

急激な転帰をたどった巨大な骨盤内髄外形質細胞腫を伴う

多発性骨髄腫の1例

長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科¹⁾ 長崎大学病院血液浄化療法部²⁾ 長崎みなとメディカルセンター泌尿器科³⁾

原田 淳樹^{*1)}・望月 保志²⁾・竹原 浩介³⁾・渡辺 淳一³⁾

(受付日:2020年9月29日, 受理日:2020年10月28日)

抄録:

症例は47歳, 男性。下腹部痛と排尿障害を主訴に当院へ緊急搬送された。初診時の血液検査で腎機能低下を認め, 腹部CT検査では12×11×10 cmの骨盤内腫瘍と両側水腎症を認めた。腎後性急性腎障害に対して経皮的両側腎瘻造設術を行い, 精査目的にエコーガイド下経直腸の骨盤内腫瘍針生検を施行した。病理組織学的検査にて骨盤内腫瘍は形質細胞腫と判明し, 骨髄検査および免疫電気泳動検査の結果より髄外形質細胞腫(extramedullary plasmacytoma: EMP)を伴う多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)の最終診断となった。急性腎障害および化学療法に伴う腫瘍崩壊症候群の予防目的に右大腿静脈に一時的カテーテル留置を行い, 血漿交換(plasma exchange: PE), 血液透析(hemodialysis: HD), さらに持続的血液透析濾過(continuous hemodiafiltration: CHDF)を併用しつつbortezomibおよびdexamethasone(BD)療法を施行した。しかし, 治療効果は乏しく, 病勢の進行により入院57日目に死亡退院となった。

(西日泌尿. 82:544-549, 2020)

キーワード: 多発性骨髄腫, 髄外形質細胞腫, 血漿交換, 急性腎障害, 腎後性腎不全

緒 言 症 例

髄外形質細胞腫(extramedullary plasmacytoma: EMP)を伴う多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)はこれまでも報告されているが, 下腹部痛と排尿障害を主訴に発見された巨大腫瘍形成性のEMPは稀である。本症例は初診時に急性腎障害(acute kidney injury: AKI)を呈しており, 腎後性因子の解除を行ったにもかかわらず腎障害が回復せず, 血漿交換(plasma exchange: PE)や血液透析(hemodialysis: HD), 持続的血液透析濾過(continuous hemodiafiltration: CHDF)といった血液浄化療法を含む集学的治療を行った。結果として不幸な転帰となったが, AKIの治療とともにMMに対して血液浄化療法を含む集学的治療を並行して行うといった貴重な症例を経験した。EMPを伴うMMとAKIに関して文献的考察を加えて報告する。

患者 47歳, 男性

主訴 尿勢低下, 下腹部痛

既往歴 うつ病

服薬歴 内服薬なし

生活歴 独居

家族歴 特記すべきことなし

現病歴 20XX-2年から間欠的な下腹部痛と便秘を自覚していた。強い下腹部痛と尿勢低下を生じたため20XX年6月に当院へ緊急搬送された。血液検査で腎機能低下(Cre 2.69 mg/dL, eGFR 21.8 mL/min/1.73 m²)があり, 腹部CT検査では12×11×10 cmの骨盤内腫瘍と両側水腎症を認めた。骨盤内腫瘍に起因する腎後性腎不全と診断され, 精査加療目的に当科を紹介され同日緊急入院となった。

入院時現症 身長未測定(立位保持困難で測定できなかった), 体重57 kg, 体温37.2℃, 血圧148/90 mmHg, 脈拍93回/分。腹部診察では下腹部に膨隆を認めたが, 軟で圧痛はなかった。左鼠径部に圧痛があり, 直腸診で

* 〒852-8501 長崎市坂本1丁目7番1号
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343

は硬い腫瘤を触知したが、血便の付着はなかった。

入院時検査所見 (Table 1) 血液一般検査にて好中球優位の白血球数上昇を認めたが、貧血はなかった。血液生化学検査では TP 5.8 g/dL, Alb 3.4 g/dL と低蛋白血症および低アルブミン血症があり、BUN 19 mg/dL, Cre 2.69 mg/dL, eGFR 21.8 mL/min/1.73 m² と腎機能低下を認めた。血清カリウムは基準値内であり、

