

短期間で組織学的に顕著な進展を認めた AL アミロイドーシスの 1 例

角谷裕之 難波倫子 松田 潤 山本毅士
竹治正展 山内 淳

A case of AL amyloidosis associated with a remarkable histological progress in a short period

Hiroyuki KADOYA, Tomoko NAMBA, Jun MATSUDA, Takeshi YAMAMOTO, Masanori TAKEJI,
and Atsushi YAMAUCHI

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

要 旨

AL アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスのなかで最もよくみられるタイプである。確定診断は腎生検により行われることも多いが、初期のアミロイド沈着を同定することはしばしば困難であり、疾患を疑って注意深く観察する必要がある。症例は生来健康な 60 歳、男性、ネフローゼ症候群を発症し前医にて腎生検を施行、微小変化型と診断された。しかし、免疫抑制療法に反応せず蛋白尿が持続したため、6 カ月後に再生検を施行したところ、明らかに AL アミロイドーシスの像を呈していた。最終診断後に最初の腎生検標本を見直したところ、PAM 染色で糸球体基底膜に spicule を疑う所見を認め、軽度のアミロイド沈着を示唆する所見と考えられた。初期の腎アミロイドーシスは、組織変化に乏しく微小変化型との鑑別がしばしば困難である。高齢者のネフローゼ症候群では常にアミロイドーシスの可能性を念頭に置くこと、および、治療抵抗性のネフローゼ症候群では積極的に再生検を考慮することが重要であると考えられた。

AL amyloidosis is the most common form of systemic amyloidosis. Although kidney biopsy often is the method by which the disease is identified, small amounts of amyloid in kidney biopsy specimens may be missed on routine examination unless specifically investigated. We present here a previously healthy 60-year-old man who developed nephrotic syndrome. His first renal biopsy showed minimal change nephrotic syndrome (MCNS). Proteinuria remained refractory to immunosuppressive treatments. Six months later, a repeat renal biopsy clearly showed AL amyloidosis. Re-examination of the first biopsy in the light of the final diagnosis again suggested a subtle deposition of amyloid fibrils. The discrimination of an early lesion of renal amyloidosis with MCNS may often be difficult. It is necessary to maintain a high level of alertness for amyloidosis especially in aged patients with nephrotic syndrome and to consider a repeat biopsy in steroid-resistant cases.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 590-594.

Key words : nephrotic syndrome, minimal change, immunosuppressive treatment, steroid-resistant

緒 言

AL アミロイドーシスは免疫グロブリン軽鎖(light chain)に由来する線維状蛋白が、全身の諸臓器に沈着して機能障

害を引き起こす予後不良な疾患である。なかでも腎臓は比較的早期に侵され、難治性のネフローゼ状態を呈することが多い。しかし、初期には組織学的に典型的な像を呈しないことがあり、しばしば診断に難渋する例もみられる。

今回われわれは、約 6 カ月という短期間に、腎組織において顕著な変化をきたした AL アミロイドーシスの症例を経験した。当初は微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)と診断され治療を開始されていたが、再生検により確定診断に至り、積極的な治療により良好な経過となった。近年の治療法の進歩により¹⁾、早期に治療介入することで予後改善が期待できることから、初期のアミロイド腎症の診断が重要であると考えられ、若干の文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：60 歳，男性

主 訴：両下腿浮腫

既往歴：10 数年前より脂肪肝

家族歴：特記事項なし

現病歴：2007 年秋の健診で初めて検尿異常(蛋白 4+，潜血 2+)を指摘された。2008 年初旬に両下腿浮腫を自覚し近医を受診。高度の蛋白尿(9 g/日)と低アルブミン血症(2.5 g/dL)を認め、ネフローゼ症候群の精査目的で他院入

院し、同年春に腎生検を施行。蛍光抗体法では IgA, IgG, IgM, 補体とも陰性で、光顕所見にて MCNS と診断(Fig. 1A)。メチルプレドニゾロンパルス療法の後、プレドニゾロン 40 mg/日の内服を開始した。治療効果乏しく、シクロスポリン内服と LDL アフェレーシスを追加されたが改善せず、難治性ネフローゼ症候群に対する治療目的で、同年秋に当院へ転院となった。

