

# 透析患者に潜む多発性骨髄腫とその診療アプローチ

水野真一

仙台病院腎臓疾患臨床研究センター

key words : 多発性骨髄腫, 癌と onconeurology, CRAB 症状, 新規薬, 全人的アプローチ

## 要 旨

近年, onconeurology という概念が提唱された。透析患者が罹患する悪性腫瘍のうち, 多発性骨髄腫は他の固形癌とは異なり, 透析患者では見逃しやすい癌のひとつでもあり, いかに日々の定期検査の結果などから骨髄腫を疑えるかが課題でもある。特に透析導入して間もない患者では, 腎不全の原疾患として骨髄腫を一度は評価すべきである。治療は新規薬が使用可能だが全人的なアプローチも重要である。

## 1 はじめに

透析の診療を行う医師の中でも, その多数と考えられる腎臓内科は数ある診療科の中でも癌との接点が少ない科である。しかしながら, 現代社会において, 「2人に1人は癌に」とメディアでも騒がれているように, 超高齢化社会に突入したわが国では, 癌医療はすべの診療科においても避けられず, 透析医療においても腎癌を筆頭に癌を合併した透析患者を経験することは多くなっていると考えられる。そのため, 近年, 新たに「oncology」と「nephrology」を組み合わせた onconeurology という概念が提唱され<sup>1)</sup>, 慢性腎臓病と癌医療という分野が注目されるようになった。今回はその中でも血液悪性腫瘍である多発性骨髄腫 (multiple myeloma; MM) と腎不全・透析との関連や, 検査値の見方および診療アプローチについて解説する。

## 2 透析患者と癌罹患率

わが国における一般人口の死亡原因の第1位は悪性腫瘍であるが, 2016年末における透析患者の死亡原因の第1位は心不全 (25.7%) で, 悪性腫瘍は感染症について第3位の死亡原因であり, ここ数年は透析人口死亡者の9%台で推移している<sup>2)</sup>。しかし, 癌に罹患した透析患者が心不全や感染症で死亡する場合も多く, 決して透析患者が一般住民に比して癌になりにくいというわけではない。

我が国の透析患者の癌罹患率を前向きに調査した大規模な研究は, 海津ら<sup>3)</sup>の報告のみと考えられ, この研究によれば, 一般人口に対する透析人口の癌罹患率の標準化罹患比は, 男性で1.07, 女性で1.41であり, 一般人口に比べて透析患者の癌罹患率は高いことがわかる (表1)。また男女ともに若年の透析患者において, その傾向が強いため, 一般的に癌は高齢者の病気と思われがちであるが, 透析患者においては, 若年層の悪性腫瘍スクリーニングが重要と考えられる。なおこの海津らの研究では, さらに透析導入後に癌と診断されるまでの期間とその患者数も調査しており, 導入半年未満で癌と診断される患者が圧倒的に多く, 癌と診断された患者における1年目での癌の累積発症率は44.7%と報告されている。つまり透析患者で癌が発症しやすいという解釈よりは, 透析導入前の段階から癌が発症していることが多いとも捉えることができる。このため, 各クリニックにおいて, 導入患者が紹介され

表1 血液透析導入患者における前向き調査での癌罹患率の標準化罹患比

部 位		40～64 歳	65 歳～	全 体
男性	全癌	1.90 (1.67-2.14)*	0.93 (0.86-1.00)	1.07 (1.00-1.14)*
	胃	0.79 (0.49-1.15)	0.67 (0.54-0.81)	0.68 (0.57-0.82)
	結腸	2.11 (1.39-2.97)*	0.72 (0.54-0.93)	0.93 (0.74-1.15)
	直腸	0.66 (0.27-1.23)	0.61 (0.39-0.89)	0.63 (0.42-0.87)
	肺・気管支	1.09 (0.62-1.69)	0.45 (0.35-0.58)	0.52 (0.41-0.64)
	肝	2.15 (1.39-3.07)*	0.76 (0.55-1.01)	1.00 (0.78-1.26)
	腎	6.75 (4.23-9.85)*	2.89 (2.10-3.82)*	3.59 (2.77-4.51)*
	膀胱	0.55 (0.07-1.52)	1.30 (0.91-1.76)	1.21 (0.86-1.63)
	前立腺	1.15 (0.53-2.02)	0.61 (0.46-0.77)	0.65 (0.50-0.80)
	骨髄腫	4.24 (0.88-10.22)*	3.22 (1.84-4.98)	3.35 (2.01-5.01)*
女性	全癌	2.23 (1.79-2.66)*	1.28 (1.13-1.43)*	1.41 (1.27-1.56)*
	乳房	0.88 (0.44-1.47)	0.80 (0.45-1.23)	0.83 (0.55-1.17)
	子宮	1.58 (0.68-2.84)	2.20 (1.32-3.29)*	1.97 (1.30-2.78)*

