

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

宮崎 有, 神波 大己, 清水 洋祐, 井上 貴博
大久保和俊, 渡部 淳, 吉村 耕治, 兼松 明弘
西山 博之, 小川 修
京都大学医学部附属病院泌尿器科

A CASE OF AMYLOIDOSIS OF THE URETER CAUSED BY PRIMARY MACROGLOBULINEMIA

Yu MIYAZAKI, Tomomi KAMBA, Yosuke SHIMIZU, Takahiro INOUE,
Kazutoshi OKUBO, Jun WATANABE, Koji YOSHIMURA, Akihiro KANEMATSU,
Hiroyuki NISHIYAMA and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 78-year-old woman was referred to our hospital with chief complaint of colicky right flank pain. Computed tomography (CT) demonstrated right hydronephrosis and a wall thickening in the right ureteropelvic junction. Right nephroureterectomy was performed under a clinical diagnosis of invasive ureteral cancer. Histological examination revealed immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis of the ureter. Although amyloid deposition seemed to be localized to the ureter alone, bone marrow biopsy revealed primary macroglobulinemia. After 23 months, no signs or symptoms suggesting the progression of amyloidosis or macroglobulinemia have been pointed out. AL amyloidosis arising secondarily to plasma cell disorder is called immunocytic amyloidosis. In general, immunocytic amyloidosis accompanies deposition of the amyloid protein to various organs of the whole body, and causes multiple clinical symptoms related to amyloid deposition. Even though the clinical manifestation indicates the localized disease like the presented case, close examination of immunocytic amyloidosis is important.

(Hinyokika Kiyo 57 : 185-188, 2011)

Key words : AL amyloidosis, ureter, primary macroglobulinemia

緒 言

アミロイドーシスとは、線維状の異常蛋白（アミロイド）が沈着して臓器の機能障害をおこす病気の総称であり、アミロイドが全身の多臓器に沈着する全身性アミロイドーシスと、ある臓器に限局して沈着する限局性アミロイドーシスに分けられる。尿路アミロイドーシスは比較的稀な疾患であり、尿管の限局性アミロイドーシスの報告は散見されるものの、全身性アミロイドーシスで尿路の症状のみを呈した報告はほとんどない。

今回われわれは尿路症状のみを呈し病理学的に尿管アミロイドーシスと診断され、精査の結果、原発性マクログロブリン血症に伴う免疫細胞性アミロイドーシス（全身性アミロイドーシス）と判明した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：78歳，女性
主訴：右腎疝痛発作

家族歴：配偶者と娘に肝硬変。

既往歴：子宮癌（33歳）、大腿骨頸部骨折（69歳）、顔面皮膚腫瘍（71歳）に対し手術歴あり。HCVキャリアー。

現病歴：2008年3月18日右腎疝痛発作と嘔吐を自覚。近医受診し、造影CTにて右水腎症と腎盂尿管移行部の尿管壁の肥厚を指摘された。その後疼痛は一旦軽快したが、精査目的で当科紹介受診となる。同年4月1日に再度右腎疝痛発作が出現し、緊急入院となった。

入院時現症：身長 155 cm，体重 48 kg，血圧 156/71 mmHg，脈拍56回/分，体温 37.1°C。自覚症状として右腎疝痛と嘔気を認めた。腹部所見としては、筋性防御や Blumberg サインは認めなかった。

検査成績：血液生化学検査では K 5.3 mEq/l と若干高値を示す以外に異常所見は認めなかった。尿検所見には尿潜血や蛋白尿など特記事項は認めなかった。尿細胞診（自然尿）は3回検査するも陰性であった。