入院時現症：身長 165 cm，体重 61.7 kg，BMI 22.7，血圧 86/58 mmHg(座位)，脈拍数 60 回/分(整)。両側扁桃，甲状腺の腫大なし。胸腹部に異常所見なし。両下腿に浮腫を認める。紫斑や関節痛なし。神経学的所見として，上肢は筋力低下，麻痺，感覚障害を認めないが，下肢に近位筋優位の筋力低下を認めた(MMT で両大腿部は 2，両下腿は 4～5)。また，両大腿部にしびれと温痛覚の低下を認めた。深部腱反射の低下や亢進は認めず，振動覚異常もみられなかった。起立性低血圧や膀胱直腸障害，発汗異常や唾液分泌異常といった自律神経障害を示唆する所見は認めなかった。

入院時検査所見：尿蛋白は(4+)で尿蛋白/クレアチニン比は 14.1，血清アルブミン 2.2 g/dL とネフローゼ症候群を呈していた(Table 1)。腎機能は血清クレアチニン(Cr)0.8 mg/dL，クレアチニンクリアランス(CCr)は 76 mL/分と保たれていた。肝胆道系酵素は軽度の上昇を認めた。血清蛋白分画は，アルブミン 46.3%， α 1-グロブリン 5.3%， α 2-

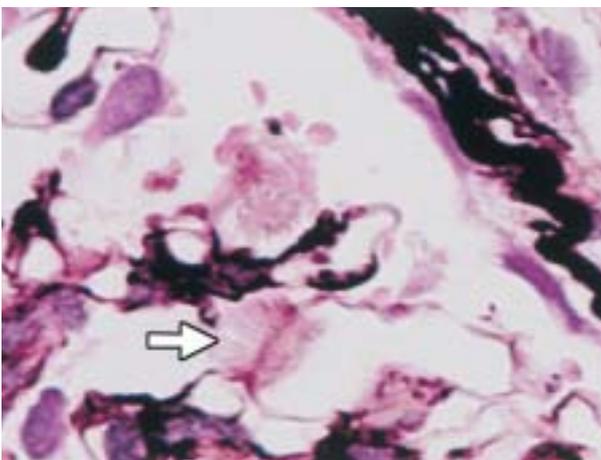
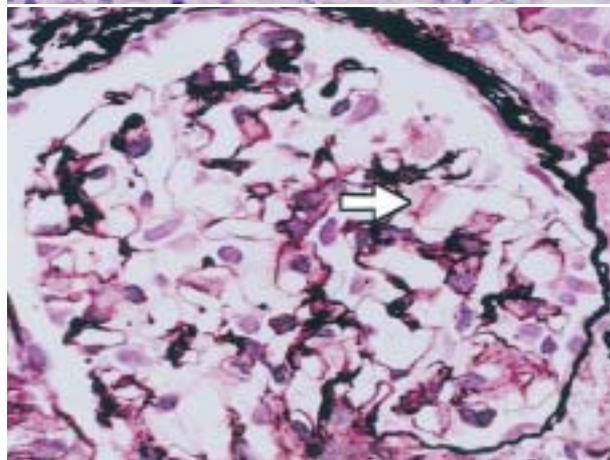
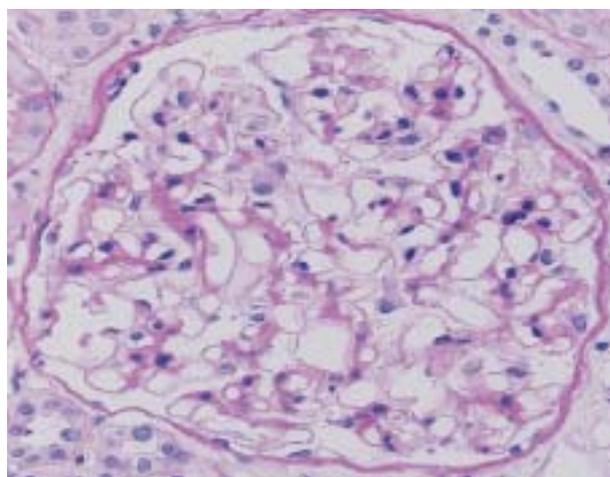


