

腎不全，肝不全が急速に進行した Light Chain Deposition Disease(LCDD)の1症例

市川明子* 橋本 梓 清水阿里 雫 淳一
阿部恭知 若井幸子 小倉三津雄 小川哲也**
新田孝作

A case of acute renal and liver dysfunction with light chain deposition disease

Akiko ICHIKAWA*, Azusa HASHIMOTO, Ari SHIMIZU, Junnichi SHIZUKU,
Yasutomo ABE, Sachiko WAKAI, Mitsuo OGURA,
Tetsuya OGAWA**, and Kosaku NITTA

*Department of Internal Medicine, Ohkubo Hospital-Tokyo Metropolitan
Health and Medical Treatment Corporation,

**Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

症例は62歳，女性。2004年10月に顔面浮腫が出現し，心不全と腎機能障害を指摘され12月2日近医入院。同時期に腰椎圧迫骨折も認めた。利尿薬投与にて浮腫は一時改善するも，貧血，腎機能は急激に悪化し，黄疸，意識障害も出現した。血液濾過透析導入となったが，急性腎不全の精査目的で2005年2月18日当院に転院となった。血液検査では胆道系酵素上昇，高アンモニア血症，腎不全，高カルシウム血症，IgAの上昇とIgG, IgMの低下を認めた。免疫電気泳動ではIgA- κ 型M蛋白が陽性であり，頭部X線検査にてpunched out lesionsを確認し，骨髓生検を施行した。形質細胞が60~70%を占めていたことから，IgA- κ 型多発性骨髄腫と診断した。デキサメタゾン40mg \times 3日間パルス療法を2クール施行した。意識障害は高カルシウム血症の治療にて一時改善した。血液濾過透析6L交換を施行しながら，進行性黄疸を伴う肝不全に対して血漿交換を計8回行った。一時的に病勢は改善するも黄疸は進行し，循環動態不良となりDICにて3月18日死亡した。剖検にて肝臓，腎臓を中心にコンゴレッド染色で陰性のアミロイド様沈着物を認めた。IgA κ 鎖の免疫染色が陽性であり，電顕にて顆粒状沈着物を確認し， κ 型のlight chain deposition disease(LCDD)と診断した。LCDDの症例としては，急速に腎不全，肝不全をきたした貴重な症例であるため，若干の文献的考察を加え報告する。

A 62-year-old woman was referred to our hospital because of acute renal and liver dysfunction. Prior to admission, she had already been started on hemodialysis filtration(HDF). She showed facial edema and lumbar pain caused by an L1 compressive fracture.

Laboratory examinations revealed hypercalcemia(13.2 mg/dL), hyperammonemia(297 μ g/dL) and her serum creatinine, blood urea nitrogen and total bilirubin levels were 3.9 mg/dL, 37.4 mg/dL and 3.2 mg/dL, respectively. Among the components of immunoglobulin, IgA was increased, while IgG and IgM were decreased. Serum immunoelectrophoresis revealed the presence of the IgA-kappa type of M component. Punched out lesions were noted on her head radiography. Severe plasmacytosis(60~70% of total cells) were observed by a bone marrow aspiration test, indicating the diagnosis of multiple myeloma.

Steroid pulse therapy was started with dexamethasone (40 mg/day, 3 days), and plasma exchange was performed 8 times with continuous HDF. These treatments failed to control hemodynamics and she died of disseminated intravascular coagulation (DIC). Autopsy demonstrated amyloid-like depositions in perisinusoidal space in the liver. In the kidney, there were nodular lesions in the glomeruli, and depositions in the basement membrane of the uriniferous tubuli. Congo red staining of these organs for amyloid yielded negative results. Immunohistochemical staining gave positive results for IgA and kappa. Electron microscopy revealed granular electron deposits in the glomeruli and tubular basement membrane as well. Taken altogether, the diagnosis of the patient could be light chain deposition disease (LCDD).

Jpn J Nephrol 2007; 49: 459-463.

