

長期にわたり腎機能が維持された AA および AL 混合型 アミロイドーシスの 1 例

渡邊 廉也*¹ 伊藤 建二*¹ 安野 哲彦*¹ 安部 泰弘*¹
浜内 亜希*¹ 安永 智恵*¹ 笹富 佳江*¹ 久野 敏*²
斉藤 喬雄*¹ 中島 衡*¹

Persistence of renal function in a patient diagnosed with concurrent amyloid amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis

Renya WATANABE*¹, Kenji ITO*¹, Tetsuhiko YASUNO*¹, Yasuhiro ABE*¹, Aki HAMAUCHI*¹,
Tomoe YASUNAGA*¹, Yoshie SASATOMI*¹, Satoshi HISANO*², Takao SAITO*¹, and Hitoshi NAKASHIMA*¹

*¹ Division of Nephrology and Rheumatology, Departments of Internal Medicine,

*² Department of Pathology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan

要 旨

症例は 68 歳、女性。55 歳時に尿蛋白を指摘され、57 歳時に腎生検で AA と AL の混合型アミロイドーシスと診断された。また、このとき M 蛋白血症も指摘され、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と診断され、MP (メルファラン、プレドニゾロン) 療法が開始された。65 歳頃より尿蛋白の増加と血圧の上昇が認められたため、降圧薬が開始された。また、骨髄穿刺で MGUS の状態に変化がないことから、MP 療法は中止された。しかし、その後も尿蛋白は増加し、66 歳時に再度腎生検が行われた。前回同様に AA と AL の混合型アミロイドーシスであったが、前回と比較して糸球体のアミロイド沈着量は増加しており、増加したアミロイドは AL が主体であった。その後も保存的加療が継続されたが、急速にネフローゼ症候群と腎機能障害が進行し、68 歳時に末期腎不全となり血液透析導入となった。同一症例に AA および AL アミロイドの沈着がみられることは非常に稀であり、さらに、アミロイドーシスは一般的に予後不良と考えられているにもかかわらず、13 年にわたり腎機能が保持された。AA アミロイドーシスの原因疾患が不明で、現時点で慢性炎症を示す所見がないこと、AL アミロイドーシスの原因疾患が比較的予後良好な MGUS であること、MP 療法が AL アミロイドーシスの進行を抑制しえたことなどが、良好な予後を保った要因であると考えられた。

This case describes a 68-year-old woman exhibiting initial proteinuria at age 55. Subsequently, at age 57, a mixed-type of amyloidosis consisting of amyloid amyloidosis (AA) and immunoglobulin (Ig) light chain amyloidosis (AL) was diagnosed by a renal biopsy examination. Monoclonal paraproteinemia was concurrently identified and diagnosed as monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Combined melphalan and prednisolone (MP) therapy was initiated. At age 65, anti-hypertensive drugs were administered upon finding an increased urine protein concentration and elevated blood pressure. Because there was no change in the state of MGUS detected by a bone marrow biopsy examination, MP therapy was discontinued. However, the urinary protein concentration increased, and a renal biopsy was performed again at age 66. This revealed a mixed-type amyloidosis of AA and AL, as diagnosed earlier, but AL amyloid deposition in the glomeruli had increased during the intervening period. Life-preserving treatment was continued thereafter, but nephrotic syndrome and renal dysfunction

tion progressed rapidly. End-stage renal failure occurred at age 68, after which the patient was placed on hemodialysis. Concomitant AA and AL amyloid deposition is rarely seen in the same individual. Although amyloidosis is generally thought to cause a rapid decline in renal function, the patient's renal function was maintained for 13 years. This could be attributed to the following factors : 1) the underlying etiology of the AA amyloidosis, which was not clear, 2) a lack of any current evidence of chronic inflammation, and 3) MGUS as the cause of AL amyloidosis. This, together with MP therapy, may have slowed down the pathological decline normally associated with AL amyloidosis.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 668-674.

