

血漿交換療法が有効であった腎不全を合併した 多発性骨髄腫の1例

吉野章子, 秋保直樹, 山本 匡
高橋正樹, 遠藤文朗, 山陰 敬
杉山正春, 国分 勝, 遠藤 一 靖

はじめに

多発性骨髄腫 (multiple myeloma, MM) では70%以上に蛋白尿を認め、約半数の症例で腎障害をきたすといわれている。その機序として、骨髄腫細胞の腎への直接浸潤, Bence Jones 蛋白・アミロイドなどの沈着による myeloma kidney, light chain deposition disease, アミロイドーシス, さらに過粘稠症候群, 高Ca血症, 高尿酸血症による腎障害などが挙げられる^{1)~3)}。腎障害はMMの予後不良因子であり, その中でも Bence Jones 蛋白と IgA 型の MM での腎不全発症は有意に予後不良となっている⁴⁾。

今回我々は腎不全を来した IgA(κ) 型 MM の症例に対し, 血漿交換と化学療法の併用により腎機能の改善をみたので報告する。

症 例

患者: 51歳 男性

主訴: 全身倦怠感

家族歴: 母 子宮癌, 弟 高尿酸血症

既往歴: 平成7年 腰椎椎間板ヘルニア

現病歴: 平成10年8月に会社の健康診断で尿蛋白を指摘されたが放置していた。その他の検査では特に異常は指摘されなかった。同年12月頃から息切れ, 倦怠感, 食欲不振を自覚するようになった。平成11年1月22日近医を受診し, 貧血と腎機能障害を指摘され, 1月29日前医を紹介された。ヘモグロビン6.2g/dlと高度の貧血とともに, 尿素窒素63mg/dl, クレアチニン8.1mg/dl, カリ

ウム6.5mEq/lと腎不全状態が認められた。総蛋白は10.8g/dlと高値を示し, 蛋白分画では β グロブリンが61.1%と著増しM蛋白であった。血清カルシウムは10.0mg/dlと上昇し, 尿蛋白が陽性であった。以上からMMが強く疑われ, 2月1日前医に入院となった。骨髄穿刺では有核細胞数62,600/ μ lで, 形質細胞が著増しており, 2月3日当科に紹介となった。精査加療のため同日転院となった。

入院時現症: 身長171cm, 体重69kg, 血圧134/90mmHg, 脈拍96/分, 眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部聴診上心尖部を中心に駆出性収縮期雑音を聴取したが呼吸音は清明であった。肝脾腫や浮腫は認めなかった。眼底には出血斑と軟性白斑が散在し網膜動脈の狭細・硬化性変化(H_2S_2)を認めた。

入院時検査成績(表1): 赤血球170万/ μ l, ヘモグロビン5.5g/dlと正球性正色素性貧血を認めた。総蛋白10.1g/dlと高値で, アルブミン2.2g/dlで蛋白電気泳動では β グロブリン分画にM蛋白を認めた。尿素窒素60mg/dl, クレアチニン10.7mg/dl, 尿酸9.9mg/dl, クレアチニンクリアランス6.4ml/minと高度な腎機能障害, 高尿酸血症を認めた。電解質ではカリウムは4.4mEq/l, カルシウムは8.5mg/dl(アルブミン補正で10.3mg/dl)と基準値上限に近い値であった。血清IgAは5,290mg/dlと著増し, その他の免疫グロブリンは抑制されていた。免疫電気泳動でM蛋白はIgA(κ)型で, 尿中Bence Jones蛋白(κ 型)も陽性であった。2月1日前医で施行された骨髄穿刺標本の所見では形質細胞が94.8%を占めていた。頭部x線写真でpunched out lesionを多数認