\*P&lt;0.05

文献3より引用.

た場合は、癌を示唆する所見や訴えがないか一度は再確認することも重要であろう。

わが国の2016年の導入患者における原疾患の第1位は、糖尿病性腎症が43.2%であるが、一方で今回のテーマである多発性骨髄腫はわずか0.4%である<sup>2)</sup>。しかしながら、癌を罹患した透析患者においては、標準化罹患比の部位別でみると(表1)、男性では腎癌について、意外にもMMの標準化罹患比が高いことがわかる。我々にとっては、癌といえば腎・尿路系や消化器系の癌を想定したスクリーニングを行うことが多いと考えられるが、透析患者の癌スクリーニングにおいては、今後はMMも念頭に置いていただきたい。

### 3 多発性骨髄腫とは

MMの診断基準を表2に示す<sup>4)</sup>。日々、透析業務に携わっていれば、この診断基準がいかに腎臓病とかかわりが強い気づかされるのではないだろうか。血清カルシウム(Ca)や骨に関しては、CKD-MBDとして、貧血は腎性貧血として、腎障害に関しては述べるまでもなく、日常的に定期検査で評価している項目ばかりである。これらは各症状の頭文字をとってCRAB症状(hypercalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesion)とも呼ばれる。現在は骨髄腫診断事象と総称され、新たに表2のCRABの下に表記されているバイオマーカーが診断基準に追加された。その中でも血清遊離軽鎖(free light chain; FLC)は感度が非常に高

表2 多発性骨髄腫の診断基準

以下の2項目を満たす

- ①骨髄のクローナルな形質細胞 $\geq 10\%$
- ②以下の骨髄腫診断事象の1項目以上を満たす

骨髄腫診断事象

- 臓器障害(従来のCRAB症状)

C: 高カルシウム血症: 血清カルシウム $>11$  mg/dlR: 腎障害: クレアチンクリアランス $<40$  ml/分or 血清クレアチニン $>2$  mg/dlA: 貧血: ヘモグロビン $<10$  g/dl もしくは正常下限より $2$  g/dl 低い

B: 骨病変: 溶骨性病変が1カ所以上(X線, CT, PET-CT)

- 進行するリスクが高いバイオマーカー

○骨髄のクローナルな形質細胞 $\geq 60\%$ ○血清遊離軽鎖(FLC)比(腫瘍性FLCと非腫瘍性FLCの比) $\geq 100$ ただし腫瘍性FLCは $100$  mg/Lを超える○MRIで局所性の骨病変(径 $5$  mm以上) $>1$ 個

文献4より引用.

い保険適用のある検査であり、MMを疑う場合は積極的に検査する。

軽鎖には $\kappa$ 鎖と $\lambda$ 鎖があり、重鎖と軽鎖でできた完全型の免疫グロブリンとは別に余分に40%産生されるのがFLCである。MMでは軽鎖のどちらか片方が異常に産生される特徴があるため、これらの比( $\kappa/\lambda$ :基準値0.26~1.65)をみることで、スクリーニングを行う。また血清 $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ -MG)が異常高値を示すのも特徴であり、かつ予後因子でもあるため<sup>9)</sup>、疑う症例では評価すべきであるが、腎不全では同検査値はすでに高値を示すため、腎不全だけで説明がつく値かどうか、検査値の妥当性を慎重に評価する。

