

1
2
3
4
5 症例報告
6
7
8
9

10 クリオグロブリン血症に対してレナリドミド・デキサ
11
12 メサゾン併用療法が有効であった多発性骨髄腫
13
14

15
16
17 谷口 広明、今泉 芳孝、牧山 純也、安東 恒史、
18
19 澤山 靖、今西 大介、田口 潤、対馬 秀樹、波多
20
21 智子、宮崎 泰司
22
23

24
25
26 長崎大学原爆後障害医療研究所
27

28
29 原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野
30

31 (原研内科)
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 Successful treatment with a combination therapy of
6
7
8 lenalidomide and dexamethasone for multiple
9
10 myeloma with cryoglobulinemia.
11
12
13

14 Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka Imaizumi, Junya
15
16 Makiyama, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Daisuke
17
18 Imanishi, Jun Taguchi, Hideki Tsushima, Tomoko
19
20 Hata, Yasushi Miyazaki
21
22
23
24
25

26
27 Department of Hematology, Atomic Bomb Disease
28
29 and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease
30
31 Institute, Nagasaki University
32
33
34
35
36
37

38
39 Corresponding author : 今泉 芳孝

40
41 住所 : 〒 852-8523 長崎県長崎市坂本 1 丁目 12 番 4 号
42
43 長崎大学原爆後障害医療研究所 原爆・ヒバクシャ医
44
45 療部門 血液内科学研究分野(原研内科)

46
47
48 TEL/FAX: 095-819-7111/7113
49

50
51 E-mail: y-imaizm@nagasaki-u.ac.jp
52

1
2
3
4
5 **和文抄録**
6

7 クリオグロブリン血症 (Cg) を合併した多発性骨髄腫
8 (MM) に対する標準治療は確立していない。今回レナリ
9 ドミドとデキサメサゾンの併用療法 (Ld 療法) が有効
10 であった症例を経験した。症例は 76 歳、女性。主訴
11 は右踵部の皮膚潰瘍、四肢の疼痛としびれであった。
12
13 20 年前に Cg 併発 MM と診断された。以降 MM に対し
14
15 ては従来 of 抗癌剤治療、そして Cg 関連症状に対して
16
17 は血漿交換療法など行われていたが、Cg 関連症状の
18
19 コントロールが困難となり治療目的で入院となった。
20
21 入院後、血漿交換療法を施行し血清クリオグロブリン
22
23 値は減少したが、皮膚症状の改善は認めなかった。Ld
24
25 療法を開始後、血清 M 蛋白とクリオグロブリン値の減
26
27 少とともに皮膚潰瘍、しびれ、そして疼痛も軽快した。
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 **緒言**
42

43 クリオグロブリン血症 (Cg) はクリオグロブリン
44 (CG) により血管炎や過粘稠症候群を起こす病態であ
45
46 る¹⁾。I 型クリオグロブリン血症は全クリオグロブリ
47
48 ン血症の 10-15% を占め、その原疾患として多発性骨
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 髓腫 (MM)や原発性マクログロブリン血症が知られて
6
7 いる^{2,3)}。IgG型MMの約10%にCGが検出され、一
8
9 方でそのうちCg関連症状を呈するのはごく少数であ
10
11 ったことが報告されている⁴⁾。また、新規発症MM症
12
13 例のうち2%でクリオグロブリンが検出されたとする
14
15 報告もある⁵⁾。Cgを合併したMMに対してはCgに対
16
17 する血漿交換療法やMMの治療に準じた化学療法が施
18
19 行されるが、標準治療は確立していない。今回、Cg
20
21 を合併したMMに対して、レナリドミド併用化学療法
22
23 が有効であった症例を経験した。
24
25
26
27
28
29
30

31 症例

32
33
34 患者：76歳、女性。

35
36 主訴：右踵部の皮膚潰瘍、四肢の疼痛としびれ

37
38 現病歴：1992年の冬季に左第一趾に網状皮斑、チア
39
40 ノーゼ、しびれが出現した。1993年に左下腿の皮膚
41
42 潰瘍が出現した。1994年3月に血清CGの増加、そし
43
44 てIgG-κ型のM蛋白血症と骨髄中形質細胞の増加
45
46 (8.4%)を認め、臨床的にCgを併発したMMと診断さ
47
48 れた。染色体異常は認めなかった。

