腎不全を呈した多発性骨髄腫の検討

小木 幸人 今田 聡雄 栗田 孝

近畿大学附属病院人工透析部

(昭和 63 年 11 月 7 日受付)

key words : 多発性骨髄腫, 慢性腎不全, 急性腎不全, 無 Ca 血液濾過, 血漿交換

〈要旨〉

多発性骨髄腫に合併する腎障害は, その予後を左右する大きな因子だと考えられる。当院で 1977 年から 1987 年までの 11 年間に多発性骨髄腫と診断された 56 例を対象として, 初診時の腎障害の有無で生存率を比較してみた。初診時の血液尿素窒素 (BUN) 値が 25 mg/dl 未満の症例と以上の症例の 1 年生存率, 3 年生存率を比較した。そのいずれにおいても BUN が 25 mg/dl 以上の症例の生存期間は 1/2 以下で, 有意 ($P < 0.005$) に短縮しており, 4 年以上の生存例はなかった。そこで腎障害が, 多発性骨髄腫の予後におよぼす影響を調べた。すなわち, 対象の中から血液浄化法が施行された 11 例を腎不全群として, 腎不全の発症率, 腎不全を発症させた因子, 生存期間, および生存率を 45 例の非腎不全群を対照として比較検討した。M 蛋白の型別での腎不全の発症率は IgG が 10.8%, IgD が 66.6%, Bence-Jones (B-J) が 62.5% であった。腎不全群と非腎不全群の初診時の臨床検査値の比較では, 前者が Ht 値および 24 時間 creatinine clearance 値が有意に低値, BUN, creatinine および尿酸値が有意に高値であった。生存期間では腎不全群が 16.2 か月であったのに対し非腎不全群は 31.9 か月で, 腎不全群が約 1/2 であった。しかし, 腎機能の回復した症例では 27.0 か月であり非腎不全群と同等であった。一方, 高 Ca 血症による急性腎不全の 1 例は無 Ca hemofiltration で, また高粘稠度症候群による 2 例は血漿交換によって腎機能の回復が認められた。

多発性骨髄腫の 30~50% は, その経過中に何らかの腎障害を合併するといわれ, 予後を決める重要な因子である。したがって本症の長期生存のためには, 腎障害の発症あるいは腎機能を増悪させる因子を知り, 早い時期から予防対策をたてること, および発症した腎不全に対しては, 血液浄化療法を病期, 病態にあわせて積極的に施行することが重要だと思われた。

A study of multiple myeloma with renal failure.

Yukito Koghi, Akio Imada, M. D., Takashi Kurita, M. D.

Department of Artificial Dialysis, Kinki University Hospital.

Hemopurification for renal failure (RF) as a complication of multiple myeloma was investigated as to effects and prognosis. Of 56 patients diagnosed with multiple myeloma during the period from 1977 to 1987, 11 underwent hemopurification. The 56 were classified by M-protein type; the incidence of RF and survival rate were determined for each type. Data from the initial clinical examinations were also considered. The incidence was 14.3 % for chronic renal failure (CRF) and 5.4 % for acute renal failure (ARF). RF occurred in 4 (10.8 %) of 37 IgG type cases, 2 (66.6 %) of 3 IgD type and 5 (62.5 %) of 8 Bence-Jones type, but did not occur in any of the 8 IgA type cases. Comparison of survival rate between the RF complicated and noncomplicated groups yielded a significantly ($p < 0.005$) smaller figure for the RF complicated group (about 1/2, that of the other group). However, even within the RF group, longer survival was noted in patients who recovered renal function, than in those who did not. It was concluded that patients suffering from multiple myeloma complicated by RF must undergo hemopurification to the extent appropriate for the pathologic condition, as well as treatment for multiple myeloma, to increase survival time.

緒言

多発性骨髄腫に合併する腎障害は腫瘍化した形質細胞の産生する単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) と,

表 1 対象症例

No	性別	年齢	初発症状	M蛋白	腎不全	転帰	生存期間	死因
1	男	58	全身倦怠感	IgG-K	ARF		29	
2	男	63	全身倦怠感	IgG-L	CRF	死亡	28	敗血症
3	男	49	易疲労感	IgG-K	CRF	死亡	8	心不全
4	女	67	腰痛	IgG-L	CRF	死亡	24	感染症
5	男	43	腰痛	IgD-L	CRF	死亡	6	肺出血
6	男	50	関節痛	IgD-L	CRF	死亡	20	敗血症
7	男	65	労作時腰痛	B-J-L	ARF		23	
8	女	65	貧血	B-J-L	ARF		29	
9	男	66	腰痛	B-J-L	CRF	死亡	2	肺炎
10	男	61	発熱	B-J-L	CRF	死亡	2	敗血症
11	女	42	貧血	B-J-L	CRF	死亡	3	脳梗塞

