

腎癌関連との鑑別を要した透析関連骨盤内アミロイドーマの1例

高田 秀明¹, 長濱 寛二¹, 仲島 義治¹, 吉村 耕治¹
西尾 恭規¹, 松尾 研², 森 典子²¹静岡県立総合病院泌尿器科, ²静岡県立総合病院腎臓内科A CASE OF HEMODIALYSIS-ASSOCIATED PELVIC AMYLOIDOMA
MIMICKING RENAL CANCER-ASSOCIATED ETIOLOGYHideaki TAKADA¹, Kanji NAGAHAMA¹, Yoshiharu NAKASHIMA¹, Koji YOSHIMURA¹,
Yasunori NISHIO¹, Ken MATSUO² and Noriko MORI²¹The Department of Urology, Shizuoka General Hospital²The Department of Nephrology, Shizuoka General Hospital

Patients with renal insufficiency receiving long-term hemodialysis often develop so-called hemodialysis amyloidosis characterized by systemic β 2-microglobulin amyloid lesions, while patients with renal cell carcinoma may develop amyloid A(AA) amyloidosis. Herein, we present a 67-year-old man on thirty-year-long hemodialysis who was diagnosed to have left renal cell carcinoma coincident with a large space-occupying lesion adjacent to the psoas muscle in the pelvic cavity. An ultrasound-guided percutaneous needle biopsy was performed at the time of laparoscopic radical nephrectomy. The pathological work-up on the needle biopsy specimen revealed that the lesion was not an AA amyloidoma but a β 2-microglobulin amyloidoma, which is a rare manifestation of hemodialysis amyloidosis.

(Hinyokika Kiyo 63 : 81-85, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_2_81)

Key words : Amyloidosis, Diagnosis

緒 言

長期透析に伴う合併症として透析アミロイドーシスがよく知られている。その多くは骨関節部に β 2ミクログロブリン(β 2M)アミロイドの沈着が認められる。しかし、軟部組織にアミロイド沈着による偽腫瘍を形成するのは稀である。一方、腎癌には血清アミロイドA(AA)の沈着によるAAアミロイドーシスが合併するという報告が見られる。われわれは、骨盤内アミロイドーマが透析と腎癌のどちらに関連しているかについて鑑別を要した1例を経験した。アミロイドーマの形成過程や腎癌との関連性について興味深い症例であったので報告する。

症 例

患 者 : 67歳, 男性

主 訴 : 発熱

既往歴 : 手根管症候群(2008年に手根管開放術施行)

家族歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 原因不詳の腎不全で1987年より維持透析中。2013年9月頃より夕方になると37°C台の微熱が出現するようになり、近医受診。採血にてCRP高値を認めたため10月に当院腎臓内科に紹介された。精査目的に撮像した造影CT検査で左腎腫瘍および右骨盤

内～大腿部腫瘍を認めたため当科紹介となった。

初診時所見 : 身長 152 cm, 体重 66 kg. 週3回維持透析中。

血液検査 : WBC 5,300/ μ l, Hb 7.6 g/dl, Plt 32.4 $\times$ 10⁴/ μ l, CRP 19.14 mg/dl, プロカルシトニン 0.97 ng/ml であり、貧血とCRPの上昇を認めた。

画像診断 : 胸腹部造影CTでは左腎上極に長径6 cm大の不均一に早期濃染し、後期相でwash outする腎細胞癌を疑う腫瘍を認めた(Fig. 1)。また、右骨盤壁から大腿の恥骨筋-腸腰筋間に造影効果をうけない長径14 cm大のダンベル型の境界明瞭、辺縁平滑な腫瘍を認めた。頭側は水濃度の嚢胞成分で、尾側は筋とほぼ等濃度、辺縁に石灰化を伴う実質成分であった。単純MRIでも頭側は嚢胞状で、尾側ではT1, T2強調像ともに低信号を呈していた(Fig. 2)。画像診断からはアミロイドーマや線維腫が鑑別に挙がった。腎癌の転移を疑わせる病変は認めなかった。

臨床経過 : 2013年12月、経腰の左腎摘除術と骨盤内腫瘍エコーガイド下生検を同時に施行した。骨盤内腫瘍は嚢胞成分を穿刺吸引し細胞診へ提出し、実質成分を針生検した。腎腫瘍は7×6×5 cm, 黄白色充実性であり、病理学的診断は、淡明細胞癌, G2>G3>G1, INFb, v1, pT3aであった。骨盤腫瘍病変の穿刺液は黄色で高度粘調であった(Fig. 3)。細胞診はclass IIで、明らかな異型細胞は認めなかった。ライトグ

