

腎細胞癌に合併した AL 型原発性アミロイドーシス によってネフローゼ症候群を呈した 1 例

高野盛登*¹ 須田徳子 市原淳弘 小西孝之助
篠村裕之 林 晃一 橋口明典*² 宮嶋 哲*³
村井 勝 伊藤 裕*¹

A case of nephrotic syndrome due to AL-type primary amyloidosis associated
with renal cell carcinoma

Morito TAKANO*¹, Noriko SUDA, Atsuhiko ICHIHARA, Konosuke KONISHI, Hiroyuki SASAMURA,
Koichi HAYASHI, Akinori HASHIGUCHI*², Akira MIYAJIMA*³, Masaru MURAI, and Hiroshi ITOH*¹

*¹Department of Internal Medicine, *²Department of Pathology,

*³Department of Urology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 80 歳、男性。2005 年 5 月に食思不振を自覚し来院し、軽度蛋白尿と腹部 CT で左腎細胞癌を認め、腹腔鏡下腎尿管摘出術を施行した。術後に蛋白尿がさらに増悪し下腿浮腫が出現したため、同年 12 月に精査目的で再入院した。蓄尿蛋白 4.2 g/日、血清 TP 5.0 g/dL, Alb 2.4 g/dL, TC 214 mg/dL, Cr 1.4 mg/dL, クレアチニンクリアランス 39 mL/min よりネフローゼ症候群と診断されたが、精査により転移および他の悪性腫瘍の合併は否定された。摘出した左腎の非悪性腫瘍部位の HE 染色による検討では、有意な異常所見を認めなかったが、念のためコンゴレッドによる特殊染色をしたところ、小血管壁および糸球体にアミロイド沈着を認めた。アミロイド沈着は過マンガン酸カリウム処置後も残存しており、AL 型原発性アミロイドーシスと診断した。その後、骨髄検査で多発性骨髄腫は否定され、尿蛋白電気泳動でわずかなベンスジョーンズ蛋白と上部消化管内視鏡で胃潰瘍病変部位のアミロイド沈着を認めた。

腎細胞癌に AL 型原発性アミロイドーシスを合併した症例報告はきわめて少なく、術後にネフローゼ症候群が顕在化したことを契機に摘出腎の詳細な検討を加えた結果、診断し得た貴重な症例と考えられた。

An 80-year-old man was admitted because of appetite loss, mild proteinuria, and leg edema. A computed tomography examination revealed a tumor in his left kidney, and a left nephrectomy was performed. The tumor was histologically diagnosed as a clear cell type renal cell carcinoma, and hematoxylin eosin staining of the non-tumor region of the resected kidney showed an almost normal morphology. Three months later, he was readmitted because of the development of nephrotic syndrome with a urinary protein excretion of 4.2 g/day, a serum total protein concentration of 5.0 g/dL, a serum albumin concentration of 2.4 g/dL, a serum total cholesterol concentration of 214 mg/dL, and generalized edema. A full examination revealed no evidence of metastasis or recurrence of the renal cell carcinoma or any other malignant tumor. Congo red staining and immunohistochemical staining were performed using the non-tumor region of his resected kidney, and the presence of amyloid deposits in the microvascular walls and glomeruli that did not disappear when treated with potassium permanganate was disclosed. In

this manner, the patient was diagnosed as having AL-type primary amyloidosis. Bence-Jones proteinuria and gastric amyloidosis were also observed, but a bone marrow examination showed no signs of multiple myeloma.

Previous studies have reported an association between renal cell carcinoma and renal amyloidosis, mainly AA-type secondary amyloidosis. To our knowledge, only two cases of renal cell carcinoma associated with primary amyloidosis have been previously reported. Therefore, the present patient not only represents a rare case of renal cell carcinoma associated with primary amyloidosis, but also reminds us that careful histological examination of the non-tumor region of the resected kidney is needed to evaluate the proteinuria associated with renal cell carcinoma, particularly in elderly patients.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 1014-1019.