画像検査所見：排泄性腎盂尿管造影では左腎、膀胱には異常なく、右腎は造影されなかった。造影CTで

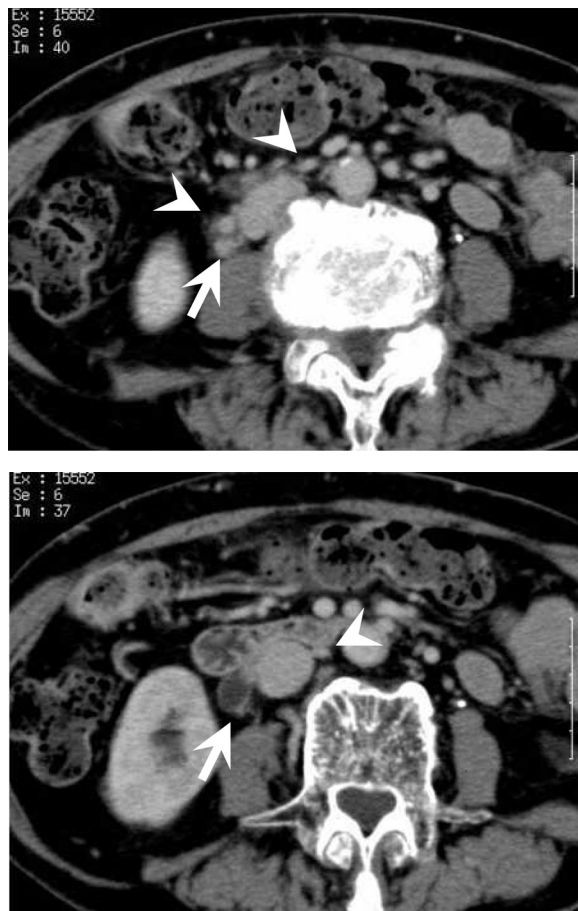


Fig. 1. Contrast enhanced computerized tomography (CT) of the abdomen demonstrates slightly enhanced lesion in the right ureteropelvic junction (arrow) and swollen lymph nodes (arrowhead).

は腎盂尿管移行部の末梢側尿管に淡く造影され、周囲脂肪組織の乱れを伴う尿管壁の肥厚を認めた。また腎門部に複数のリンパ節腫脹を認めた (Fig. 1)。膀胱鏡検査では膀胱内には異常所見を認めなかった。

入院後経過：尿細胞診は陰性であったが、リンパ節腫脹を伴う尿管壁の肥厚であることと繰り返す腎绞痛発作を呈していることより、尿管鏡検査および尿管粘膜の生検にて悪性所見が得られなかった場合でも尿管癌の可能性が否定できない点を考慮しつつ、良性疾患による症状の可能性も十分に説明したところ、本人および家族は悪性の可能性が少しでもあるのなら早期の根治的治療を希望された。右尿管腫瘍 (cT3N2M0) 疑いの診断のもと、同年4月14日に開放右腎尿管全摘除術を施行した。腎・上部尿管に関しては腰部斜切開・後腹膜アプローチで行い、中部・下部尿管に関しては下腹部正中切開・後腹膜アプローチで行った。

術中の所見では腎盂尿管移行部近傍は癒着が強く剥離は困難であった。リンパ節は肉眼的にも腫脹を認めたため、右腎門部リンパ節～大動静脈間リンパ節の範囲にかけてリンパ節郭清を施行した。摘出標本は肉眼

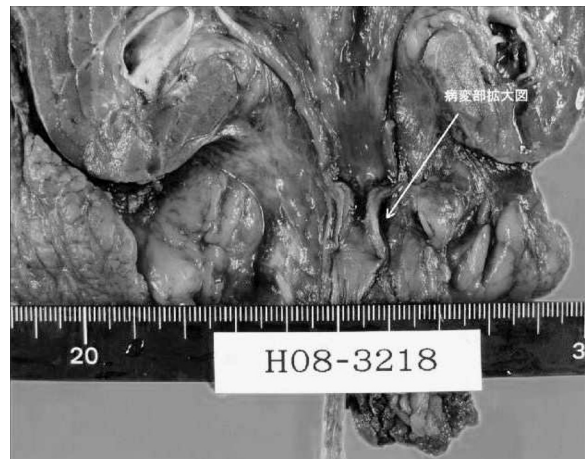


Fig. 2a. Macroscopic view of wall thickening in the right ureteropelvic junction.



