原 著

血液透析療法を必要とした多発性骨髄腫症例の検討
—長期生存の2例を中心に—

吉田 篤博 両角 國男 菅沼 辰登 青木 譲治
杉戸 健二 小山 勝志 及川 理 藤浪 隆夫
名古屋市立大学第3内科

key words : multiple myeloma, renal involvement, HD, long-term survival

〈要旨〉

1980年以来、当科において、血液透析療法(HD)を必要とした多発性骨髄腫(MM)症例を10例経験したが、このうち、6例は1か月以内に、2例は1年以内に死亡に至った。しかし、残りの2例は5年、6年以上の長期にわたり、生存した。この長期生存の2症例を中心に、他の8症例とその臨床像などを比較して検討した。HD導入後1か月以内の早期に死亡した6例をA群、1年以内に死亡した2症例をB群、長期生存の2症例をC群とした。

A群6症例は種々の合併症を併発したため、早期に死亡した。死因としては、DIC 1例、感染症1例、心不全2例、不整脈1例、脳血管障害1例であった。B群では1例がHD導入後、安定したHDを続けていたが、8か月に急性肝炎からの肝不全にて死亡、もう1例はHDを離脱しえたが、11か月後に不整脈にて死亡した。C群のうち、非分泌型の1例は腰椎腫瘍で発見され、徐々に腎機能が低下し、HDに導入したが、6年経過した現在も障害なく慢性透析を続けている。これは比較的早期にHDに導入したこと、導入後も積極的な化学療法を施行したことが成功したと思われる。他の1例は過粘度症候群にて急性腎不全をきたしたが、血漿交換、HD、化学療法にて急性期を管理し、HDを離脱することができ、5年経過後肺炎にて死亡したが、血清クレアチニン1.5 mg/dlと腎機能は安定していた。

10例の比較では、臨床像、導入期の状態で3群間に大きな差は認めなかった。導入期の段階で予後を推察することが困難であるので積極的に早期HD導入を行うとともに、原疾患、合併症の治療、管理が必要と思われた。また、稀といわれている非分泌型MM症例で腎不全を合併し、HD導入後、6年にわたり、HDを続けえたのは貴重な経験と思われた。

A study of 10 cases with multiple myeloma undergoing hemodialysis

Atsuhiro Yoshida, Kunio Morozumi, Tatsuto Suganuma, Jyoji Aoki, Kenji Sugito, Katsushi Koyama, Tadashi Oikawa, Takao Fujinami

The Third Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

This study was performed to investigate the therapeutic effects of hemodialysis (HD) on patients having multiple myeloma (MM) with renal failure. The subjects were 10 patients with MM undergoing HD. The ages ranged from 58 to 70 years old, and there were 7 males and 3 females. Two cases were IgG type, one IgA type, one IgD type, five Bence Jones protein (BJP) type, and one was non-secretory type. These cases were divided into three groups. Group A included patients dying within 1 month after initiation of HD therapy (n=6), group B consisted of patients dying within 1 year of maintenance HD (n=2), and group C of patients with long-term survival (over 5 years) (n=2).

In group A, renal failure resulted from BJP, amyloidosis, and hypercalcemia. The causes of death were infection, heart failure, arrhythmia, and DIC. In group B, one patient died from hepatic failure, 8 months after HD treatment, and another patient, though compensated for cessation of HD, died from arrhythmia 11 months later. In group C,

吉田 篤博 名古屋市立大学第3内科 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 (052-851-5511)

〔受付：平成2年7月12日，受理：平成3年2月20日〕

a patient affected with non-secretary type MM has received HD for 6 years. Another patient was started on HD because of hyperviscosity, and HD and plasma exchange provided substantial recovery of renal function.

We conclude that it is not easy to estimate prognosis at the time of HD introduction. It is important to prevent lethal complications, and to initiate intensive chemotherapy and early HD therapy, in order to improve the prognoses of MM patients suffering from renal failure.