Key words : primary amyloidosis, renal cell carcinoma, nephrotic syndrome

はじめに

一般に、腎細胞癌に続発する蛋白尿の原因としては、膜性腎症や続発性アミロイドーシスなどが知られており、その多くは原疾患の治療により軽快が報告されている。今回われわれは、腎細胞癌に合併した蛋白尿が腎摘出後に増悪しネフローゼ症候群を呈した症例を経験した。一見正常組織像を呈していた摘出腎の非悪性腫瘍部を詳細に再検討することによって、これまでに報告例がきわめて少ない、腎細胞癌に合併したAL型原発性アミロイドーシスと診断を確定しえたので報告する。

症 例

患 者：80歳，男性

主 訴：下腿浮腫，食思不振

現病歴：2004年9月に胆石・胆嚢炎のため他院で胆嚢摘出術が施行された。その後食欲低下が持続するため、当院消化器内科を受診し、2005年3月に施行された腹部CTで左腎腫瘍と定性で(1+)程度の軽度蛋白尿を認めた。当院泌尿器科で2005年5月に腹腔鏡下左尿管摘出術が施行され、腎細胞癌と診断された(Fig. 1)。術後の同年9月頃より蛋白尿が次第に増悪し下腿浮腫が出現したため、

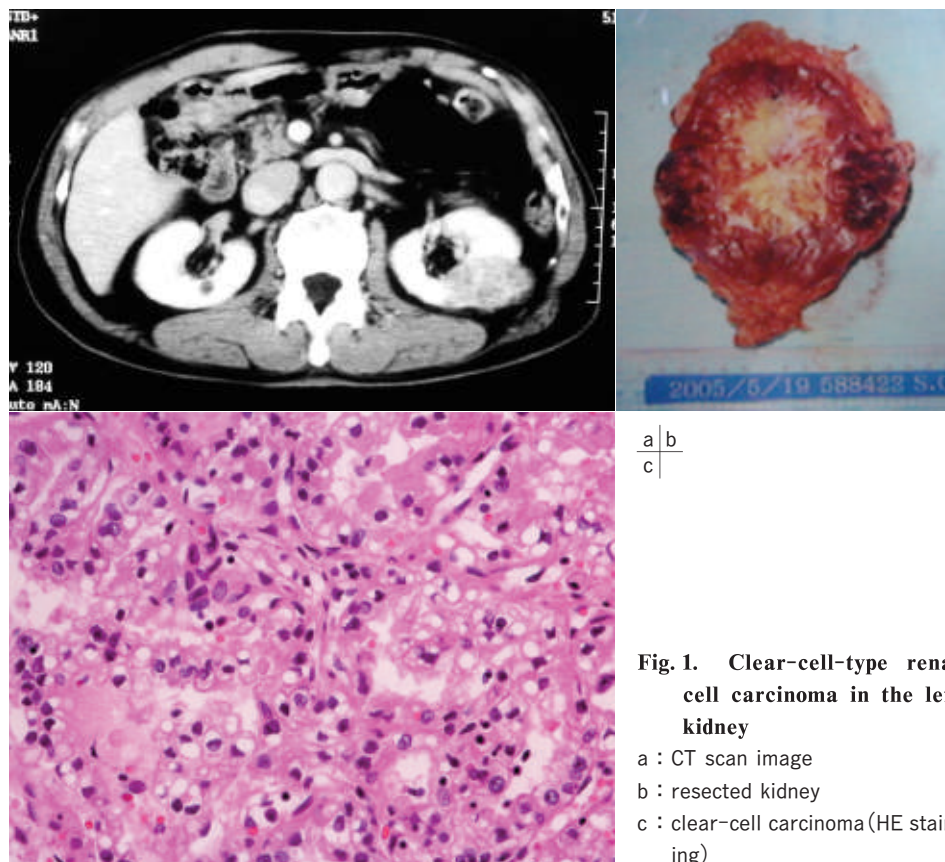


Fig. 1. Clear-cell-type renal cell carcinoma in the left kidney

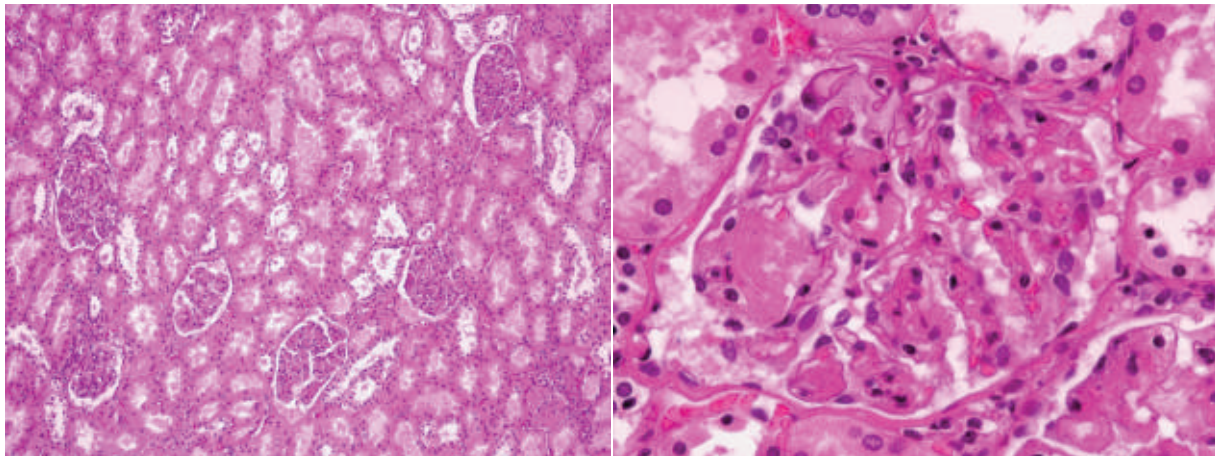
a : CT scan image

b : resected kidney

c : clear-cell carcinoma (HE staining)

Table. Laboratory data on admission

Urinalysis		AST	13 IU/L	IgA	208 mg/dL
Protein	(3+)	ALT	7 IU/L	IgM	58 mg/dL