その排泄に密接な関係があると言われている。M蛋白が腎障害を惹起する機序としては、その増加による血液粘稠度の亢進による微小循環障害や、M蛋白そのものの腎毒性、あるいは濾過されたM蛋白が円柱を形成し尿細管を機械的に閉塞し腎機能を障害することなどが考えられている。さらに、2次的に起こる高Ca血症や高尿酸血症によるCa塩、尿酸塩の沈着も腎障害の原因になりうるようである^{1,2)}。これらの腎障害の合併は直接の死因になることもあり、一般的に腎障害合併例の予後は不良といわれている。しかし、近年では化学療法の確立とともに支持療法の1つである血液浄化療法が進歩、発展したことで、多発性骨髄腫に合併した腎不全例に対してもそれらが積極的に施行されはじめ、腎機能の回復をみた例^{3,4)}や、長期間血液浄化療法を施行した症例も報告されている^{5,6)}。今回、われわれは血液浄化療法を必要とした多発性骨髄腫に合併した腎不全例を、腎不全の発症率、およびその予後について非腎不全例と比較し検討したので報告する。

対象・方法

1977年から1987年の11年間に本院で多発性骨髄腫と診断された年齢35～88(平均61.6±11.6)歳の男性36例、女性20例計56例のうち腎障害を合併し血液浄化療法を施行した年齢42～67(平均57.9±10.5)歳の男性8例、女性3例計11例を対象(腎不全群)とした(表1)。また血液浄化療法未施行群の年齢35±88(平均62.7±11.7)歳の男性28例、女性17例の計45例を対照(非腎不全群)とした。

全症例の腎障害の有無を、BUN値25mg/dl未満と以上に分けてそれらの生存率を1年、3年、5年以上で比較した。そして、対象とした症例をM蛋白の型別に分けて、その占める割合、腎不全の発症率、死亡率および生存期間を比較した。また、腎不全合併の有無および腎機能回復例の生存期間も比較した。さらに、腎不全を発

生させる因子としてヘマトクリット(Ht)値、血液尿素窒素(BUN)値、血清creatinine値、血清尿酸(UA)値、血清Ca値、24時間creatinine clearance(24CCr)、M蛋白量、骨髄中のplasma cell数を選び、これらの初診時の値を腎不全例と非腎不全例で比較した。急性腎不全例のうち高Ca血症によるものには無Ca置換液を作製し1回10lでhemofiltrationを3～5回施行した。一方、高粘稠度症候群によるものには体重の5%を指標として置換液量を決め血漿交換、およびdouble filtration plasmapheresis (DFPP)を3～4回施行した。

結果

1. M蛋白の型と予後

全症例56例をM蛋白の型でわけてその占める割合、腎不全の発症率、死亡率および生存期間を表2に示した。M蛋白別の割合ではIgGが37例で66.0%、IgAが8例で14.3%、IgDが3例で5.4%、Bence-Jones(B-J)が8例で14.3%であった。これらのうちで腎不全の発症率はIgGが4例で10.8%、IgDが2例で66.6%、B-Jが5例で62.5%であった。IgD、B-JはIgGの腎不全発症率に比べて高率であった。IgAには発症を認めなかった。全症例の中の死亡例はIgGが15例、IgAが3例、IgDが2例そしてB-Jが7例で、死亡率はそれぞれ40.5%、37.5%、66.6%そして87.5%でありIgD、B-Jの死亡率は他の型の1.5～2.0倍であった。また、骨髄腫と診断されてからの生存期間はIgGが35.5±23.5か月、IgAが34.5±23.6か月、IgDが16.0±7.1か月およびB-Jが15.5±12.7か月であり、生存期間はIgD、B-Jが他の型短縮していた。

2. 初診時BUNと生存率

腎障害の有無をBUN値25mg/dl未満と以上で分けてその生存率を0～12、13～36、37～60、61か月以上の期間で調べたものを生存月数で現して表3に示した。初診時のBUNが25mg/dl未満の非腎不全例では1年生