Fig. 1. Histological findings on the first renal biopsy

A : PAS stain showing minimal change disease (×400)

B : PAM stain suggesting a subtle deposition of amyloid fibrils (arrow) (×400)

C : Spicular structures along the glomerular basement membrane (arrow) (×1,000)

A
B
C

Table 1. Laboratory findings(1)

Blood cell count		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	12,300/ μ L	Na	135 mEq/L	Protein	(4+)
Neu	82.2 %	K	4.6 mEq/L	OB	(3+)
Eos	0.1 %	Cl	97 mEq/L	UP/Cr	14.1
Bas	0.1 %	Ca	9.5 mg/dL	CCr	76 mL/min
Mon	2.5 %	P	3.5 mg/dL	Urine sediment	
Lym	15.1 %	Mg	2.3 mg/dL	RBC	<1/HF
RBC	411 \times 10 ⁴ / μ L	TP	4.6 g/dL	WBC	<1/HF
Hb	14.2 g/dL	Alb	2.2 g/dL	Granular cast	20~29>/WF
Ht	41.3 %	Glu	172 mg/dL	Hyaline cast	100>/WF
Plt	31.6 \times 10 ⁴ / μ L	LDL-C	188 mg/dL	Waxy cast	1~4/WF
		AST	41 IU/L	Fatty cast	1~4/WF
Coagulation		ALT	60 IU/L	Epithelial cast	10~19/WF
PT	65.1 %	γ -GTP	330 IU/L		
INR	1.22	Cr	0.8 mg/dL	Bence Jones protein(-)	
APTT	24.9 sec	BUN	26 mg/dL		
		UA	9.2 mg/dL		
		CRP	0.29 mg/dL		

Table 2. Laboratory findings(2)

Serological study			
C3	145 mg/dL	Anti DNA Ab	<5 IU/mL
C4	54 mg/dL	Anti SM Ab	(-)
IgG	333 mg/dL	Anti SS-A/RO Ab	(-)
IgA	87 mg/dL	Anti SS-B/LA Ab	(-)
IgM	48 mg/dL	Anti Jo-1 Ab	(-)
RF	<0.6 IU/mL	Anti CCP Ab	<0.6 U/mL
ANA	40	Anti cardiolipin- β_2 GPI	0.7 U/mL
		MPO-ANCA	<1.3 U/mL
		PR3-ANCA	<3.5 U/mL

グロブリン 26.7%, β -グロブリン 12.7%, γ -グロブリン 9.0%で, M ピークは認めず, 免疫電気泳動でも異常所見は指摘されなかった。凝固系検査では, 血栓予防のためワーファリンを内服中であったため, INR は 1.22 と軽度延長していた。尿中ベンスジョーンズ蛋白は陰性で, 甲状腺機能は正常範囲であった。抗核抗体, 抗 DNA 抗体, リウマチ因子, 抗好中球細胞質抗体(ANCA)などの自己抗体は陰性で, 補体も正常範囲であった(Table 2)。クリオグロブリンは陰性で, 肝炎ウイルスなどの感染症も認めなかった。入院時の心電図は正常範囲で, 胸部 X 線にて心胸比は 45 % であり, 胸水貯留なく, 肺うっ血の所見は認めなかった。また, 心超音波検査では左室駆出率 65 % であり, 左室心筋壁厚は軽度肥厚しているものの, 心筋内に顆粒状輝度上昇といった所見は指摘されず, 心房の拡大も認めなかった。