49 MMの病期はInternational Staging System(ISS)1、
50
51 Durie&Salmon(D&S)IAと低リスクであった。MMに対
52
53

1
2
3
4
5 しては Prednisolone(PSL)5mg/day を開始された。Cg
6 関連症状に対しては冬季の増悪時のみ抗凝固療法で
7 加療されていた。2000年の夏季に皮膚症状が改善し
8 ないため同年11月に当科に初回入院した。同月に施
9 行された皮膚生検(右足外顆)の病理所見では、表皮に
10 過角化を認め、真皮乳頭層に出血、一部真皮上層に浮
11 腫、上層から下層にかけて血管周囲のリンパ球浸潤を
12 認めるが好中球や核塵は認めず、血管拡張や血管内や
13 その周囲に好酸性に染まる硝子様物質も認めなかつ
14 た。Cg 関連症状に対して血漿交換療法が施行され、
15 CGは1.0g/dLから0.3g/dLに減少し、皮膚症状は軽
16 快した。
17

18 MM に対しては Cyclophosphamide(CPA)50mg/day の
19 内服治療が追加された。2001年4月に皮膚症状が増
20 悪したため CPA を中止し、Melphalan(MEL)2mg/day
21 に変更された。しかし皮膚症状の改善が乏しかったた
22 め、血漿交換療法を行ったところ皮膚症状は軽快した。
23 その後 MEL による汎血球減少を認めたため同薬を中
24 止し、PSL5mg/日のみ継続した。2002年3月から2003
25 年7月まで Cg に対して Azathioprine(AZA)50mg/日の
26 内服治療を行ったが、冬季に皮膚症状の増悪を認め血
27 漿交換療法を適宜行っていた。MMの病勢は stable
28 disease (SD)であったが下肢の潰瘍病変の増悪を認め
29 たため、2009年11月より MP 療法(MEL6mg/body と
30 PSL60mg/body を1ヶ月毎に4日間内服)を開始した。
31 MP 療法で MM の病勢は SD を維持していたが、3コー
32 ス後より MEL の有害事象と考えられる体幹の疼痛
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 (MELの内服中に悪化し、内服後は徐々に軽快)が出現し
6 たため、同年5月の6コース目で中断した。その後は
7 PSL5mg/日の内服を行いながら、皮膚症状の再燃時には
8 血漿交換療法で対処されていたがその効果は一時的
9 なものであった(Fig.3)。2012年7月頃より血清M蛋
10 白の増加を伴い、右踵部の潰瘍、両踵部疼痛としびれの
11 増強を認めたため9月に当科入院となった。

12
13
14
15
16
17
18 入院時現症：Performance status 1、身長 153.4cm、
19 66.6kg。意識清明、体温 36.8℃、血圧 138/88mmHg、
20 脈拍 88/分(整)、酸素飽和度 99%(room air)。頭頸部：
21 眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。胸部：心
22 音、呼吸音ともに異常なし。腹部：肝脾は触知しない。
23 四肢：軽度の下肢浮腫あり。皮膚(Fig.1)：両下肢に網
24 状皮斑による色素沈着(○)あり、右踵部に多発潰瘍
25 (→)あり。

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37 入院時検査(Table.1):血算では好中球増加、正球性
38 貧血を認めた。また末梢血スメアで、クリオグロブリ
39 ンと考えられる無構造物を認めた(図示なし)。生化学
40 検査では総蛋白高値、アルブミン軽度低下、クリオグ
41 ロブリン高値を認めた。腎機能は正常であった。免疫
42 血清学的検査では、蛋白分画でγ-G分画高値、IgG高
43 値、β2MG高値を認めた。また鉄欠乏性貧血の所見を
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 認めたが、消化管出血は認めず原因不明であった。抗
6
7 HCV 抗体は陰性であった。血清処理後のクリオグロブ
8
9 リンの免疫電気泳動検査所見は IgG-κ 型 (Fig.2) であっ
10
11 た。尿中 M 蛋白は陰性であった。骨髄検査所見は有核
12
13 細胞数 267000/μL と正形成で、骨髄腫細胞を 29.4%
14
15 認めた (図示なし Fig-3)。骨髄の染色体は正常核型で
16
17 あった。FISH 法による検査は行わなかった。電気生
18
19 理学的検査では明らかな末梢神経障害を示唆する所
20
21 見は認めなかった。また MM の骨病変は認められな
22
23 かった。
24
25
26
27
28