Fig. 2b. Histopathological examination revealed deposition of homogeneous amyloid in the submucosal layer (Congo-Red stain).

的に腎盂尿管移行部の末梢側尿管に全周性・不整な狭窄を認めた (Fig. 2a)。

病理組織検査では、粘膜上皮には明らかな腫瘍性病変はなく、詳細な検索にもかかわらず、悪性所見は確認されなかった。肥厚していた腎盂尿管移行部周囲の尿管の粘膜下層を主体に一部筋層内にも Congo red 陽性の好酸性無構造物質の沈着を認め (Fig. 2b)、過マンガン酸カリウムで脱色されないことから AL type の尿管アミロイドーシスと診断した。また、術前および術中に腫脹を認めたリンパ節においてもリンパ球の集簇を認めるのみで、形質細胞が増加している所見や悪性所見は認められず、アミロイドの沈着も認めなかった。また腎や中部および下部尿管を含め、摘出標本のその他の部位にもアミロイドの沈着は認めなかった。

術後経過：AL アミロイドーシスであったため全身病変の検索を行ったところ、血中 IgM が 1,881 mg/dl (基準値 54～333 mg/dl) と高値を示し、尿中 M 蛋白陽性、骨髓生検の免疫染色で IgM/κ 鎖陽性細胞主体の形質細胞が多数みられる骨髓であることより、原発性マクログロブリン血症と診断された。以上より、本症

例は原発性マクログロブリン血症にともなう免疫細胞性アミロイドーシスと診断した。心機能低下など全身性アミロイドーシスに認められるような症状がなく、原発性マクログロブリン血症による症状もないことから、積極的な治療は行わず経過観察をしているが、術後23カ月たった現在、明らかなアミロイドーシスの再発所見は認めていない。

考 察

アミロイドーシスは線維構造をもつ特異な蛋白であるアミロイド線維を主とするアミロイド物質が、全身諸臓器の細胞外に沈着することによって臓器の機能障害を引き起こす一連の疾患群であり、アミロイドの主な構成成分である蛋白質を基に分類されている¹⁾。わが国では、1990年に開催された第6回国際アミロイドーシスシンポジウムでの分類を基に、1993年に厚生労働省特定疾患アミロイドーシス調査研究班から新分類^{2,3)}が報告され適宜改編されている³⁾。

AL アミロイドが沈着するものは大きく分けて全身性と限局性に分類される。全身性 AL アミロイドーシスは免疫細胞性アミロイドーシスとよばれ多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症の一部に併発し、アミロイドが全身の諸臓器にびまん性に沈着し心不全や呼吸不全などの複数の症状が出現するといわれている。一方、限局性 AL アミロイドーシスは限局性結節性アミロイドーシスとよばれ発生部位に関連した症状のみが出現する。限局性結節性アミロイドーシスの診断には、続発性アミロイドーシスの否定・Bence-Jones 蛋白陰性・血清蛋白分画正常・直腸粘膜生検でアミロイドの沈着がないことを確認する必要がある⁴⁾。本症例においては、病理学的な尿管アミロイドーシスの診断の後に、血清蛋白分画にて血中 IgM の高値を示し、骨髄生検の結果、原発性マクログロブリン血症にともなう全身性免疫細胞性アミロイドーシスの診断に至った。

全身性 AL アミロイドーシスでは、複数臓器へのアミロイド沈着とそれに伴う症状を呈するのが一般的とされている⁵⁾。原発性マクログロブリン血症に伴う AL アミロイドーシスに関しては、原発性マクログロブリン血症2,290例のうち50例が全身性アミロイドーシスを併発していた⁶⁾。この集計によると、アミロイドの沈着部位は、骨髄のみに沈着していた1例を除き全例で心臓・腎・肝など複数臓器にわたっていたが、尿管へのアミロイドの沈着は報告されていない⁶⁾。また、尿管へのアミロイドの沈着を認めた全身性アミロイドーシスの報告はあるが、同時に心臓や腸管にも沈着を認めそれらに伴う症状を呈していた⁷⁾。自験例のように他の全身症状がなく尿管のみに症状を呈した全

