

## 末梢血幹細胞採取中に低リン血症を発症した多発性骨髄腫の1例

遊佐 貴司<sup>1)</sup> 奥田 誠<sup>1)</sup> 町田 保<sup>2)</sup> 栗林 智子<sup>1)</sup> 日高 陽子<sup>1)</sup>  
 館野 友紀<sup>1)</sup> 藤原 ゆり<sup>1)</sup> 田中 美里<sup>1)</sup> 瀬崎 晴美<sup>1)</sup> 石橋 瑞樹<sup>1)</sup>  
 名取 一彦<sup>3)</sup> 長瀬 大輔<sup>3)</sup> 塩野 則次<sup>1)</sup>

自家末梢血幹細胞移植は多発性骨髄腫の治療方法のひとつである。強力な化学療法により骨髄抑制となった後に G-CSF 製剤を投与、あるいは G-CSF 製剤単独で投与して骨髄から末梢血に動員された幹細胞を採取する。患者は 47 歳男性で多発性骨髄腫と診断され、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が適応であり末梢血幹細胞採取を実施した。採取中に顔全体と四肢末梢の痺れを訴え、次第に増悪したため抗凝固剤 ACD-A 液によるクエン酸中毒を疑いカルシウム製剤を投与し、生化学検査の採血をした。しかし症状は改善しないため予測処理量に達していなかったが採取を終了した。検査結果では無機リン濃度が 0.5mg/dl と重度低リン血症であった。ただちにリン酸製剤を投与し、症状は軽快した。患者は採取前から骨病変治療に投与されたビスホスホネート製剤が原因と考えられる無症候性低リン血症であった。そこに G-CSF 製剤投与による白血球の急激な増加がリンの細胞内シフトを起こし、血液中リン濃度がさらに低下したことで重度低リン血症を発症したと考えられた。本症例より多発性骨髄腫患者の末梢血幹細胞採取は低リン血症のリスク要因であることが示唆された。

キーワード：多発性骨髄腫，末梢血幹細胞採取，低リン血症

## はじめに

多発性骨髄腫は骨髄形質細胞の腫瘍性増殖と単クローン性免疫グロブリンの増加が認められ、骨病変などの臓器障害の臨床症状を特徴とする造血器悪性腫瘍である<sup>1)</sup>。多発性骨髄腫の初期治療は化学療法を中心に行われ、患者が 65 歳未満、重篤な合併症が無い、心肺機能が正常、といった条件を満たす場合は自家末梢血幹細胞移植が適応となる<sup>2)</sup>。移植適応患者は寛解導入療法を実施し、動員療法として高用量のシクロホスファミドやエトポシド等を用いた化学療法後の造血回復期に顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor : G-CSF)製剤を併用、あるいは G-CSF 製剤単独の投与により骨髄から末梢血に動員された幹細胞を採取・凍結保存する。この幹細胞を大量化学療法や全身放射線照射による骨髄破壊の前処置を行った後に移植することで正常な骨髄機能の回復を図る。

末梢血幹細胞採取に伴う合併症は、骨痛や発熱等の G-CSF 製剤投与による副作用と採取自体に関わるものに大別される。後者は採取による体外循環に伴う合併症で抗凝固剤に含まれるクエン酸ナトリウムによる低

カルシウム血症や血液成分分離装置への血液流出や血管迷走神経反射による血圧低下などが知られている<sup>3)</sup>。

我々は自家末梢血幹細胞移植を予定した多発性骨髄腫の患者が、幹細胞採取中にビスホスホネート製剤による副作用と白血球の急激な増殖が原因と考えられる重度の低リン血症を発症した症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者は 47 歳男性で明らかな外傷や誘因なく背部痛が出現し、痛みにより歩行が困難な状態になったため近医を受診した。CT 検査で胸椎及び腰椎に骨病変の所見を認め、血液検査では血清総蛋白濃度が上昇していたため多発性骨髄腫が疑われて当院紹介受診となった。初診にて骨髄穿刺及び血液検査を実施、血液検査結果を Table 1 に示す。当院初診日を第 0 病日として、第 5 病日に骨髄像及び他検査結果より Durie & Salmon 分類病期 III, ISS 病期 II の症候性多発性骨髄腫と診断し、第 7 病日に FISH 法による染色体検査結果で t(4; 14)(p16; q32) 転座の予後不良因子を認めたため早期