29 入院後経過 (Fig.4) : Cg 関連皮膚症状の増悪に対し
30
31 て血漿交換療法を 3 回施行後、CG は 2.1g/dL から
32
33 1.1g/dL まで減少したが皮膚症状の改善は認めなかつ
34
35 た。再発難治性 MM に対する化学療法が必要と判断し、
36
37 2012 年 10 月よりレナリドミド (Len)25mg/日 (21 日間)
38
39 とデキサメサゾン (Dex)20mg (週 1 回) の併用療法 (Ld
40
41 療法) を開始した。Ld 療法 2 コース施行後には右踵部
42
43 潰瘍の改善傾向を認め、しびれや疼痛も軽快した。血
44
45 清 M 蛋白と CG も減少を認めた。感染症のため Ld 療
46
47 法 5 コース目の開始を延期した際に下肢疼痛の再燃を
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5 認めたが、治療開始後には消失した。MMは6コース
6
7 後には部分寛解となった。末梢神経障害の増悪は認め
8
9 ず、血液毒性も軽度であった。インスリン治療を要す
10
11 る高血糖を認めたためDexを適宜減量した。化学療法
12
13 前より内服していたPSLは0.5mg/日まで漸減した。
14
15 2013年12月の時点でLd療法を14コース施行し、冬
16
17 季にも皮膚症状の増悪はなく、Cg併発MMの再燃を
18
19 認めていない。
20
21
22
23
24
25

26 考察

27
28
29 Cg併発MMは少数の報告例を認めるのみで、その
30
31 至適治療法は確立していない。本症例ではCg関連症
32
33 状であるしびれを認めていたため、末梢神経障害の発
34
35 現率がサリドマイド(Thal)やボルテゾミブ(Bor)より
36
37 低いLenを救援治療として選択した⁶⁾。Borは皮下注
38
39 射で末梢神経障害のリスクが静注と比較して軽減で
40
41 きるものの、やはりThalやLenと比較するとその頻
42
43 度は高いため、Cg関連症状としてしびれや疼痛など
44
45 がある症例ではLenが使用しやすい可能性がある⁷⁾。
46
47
48
49

50 Payetらは7例のI型Cg併発MMを報告している。
51
52

1
2
3
4
5 7 例中 6 例が IgG 型、ISS 1 で、5 例が D&S I と低リ
6
7
8 スクの MM であった。そしてその 5 例の低リスク MM
9
10 の主な治療理由は皮膚症状、関節症状、腎障害そして
11
12 神経症状といった Cg 関連症状の増悪であった⁸⁾。本
13
14 症例も MM は低リスクであったが、Cg による皮膚症
15
16 状や関節症状を認め ADL が低下していたこと、対症療
17
18 法や血漿交換では症状のコントロールが困難であっ
19
20 たことから、MM に対する治療が必要と判断した。
21
22

23
24 Cg 併発 MM の治療戦略に関して、Cg 関連症状が急
25
26 速な進行や重症化を認めた場合は、CG の減少と症状
27
28 を緩和させる目的で血漿交換療法を施行することが
29
30 推奨される^{9, 10)}。Payet らは、重篤な Cg 関連症状に
31
32 対して血漿交換療法を施行し CG をある程度減少させ
33
34 た後に化学療法を行ったことがその有効性を高めた
35
36 要因として報告していた。本症例でも化学療法前に血
37
38 漿交換療法を施行したことが Ld 療法の有効性を高め、
39
40 さらに末梢神経障害増悪のリスクを減少させるこ
41
42 とに寄与したことが示唆された。一方で血漿交換療法
43
44 の効果は一時的であるため、Cg 関連症状の再燃を防
45
46 ぐためには MM の病勢を抑えることが重要である。Cg
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 関連症状に対して **PSL**、**CPA** そして **AZA** による免疫
6
7 抑制療法が行われることもあるが、確立された治療法
8
9 ではない¹¹⁾。本症例では免疫抑制療法は無効であつ
10
11 た。**MP** 療法は本症例の **MM** に対しては一定の効果を
12
13 認めたが、**Cg** 関連症状の再燃は予防できなかつた。
14
15 **Cg** 併発 **MM** に対して、**MP** 療法は新規治療薬と比較し
16
17 て有効性は乏しいと考えられる¹²⁻¹⁴⁾。