表 2 M蛋白の型と予後

Type	全症例 n (%)	非腎不全 n (%)	腎不全* n (%)	寛 解 n (%)	死 亡 n (%)	生存期間** (month)
Ig G	37(66.0)	33(89.2)	4(10.8)	22(59.5)	15(40.5)	35.5±23.5
Ig A	8(14.3)	8(100)	0(0)	5(62.5)	3(37.5)	34.5±23.6
Ig D	3(5.4)	1(33.3)	2(66.6)	1(33.3)	2(66.6)	16.0± 7.1
B-J	8(14.3)	3(37.5)	5(62.5)	1(12.5)	7(87.5)	15.5±12.7

*：血液浄化療法を施行したもの **：骨髄腫と診断されてから死亡までの期間

表 3 初診時尿素窒素値と生存率

	n	～12	13～36	37～60	61～ (月)
BUN<25 mg/dl	31	93.5	45.2	25.8	14.3
BUN≥26 mg/dl	25	40.0	10.0	0	0 (%)
平均生存率：BUN<25 mg/dl	41.1±23.7	か月			
BUN≥26 mg/dl	15.7±15.4	か月			

表 4 非腎不全群と腎不全群の多発性骨髄腫の確定診断後の生存期間

	n	透析期間	生存期間
非腎不全	45	(—)	31.9±24.0
腎不全	11	15.3±4.8	16.2±12.2
(機能回復)	3	0.3±0.1	27.0± 2.8

存率は93.5%であり3年では45.2%であった。3年後でも約半数の症例の生存が認められた。一方初診時 BUN が 25 mg/dl 以上とすでに腎障害をきたしていた症例では1年生存率は40%，3年生存率は10%と低く4年以上の生存例は認められなかった。また，BUN 25 mg/dl 未満の平均生存期間は41.1±23.7か月であったのに対して25 mg/dl 以上では15.7±14.7か月であった。

3. 非腎不全群と腎不全群の生存期間

非腎不全群，腎不全群および腎機能回復例の透析期間と生存期間を表4に示した。非腎不全群の生存期間は31.9±24.0か月であったが，腎不全群では16.6±12.2か月であり，後者の生存期間は約1/2に短縮していた。しかし，腎機能が回復した例では27.0±2.8か月であり非腎不全群とほぼ同じであった。

4. 非腎不全群と腎不全群の初診時臨床検査値

非腎不全群と腎不全群の初診時の臨床検査値を比較し表5に示した。非腎不全群と腎不全群の初診時のHt値は27.0±7.2%，22.6±6.7% (p<0.001)，24Ccrは48.5±22.0 ml/min，24.2±20.9 ml/min (p<0.01)であり腎不全群の方が有意に低値を示していた。一方，BUNは24.7±18.4 mg/dl，56.5±31.8 mg/dl (p<0.001)，creatinineは1.5±1.4 mg/dl，6.8±6.0 mg/dl (p<0.

図1 高Ca血症による急性腎不全に無Ca HFを施行した症例の経過

001)，尿酸値は6.5±2.3 mg/dl，8.8±3.2 mg/dl (p<0.01)と腎不全例の方が有意に高値を示していた。しかし，血清Ca値などその他の検査値には有意の差は認められなかった。

5. 高Ca血症による急性腎不全例

図1に高Ca血症による急性腎不全に無Caの置換液を用いてhemofiltrationを施行し，腎機能の回復を認めた症例の経過を提示した。症例：65歳男性，IgA-L型骨髄腫。入院時にBUN 85 mg/dl，creatinine 2.7 mg/dl，尿酸13.4 mg/dl，血清Ca 16.6 mg/dlと高度の高Ca血症と腎機能低下がみられた。入院後エルシトニン40単位の投与と補液が行われたが血清Ca値は14.3 mg/dlまでしか低下しなかった。一方，BUNが165 mg/dl，creatinineが3.8 mg/dlと上昇し高Ca血症による急性腎不全と考えられたため高Ca血症と高窒素血症の改善を目的として無Caの置換液を作製し10 l/回でhemofiltrationを施行した。3回の施行によって血清Caは9.1 mg/dlまで低下し高Ca血症による消化器症状も消失した。また，施行1週間後にはBUN 36 mg/dl，creatinine 1.3 mg/dl，尿酸6.2 mg/dlと急性腎不全状態を脱した。

6. 高粘稠度症候群による急性腎不全例

図2に高粘稠度症候群に対して血漿交換と血液透析を

表 5 非腎不全群と腎不全群の初診時の臨床検査値

	n	Ht (%)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	UA (mg/dl)
非腎不全	45	27.0±7.2	24.7±18.4	1.5±1.4	6.5±2.3
腎不全	11	22.6±6.7	56.5±31.8	6.8±6.0	8.8±3.2