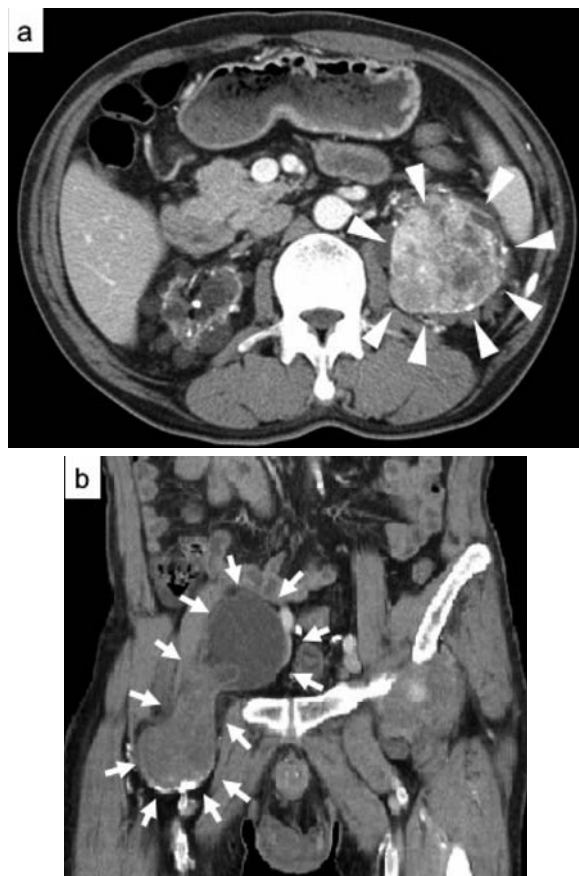


Fig. 1. Abdominal enhanced CT scan revealed a left renal tumor (a, arrowheads) and a pelvic mass consisting of cystic and solid parts (b, arrows).

リン好性の無構造物が見られ、CR (calretinin) 染色で陽性、偏光下で複屈折性を示したため、アミロイドと考えられた。また、実質部も好酸性無構造物の沈着巣からなり、コンゴレッド染色は陽性、偏光下で複屈折性を示したことからアミロイドと考えられた。また、過マンガン処理コンゴレッド染色では染色性の消失は見られず、AA アミロイドではないことが確認された (Fig. 4)。以上から骨盤内腫瘍は良性の $\beta 2M$ アミロイドーマであり、現在特に症状がないため、透析膜をIV型のAPS-18SAからV型のAPS-18EAに変更し、エンドトキシン除去フィルターの設置することで経過観察の方針とした。

術後経過は良好で、炎症反応も低下して解熱が得られ、術後13日目に退院となった。現在術後10カ月目で腎癌は再発なく経過観察中であり、右骨盤内～大腿部腫瘍も特に拡大傾向などは見られない。

考 察

アミロイドは β シート構造を有する微細繊維上蛋白の集合体であり、これが各種臓器の細胞外間質に沈着し、多彩な臨床症状を呈する全身性代謝疾患をアミロイドーシスという。アミロイドーシスは全身性、ま

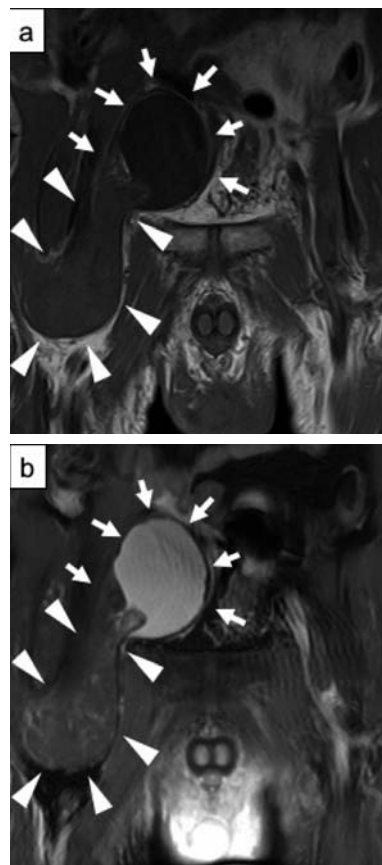


Fig. 2. MRI findings, (a) T1WI, (b) T2WI. The signal of superior part (arrows) resembled that of water. The inferior part (arrowheads) showed a low intensity signal in both T1WI and T2WI.

