



症例報告

腎組織はほぼ正常であったがネフローゼ症候群を呈していた アミロイドーシスの一例

大澤 紀之¹⁾, 大久保 翔¹⁾, 松井 展²⁾
馬場 正道³⁾, 小野 真也¹⁾

1) 済生会滋賀県病院 腎臓内科

2) 社会医療法人岡本病院(財団) 京都岡本記念病院 腎臓内科

3) 済生会滋賀県病院 病理診断科

要 旨

症例は70歳代男性。体重減少とたちくらみを主訴に当院受診され、低アルブミン血症、蛋白尿を認めネフローゼ症候群が疑われ当科に照会となった。尿中Bence Jones蛋白が陽性であったが、骨髓穿刺では多発性骨髄腫の診断には至らなかった。約2ヶ月後に腎生検を施行、蛍光免疫染色(IF)にてメサングウム領域に軽鎖(λ鎖)の分節性沈着が見られたものの、光顕でのCongo-red染色や電顕で観察した糸球体にアミロイドの沈着を証明できなかった。外来にて経過観察を行っていたが、起立性低血圧や失神発作を認めていたため、アミロイドーシスを強く疑い、初診から約6ヶ月後に上部消化管内視鏡検査を施行、アミロイドの沈着を認め、アミロイドーシスと診断された。アミロイドーシスの診断には時間を要することがまれではなく、症状・経過などから本疾患を疑うことが重要である。

背 景

意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS)は通常、無症状で臓器障害を伴わないが、近年ではその中で産生されたM蛋白による腎障害を呈することが知られるようになり、MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)という疾患概念が提唱されている。MGRSの有名な病態はALアミロイドーシスであり、アミロイド沈着を生検組織で病理学的に証明することで診断される。初期には非特異的症状であることが多く、診断が困難であることが多い。

症 例

【症 例】70歳代男性

【主 訴】体重減少、たちくらみ

【既往歴】小学生時：左肘骨折

61歳時：大腸ポリープ

【家族歴】父：脳卒中、母：関節リウマチ、祖父：脳卒中、叔父：心臓麻痺、叔母：透析歴あり

【生活歴】喫煙：30年前までは20本／日、飲酒：週に1日程度

【現病歴】X年8月、9ヶ月で7.5kgの体重減少とたちくらみを主訴に当院総合内科を受診、腹部CT検査では明らかな腫瘍性病変などの異常所見を認めず、血液検査にてTP 5.0g/dL、Alb 3.0g/dLと低蛋白血症を認め、尿検査で

は尿蛋白(4+)であり、ネフローゼ症候群が疑われ、翌日当科を紹介受診された。血清Cre 1.29mg/dL, eGFR 43.4ml/min/1.73m²であり、9年前の血清Cre 1.20mg/dL, eGFR 48.8ml/

min/1.73m²と比較して腎機能に著変はなかったが、尿蛋白・クレアチニン比は2.14g/gCreであり多量の蛋白尿を呈していた。(1年前の健康診断時の尿定性検査では蛋白陰性であった。)

表 1 検査結果の経過

		9 年前	1 年前	初診時	2 ヶ月後 腎生検時	6 ヶ月後
TP	(g/dL)	6.4		5.0	5.1	4.8
Alb	(g/dL)			3.0	3.1	2.7
AST	(IU/L)	24		20	26	24
ALT	(IU/L)	25		27	34	28
BUN	(mg/dL)	13.8		23.5	16.5	19.5
Cre	(mg/dL)	1.20		1.29	1.04	1.25
eGFR	(ml/min/1.73m ²)	48.8		43.4	54.9	44.7
Na	(mmol/L)	138		142	140	137
Cl	(mmol/L)	105		108	106	104
K	(mmol/L)	3.9		4.4	4.3	5.0
Ca	(mg/dL)	9.6		8.7	8.4	8.4
P	(mg/dL)	未検		3.8	3.7	4.3
TG	(mg/dL)	未検		87	83	未検
HDL-C	(mg/dL)	未検		59	70	未検
LDL-C	(mg/dL)	未検		144	132	未検
WBC	(/μL)	6300		4500	5300	5200
Hb	(g/dL)	13.1		12.6	12.4	12.7
Ht	(%)	38.3		36.2	37.2	37.9
Plts	(×10 ⁴ /μL)	18.8		14.9	17.5	18.2
IgG	(mg/dL)			620	611	
IgA	(mg/dL)			102	108	
IgM	(mg/dL)			55	56	
抗核抗体	倍			40未満		
C3	(mg/dL)			80		
C4	(mg/dL)			19.9		
TSH	(μIU/ml)			4.161		
free T4	(ng/dL)			1.13		
血糖	(mg/dL)	121		93	82	
HbA1c	(%)			5.5	5.4	
尿検査						
尿蛋白			(-)	(4+)	(2+)	(4+)
尿蛋白	(g/gCre)			2.14	3.77	4.35
尿潜血				(-)	(-)	(-)
沈査赤血球	(/HPF)			1-4	0.8	1 未満
尿中β2MG	(μg/L)			399	1256	743