入院後経過: 入院第 3 病日に再度腎生検を施行した。

Fig. 2 に 2 回目の腎生検所見を示す。30 個の糸球体を観察し, 2 個の糸球体に全節性硬化を認め, 分節性硬化や半月体形成, 癒着は認めなかった。尿細管・間質については一部に単核球を中心とする細胞浸潤を認め, 中等度の間質線維化と尿細管の萎縮がみられた。PAS 染色にて, 糸球体メサンギウム領域に淡く染色される無構造様の沈着物を認めた(Fig. 2A)。さらに PAM 染色にて糸球体基底膜に分節状の丈の長いスパイク様構造を認めた(Fig. 2B)。蛍光抗体法にて, IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q およびフィブリノーゲンはすべて陰性であった。以上の所見からアミロイドーシスを疑い, コンゴレッド染色を行ったところ, 糸球体メサンギウム領域, 細動脈に濃紅色に染まる沈着物を認め, アミロイド沈着と考えられた(Fig. 2C)。電子顕微鏡検査では electron dense deposit はみられず, 糸球体基底膜上皮側にねじれた線維構造を呈した細線維を認めた(Fig. 2D)ことから, アミロイドーシスと診断した。過マンガン酸カリ前処置後も染色性を失わなかったため非 AA アミロイドーシスと判断, 抗 λ 鎖抗体との反応が陽性であったため AL アミロイドーシスと確定診断に至った。さらに免疫電気泳動, 骨髄検査で骨髄腫を疑う所見は指摘されず, 原発性 AL アミロイドーシスに対して血液内科での治療を行う方針となり, 転院となった。当院で腎生検後 4 カ月目に大量メルファランと自家末梢血幹細胞移植を施行, 全身状態改善し, 約 1 年半経過した現在, 経過良好にて外来加療中である(血清 Cr 1.3 mg/dL, 尿蛋白 1.2 g/日)。

