mg/dL前後で推移している。

Ⅳ. 選択的血漿交換の有用性

化学療法に単純血漿交換を組み合わせた治療は、すでに米国アフェリシス学会より刊行されたガイドラインにおいて、カテゴリーⅡ, Grade 2Bに推奨されている¹⁰⁾。一方、本邦においてはMCNに対する標準的治療は提唱されておらず、単純血漿交換を用いない化学療法が主体である。このような背景の中、2014年に保険適応となり、日本で開発された膜型血漿分離器であるエバキュア®(Kawasumi Corp)は、MCNのターゲット蛋白であるκ(25 kDa)やλ(45 kDa)鎖を十分に除去できるだけでなく、フィブリノーゲンを主体とする凝固因子を保持しながら選択的血漿交換が可能という利点をもっている¹¹⁾。現在、多発性骨髄腫で血漿交換の十分なエビデンスがある疾患はMCNのみであるため、施行前の腎生検は必須であり、腎生検後の出血回避からもエバキュア膜による選択的単純血漿交換は合理的と考えられる。今回提示した症例も腎生検後8日目にエバキュア膜を用いて単純血漿交換を行ったが、出血などの合併症は認めなかった。また、現在の日本の多発性骨髄腫の保険適応(週1回を限度として3か月間に限って算定)内でも実施可能であると考えられる¹²⁾。

結 語

多発性骨髄腫による腎障害では、MCNの可能性を考慮し、積極的な腎生検による診断確定が望ましい。MCNと診断された場合には、早期治療介入が有効であることを念頭におき、ボルテゾミブを含む標準的治療に単純血漿交換を組み合わせる治療を考慮する。エバキュア膜を用いた選択的単純血漿交換は、より安全で早期からの継続的な治療介入を可能とすると考えられる。本邦におけるこれらのエビデンスは少なく、東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科では、同腫瘍血液内科と共同で、2016年より前向き研究を開始している。腎機能をよりよく保ち、骨髄移植への道を開くことができれば、患者予後を改善させることが可能と考えられる。

文献

- 1) Leung N, Rajkumar SV. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 155-65.
- 2) Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008; 73: 1282-8.
- 3) Gonsalves WL, Leung N, Rajkumar SV, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015; 5: e296.
- 4) Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by Bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4635-41.
- 5) Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8: 43-51.
- 6) Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al; Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-84.
- 7) Morabito F, Gentile M, Cioli S, et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2010; 84: 223-8.
- 8) Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with

- renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1129-36.
- 9) Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med 2011; 364: 2365-6.
- 10) Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher 2013; 28: 145-284.
- 11) http://www.kawasumi.jp/product/pdf/p_evacure.pdf
- 12) Kawabe M, Yamamoto I, Katsuma A, et al. Successful treatment of myeloma cast nephropathy using bortezomib-based chemotherapy plus selective plasma exchange. CEN Case Rep 2016; doi: 10.1007/s13730-016-0231-4.