Key words : renal amyloidosis, MGUS, hemodialysis

緒 言

アミロイドーシスは、アミロイドと呼ばれる線維性の異常蛋白が特定の臓器または組織の細胞外に沈着し、それらの機能障害を引き起こす病態の総称である¹⁾。アミロイドには必ず可溶性の前駆蛋白が存在し、それらが何らかの機序により不溶性のアミロイド細線維に変換される (mis-folding) ことにより、組織へ沈着を生じる²⁾。アミロイドーシスは、前駆体蛋白が血中を循環し、アミロイド沈着が諸臓器に起こる全身性と、前駆体蛋白が局所で産生され、アミロイドがその周辺のみ沈着する限局性に大別される³⁾。腎臓への沈着が問題となる主なものは、全身性のうちの免疫グロブリン軽鎖を前駆蛋白とする AL アミロイドーシスと、血清アミロイド A (SAA) を前駆蛋白とする AA アミロイドーシスである。AL アミロイドーシスには、多発性骨髄腫やその類縁疾患の存在が明らかなもののみでなく、それが証明されない原発性アミロイドーシスがあるが、どちらも一般に予後不良である⁴⁾。また、AA アミロイドーシスは炎症蛋白である SAA が前駆蛋白であることから、基礎疾患として関節リウマチ、感染症、悪性腫瘍などの慢性炎症性疾患に続発し、やはりその予後は良好とはいえない⁵⁾。この2種のアミロイドーシスが同一症例で合併することは非常に稀であるが、今回、骨髄穿刺で良性単クローン性高ガンマグロブリン血症 (MGUS)、腎生検で AA および AL の混合型腎アミロイドーシスと診断され、さらに血液透析導入まで長期にわたり腎機能が保たれた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 68 歳, 女性

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 父 ; 心疾患で死亡 (詳細不明)

生活歴 : 喫煙なし, 飲酒なし

経 過 : 臨床経過を Fig. 1 に示す。55 歳時に健康診断で尿蛋白を指摘されたが、受診しなかった。57 歳時に再度尿蛋白を指摘され、当院に入院した。入院時の検査所見を Table 1 に示す。起立性低血圧、浮腫などの自覚症状はなく、眼周囲に黄色腫を認めるほかは特記すべき身体所見はなかった。胸部 X 線画像では心陰影の拡大や胸水はなく、心電図でも心機能の低下、低電位などは認めず、心臓超音波検査でも明らかな異常所見はなかった。1.7 g/日の尿蛋白があり、腎生検を施行された。腎生検では、メサンギウムに Congo red 陽性のアミロイド沈着を認め (Fig. 2a)、過マンガン酸カリウム (KMnO₄) 処理後に一部は消失するものの、Congo red が残存する部位も見られた (Fig. 2b)。Congo red が残存した部位は、AA アミロイドの免疫染色 (酵素抗体法による抗 AA 免疫染色, アルカリホスファターゼ発色) で陽性を示し (Fig. 2c)、AA+AL のアミロイドと考えられた。尿細管間質・血管には軽度の細胞浸潤があり、アミロイドの沈着はほとんど認められなかった。さらに蛍光抗体法で λ 型 light chain の沈着を認めることから (Fig. 2d)、AA および AL の混合型アミロイドーシスと診断された。また、このとき血液検査で M 蛋白血症があり、免疫電気泳動で IgA-λ のバンドが陽性であり、電子顕微鏡にてアミロイド線維の沈着が認められた。骨髄穿刺が施行され、骨髄中の形質細胞 8.4% より、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と診断された。治療として MP 療法 (メルファラン 4 mg/日・プレドニゾロン 40 mg/日を 6 週間ごとに 1 週間内服) が開始され、退院した。退院後外来では収縮期血圧 120~140 mmHg、血清 Cr 1.0 mg/dL 前後、尿蛋白 1.0 g/gCr で推移していた。

64 歳時より収縮期血圧 160 mmHg まで上昇を認めたため、オルメサルタン 20 mg が併用された。65 歳時 5 月頃より、尿蛋白は 0.9~1.5 g/gCr 程度であったものが 2.0~3.5 g/gCr まで上昇したため、オルメサルタンが 40 mg に増量さ