22 **Cg** 併発 **MM** に対して、**Bor** が有効であった症例の報
23
24 告は散見される^{12, 15)}。一方、**Len** が有効であった症
25
26 例は **Payet** らが報告した 7 例のうちの 2 例のみであつ
27
28 た。そのうち 1 例は **Len** 単剤治療後に自家末梢血幹細
29
30 胞移植を施行し良好な経過となった若年症例であつ
31
32 た。一方、残りの 1 例は **Bor**、**Len** そして **Dex** の 3 剤
33
34 併用療法が無効であった後、**Len** と **Dex** にドキソルビ
35
36 シン (**DXR**) を併用した治療で良好な反応が得られてい
37
38 た。今回我々は、移植非適応症例の **Cg** 併発 **MM** に対
39
40 して **Len** と **Dex** の併用療法が有効であった症例を初め
41
42 て報告した。**Cg** 併発 **MM** は稀な病態であり、さらな
43
44 る症例の集積による至適治療法の検討が必要である。
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5 **結 語**
6

7
8 I 型 Cg を併発した MM に対して、Len と Dex の併用
9
10 療 法 が 有 効 で あ っ た 症 例 を 経 験 し た 。 従 来 の 化 学 療 法
11
12 で Cg の コ ン ト ロ ー ル が 困 難 で あ っ た 場 合 、 Len 併 用
13
14 化 学 療 法 が 治 療 法 の 選 択 肢 の 一 つ と な る こ と が 示 唆
15
16
17 さ れ た 。
18
19
20
21

22 **文 献**
23

24 1) Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid,
25
26 Xavier Bosch. The cryoglobulinaemias.
27

28
29 Lancet. 2013; 379: 348-60.
30
31

32
33
34 2) Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E.
35

36 Cryoglobulinemia. Blood Rev. 2007; 21: 183-200.
37
38
39

40
41 3) Rieu V, Cohen P, André MH, et al.
42

43 Characteristics and outcome of 49 patients with
44
45 symptomatic cryoglobulinaemia.
46
47

48 Rheumatology. 2002; 41: 290-300.
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 4) Dispenzieri A. Symptomatic cryoglobulinemia.
6

7
8 Curr Treat Options Oncol. 2000; 1: 105-18.
9

10
11
12 5) Robert A. Review of 1027 Patients With Newly
13 Diagnosed Multiple Myeloma.
14

15
16 Mayo Clin Proc. 2003; 78: 21-33.
17

18
19
20
21
22 6) Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, et al.
23

24 Treatment-related peripheral neuropathy in multiple
25 myeloma: the challenge continues.
26

27
28 Lancet Oncol. 2010; 11: 1086-1095.
29

30
31
32
33
34 7) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al.
35

36 Subcutaneous versus intravenous administration of
37 bortezomib in patients with relapsed multiple
38 myeloma: a randomized, phase 3, non-inferior study.
39
40
41
42

43
44
45 8) Payet J, Livartowski J, Kavian N, et al.
46

47 Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma, a rare
48 entity: analysis of clinical and biological
49
50
51
52

1
2
3
4
5 characteristics of seven cases and review of the
6 literature. Leuk Lymphoma. 2012; 524: 767-77.
7
8
9

10
11
12 9) Rockx MA and Clark WF. Plasma exchange for
13 treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis.
14 Transfus Apher Sci. 2010; 42: 247-251.
15
16
17
18
19
20
21

22 10) McGovern TW, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE.
23 Treatment of recalcitrant leg ulcers in
24 cryoglobulinemia types I and II with plasmapheresis.
25 Arch Dermatol. 1996; 132: 498-500.
26
27
28
29
30
31
32
33

34 11) Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E.
35 Cryoglobulinemia. Blood Rev. 2007; 21: 183-200.
36
37
38
39
40

41 12) Spizzo G, Mitterer M, Gunsilius E.
42 Bortezomib for the treatment of refractory Type-1
43 cryoglobulinaemia.
44 Br J Haematol. 2010; 150: 235-237.
45
46
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 13) Ninomiya S, Fukuno K, Kanemura N, et al.
6
7
8 IgG type multiple myeloma and concurrent IgA type
9
10 monoclonal gammopathy of undetermined
11
12 significance complicated by necrotizing skin ulcers
13
14 due to type I cryoglobulinemia.
15
16
17 J Clin Exp Hematop. 2010; 50: 71-74.
18
19
20
21

22 14) Chan AO, Lau JS, Chan CH, Shek CC, et al.
23
24 Cryoglobulinaemia: clinical and laboratory
25
26 perspectives. Hong Kong Med J. 2008; 14: 55-59.
27
28
29
30