Key words : LCDD, multiple myeloma, renal failure, liver failure

症 例

患者：62歳，女性

主訴：意識障害，黄疸

既往歴：1969年虫垂炎にて手術

家族歴：特記事項なし

嗜好：喫煙歴，飲酒歴なし

現病歴：2004年10月中旬から顔面浮腫が出現し，近医にて両側胸水を指摘され利尿剤を内服するも軽快せず，12月2日他院を受診し，CTR67.6%と拡大し心不全と診断され，精査目的にて同日入院となった。血液データ上 Hb 9.4 g/dL と軽度貧血，Cr 1.4 mg/dL と腎機能障害を認め，ALP 562 IU/L と高値であった。また，同時期に腰痛も出現し MRI にて第1腰椎圧迫骨折が認められた。利尿剤とカテコラミンで利尿が得られ，12月下旬には胸水が軽減し，CTR は 55.8% となり心不全は軽快傾向であった。2005年1月中旬から浮腫が再燃し貧血も進行したため，上部消化管内視鏡を施行したが出血源を認めず，貧血，低アルブミン血症の増悪を認め，2月7日より濃厚赤血球輸血，アルブミン輸血を開始した。また，全身の浮腫の増悪に対して利尿剤の効果なく，2月10日 BUN 76 mg/dL, Cr 4.83 mg/dL と腎機能の悪化，胸部 X 線にて CTR 60.5% と拡大しうっ血性心不全を認めた。検尿にて蛋白尿を認めるもののネフローゼ症候群の診断には至らなかった。血液濾過透析 (HDF) を開始し，除水により CTR は 56.3% になり心不全は軽快傾向であった。しかし，同時期より黄疸，意識障害が出現し，原因精査，加療目的に2月18日当院に転院となった。

入院時現症：身長 153 cm，体重 40.7 kg。血圧：120/60 mmHg，脈拍 87/分 (整)，体温 36.3°C。意識 JCS II-100 ~200。体表は黄色で，出血傾向を認めた。眼瞼結膜貧血あり。眼球結膜黄疸あり，口腔内地図状舌，口内炎あり，巨大舌なし。表在リンパ節触知せず，頸静脈怒張認めず。心音，肺音異常なし。腹部平坦かつ軟，心窩部下腹部中心

に圧痛あり，腸音低下，肝脾触知せず。下腿浮腫軽度 (Lt>Rt) であった。

入院時一般検査所見 (Table 1)：尿所見は蛋白，潜血，白血球反応が陽性であり，各種円柱を認めた。B-J 蛋白は陰性であった。貧血 (Hb 8.6 g/dL) を認めた。血液生化学所見では，高ビリルビン血症 (T-Bil 3.2 mg/dL)，胆道系酵素上昇 (γ GTP 329 IU/L)，高アンモニア血症 (NH_3 297 $\mu\text{g/dL}$)，腎機能障害 (BUN 37.4 mg/dL, Cr 3.9 mg/dL)，高カルシウム血症 (Ca 13.2 mg/dL) を認めた。心エコーや心電図で異常を認めず，胸部 X 線で CTR 53.8% と軽度心拡大を認めた。腹部 CT 上，両側胸水，腹水貯留があり，両腎の大きさは正常範囲内であった。

入院後経過：1日尿量は 420 mL，1日尿蛋白は 2.5 g，24 hr Ccr 7.2 mL/min であり，出血傾向を認めていたため，入院同日よりメシル酸ナファモスタットにて血液濾過透析 (HDF) を開始した。免疫学的検査では IgA の上昇，IgG と IgM の低下と蛋白分画にて M 蛋白血症を認めたため多発性骨髄腫を疑い，入院翌日よりプレドニゾロン 60 mg/day の投与を開始した。抗核抗体や ANCA などの免疫学的検査は陰性，肝炎のウイルスマーカーも陰性であった。血液免疫電気泳動では IgA- κ 型 M 蛋白が陽性であり，頭部 X 線写真でも punched out lesions を認めた。骨髄穿刺を施行したところ，著明な形質細胞を認めたことより多発性骨髄腫と診断した。

