

臨床病理検討会報告

難治性多発性骨髄腫の一例

臨床担当：八重 敬介 (研修医)・立野 貴大 (血液内科)
 病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of treatment-refractory multiple myeloma

Keisuke YAE, Takahiro TATENO, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : multiple myeloma - IgD - plasma cell tumor

要 旨

症例は70歳代女性。腰痛を契機に精査したところ、多発性骨髄腫と後腹膜腫瘍(形質細胞腫)が発見され、ステロイド、分子標的薬等で治療を行ったが、意識障害と感染症のために治療に難渋し、治療開始から1か月半程度で死亡に至った一例である。剖検結果では多臓器に渡って腫瘍細胞の浸潤が認められたと同時に、肺胞にサイトメガロウイルス抗体陽性細胞が認められ、サイトメガロウイルス感染症が死因に関与した可能性が考えられた。

I. はじめに

多発性骨髄腫の罹患率は人口10万人あたり年間約2人とされているが、その産生する免疫グロブリンのクラスに応じて分類されている。IgG型が6割前後と最も多く、本症例におけるサブクラスIgD型は比較的珍しく全骨髄腫の3%である。今回感染を繰り返し死亡に至った難治性の多発性骨髄腫の1症例を経験したため、以下に報告する。

II. 症 例

70歳代 女性

【主 訴】腰痛、両下肢の浮腫

【現病歴】

X年7月より腰痛を生じ、近医整形外科にて造影CT検査をうけ、検査翌日から尿量の低下と両下肢の浮腫を生じた。両下肢の浮腫が持続し、7月28日に近医内科を受診したところ、血液検査で腎機能障害(BUN 93.6 mg/dL, Cre 5.92mg/dL)とLDHの高値(LDH 1554 U/L)を認められたため、7月29日に当院泌尿器科に紹介入院となった。当院のCT検査にて後腹膜腫瘍と両側水腎症を認め、7月29日に両側尿管ステントが挿入された。悪性リンパ腫の疑いにて7月31日に当院血液内科に紹介となった。発熱、体重減少、盗汗はなし。

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2021年3月1日 受理日：2021年3月11日

【既往歴】めまい症(50歳)、左乳腺症術後(50歳)、脳動脈瘤クリッピング術後(53歳)、高血圧症(62歳)、大腸ポリープEMR後(65歳)、脂質代謝異常症(66歳)、緑内障(66歳)

【生活歴】喫煙：10本/日×約40年間(24-64歳、65歳より禁煙)、飲酒：焼酎お湯割りコップ3杯/日、アレルギー：原因不明だが蕁麻疹が出たことがあったとのこと

【入院時現症】

意識清、Japan Coma Scale (JCS) = 0、体温36.5℃、脈拍82bpm、血圧141/81mm Hg、SpO₂ 97% (room air)、身長152.0cm、体重61.3kg、心雑音なし、肺ラ音なし、腹部膨満・軟・圧痛なし、両側下腿に圧痕を生じる浮腫あり、病的な体表リンパ節腫大を蝕知せず。

表1 入院時血液検査所見

[生化学]		[血算]		[免疫]	
TP	7.3 g/dL	WBC	8200 /μL	CRP	1.61 mg/dL
Alb	4 g/dL	好中球	81.1%	IgG	455 mg/dL
T-Bil	0.6 mg/dL	リンパ球	12.2%	IgA	25 mg/dL
AST	54 U/L	単球	6%	IgM	27 mg/dL
ALT	31 U/L	好酸球	0.5%	抗核抗体	(+/-)
LDH	1543 U/L	好塩基球	0.2%	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
ALP	226 U/L	RBC	293万 /μL	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
γ-GTP	53 U/L	Hb	9.8 g/dL	sIL-2R	915 U/ml
BUN	100 mg/dL	Ht	28.4%	フェリチン	433 ng/mL
Cre	5.95 mg/dL	PLT	27.6万 /μL	HBs抗原	(-)
Na	138 mEq/L	[凝固]		HBs抗体	(+)
K	6.1 mEq/L	PT-INR	0.81	HBc抗体	(+)
Cl	101 mEq/L	APTT	22.3 sec	HBV抗体	(-)
Ca	10 mg/dL	Fib	432 mg/dL	HIV抗体	(-)
Fe	21 μg/dL	D-dimer	7.3 μg/mL	HTLV-1抗体	(-)