31 15) Talamo G, Claxton D, Tricot G, Fink L, Zangari M.
32
33 Response to Bortezomib in refractory type I
34
35 cryoglobulinemia. Am J Hematol. 2008; 83: 883
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 Successful treatment with a combination therapy of
6
7
8 lenalidomide and dexamethasone for multiple
9
10 myeloma with cryoglobulinemia.
11
12
13

14
15 Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka Imaizumi, Junya
16
17 Makiyama, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Daisuke
18
19 Imanishi, Jun Taguchi, Hideki Tsushima, Tomoko
20
21
22 Hata, Yasushi Miyazaki
23
24
25

26
27 Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and
28
29 Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease
30
31 Institute, Nagasaki University
32
33
34
35

36 Cryoglobulinemia(Cg) in multiple myeloma(MM) is
37
38 rare and the standard treatment is yet to be
39
40 established. Here, we report a case of MM with Cg,
41
42 successfully treated with a combination therapy of
43
44 lenalidomide and dexamethasone. A 76-year-old
45
46 woman suffering from skin ulcerations, extremity
47
48 pain and peripheral neuropathy was diagnosed as
49
50
51
52
53

1
2
3
4
5 IgG-kappa MM with Cg in 1992. She intermittently
6
7 received treatments with conventional chemotherapy,
8
9 immunosuppressant and plasma exchange. Despite
10
11 these treatments, Cg-related symptoms eventually
12
13 became uncontrollable. She admitted to our hospital
14
15 in 2012 because of deteriorating skin symptoms in
16
17 both ankles. Plasmapheresis was proved ineffective.
18
19 Improvement of skin ulcerations and numbness was
20
21 achieved with administration of lenalidomide at 25
22
23 mg daily with weekly dexamethasone, which also
24
25 resulted in decreased level of cryoglobulin. This
26
27 suggest that lenalidomide plus dexamethasone is a
28
29 promising treatment for MM patients with Cg.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

