

尿管腫瘍との鑑別が困難であった, SLE に合併した 続発性/反応性尿管アミロイドーシスの1例

田口 功, 奥野 優人, 福原 恒
山尾 裕, 松原 重治, 川端 岳
関西労災病院泌尿器科

AMYLOIDOSIS OF THE URETER ARISING SECONDARILY TO THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE REPORT

Isao TAGUCHI, Masato OKUNO, Tadashi FUKUHARA,
Yutaka YAMAO, Shigeji MATSUBARA and Gaku KAWABATA
The Division of Urology, Kansai Rousai Hospital

A 55-year-old man was referred to our department with the chief complaint of left flank pain. Computed tomography and magnetic resonance imaging demonstrated a left hydronephroureter due to the ureteral stenosis with a mass. We considered the possibility of a malignant neoplasm, and performed laparoscopic left total nephroureterectomy. Microscopic appearance showed ureteral wall thickening and perivascular deposition of heterogeneous amyloid. It stained positive by immune-histochemical staining using Congo-red. In addition, it stained positive by immune-histochemical staining with an anti-AA antibody. These findings indicated that the amyloid was type AA. AA amyloidosis is a systemic amyloidosis that arises secondarily to an inflammatory disease. He had been treated for systemic lupus erythematosus. It is compatible to secondary amyloidosis. Eighty seven months after diagnosis, he died of lung cancer. There were no signs or symptoms of deposition of the AA amyloid proteins.

(Hinyokika Kyo 59 : 435-438, 2013)

Key words : AA amyloidosis, Ureter

緒 言

アミロイドーシスは、線維構造を持つ特異な蛋白であるアミロイドの細胞外沈着により機能障害を起こす疾患であり、全身性と限局性との大別される¹⁾。今回われわれは尿管腫瘍と鑑別が困難であった尿管アミロイドーシスを経験した。これまでに報告されている尿管アミロイドーシスの多くは限局性アミロイドーシスである²⁾。一方、本症例は免疫組織学的に AA アミロイドーシスであり、全身性エリテマトーデス（以下 SLE）に合併した続発性/反応性アミロイドーシス、すなわち全身性アミロイドーシスと考えられた。しかし、その後の経過観察中にも尿管アミロイドーシス以外の症候を認めておらず、全身性アミロイドーシスとして特異な経過を示した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：55歳，男性
主訴：左側腹部痛
家族歴：特記すべきことなし
既往歴：小児期に左停留精巣固定術，SLE に対して31歳時から当院内科にてステロイドおよびアザチオ

プリンを継続投与。

現病歴：2004年3月に左側腹部痛を自覚し，当院内科受診。腹部CTで左水腎症を指摘され，精査加療目的に当科紹介受診となる。

初診時現症：身長173 cm，体重70 kg，血圧108/62 mmHg，脈拍68 bpm

心電図：洞調律，異常所見を認めず。

血液検査所見：血算，血液生化学検査で異常所見を認めず。抗DNA抗体4.6 IU/ml（基準値6.0 IU/ml 以下），抗ssDNA-IgG 12 IU/ml（基準値10 IU/ml 未満），抗dsDNA-IgG 5 AU/ml（基準値10 IU/ml 未満）

尿沈渣：RBC 0~3/HPF，WBC 0~3/HPF

自然尿細胞診：良性

左尿管洗浄尿細胞診（逆行性腎盂造影時採取）：良性

画像検査所見：

排泄性尿路造影：左腎からの排泄を認めず。

逆行性腎盂造影：左下部尿管での完全閉塞を認めた。

順行性腎盂尿管造影：左水腎尿管症を認め，尿管は膀胱近傍で閉塞していた（Fig. 1）。

腹部造影CT：膀胱近傍までの左水腎尿管を認めた。左腎実質は著明に菲薄化していた（Fig. 2）。

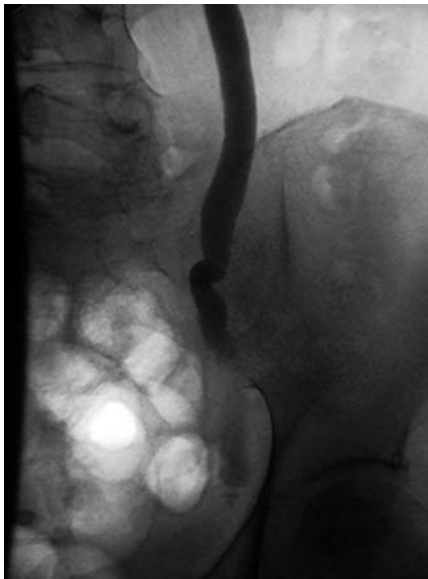


Fig. 1. Antegrade pyelography showed an obstruction in the left ureter.