9年前の血液検査にてすでに軽度腎機能低下(Cre 1.20mg/dL, eGFR 48.8mL/min/1.73m²)を認めていた。1年前の健診での尿蛋白(定性検査)は陰性であったが、当院初診時以降、高度蛋白尿(尿蛋白(2+)~(4+), 尿蛋白量 2.14~4.35g/gCre)を認めていた。

尿中免疫電気泳動検査では λ 型M蛋白が検出され、骨髓穿刺では骨髓中の形質細胞は4.2%であった。X年10月には、尿蛋白・クレアチニン比3.8g/gCreとネフローゼ症候群を呈するようになり、腎生検目的にて入院となった(表1)。

【身体所見】身長164cm, 体重69.6kg, BMI 25.9, 血圧149/69mmHg, 脈拍81回/分, 体温36.8℃
意識：清明, 眼球結膜に貧血なし, 黄染なし。
頸部リンパ節の腫脹なし。肺音：清, ラ音なし。
心音：整, 心雑音なし。腹部：平坦, 軟, 圧痛なし。四肢：両側下腿に軽度圧痕性の浮腫あり。

【胸部X線】CTR 42.6%, 両側CP angleは鋭角

【心電図】洞調律 HR 79bpm

【経胸壁心エコー】左室収縮能：LVEF 74%

相対的壁肥厚2.1, 求心性肥大。左室拡張能：
E/A 0.8E/E'(mean) 19, LAVI 26ml/m²

右室機能：TAPSE 21mm, TRV 2.0m/s, 右室肥大

明らかな弁膜症なし, 下大静脈の拡張なし

【腎生検所見】(図1, 2)

光学顕微鏡では糸球体29個の内, 3個に全節性硬化, 2個に線維性半月体形成を認めたが, メサンギウム基質や細胞の増加は明らかではなかった。蛍光免疫染色(IF)では, IgMとC3cがメサンギウム領域に顆粒状に沈着し, 軽鎖(λ 鎖)が分節性にメサンギウム領域に陽性であった。

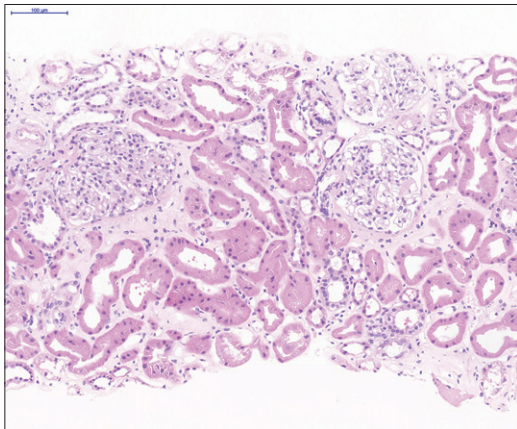


図1 腎生検 (HE染色 20倍)