#### 4 多発性骨髄腫の病態と全身症状

MMは他の固形癌とは異なり、全身疾患としての側面をもち、CRAB症状以外にもあらゆる全身症状を呈する(図1)。MMの病態は骨髄の形質細胞が異常に増殖し(>10%)、その形質細胞がM蛋白という役に立たない免疫物質(抗体)を通常1種類のみ単増殖性に産生する。患者の主訴は多岐にわたることから、最終的な診断に至るまでに時間がかかり、発見が遅れる傾向にある。M蛋白がアミロイドを形成するパター

ンの場合、もともと高血圧の患者が低血圧傾向になり、心不全も悪化し、透析困難症の一因にもなりうる。

#### 5 多発性骨髄腫と腎障害の関係

MMの診断基準の「R」で規定されているように、腎障害は重要な合併症であり、MMと診断された時点で20~50%の患者は腎障害を合併しているとされている<sup>6,7)</sup>。腎障害の病態の典型例は、尿細管に円柱を形成する円柱腎症(骨髄腫腎とも呼ばれる)であり、急性腎不全で発症する症例が多く、MM診断時に約10%の患者はすでに透析が必要ともされている<sup>8)</sup>。そのほかにもAL型アミロイドーシスや軽鎖沈着症、直接的な腫瘍浸潤、高Ca血症による腎障害などMMの腎不全の原因は多岐にわたる。

腎障害は、MMの予後規定因子ともされており、従来、腎不全患者の生存率は1年未満ともいわれ<sup>9)</sup>、治療選択肢が少なく、診断されても無治療となる例も少なくなかった。しかし2000年代になると新規薬が相次いで登場し、その予後は腎不全患者であっても3年以上に改善され<sup>10)</sup>、今もなおMMの予後は改善傾向で、慢性疾患化しつつある。ただし診断時の腎不全の程度が悪いほど、早期死亡率も高まるため<sup>11)</sup>、いかに腎不全が早期の段階でMMと診断し治療介入できる