Hb 9.8g/dL の正球性貧血を認め、BUN 100mg/dL, Cre 5.95mg/dL と著明な腎機能障害を認めた。抗核抗体や ANCA の上昇は無く、IgG, IgA, IgM の低値と、比較的軽度の可溶性 IL-2 レセプターの上昇を認めた。尿検査では尿免疫固定法 Bence Jones Protein- λ 型 M 蛋白陽性であった。

<単純 CT 検査 (X年7月29日)> (図1)

腹部傍大動脈から骨盤内の後腹膜腔に軟部陰影を認め (図1-A, B, C), 左副腎への浸潤あり (図1-A)。大動脈が前方に偏位していた (図1-B)。悪性リンパ腫や後腹膜線維症を疑う所見。両側水腎症あり (図1-A)。左腎嚢胞, 腓尾部嚢胞あり。病的リンパ節腫大は無し。

<骨髓検査 (X年7月31日)> (図2)

過形成骨髓, 有核細胞数 3.7万/ μ L, 巨核球数 11/ μ L。有核細胞のうち47.0%を形質細胞が占めており, 多発性骨髓腫の診断。形質細胞は大小不同で, 核腫大や強い核異型を伴う細胞や多核の細胞が散見された。FCMでは, CD38陽性の細胞集団は, CD 5 (-), CD19 (-), CD20 (-), CD49e (-), CD138 (+), $\kappa < \lambda$ 。FISHでは, TP53の欠失は0.0%。G-bandでは, 46,X,-X, add (5)(q32), +6, del (6)(q?) x2, add (11)(q23.3), t (11; 14)(q13;q32), add (20)(q11.2)[11]/46, idem, del (13)(q?) [6]/46, XX[1] と, 複雑核型の染色体異常あり。t(11; 14)(q13;q32) は IgH/CCND1転座の可能性あり。

【診断】多発性骨髓腫 (IgD- λ 型)

形質細胞腫 (後腹膜腫瘍)

【治療方針】

腎機能障害に対して輸液と血液透析, 多発性骨髓腫に対してはデキサメタゾン及びボルテゾミブで治療を行う方針とした。

Ⅲ. 入院後経過

X年7月31日の骨髓検査や血清免疫電気泳動検査の結果, IgD- λ 型の多発性骨髓腫と診断し, 血液内科に転科した。8月3日~8月6日の4日間, デキサメタゾン