メサンギウム基質や細胞の増加は明らかではなかった。

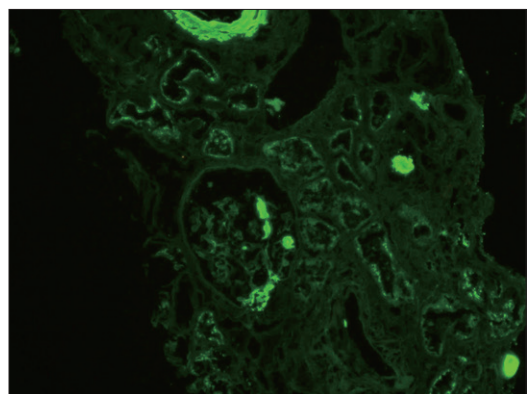
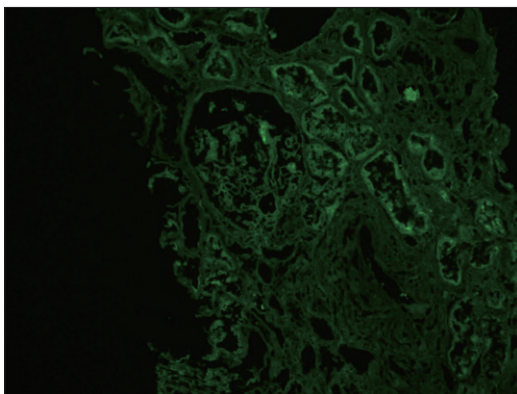


図2 腎生検 (免疫組織学的検査 蛍光抗体法)

A：軽鎖 κ 鎖 B：軽鎖 λ 鎖
軽鎖(λ 鎖)が分節性にメサンギウム領域に沈着していた。

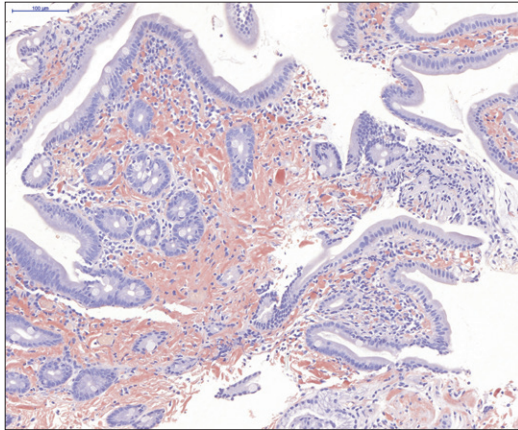


図3 十二指腸生検 (Congo-red染色 20倍)

血管壁に淡い橙色に染色される好酸性無構造物様の沈着物を認める。

電子顕微鏡では、沈着物を認めず、ほぼ正常糸球体であった。

【経過】入院当日に経皮的腎生検を施行後著変なく経過し、第3病日に退院した。退院後はネフローゼレンジの高度蛋白尿を呈するMGUSとして、外来経過観察を行っていた。その後も意識消失による転倒のため救急外来を受診されたが、受診時には意識清明であり特記すべき心電図異常なく経過観察されていた。入院時のシェロング試験が陽性であったことも踏まえアミロイドーシスによる自律神経障害が疑われ、退院の4ヶ月後に上部消化管内視鏡検査を施行し、十二指腸・胃生検を行った。血管壁に好酸性無構造物様の沈着物があり、Congo-red染色にて淡く橙色を示し偏光顕微鏡下に緑色の偏光を示しアミロイドであった(図3)。MGUSに合併していることからALアミロイドーシスと考えられ、治療に関しては本人の希望により他院にて検討することとなった。

考 察

診断までに時間を要したALアミロイドーシスによる高齢ネフローゼ症候群症例であった。アミロイドーシスの診断は組織のアミロイド沈着の証明によるが、アミロイドーシス発症初期の頃は、診断困難なことも多い。

高齢者のネフローゼ症候群の原疾患は、若年者で多く見られる微小変化型ネフローゼ症候群ではなく、膜性腎症や多発性骨髄腫、アミロイドーシスの頻度が高いことが知られている。日本腎臓学会腎臓病総合レジストリーの解析では、高齢ネフローゼ症候群の腎病理組織像は、膜性腎症が31.5%と最も多く、次いで微小変化型(12.6%)、糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)であった¹⁾。

