

(症例報告)

## Ixazomib が奏効している心アミロイドーシス合併多発性骨髄腫

林 成樹, 佐野 史典, 安井 晴之進, 廣瀬 匡, 近藤 英生, 和田 秀穂

川崎医科大学血液内科学

抄録 Ixazomib は、経口のプロテアソーム阻害薬であり、特に非注射薬の組み合わせが選択される多発性骨髄腫患者の再発難治例にとって有用な治療薬である。今回、我々は Ixazomib が奏効している心アミロイドーシス合併多発性骨髄腫を経験したため報告する。症例は50歳代女性で、20XX年10月心不全精査のため当院循環器内科入院となり、精査にて洞不全症候群 (type3)、心アミロイドーシスと診断された。洞不全症候群 (type3) に対して心臓ペースメーカー移植術が施行され、血液検査にてM蛋白を認めたため当科紹介となった。骨髄検査では形質細胞の増加を認め、ALアミロイドーシス (心臓、消化管) 合併多発性骨髄腫 (IgG- $\lambda$  with BJP) と診断した。20XX年12月から治療を開始。VRD療法を1コース施行中に、ペースメーカー波形ではない不整脈が多発し、うっ血性心不全の併発や、心源性脳梗塞による左完全片麻痺を発症した。VRD療法は継続困難と判断し、elotuzumab併用RD療法に変更し治療を施行した。2コースでPDとなったため、脳梗塞の発症によるADLの低下があることから、施設入所をふまえて外来通院頻度が少ない治療法として、Ixazomib併用RD療法を選択し治療を開始した。治療効果および忍容性は良好で、M蛋白の順調な低下を認め、心不全の増悪なく経過している。心アミロイドーシス合併多発性骨髄腫は、治療に伴い致死性不整脈や心不全を併発することが多い。プロテアソーム阻害剤である bortezomib 投与にて、不整脈や心不全の併発症状が出現していたが、経口プロテアソーム阻害剤である ixazomib の投与では、不整脈や心不全を併発させることなく、治療が継続し得た。

doi:10.11482/KMJ-J201945081 (令和元年5月22日受理)

キーワード: イキサゾミブ, 心アミロイドーシス, 多発性骨髄腫

## 緒言

Ixazomib は、経口のプロテアソーム阻害薬であり、特に非注射薬の組み合わせが選択される多発性骨髄腫患者の再発難治例にとって有用な治療薬である。今回、我々は ixazomib が奏効している心アミロイドーシス合併多発性骨髄腫を経験したため報告する。

現病歴: 20XX年10月に心不全症状のため当院循環器内科入院となり、精査の結果、洞不全症候群 (type3)、心アミロイドーシスと診断した。洞不全症候群に対して心臓ペースメーカー埋込術 (モードDDD) が施行され、血液検査にてM蛋白を認めたため当科紹介となった。

既往歴: 特になし。

入院時身体所見: 身長 160.0 cm, 体重 58.1 kg, 体温 36.4 °C, 血圧 90/55 mmHg, HR 60/min 整, SpO2 98 % (room air), 意識レベル清明,

## 症例

症例: 50代 女性

別刷請求先  
佐野 史典  
〒701-0192 倉敷市松島577  
川崎医科大学血液内科学

電話: 086 (462) 1111  
ファックス: 086 (464) 1194  
Eメール: sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp

