

Zoledronic acid (ゾメタ[®]) 投与を契機に急性腎不全を 発症し維持透析導入を要した多発性骨髄腫患者の 1 例

小池清美*¹ 深水圭*¹ 森重聡*² 玻座真琢磨*¹
田口顕正*¹ 安藤亮太郎*¹ 永野真喜雄*¹ 吉村潤子*¹
上田誠二*¹ 橋口道俊*² 玉置清志*³ 西田秀美*¹
奥田誠也*¹

A case of acute kidney injury related to intravenous zoledronic acid in a patient with multiple myeloma

Kiyomi KOIKE*¹, Kei FUKAMI*¹, Satoshi MORISHIGE*², Takuma HAZAMA*¹, Kensei TAGUCHI*¹,
Ryotaro ANDO*¹, Makio NAGANO*¹, Junko YOSHIMURA*¹, Seiji UEDA*¹, Michitoshi HASHIGUCHI*²,
Kiyoshi TAMAKI*³, Hidemi NISHIDA*¹, and Seiya OKUDA*¹

*¹Division of Nephrology, *²Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kurume University
School of Medicine, *³Tamaki Kidney Clinic, Fukuoka Japan

要 旨

症例は 37 歳、男性。多発性骨髄腫(multiple myeloma : MM), Bence Jones (BJ) λ 型, Durie and Salmon (D & S) 分類 IIIA, International staging system for multiple myeloma (ISS) 分類 stage II と診断, VAD 療法を 2 コース施行後, 形質細胞と尿蛋白の減少を認めた。その後, 骨病変に対しビスホスホネート製剤 (BP 剤) である zoledronic acid (ZA, ゾメタ[®], ノバルティスファーマ社) を経静脈投与した。BP 剤使用は初回のみであった。投与後, 発熱に対し非ステロイド性鎮痛薬 (NSAIDs) と cefepime (CFPM) を使用。翌日より尿量が急速に低下。4 日後, BUN 39.9 mg/dL, Cr 7.3 mg/dL と重篤な急性腎不全を発症し血液透析を必要とした。4 週間後に腎生検を施行し, cast nephropathy (CN) および急性尿細管壊死と診断した。腎機能回復の見込みは乏しいと判断し維持透析導入とした。急性腎不全発症 7 カ月後, 腎機能回復傾向を認めた。

MM 患者の ZA 初回投与を契機とした急性腎不全は報告が少なく, 本邦では本例が第 1 例目の報告である。米
国臨床腫瘍学会は骨病変のある MM に対し BP 剤の経静脈投与を推奨しており, 今後, 同剤の使用頻度増加に伴
い腎不全の発生増加が予測され, 文献的考察を加え報告する。

We report the first case of acute kidney injury related to intravenous zoledronic acid (ZA) in a patient with
multiple myeloma in Japan.

A 37-year-old male was diagnosed as having multiple myeloma (MM) of the Bence Jones lambda type. He
showed a good response to two courses of vincristine, adriamycin and dexamethasone (VAD) therapy, and
remarkable reduction was seen in plasma cells in bone marrow from 38.4 % to 6.8 % and 24-hour urine protein
from 18.5 g/dL to 2.8 g/dL. At that time, serum Cr (s-Cr) of 0.7 mg/dL and calcium of 9.3 mg/dL were in the
normal range. ZA was administered intravenously at the dose of 4 mg for the first time. Subsequently, he
developed a fever of up to 39.4°C and used NSAIDs and cefepime. Four days later, s-Cr increased rapidly to 7.3 mg/
dL and he received hemodialysis (HD) therapy. Four weeks later, renal biopsy was performed and demonstrated
cast nephropathy (CN) and acute tubular necrosis. Seven months later, renal function had improved. ZA may be

an identifiable precipitating factor of CN. We recommend that ZA should be used with caution, especially hypovolemia and NSAIDs, in patients with MM and renal insufficiency.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 557-562.