アミロイドーシスの臨床症候は、初期には全身倦怠感、体重減少、浮腫、貧血などの非特異的の症状があり、経過中にうっ血性心不全、蛋白尿、吸収不良症候群、末梢神経障害、起立性低血圧、手根管症候群、肝腫大、巨舌、皮下出血などを呈する^{2,3)}。また、臓器障害は腎臓(74%)が最も多く、続いて心臓(60%)、肝臓(27%)、末梢神経(22%)、自律神経(18%)と続き⁴⁾、本邦における報告でも腎臓および心臓に多くみられた⁵⁾。

ALアミロイドーシスでの腎病変の多くは蛋白尿を呈し、約25%は診断時にネフローゼ症候群を認め、その他は様々な程度の高尿酸素血症があるとされている⁶⁻⁹⁾。

本症例では、微小変化型ネフローゼ症候群の組織所見である糸球体基底膜上皮細胞の足突起の消失を認めず、膜性腎症の所見である糸球体基底膜上皮の高電子密度物質の沈着(EDD: electoric dense deposits)を認めなかった。またMGRSの腎

組織としてはアミロイドーシスの他にも単クローン性免疫グロブリン沈着症(monoclonal immunoglobulin deposition disease : MIDD)やproliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposition (PGNMID)などが鑑別に挙げられ、IFでは軽鎖(λ鎖)が分節性にメサンギウム領域に沈着していたが、メサンギウム増殖性腎炎の組織像ではなく、また電顕にて特徴的所見であるpowdery depositを認めず、MIDDやPGNMIDは否定的であった。

腎アミロイドーシスの典型的な生検所見では、糸球体にアミロイドの沈着による結節性病変やスピキュラ病変を認めるが、本例の腎組織ではCongo red染色にてアミロイド沈着は認められなかった。

糸球体へのアミロイド沈着量と蛋白尿や腎機能低下の程度とは必ずしも相関しない^{6,7)}とされており、ネフローゼ症候群の49歳男性が腎生検で微小変化型と診断されステロイド治療を行われたが寛解せず、2年後の再生検にてアミロイドーシスと診断されたcase report¹⁰⁾があり、ネフローゼ症候群に至る機序として、アミロイド線維の沈着による糸球体基底膜の構造異常以外に、サイトカイン異常が考察されている。

今回の腎生検では光顕にて糸球体は29個観察できており、sampling errorであったとは考えにくく、アミロイドーシスの初期病変あるいはそれらサイトカイン異常による高度蛋白尿であったと推察する。

ALアミロイドーシスの治療は自家移植と化学療法があり、自家移植非適応症例には、メルファラン+デキサメタゾンによる化学療法がこれまで施行されてきたが、2021年8月より抗CD38抗体であるダラツムマブやプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブが全身性ALアミロイドーシスに対して保険適応となり有効な治療奏効果が期待されている¹¹⁾。

ALアミロイドーシスの腎症状は本例のようにネフローゼ症候群を呈することが多く、化学療法により、腎機能や蛋白尿の寛解が得られる可能性がある。したがって今後の治療により蛋白尿の寛

解が得られたとすれば、ネフローゼ症候群の原因はアミロイドーシスであったと言える。

結 語

ネフローゼ症候群を呈したMGUS症例では、腎組織にてアミロイドの沈着を証明できなかった場合においても、他症状からアミロイドーシスを疑い精査することで診断することができた。

本報告は、済生会滋賀県病院倫理委員会の指針に従って、患者データの収集と処理を行った。

参 考 文 献

- 1) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, et al. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 903-920.
- 2) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
- 3) Merlini G, Stone MJ: Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520-2530.
- 4) Obici L, Perfetti V, Merlini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1753: 11-22.
- 5) Matsuda M, Katoh N, Ikeda S: Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. *Intern Med* 2014; 53: 403-412.
- 6) Said SM, Sethi S, Nasr SH, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1515-1523.
- 7) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A: Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002; 61(1): 1-9.

- 8) Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16(3): 196-203.
- 9) Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32(1): 45-59.
- 10) G R Hetzel, K Uhlig, A Mondry, et al. AL-amyloidosis of the kidney initially presenting as minimal change glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3): 630-635.
- 11) Palladini G, Milani P, and Merlini G: Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 363-371.

論文受付：2024年6月13日 論文受理：2024年9月6日