表1. 入院時検査成績

末梢血		生化学		尿検査	
WBC	5,400/ μ l	GOT	6 IU/l	尿糖	20 mg/dl
RBC	170 \times 10 ⁴ / μ l	GPT	6 IU/l	尿蛋白	226 mg/dl
Hb	5.5 g/dl	ALP	105 IU/l	ウロビリノーゲン	0.2 mg/dl
Ht	16.3 %	LDH	125 IU/l	ビリルビン	0.0 mg/dl
MCV	95.8 fl	CHE	85 IU/l	ケトン体	0 mg/dl
MCH	32.1 pg	γ -GTP	27 IU/l	pH	7.0
MCHC	33.5 %	T.bil	0.1 mg/dl	比重	1.004
Plt	17.8 \times 10 ⁴ / μ l	ZTT	0.3 KU	潜血反応	(1+)
血液凝固検査		TTT	0.1 MU	沈渣 赤血球	1-4/HPF
PT	71.0%	TP	10.1 g/dl	白血球	10-19/HPF
APTT	30.6 sec	Alb	2.2 g/dl	細菌	(\pm)
Fib	342 mg/dl	BUN	60 mg/dl	円柱	(-)
AT3	51%	Cr	10.7 mg/dl	血清学的検査	
FDP	4.0 μ g/ml	UA	9.9 mg/dl	CRP	1.71 mg/dl
血液ガス		Na	134 mEq/l	IgG	276 mg/dl
pH	7.427	K	4.4 mEq/l	IgA	5,290 mg/dl
PCO ₂	29.1 mmHg	Cl	96 mEq/l	IgM	<18 mg/dl
PO ₂	90.5 mmHg	Ca	8.5 mg/dl	IgE	230 U/ml
HCO ₃	19.0 mM/l	IP	8.1 mg/dl	IgD	<0.6 mg/dl
BE	-3.8 mM/l	PG	143 mg/dl	免疫電気泳動	
Sat	97.0%	HbA _{1c}	8.3%	血清 IgA κ	
		Fe	61 μ g/dl	尿中 κ 型 BJ 蛋白陽性	
		TIBC	165 μ g/dl		
		UIBC	104 μ g/dl		
		Ccr	6.4 ml/min		

表2. 血漿交換療法

方法	単一濾過法
装置	Plasauto 2500
血漿分離膜	Plasmaflo OP-08 (旭メディカル)
ブラッドアクセス	大腿静脈 アーガイルダブルルーメンカテーテル (コアキシャル)
抗凝固剤	メシル酸ナファモスタット 40 mg/h
補充液	一回目 新鮮凍結血漿 40 単位 二回目 新鮮凍結血漿 20 単位 4.4% アルブミン液 1.5 l 三回目 4.4% アルブミン液 2.5 l
血漿処理量	一回目 3,810 ml 二回目 3,280 ml 三回目 2,500 ml