表1 入院時血液・検査所見

末梢血検査		生化学検査				尿検査	
WBC	4,450 / $\mu$ L	TP	7.5 g/dl	Na	141 mmol/ L	尿定性	
Blast.	0.0 %	Alb	3.4 g/dl	K	4.3 mmol/ L	色調	麦わら色
Promyelo.	0.0 %	Glb	4.1 g/dl	Cl	106 mmol/ L	pH	7.5
Myelo.	1.0 %	T-Bil	0.4 mg/dl	Ca	8.7 mg/d L	蛋白	(1+)
Meta.	0.0 %	D-Bil	35 %	$\beta$ 2-MG	3.8 $\mu$ g/mL	糖	(-)
Band.	2.0 %	ALP	386 U/l	IgG	2,370 mg/dL	ケトン体	(-)
Seg.	44.0 %	$\gamma$ GTP	120 U/l	IgA	22 mg/dL	潜血	(-)
Eosino.	4.0 %	LD	274 U/l	IgM	24 mg/dL	尿-TP	44 mg/dL
Baso.	1.0 %	ALT	155 U/l	BNP	796.1 pg/mL		
Mono.	6.0 %	AST	47 U/l				
Lympho.	43.0 %	Crn	0.63 mg/dl	免疫グロブリン遊離L鎖比	0.02		
RBC	430 $\times 10^4$ / $\mu$ L	UN	8 mg/dl	遊離 $\kappa$ 型	9.1 mg/L		
Hb	12.9 g/dL	Glu	86 mg/dl	遊離 $\lambda$ 型	561 mg/L		
HCT	40.5 %	CRP	0.57 mg/dl				
PLT	28.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L						
Retic	0.6 %						

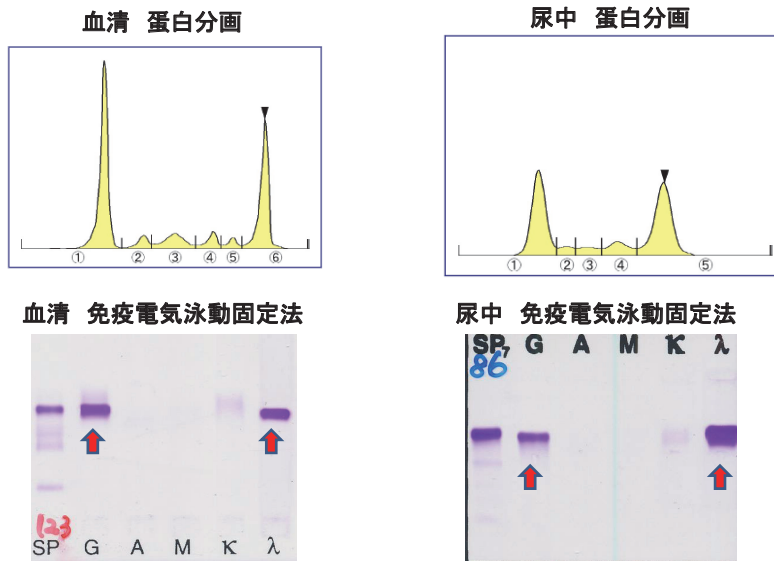


図1 M蛋白の検出：血清・尿中蛋白分画でMピークを認め、免疫電気泳動固定法でM蛋白(IgG- $\lambda$ )を認めた。

眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，表在リンパ節触知しない，心音整・雑音なし，呼吸音清・左右差なし・ラ音なし，腹部平坦・軟・腸蠕動音軽度低下・圧痛なし，肝・脾を触知しない，下肢軽度浮腫あり。

入院時検査所見(表1)：血球減少はなく，Glbは高値であり，IgGが2,370 mg/dLと増加し，IgA・IgMは減少し，免疫グロブリン遊離L鎖

は $\lambda$ が有意に増加していた。血清・尿中蛋白分画にてMピークを認め，免疫電気泳動固定法でM蛋白(IgG- $\lambda$ )を認めた(図1)。

骨髓検査(図2)：骨髓は軽度過形成で，巨核球数は正常，M/E比は2.2で，3系統に異形成は認めず，小型～中型の形質細胞が26.2%と増加を認めた。染色体は正常核型で，FISH法はt(11;14)転座 t(4;14)転座 t(14;16)