1) 東邦大学医療センター大森病院輸血部

2) 東邦大学医療センター佐倉病院輸血部

3) 東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科

〔受付日：2020 年 3 月 5 日，受理日：2020 年 8 月 8 日〕

Table 1 Laboratory Data from First Visit

Complete blood count		Serum chemistry	
White blood cells	6.0 × 10 <sup>3</sup> /μl	Na	134 mmol/l
Red blood cells	3.80 × 10 <sup>6</sup> /μl	K	3.8 mmol/l
Hemoglobin	11.5 g/dl	Cl	105 mmol/l
Hematocrit	34.6 %	Ca	8.8 mg/dl
Platelets	221 × 10 <sup>3</sup> /μl	IP	3.8 mg/dl
Serum immunoglobulin		Total protein	11.7 g/dl
IgG	7,889 mg/dl	Albumin	3.1 g/dl
IgA	<10 mg/dl	BUN	15 mg/dl
IgM	15 mg/dl	Cr	0.78 mg/dl
κ/λ	19.83	AST	15 U/l
BJP, qualitative	(-)	ALT	16 U/l
Serum protein		LDH	144 U/l
β2-MG	2.1 mg/l	ALP	193 U/l
		γ-GTP	11 U/l

Abbreviations: BJP, Bence Jones Protein; β2-MG, β2-microglobulin; IP, inorganic phosphorus; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase, γ-GTP, γ-glutamyl transpeptidase.

の化学療法が望まれた。第18病日に化学療法目的で入院したが、骨腫瘍性病変に伴う骨の脆弱化による数カ所の胸椎圧迫骨折があり、骨折による疼痛のコントロールが困難であったため早急に固定が必要な状況と判断し、胸椎固定術を優先して実施した。

第28病日に胸椎固定術を実施後、患者は65歳未満で重篤な合併症が無く、心肺機能は正常であり、適応条件を満たしているため自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を選択し、多発性骨髄腫に対する治療を開始した。寛解導入療法は第36病日よりRVD療法 (lenalidomide, bortezomib, dexamethasone) を3コース実施した。治療の効果判定は部分奏効であった。寛解導入療法中に骨病変治療のため、ビスホスホネート製剤のゾレドロン酸4mgを第37, 63, 103, 124病日に投与した。血液中リン濃度が第37病日の投与前は3.9mg/dlと基準範囲内であったが、投与2日後の採血結果では2.1mg/dlと低下していた。採取日までの治療中はゾレドロン酸による薬剤性疑いの軽度低リン血症が続いていたが (Fig. 1A)、症状が無いため経過観察とした。

第152病日よりシクロホスファミドとG-CSF製剤併用による末梢血幹細胞動員療法を開始した。動員療法中の患者は治療の中断を必要とする重篤な有害事象や合併症が無く、全身状態は良好であり2日間の採取を計画した。第160病日に血液中白血球数がnadir期となったためG-CSF製剤の投与を開始した。第165病日になり血液中白血球数が69.9 × 10<sup>3</sup>/μlに増加したため十分量の幹細胞を末梢血に動員出来ていると判断し、採取を開始した。開始直後のバイタルサインは正常であり、穿刺部痛や気分不快等の訴えは無く、患者状態に問題

は無かった。採取開始後1時間程で口唇の痺れが出現したとの訴えがあったが、軽微なため経過観察とした。開始から2時間後に痺れが全身に広がってきたとの訴えがあった。症状から抗凝固剤ACD-A液によるクエン酸中毒を疑いカルシウム製剤39.25mg (1.95mEq/5ml) を投与し、同時に生化学検査の採血をした。しかし症状は改善せず、予測処理量に達していなかったが継続困難と判断し、採取を終了した。終了後に報告された生化学検査結果で無機リン濃度が0.5mg/dlと著明に低下していた (Fig. 1B)。カルシウム濃度は8.3mg/dlであった。低リン血症による末梢神経障害を強く疑い、ただちにリン酸製剤310mg (10mmol/20ml) を投与し、1時間程で症状は軽快した。その後、経口リン酸製剤 (100mg/1包) を夕食後と翌日朝食後に1包ずつ投与した。翌日2回目の採取前血液検査で白血球数は94.4 × 10<sup>3</sup>/μlと前日より増加しており、無機リン濃度2.0mg/dl、カルシウム濃度7.8mg/dlといずれも低値であった (Fig. 1)。低リン血症及び低カルシウム血症予防のため、返血回路側管からリン酸製剤310mg (10mmol/20ml) 及びカルシウム製剤39.25mg (1.95mEq/5ml) を投与しながら採取を開始した。採取中は症状出現せず、予定量を採取して終了した。