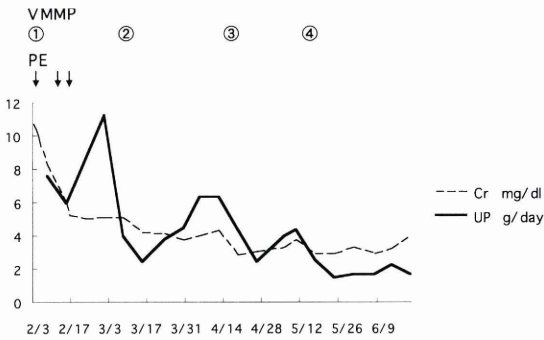


図1. 血清クレアチニンと尿蛋白の経過
Cr: 血清クレアチニン, UP: 尿蛋白, PE: 血漿交換

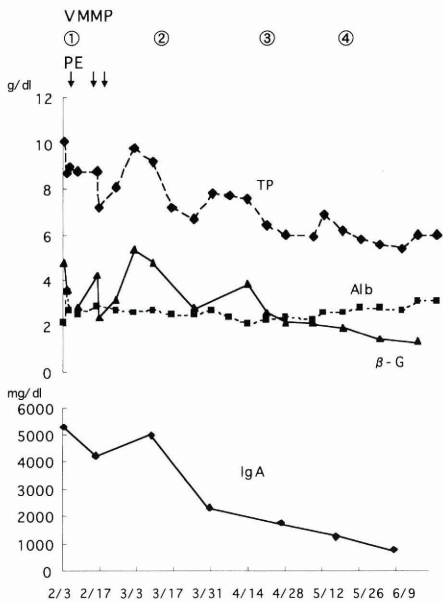


図2. 血清蛋白の経過
TP: 総蛋白, Alb: アルブミン, β -G: β グロブリン

めた。

入院後経過: 以上から腎不全を合併したMM (stage IIIB) と診断した。腎不全に対しては血液透析を考慮するレベルであったが、まず原因対策としてM蛋白除去、さらに正常血清蛋白補充を目的にPlausauto 2500を用いた単一濾過法による血漿交換を施行した(表2)。分離膜は旭メディカルのPlasmafloOP-08を用いた。第一回目(2月4日)血漿交換には新鮮凍結血漿40単位、第二回目(2月8日)には新鮮凍結血漿20単位と4.4%アル

ブミン液1,500ml、第三回目(2月16日)には4.4%アルブミン液2,500mlを置換液として使用した。また同時に骨髓腫細胞の増殖とM蛋白生成抑制を目的として、2月4日からVMMMP療法(vincristine 1.5mg, ranimustine 50mg, cyclophosphamide 300mg, melphalan 6mg \times 4日, prednisolone 40mg \times 7日)を施行した。一回目の化学療法と三回の血漿交換により血清クレアチニンは5.0mg/dl前後まで低下した(図1)。その後は化学療法を繰り返すことでさらに低下し、4回目の治療後は約4mg/dl前後となり、尿量も保たれて血液透析導入を免れることができた。尿蛋白は化学療法後は一旦下降するがその後次第に上昇し、次の化学療法で再び減少するといったパターンを繰り返したが、全体として徐々に減少した。同様の傾向は総蛋白、M蛋白の値にも認められた(図2)。4回の化学療法でM蛋白は803mg/dlと入院時の約16%まで低下した。

考 察

MMは形質細胞が腫瘍化したものであり、大多数がモノクローナルな免疫グロブリンあるいはその一部であるlight chainを産生する。診断時の年齢は65~70歳が多く、基本的に予後不良で、年間死亡数、死亡率ともに増加傾向となっている⁵⁾。予後因子に関しては様々な研究がなされているが、最近の多変量解析法による解析では、腎機能、ヘモグロビン濃度、血清カルシウム濃度、performance statusなどが有用なものとして受け入れられている⁶⁾。診断確定時のクレアチニン・クリアランスが30ml/分以下の症例では、生命予後は12~18ヶ月といわれている²⁾。

本症例はMMと診断された時点で高度の腎不全状態であり、血液透析導入を考慮せざるを得ない状態であった。まず血漿浄化の方法として、腎不全の原因となるM蛋白の除去と正常血清蛋白の補充のために血漿交換を選択した。方法としては患者からの血漿成分を分離後すべて廃棄し、健康者から得た血漿成分で置換する単一濾過法を用いた。MMではIgM以外では除去すべき免疫グロブリンとアルブミンの分子量の差はあまり大き

くないため、二次膜濾過処理はアルブミンの損失が大きくなる⁷⁾。さらに IgA は二量体以上の複合体を形成するため、二次膜による選択的除去は困難なことが多い。一方、血漿吸着法は MM では除去すべき免疫グロブリンの量が多すぎるため効率的でない。したがって本症例の場合は、単純な単一濾過による血漿交換が簡便かつ効果的であるといえる。

置換液は一般に新鮮凍結血漿、アルブミン製剤、低分子デキストランなどの血漿代用剤が用いられる⁷⁾。この症例では第一回目の血漿交換では不足したアルブミンや正常の免疫グロブリン、凝固因子の補充を目的に新鮮凍結血漿のみを使用した。二回目は新鮮凍結血漿とアルブミン製剤とを組み合わせる施行し、三回目ではアルブミン製剤だけをを用いた。これは 40 単位という大量の新鮮凍結血漿を用いることでの感染のリスクを減ずることを意図していた。このような置換液の選択でも、入院時の PT 活性 71.0%、AT III 活性 51% は 2 回目の血漿交換後はそれぞれ 83.0%、73% と回復し、凝固系の改善をみる事ができた。