図1 胸腹部造影 CT 検査, X年7月

A : 両側水腎症を認める。

B, C : 腹部傍大動脈から骨盤内の後腹膜腔に軟部陰影を認め悪性リンパ腫や後腹膜線維症を疑う所見。

33mg/日の点滴を行ったが, 尿量の減少が続き, 8月8日から無尿となった。8月11日より発熱し, 血液培養にて *Enterococcus faecalis* の発育を認めた。抗菌薬治療, 透析カテーテルの入れ替え, γ グロブリンの補充などを行い, 解熱した。意識状態が徐々に悪化し, 8月12日から意思疎通困難 (意識状態 JCS=3 程度) となった。8月12日に頭部単純 MRI 検査を再検したが, 明らかな頭蓋内病変は認められなかった。多発性骨髓腫の増悪による影響の可能性も考え, 8月12日~8月15日の4日間, デキサメタゾン33mg/日の点滴を行ったが, 意識状態は改善しなかった。8月14日に後腹膜腫瘍の CT ガイド下針生検を施行し, 病理組織学的に形質細胞腫と診断された (図3)。8月15日よりボルテゾミブの投与を行ったが, 意識状態や腎機能の改善は得られなかった。8月21日の血液検査にて, LDH の急な上昇 (8月17日 1950 U/L \rightarrow 8月21日 5428U/L) と腓酵素の上昇 (AMY 387U/L, リパーゼ 576U/L) を認め, 胸腹部単純 CT 検査を行ったところ, 急性膵炎を疑う所見であった。腹部エコー検査も行ったが, 膵管の拡張や結石は認められなかった。後腹膜の形質細胞腫病変は増大しており, ボルテゾミブの効果は不良と考えた。治療の副作用もしくは腫瘍の浸潤による急性膵炎の可能性を考え, 治療の休薬, 絶食, 抗菌薬・抗真菌薬の投与を行った。8月21日の血液検査で KL-6 14300U/mL と SP-A 51.3ng/mL と血清マーカーの高値を認め, CT 画像上では間質性肺炎の所見は無かったが, ボルテゾミブの再投与を断念した。その後, 膵酵素は徐々に低下傾向となったが, LDH は上昇を続け, 腫瘍の増悪による検査値異常の可能性が高いと考えた。徐々に意識状態の悪化も進行し, 8月22日頃から意識状態 JCS=10 程度となった。8月24日より発熱の再燃を認め, 抗菌薬・抗真菌薬の投与や透析カテーテルの入れ替えを行った。カテーテル先端の培養検査で, *Stenotrophomonas maltophilia* の発育を認めた。8月31日に下垂体と腰椎の単純 MRI 検査を行ったが, 腫瘍の浸潤を示唆する所見は無かった。腰椎では, L3-L5 の椎体前面の腫瘍が椎間孔内・脊柱管内に浸潤し, 硬膜嚢を圧排していた。9月1日の血液検査で FLC (遊離 L 鎖 κ/λ 比) 試験を再検し, 遊離 κ 鎖 7.3mg/L, 遊離 λ 鎖 11800mg/L, κ/λ 比 0.0006 と, 遊離 λ 鎖は治療前 (8月3日: 遊離 λ 鎖 9450mg/L) より上昇していた。血液検査, 画像検査ともに腫瘍の増悪を認めたため, 9月1日よりダラツムマブの投与を行った。しかし発熱が再燃し, 9月4日より左下肢の蜂窩織炎を生じ, 9月8日に予定していたダラツムマブの投与を断念した。単純 CT 検査を行ったところ, 後腹膜腫瘍は増大しており, 両側胸水の貯留と, 胆石胆嚢炎を疑う所見を認めた。抗菌薬・抗真菌薬治療を継続したが, 9月9日の

午前9時頃に呼吸停止・心停止となり、9時31分に死亡確認とした。腫瘍の組織型、進展範囲検索を目的として剖検を行った。

IV. 剖検所見

骨髄では、胸腰椎全体に、腫瘍の浸潤を疑う境界不明瞭な白色病変を認め、組織学的にはクロマチンの濃縮を伴う形質細胞の増生が認められた(図4)。免疫染色でλ型およびIgD型優位の染色を認めた(図5, 図6)。脾臓は軽度腫大あり、脾頭部、脾体部、脾尾部いずれの剖面も黄白色調で脾の小葉構造は不明瞭化していた。脾頭部には腫瘍細胞の浸潤が見られた(図7)。両肺下葉中心に無気肺あり、鬱血なし、肺水腫なし。外表面上に明らかな結節性腫瘤なし(図8)。組織学的には肺胞壁の肥厚と炎症性細胞の浸潤を認め、間質性肺炎の所見(図9)。肺胞の所見よりサイトメガロウイルスを疑い免疫染色したところ、右上葉にてサイトメガロウイルス抗体陽性細胞が認められた(図10)。後腹膜腫瘍は広範囲にわたって浸潤しており、肝門部、脾門部、左腎門部、左副腎に腫瘍浸潤と思われる脂肪・結合組織の増生を認め、更に直腸周囲、腰神経叢周囲へと腫瘍組織の伸展が見られた。肝門部胆管狭窄から胆汁貯留・胆嚢腫大をきたし、脾臓への腫瘍浸潤を背景として脾機能障害を生じた可能性がある。腎臓のIgD染色では尿細管上皮細胞の中まで染色が認められ(図11)、上皮細胞の機能が失われていることが示唆された。病的には尿細管変性による腎不全と、全身性のサイトメガロウイルス感染が死因と考えられた。