## 考 察

リンは正常な細胞機能に重要な物質のひとつである。軽度の低リン血症の場合は無症候性で問題とならないことが多いが、重度の低リン血症では精神状態の変化、痺れや脱力などの神経学的所見、心機能低下、筋力低下などの症状を呈する<sup>4)</sup>。血液中リン濃度の低下はリン

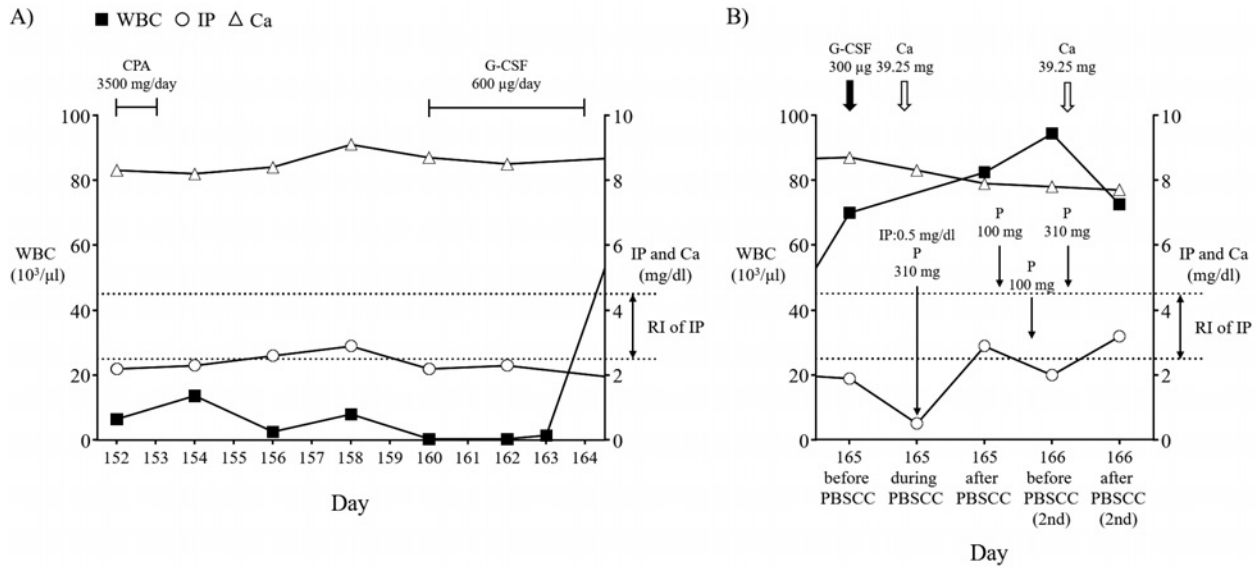


Fig. 1 White blood cell (WBC) count, serum inorganic phosphorus (IP) level, and serum calcium (Ca) level, including medication history.

A) Day 152-Day 164. B) Day 165 and Day 166.

Abbreviations: RI, reference interval; CPA, cyclophosphamide; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; PBSCC, peripheral blood stem cell collection.