緒言

多発性骨髄腫 (MM) は形質細胞の異常増殖に基づく免疫グロブリンまたはその構成成分の monoclonal な増加を特徴とする疾患であり、骨融解による高 Ca 血症、アミロイド沈着、Bence Jones protein (BJP) など様々な病態で腎臓に障害を与える。また、腎機能障害の有無が予後を決定することがよく知られ、Medical Research Councils¹⁾ は、BUN 20 mg/dl 以下の症例の予後は 37 か月、21~30 mg/dl 20 か月、30 mg/dl 以上は 2 か月と急速な予後の悪化を報告している。このため、以前は、腎不全合併の MM 症例の HD 導入に対して消極的な意見²⁾もあったが、最近の透析療法の進歩とともに長期生存例の報告^{3~5)}も増加しており、積極的な意見に変わりつつある。

今回、血液透析療法 (HD) を必要とした MM 症例で、長期生存を認めた 2 例を中心に検討を加えたので報告する。

症例および方法

昭和 54 年より昭和 63 年までの 10 年間に当科で HD 導入した患者 220 症例のうち、原疾患が MM であった症例は 10 症例 (4.5%) であった。昭和 63 年の日本透析療法学会の統計⁶⁾では、1987 年の全国 HD 導入患者

8,017 例のうち、原疾患が MM の症例は 74 例 (0.50%) であったのと比較すると、当科での比率は全国集計の 9 倍の高頻度であった。

この 10 症例を導入後 1 か月以内の導入期死亡例 6 例 (A 群)、1 年以内の死亡例 2 例 (B 群)、長期生存例 2 例 (C 群) に分類し、MM の type、初発症状、腎不全までの期間、腎不全の原因、治療、導入時の検査成績、合併症の有無などについて比較検討を行った。

結果

全例の patient profile、M 蛋白の型、免疫グロブリンの量、初発症状、治療を表 1 に示した。

10 例の内訳は男性 7 名、女性 3 名で年齢は 65.4 ± 4.2 (58~70) 歳で全国平均の 61.2 ± 11.15 歳と大きな差は認めなかった。M 蛋白の分類は IgG 型 2 名、IgA 型 1 名、IgD 型 1 名、BJP 型 5 名、非分泌型 1 名であった。A 群に BJP 型が多く、そのため、免疫グロブリンの抑制が強い印象を得た。 κ : λ の比は 4:5 であった。診断時の骨髄穿刺での plasma cell の量は 6.4~82.4% と種々であった。初発症状は腰痛、心不全、腎不全と様々であった。治療は多くの症例が conventional な治療であるステロイドと melphalan の併用であった。一部の症例に MCPV (melphalan, cyclophosphamide, prednisolone,

表 1 Patients profiles (1)

	Case	Age Sex	Type of MM	Plasma cell (%)	IgG/IgA/IgM (mg/dl)	Onset	Therapy
A		60F	IgD λ	6.4	506/39/36	ARF	MP
		77F	BJP λ	35.8	566/17/12	Lumbago	MP
		66M	BJP λ	20.8	651/161/29	ARF	MP
		69M	BJP λ	66.4	415/119/9	Heart failure	MP
		70M	BJP κ	54.0	669/79/17	Lumbago	MP
		64M	IgA κ	8.0	305/8,430/56	M-protein	CP
B		69M	BJP λ	82.4	314/20/3	Lumbago	MP
		68M	IgG κ	56.0	1,987/84/30	ARF	MCPV
C		58F	Nonsecretary	40.0	999/133/58	Lumbago	MP
		65M	IgG κ	70.8	10,190/16/9	Lumbago	MCPV+PE

BJP: Bence Jones protein, plasma cell: the percentage of plasma cell in bone marrow aspiration, ARF: acute renal failure, MP: melphalan + prednisolone, CP: cyclophosphamide + prednisolone, MCPV: melphalan + cyclophosphamide + prednisolone + vincristine, PE: plasma exchange

表 2 Patients profiles (2)

	Case	Interval onset-RF	Cause of RF	Outcome		Cause of death
A		<1month	BJP	2weeks	Death	Arrhythmia
		3years	BJP	1week	Death	Heart failure
		1year	BJP	2weeks	Death	Infection
		<1month	Hypercalcemia	3weeks	Death	CVA
		6months	Amyloidosis	2weeks	Death	Heart failure
		2years	DIC	1week	Death	DIC
B		<1month	Hypercalcemia	11months	Death	Arrhythmia?
		<1month	?	8months	Death	Hepatic failure
C		1month	Amyloidosis?	6years	Alive	—
		<1month	Hyperviscosity	5years	Death	Pneumonia

CVA : cerebral vascular attack

DIC : disseminated intravascular coagulopathy

vincristine) の併用を行い, hyperviscosity の強かった 1 例に血漿交換を併用した。

腎不全までの経過, 予後を表 2 に示した。初発から腎不全までの期間は 1 か月以内から 3 年とまちまちで, 3 群間で期間に大きな差は認めなかった。腎不全の直接原因も高 Ca 血症, 高尿酸血症, BJP, アミロイドと多彩であったが, 死亡例に BJP 型が多かった。