副作用としては、この症例では第三回目の血漿交換中に悪感戦慄と発熱が生じた。その後血圧の低下も認め、原因として置換液である加熱ヒト血漿蛋白中のカリクレイン・アクチベーターによるキニン反応⁸⁾、または何らかのアレルギー反応も考えられたが、正常の免疫グロブリン低下による感染症も考えられた。 γ グロブリン製剤、抗生物質などの投与にてその後軽快した。

腎不全を合併した MM の治療では、腎機能保護のための血漿浄化と原因となる M 蛋白の生成を抑制するための化学療法の併用が必須である。これまでも血液浄化と化学療法の併用が MM による腎不全症例の腎機能や生命予後改善に有効であったという報告は多い^{9)~11)}。この症例でも血漿交換とともに vincristine, ranimustine, cyclophosphamide, melphalan, prednisolone を組み合わせた VMMP 療法を施行し、腎機能改善、M 蛋白の減少に効果があった。その後もこのプロトコルでの化学療法の継続等により腎機能はさらに改善し、平成 12 年 1 月現在で血清 Cr 2.5 mg/dl

前後を維持している。

ま と め

今回の症例では単一濾過法による血漿交換と化学療法の併用が著効し、著明な腎機能改善が得られた。本症例のように腎不全を来した MM では、腎不全の原因因子である免疫グロブリンを除去するための血漿交換を施行することは予後改善に有効である。しかし血漿交換療法は、高窒素血症の改善には血液透析ほど著明な効果はない。よってすでに乏尿状態で緊急に高窒素血症を改善しなければならぬ症例の場合は、血液透析の導入を考慮せざるをえない。本症例の場合は初診時にある程度尿量が保たれており、血液透析に踏み切るまでには至らなかった。MM による腎不全に対する血漿浄化の方法としては、血漿交換や血液透析以外にも、免疫グロブリンの分子量により二重濾過膜を用いた血漿交換、持続的血液濾過透析、軽鎖が属する低分子量蛋白が比較的選択的に除去できる持続血液濾過等が試みられており、M 蛋白の種類や腎不全の程度など症例に合わせた選択が必要と思われる^{11),12)}。

文 献

- 1) 松崎博充 他：骨髓腫の主要症状と病態。臨床科学 32: 644-651, 1996
- 2) 大岡弘之 他：各種病態にみられる腎障害 造血器疾患 多発性骨髓腫。別冊 日本臨床 腎臓症候群 (早藤弘編) 下巻, 日本臨床社, 大阪, pp 340-342, 1997
- 3) 新井貴士 他：特集：多発性骨髓腫 主要症候と対策 腎不全。日本臨床 53: 703-709, 1995
- 4) Pozzi C et al: 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
- 5) 天野正道 他：白血病およびその類縁疾患 骨髓腫。血液病学 第 2 版 (三輪史郎 他編), 文光堂, 東京, pp 1095-1108, 1995
- 6) 竹中武昭：特集：多発性骨髓腫 主要症候と対策 予後因子と予後リスクグループ。日本臨床 53: 715-719, 1995
- 7) 上田恭典 他：疾患別血漿浄化治療 血液疾患

- 多発性骨髄腫. 血液浄化療法(阿岸鉄三編), 医学書院, 東京, pp 211-214, 1996
- 8) 谷村 伸一: 血漿交換. 救急医学 **17**: 155-161, 1993
- 9) Pasquali S et al: Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. Clin Nephrol **34**: 247-254, 1990
- 10) Zucchelli P et al: Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. Kidney Int **33**: 1175-1180, 1988
- 11) 武林 祥裕 他: 腎不全を合併した多発性骨髄腫患者に血液透析・血漿交換療法が有効であった1例. 腎と透析 **34**: 289-292, 1993
- 12) 山本 彩 他: 骨髄腫に合併した急性腎不全に対する種々の血液浄化療法の臨床的効果. ICU とCCU **22**: 741-745, 1998