主診断：

多発性骨髄腫 (IgD, λ) 骨髄, 後腹膜, 肝, 脾, 左副腎, 骨盤 (直腸周囲, 子宮筋層) リンパ節: 骨盤, 大動脈周囲, 後腹膜, 縦隔

副診断：

1. Myeloma kidney (尿細管変性) + CMV 疑い
2. 間質性肺炎 (CMV pneumonitis) + 両側下葉無気肺
3. 腹水 400ml + 胸水左700ml 右400ml
4. 胸腹部大動脈硬化症, 軽度
5. 左腺腫様甲状腺腫

V. 考 察

IgD型骨髄腫は多発性骨髄腫と診断されたものでIgDを分泌するタイプのまれな疾患(骨髄腫中の3%)である。平均発症年齢が他の型と比較して5-10歳若く、50

歳中ごろにもみられる。男性が女性の2-3倍多いとの報告もある。IgD骨髄腫の患者は高リスクの特徴を持ち、国際病期分類 International Staging System (ISS)の進行が見られ、高LDH、重大な腎機能障害および大量のBence Jones 蛋白尿を示し、一般に予後不良といわれている^{1,4,5,6)}。

剖検の結果、肺にサイトメガロウイルス感染があったことが判明したが、多発性骨髄腫に対する初期化学療法としてデキサメタゾン投与したことにより免疫不全状態を惹起しサイトメガロウイルス感染をきたした可能性が考えられる。また、経過中に透析カテーテルが原因と思われる菌血症もきたしたが、デキサメタゾンの投与のための易感染状態によるものと考えられる。治療中に肺線維マーカーの上昇を認め、ボルテゾミブの副作用の可能性を考慮し中止したが、剖検で肺組織にサイトメガロウイルスが認められたことから、サイトメガロウイルス肺炎による間質性肺炎であった可能性も考えられる。

ボルテゾミブによりサイトメガロウイルス感染を誘発するという報告は見当たらなかったが、ボルテゾミブ療法によって水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化を増加させるという報告²⁾があり支持療法としてアシクロビルを投与することが推奨されており本症例においてもアシクロビル投与を8/16から行っている。また、デキサメタゾンを含む治療時にはニューモシスチス肺炎予防のために抗真菌薬およびST合剤の投与が推奨されているが、本症例においても投与されており、多発性骨髄腫の治療中に留意すべき感染症の予防対策はなされていた。

難治性のIgA型、IgG型、BJ型の多発性骨髄腫に対してダラツムマブが有効であることが臨床試験で示されているが、IgD型多発性骨髄腫に関しては大規模な研究がなされておらずほとんどデータがない。症例報告では難治性のIgD-λ型の多発性骨髄腫に対してダラツムマブが奏功したとの報告が2016年に1件ある³⁾。本症例においても奏功を期待し9/1よりダラツムマブ投与を開始したが、蜂窩織炎を生じたために初回投与のみで中止せざるを得なかった。

本症例はステロイド抵抗性の難治性多発性骨髄腫であり、感染症を伴って急速に病状が悪化し死に至った一例である。中止せざるを得なかったダラツムマブを含め、他の化学療法や自家移植等の治療も検討・施行したが、感染症の悪化やパフォーマンスステータスの低下などで実施に至れなかった。剖検で初めてサイトメガロウイルス感染を覚知したが、ステロイド治療における日和見感染においては真菌感染症の存在はもちろん、サイトメガロウイルス感染症の存在も念頭に置いて治療を進めることが重要である。