Blood	(-)	BUN	17.7 mg/dL	C 3	106 mg/dL
Glucose	(-)	CRE	1.4 mg/dL	C 4	30 mg/dL
Sediment		UA	6.3 mg/dL	CH-50	47.7 U/mL
Hyaline cast	(+)	TC	214 mg/dL	ANA	(-)
Fatty cast	(+)	TG	96 mg/dL	MPO-ANCA	< 10 EU
		FBS	98 mg/dL	CEA	4.1 ng/mL
Peripheral blood		Na	143.0 mEq/L	CA 19-9	20 ng/mL
WBC	6,700/ μ L	K	4.4 mEq/L	PSA	0.28 ng/mL
RBC	3.96×10^4 / μ L	Cl	107 mEq/L	Ferritin	105 ng/mL
Hb	12.7 g/dL	Ca	8.8 mg/dL	Amiloid A	9 μ g/mL
PLT	21.6×10^4 / μ L	IP	3.3 mg/dL		
				Urinary excretion	
Blood chemistry		Serological test		Protein	4.2 g/day
TP	5.0 g/dL	CRP	0.27 mg/dL	Selectivity index	0.076
ALB	2.4 g/dL	IgG	837 mg/dL	Ccr	39 mL/min

**Fig. 2. Non-tumor region of the removed kidney**

The low magnification photograph(HE staining, $\times 40$)(a) shows almost normal morphology, but we rarely found a glomerular nodular lesion in the high magnification photograph(b)(HE staining, $\times 400$).