CRP は 11.03 mg/dL と上昇していた。腫瘍マーカーは sIL-2R と NSE のみ高値を認めたが、CEA や CA19-9, CYFRA, PSA, ProGRP は基準値内であった。尿定性では尿蛋白 2+, 尿沈渣では血尿と無菌性膿尿を認めたが、異型細胞は確認できなかった。

画像所見 膀胱鏡検査では、後部尿道の狭小化が見られたもののスコープは問題なく通過した。しかし、膀

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology			Urinalysis		
RBC	3.77×10 ⁴ /μL	Na	147 mmol/L	pH	6.0
Hb	13.1 g/dL	K	3.6 mmol/L	Protein	2+
WBC	10,800 /μL	Cl	112 mmol/L	Occult blood	1+
Seg	86.0%	CRP	11.03 mg/dL	Glucose	—
Lymph	6.0%	PT	95.7%	Ketone body	1+
Plt	30.7×10 ⁴ /μL	APTT	41.4 sec	Urobilinogen	—
		FDP	14.4 μg/mL	WBC	—
Biochemistry		DD	5.30 μg/mL		
T-Bil	0.5 mg/dL				
AST	16 U/L	Tumor marker	Urine sedimentation		
ALT	8 U/L	CEA	1.6 ng/mL	WBC	100 ≤/HPF
LDH	262 U/L	CA19-9	6.3 U/mL	RBC	20-29 /HPF
ALP	326 U/L	CYFRA	1.7 ng/mL	Bacteria	—
TP	5.8 g/dL	PSA	1.07 ng/mL		
Alb	3.4 g/dL	NSE	20.7 ng/mL		
BUN	19 mg/dL	ProGRP	31.3 pg/mL		
Cre	2.69 mg/dL	sIL-2R	1,033 U/mL		
eGFR	21.8 mL/min/1.73 m ²				

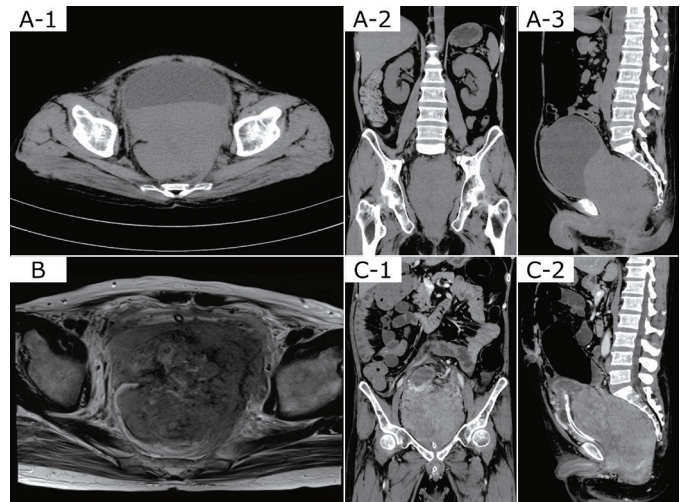


Fig. 1 A-1, 2, 3: Abdominal CT shows that the 10×12 cm tumor is pressing on other pelvic organs with bilateral hydronephrosis. B: Pelvic MRI shows that the tumor is mixed with both low- and high-grade signals. C-1, 2: Abdominal contrast-enhanced CT after bilateral PNS shows that the tumor is contrasted highly and has invaded the urinary bladder.