a	b	c	d
e	f	g	h

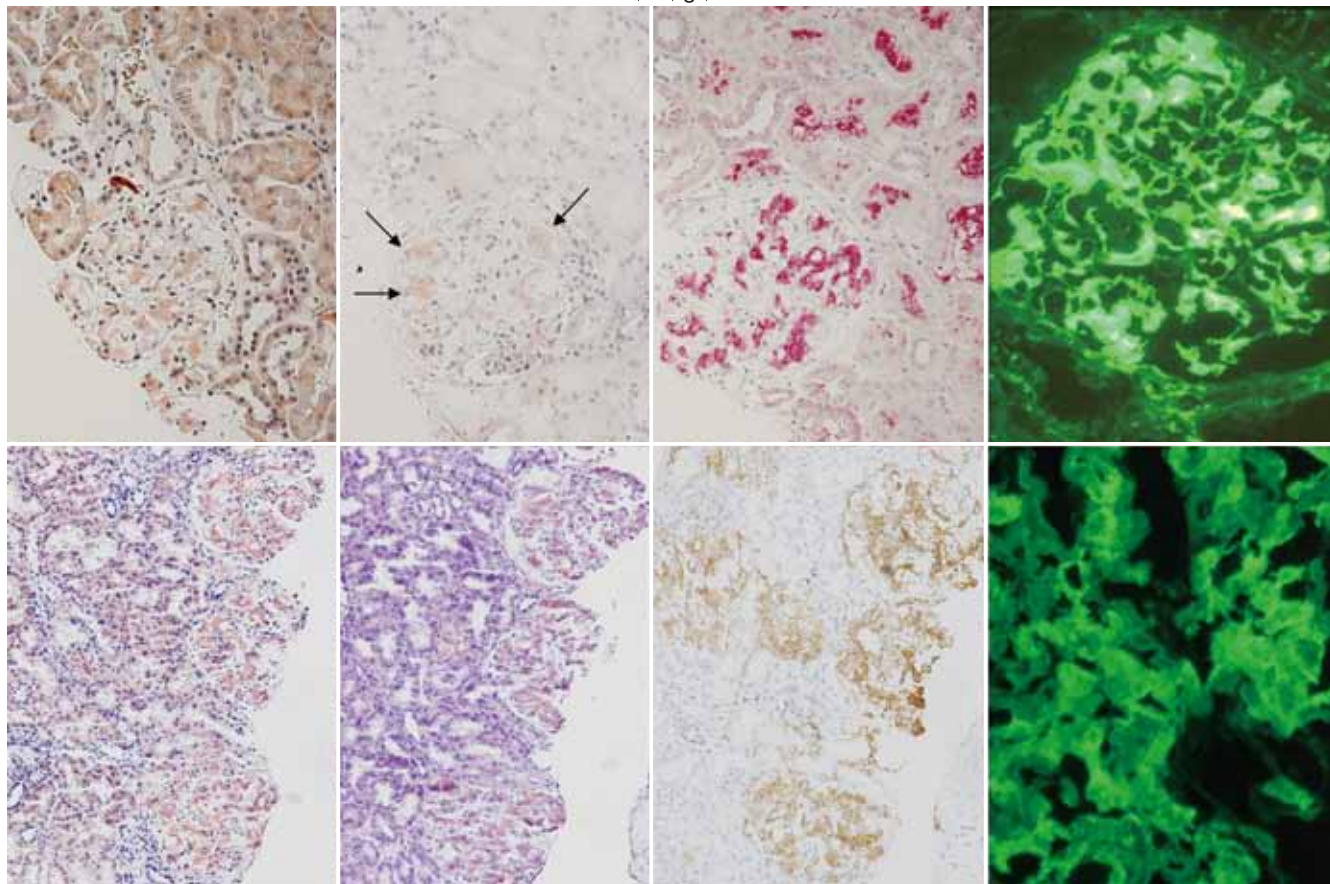


Fig. 2. Renal biopsy findings

a ~ d : At age 57. Twenty-seven glomeruli show severe nodular lesion with no cellular change in the mesangium. The amyloid deposits are stained with Congo red (a). These deposits are identified as Congo red-positive after KMnO₄ processing (b, arrows). Enzyme-linked immunosorbent assay results for the lesion samples are positive for AA (c, ABC process). The tubulointerstitium and arteries do not show remarkable amyloid deposition. Immunofluorescence shows λ type light chain in the amyloid deposits (d).

e ~ h : At age 66. Forty-six glomeruli show amyloid deposition. The amyloid deposits are more strongly stained with Congo red than at the first biopsy (e). These deposits are identified as Congo red-positive after KMnO₄ processing (f). Enzyme-linked immunosorbent assay results for the lesion samples are positive for AA (g, DAB process). The tubulointerstitium and arteries do not show remarkable amyloid deposition. Immunofluorescence shows λ type light chain in the amyloid deposits (h).