Key words : zoledronic acid, bisphosphonate, acute kidney injury, hemodialysis, multiple myeloma

緒 言

多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) は単クローン性の免疫グロブリンもしくはその断片である M 蛋白を合成する形質細胞腫瘍である。正常形質細胞による多クローン性免疫グロブリン分泌の減少, 造血障害, 腎障害, 溶解性骨病変, 高カルシウム血症などの多彩な臨床症状を示す。診断時にすでに 20 % 程度の急性あるいは慢性腎不全を合併するとされ¹⁾, その原因として, 高カルシウム血症, 高尿酸血症, 脱水症, 薬剤, 過粘稠症候群, クリオグロブリン血症, cast nephropathy (CN), light chain deposition disease, アミロイドーシス, 骨髄腫細胞の直接浸潤などがある。

従来, 悪性腫瘍による高カルシウム血症や固形癌骨転移による骨事象に pamidronate などのビスホスホネート製剤が使用されているが, 2006 年に MM の骨病変に対し, zole-

dronic acid (ZA, ゾメタ[®], ノバルティスファーマ社) が保険適用を得た。ZA は骨症状の緩和に加え, 骨吸収マーカー低下効果が報告されている²⁾。さらに月 1 回の外来投与で効果があり, 投与時間が短く, 臨床的利便性を有する。しかし本剤は腎排泄性薬剤であり, 腎機能低下例には減量などの注意が必要である³⁾。

今回われわれは, ZA 初回投与を契機とし, 高度な急性腎不全に至り維持透析を導入した MM 患者を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 37 歳, 男性

主 訴 : 左後頭部腫瘍

家族歴・既往歴 : 特記事項なし

Table 1. Laboratory findings at admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
S. G.	1,021	AST	34 U/L	IgG	291 mg/dL
pH	7.0	ALT	51 U/L	IgA	11 mg/dL
Protein	(2+)	LDH	185 U/L	IgM	<5 mg/dL
Occult blood	(-)	ALP	169 U/L	Fe	103 μg/dL
Glucose	(-)	γ-GTP	29 U/L	UIBC	186 μg/dL
RBC	1~4/HPF	T-Bil	0.6 mg/dL	Ferritin	212 ng/mL
Glass casts	all/HPF	TP	6.3 g/dL	β ₂ MG	4,243 μg/mL [1,120~1,660]
		Alb	4.8 g/dL	IL2R	337 U/mL [200~530]
U-protein	18.3 g/day	BUN	12.2 mg/dL	Serum immunoelectrophoresis	
24hCcr	90.1 mL/min	Cr	0.7 mg/dL	Bence-Jones λ type	
		UA	8.5 mg/dL	Bone marrow aspiration	
Blood cell count		Na	143 mEq/L	Hypocellular BM	
WBC	3,800/μL	K	4.3 mEq/L	(peripheral blood contamination)	
RBC	343 × 10 ⁴ /μL	Cl	105 mEq/L	NCC 1.69 × 10 ⁴ /μL M/E ≅ 1.31	
Hb	10.6 g/dL	Ca	9.3 mg/dL	Plasma cell 38.4 % (mature type)	
Ht	32.0 %	CK	311 U/L	Meg 30/μL	
Plt	12.0 × 10 ⁴ /μL	CRP	<0.04 mg/dL		
Coagulation time		Serum protein electrophoresis			
PT	12.9 sec	Alb	71.4 %		
APTT	23.6 sec	α1-gI	3.3 %		
		α2-gI	7.7 %		
		β-gI	11.2 %		
		γ-gI	6.4 %		