2005年12月に当科に入院した。

既往歴：22歳時、急性虫垂炎のため虫垂切除術。1992年より慢性胃炎。2004年6月交通事故で肺挫傷・肋骨骨折

家族歴：長兄が脳梗塞、次兄が胆管細胞癌、長姉が乳癌、次姉が子宮癌、三姉が肝臓癌

生活歴：50年来の喫煙歴。機会飲酒

入院時現症：身長160.5 cm、体重54.1 kg、血圧102/66 mmHg、脈拍88/分・整、眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし、口腔内異常なし、表在リンパ節触知せず、頸静脈怒張なし、肺野清、心音純、腹部平坦軟、腸雑音正常、右側腹部・左下腹部に手術痕あり、下腿浮腫あり、両足背動脈触知良好

入院時検査所見 (Table)：24時間蓄尿における尿蛋白は4.25 g/日であり、血清蛋白は5.0 g/dL、血清アルブミン値2.4 g/dLとネフローゼ症候群を呈し、selectivity indexは0.076であった。血清総コレステロール214 mg/dL、免疫グロブリンおよび補体は正常で、抗核抗体や血管炎のマーカーも陰性であった。腫瘍マーカーや肝炎ウイルス抗体も陰性であった。血清クレアチニンは1.4 mg/mLと上昇を認め、24時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスは39 mL/minであった。

入院後経過：入院後、腎細胞癌の再発や他の悪性腫瘍の合併を念頭に、腹部エコー、CT、下部および上部消化管内視鏡、ガリウムシンチグラフィによる全身の精査を施行

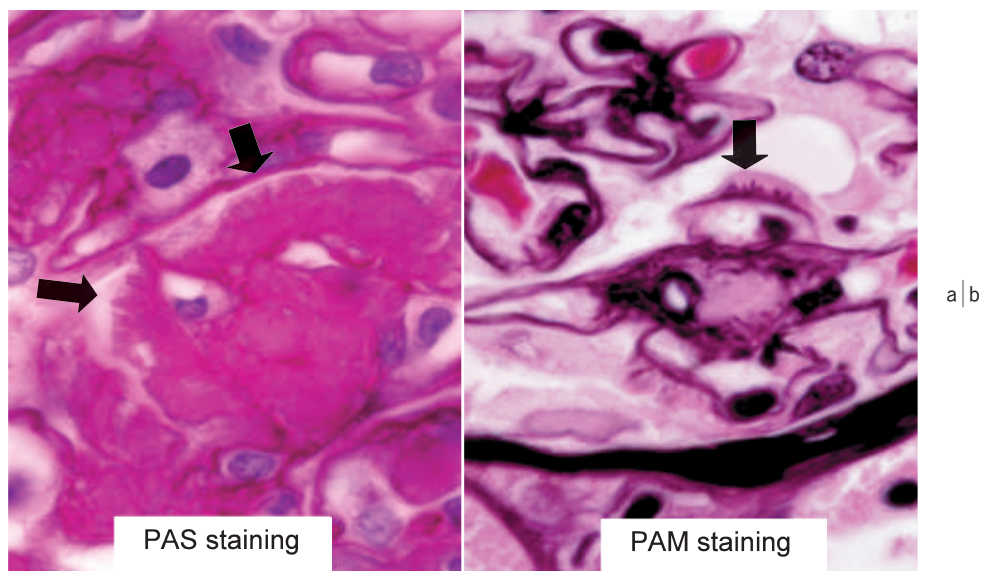


Fig. 3. PAS staining(a) and PAM staining(b) of the removed kidney
The arrows show a spike lesion adjacent to the glomerular nodule from the non-tumor region of the removed kidney.