A 群 6 例は導入後 1～3 週間という短期間で死亡し, その死因は DIC 1 例, 感染症 1 例, 不整脈 1 例, 脳血管障害 1 例, 心不全 2 例であった。多くは導入前からの合併症であり, 治療に抵抗しており, 腎不全の原因もしくは増悪因子と考えられた。5 症例は MM の診断後, 腎不全を合併し, HD に移行した。IgD 型⁷⁾の症例 MM では, M 蛋白量が少なく, 急性腎不全が先行し, HD 導入後, 初めて MM の診断がついたため, 治療が遅れ, 合併症のため死亡した。

B 群 2 例は HD 療法への導入前に感染, 心不全など合併症もなく, 比較的スムーズに HD 導入が行えた。

このうち, 症例 は HD 導入後, 尿量が増加し, 離脱が可能であった。しかし, 11 か月後, MM の再燃時に不整脈にて突然死した。症例 は HD 導入後, 離脱できず, 慢性透析に移行した。HD, MM については, 安定していたが, 輸血のためと思われる激症肝炎からの肝不全で 8 か月後に死亡した。

C 群 2 例は長期生存例である。症例 は腰痛が初発症状として発症し, 諸検査で MM の診断がついた。血中 IgG レベルが 10,190 mg/dl と極めて高く, 過粘度症候群, 脱水による急性腎不全を合併したため, HD に導入し, 化学療法 (MCPV : melphalan+cyclophospha-

mid+prednisone+vincristine) と血漿交換療法を併用した。2 回の血漿交換療法, 7 回の HD の施行後に尿量が増加し, 腎機能の改善を認めたので HD を離脱した。その後何度か, 強化療法を施行し, 5 年経過した時点肺炎にて死亡したが, 腎機能は血清クレアチニン (S-Cr) 1.5 mg/dl で安定していた。

症例 は腰痛, 右下肢単麻痺を主訴に当院に入院した。整形外科にて精査の結果, 脊椎腫瘍の診断をうけ, 腫瘍摘出術を受けた。この病理診断で, 形質細胞腫+アミロイドーシスの診断がついた。尿中 BJP と血清 M 蛋白は陰性, 血中免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) は抑制を認めず, すべて正常域で, IgD も検出感度以下であった。初回の骨髄穿刺では plasma cell 14% で, 異型性を認め, MM の診断をつけた。徐々に腎機能が低下し, 骨髄穿刺でも異型性を認める plasma cell が 40% に増加したため, 計 2 回, melphalan+prednisolone の化学療法を行った。高 Ca 血症, 高尿酸血症などはなく, BJP も経過観察中, すべて陰性であった。腎生検については全経過中に施行できなかった。その後, 少量の cyclophosphamide と prednisolone の投与のみで, 6 年経過した現在も, 安定した HD 療法を続けている。経時的な骨髄穿刺でも形質細胞の増加, 異型性を認めなかった (図)。

表 3 に各群の導入時の腎不全の状態を比較するため, 貧血, azotemia, acidosis, 低蛋白血症の程度や, 急性腎不全の原因となる高 Ca 血症, 高尿酸血症の有無を示した。Ht 値は導入までの期間, 予後に関係なく, 高度の貧血 ($23.3 \pm 3.9\%$) を示した。血清蛋白は過粘度症候群を示した 1 例を除き, 5.4 ± 0.3 g/dl と低値を示した。BUN, S-Cr は 77.8 ± 30.6 mg/dl, 9.0 ± 1.9 mg/dl と腎炎などに