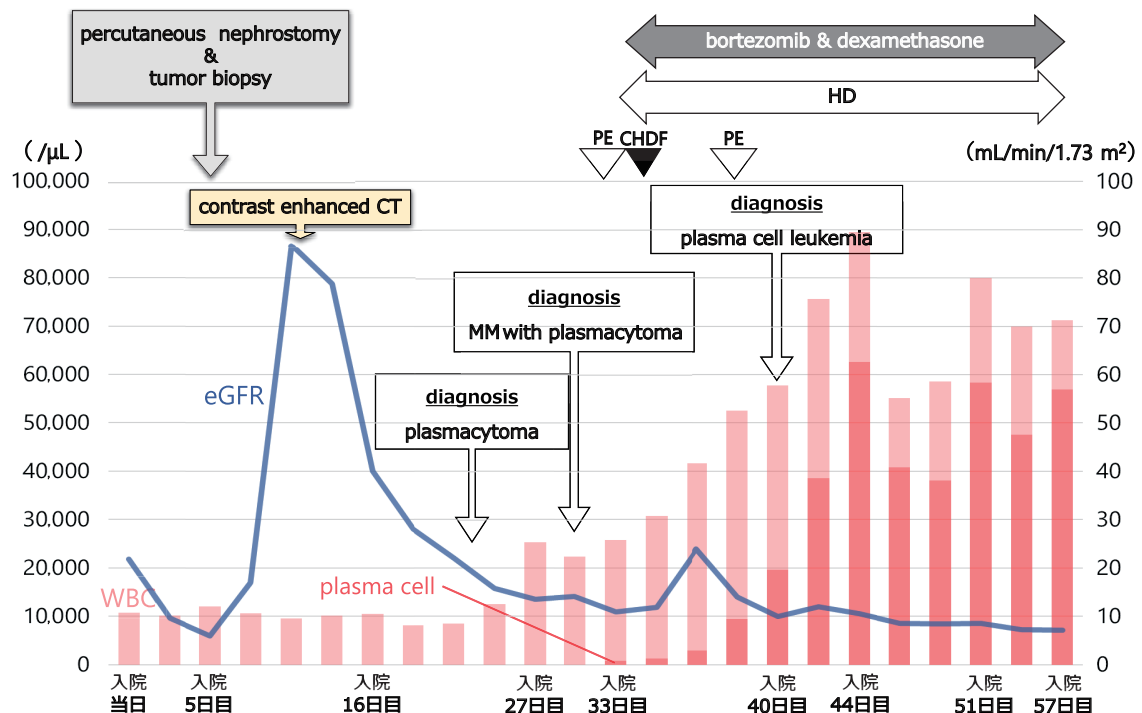


Fig. 2 Clinical course after admission

膀胱は視野不良であり十分な観察はできなかった。腹部CT検査では骨盤内に12×11×10 cmの腫瘍性病変を認め、腫瘍による圧排で膀胱は変形し、両側水腎症を呈していた。また、腫瘍と一塊になっていたため直腸やS状結腸の一部は同定できなかった(Fig. 1A)。加えて、撮像範囲内に骨病変を認めなかった。同骨盤内腫瘍はMRIのT2強調画像で低信号部と高信号部が混在しており(Fig. 1B)、拡散強調画像では拡散が制限されていた。

入院後経過 (Fig. 2) 骨盤内腫瘍による下部尿路閉塞から両側水腎症および腎後性腎不全を呈したと考えられたため、尿道カテーテルを留置し下部尿路閉塞を解除した。尿道カテーテル留置後から肉眼的血尿が徐々に増強し、凝血塊で尿道カテーテルが頻回に閉塞したため膀胱内血腫除去術を要した。尿道カテーテル留置後の腹部CT検査では両側水腎症の改善なく、血液検査でも腎機能低下(Cre 8.68 mg/dL, eGFR 6.0 mL/min/1.73 m²)が進行していたため、入院5日目に両側腎造設術を施行し、同時にエコーガイド下経直腸の骨盤内腫瘍針生検も施行した。術後より肉眼的血尿は消失し腎機能も改善(Cre 0.76 mg/dL, eGFR 86.9 mL/min/1.73 m²)したため、骨盤内腫瘍精査目的に腹部造影CTを撮影した。腫瘍は造影効果に富み、膀胱への浸潤が強く疑われた(Fig. 1C)。しかし、術後11日目(入院16日目)より腎機能が再び低下傾向(Cre 1.54 mg/dL, eGFR 40.1 mL/min/1.73 m²)になり、加えて、尿定性試験では尿蛋白2+と蛋白尿は持続していた。腎前性腎障害の可能性を考慮し輸液負荷を行ったが、腎機能は改善しなかった。