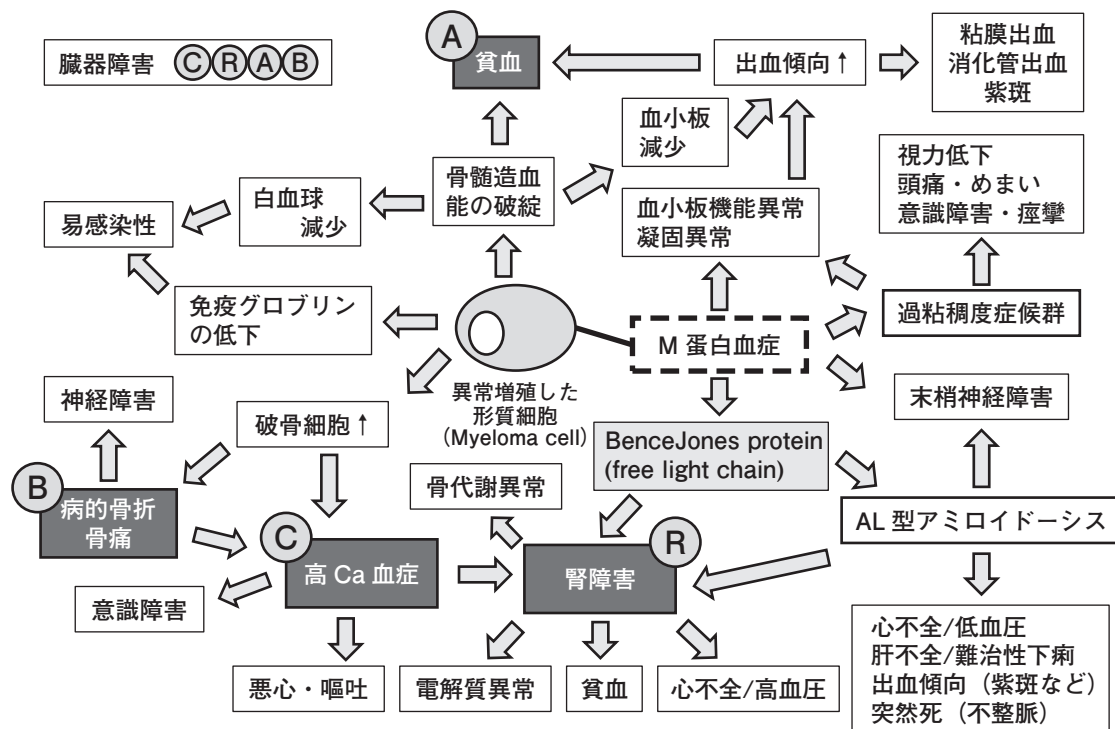


図1 多発性骨髄腫の病態と多彩な全身症状  
(筆者作図)

かが重要である。また、MMやアミロイドーシスなどのM蛋白疾患が原因で透析となった患者の生存率は中央値で18.3カ月と一般的な透析患者より有意に悪く、その主な死因は悪性腫瘍(34.4%)、心血管疾患(18%)、感染症(13.3%)と報告されている<sup>12)</sup>。

## 6 実際の症例からみた検査値のポイント

【症例】 70歳代、男性

【病歴】 X-15年に糖尿病と診断、加療開始され、同時期にIgG $\lambda$ 型MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)も指摘。X-7年前に糖尿病性腎症由来の腎不全で血液透析を導入され、近医で通院維持透析となる。X-3年に骨髄検査を行ったさいには形質細胞10%未満で再度MGUSと診断。X-1年冬頃より徐々に貧血が進み、エリスロポエチン製剤抵抗性でHb7g/dlまで低下し、胃カメラで胃粘膜の発赤を認めたため、X年5月に消化管出血疑いで当院紹介となった。

【検査値(透析翌日)】 Na:133 mEq/L, K:4.4 mEq/L, Cl:97 mEq/L, Ca:8.5 mg/dl, P:4.5 mg/dl, BUN:36 mg/dl, Cr:4.93 mg/dl,  $\beta_2$ -MG:44.8 mg/L, TP:10.9 g/dl, Alb:2.5 g/dl, iPTH:176 pg/ml, CRP:1.02 md/dl, Fe:90  $\mu$ g/dl, TIBC:186  $\mu$ g/dl, Ferritin:300 ng/ml, WBC:2410 / $\mu$ l, RBC:190  $\times 10^4$  / $\mu$ l, Hb:6.5 g/dl, Plt:8.8  $\times 10^4$  / $\mu$ l, MCV:109 fl.

本症例は、MGUSの既往、および透析患者というだけでは説明できない血清 $\beta_2$ -MGの異常高値、TPとAlb値の乖離、骨髄抑制および治療抵抗性の貧血の進

行(CRABの「A」)を認めた。骨髄検査では形質細胞が30%以上増殖しており、血清IgGは6g/dlを超え、それ以外の免疫グロブリンはすべて抑制されていた。また血清FLCの $\kappa/\lambda$ 比は110/3,150=0.03と異常比であり、MMの診断に至った。しかし発見時点ですでに末期のMMであり、診断後3カ月後に亡くなった。

なお透析患者では前述した血清 $\beta_2$ -MGの妥当性という難しさ以外にも、続発性副甲状腺機能亢進症により、CRABの「C」であるCa値が上がりにくい背景もあり、「A」の貧血が進んでも腎性貧血と考えられてしまうため、腎機能正常者に比べCRAB症状の判断が難しく発見が遅れがちとなる。表3に透析患者の検査値のポイントを示す。該当する項目が複数あれば、MMを鑑別にいれて検査を行い、疑わしい場合は専門医への紹介を検討いただきたい。