その後も尿蛋白は変わらなかったため、66歳時4月に、腎生検による再評価目的で入院となった。その際の検査所見を Table 2 に示す。血清 Cr は 1.0 mg/dL、尿蛋白は 1.1 g/日であった。腎生検 (Fig. 2g も c と同様に酵素抗体法による抗 AA 免疫染色であり、使用している抗体は c と同様であるが発色試薬が異なり、g では DAB 法にて施行した) では、メサンギウムへの AA および AL アミロイドの沈着があり、前回同様 AA および AL アミロイドーシスの診断であったが、それらの沈着量は増加していた (Fig. 2e~h)。電子顕微鏡では前回同様にアミロイド線維の沈着が認められた (Fig. 3a,b)。AL アミロイドは λ light chain がアミロイド

沈着部位と一致していた。Light chain deposition disease に見られるような所見は糸球体係蹄壁や尿細管基底膜には認められなかった。アミロイド線維から、AA アミロイドと AL アミロイドを鑑別できるような所見は認められなかった。血清 M 蛋白の状態は MP 療法中止後も変化がないため、MGUS に対する治療は中止のまま、その後はオルメサルタンを中心として保存的加療が継続された。66歳時8月頃より尿蛋白が急激に増加してネフローゼ症候群の状態となり、67歳時7月頃より血清 Cr が増加し始めた。その後も高度のネフローゼの状態が持続し、徐々に腎機能も悪化して、68歳時11月に末期慢性腎不全の状態となり、血液透

Table 1. Laboratory data on the second admission

Urinary examination		Hematology		Biochemistry	
UP	(3+)	WBC	6,600/ μ L	TP	6.1 g/dL
OB	(1+)	RBC	306×10^4 / μ L	Alb	2.8 g/dL
RBC	1 ~ 4/HPF	Hb	9.6 g/dL	(Alb)	52.8%
WBC	5 ~ 9/HPF	Ht	29%	(α 1)	3.7%
Hyaline cast	(-)	Pit	23.5×10^4 / μ L	(α 2)	11.4%
β_2 -MG	0.6 mg/L			(β)	9.1%
NAG	33.2 IU/L			(γ)	23%
Protein	1.1 g/day			BUN	20 mg/dL
				Cr	1.0 mg/dL
				UA	5.1 mg/dL
				Na	143 mEq/L
				K	4 mEq/L
				Cl	111 mEq/L
				Amy	87 IU/L
				TC	228 mg/dL
				TG	206 mg/dL
				HDL-C	57 mg/dL
				LDL-C	137 mg/dL
				BS	111 mg/dL

Immunology	
CRP	0.3 mg/dL
IgG	624 mg/dL
IgA	1,020 mg/dL
IgM	71 mg/dL
IgE	16 mg/dL
SAA	<2.5 μ g/mL

PR3-ANCA	<10 EU
MPO-ANCA	<10 EU

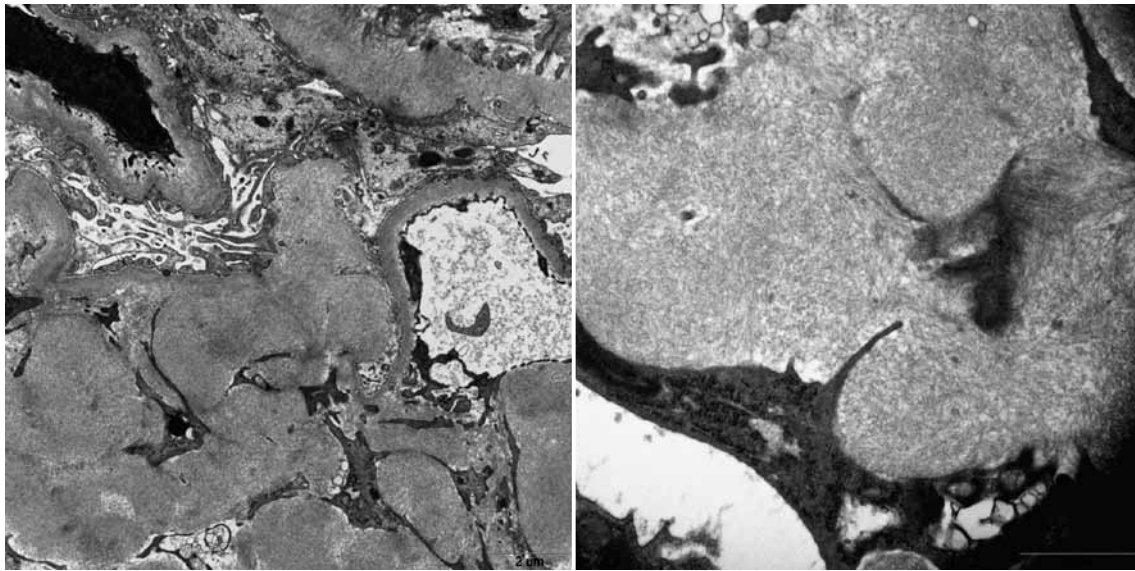


Fig. 3. Renal biopsy findings

No dense deposits are found on electron microscopy. Deposition of fibrillary amyloid fibrils are observed in the mesangium.