Ⅵ. まとめ

多発性骨髄腫および形質細胞腫に対して化学療法が効かず、意識障害とカテーテル感染により十分な治療が行えず治療開始から1か月半程度の急性の進行により死亡に至った一例を経験した。本症例は十分に予防的な抗菌薬投与等を行っていたが感染症をきたした。ステロイド治療においては易感染状態について必ず念頭に置くことが必要であり、細心の注意を払うことが重要である。

【文献】

- 1) Zagouri F, Kastrits E, Symeonidis S, Argiris et al. Immunoglobulin D myeloma: clinical features and outcome in the era of novel agents, *Eur J Haematol.* 2014; 92: 308-12.
- 2) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster W M et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (29): 4784-90.
- 3) Husnain M, Kurtin S, Barkett N et al. Refractory IgD Multiple Myeloma Treated with Daratumumab: A Case Report and Literature Review, *Case Rep Oncol Med* 2016; 2016: 2490168.
- 4) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版, 第三章 1 多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) 総論, 骨髄腫日本血液学会, 2020.
- 5) 血液症候群(第2版)Ⅲ, 石川秀明, 日本臨牀, 2013: 534-535.
- 6) 血液病学 第2版, 三輪史郎, 文光堂, 1995: 1098-1099.

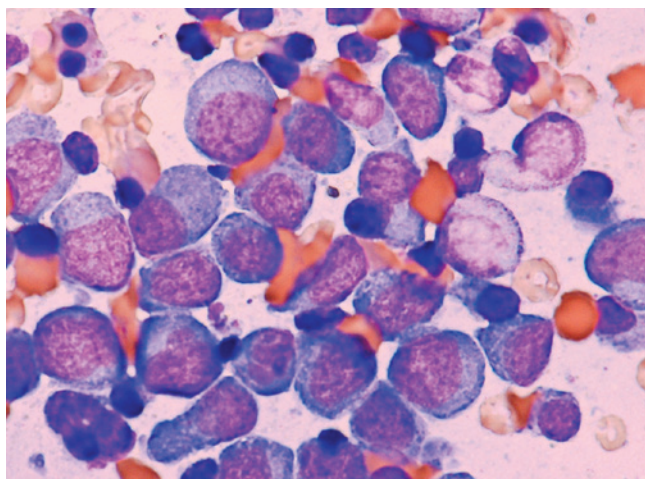


図2 骨髄検査, X年7月31日 (ギムザ染色, 対物100倍) 形質細胞 47.0%と増加あり核腫大, 核異型, 多核などの異常な形質細胞を認め多発性骨髄腫の所見

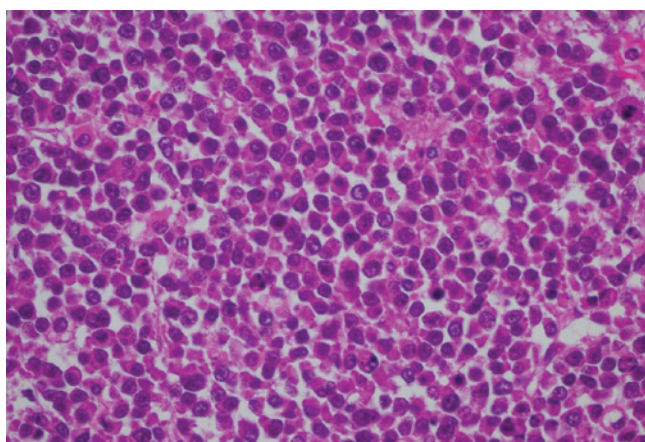


図4 クロマチンが濃縮した形質細胞の増生像を認める。(HE染色, 対物40倍)