大腸内視鏡にて直腸粘膜面の生検を行ったがアミロイド沈着は認めず，コンゴレッド染色も陰性であった。多発性骨髄腫に対して肝不全のためメルファランは併用できず，デキサメタゾン 40 mg/day の3日間のパルス療法を1週おきに2クール施行した。高アンモニア血症 (NH_3 297 $\mu\text{g/dL}$) に対してラクツロースや肝不全用アミノ酸製剤注射液を投与し， NH_3 160 $\mu\text{g/dL}$ と改善したが，入院後第7病日で半昏睡状態に陥った。高カルシウム血症 (Ca 18.1 mg/dL) によるものと考えビスフォスフォネート製剤とエルカトニン製剤を使用したところ Ca 9.8 mg/dL となり意

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Biochemistry		Serology	
pH	6.5	TP	6.1 g/dL	ANA	< 40 EU
protein	(3+)	ALB	3.0 g/dL	C 3	108 mg/dL
glucose	(-)	AST	24 IU/L	C 4	31 mg/dL
occult blood	(3+)	ALT	52 IU/L	IgG	254 mg/dL
RBC	21~30/HPF	ChE	198 IU/L	IgA	616 mg/dL
WBC	21~30/HPF	T-Bil	3.2 mg/dL	IgM	20 mg/dL
hyaline cast	(+)	D-Bil	2.1 mg/dL	cryoglobulin	(-)
oval fat body	(+)	LDH	240 IU/L	MPO-ANCA	< 10 EU
Bence Jones proteins	(-)	γ -GTP	329 IU/L	anti-GBM antibody	(-)
protein	2.50 g/day	ALP	1,728 IU/L	RF	< 3 IU/mL
β_2 MG	208,595 μ g/day	TC	251 mg/dL	SAA	4.4 μ g/mL
NAG	157 U/day	TG	174 mg/dL	ASO	< 10 IU/L
Ccr	7.2 mL/min	BUN	37.4 mg/dL	TPHA	(-)
		Cr	3.9 mg/dL	STS	(-)
		Na	133 mEq/L	HBs-Ag	(-)
		Cl	96 mEq/L	HBs-Ab	(-)
		K	4.4 mEq/L	HCV-Ab	(-)
		Ca	13.2 mg/dL		
		P	5.5 mg/dL	Bone marrow aspiration	
		NH ₃	297 μ g/dL	Plasma cell 60.4 %	
		CRP	0.7 mg/dL	*appearance of plasma cell in peripheral blood	
Coagulation					
PT	91 %				
APTT	25.5 sec				
Fib	273 mg/dL				

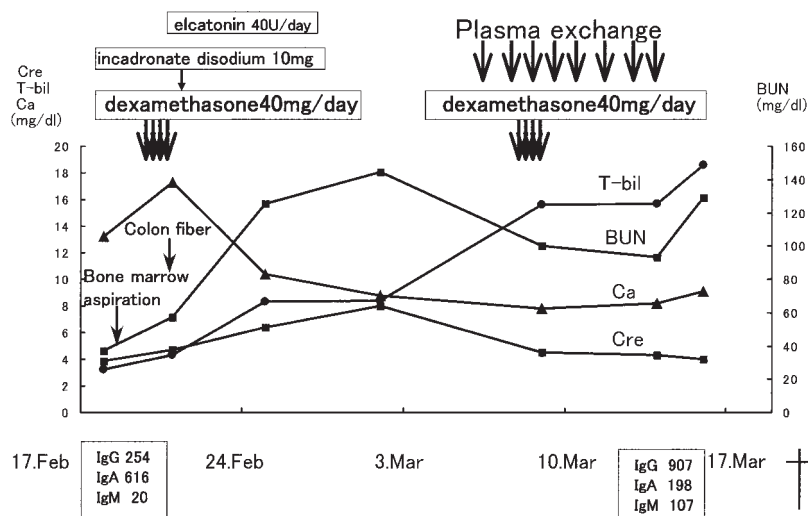


Fig. 1. Clinical course

識は徐々に回復した。しかし、入院後約 14 病日で肝機能は急速に悪化し、総ビリルビンも 1 日約 2 mg/dL ずつ上昇していくため、FFP 40 単位と輸血、アルブミン製剤を使用した血漿交換を 8 回行った。これらの集中治療にも関わらず肝不全はさらに増悪し、入院後 30 病日で消化管出