Fig. 2. Computed tomography showed a left hydronephrosis and thinning of the left renal parenchyma.

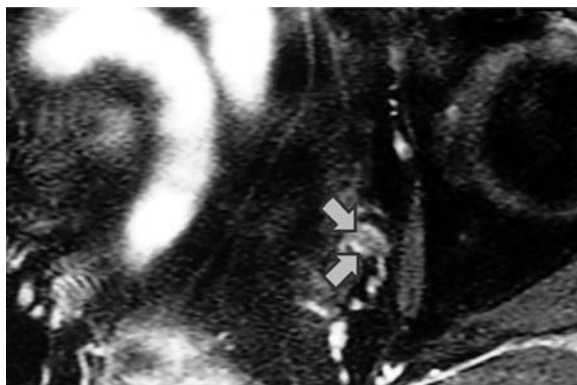


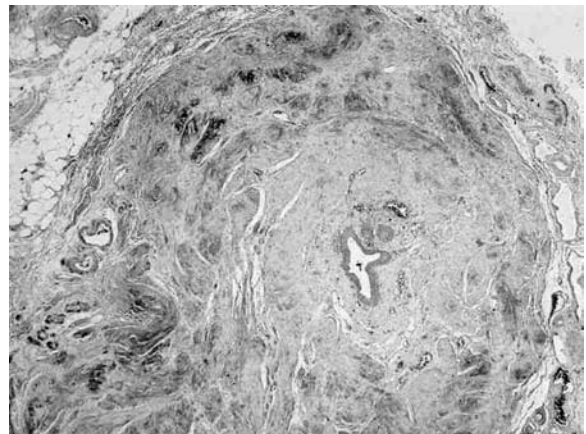
Fig. 3. Gd-DTPA-enhanced MRI of the pelvis revealed a heterogeneous mass of the left lower ureter on T1-weighted sequences (arrows, cross section).

骨盤部 MRI：左尿管下端に造影される腫瘤を認めた (Fig. 3).

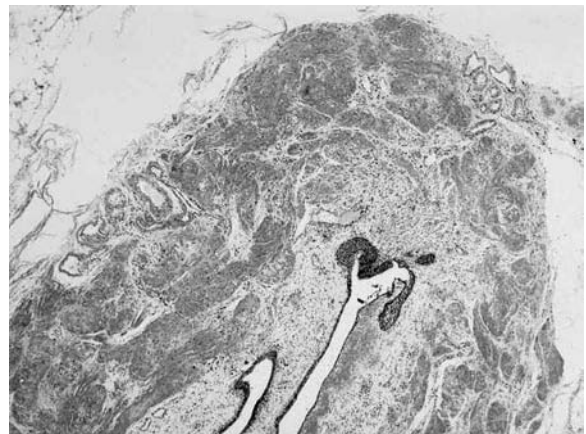
以上より、左尿管腫瘍を疑い、2004年4月に左尿管鏡検査を施行した。尿管閉塞部直下の尿管の屈曲が著明で、直視下での観察は不可能であった。閉塞部の尿管粘膜生検を施行したが、悪性所見は認めなかった。

組織学的に明らかな悪性所見は認めなかったものの、左腎実質の菲薄化著明であり、また、悪性疾患の除外が困難であったために、十分なインフォームド Consentのもと、2004年5月に後腹膜鏡下左腎尿管全摘除術を施行した。

病理組織学的所見：肉眼的には著明な水腎症を認めた。下部尿管に限局性の壁肥厚を認めた。同部で尿管は完全閉塞していたが、明らかな隆起性病変や壁外性病変は認めなかった。HE染色で下部尿管に閉塞部の尿管壁筋層あるいは血管周囲に硝子様物の著明な沈着物を認めた。同沈着物は Congo-Red 染色により赤橙色に染色され、さらに抗 AA 抗体による免疫染色で陽



Congo-red 20×



AA 20×

Fig. 4. Microscopic appearance showed submucosal and perivascular deposition of heterogeneous amyloid. It stained positive by immune-histochemical staining using Congo-red. In addition, it stained positive by immune-histochemical staining with an anti-AA antibody.