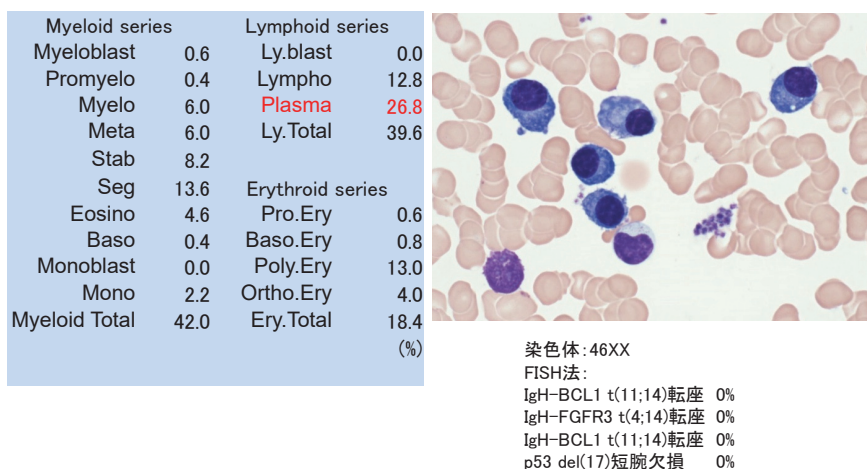


図2 骨髄検査: 小型～中型の形質細胞が26.2%と増加を認めた。

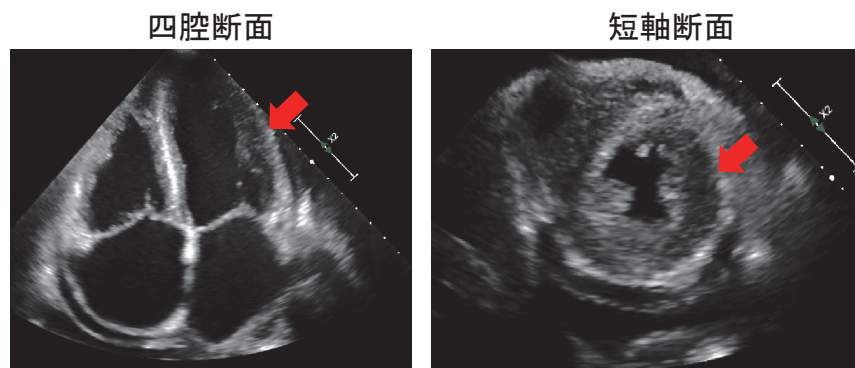


図3 心臓超音波検査: 左室・右室共にびまん性の壁肥厚 (矢印), 両心房拡大を認めた。

転座 del (17) 短腕欠損は認めなかった。

全身骨 MRI, 骨シンチ: 骨病変は認められなかった。

心臓超音波 (図3): 左室・右室共にびまん性の壁肥厚, 両心房拡大を認め, 左室収縮能は正常であったが, 拡張機能障害を認めた。

心筋生検 (図4): ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で, 心筋細胞が一部線維のようにおきかわっていた。ダイレクトファーストスカーレット (DFS) 染色で赤褐色の染色像を認め, 免疫染色でκ陰性λ陽性を確認し, amyloid A は陰性であり, AL アミロイドーシスと診断した。

上下部消化管内視鏡検査: 明らかな異常所見

は認められなかったが, 胃・十二指腸・回腸・大腸の生検部位から AL アミロイドーシスを認めた。

入院後経過 (図5): AL アミロイドーシス合併症候性多発性骨髄腫 (IgG-λ型, BJP 陽性) (D & S 分類: I A, ISS: II 期, R-ISS: II 期) と診断し, VRD (Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone) 療法1コース目を開始した。13日目にうっ血性心不全の増悪を認めたため利尿剤治療にて対応し, 25日目に心アミロイドーシスに伴う発作性心房細動から脳梗塞を発症 (図6) し左完全片麻痺の状態となった。Bortezomib に伴う副作用によるものと考えられ VRD 療法の継続は困難と判