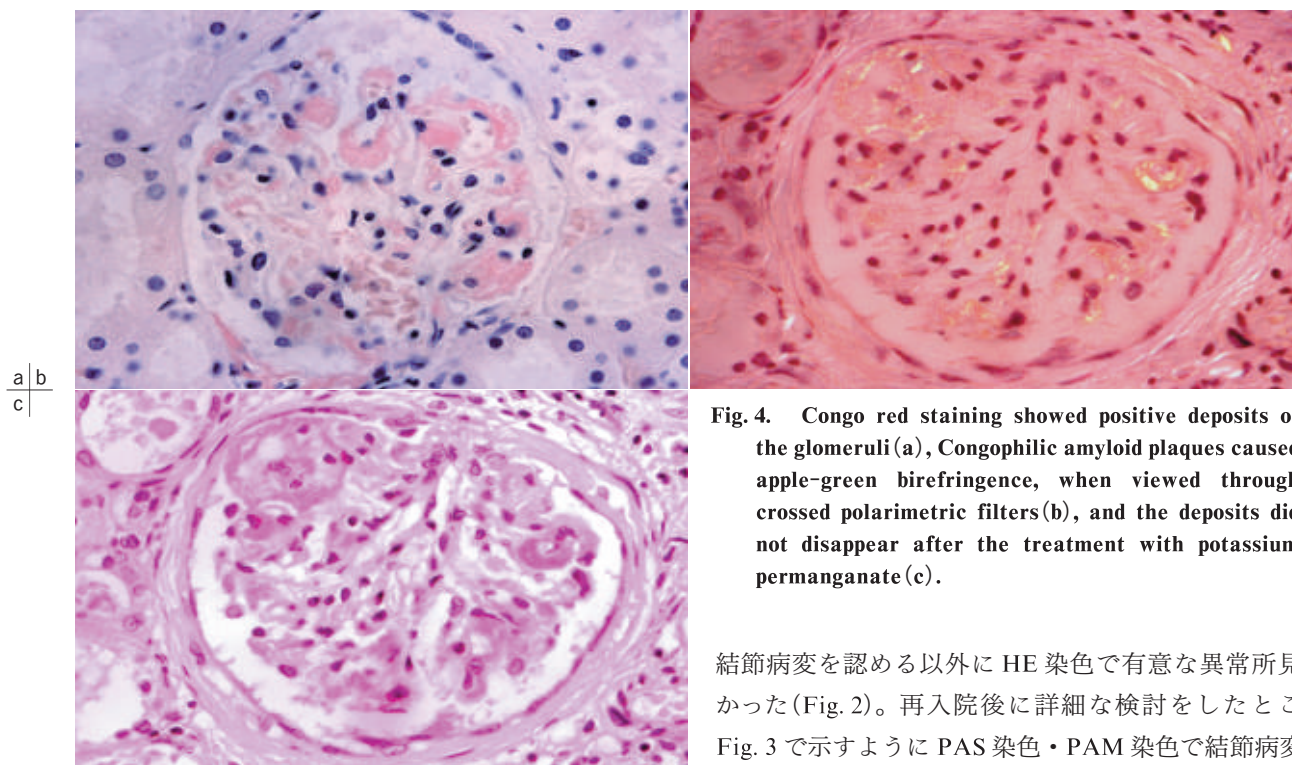


Fig. 4. Congo red staining showed positive deposits of the glomeruli (a), Congophilic amyloid plaques caused apple-green birefringence, when viewed through crossed polarimetric filters(b), and the deposits did not disappear after the treatment with potassium permanganate(c).

したが、いずれの検査においても悪性腫瘍の存在は否定された。

2005年5月の左腎細胞癌発見時にすでに蛋白尿を認めていたため、手術直後に摘出腎非悪性腫瘍部位の病理学的検討を行っていたが、多数ある糸球体の tuft のごく一部に

結節病変を認める以外に HE 染色で有意な異常所見はなかった (Fig. 2)。再入院後に詳細な検討をしたところ、Fig. 3 で示すように PAS 染色・PAM 染色で結節病変に接して棘状の構造物を発見した。そこで、コンゴレッド染色をしたところ小血管壁および糸球体にアミロイド沈着を認め、このアミロイド沈着は偏光下で apple green を呈し、過マンガン酸カリウム処置後も残存した (Fig. 4)。さらに免疫組織染色を行ったところ、この糸球体沈着物質は amyloid P component 陽性、 λ 軽鎖陽性、 κ 軽鎖陰性であった (Fig. 5)。以上の所見から、本症例は腎細胞癌に合