の摂取不足や吸収障害、腎臓からのリン排泄の亢進、細胞内や骨への移行など様々な要因で起こる。細胞内への移行では白血病増悪期<sup>5)</sup>や造血幹細胞移植後の造血回復期<sup>6)</sup>で低リン血症を発症したとの報告がある。

Raanani ら<sup>7)</sup>は末梢血幹細胞移植後に血液中リン濃度が最低値となる日は血液中白血球数が最大値になるより前に、幹細胞の分化・増殖に参与する IL-6 の血液中の濃度が最大値となるより後になると報告している。血液中のリン低下は骨髓内で幹細胞の分化・増殖の亢進により多量のリンが消費され、血液中のリンが細胞内に移動すること（リンの細胞内シフト）で生じると考えられる。本症例の血液中白血球数が最大となったのは採取2日目であり、血液中リン濃度が最低値となったのはその前日であったことは Raanani らの報告に一致している。また末梢血幹細胞採取自体に関わる合併症は体外循環に伴うものであり<sup>8)</sup>、抗凝固剤による低カルシウム血症以外の電解質異常の報告はみられない<sup>9)</sup>。末梢血幹細胞採取自体がリンの急激な低下の原因と考えるのは難しいことからリンの細胞内シフトが原因と考えられた。

多発性骨髄腫は診断時に85%の患者が骨病変を合併している<sup>10)</sup>。その治療にはビスホスホネート製剤が用いられ、副作用のひとつに低リン血症がある<sup>11)</sup>。血液中のリン濃度が低下する機序は明らかとなっていないが、Elisaf ら<sup>12)</sup>は高カルシウム血症の改善を目的にビスホスホネート製剤投与により電解質異常をきたした多発性骨髄腫患者の症例報告で、①副甲状腺ホルモンの上昇

によって腎からのリンの再吸収が減少した、②同時に発現した低マグネシウム血症が腎でのリンの消費の一因となった、③悪性腫瘍による高カルシウム血症による骨吸収の増強状態で維持されていた血液中のリンがビスホスホネートによる骨吸収の抑制で低下した、と3つの要因を推察している。本症例における採取前の無症候性軽度低リン血症は、患者の血液中の副甲状腺ホルモンとマグネシウムを測定していないため Elisaf らの報告と比較はできないが、血液中リン濃度の低下がゾレドロン酸の初回投与後から続いており、臨床症状や経過から低リン血症となる他の要因は考えにくく、ゾレドロン酸の使用が原因と考えられた。

Clark ら<sup>13)</sup>の慢性骨髄性白血病患者の末梢血幹細胞採取期間中に低リン血症を発症した症例報告では、①強力な化学療法による重度の摂食障害、②動員療法中の敗血症発症、③G-CSFによる造血亢進、④原疾患として慢性骨髄性白血病、の4つの要因が組み合わさったことで重度の低リン血症を発症したとしている。末梢血幹細胞採取中の重度の低リン血症はリンの細胞内シフトと血液中のリンが低下する他の要因があることで発症のリスクが高くなると考えられる。また Clark らの報告ではリンが重度に低下した日の血液中白血球数は  $7.7 \times 10^3/\mu\text{l}$  と本症例よりも約6万/ $\mu\text{l}$  低く、重度の低リン血症を血液中白血球数で予測することは難しいと考えられる。血液中のリン低下を示す他の要因を検索し、nadir 期から白血球数の増加と低リン血症の徴候に注意していくことが重要である。

本症例は多発性骨髄腫患者の末梢血幹細胞採取が重度の低リン血症を発症するリスクがあることを示唆する症例であった。その要因として、骨病変に対してビスホスホネート製剤を使用していること、幹細胞動員期に造血亢進による急速かつ大幅な白血球の増加がみられることが挙げられた。