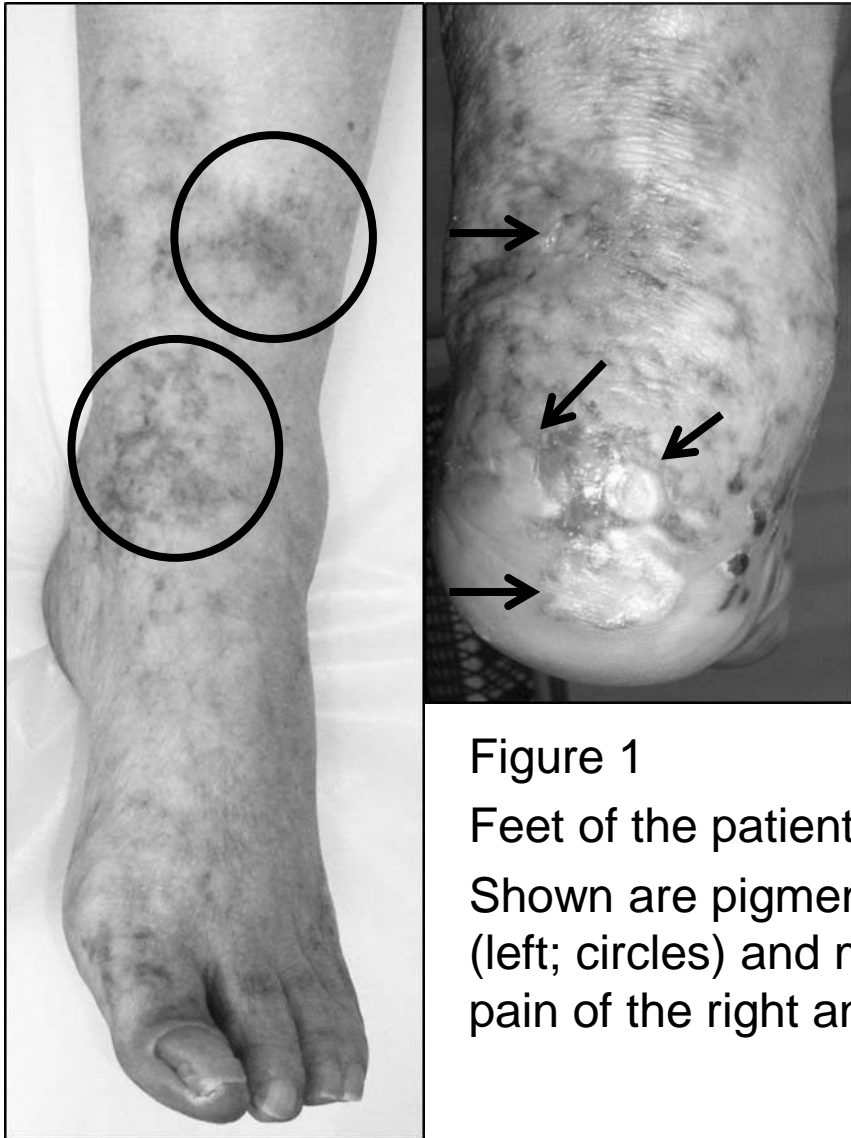


Figure 1

Feet of the patient.

Shown are pigmentation by livedo of the lower limb (left; circles) and multiple skin ulcerations with severe pain of the right ankle (right; arrows).

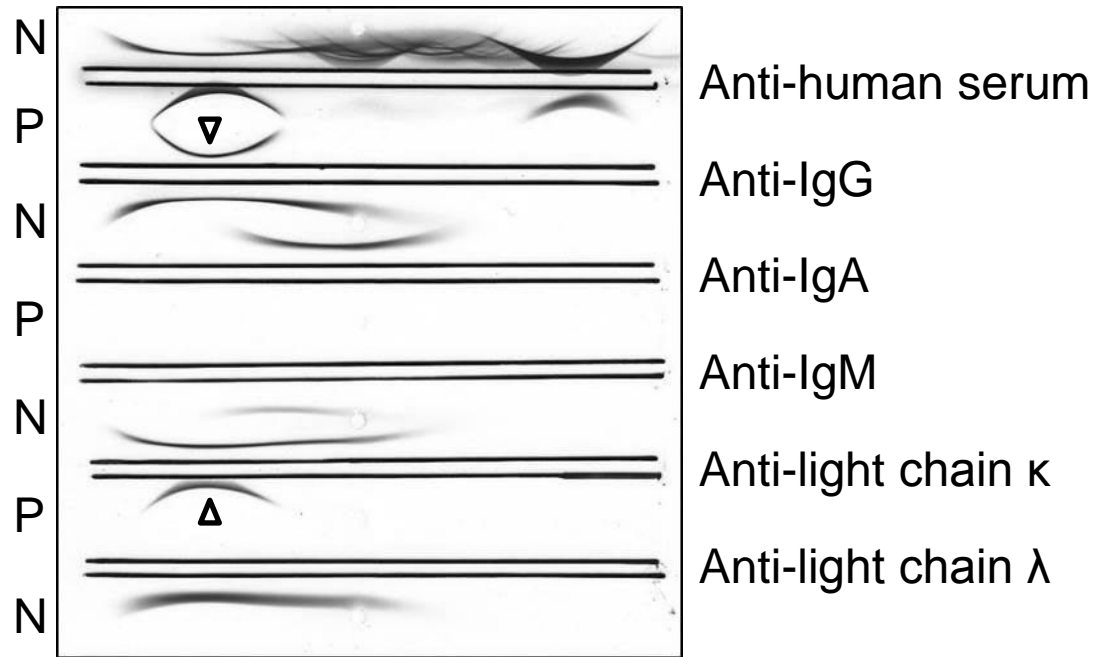


Figure 2

Immunoelectrophoresis of the isolated cryoglobulins.

On immunoelectrophoresis, cryoglobulins contained monoclonal IgG- κ proteins (Δ).

Figure 3
Clinical course of the patient before admission.