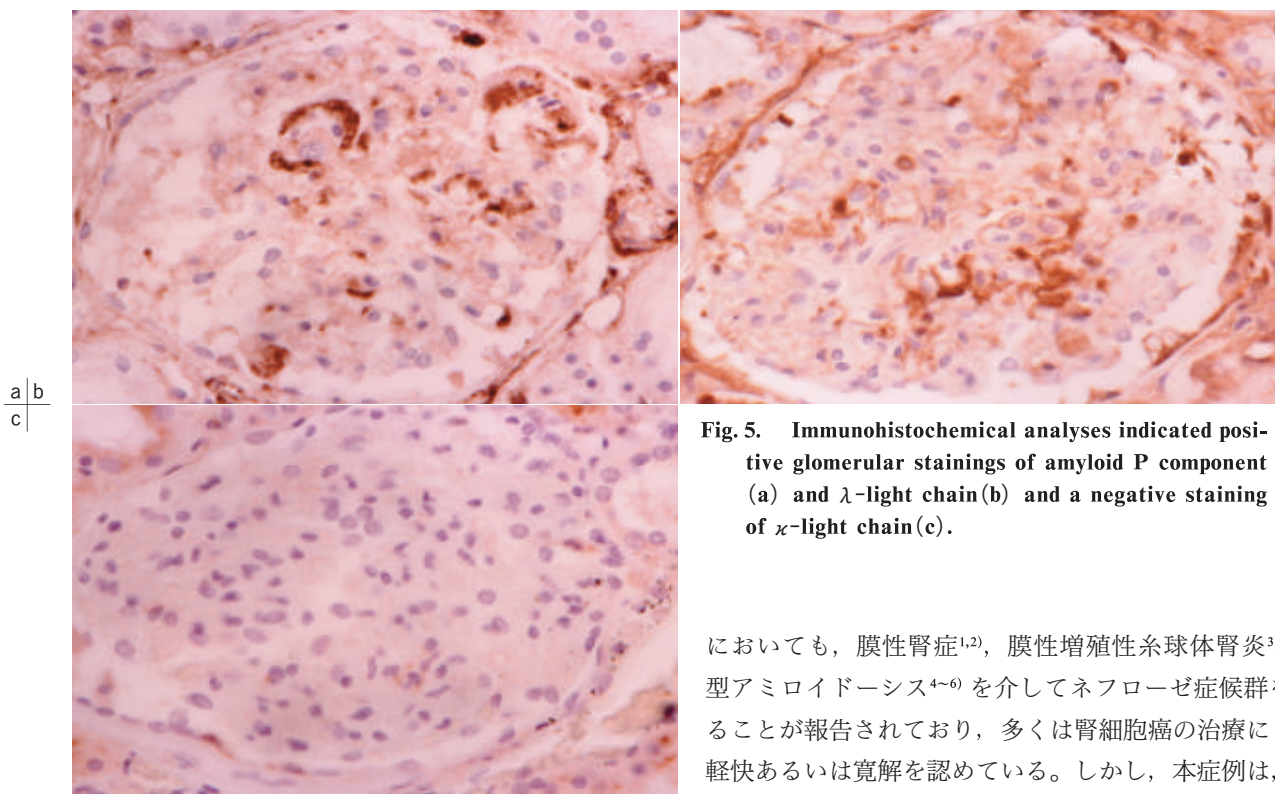


Fig. 5. Immunohistochemical analyses indicated positive glomerular stainings of amyloid P component (a) and λ -light chain (b) and a negative staining of κ -light chain (c).