性であった (Fig. 4). 以上より, AA type の尿管アミロイドーシスと診断した.

術後経過: 本症例では, これまでに心不全兆候や不整脈, ネフローゼなどの腎症状, 消化器症状や末梢神経症状あるいは自律神経症状, 甲状腺腫や出血症状などのアミロイドーシスを疑う症候を認めていなかった. また, 組織診断確定後に心臓および腹部超音波検査を施行したが, 心筋や肝, 脾などにアミロイド沈着を疑う所見を認めなかった. 更に, 尿中ベンスジョーンズ蛋白を認めなかった.

この様に, 本症例は免疫組織学的には全身性アミロイドーシスの一亜型である続発性/反応性アミロイドーシスに分類されるものの, 他部位にアミロイド沈着を疑う症候を認めなかった. このため, AA アミロイドーシスのスクリーニングに推奨されている胃十二指腸粘膜生検を始めとした他臓器の生検などは追加せずに経過観察の方針とした.

その後, 2010年9月に原発性肺癌を発病した. 抗癌化学療法施行されるも, 2011年6月に癌死した. アミロイドーシスの診断確定後7年3カ月が経過したが, その間も尿路を含めた他臓器にアミロイドーシスを疑う症候は認めなかった.

考 察

アミロイドーシスは全身性と限局性とに分類される. 限局性のアミロイドーシスはさらに4つの亜型に分類され, そのうちの1つがAL typeのアミロイド蛋白を特徴とする限局性結節性アミロイドーシスである. 免疫組織学的にはCongo red染色にて赤橙色に染色され, 過マンガン酸カリウム処理に対して脱色抵抗性を示すのがその特徴であり, これまでに報告されている限局性尿管アミロイドーシスの多くがこれに該当する²⁾. われわれの調べえる限り本邦にて71例が報告されているのみで, 比較的稀な疾患といえる. 一方, 自験例が該当する全身性アミロイドーシスの一亜型であるAAアミロイドーシスは自己免疫疾患や結核などの慢性感染症や悪性腫瘍などに合併するもので, 続発性/反応性アミロイドーシスと分類される¹⁾. 過去には結核に多く合併したが, 現在ではその90%がリウマチに合併するとされる. 免疫組織学的にはAA typeのアミロイド蛋白は過マンガン酸カリウム処理にて染色性を失うのがその特徴であり^{1,3,4)}. 組織学的にCongo red染色でアミロイドが証明され, 抗AA抗体陽性でAAアミロイドーシスと確定される¹⁾.

本症例では, 確定診断前および腎尿管摘除術後のフォロー中にも, 臨床的に他臓器にアミロイドーシス沈着を疑う症候を認めなかった. このように, 本症例は臨床経過としては, これまでに報告されている限局性結節性尿管アミロイドーシスとほぼ同様であったが,

免疫染色の結果からAAアミロイドーシス, すなわち全身性アミロイドーシスに分類された. 基礎疾患としても31歳時からの全身性エリテマトーデスの病歴を認め, SLEによる続発性/反応性AAアミロイドーシスの方向例は稀とされるが散見し^{5,6)}, AAアミロイドーシスに矛盾しないものであった. アミロイドーシスの中では全身性アミロイドーシスが大半を占めるが, 自験例の様に尿管の他に臨床的にアミロイド沈着を疑う症候を認めないAAアミロイドーシスは, われわれの調べる限り海外で1例の症例報告を認めるのみであった⁷⁾. その他, AAアミロイドーシスではないが全身性アミロイドーシスの尿管発生病例として, 原発性マクログロブリン血症に合併したと考えられる全身性ALアミロイドーシスの報告例を1例認めた⁸⁾.