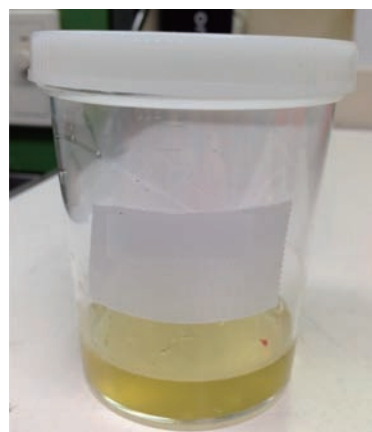


Fig. 3. Macroscopic appearance of puncture fluid of pelvic cystic lesion. Yellowish, viscous fluid was drawn.

たは限局性アミロイドーシスに大別され、沈着するアミロイドの前駆物質の違いによって細分化されている¹⁾。全身性アミロイドーシスの代表的なものとして、本症例のような透析アミロイドーシスを含む $\beta 2M$ アミロイドーシスのほか、アミロイドAの線維化・沈着によって引き起こされるAAアミロイドーシ

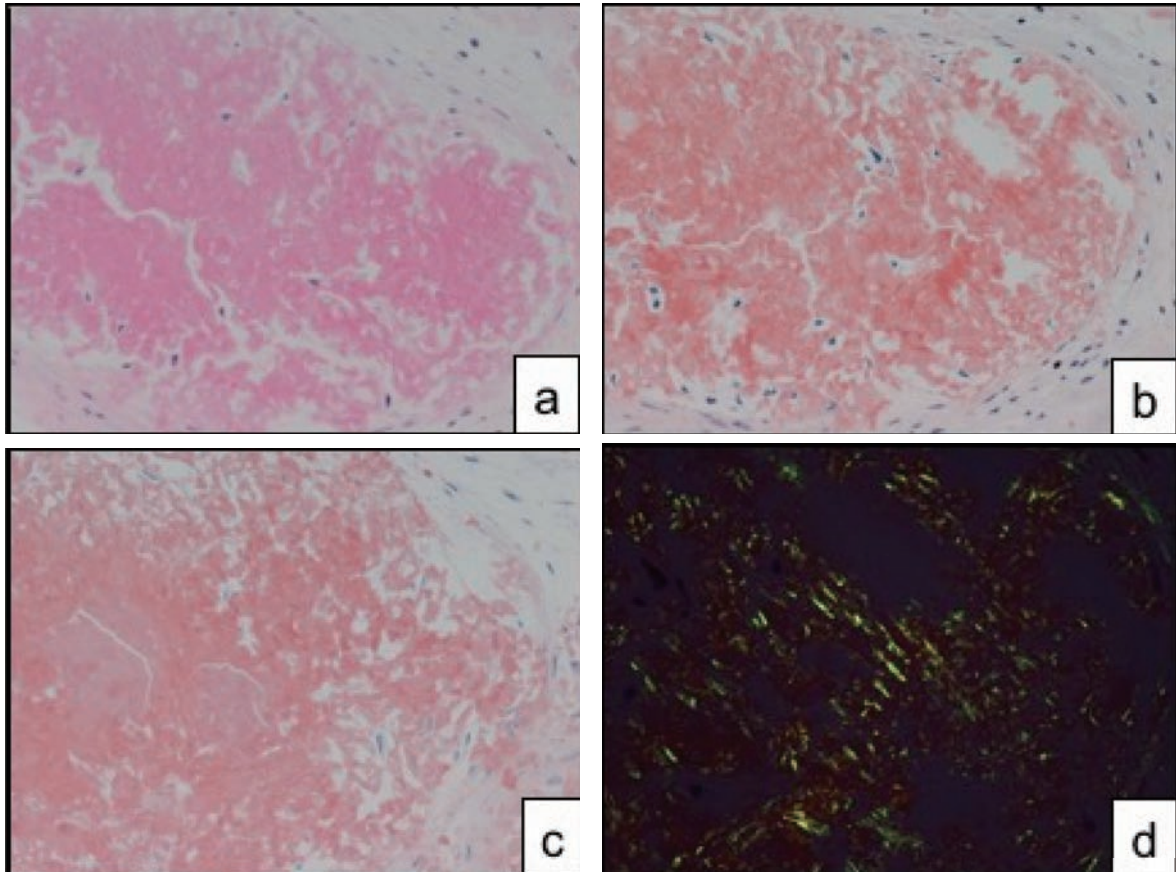


Fig. 4. Microscopic images. H & E stain (a) showed a diffuse type of pale eosinophilic deposition. The lesion was positive for Congo red stain (b), which did not disappear after incubation with potassium permanganate (c). Red-green birefringence was observed under polarized light (d). Original magnification $\times 40$.