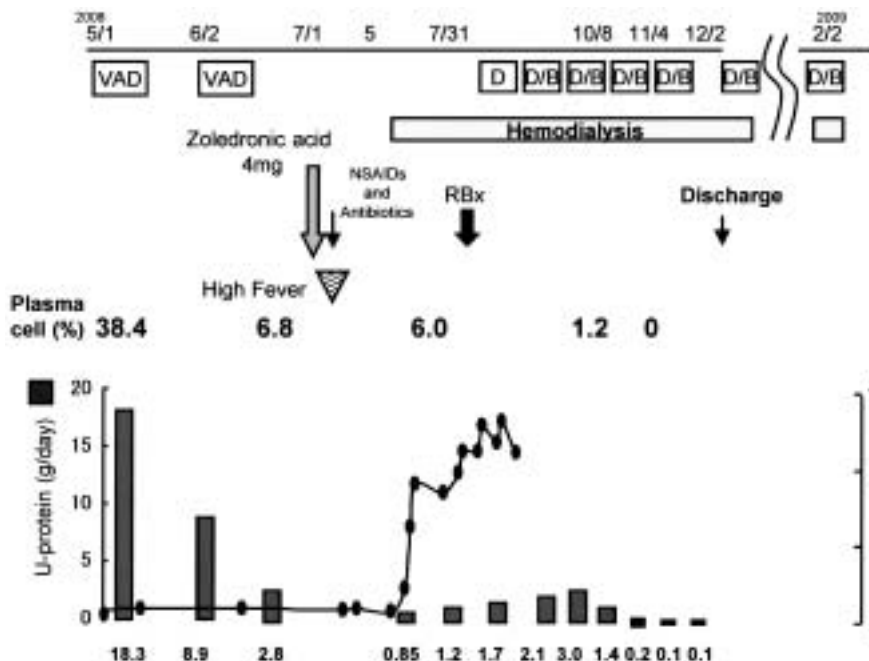


Fig. 1. Clinical course of the patient

VAD : vincristine 0.4 mg/day for 4 days, adriamycin 10 mg/m²/day for 4 days and dexamethasone 40 mg/day for 4 days, serum Cr : serum creatinine, U-protein : urinary protein, NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs, RBx : renal biopsy, D : dexamethasone 40 mg/day for 4 days, D/B : dexamethasone 40 mg/day for 4 days and bortezomib 1.0~1.3 mg/m²/day for 4 days

現病歴：2008 年 4 月左後頭部腫瘍を自覚し，近医受診後，多発性骨髄腫(multiple myeloma : MM)の精査加療目的で 5 月 1 日当院血液内科入院(検査所見 : Table 1)。頭蓋骨の多発性溶骨性変化，骨髓穿刺で形質細胞増加(38%)，血中・尿中免疫電気泳動で Bence Jones (BJ) 蛋白陽性，貧血(Hb 10.6 g/dL)， γ グロブリン低下(IgG 291 mg/dL, IgA 11 mg/dL, IgM < 5 mg/dL)，血清 Alb 4.8 g/dL， β_2 MG 上昇(血中 4,243 μ g/mL，尿中 17,754 μ g/mL)，尿蛋白 18.3 g/日を認めた。血清 Ca 9.3 mg/dL，血清 Cr 0.7 mg/dL であった。MM, BJ λ 型，Durie and Salmon (D & S) 分類 IIIA, International staging system for multiple myeloma (ISS) 分類 stage II と診断，VAD (vincristine 0.4 mg/日 4 日間，adriamycin 10 mg/m²/日 4 日間，dexamethasone 40 mg/日 4 日間) 療法を 2 コース施行した。形質細胞数は 38.4% から 6.8% へ，尿蛋白は 18.2 g/日から 2.8 g/日へと 85% 減少し，MRI で左後頭部腫瘍の著明な縮小を認め，International Myeloma Working Group の criteria で Stable disease (SD) と病勢のコントロールがつつつつあった。上記治療経過中，腎障害出現はなかった。骨病変に対し 7 月 1 日 ZA 4 mg を生理食塩水 100 mL に溶解し 1 時間かけ経静脈投与した。その後，39.4°C の発熱があり，loxoprofen 60 mg を 1 日 1 回，2 日間，cefepime (CFPM) 1 g を 1 日 2 回，2 日間投与した。3 日後に自然解熱した。ZA 投与翌日より尿量低下が出現，2 日後 BUN 16.9 mg/dL，Cr 1.9 mg/dL，3 日後 BUN 33.6 mg/dL，Cr 5.1 mg/dL と，急性腎不全の進行と乏尿を認め当科紹介