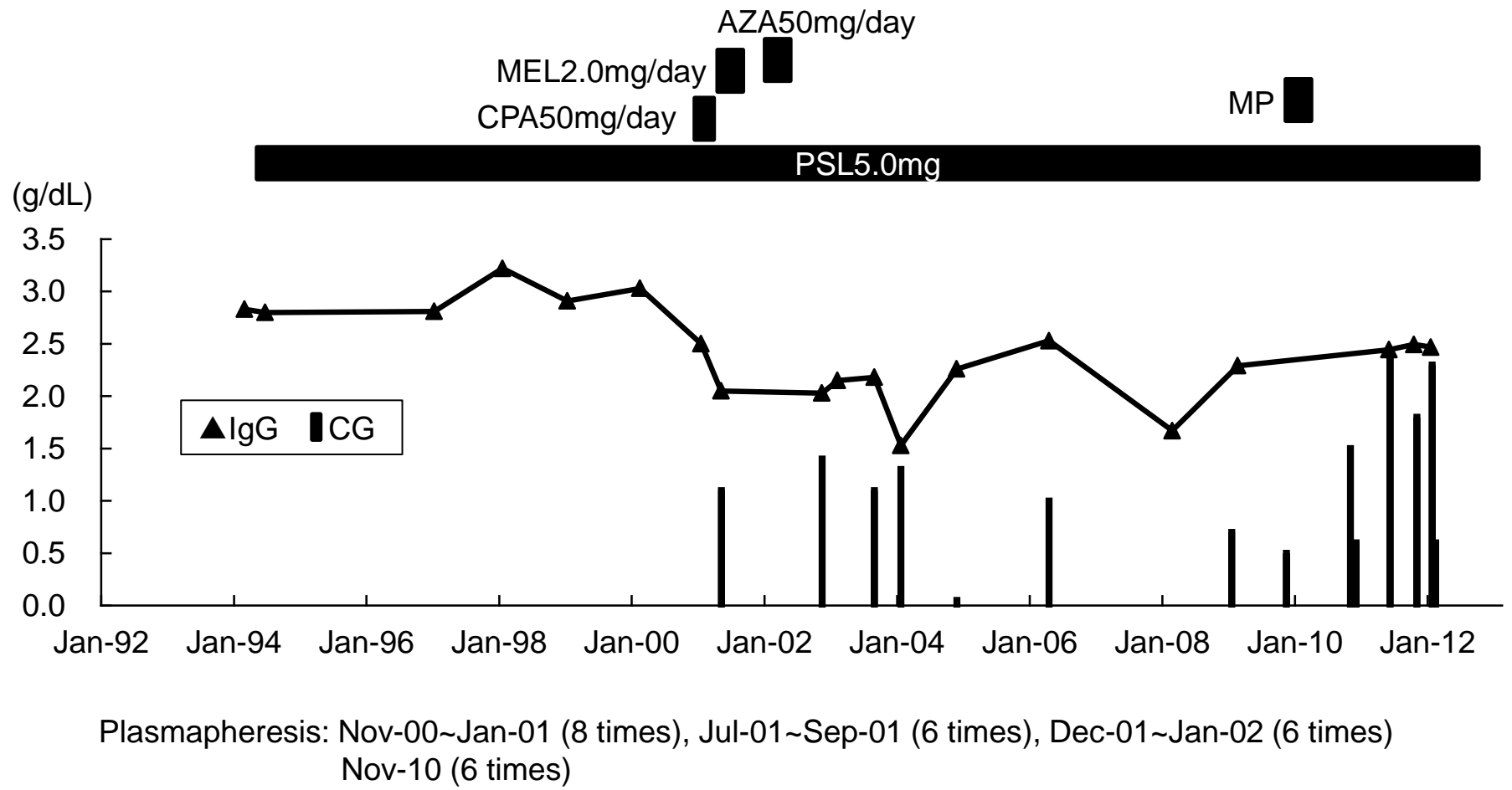
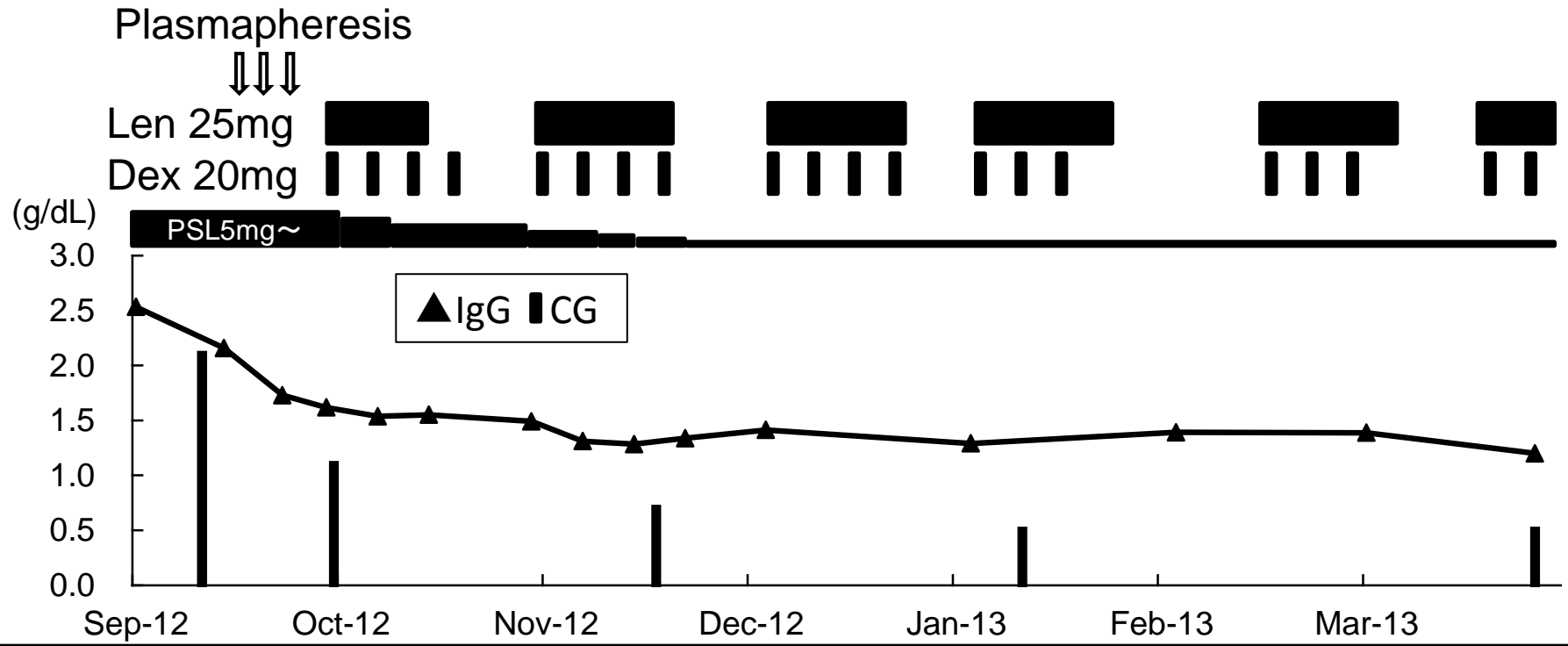
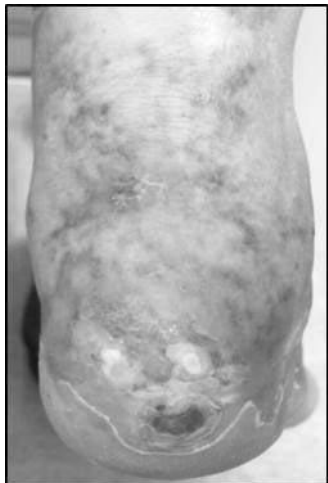