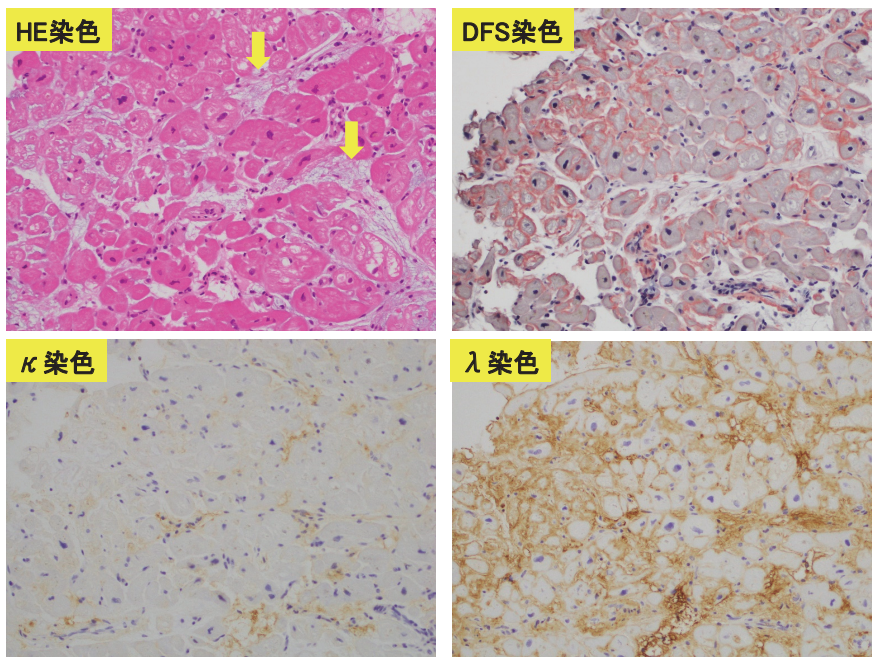


図4 心筋生検：HE染色で、心筋細胞が一部線維（矢印）のようにおきかわり DFS染色で赤褐色の染色像を認め、 $\kappa$ 陰性 $\lambda$ 陽性を確認した。

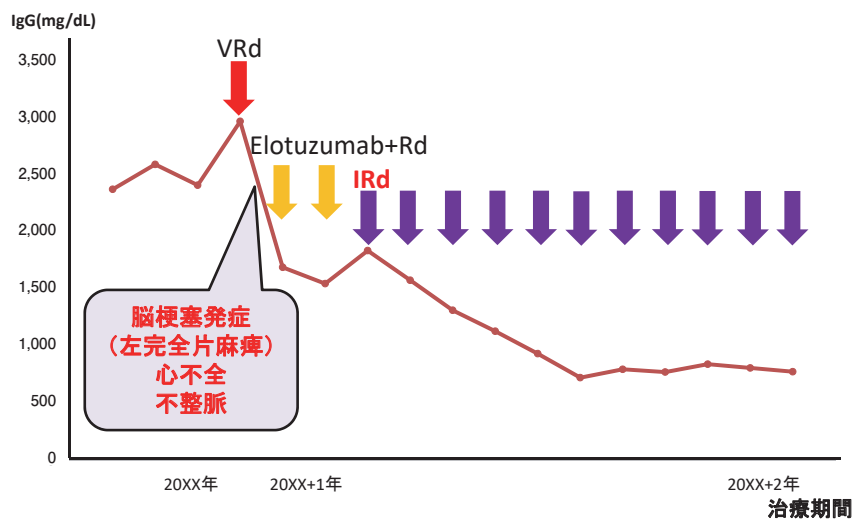


図5 治療経過：VRd療法1コース目を開始し、IgGの低下を認めた。2コース目開始までに左完全片麻痺の状態となった。不整脈や心不全のためVRd療法の継続は困難と判断し、Elotuzumab併用RD療法に変更し治療を継続し2コースでPDとなった。IRD療法に変更し治療継続中である。