血を併発し DIC となり死亡した。

パルス療法により IgA は 616 mg/dL から 198 mg/dL と減少し、多発性骨髄腫の活動性の抑制効果は認められた。腎不全も透析療法にて対応可能であり、血圧低下のため入院中 HDF を継続した。ステロイドパルス療法後白血球は

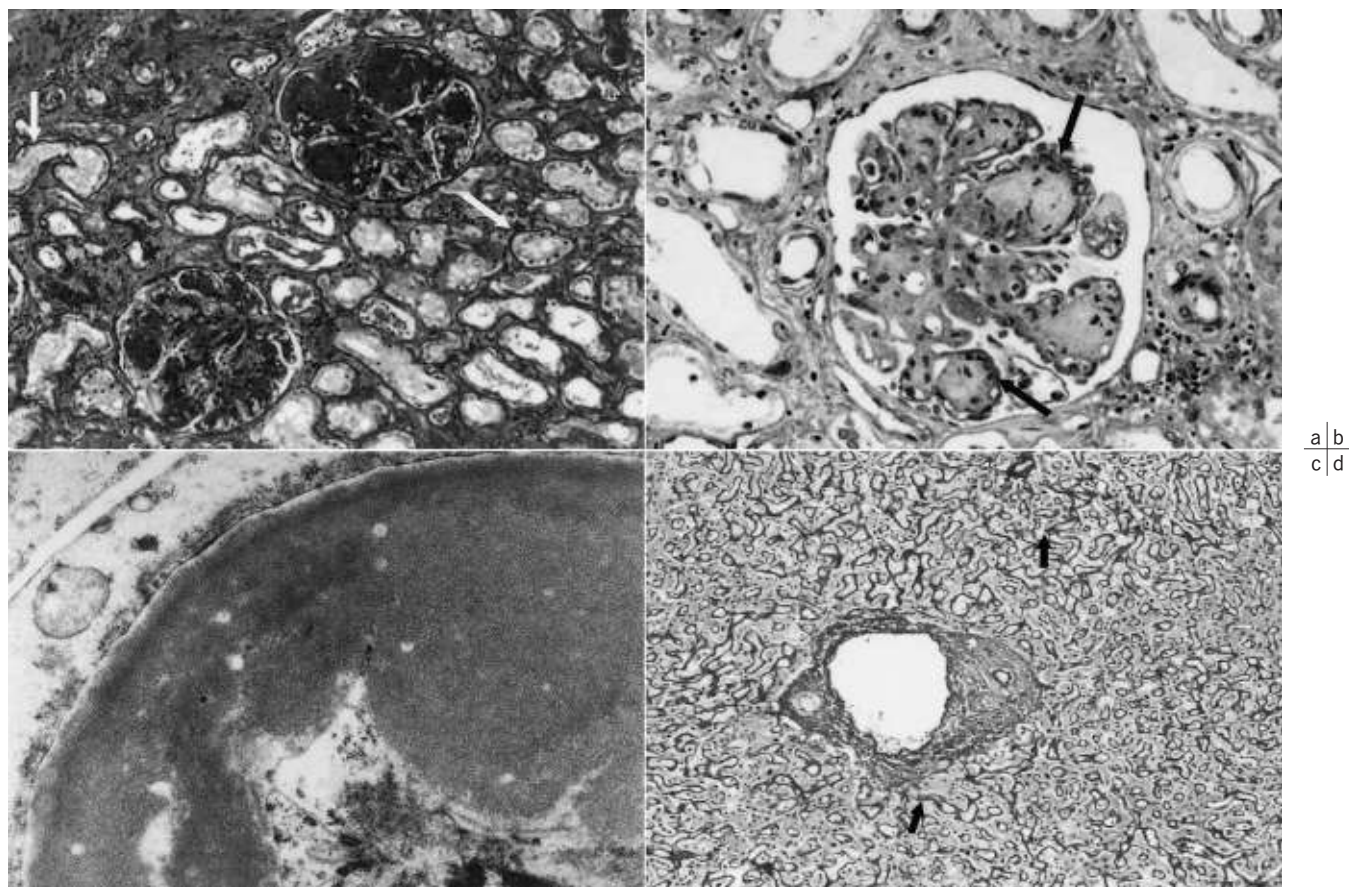


Fig. 2. Autopsy findings

- a : Nodular lesions in glomeruli and depositions in the uriniferous tubuli (PAS staining, $\times 80$)
 b : Anti κ chain antibody (immunostaining, $\times 100$)
 c : Granular electron deposits in the glomeruli (electron microscopy, $\times 5,000$)
 d : Amyloid-like depositions in the perisinusoidal space in the liver

最大値 $58,330 \mu\text{g}/\text{mL}$ となり, 末梢血にも形質細胞が 10%, ジョリー小体が 500 カウント出現した。また, BUN はステロイドの異化亢進作用により急上昇した。一時低下したが, 末期には DIC による消化管出血に伴い再度 BUN は上昇を認めた。急速進行性肝不全を呈し, アミロイド沈着, 腫瘍細胞の浸潤などの可能性を考慮したが, 通常が多発性骨髄腫の経過とは合致しなかった (Fig. 1)。

病理解剖では, PAS 染色にて肝臓の類洞壁にアミロイド様の沈着物を認め, 腎臓では糸球体に結節様変化を, 尿細管には基底膜に沿って沈着物を認めた。コンゴレッド染色ではアミロイドは陰性であり, 免疫染色で $\text{IgA}\kappa$ 鎖が細動脈壁とメサンギウム細胞領域に染色された。電顕では電子密度の高い細顆粒状沈着物が糸球体基底膜内皮側と尿細管基底膜に帯状に沈着していた (Fig. 2)。

以上より κ 型の light chain deposition disease (LCDD) と診断した。

考 察