併した AL 型原発性腎アミロイドーシスと診断した。

その後の検討において、尿蛋白電気泳動でベンスジョーンズ蛋白をわずかに認めたが、骨髄検査の結果、骨髄は normocellular で形質細胞 5.4% であり、多発性骨髄腫は否定的であった。さらに、上部消化管内視鏡で認めた胃潰瘍部位からの生検でもアミロイド沈着を認めたが、心エコー検査の結果、左室壁厚・駆出率ともに正常で、心筋における顆粒状の輝度の増加を認めなかった。患者本人と相談のうえ、積極的治療は行わず、胃薬処方による対症療法のみで外来で経過観察することとした。退院後 9 か月を経過した時点で軽度の労作時息切れを認めるものの、心エコー所見に著変を認めていない。

考 察

本症例は、腎細胞癌に AL 型アミロイドーシスを合併しネフローゼ症候群を呈した症例である。腎細胞癌術後にネフローゼ症候群が顕在化し、摘出腎の詳細な再検討で診断に至ることができた。

悪性腫瘍に伴うネフローゼ症候群の原因疾患として、固形癌による膜性腎症、血液悪性疾患、特にリンパ腫による微小変化群や巣状糸球体硬化症が知られている。腎細胞癌

においても、膜性腎症^{1,2)}、膜性増殖性糸球体腎炎³⁾、AA 型アミロイドーシス⁴⁻⁶⁾ を介してネフローゼ症候群を呈することが報告されており、多くは腎細胞癌の治療によって軽快あるいは寛解を認めている。しかし、本症例は、むしろ腎細胞癌治療後に蛋白尿が増悪しネフローゼ症候群を呈しており、悪性腫瘍に続発するネフローゼ原因疾患とは独立した機序の存在が考えられた。そこで摘出腎非悪性腫瘍部の詳細な再検討が行われ、腎細胞癌に合併した原発性アミロイドーシスと診断が確定した。

全身性アミロイドーシス患者の癌腫合併率は約 7% と報告されているが、それら患者に共通した特徴はなく、合併のメカニズムについては知られていなかった⁷⁾。またそのなかの 1/4 は腎細胞癌で、腎細胞癌全体では約 3% にアミロイドーシスを合併すると報告されている。多くは死後に剖検で診断されており⁸⁾、腎細胞癌とアミロイドーシスを合併した 39 例の検討⁹⁾ によると、判明しているもののほとんどが二次性の AA 型アミロイドーシスであった。腎細胞癌に限らず癌腫と AL 型がはっきり判明している原発性アミロイドーシスの合併の報告は症例報告の範囲で散見される程度であり⁹⁻¹¹⁾、われわれが検索しえた 1966 年以降の報告では、腎細胞癌に AL 型原発性アミロイドーシスを合併した報告は 2 例のみ^{12,13)} であった。2 例ともに本症例との共通点は少なく、合併例における臨床的特徴を明らかにするためには、今後の症例報告の積み重ねが重要であると考えられた。

腎細胞癌の患者では、腫瘍随伴症候群を含む非特異的な全身症状を示すことは稀ではない。発熱や急性反応物質である CRP 上昇などを認めることが知られており、本症例

においても、Tableで示したように、ネフローゼ症候群顕性期に血清CRPの軽度上昇を認めている。CRP上昇の機序として、癌組織から分泌される炎症性サイトカインの関与が疑われている¹⁴⁾。そのなかでIL-6は、癌細胞から急性反応物質でありAA型アミロイドの前駆物質でもあるアミロイドA蛋白の産生を刺激し¹⁵⁾、腎細胞癌による慢性的な炎症の結果、IL-6を介してAA型アミロイドーシスを合併する機序が考えられている。さらに、炎症性サイトカインの一部は形質細胞の強力な成長因子としても知られており¹⁵⁾、形質細胞は、多発性骨髄腫のみならず、多発性骨髄腫非合併のAL型原発性アミロイドーシスにおいても病態形成に関与する可能性が考えられている。以上より、本症例ではIL-6を測定していなかったが、AL型原発性アミロイドーシスの合併の原因の一つとして、腎細胞癌における慢性炎症が形質細胞に作用し、免疫グロブリン由来のアミロイド沈着を促進した機序の可能性が考えられた。しかし、本症例では腎細胞癌摘出術後に原発性アミロイドーシスによる蛋白尿が増加しネフローゼ症候群が顕在化したため、腎細胞癌自体がアミロイドーシスによる蛋白尿を抑制していた可能性も否定できなかった。さらに、血清CRPは周術期を除く術前後で変化を認めなかったため、手術侵襲時の急性炎症がアミロイドーシス進展によるネフローゼ症候群発症を誘発した可能性も考えられた。