我々は末梢血幹細胞採取の合併症として低リン血症を想定していなかったため、本症例は採取中の神経症状を低カルシウム血症によるものと判断して初期対応を誤った事例であった。本症例を経験し、血液中リン濃度のモニタリングや低カルシウム血症症状との鑑別など末梢血幹細胞採取の合併症として低リン血症の対策が必要と考えた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Kumar SK, Rajkumar SV: The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 15: 409—421, 2018.
- 2) 一般社団法人日本造血細胞移植学会ホームページ：造血細胞移植ガイドライン多発性骨髄腫及び類縁疾患（第3版）。  
[https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/03\\_10\\_mm03.pdf](https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/03_10_mm03.pdf)（2020年2月現在）。
- 3) 室井一男：細胞の採取、処理、保存、輸注の実際。日本造血細胞移植学会雑誌，6：22—35, 2017.
- 4) Sharma S, Hashmi MF, Castro D: Hypophosphatemia. *StatPearls* [Internet], StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020 Jan.
- 5) Soyoral Y, Aslan M, Ebinc S, et al: Life-threatening hypophosphatemia and/or phosphate depletion in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a rare case report. *Am J Emerg Med*, 32: 1437.e3—1437.e5, 2014.
- 6) Raanani P, Berkowicz M, Harden I, et al: Severe hypophosphataemia in autograft recipients during accelerated leucocyte recovery. *Br J Haematol*, 91: 1031—1033, 1995.
- 7) Raanani P, Levi I, Holzman F, et al: Engraftment-associated hypophosphatemia—the role of cytokine release and steep leukocyte rise post stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 27: 311—317, 2001.
- 8) 井福武志, 竹内正志：末梢血幹細胞採取—治療の準備から終了まで、治療上の留意点—。日本アフェリシス学会雑誌，30：295—300, 2011.
- 9) 一般社団法人日本造血細胞移植データセンター：2019年までに報告された重篤な有害事象（末梢血幹細胞）。  
[http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/donor\\_pb.pdf](http://www.jdchct.or.jp/data/report/2019/donor_pb.pdf)（2020年7月現在）。
- 10) Panaroni C, Yee AJ, Raje NS: Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep*, 15: 483—498, 2017.
- 11) Cheer S, Noble S: Zoledronic acid. *Drugs*, 61: 799—805, 2001.
- 12) Elisaf M, Kalaitzidis R, Siamopoulos KC: Multiple electrolyte abnormalities after pamidronate administration. *Nephron*, 79: 337—339, 1998.
- 13) Clark RE, Lee ES: Severe hypophosphataemia during stem cell harvesting in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 90: 450—452, 1995.



## HYPOPHOSPHATEMIA DURING PERIPHERAL BLOOD STEM CELL COLLECTION IN MULTIPLE MYELOMA

Takashi Yusa<sup>1)</sup>, Makoto Okuda<sup>1)</sup>, Tamotsu Machida<sup>2)</sup>, Tomoko Kuribayashi<sup>1)</sup>, Yoko Hidaka<sup>1)</sup>, Yuki Tateno<sup>1)</sup>, Yuri Fujiwara<sup>1)</sup>, Miri Tanaka<sup>1)</sup>, Harumi Sezaki<sup>1)</sup>, Mizuki Ishibashi<sup>1)</sup>, Kazuhiko Natori<sup>3)</sup>, Daisuke Nagase<sup>3)</sup> and Noritsugu Shiono<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Blood Transfusion, Toho University Omori Medical Center

<sup>2)</sup>Division of Blood Transfusion, Toho University Sakura Medical Center

<sup>3)</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Toho University Omori Medical Center

### **Abstract:**

Autologous peripheral blood stem cells (auto-PBSCs) are mobilized and collected in peripheral blood after administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). A 47-year-old man who was diagnosed with symptomatic multiple myeloma was eligible for high-dose chemotherapy with auto-PBSC transplantation, and underwent peripheral blood stem cell collection (PBSCC). He also had asymptomatic hypophosphatemia due to bisphosphonate therapy. PBSCC was started because his leukocyte count had increased substantially. About 2 hours after PBSCC was started, he complained of numbness in his face and fingers. We suspected the likely cause to be citrate toxicity due to citrate anticoagulation, and, hence, administered a calcium preparation. However, his symptoms did not subside, but rather worsened. We immediately ended PBSCC. A subsequent blood test showed that the inorganic phosphorus concentration was 0.5mg/dl, indicating severe hypophosphatemia. He was administered a phosphate preparation, which improved his symptoms. We predict that the severe hypophosphatemia may be attributed to a combination of his original asymptomatic hypophosphatemia and the rapid and abundant recovery of leukocytes. A conceivable mechanism for the latter is phosphate uptake by rapidly proliferating cells. Our report suggests that PBSCC in multiple myeloma is a risk factor for hypophosphatemia.

### **Keywords:**

multiple myeloma, PBSCC, hypophosphatemia