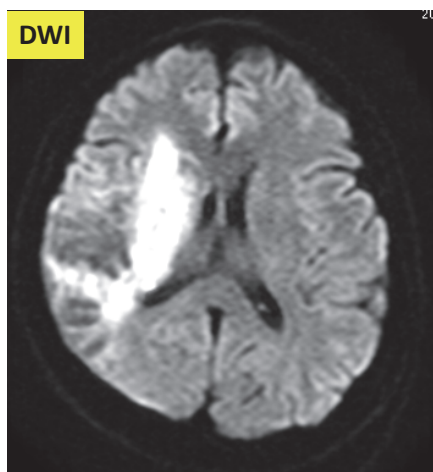


図6 頭部MRI: 右MCA領域は広範な脳梗塞の所見が認められた。

断し, elotuzumab 併用 RD 療法 (ERD 療法) に変更し治療を継続した。ERD 療法 2 コースで PD となり治療方針の変更を検討した。脳梗塞に伴う全介助の状態であったことから, 自家末梢血幹細胞移植治療の適応はなく, 今後は施設入所の方針となっていくため, 外来通院頻度を少なくできる IRD 療法 (ixazomib + lenalidomide + dexamethasone) を選択し治療を開始した。Ixazomib は 2.3 mg を day 1, 8, 15, lenalidomide は 15 mg を day 1 ~ 15, dexamethasone は 16 mg を day 1, 8, 15 に内服し, 28 日おきに施行した。治療経過は良好で IgG の順調な低下を認め, 不整脈やうっ血性心不全の増悪症状は出現しなかった。また高度の骨髄抑制も出現することなく治療を継続できた。施設入所が決まったため退院し, 現在 4 週間おきに通院中である。治療効果は, VGPR (very good partial response) を到達でき, 心機能評価は, 拡張機能障害は継続しているものの, 収縮能の低下は認めず経過している。

考察: 多発性骨髄腫の標準治療は, プロテアソーム阻害薬 bortezomib + 免疫調整薬 lenalidomide + dexamethasone の 3 剤併用療法が確立されている。しかし, 治癒は難しく再発難治例も少なくない。現在, 新しい免疫調整薬

やプロテアソーム阻害薬, モノクローナル抗体製剤などの治療薬が使用できるようになり, 治療の選択肢が増えてきている。その中で, 経口のプロテアソーム阻害薬である ixazomib は, 特に非注射薬の組み合わせが選択される患者の再発難治例にとって有用な治療薬である。本症例は 50 歳台であり自己末梢血幹細胞移植の適応であったが, 脳梗塞を発症し左完全片麻痺の状態になり PS1 から PS4 まで低下したことから, 自己末梢血幹細胞移植の適応とならず, 全て経口の 3 剤併用療法である IRD 療法 (ixazomib + lenalidomide + dexamethasone) を選択した。Ixazomib は強力にプロテアソーム, 特に  $\beta 5$  サブユニットを阻害し, 高濃度では  $\beta 1$  および  $\beta 2$  サブユニットをも阻害する<sup>1)</sup>。前臨床試験では, ixazomib は bortezomib に対する耐性を克服し, lenalidomide と dexamethasone と相乗的な抗骨髄腫細胞活性を引き起こすことを示している<sup>1)</sup>。第 3 相試験である TOURMALINE-MM1 では, 治療歴のある難治性または再発性 MM の 722 人の患者を, lenalidomide および dexamethasone との併用の ixazomib 療法群, または lenalidomide および dexamethasone との併用のプラセボ療法群に無作為化し, PFS (progression-free survival) はプラセボ群で 14.7 ヶ月に対して ixazomib 群では 20.6 ヶ月の中央値であり, ORR (overall response rate) はプラセボ群では 71.5%, ixazomib 群で 78.3% と示された<sup>2)</sup>。主な有害事象は, 血小板減少, 全身倦怠感, 嘔気と下痢であり, grade 3 以上の有害事象として多かったのは好中球減少症であった<sup>2)</sup>。TOURMALINE-MM1 試験では ixazomib 4mg (day 1, 8, 15), lenalidomide 25mg (day 1 ~ 21), dexamethasone 40mg (day 1, 8, 15, 22) であったが, 本症例では, 以前の治療で lenalidomide 25mg の投与では好中球減少が grade 3 程度認められたことと, PS 4 のためにきたす誤嚥性肺炎などの細菌感染症のことを考慮し, ixazomib, lenalidomide, dexamethasone は減量して治療を施行した。その結果, 骨髄抑制に伴う細菌感染症を併発することなく経過治療

を維持でき、VGPRが達成できている。また、ixazomibは、再発性/難治性ALアミロイドーシスに対して、血液学的奏効率が52%、臓器奏効率が56%と報告されており、アミロイドーシスを併発した多発性骨髄腫に期待できる治療法である<sup>3)</sup>。本症例においても心機能障害は進行することなく経過している。

Bortezomibは、心アミロイドーシスを合併した多発性骨髄腫において致死性不整脈のリスクとなることが多く報告されている<sup>4)</sup>。それに比べ、Ixazomibは、致死性不整脈をもたらす可能性があるという報告<sup>5)</sup>はあるが多くなく、心毒性の面ではbortezomibと比較して少ないと報告されている<sup>6)</sup>。本症例においてixazomibによる治療中、現在までに致死性不整脈の出現や心機能の増悪は認められていない。