析導入となった。MGUSの病態としては、ネフローゼ症候群を呈し、徐々に腎機能が悪化し血液透析導入となった時期にかけて、血中の free light chain に大きな変化は認められなかった。また、ベンスジョーンズ蛋白は陰性であった。

考 察

全身性アミロイドーシスは、免疫グロブリン関連、反応性AA、透析関連、遺伝性に分類される³⁾。 β_2 -ミクログロブリンを主体とする透析関連アミロイドが保存期の腎生検組織で検出されることはなく、また、トランスサイレチン

などを前駆蛋白とする遺伝性の家族性アミロイドポリニューロパチーも稀な疾患であることから、腎アミロイドーシスが問題となるのは主に免疫グロブリン関連のAL(ごく稀にAH)アミロイドーシスと、反応性AAアミロイドーシスである。それぞれの前駆蛋白が産生される病態は全く異なることから、今回のわれわれの症例のように両者が同時に沈着することは非常に稀である。

沈着しているアミロイドのタイプの決定は容易ではなく、慎重に行う必要がある。AAアミロイドを他のタイプと鑑別する方法の一つとして、今回提示したKMnO₄処理によるCongo red染色の消失を診る方法が従来用いられてきた⁶⁾。原発性および骨髄腫性アミロイド症のAL型アミロイドと続発性アミロイド症のAA型アミロイドはいずれもCongo red陽性である。しかし、Congo red染色の前にKMnO₄による酸化処理を施すことにより、両者の鑑別は可能となる。AA型アミロイドはこの操作によりAA蛋白のproteolysisをきたすため、Congo redの染色性が消失するが、それ以外のアミロイドでは影響を受けず、染色性の消失はないとされている⁷⁾。しかし、KMnO₄処理に抵抗性のAAアミロイドの存在や^{8,9)}、KMnO₄処理に抵抗性のアミロイドでもCongo redの染色性が減弱しうる。そのため、近年ではこの方法は推奨されておらず、それぞれのアミロイドへの抗体を用いた免疫組織学的方法が用いられることが多くなってきた。本症例においてもKMnO₄処理を行っており、Congo redの染色性は消失した部位と残存した部位が混在していた。消失した部位はAAアミロイドの免疫染色で陽性を示しており、また、メサンギウムには蛍光抗体法で免疫グロブリンの入鎖の沈着が見られたことから、AAおよびALの混合型アミロイドーシスと診断を確定している。

AAおよびALアミロイドーシスは、腎臓以外にも主要臓器にアミロイドが沈着する予後不良の疾患である。しかし、本症例においては、最初に尿蛋白の出現が確認されたから透析導入まで、治療としては8年間MP療法が行われたのみであるにもかかわらず、約13年間にわたり腎機能が保持され、その後1年が経過した現在でも生存が確認されている。本症例の急速な腎機能低下は、蛋白尿が急速に増加し、ネフローゼ状態になったためであると考えられる。

AAアミロイドーシスの予後は、腎臓病専門医療機関からの報告では、生存中央値が24~31カ月と報告されている一方で、膠原病専門医療機関からは、5年生存率が無治療群で27%、治療群で93%と報告されており、原疾患や年齢、腎障害の有無により大きく左右され、個々における差

が大きい¹⁰⁾。一般に、高齢、腎機能障害、低蛋白血症、結核などの慢性感染症の症例が予後不良傾向にある¹¹⁾。本症例においては、各種膠原病関連抗体検査、骨シンチ、胸腹部CT、上部消化管内視鏡検査を行い、膠原病、感染症、悪性腫瘍など、AAアミロイドーシスの原因となる疾患の精査を行ったが、明らかな原因は不明であった。経過中、血清CRPはごく軽度陽性を示すのみで、SAAも感度以下であったことから、過去には何らかの原因で大量のAAアミロイドが産生された可能性があるが、新たなAAアミロイドの産生はきわめて少ない状況であったと考えられる。加えて若干の低蛋白血症こそあるものの、診断時には腎機能障害がなく、比較的若年であることも予後が良好であった一因であろう。