Ca (mg/dl)	CCr (ml/分)	M蛋白量 (mg/dl)	Plasma cell (骨髄) %
9.34±1.46	48.5±22.0	4,453±2,627	32.4±24.8
9.37±1.82	24.2±20.9	4,172±2,120	46.5±24.5

施行し腎機能の回復を認めた症例の経過を提示した。

症例：58歳男性，IgG-K型骨髄腫。入院後化学療法が施行されていたが3か月を経過した後，IgGが9.0 g/dlまで上昇し出血傾向と精神神経症状を主症状とする過粘稠度症候群が発現した。また尿量は460 ml/日と減少し，BUNが72 mg/dlと上昇，ARFの発生が考えられた。そこでIgGを除去し血液粘稠度を下げることが目的として体重の5%の血漿量を置換することを指標として血漿交換を施行した。その結果IgGは2.0 g/dlまで低下し出血傾向，精神神経症状は消失した。また，尿量は3100 ml/日に増加したがその後再び1200 ml/日，800 ml/日，500 ml/日と減少しBUNが106 mg/dlと上昇して高窒素血症が増悪したため，血液透析を2回施行した。2回目の血液透析後より漸次尿量は増加し，BUNも減少して腎機能の回復が認められた。

考察

多発性骨髄腫はその経過中に30～50%の症例に何らかの腎障害を合併するといわれ，腎障害そのものが直接の死因になることもあり，腎障害の合併は予後を極めて不良なものとしている¹⁾。Carbonら²⁾はその生存期間をBUN 20 mg/dl以下では37か月，BUN 40 mg/dl以上では2か月と報告している。そこで，一般的には腎障害の有無はBUN ≥ 30 mg/dl，血清 creatinine ≥ 2.0 mg/dlを指標にして分けられているが，われわれは，BUNを25 mg/dlを境とした腎障害の有無で生存率を比較した。初診時すでに腎障害を有していた例の方が1年生存率，3年生存率とも腎障害のなかった例の1/2となり4年以上の生存例はみられなかった。そして，平均生存期間は15.7か月で腎障害のなかった例に比べて1/2以下であった。しかし，Carbonらの報告に比べれば腎不全を合併した症例の生存期間は7倍に延長していた。これは，BUNを25 mg/dlで分けたことも関係していると思われるが，腎不全に対する血液浄化療法の効果が寄与しているものと考えられた。

今回，われわれの施設では過去11年間に56例が多発性骨髄腫と診断され，そのうちの11例が血液浄化療法を

図 2 高粘稠度症候群による急性腎不全に血漿交換と血液透析を施行した症例の経過

必要とするほどの腎不全の合併がみられた。腎不全の合併例の男女比は2.6:1であり骨髄腫のそれと同様であり腎不全発症に性差はみられなかった。腎不全の発症率は20.0%でHeptinstall⁹⁾の30%に比べ低率であった。また，急性腎不全の発症率は5.4%であったが，DeFronzoら¹⁰⁾の急性腎不全の発症率7～10%に比べるとやや低率であった。これは，われわれが血液浄化療法を施行した症例を腎不全としたためと考えられる。腎不全の合併はIgDとBence-Jones (B-J)が60%以上であり，死亡率も同様であった。これはJancelewiczら¹¹⁾と同様の結果であり，IgD，B-Jに発症率，死亡率ともに高かった。また，IgAに発症が見られなかったのは症例数が少ないためでもあるが真の原因は不明である。腎不全を合併した症例の平均生存期間は16.2か月と非合併例に比べると約1/2と短縮していた。しかし，血液浄化療法を施行し腎機能が回復した例では27.0か月と非合併例とほぼ同程度となっていた。多発性骨髄腫の予後を推測するための指標としてWittsら¹⁵⁾はBUNがよいとし，Matznerら¹⁶⁾は年齢とBUNが，また，中辻¹⁷⁾らはHbが最も有用な予後決定の指標であると述べている。われわれは腎不全の合併を予測するための指標を初診時の臨床検査値で検討してみた。すなわち腎不全合併例と非合併例でHt，BUN，creatinine，UAを比較したところ，これら