LCDD は, 1976 年に Randall らが最初に病理学的な見地からアミロイドーシスに類似した病気として報告したり。その後, 重鎖が沈着している症例や混合している症例が発表され, 現在では単クローン性免疫グロブリン沈着症 (monoclonal immunoglobulin deposition disease: MIDD) という概念でまとめられている (Table 2)²⁾。疾患自体が広く浸透してきたため検出率は上昇しているも, いまだ稀であり, 本症例も剖検して初めて診断できた。

LCDD の平均生存率は 18.1 カ月と予後不良であり³⁾, Pozzi らは予後不良因子として高齢であること, 多発性骨髄腫の合併, 腎臓以外の臓器への軽鎖の沈着をあげている⁴⁾。本症例も予後不良因子のすべてに該当し, 顔面浮腫の出現から死亡に至るまで 5 カ月と短かった。LCDD の臨床像は多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症,

Table 2. The classification of pathology

Monoclonality → monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)
1. Light chain cast nephropathy (myeloma kidney)
◎ 2. Light chain deposition disease (LCDD) κ dominant
3. Light chain amyloidosis (AL) λ dominant
4. Light-and-heavy-chain deposition disease
5. Heavy chain deposition disease
6. Monoclonal gammopathy
7. Crystal structure in the podocyte, tubules or cast

plasma cell dyscrasia などがあり、確定診断は病理所見による。腎臓の光顕所見では尿細管基底膜の肥厚と糖尿病性腎症に類似した糸球体の結節性病変が特徴とされているが、wire loop 様の糸球壁の著明な肥厚などの報告⁵⁾もあり、多彩な腎病変の存在が示唆される。