ALアミロイドーシスの予後は、無治療では診断からの生存中央値が13カ月とされ¹¹⁾、AAアミロイドーシスよりさらに予後不良である。本症例の2回目の腎生検においては、メサンギウムにおいてKMnO₄処理抵抗性のアミロイド沈着が増加しており、腎機能増悪の主体はALアミロイドーシスである可能性が高い。治療の主体は、ALアミロイドの前駆蛋白である免疫グロブリン軽鎖の産生を阻害することであり、形質細胞を標的とした化学療法が行われる。現在では、自家末梢血幹細胞輸血やサリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドなどの新規骨髄腫治療薬が導入され、予後が改善しつつあるが^{12~15)}、診断時にはそれらの薬剤はなく、MP療法が治療の中心であった。MP療法の効果は、奏効率20~30%、平均生存期間12~18カ月、5年生存率15%と十分であるとはいえない¹⁶⁾。本症例においても、MP療法前後で血清M蛋白の量に変化がなく、経過中に尿蛋白の増加がみられたことから、MP療法は治療開始から8年後に中止した。しかし、その後に急速にネフローゼ症候群と腎機能障害の進行がみられており、MP療法が病態の進行を抑制していた可能性も考えられ、治療を継続しておくべきであったかもしれない。本症例のALアミロイドはMGUSに由来していると考えられ、骨髄腫と比較してMGUSの進行が緩徐で比較的予後が良いことも¹⁷⁾、腎機能や生命予後が保たれた一因と考えられる。

結 語

長期にわたり腎機能が保たれたAAとAL混合型の腎アミロイドーシスを経験した。本症例は、透析導入から約1年が経過した現在も日常生活動作(ADL)を保ち、透析クリニックに通院している。しかし、今後もMGUSから多発性

骨髄腫への移行や、アミロイドーシスの進行によるADL低下や致死的合併症の可能性があり、慎重な経過観察が必要である。

本症例は、第41回日本腎臓学会西部学術大会にて、「長期の腎機能維持が可能であった腎アミロイドーシスの一例」として発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 今田恒夫. 腎アミロイドーシス. 医のあゆみ 2010 ; 233 (11) : 1083-1086.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 583-596.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P; Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid fibril protein nomenclature : 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012 ; 19 : 167-170.
4. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992 ; 79(7) : 1817-1822.
5. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis : prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994 ; 24(2) : 124-138.
6. Wright JR, Calkins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* 1977 ; 36(3) : 274-281.
7. 山中宜昭. 腎生検に必要な各種染色法. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会, 腎生検病理アトラス. 東京 : 東京医学社, 2010 : 21-32.
8. Hoshii Y, Takahashi M, Ishihara T, Uchino F. Immunohistochemical classification of 140 autopsy cases with systemic amyloidosis. *Pathol Int* 1994 ; 44 : 352-358.
9. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, Rudolph B, Eriksson M, Röcken C, Hanna. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Sur Pathol* 2009 ; 33 : 1198-1205.
10. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000 ; 93(8) : 535-542.
11. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, Kaptanogullari OH, Alkim C, Kabukcuoglu F, Ozagari A, Bor E. Renal involvement in AA amyloidosis : clinical outcomes and survival. *Kidney Blood Press Res* 2013 ; 37(1) : 33-42.
12. Cibeira MT, Sanchowala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, Segal A, Ruberg F, Meier-Ewert H, Andrea NT, Sloan JM, Finn KT, Doros G, Blade J, Skinner M. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation : long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011 ; 118(16) : 4346-4352.
13. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007 ; 109(2) : 457-464.
14. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Toumanidis S, Pamboukas C, Migkou M, Tassidou A, Xilouri I, Delibasi S, Psimenou E, Mellou S, Terpos E, Nanas J, Dimopoulos MA. Treatment of light chain(AL)amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007 ; 92(10) : 1351-1358.
15. Sanchowala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, Skinner M, Seldin DC. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis : results of a phase 2 trial. *Blood* 2007 ; 109(2) : 492-496.
16. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. A trial of three regimens for primary amyloidosis : colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997 ; 336(17) : 1202-1207.
17. 河野道生. 血漿蛋白異常をきたす疾患, 白血球系疾患, 血液疾患. 杉本恒明, 矢崎義雄(編). 内科学. 東京 : 朝倉書店, 2007 : 1677-1685.