ス, 免疫グロブリン (M蛋白) の軽鎖 (L鎖) 由来の AL アミロイドが沈着する AL アミロイドーシス, 家族性アミロイドポリニューロパチーなどが知られている。アミロイドーシスの確定診断は生検による。アミロイドは病理学的にコンゴレッド染色で橙赤色に染まり, 偏光顕微鏡下で緑色の偏光を呈する物質として同定される。アミロイドが確認されれば, 病型診断のために各種アミロイド蛋白に対する特異抗体を用いた免疫組織化学でアミロイド蛋白の種類を検索する²⁾。また, 過マンガン酸処理に対するアミロイドの抵抗性で AA と非 AA を鑑別する方法も知られている³⁾。

透析アミロイドーシスは長期透析患者で見られる合併症であり, $\beta 2M$ に由来するアミロイド線維が主に骨関節部を中心とした結合組織に沈着することにより, 手根幹症候群, アミロイド関節症, 破壊性脊椎関節症, および嚢胞性骨病変などの骨関節障害を生じ, 進行すると全身の諸臓器に沈着しうる⁴⁾。稀に不整脈やうっ血性心不全, 消化器症状など重大な合併症の原因になることがある⁵⁾。透析アミロイドーシスにおいては, 病理組織学的には, 小型～中型の血管壁への $\beta 2M$ の沈着が主体であり, 主に骨や関節部に見られ

る⁶⁾。

また, アミロイドーシスは悪性腫瘍と合併する場合がある。Azzopardi らは, 悪性腫瘍患者ではそうでない患者と比較してアミロイドーシスの発生頻度が4倍になると報告している⁷⁾。また, アミロイドーシスと合併する悪性腫瘍では腎細胞癌が25%と最も多く, 逆に腎癌の3～8%にアミロイドーシスが合併していたとの報告もある⁸⁾。腎癌に伴うアミロイドーシスの大部分は反応性全身性アミロイドーシスであり, 前駆物質は腎癌で増加する頻度の高い炎症反応性蛋白, 血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の誘導体である AA である⁹⁾。本症例では過マンガン処理コンゴレッド染色では染色性の消失は見られず, AA アミロイドではないことが確認されたため, 腎癌による続発性 AA アミロイドーシスではなく, 長期透析に伴う $\beta 2M$ アミロイドーシスであると診断した^{1,3)}。また本症例における微熱と CRP 高値は術後速やかに軽快したため, アミロイドーシスではなく腎癌に伴うものであったと考えられる。

アミロイドの蓄積により, 局所で肉眼的に識別可能な腫瘤を形成する病変はアミロイドーマと呼ばれる

が、アミロイドーシス患者における頻度は1%未満と非常に稀である¹⁰⁾。アミロイドーシスの原因となる全身性アミロイドーシスとしてはALアミロイドーシスが最も頻度が高いとされていることから、透析 β 2Mアミロイドーシスにおける頻度はさらに低いと考えられる。また、われわれが検索しえた限りでは腎癌関連AAアミロイドーシス患者にアミロイドーシスが形成されたとの報告は見られなかった。

透析 β 2Mアミロイドーシスに伴うアミロイドーシスの報告を表にまとめた。透析アミロイドーシスは骨関節部を中心としてアミロイドが沈着するため、アミロイドーシスの発生部位も脊椎をはじめとした骨・関節部が多いが、臀部や骨盤内の軟部組織に腫瘤を形成したとの報告も見られる。軟部組織に発生するアミロイドーシスはリンパ節へのアミロイド沈着に端を発しているという説もある¹¹⁾。本症例においては残念ながら定期的CT検査は実施されていなかったため、アミロイドーシスがいつ頃発生したのようにより増大したかは不明であるが、ごくわずかの例外を除いて透析期間が10年以上の長期透析患者に発生し、局所増大に伴う症状も慢性的であることが多く、その増大速度もごく緩徐であると推察される。