腎細胞癌、炎症性サイトカイン、原発性アミロイドーシスの関連についてはいまだ多くの不明点が残されているが、術前よりアミロイドーシスの可能性を疑いコンゴレッド染色で検討していれば、治療法に相違はないものの、早期に診断できた可能性が考えられた。したがって、高齢者の腎細胞癌症例では、軽度蛋白尿であっても、摘出腎非悪性腫瘍部の検索においてアミロイドーシスの可能性も視野に入れた検討が必要と考えられた。

結 論

腎細胞癌摘出後にAL型原発性アミロイドーシスを合併しネフローゼ症候群を呈した症例を経験した。腎細胞癌とAL型原発性アミロイドーシス合併例の報告は少なく、また、術後にネフローゼ症候群が顕在化し、摘出腎の詳細な再検討によってアミロイドーシスの診断が確定したという経過から、蛋白尿を伴う腎細胞癌症例の場合、摘出腎の十分な検討が必須であるという臨床的に貴重な教訓を与える症例でもあった。

文 献

1. Kuroda I, Ueno M, Okada H, Shimada S, Akita M, Tsukamoto T, Deguchi N. Nephrotic syndrome as a result of membranous nephropathy caused by renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2004; 11: 235-238.
2. Fujita Y, Kashiwagi T, Takei H, Takada D, Kitamura H, Iino Y, Katayama Y. Membranous nephropathy complicated by renal cell carcinoma. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 59-62.
3. Ahmed M, Solangi K, Abbi R, Adler S. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 848-852.
4. Vanatta PR, Silva FG, Taylor WE, Costa JC. Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: demonstration of AA protein and review of the literature. *Hum Pathol* 1983; 14: 195-201.
5. Karsenty G, Ulmann A, Droz D, Carnot F, Grunfeld JP. Clinical and histological resolution of systemic amyloidosis after renal cell carcinoma removal. *Nephron* 1985; 40: 232-234.
6. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982; 73: 426-428.
7. Dictor M, Hasserijs R. Systemic amyloidosis and non-hematologic malignance in a large autopsy series. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1981; 89: 411-416.
8. Chisholm GD. Nephrogenic ridge tumors and their syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230: 403-423.
9. Iwahashi N, Tame E, Nagasaka T, Furuta M, Nagashima H, Nimura Y. Massive hemorrhage and pseudo-obstruction of the small intestine caused by primary AL amyloidosis associated with gastric cancer: report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 871-874.
10. Liu CJ, Chien RN, Huang SF, Chiang JM. Severe intrahepatic cholestasis in an elderly patient with primary amyloidosis and colon adenocarcinoma. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 74-79.
11. Benharroch D, Sukenik S, Sacks M. Bronchioloalveolar carcinoma and generalized amyloidosis complicating progressive systemic sclerosis. *Hum Pathol* 1992; 23: 839-841.
12. Dalakas MC, Fujihara S, Askanas V, Engel WK, Glenner GG. Nature of amyloid deposits in hypernephroma. Immunocytochemical studies in 2 cases associated with amyloid polyneuropathy. *Am J Pathol* 1984; 116: 447-454.
13. Kiely JM. Hypernephroma—the inernist's tumoer. *Med Clin North Am* 1966; 50: 1067-1083.
14. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyano N, Masumori N, Takahashi A, Yanase M. Interleukin-6 in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 1778-1781.
15. Grateau G, Veyssier C. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 809-810.