Figure 4 Clinical course of the patient after admission.



Right ankle's ulcerations

After 1C.



After 2C.



After 5C.



Skin ulcerations, pain and numbness was getting improved.
 After starting therapy, no recurrence of Cg. related skin symptoms in winter.

Table 1 The results of blood, urine and bone marrow examination on admission

<Complete blood count>		<Biochemistry>		<Serological>	
WBC	8800/ μ l	TP	8.5 g/dl	Alb fr.	51.7%
Neut	90.0%	Alb	3.8 g/dl	α 1-G fr.	2.6%
Lym	8.0%	T.bil	0.6 mg/dl	α 2-G fr.	8.5%
Mo	2.0%	AST	17 U/l	β -G fr.	7.4%
RBC	398 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	20 U/l	γ -G fr.	29.8%
Hb	10.0g/dl	ALP	190 U/l	IgG	2763mg/dl
Hct	33.5%	γ -GTP	21 U/l	IgA	24mg/dl
MCV	84.2fl	LDH	162 mg/dl	IgM	8.5mg/dl
Plt	30.8 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	19 mg/dl	β 2-MG	1.94mg/dl
Ret	1.67%	Cr	0.71 mg/dl	Fe	33 μ g/dl
<Coagulation>		Na	138 mEq/l	Ferritin	14ng/ml
PT	92%	K	3.7 mEq/l	UIBC	360 μ g/dl
APTT	24.4 sec	Cl	107 mEq/l	HCV-Ab	nega.C.O.I
Fib	336 mg/dl	Ca	8.7 mg/dl		
FDP	1.5 μ g/ml	CRP	0.43 mg/dl		
<Urine>		UA	4.1 mg/dl	<Bone marrow>	
Protein	nega.	Glu	124 mg/dl	NCC	267000/ μ L
M-protein	nega.	CG	2.1 g/dl	M/E	1.59
				Plasma cell	29.4%