表 3 Laboratory data at the time of introduction of HD therapy

	Ht (%)	TP/Albumin (g/dl)	BUN/S-Cr (mg/dl)	S-UA (mg/dl)	S-Ca/ C-Ca (mg/dl)	Arterial gas analysis PaO ₂ /PaCO ₂ /BE (mmHg)
A	24.2	5.5/3.7	47/11.5	7.9	9.8/10.1	65.3/33.9/-3.8
	22.6	5.2/3.7	95/ 5.5	11.8	8.9/ 9.2	48.3/32.6/ 0.9
	22.0	5.9/2.9	90/10.5	11.7	9.8/11.6	54.4/28.5/-6.4
	16.3	5.9/3.0	67/ 8.6	8.6	9.8/10.8	79.6/29.5/-5.2
	30.0	5.1/3.4	96/ 9.9	7.2	12.4/13.0	92.2/39.5/ 4.1
	21.8	5.3/2.8	36/ 9.4	8.0	10.6/11.8	84.6/31.1/-0.1
B	25.2	5.4/3.4	71/ 8.6	10.5	12.4/13.0	58.1/38.4/ 1.0
	20.0	5.6/3.5	41/10.1	5.4	9.0/ 9.5	98.8/35.5/-1.1
C	23.2	5.0/3.0	106/ 5.8	8.7	8.8/ 9.8	72.9/41.3/ 5.7
	27.8	12.0/2.1	129/ 9.8	4.2	8.8/10.7	100.8/22.7/-6.7

TP : total protein, S-UA : serum concentration of uric acid, S-Ca : serum concentration of calcium, C-Ca : correct calcium, C-Ca = S-Ca + (4 - albumin) BE : base excess

図 2 Clinical course of case Plasma cell : percentage of plasma cell in bone marrow aspiration. She was affected non-secretory multiple myeloma, and treated with melphalan and prednisolone. She was introduced to HD therapy in May 1983.

よる腎不全に比較して低値であったが、3群間で一定の傾向はなかった。血清尿酸値も 8.40 ± 2.48 mg/dl と高値を示したが一定の傾向を認めなかった。Ca は 10.03 ± 1.38 mg/dl (補正 Ca 10.95 ± 1.37 mg/dl) と全体に高値を示したが、3群間で差はなかった。動脈血ガス分析ではA群で PaO₂ の低値が認められたが、これは心不全の影響が考えられた。

HD 導入の理由として、azotemia 以外に、症例

では心不全が、症例 2 では難治性の高 Ca が挙げられた。

考案

MM において腎病変の合併頻度は高く、糸球体障害

(ネフローゼ症候群)、尿管障害(ファンコニー症候群、尿管管性アシドーシス)と様々な病態を呈するのが特徴である。その原因としては、糸球体を主に障害する過粘度症候群やアミロイドーシス、主に尿管管を障害する BJP (いわゆる myeloma kidney) や高尿酸血症など多彩である。

Carbon ら⁸⁾は、BUN 30 mg/dl 以上の症例では、平均生存期間は 9.5 か月と短いと報告している。Medical Reserch Councils の報告¹⁾でも、BUN と予後の逆相関がいわれており、腎不全の合併が予後を大きく左右している。このため、治療に対する反応性の悪い腎不全合併症例においては、維持透析への導入を考慮する報告²⁾もされている。しかし、透析療法単独で長期生存が可能であった症例の報告³⁾も認められるようになり、積極的に対応する傾向にある。今回の検討でも、10 例中 6 症例は短期間に死亡し、1 年生存率も 20% と極めて悪かったが、2 症例が長期生存しており、積極的な対応をすべきと思われた。しかし、長期生存した 2 例と他症例との導入期の検査成績の比較では貧血、アシドーシス、高窒素血症などで大きな差を認めなかったことから、導入の段階で予後を推測することは困難であった。また、M蛋白の種類、骨髓穿刺による plasma cell の量、臨床症状などでも、A群に BJP 型が多い以外、長期生存例に特有のものはなかった。導入時の状態で、予後の推測は困難であるため、腎不全例では早期に積極的に HD 療法へ導入することが望ましいと思われた。HD 導入の時期は、併発する貧血、高 Ca 血症、高尿酸血症、心不全などにより通常の導入に比べて、早くせざるを得ないと思われる。

しかし、HD 導入した患者の予後については、未だに

悲観的である。Johnson ら⁵⁾の報告では、急性腎不全により導入した9例中7例が死亡、2例のみが離脱した。慢性透析導入例でも、1年生存率は62%、2年生存率は14%と悪かった。日本透析療法学会の統計⁶⁾でも、HD導入したMMの1年、2年、3年生存率は各々、39、21、21%と他の疾患に比較して極めて悪いといわれ、死因としては、感染症、原疾患の増悪、心疾患が多いと報告されている。今回の検討症例では、9例が急性腎不全によるHD導入であり、1年生存率は20%ときわめて不良であった。しかし、残りの長期生存例2例は6年以上にわたり、合併症もなく経過している。