身性アミロイドーシスの報告は調べた限りでは認めなかった。アミロイドーシスを併発した原発性マクログロブリン血症は全生存期間が約2年と予後不良であり、その死因はアミロイド心、肺アミロイドーシス、肝不全、腎不全などアミロイドーシスに起因するものが大半を占めていた⁶⁾。全身性 AL アミロイドーシスに対する治療は、原疾患の治療以外是对症療法が主体であったが、近年全身性 AL アミロイドーシスに対して自己末梢血幹細胞移植を併用した melphalan, prednisone (MP) や vincristine, doxorubicin, dexamethasone (VAD) など様々な薬剤による大量化学療法が行われ、良好な結果が報告されている^{8,9)}。これらの報告は前述したように心・腎・肝などにアミロイドが沈着し全身症状が出ている全身性 AL アミロイドーシスに対するもので、臓器症状の改善は報告されているが治癒例の報告はない⁹⁾。また、アミロイドが尿管に沈着した症例に大量化学療法を施行することで尿管の通過障害が改善したという報告もないため、本症例のように高齢の患者で尿管の通過障害のみでアミロイドーシスによる全身症状や原発性マクログロブリン血症の症状を認めない場合、副作用が懸念される大量化学療法の適応については慎重にならざるを得ないが、個々の症例で検討すべき選択肢である。本症例は術後無治療経過観察となっているが、今後他臓器へのアミロイド沈着に伴う症状出現は否定できず、注意深い経過観察が必要と考える。

尿管に発生したアミロイドーシスは非常に稀であり、われわれの調べた限りでは自験例が本邦71例目であった。71例中、自験例以外はすべて限局性結節性アミロイドーシスの診断であった。尿管アミロイドーシスの術前診断は苦慮する事が多い。造影 CT では結節性の病変部が淡く造影されるという報告が散見されるがアミロイドーシスに特異的なものではなく^{10,11)}、画像診断では悪性疾患との鑑別は困難である^{12,13)}。尿細胞診については尿管アミロイドーシスの場合はほとんどが陰性を示し、陽性を呈した症例は1例のみであった¹⁴⁾。一方、上部尿路悪性腫瘍における尿細胞診の陽性率は約70%であり、約3割の症例では陰性であることから、尿細胞診陰性の場合でも上部尿路悪性腫瘍の診断は十分に考慮する必要がある^{15,16)}。このため、本疾患では、しばしば悪性腫瘍を否定できず腎尿管全摘が施行されているのが現状である。近年、本疾患を念頭に置くことにより術前・術中診断により腎尿管全摘を回避しえた症例報告もある。術前検査または術中の迅速病理診断で尿管アミロイドーシスの診断を試みた症例は、71例中24例あり、尿管アミロイドーシスと診断がついた症例の治療法としては尿管部分切除やステント留置術、DMSO 吸着療法¹⁷⁾などが選択されていた。奥田らは本邦尿管アミロイドーシスの集

計の中で、術前または術中に生検や術中迅速病理診断がなされた17例のうち、12例で腎温存がなされ、腎尿管全摘を行ったのは5例(30%)と述べている¹⁰⁾。尿管壁肥厚を来す病態として癌・アミロイドーシス以外に鑑別診断として考慮しなければならないものとして、乳頭腫・絨毛腺腫・炎症性偽腫瘍・過形成・異形成・扁平上皮化生・腎原性化生・ブルン細胞巣などの尿管炎・マラコプラキアなどがあげられる¹⁸⁾が、術前診断の尿管鏡下生検では診断がつかずに腎尿管全摘に至った報告もあり、術前診断の難しさを感じさせる^{10,11)}。尿管鏡下生検にて確定診断に至らない理由は、アミロイドの沈着が粘膜下にあり、尿管鏡下生検では十分な組織が採取されないことや狭窄部の手前に浮腫があり適切な部位が採取されないことなどが考えられる。