Table 2. Laboratory findings at presentation

Blood cell count		Blood chemistry			
WBC	4,000/ μ L	AST	21 U/L	BUN	33.6 mg/dL
RBC	328 $\times 10^4$ / μ L	ALT	20 U/L	Cr	5.1 mg/dL
Hb	9.9 g/dL	LDH	241 U/L	UA	9.6 mg/dL
Ht	30.3 %	ALP	162 U/L	Na	134 mEq/L
Plt	14.4 $\times 10^4$ / μ L	γ -GTP	25 U/L	K	4.8 mEq/L
		T-Bil	0.7 mg/dL	Cl	100 mEq/L
24hCcr	2.0 mL/min	CRP	2.0 mg/dL	Ca	6.9 mg/dL
FENa	1.7 %			IP	3.3 mg/dL

となった(経過 : Fig. 1)。

現 症：身長 165 cm，体重 52 kg，血圧 106/62 mmHg，脈拍 86/min(整)，体温 36.8°C，意識清明，脱毛あり，左後頭部腫瘍軽度触知，浮腫なし。しびれやテタニーなし。口渇感軽度，全身倦怠感，食欲低下あり。

その他，検査所見(Table 2) : CTR 46%，エコーで両腎腫大と下大静脈径，呼気時 11 mm，吸気時 8 mm を認めた。FENa は 1.7% であった。Ca 6.9 mg/dL と低カルシウム血症を認めたが心電図異常はなかった。翌朝まで生理食塩水 2,000 mL 負荷し 500 mL の排尿を得たが，4 日後 BUN 39.6 mg/dL，Cr 7.3 mg/dL と上昇しており，血液透析を開始した。ZA による低カルシウム血症は心電図異常や症状出現なく，10 日後を最下値(Ca 5.1 mg/dL) に約 2 週間 で正常化した。急性腎不全発症後尿蛋白は最小 0.85 g/日まで減少，形質細胞は 6% であり，MM の治療効果を維持できていた