には有意な差を認めた。したがって初診時にこれらの因子が低下あるいは上昇していれば腎不全発症の危険性が大きいので注意が必要だと思われた。

今回われわれは高 Ca 血症による急性腎不全に対して無 Ca の置換液を用いた hemofiltration を施行し腎機能の早期の回復をみた。また、高粘稠度症候群による急性腎不全には血漿交換を試みよい結果をえたことより、高 Ca 血症の急性期には無 Ca の hemofiltration で機械的に Ca の除去を行うことが有効だと考えた。一方、高粘稠度症候群に対しては Solomon ら¹²⁾が血漿交換を応用して以来その有用性が報告されている。2 症例の経験ではあるが血漿交換により血中 M 蛋白が除去されたことで腎機能の回復がえられ有用な治療法だと考えられた。以上のことから、多発性骨髄腫に対しては適切な化学療法などを行うと同時に腎不全の発症を予測しこれを未然に防ぐこと、および発症した腎不全には病態に合った血液浄化療法の施行が多発性骨髄腫の予後を良好なものにすると思われた。

結語

多発性骨髄腫は M 蛋白の型にもよるが腎障害を合併しやすく、一旦合併するとその予後は不良だといわれている。腎不全の発症あるいはその進行は BUN が指標となり BUN の値によって腎不全の発症を未然に防ぐこと。そして発症した腎不全に対しては支持療法である血液浄化法を病期、病態にあわせて積極的に施行することで腎不全を合併した症例でも長期生存を可能にするものと思われた。

本論文の要旨は第 33 回日本透析療法学会において発表した

文献

- 1) 大沢源吾, 木下康民: 多発性骨髄腫。総合臨床 25: 1783-1790, 1962
- 2) 堀内 篤: 血液疾患と腎障害。腎と透析 13: 661-667, 1982
- 3) Misiani R, Remuzzi G, Bertani T, Lincini R, Levoni P, Grippa A, Mecca G: Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. Am J Med 66: 684-688, 1979
- 4) 辻 幸太, 星野賢一郎, 中瀬一則, 山口拓子, 伊藤質, 宮西永樹: 多発性骨髄腫の血漿交換法。臨床血液 27: 1226-1229, 1986
- 5) Boyce NW, Thomson NM, Holdsworth SR, Atkins RC: "Long-term" survival in light-chain myeloma with dialysis therapy alone. Aust NZ J Med 14: 676-677, 1984
- 6) 瓜生康平, 海津嘉蔵, 阿部理一郎, 織田 進, 千葉省三, 江藤澄哉, 鈴木秀郎: 長期間 (26 か月) 腹膜透析を施行した多発性骨髄腫の 1 例。産業医科大学雑誌 6: 391-396, 1984
- 7) Carbon PP, Kellerhouse LE, Gehah BA: Plasmacytic myeloma. A study of the relationship of survival to various clinical manifestation and anomalous protein type in 112 patients. Am J Med 42: 937-948, 1967
- 8) Cosio FG, Pence TV, Shapiro FL, Kjellstrand CM: Serve renal failure in multiple myeloma. Clin Nephrol 5: 206-210, 1981
- 9) Heptinstall RH: Pathology of the Kidney. 2nd Ed, 753-766, Little, Brown & Co Boston, 1974
- 10) DeFronzo RA, Humphrey RL, Wright JR, Cook CR: Acute renal failure in multiple myeloma. Medicine 54: 209-233, 1975
- 11) Jancelewicz Z, Takatsuki K, Sugai S, Pruzanski W: IgD myeloma. Review of 133 cases. Arch Intern Med 135: 87-93, 1975
- 12) Solomon A, Fahey JL: Plasmapheresis therapy in macroglobulinemia. Ann Int Med 58: 789-800, 1963
- 13) 小川正時, 石塚太一, 石川正道, 嵐 賢治, 相引利行, 横山 登, 肥後 理: 血漿交換が著効を奏した IgD (K) 型 myeloma の 1 症例。臨床血液 23: 237-240, 1982
- 14) 赤保内良和, 阿部 敬, 平田博三, 伴 紀宏, 野村孝幸, 大嶋哲夫, 管 充生, 谷内 昭: Bence-Jones 蛋白腎症に起因すると考えられる急性腎不全に血漿交換が著効を示した IgD (λ) 型骨髄腫の 1 例。臨床血液 25: 176-181, 1984
- 15) Medical Research Council's Working Party for therapeutic trials in leukaemia: Report on the first myelomatosis trial. Part 1. Analysis of presenting features of prognostic importance. Br J Heamatol 24: 123-139, 1973
- 16) Matzner Y, Benbassat J, Polliack A: Prognostic factors in multiple myeloma. Acta Heamatol 60: 257-268, 1978
- 17) 中辻理子, 松本 昇, 加来浩平, 広重幸雄, 織田 進, 篠原健次, 中島弘二, 小林勝昌, 矢賀 健, 藤井真也, 三輪史朗, 亀井敏明, 長沢孝明, 谷 茂樹: 多発性骨髄腫。臨床血液 21: 347-355, 1980