このように、尿管アミロイドーシスの可能性がある場合には、尿管鏡下生検または術中迅速病理診断を施行し、悪性腫瘍が否定され尿管アミロイドーシスの診断に至れば、尿管部分切除など外科的治療以外に、尿管ステント留置やDMSO吸着療法、またはそれらの併用などの保存療法も考慮される。現時点ではまだ症例数が少ないため保存的治療に関しては一定のコンセンサスはないが、できるだけ腎を温存できる低侵襲な治療法を選択するのが望ましいと考えられる。本症例では、悪性度の高い尿管腫瘍が否定しえなかったことから腎尿管全摘を行ったが、狭窄部位が腎盂尿管移行部であることおよび腎痛発作を繰り返したことより尿管アミロイドーシスであっても尿管部分切除のような腎温存手術は困難であったと考えている。

結 語

浸潤性尿管癌の診断下に手術を行い、尿管アミロイドーシスと病理診断され、最終的に原発性マクログロブリン血症に伴う全身性免疫細胞性アミロイドーシスと判明した1例を経験した。限局性アミロイドーシスの病態を呈していても、全身性アミロイドーシスの精査が重要であると思われる。

文 献

- 1) 石原得博：アミロイドーシスの分類。腎と透析 **62**：149-153, 2007
- 2) 石原得博, 河野裕夫：アミロイドおよびアミロイドーシスの新分類の問題点。厚生省特定疾患代謝系疾患研究班アミロイドーシス分科会1996年度研究報告, pp 22-23, 1997
- 3) アミロイドーシス 診断・治療指針, http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/004_i.htm, 難病情報センター, 参照2009年11月30日
- 4) Malek RS, Green LF and Farrow GM : Amyloidosis

- of the urinary bladder. Br J Urol **43** : 189-200, 1971
- 5) Kyle RA and Bayrd ED : Amyloidosis : review of 236 cases. Medicine **54** : 271-299, 1975
- 6) Gertz MA, Kyle RA and Noel P : Primary systemic amyloidosis : a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol **11** : 914-920, 1993
- 7) Weinrauch LA, Desautels RE, Christlieb AR, et al. : Amyloid deposition in serosal membranes : its occurrence with cardiac tamponade, bilateral ureteral obstruction, and gastrointestinal bleeding. Arch Intern Med **144** : 630-632, 1984
- 8) Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum. British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology : Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol **125** : 681-700, 2004
- 9) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. : Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation : a case-control study. Blood **103** : 3960-3963, 2004
- 10) 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
- 11) 吉川慎一, 細田 悟, 大鶴礼彦, ほか : 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **52** : 131-134, 2006
- 12) Merrimen JL, Alkhudair WK and Gupta R : Localized amyloidosis of the urinary tract : case series of nine patients. Urology **67** : 904-909, 2006
- 13) 山下康行 : 7. 腎盂・尿管病変—非腫瘍性尿管病変—. 『画像診断』別冊 KEY BOOK シリーズ 知っておきたい泌尿器のCT・MRI, p 168-169, 秀潤社, 東京, 2008
- 14) 岩見大基, 三浦正義, 谷口明久, ほか : 症例報告 : 尿路限局アミロイドーシスの3例. 札大病誌 **64** : 167-173, 2004
- 15) Williams SK, Denton KJ, Minervini A, et al. : Correlation of upper-tract cytology, retrograde pyelography, ureteroscopic appearance, and ureteroscopic biopsy with histologic examination of upper-tract transitional cell carcinoma. J Endourol **22** : 71-76, 2008
- 16) Dodd LG, Johnston WW, Robertson CN, et al. : Endoscopic brush cytology of the upper urinary tract. Evaluation of its efficacy and potential limitations in diagnosis. Acta Cytol **41** : 377-384, 1997
- 17) 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
- 18) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会 編. 泌尿器科・病理 腎盂・尿管癌取扱い規約 : 53-54, 2002年10月 [第2版]

(Received on March 25, 2010)
(Accepted on November 26, 2010)