しかし、Lin らは組織学的なパラメータは腎臓の予後に関与しないと報告している⁶⁾。光顕所見にて AL アミロイドと類似するもコンゴレッド陰性であり、電顕的に細線維状構造を欠いている点で異なると報告されている。各臓器の凍結組織の免疫組織学的観察と電顕的観察を追加し診断に至った。

今回われわれが経験した約 2 カ月の短期間で急激に肝不全、腎不全を起し死亡したような劇症例の報告は今までになく、肝臓と腎臓へ軽鎖の親和性が強かったと考えられる。LCDD の症例の 90%以上が最初に腎機能障害を引き起こしたといわれている。腎臓以外での軽鎖の沈着部位として、心臓(21%)、肝臓(19%)、脾臓(8%)、末梢神経(8%)、皮膚(1%)、リンパ節(1%)との報告があるが³⁾、組織親和性と軽鎖沈着のメカニズムとの関与が注目されている。動物実験では軽鎖の V 領域のアミノ酸配列が沈着に重要であることが明らかになっている⁷⁾。基底膜部に凝集沈着をしやすい機序として、LCDD 患者の L 鎖は疎水性で糖化を受けやすく、等電点が 8.2~8.4 と通常の軽鎖の等電点(多くは 4~6)に比し異常に高いことが指摘されている⁸⁾。急速に増悪した肝不全の原因として、組織学的に類洞壁への軽鎖の沈着と Glisson 鞘内の門脈の拡大、確認できる胆管の数が少ないことから、類洞壁への厚い軽鎖の沈着により毛細胆管が狭窄し、胆汁排泄ができず黄疸に至ったと考えられる。血液検査にても直接ビリルビン優位に上昇しており、閉塞性パターンであった。肝酵素は末期に急

上昇したので、軽鎖の沈着による直接の肝細胞障害というよりは胆道系の閉塞による二次的变化であったと考えられる。

LCDD の治療の代表は単クローン性免疫グロブリン症と同様にメルファラン・プレドニゾン療法といわれているが、治療法は確立されていない。本症例では、黄疸を伴った肝不全のためメルファランの使用はできなかったが、血漿交換とステロイド投与で M 蛋白の産生自体はある程度抑制できたと考えられた。

いまだ分類できない沈着症が多数あり、解明されていないことが多いことを踏まえ、疑わしい症例は積極的に検体採取し、治療法の確立に結び付けていくことが重要である。

文 献

1. Randall RE, Williams WC, Mullinax F, Tung MY, Still WJS. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 69: 703-710.
2. 加藤謙一, 黒木亜紀, 伊興田雅之, 北澤孝三, 柴田孝則, 杉崎徹三, 城 謙輔, 川村哲也. IgG3 λ 型多発性骨髄腫に light and heavy chain deposition disease(LHCDD)と cast nephropathy を合併し急性腎不全を呈した 1 例. *腎と透析* 2001; 50: 933-941.
3. 永野忠相, 伊藤雅勇, 御手洗哲也. 免疫グロブリン L 鎖沈着症. *腎と透析* 2002; 53: 163-167.
4. Pozzi C, D' Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Francesco L. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154-1163.
5. 岸 雄一郎, 柏木哲也, 金子明広, 林 美穂, 清水光義, 松信精一, 飯野靖彦, 片山泰朗, 大橋隆治. Unusual pattern の light chain deposition disease を呈した多発性骨髄腫の 1 例. *日内会誌* 2002; 91: 243-245.
6. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, D'Agati VD. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1482-1492.
7. Khamlichi AA, Rocca A, Touchard G, Aucouturier P, Preud' homme JL, Coqne M. Role of light chain variable region in myeloma with light chain deposition disease: Evidence from an experimental model. *Blood* 1995; 86: 3655-3659.
8. 渡辺照男. 血液疾患と腎障害, 特に軽鎖関連腎症の発生機序と問題点. *腎と透析* 2002; 53: 145-151.