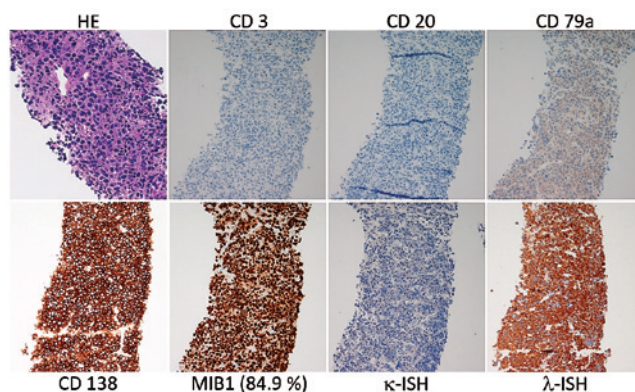


図3 CTガイド下生検の病理画像, X年8月14日 免疫グロブリンカッパ鎖陰性, ラムダ鎖陽性のモノクローナルな形質細胞がびまん性に増殖しており, 多発性骨髄腫・形質細胞腫の診断。(上段左はHE染色対物40倍, その他は免疫染色対物20倍)

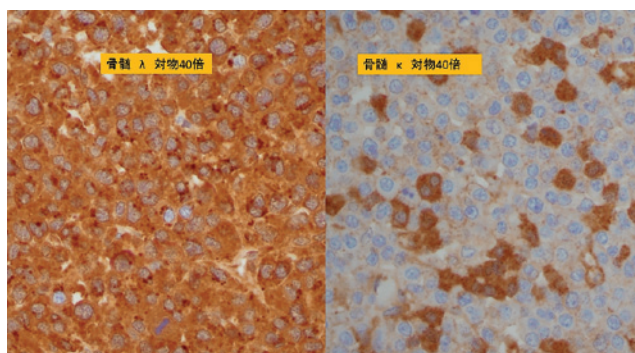


図5 免疫染色でλ型優位の染色を認めた。(対物40倍)

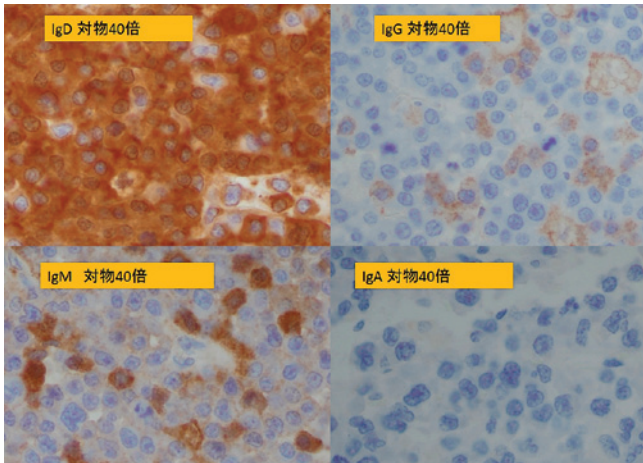


図6 免疫染色でIgD優位の染色を認めた.
(対物40倍)

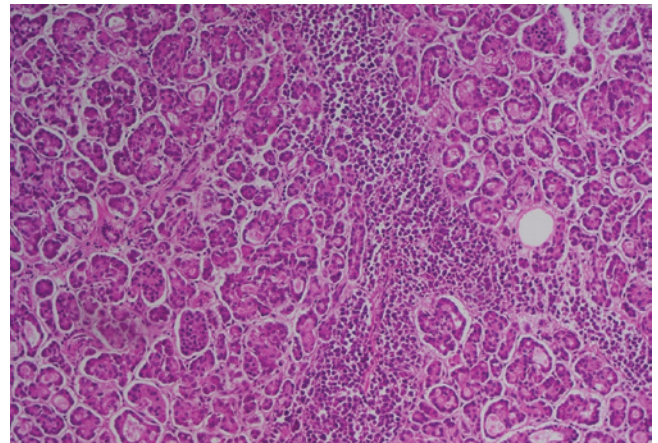


図7 膵頭部に骨髄腫細胞が浸潤していた.
(HE染色, 対物10倍)