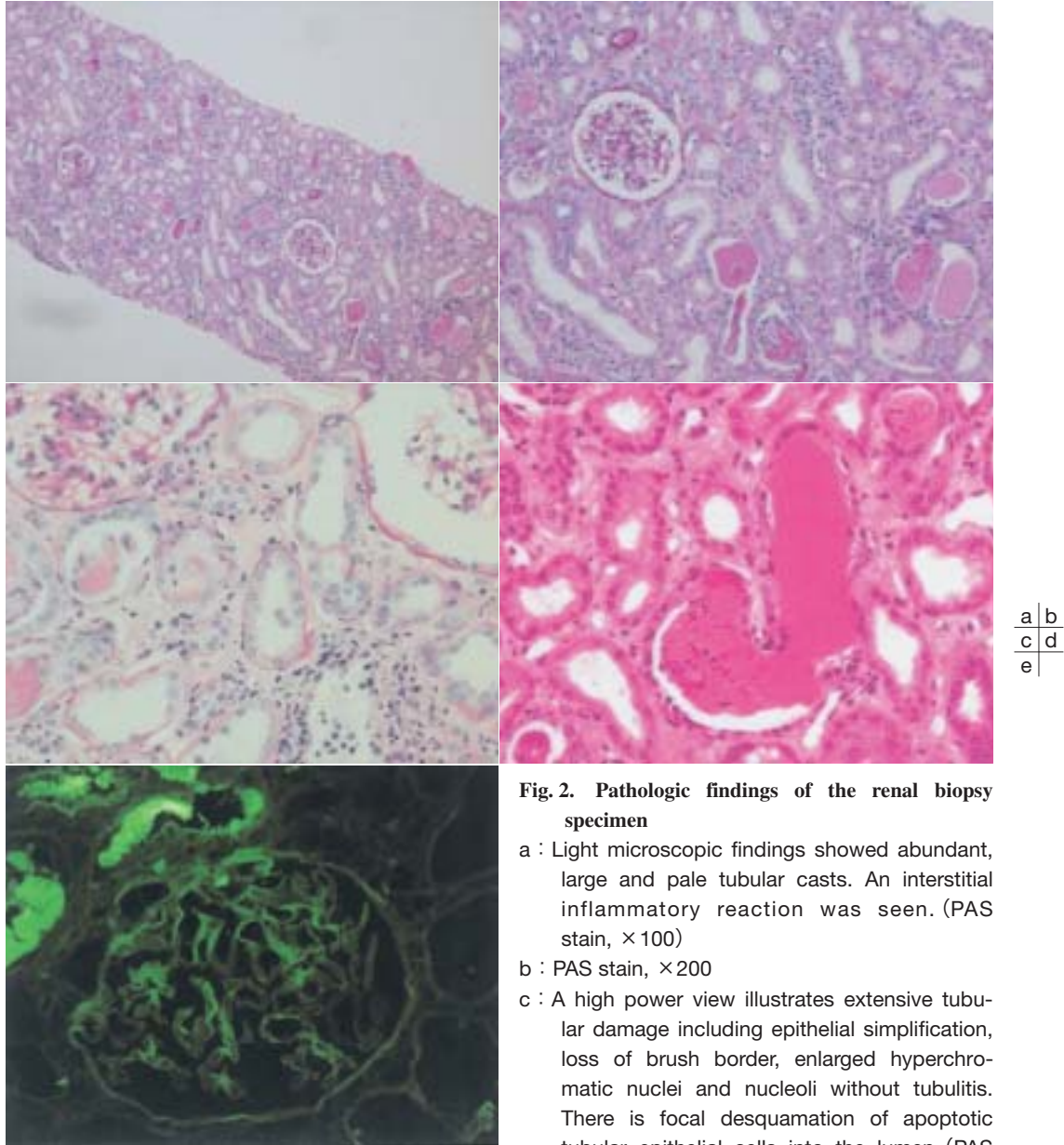


Fig. 2. Pathologic findings of the renal biopsy specimen

a : Light microscopic findings showed abundant, large and pale tubular casts. An interstitial inflammatory reaction was seen. (PAS stain, $\times 100$)

b : PAS stain, $\times 200$

c : A high power view illustrates extensive tubular damage including epithelial simplification, loss of brush border, enlarged hyperchromatic nuclei and nucleoli without tubulitis. There is focal desquamation of apoptotic tubular epithelial cells into the lumen. (PAS

stain, $\times 400$)

d : HE, $\times 400$

e : Immunofluorescence staining for lambda light chain was strongly positive in tubular casts and negative in the glomerulus. ($\times 400$)

可能性が示唆された。透析開始後尿量は 1,000~1,500 mL/日と回復したが、4 週後の 24 hCr は 2.2 mL/分/1.48 m²と低値であり、急性腎不全の原因精査のため経皮的腎生検を施行した。

腎生検所見 (Fig. 2) : 顕微鏡で遠位尿細管腔内に多数の円柱形成があり、その周囲に炎症細胞浸潤と間質浮腫を認めた。さらに、一部近位尿細管に刷子縁消失、上皮細胞脱落、アポトーシスといった急性尿細管壊死像が混在していた。

また糸球体はほぼ正常であった。蛍光抗体法では尿細管腔内に入鎖陽性の円柱を認めた。以上より、cast nephropathy (CN) および急性尿細管壊死 (ATN) と診断した。

臨床経過 : MM の病勢に関しては、形質細胞の増加はなかったが 4 週後頃より尿蛋白がわずかに増加傾向となり、原疾患の加療を再開した。残腎機能と組織所見から透析離脱は困難と判断し、また、原疾患の積極的加療を継続すべく維持血液透析へ移行した。その後、1 日尿量は 900~

Table 3. Renal failure in patients with multiple myeloma treated by zoledronic acid

	Number of patients	Onset of reaction	Serum creatinine (mg/dL)			Follow-up period
			baseline	maximum	recovery	
Chang, et al ⁶⁾	48	1~242 days (56)	0.6~5.2 (1.4)	2.0~14.0 (6.5)	1.1~2.5 (2.7)	1~51 months (20)
Markowitz, et al ⁹⁾	5	3~4 months (4.8)	1.0~1.9 (1.4)	2.0~5.5 (3.3)	1.6~3.0 (2.2)	1~4 months (3.4)
Munier, et al ¹⁵⁾	2	2 day 20 days	0.8 3.9	1.6 7.0	ND ND	2 days 20 months
Henley, et al ¹⁷⁾	1	5 months	0.7	4.3	1.9	2 weeks
Jones, et al ¹⁸⁾	1	2 months	1.5	4.3	2.3	3 months
This case	1	2 days	0.8	10.3	HD	7 months