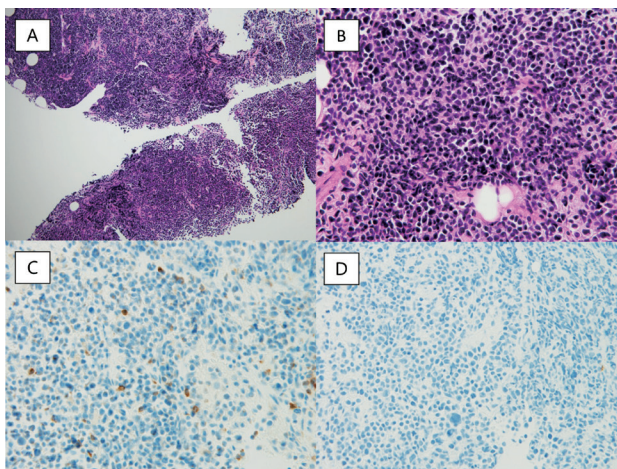


Fig. 3 Histological and immunohistochemical findings of the tumor specimen by needle biopsy
A: Hematoxylin eosin stain, ×100 B: Hematoxylin eosin stain, ×400 C: CD3 stain, ×400 D: CD20 stain, ×400
The tumor consists of cells having an eccentric nucleus with a lack of cytoplasm. CD3 and CD20 are negative on the tumor.

骨盤内腫瘍生検の結果から形質細胞腫の病理診断となった(Fig. 3)。血液検査で高カルシウム血症を認めなかったが(補正Ca 9.5 mg/dL)、腎機能低下はさらに進行していた(Cre 3.60 mg/dL, eGFR 15.8 mL/min/1.73 m²)。加えて、Albは1.8 g/dLと低値であり、かつLDHおよび血清β2-ミクログロブリンはそれぞれ690 U/L, 22.52 mg/Lと高値であった。免疫学的検査ではIgG, IgA, IgMのいずれも低値(IgG 283 mg/dL, IgA 80 mg/dL, IgM 17 mg/dL)であり、血清免疫電気泳動にてκ型ベンス・ジョーンズ蛋白(Bence Jones protein: BJP)が検出された(Fig. 4A)。また、遊離L鎖(free light chain: FLC)κ/λ比は806.2 (FLCκ 10,400 mg/L, FLCλ 12.9 mg/L)であり、尿中免疫電気泳動でもκ型BJPが検出された(Fig. 4B)。以上の検査結果から、髄外病変を伴うrevised-international staging system (R-ISS) Stage IIIのBJP型MMと診断され(Fig. 5)、PEやHD併用下でBD療法を施行する方針となった。右大腿静脈にflexible double lumenカテーテルを留置し、血中FLC除去目的にPE(置換液: 新鮮凍結血漿3,840 mL, 治療時間120分)を行った。化学療法による腫瘍崩壊症候群も危惧されたため、週3回のHD(血流量100 mL/分, 治療時間4時間)を併用し、入院33日目からBD療法1コース目(bortezomib 1.3 mg/m²/day, day 1, 4, 8, 11+dexamethasone 20 mg/body, day 1, 2, 4, 5, 6, 9, 11, 12)を開始した。化学療法開始日に施行したHD前の血液検査で、高カリウム血症(HD前血清カリウム値5.6 mmol/L)を認めHDを施行