## 7 多発性骨髄腫の治療適応

MMは前段階として、臓器障害がなく、M蛋白量や形質細胞の増殖が少ないMGUSから、M蛋白量や形質細胞はMM同等レベルに増殖しているが、CRAB症状を満たさないくすぶり型骨髄腫へと進展し、最終的にMMへと進展するとされている<sup>13)</sup>。なお化学療法の治療適応となるのは、原則、CRAB症状を伴うMMのみとされる。つまり他の固形癌と異なり、腫瘍量が増大しているだけでは治療適応にはならないところがポイントである。ただし最近では、くすぶり型骨髄腫の段階でも表2のバイオマーカーの基準を満たす場合は、ハイリスク症例として治療介入が検討され始めている。

表3 透析患者における多発性骨髄腫(MM)を見分けるポイント

### 【透析患者でMMを疑う参考所見】

- 治療抵抗性の貧血
- 血清TPとAlb値の乖離
- 血清 $\beta_2$ -MG>40 mg/dl
- 血清Ca値の絶対的もしくは相対的高値  
(ビタミンDおよびCa製剤に非依存性、長期臥床がない)
- 病的骨折や骨痛(骨粗鬆症のみでは説明不可)
- 過去のM蛋白血症の指摘

### 【MMを疑う場合に行う追加検査】

血清FLC検査、血清免疫電気泳動、血清免疫固定法、  
免疫グロブリン(IgG/IgA/IgM値のバランスの異常がないか)  
全身骨CTもしくはMRI、骨髄検査(専門医レベル)

複数該当する場合や1つでも該当しMMが否定できない患者は、表の追加検査もしくは血液専門医などの総合病院へ紹介を検討する。  
(筆者作成)

MGUS から治療が必要な MM およびアミロイドーシスへの進展率は 1%/year であるが、くすぶり型骨髄腫からの進展率は最初の 5 年間では 10%/year であり、その 15 年間の累積進展率は 70% を超えている<sup>13)</sup>。そのため、前述した症例のごとく、過去に M 蛋白血症の指摘がある透析患者では、最低でも年に 1 度以上は、骨髄腫への進展がないか再評価すべきである。

## 8 透析患者に対する治療アプローチ

MM の治療は、一般的に年齢が 65 歳未満であれば、末梢血幹細胞移植が優先されるが、透析患者の場合は臓器障害が高度と判定されるため、移植治療が実施されることは稀であり、メインは化学療法となる。

MM 由来の透析患者は、一般的な透析患者よりも透析離脱率は有意に高く（特に円柱腎症が原因の場合）、これは新規薬が登場した近年においてその傾向が特に強いため<sup>12)</sup>、保存期腎不全の期間が比較的短い患者や円柱腎症による急性腎不全で導入された患者の場合は、あきらめず積極的な化学療法を検討いただきたい。表 4 に示す通り、透析患者においても MM の新規薬は使用可能であり、作用機序が異なる新規薬を併用したり、従来薬であるシクロフォスファミドやメルファラン、デキサメサゾンなどと併用した doublet や triplet

therapy を行う<sup>6)</sup>。しかしながら、臨床試験での重度腎不全患者のエビデンスは n 数が非常に少なく、主な患者層は円柱腎症による急性腎不全が原因のフレッシュな重度腎不全患者（透析含む）で、なおかつ臨床試験の厳しい基準に適応した、いわばエリート腎不全患者でのエビデンスである。そのため、目の前の MM に罹患した透析患者の年齢やフレイルの程度、社会背景、心血管イベントの既往などを考慮し、化学療法に耐えられるエリート患者かどうかを適切に評価し、透析医と血液専門医との密接な連携医療が必須となる。なお実臨床では表 4 に示した量よりも低用量もしくは投与スケジュールの調整も検討し、忍容性を確認してから dose up するほうがより安全と考えられる。

また、患者・家族の心理的側面や死生観も十分配慮し、進行抑制を目標にした比較的マイルドな化学療法の選択や、緩和医療への転換も視野に入れたインフォームドコンセントも必要となる。特に透析自体はすでに延命治療という側面を併せ持つ治療であり、特殊な心理環境下で患者は生活しているため、告知後の癌に対する受容段階も適切に評価することは忘れてはならない。