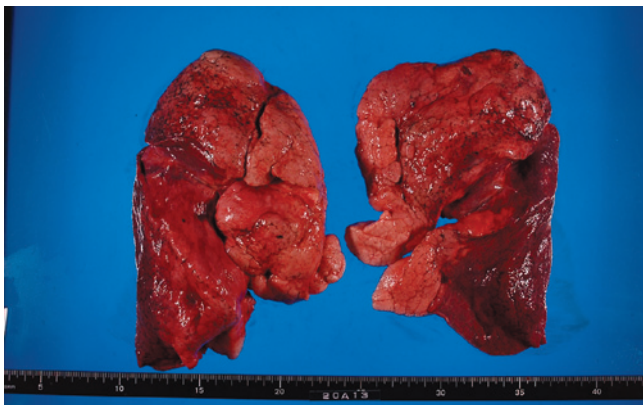


図8 肺は下葉が黒ずんでおり無気肺を疑う所見.

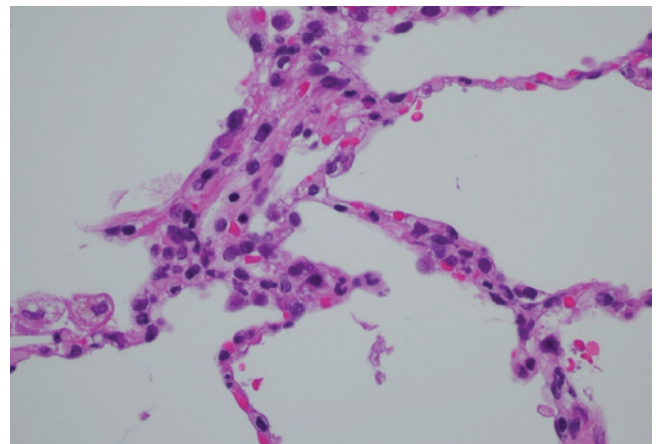


図9 肺胞壁内に炎症性細胞の浸潤を認め間質性肺炎の所見.
(HE染色, 対物40倍)

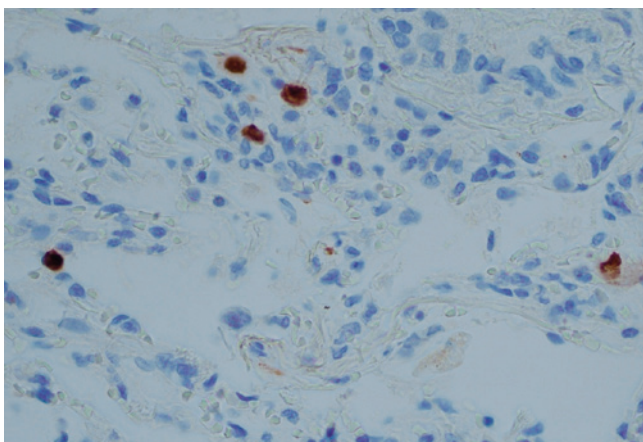


図10 右中葉にCMV抗体陽性の細胞を認めた.
(免疫染色, 対物20倍)

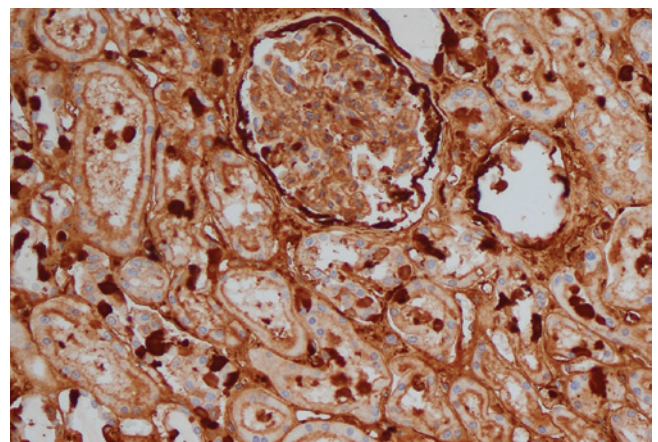


図11 腎臓のIgD免疫染色. 尿管上皮の組織内に染色が認められた.
(免疫染色, 対物20倍)