結語：心アミロイドーシスを合併した多発性骨髄腫は不整脈を発症する可能性があり、本症例のように発作性心房細動が出現し脳梗塞を発症する可能性がある。脳梗塞により寝たきりになった患者にとって、3剤経口併用療法であるIRD療法は、通院治療を視野に入れることが可能な治療法であると考えられた。

## 引用文献

- 1) Hungria VTM, Crusó EQ, Bittencourt RI, Maiolino A, Magalhães RJP, Sobrinho JDN, Pinto JV, Fortes RC, Moreira ES, Tanaka PY: New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther* 41: 76-83, 2019
- 2) Moreau P, Masszi T, Grzasko N, *et al.*: Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374: 1621-1634, 2016
- 3) Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, *et al.*: A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood* 130: 597-605, 2017
- 4) Yamasaki S, Muta T, Higo T, Kusumoto H, Zaito E, Miyamoto T, Oda Y, Akashi K: Ventricular fibrillation after bortezomib therapy in a patient with systemic amyloidosis. *Hematol Rep* 5: e12, 2013 doi: 10.4081/hr.2013.e12.
- 5) Jouni H, Aubry MC, Lacy MQ, Vincent Rajkumar S, Kumar SK, Frye RL, Herrmann J: Ixazomib cardiotoxicity: A possible class effect of proteasome inhibitors. *Am J Hematol* 92: 220-221, 2017
- 6) Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lehmann LH: Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *J Thorac Dis* 10: S4296-S4305, 2018 doi: 10.21037/jtd.2018.09.87.

〈Case Report〉

## Multiple myeloma-associated cardiac amyloidosis in a patient treated with ixazomib.

Shigeki HAYASHI, Fuminori SANO, Harunoshin YASUI,  
Tadashi HIROSE, Eisei KONDO, Hideho WADA

*Department of Hematology, Kawasaki Medical School*

**ABSTRACT** Ixazomib is an oral proteasome inhibitor that is useful for the treatment of recurrent refractory cases, particularly when a non-injection combination drug therapy is chosen for the patient. Here, we report a case of cardiac amyloidosis treated with ixazomib in a patient with multiple myeloma. The patient was a 50-year-old woman hospitalized in the cardiovascular medicine department of our hospital in October 20XX for close examination of cardiac failure. On the basis of the test findings, sick sinus syndrome (type 3) and cardiac amyloidosis were diagnosed. A heart pacemaker transplantation was performed for the sick sinus syndrome (type 3), and additional tests indicated M-protein expression; thus, the patient was referred to our department. A bone marrow test revealed increased plasma cells, which led to the diagnosis of immunoglobulin light chain amyloidosis (heart and digestive tract) secondary to multiple myeloma (IgG -  $\lambda$  with BJP). Treatment was initiated in December 20XX. During the first course of VRD treatment, multiple non-pacemaker waveform arrhythmias and congestive heart failure occurred. Left total hemiplegia due to cardioembolic stroke occurred. We judged it difficult to continue the VRD treatment, so we switched the treatment to concomitant elotuzumab and RD therapy. After 2 courses, the patient became PD. With a decrease in ADL due to the onset of cerebral infarction and considering the possible need for institutionalization, ixazomib combined with RD therapy was initiated as treatment to reduce the frequency of outpatient visits. The treatment efficacy and tolerance were good, the M-protein expression level decreased gradually. Her progress was uneventful with no worsening of cardiac failure. Cardiac amyloidosis secondary to multiple myeloma is commonly associated with treatment-related life-threatening arrhythmias and cardiac failure. Treatment with the proteasome inhibitor bortezomib is associated with the onset of arrhythmias and cardiac failure. However, treatment with the oral proteasome inhibitor ixazomib can be continued without onset of arrhythmia and cardiac failure.

*(Accepted on May 22, 2019)*

Key words : **Ixazomib, Cardiac amyloidosis, Multiple myeloma**

---

Corresponding author

Fuminori Sano

Department of Hematology, Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1194

E-mail : sfuminori@med.kawasaki-m.ac.jp