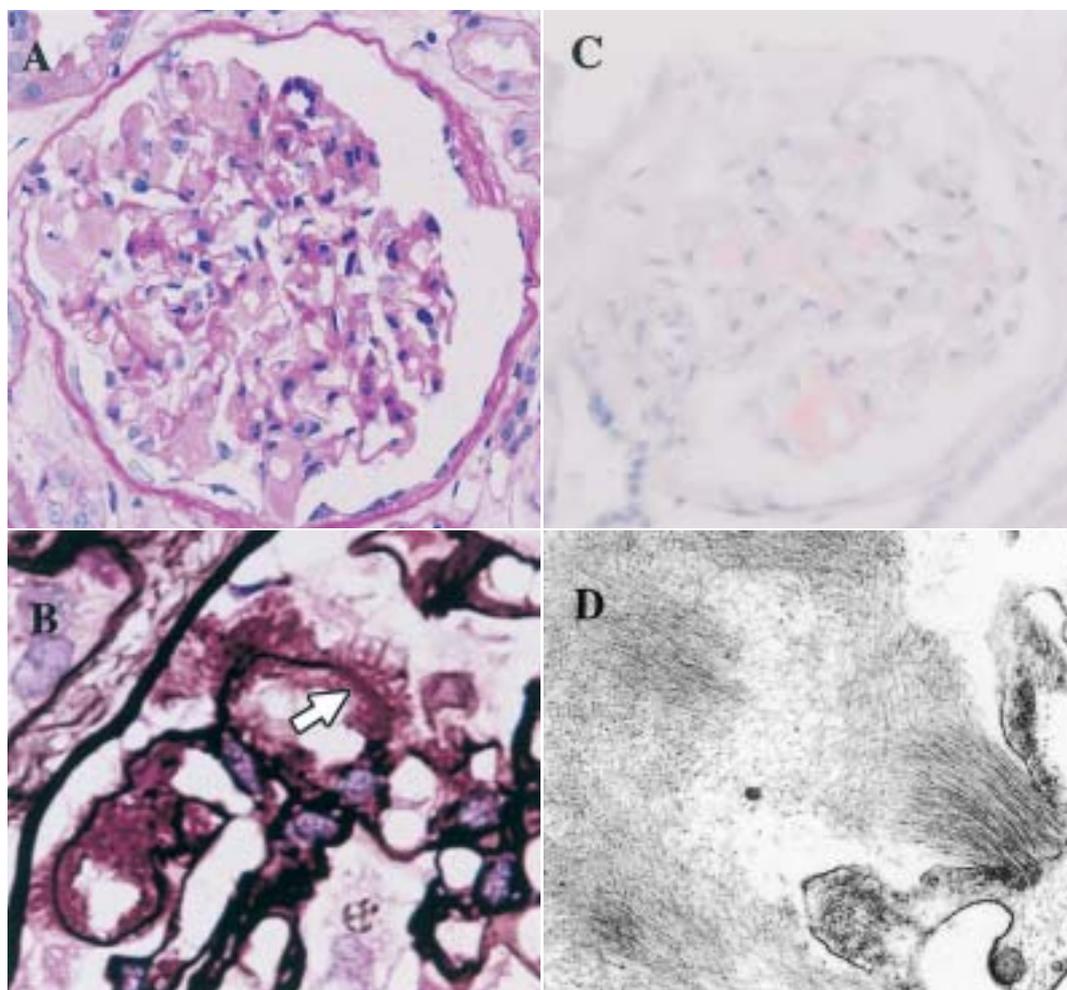


Fig. 2. Histological findings on the second renal biopsy

- A : PAS stain ($\times 400$) showing amorphous material in the mesangium and capillary loop
 B : PAM stain ($\times 1,000$) showing spicules along the glomerular basement membrane (arrow)
 C : Congo red stain ($\times 200$) showing the presence of glomerular amyloid deposits
 D : Electron micrograph ($\times 12,000$) showing amyloid fibrils

考 察

AL アミロイドーシスは、免疫グロブリン軽鎖 (light chain) に由来し、心、腎臓といった重要臓器が早期より侵され、予後不良の疾患である。末梢神経障害を呈する例も多く、本例において入院時に認められた筋力低下やしびれについては、前医にてステロイド投与前より認められており、アミロイドーシスに伴う神経症状の可能性があると思われる。AL アミロイドーシスの原因として、形質細胞異常症を背景とした原発性が多く、骨髄腫によるものは少ないとされ¹⁾、わが国の全身性 AL アミロイドーシスの患者で骨髄腫を伴うものは男性 26%、女性 32%との報告がある²⁾。無治療の場合、平均余命は診断から約 1 年、心機能障害存在時は約 6 カ月と、その病状の進行は速く、腎生検

に至る前に死亡する症例も多い。このため、臨床像と腎生検所見を検討した報告は貴重であり、特にアミロイド腎症の初期病変についての検討は、これまで少数に限られる^{3~5)}。これらの報告によると、初期には糸球体へのアミロイド沈着が少なく、MCNS に類似した組織所見を呈することがあり、病理組織の鑑別にアミロイドーシスをあげていないとしばしば見逃されることがあると思われる。実際に本症例のように、当初は MCNS と診断され治療を開始されたが、ステロイド治療に抵抗性を示し、再生検でアミロイドーシスと診断される症例も報告されている⁶⁾。また、蛍光抗体法では陰性を示す場合が多いといわれているが、IgA、C3 の沈着を認め、光顕で組織所見が乏しく IgA 腎症と類似した所見を呈することもあるとされている。本症例においては、蛍光抗体法では陰性を示していた。

アミロイドーシスの初期病変を見逃さないことが重要であるが、その特徴として、PAM 染色での spicule (糸球体基底膜にみられる分節状に丈の長いスパイク様構造)の所見があげられる^{7,8)}。光顕で spicule が認められた場合には電顕でアミロイド細線維の確認を行うことが重要であると思われる。以上の考察を踏まえ本症例の腎組織の再検討を行った。約6カ月前の腎生検組織のPAS染色では、確かに糸球体へのアミロイド沈着の所見に乏しく、MCNSと考えられる組織所見であった(Fig. 1A)。しかし、PAM染色を注意深く観察したところ、微細な spicule を疑う所見が認められた(Fig. 1B, C)。しかし、この時点でコンゴレッド染色を行ったとしても、明確な陽性所見を得られたかどうかは明らかではないと思われる。実際同様の症例で、過去の腎生検標本を振り返って検討しても、アミロイドの沈着を同定できなかったという報告がみられる⁹⁾。電顕を行えばアミロイド細線維を確認できた可能性も考えられるが、全例で電顕を施行することは困難である。