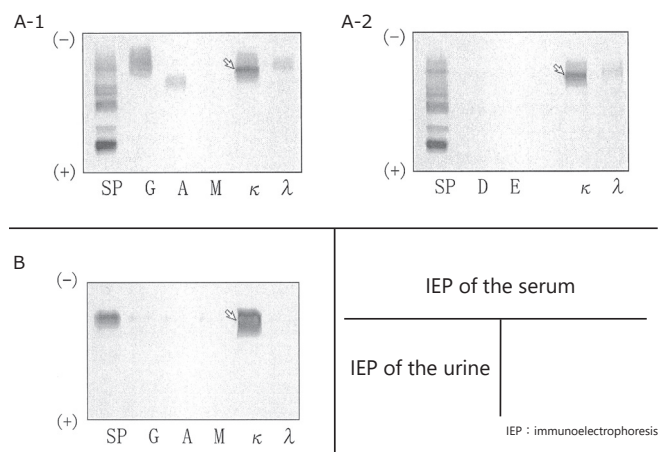
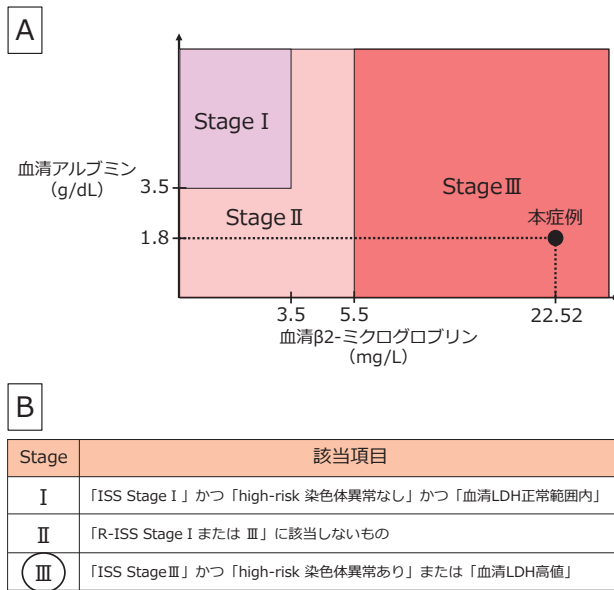


Fig. 4 Results of serum and urine immunoelectrophoresis
A-1, 2 (serum) and B (urine): Both specimens reveal Bence Jones κ-type protein (open arrows).



※ high-risk 染色体異常：間接FISH法でdel (17p), t (4;14), t (14;16) のうち1つ以上を認める。

文献1) および2) を基に作成した。

Fig. 5 (A) International staging system (ISS) and (B) Revised-international staging system (R-ISS)

したが、カリウムコントロールが困難（HD 後血清カリウム値 5.3 mmol/L）であった。腫瘍崩壊症候群を呈している可能性が高かったため、一時的に CHDF を併用した。しかし、化学療法開始直後から末梢血中の形質細胞比率が上昇し始め、BD 療法開始 7 日目（入院 40 日目）には 34% に達し、MM の白血病化による二次性形質細胞白血病と診断された。加えて、全身状態も悪化したため、PE の継続は困難と判断し、計 2 回の施行で中止した。その後も BD 療法を継続したが骨盤内形質細胞腫の縮小はなく、末梢血中の形質細胞数もさらに増加した。化学療法や血液浄化療法の治療効果も乏しく、入院 57 日目に死亡退院となった。

考 察

MM では、6～20% の症例で診断時に髄外病変を伴うとされ、腹部や胸腔、中枢神経系等における髄外病変合併例が報告されている^{3) 4)}。中でも後腹膜に発生する髄外病変の頻度は少なく、全髄外病変の 6.9% であった⁵⁾。髄外病変を伴う MM は髄外病変を伴わないものと比較して、病勢の進行が早いことが知られている⁶⁾。今回経験した症例は巨大な骨盤内髄外病変を伴う MM であり、これまでの報告例と比較しても最大径であった^{3) 7)}。巨大な髄外病変を伴い、かつ病勢の進行が急速であった本症例は、骨盤内腫瘍の診断と肉眼的血尿の管理に難渋したことに加えて、腎臓造設後の腎機能低下の