(mean), HD : hemodialysis, ND : not described

1,500 mL, 24 hCcr は 3.3 mL/分/1.48 m²程度で推移した。MM 治療は dexamethasone を中心とした bortezomib⁴⁾併用療法を行い, 11 月中旬には, 形質細胞と血中 B-J 蛋白が消失し治療効果を得た。12 月上旬に退院, 外来通院治療へ移行した。急性腎不全発症 5 カ月後(退院前), Ccr 6.2 mL/分/1.48 m², 尿素クリアランス(Kru)7.5 mL/分, 7 カ月後現在 Ccr 10.0 mL/分/1.48 m², Kru 9.7 mL/分と腎機能回復傾向を認めた。現在, 透析離脱を検討中である。

考 察

本邦では ZA 初回使用を契機とした MM 患者の急性腎不全^{5~7)}の報告は本例が第 1 例目である。

ZA による腎障害は急速投与で誘発され²⁾, 75 %の症例で過去に他のビスホスホネート製剤(BP 剤)や ZA 反復使用歴を有する⁶⁾とされる。また, 高齢者, 女性, 腎不全患者の使用に際しては, 投与時間延長や減量などの注意が必要とされる^{3,7)}。本例のごとく, 投与時間が 1 時間と十分であったにもかかわらず, 若年男性で, 初回使用直後に急性腎不全をきたした例は稀である。

BP 剤による腎障害については, pamidronate では ATN のほか巣状糸球体硬化症(FGS), 間質性腎炎の腎組織所見報告が, そして, ネフローゼ症候群, Fanconi 症候群の臨床報告がある^{5,8)}。一方, ZA は尿細管細胞の Na⁺-K⁺-ATPase 障害, ATN が特徴的とされる⁹⁾。しかしながら本例は CN 所見が主体であった。MM で産生されたモノクローナル L 鎖は受容体を介して近位尿細管に取り込まれ処理されるが, 過剰産生されると遠位尿細管に流入して cast を形成¹⁰⁾し CN が発症する。本例では, ZA による近位尿細管細胞障害により, モノクローナル L 鎖が処理できず, 遠位尿細管へ

過剰流入した結果 CN の組織所見が主体になった可能性が推察された。CN は脱水, 感染, あるいは NSAIDs, 造影剤, 抗生物質, 利尿薬などの腎毒性薬剤が誘発因子となる¹⁰⁾, 基本的に可逆性であり, 原因除去後改善するとされている¹¹⁾。

ZA 使用患者の 20~55 %に 2~4 日で自然軽快する薬剤反応熱⁵⁾があり, 本例においても使用直後より発熱が出現し, これに対し NSAIDs と CFPM を使用した。急性腎不全の誘因として, NSAIDs, CFPM, 発熱後の脱水, ZA による腎毒性の可能性はある。しかし, 本例の場合は NSAIDs は直ちに中止, 発熱後の脱水は補液により速やかに改善している。また, 文献検索しえた限りでは CFPM による急性腎不全の報告はなく, ZA 以外のこれらの要因が数カ月にわたり腎機能が回復しえない原因である可能性は低いと思われた。

CN の cast 所見は遠位尿細管中心に観察されるが, 腎障害の程度は近位尿細管のダメージも大きく関与するとされる¹⁰⁾。本例は MM の病勢と相反して CN を発症し, 高度な腎不全に進展している。この原因として, 本例は ZA 使用直後より急性腎不全を発症していることから, ZA の腎毒性の可能性が考えられた。Pfisher ら¹²⁾はラットを用いた研究で, ZA 投与 1 日後に比較し 4 日後に近位尿細管(P1, P2 セグメント)障害が強く出現したと報告している。加えて, ZA と同類の腎排泄性, 窒素含有 BP 剤である arendronate (MM の骨病変に対しては未承認)では, 単回静脈投与後に骨と腎への薬剤集積残存が確認されており, Pfister¹³⁾は ZA の組織内半減期が 150~200 日であったとしている。