本症例は、MCNS様の光顕所見であった1回目の腎生検時にすでに高度な蛋白尿を認めていた。Katafuchiら¹⁰⁾は、蛋白尿出現にはアミロイド総量に関与するのではなく、アミロイド沈着が基底膜上皮側に分布し、上皮細胞が剥離することが重要であると報告している。すなわち、ネフローゼ発症初期においては、腎組織にて必ずしもアミロイド沈着を確認できない可能性があると考えられる。本症例においては、当院への転院を機会に再生検を行って診断に至ったが、比較的短期間でも組織学的に顕著な変化が認められたことから、難治性ネフローゼ症候群の症例に対しては積極的に再生検を考慮すべきであると考えられた。

治療については、本疾患の原因となる形質細胞異常症を標的とした化学療法が従来から用いられてきた。近年、欧米を中心に大量メルファラン静注療法と自家末梢血幹細胞移植が積極的に用いられるようになってきている¹⁾。しかし最近、Jaccardらがメルファランとデキサメサゾン併用療法と自家移植との無作為比較試験を行い、中央値3年間の追跡調査後、全生存期間の中央値は大量メルファラン+自家末梢血幹細胞移植群が22.2カ月、メルファランとデキサメサゾン併用投与群では56.9カ月であったと報告している¹¹⁾。むしろ自家移植群のほうが予後不良であるが、治療法の優劣は今後更なる検討を要すると考えられ、適応基準やプロトコルの統一などにつき明確な指針の確立が望まれる。しかし、いずれの治療法でも早期治療により予後改善が期待できることから、早期診断がきわめて重要であると考えられる。

結 語

今回、約半年の経過で顕著な組織学的変化をきたしたALアミロイドーシスの症例を経験した。初期の腎アミロイドーシスは、組織変化に乏しくMCNSとの鑑別がしばしば困難なことがある。中高齢者のネフローゼ症候群では常にアミロイドーシスの可能性を念頭に置くこと、および治療抵抗性のネフローゼ症候群では積極的に再生検を考慮することが重要であると考えられた。

文 献

1. 松田正之. ALアミロイドーシスの治療と展望. 腎と透析 2007; 62: 188-193.
2. 中川秀明, 森河裕子, 三浦克之. アミロイドーシスの全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患対策研究事業アミロイドーシスに関する研究 平成11年度研究報告書. 2000; 137-140.
3. von Gise H, Christ H, Bohle A. Early glomerular lesions in amyloidosis. Electromicroscopic findings. Virchows Arch 1981; 390: 259-272.
4. Jones BA, Shapiro HS, Rosenberg BF, Bernstein J. Minimal renal amyloidosis with nephrotic syndrome. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 889-892.
5. 湯村和子, 内藤 隆, 大岡弘之, 新田孝作, 原 陽子, 二瓶 宏. アミロイド腎症の初期病変について. 日腎会誌 1994; 36: 233-238.
6. 榎林弘之郎, 柳田素子, 金津和郎. 微小変化型ネフローゼ症候群で発症したアミロイド腎症の一例. 日腎会誌 1997; 39: 507-511.
7. Ansell ID, Joekes AM. Spicular arrangement of amyloid in renal biopsy. J Clin Pathol 1972; 25: 1056-1062.
8. Nolting SF, Campbell WG. Subepithelial argyrophilic spicular structures in renal amyloidosis—an aid in diagnosis. Pathogenic considerations. Human Pathol 1981; 12: 724-734.
9. Hetzel GR, Uhlig K, Mondry A, Helmchen U, Grabensee B. AL-amyloidosis of the kidney initially presenting as minimal change glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2000; 36: 630-635.
10. Katafuchi R, Taguchi T, Takebayashi S, Hamada T. Proteinuria in amyloidosis correlates with epithelial detachment and distortion of amyloid fibrils. Clin Nephrol 1984; 22: 1-8.
11. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, Recher C, Asli B, Lioure B, Royer B, Jardin F, Bridoux F, Grosbois B, Jaubert J, Piette JC, Ronco P, Quet F, Cogne M, Fermand JP; Myélome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) Intergroupe. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007; 357: 1083-1093.