原因究明が困難であり、治療にも難渋する結果となった。

骨盤内腫瘍の診断に苦慮し、形質細胞腫の確定診断に至ったのが入院 23 日目であり、BD 療法による化学療法が開始されたのが入院 33 日目であった。当初は骨盤内腫瘍の鑑別疾患として孤立性線維性腫瘍や消化管間質腫瘍、軟部肉腫といった間葉系腫瘍を疑っており、EMP や MM は鑑別診断としては想定外であった。入院時に有意な尿蛋白を伴う腎機能低下と低アルブミン血症があり、さらに腎臓造設により腎後性因子が解除された後も蛋白尿強陽性が持続していたことを考えると、蛋白尿を呈する腎疾患の可能性を考慮して精査を行う必要があった。しかし、腎臓造設により腎機能が正常化したため、腎性因子の精査が遅れてしまった。何らかの腎疾患の合併も考慮し速やかに精査を開始していれば、入院早期に EMP あるいは MM の診断に至り、治療介入の時期が早くなった可能性があった。

また、本症例では MM の髄外病変が膀胱に浸潤したため肉眼的血尿が持続し、凝血塊による尿道カテーテル閉塞を繰り返した。Bigé ら⁸⁾ は 9×5 cm の骨盤内 EMP の膀胱浸潤例を報告しており、その画像所見は本症例と酷似するものであった。岡本ら⁷⁾ は骨盤内髄外病変を伴う骨髄腫 6 症例について検討しており、水腎症を呈した 3 症例では腫瘍の膀胱浸潤の程度が強く、周囲組織や周囲臓器への浸潤を認めるものもあったと報告している。本症例は両側水腎症を呈しており、強い浸潤傾向を持つ骨盤内髄外病変であったと推察される。画像検査でも膀胱内腔に突出する EMP を認めており、腫瘍からの出血に起因する肉眼的血尿と考えられた。

さらに、本症例では腎臓造設で腎機能は一時的に改善するものの、術後 11 日目（入院 16 日目）から再度腎機能低下が出現し急速に進行した。腎臓造設後の画像検査で水腎症は消失しており、腎後性腎不全は否定的であった。また、輸液療法で腎機能が改善しなかったことから腎性因子の関与をより強く考慮すべきであった。MM は造影剤腎症の危険因子であるため⁹⁾、MM の患者に対する造影剤の使用は原則禁忌とされる。しかし、鑑別疾患として EMP や MM を想定していなかった本症例では、腎臓造設で腎機能が改善した直後に骨盤内腫瘍の精査目的で腹部造影 CT を撮影した。その後から急速な腎機能低下が認められたため、造影剤腎症が AKI の一因となった可能性が高かった。加えて、MM では近位尿管で再吸収できなかった免疫グロブリン FLC が、Tamm-Horsfall 蛋白と結合することで円柱を形成し、この円柱が遠位尿管閉塞や局所炎症を引き起こすことにより light chain cast nephropathy (LCCN) を発症

する^{10) 11)}。LCCNはMMによるAKIの原因の中で最も頻度の高いものであり¹²⁾、プロテアソーム阻害薬とPEによるFLC除去が治療の主体となる¹³⁾。PEにより50～60%の血中FLCが除去可能であることが報告されており、中にはHDを離脱できた症例も確認された¹⁴⁾。一方、LCCNの患者の予後は治療介入時のeGFRおよびMMに対する化学療法の反応性と相関し、特に化学療法の治療効果がpartial response未満であった場合の予後は極めて悪い¹⁵⁾。本症例は、全身状態が不良であったため腎生検を施行できなかったが、LCCNを呈していたと推察される。計2回のPEを施行したが、腎機能の改善はなくHDを離脱することはできなかった。治療介入時のeGFRも低くBD療法による治療効果も乏しかったこと、さらには二次性形質細胞白血病を合併したことも重なり、治療開始後短期間で死亡に至った。

結 語

本症例は画像所見のみでEMPを鑑別することは困難であり、蛋白尿や低アルブミン血症の存在が本疾患の臨床診断に至る根拠の1つであった。蛋白尿の持続や低アルブミン血症を伴う腎後性腎不全の場合、腎性因子がオーバーラップしている可能性を考慮することが重要である。LCCNを伴うMMでは、PEにより血中FLCを除去することで腎機能が改善し、HDを離脱できる可能性がある。しかしながら、本症例のように巨大な髄外病変を伴い、化学療法開始時の腎機能も悪く、かつ化学療法抵抗性のMMの症例では、急激な転帰をたどることがあるため注意が必要と考えられた。