これらの長期生存例について検討を加えた。1例は稀な非分泌型MMであった。非分泌型はMM全体の1~5%といわれるが⁹⁾、検索不十分な症例が多く、実際は1%以下と考えられている。藤井ら⁹⁾の集計では透析例はなく、BUN 30 mg/dl 以上を呈したのは24例中2例(4.8%)とほかのtypeのMMに比較して、腎障害は稀でかつ軽微であると報告されている。これは、腎不全をおこす大きな原因の一つである、BJPがないためと思われる。症例の腎機能低下の原因は腎生検が施行されていないため、推測の域をでないが高Ca血症、高尿酸血症、感染症などがなく、腰椎腫瘍の組織にアミロイド沈着を認めたことから腎アミロイドーシスによる腎不全が最も疑わしかった。非分泌型の予後については報告により様々である。他の免疫グロブリンの抑制がかかりにくく、異常蛋白の増加もないため、診断がつきづらいが、予後は良好⁹⁾といわれている。本例では比較的早期に腰椎腫瘍による下肢麻痺が出現したため、診断が容易につき、病初期に治療を十分に行えたため、6年という長期にわたり、安定してHDを継続できたと思われる。

もう1例の長期生存例である症例は、急激なIgGの上昇、腰痛が出現したため、診断が早期についた。初期に十分な化学療法を行うことにより腎機能の回復できるとの報告¹⁰⁻¹³⁾もあり、本例も血液透析、血漿交換療法を積極的に行うことで、合併症を回避でき、腎機能の回復を認めた。これが短期間でのHD離脱と長期生存を可能にしたと思われる。

結論

透析療法が必要であった多発性骨髄腫10症例の検討を行った。6症例は導入早期、2症例は1年以内に死亡したが、2例は5年以上にわたり、長期生存を続けており、MMといえども積極的なHD療法への導入が必要と思われる。特に、稀といわれている非分泌型MMにおいて、腎不全を合併し、HD導入後、6年にわたりHDを続けた症例を経験したことは貴重なことと思われる。

本論文の要旨は第33回日本透析療法学会総会(名古屋)において発表した。

文献

- 1) The Medical Research Councils working party for therapeutic trials in leukemia: Report on the myelomatosis trial. *Br J Haemat* 24: 123-129, 1973
- 2) Coward RA, Mallick NP, Delamore IW: Should patients with renal failure associated with myeloma be dialysis? *Br Med J* 287: 1575-1578, 1983
- 3) Boyce NW, Holdsworth SR, Thomson NM, Atkins RC: "Long-term" survival in light-chain myeloma with dialysis therapy alone. *Aust NZ J Med* 14: 676-677, 1984
- 4) 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ヶ月)腹膜透析を施行しえた多発性骨髄腫の1例. *産業医科大学雑誌* 6: 391-396, 1984
- 5) Johnson WJ, Kyle RA, Dahlberg PJ: Dialysis in the treatment of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 55: 65-72, 1980
- 6) 小高通夫: わが国の透析療法の現況(1988). *透析会誌* 22: 221-304, 1989
- 7) 武田朝美, 両角國男, 吉田篤博, 菅沼辰登, 佐藤和之, 及川 理, 藤浪隆夫, 重松秀一: 急性腎不全を呈し、尿細管中心に light chain 沈着を認めた IgD 型骨髄腫の一例. *日腎誌* 31: 259-266, 1989
- 8) Carbon PP, Kellerhouse LE, Gehan 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
- 9) 藤井 浩, 加納 正: 非分泌型骨髄腫一自験例の紹介と文献的考察一. *臨床血液* 18: 786-800, 1977
- 10) Harris DCH, Ibels LS, Ravich RBM, Isbister JP, Well JP: Multiple myeloma with renal failure. A case for intensive treatment. *Aust NZ J Med* 13: 163-167, 1983
- 11) Pozzi C, Pasquali S, Donini U, Casanova S, Banfi G, Tirabosche G, Furci L, Porri MT, Ravelli M, Lupo A, Schena FP, Brunati C, Imvasciante E, Locatelli F: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: A review of 50 cases. *Clin Nephrol*

- 28 : 1-9, 1987
- 12) Wahlin A, Lofvenberg E, Holm J : Improved survival in multiple myeloma with renal failure. Acta Med Scand 221 : 205-209, 1987
- 13) Brown WW, Hevert LA, Piering WF, Pisciotta AV, Lemann J, Garancis JC : Reversal of chronic endstage renal failure due to myeloma kidney. Ann Intern Med 90 : 793-794, 1979