表 4 骨髄腫の新規薬の通常用量および腎不全患者での用量設定

	薬剤 (商品名)	投与経路	通常用量	重度腎障害	透析患者	透析性
第 1 世代 IMiDs	サリドマイド (サレト®)	内服	100 mg/日	100 mg/日	100 mg/日	不明
第 2 世代 IMiDs	レナリドマイド (レブラミド®)	内服	25 mg/日	15 mg/隔日 (慎重投与)	5 mg/日 (慎重投与)	あり
	ボマリドマイド (ボマリスト®)	内服	4 mg/日	4 mg/日 (慎重投与)	4 mg/日 (慎重投与)	あり
第 1 世代 PI	ボルテゾミブ (バルケイド®)	皮下注 (注射)	1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.3 mg/m <sup>2</sup>	可能性 あり?
第 2 世代 PI	カーフィルゾミブ (カイプロリス®)	注射	27 mg/m <sup>2</sup> (+Rd) 56 mg/m <sup>2</sup> (+d)	27 mg/m <sup>2</sup> (+Rd) 56 mg/m <sup>2</sup> (+d)	27 mg/m <sup>2</sup> (+Rd) 56 mg/m <sup>2</sup> (+d)	不明
	イキサゾミブ (ニンラーロ®)	内服	4 mg/日	4 mg/日 (慎重投与)	4 mg/日 (慎重投与)	なし
抗 SLAMF7 抗体	エロツズマブ (エンブリシティ®)	注射	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	なし
抗 CD38 抗体	ダラツムマブ (ダラザレックス®)	注射	16 mg/kg	16 mg/kg	16 mg/kg	不明

2018 年 9 月現在の国内の添付文書および国際骨髄腫ワーキンググループによる報告<sup>6)</sup> からの推奨量をもとに作成。ただし、年齢およびフレイルの程度や多臓器合併症を考慮した上で減量や投与間隔の調整は必要であり、特に慎重投与の記載の薬剤は開始時は減量も考慮し安全性を確認しながらの使用が望ましい。なお表の投与量は原則は 1 回もしくは 1 日あたりの用量であり、投与スケジュールなどはガイドラインなどを確認いただきたい。  
IMiDs : immunomodulatory drugs, PI : proteasome inhibitor, SLAMF7 : signaling lymphocyte activation molecule family member 7, +Rd : Revlimid (Lenalidomide) + dexamethasone 併用時, +d : dexamethasone 併用時

## 9 まとめ

MMは透析患者における癌スクリーニング検査において鑑別にあげるべき疾患である。患者の訴えや日々の定期検査だけでもMMを疑うことは可能である。新規薬のほとんどが透析患者でも使用可能であるが、治療に耐えうる状況か、そして患者の受容段階を適切に評価し、全人的なアプローチをすべきである。

## COI

講演料：ヤンセンファーマ株式会社  
セルジーン株式会社

## 文 献

- 1) Salahudeen AK, Bonventre JV : Onconephrology : the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 26-30.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 (2016年12月31日現在). *透析会誌* 2018; 51 : 1-51.
- 3) 海津嘉蔵, 徳井教孝, 田中寧子 : 透析患者における悪性腫瘍の疫学. 秋澤忠男, 衣笠えり子, 小岩文彦, 他編. 変革する透析医学. 東京 : 医薬ジャーナル社, 2012; 333-340.
- 4) 日本骨髄腫学会編 : 多発性骨髄腫の診療指針 第4版. 東京 : 文光堂, 2016.
- 5) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. : Revised International Staging System for Multiple Myeloma; A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 : 2863-2869.
- 6) Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. : International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34 : 1544-1557.
- 7) Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. : Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2011; 154 : 32-75.
- 8) Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, et al. : The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79 : 1289-1301.
- 9) Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. : Renal failure in multiple myeloma : presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158 : 1889-1893.
- 10) Gonsalves WI, 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.
- 11) Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. : Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014; 25 : 195-200.
- 12) Decourt A, Gondouin B, Delaroziere JC, et al. : Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clin J Am Nephrol* 2016; 11 : 431-441.
- 13) Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. : Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356 : 2582-2590.