文 献

- 1) Greipp, P. R. et al.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* **23**: 3412-3420, 2005.
- 2) Palumbo, A. et al.: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* **33**: 2863-2869, 2015.
- 3) Touzeau, C. and Moreau, P.: How I treat extramedullary myeloma. *Blood.* **127**: 971-976, 2016.
- 4) Rosinol, L. et al.: Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica.* **89**: 832-836, 2004.
- 5) Tirumani, S. H. et al.: MRI features of extramedullary myeloma. *AJR.* **202**: 803-810, 2014.
- 6) Bergsagel, P. L. et al.: Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood.* **121**: 884-892, 2013.
- 7) 岡本光平・他: 膀胱内病変が原因で両側水腎症による急性腎障害をきたした多発性骨髄腫の1例. *透析会誌.* **51**: 517-523, 2018.
- 8) Bigé, N. et al.: Urinary tract obstruction due to extramedullary plasmacytoma: report of two cases. *NDT Plus.* **2**: 143-146, 2009.
- 9) 野島美久: 多発性骨髄腫の腎障害. *日内会誌.* **94**: 53-57, 2005.
- 10) Sanders, P. W. and Booker, B. B.: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest.* **89**: 630-639, 1992.
- 11) Basnayake, K. et al.: Immunoglobulin light chains activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol.* **21**: 1165-1173, 2010.
- 12) Rosner, M. H. and Perazella, M. A.: Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract.* **38**: 295-308, 2019.
- 13) 川邊万佑子・他: Myeloma cast nephropathy に対する最適な治療戦略. *透析会誌.* **50**: 76-78, 2017.
- 14) Ueda, H. et al.: Plasma exchange combined with bortezomib-based chemotherapy is effective for early renal recovery in a patient with IgD- λ type multiple myeloma. *CEN Case Reports.* **9**: 165-172, 2020.
- 15) Royal, V. et al.: Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: A multicenter retrospective study. *Blood.* **135**: 1833-1846, 2020.

RAPID PROGRESSION OF MULTIPLE MYELOMA WITH HUGE EXTRAMEDULLARY
PLASMACYTOMA : A CASE REPORT

JUNKI HARADA

Department of Urology and Renal Transplantation, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

YASUSHI MOCHIZUKI

Division of Blood Purification, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

KOSUKE TAKEHARA AND JUNICHI WATANABE

Department of Urology, Nagasaki Harbor Medical Center, Nagasaki, Japan

Abstract:

A 47-year-old male was admitted to our hospital as an emergency case with the complaints of lower abdominal pain and difficulty in urination. Blood analysis showed renal dysfunction in that serum creatinine was 2.69 mg/dL and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 21.8 mL/min/1.73 m². Abdominal computed tomography (CT) indicated a 12×11 cm mass lesion occupying the pelvis and this was the cause of renal dysfunction with bilateral hydronephrosis. Therefore, bilateral percutaneous nephrostomy (PNS) and transrectal pelvic mass needle biopsy were performed. The huge pelvic mass was diagnosed as a plasmacytoma by pathological examination, and the clinical diagnosis was multiple myeloma (MM) based on the results of bone marrow examination and immunoelectrophoresis analysis. Kidney function worsened despite the therapy of bilateral PNS. The combination of various treatment options consisting of plasma exchange (PE), hemodialysis (HD), and continuous hemodiafiltration (CHDF) was performed with a temporary catheter placement in the right femoral vein of the patient. At the same time, drug therapy comprising bortezomib plus dexamethasone was used for the multiple myeloma which had formed a huge mass. Despite intensive treatment including blood purification therapy, the disease condition got out of control, and the patient died of the disease 57 days after hospitalization. (Nishinoh J. Urol. **82**: 544–549, 2020)

key words: multiple myeloma, extramedullary plasmacytoma, plasma exchange, acute kidney injury, postrenal failure