本症例が該当するAAアミロイドーシスの発症機序であるが, IL-6などの炎症性サイトカインによって, 主に肝臓から産生される急性期蛋白である血清アミロイドA (以下SAA) の産生が亢進し, その代謝産物であるアミロイドA (AA) が組織に沈着することによる. したがって, AAアミロイドーシスの治療は, 基礎疾患の炎症を極力抑制し, 血清アミロイドAを正常化することにある¹⁾. 本症例では偶然にCTで水腎症を指摘された時点で, 著明な腎実質の菲薄化を認めていた. この事実は, 恐らくは尿管へのアミロイド沈着は古くから生じていた可能性が推測された. 診断確定後もSLEに対するステロイド投与は継続されていたが, サイトカイン阻害生物学的製剤などの抗炎症治療は追加しなかった. その後の経過でも他臓器にアミロイド沈着を疑う兆候を認めなかったことから, SAAの産生亢進は本疾患の診断確定以前に生じていたものであり, 診断確定時にはすでに沈静化していた可能性が考えられた.

尿管アミロイドーシスの術前診断およびその治療についてであるが, これまでの限局性アミロイドーシスの報告例と合わせて考えると, その多くが尿管腫瘍の術前診断のもと外科的治療が選択されており, 術前診断は困難といえる^{2,8)}. しかし, 昨今の細径尿管鏡などの機器発達に伴い, 尿管鏡下生検で診断確定に至り, 保存的治療が行われたケースの報告も認め⁹⁾, 今後こういったケースが増加するかと考えられる. 本症例でも尿管鏡下生検を施行したものの, 十分な観察および適切な検体の採取ができず, 残念ながら術前診断には至らなかった. この原因として, 本疾患ではアミロイドの沈着が粘膜下に生じるために, 必ずしも十分な検体採取が施行できなかった可能性が推測された. しかし, 今回診断的治療として施行した後腹膜鏡下左腎尿管全摘除術については, 当科精査の時点ですでに左腎実質の菲薄化が著明で左腎機能は著しく低下して

いる状態であり，手術自体も後腹膜鏡下に比較的低侵襲に施行できており，妥当であったかとも考えられた。

結 語

尿管腫瘍と鑑別が困難であったため後腹膜鏡下腎尿管全摘除術を施行した，SLE に合併したと考えられる続発性/反応性尿管アミロイドーシスの1例につき文献的考察をまじえて報告した。本症例はAAアミロイドーシスであり，続発性でありながらその経過観察中に他部位に明らかな病変を認めなかった。

本論文の要旨は第210回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 研究代表者 山田正仁：アミロイドーシス診療ガイドライン2010：2010.12.20発行
- 2) 奥田英伸，鄭 則秀，志水清紀，ほか：限局性尿管アミロイドーシスの1例。泌尿紀要 **54**：419-422，2008
- 3) Van Rijswijk MH and van Heusden CWJ：The potassium permanagate method：a reliable method for amyloid in routine laboratory practice. Am J Pathol **97**：43-58，1979
- 4) Helen JL, Hugh JBG, Janet AG, et al.：Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med **356**：2361-2371，2007
- 5) Banu AY, Nursen D, Turkan M, et al.：AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus：impact on clinical course and outcome. Rheumatol Int **28**：367-370，2008
- 6) Guillaume Q, Francois B, Catherine M, et al.：AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus：an unusual complication. Nephrol Dial Transplant **13**：1846-1848，1998
- 7) Sangeeta M, Jacqueline SGH, Gilbert SCC, et al.：A rare case of localized AA-type amyloidosis of the ureter with spheroids of amyloid. Singapore Med J **53**：77-79，2012
- 8) 宮崎 有，神波大己，清水洋祐，ほか：原発性マクログロブリン血症による尿管アミロイドーシスの1例。泌尿紀要 **57**：185-188，2011
- 9) 岡崎 浩，大木一成，中村敏之，ほか：Dimethyl sulfoxide (DMSO) の ODT 療法が奏効した限局性尿管アミロイドーシスの1例。泌尿器外科 **16**：709-712，2003

(Received on November 15, 2012)
(Accepted on February 22, 2013)