これらの報告と臨床経過より, 本例では, ZA による腎毒性に加え CN の重複が高度な腎障害持続の主要因と推測された。

臨床的な MM の腎予後については一般的に患者全体の透析導入率は 1~13% であるが、診断時 Cr \geq 2 mg/dL の腎障害を認める症例は 20~40%^{1,14,15)}、そのうち 3.5%¹⁴⁾~24%¹⁵⁾ は透析に移行したと報告されている。一方、Chang ら⁶⁾ は ZA 使用歴のある腎不全患者の透析導入率は 38% と報告しており、ZA 使用歴がない腎不全患者と比較し腎予後不良と言える。ZA による腎障害の発症時期については (Table 3)^{6,9,15,17,18)}、Chang ら⁶⁾ や Munier ら¹⁶⁾ は薬剤使用直後の発症を、Markowitz ら⁹⁾ は複数回使用後の緩徐発症例を報告している。また腎機能回復に関しては、薬剤中止後も数カ月を要している。本例は ZA 投与後より長期にわたり腎不全が持続し、発症 5 カ月後頃より緩徐に腎機能回復傾向を認め、これら報告と同様の経過を経ていると思われる。

MM ではさまざまな誘引で腎障害をきたしやすいことから、CN 誘発の可能性も含め、ZA が原因薬剤となりうる可能性がある。また、ZA の薬剤反応熱に対する NSAIDs 使用は MM で急性腎不全誘発の可能性があり注意が必要である。临床上は、ZA 投与回数にかかわらず急性および緩徐発症の腎障害出現や、慢性腎不全の急性増悪に留意する必要があると思われた。

結 語

MM 患者に ZA 初回投与を契機とし高度急性腎不全を発症、維持透析導入を要した症例を経験した。腎生検で CN および ATN と診断した。MM 患者に対する ZA 投与は腎予後に影響を及ぼす可能性があるため注意が必要である。

謝 辞

本症例報告にあたりご指導賜りました、当大血液内科部門教授、岡村孝先生に深謝致します。

文 献

- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008 ; 22 : 1485-1493.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlovski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2464-2472.
- Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P, Eriksen EF, Miller PD. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 641-648.
- Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, Munshi NC, Schlossman R, Tariman J, Singhal S. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure : a multicenter retrospective study. *Blood* 2007 ; 109 : 2604-2606.
- Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 897-907.
- Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1676-1679.
- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 135-193.
- 上田志朗. 薬剤惹起性ネフローゼ症候群. *腎と透析* 2008 ; 64 : 973-978.
- Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003 ; 64 : 281-289.
- Herrera GA, Picken MM. Renal involvement in plasma cell dyscrasias. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6th ed. Vol. II, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 860-863.
- Hartmut G, Heinrich L, Jurgen B, Anthony DH. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 301-304.
- Pfischer T, Atzpodien E, Bohnmann B, Bauss F. Acute renal effects of intravenous bisphosphonates in the rat. *Pharmacol Toxicol* 2005 ; 97 : 374-381.
- Pfister T. Comparative renal effects of two intravenously administered bisphosphonates. *Toxicology* 2004 ; 196 : 169-170.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hipple E for the Nordic Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma : reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 2000 ; 65 : 175-181.
- Efatathios K, Athanasios A, Maria R, Dimitra G, Charis M, Despina B, Irini G, Erasmia P, Aristotle B, Meletios AD. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007 ; 92 : 546-549.
- Munier A, Gras V, Andrejak M, Bernard N, Jean-Pastor MJ, Gautier S, Biour M, Massy Z. Zoledronic acid and renal toxicity : data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother* 2005 ; 39 : 1194-1197.
- Henley D, Kate J, Walsh J, Cull G. Symptomatic hypocalcemia and renal impairment associated with bisphosphonate treatment in patients with multiple myeloma. *Int Med J* 2005 ; 35 : 726-728.
- Jones SG, Dolan G, Lengyel K, Myers B. Severe increase with hypocalcemia in thalidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusions. *Br J Haematol* 2002 ; 119 : 576-577.