治療法としては、症状の原因となる場合には外科的切除が必要になることが多い。無症状の場合には保存的に経過観察しながら、アミロイドーシスの治療を行うことが原則となる。腎癌関連AAアミロイドーシスでは腎癌切除など腎癌に対する治療を行うのに対し、透析 β 2Mアミロイドーシスに対しては後述するように腎癌関連AAアミロイドーシスとは異なる治療を行うことになるためその鑑別は重要である。

透析 β 2Mアミロイドーシスに対する治療法としては腎移植が最も有効とされており、移植後には進行が抑制されるだけでなく、速やかに症状が改善することが知られている^{12,13)}。透析を継続する場合は、透析アミロイドーシスに準じて、アミロイドの沈着が進行しないようにすることが第一と考えられる。具体的には生体適合性の良いハイパフォーマンス膜の透析器の使用や純度の高い透析液の使用、 β 2Mを選択的に吸着するカラムであるリクセル®の使用、血液透析より β 2M除去率が高い血液濾過透析や血液濾過を行うことなどである¹⁴⁾。本症例では β 2Mのクリアランス率が高いとされるV型の透析膜に変更し、エンドトキシン除去フィルターを設置した。しかし、このような治療でも進行を十分に抑えられるわけではなく、今後進行に伴い症状が出現した場合には、外科的切除を考慮しなければならない可能性があるため慎重な経過観察が必要だと考えられた。

結 語

長期血液透析患者に発生した骨盤内アミロイドーシスに伴う腎癌の1例を経験した。長期透析と腎癌はいずれもアミロイドーシスの原因となりうるため、その鑑別の重要性を再考させられた。

文 献

- 1) 菅 憲広, 今井裕一: アミロイドーシス. 総合臨 **60**: 1396-1401, 2011
- 2) 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: アミロイドーシス診療ガイドライン, 2010
- 3) Wright JR, Calkins E and Humphrey RL: Potassium permanganate reaction in amyloidosis: a histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* **36**: 274-281, 1977
- 4) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Comm* **129**: 701-706, 1985
- 5) Ogata H, Koiwa F, Takahashi J, et al.: Cystic β 2-microglobulin amyloidoma in a patient on long-term hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* **10**: 159-161, 2006
- 6) 井上正文, 大橋建一: 内臓臓器症状を伴い高度透析アミロイドーシスを呈した超長期血液透析例. *病理と臨* **29**: 1255-1262, 2011
- 7) Azzopardi JG and Lehner T: Systemic amyloidosis and malignant disease. *J Clin Pathol* **19**: 539-548, 1966
- 8) Mc Dougal WS and Garnick MB: Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma: In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Williams & Wilkins, Baltimore **3**: 154-159, 1995
- 9) 中村壮香, 五十嵐 豊, 浜田和典, ほか: 腎嫌色素細胞癌に全身性ALアミロイドーシスを合併した1例. *日医大医会誌* **3**: 141-146, 2007
- 10) Okuda I, Ubara Y, Takaichi K, et al.: Genital β 2-microglobulin amyloidoma in a long-term dialysis patient. *Am J Kidney Dis* **48**: 35-39, 2006
- 11) Sidoni A, Alberti PF, Bravi S, et al.: Amyloid tumors in the soft tissues of the legs: case report and review of the literature. *Virchows Arch* **432**: 563-566, 1998
- 12) Willson TD, Bird J, Azizi R, et al.: Extraluminal amyloidoma of the pelvic cavity causing large bowel obstruction. *Case Rep Gastroenterol* **5**: 315-319, 2011
- 13) Takeshima Y, Kotsugi M, Nakase H, et al.: Hemodialysis-related upper cervical extradural amyloidoma presenting with intractable radiculopathy. *Eur Spine J* **21**: 463-466, 2012
- 14) Bardin T, Lebaill-Darne JL, Zingraff J, et al.: Dialysis arthropathy: outcome after renal transplantation. *Am J Med* **99**: 243-248, 1995
- 15) Mourad G and Argiles A: Renal transplantation

relieves the symptoms but does not reverse β 2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* **7** : 798-804, 1996

うすれば取り除けるの? 透析ケア **12** : 548-549, 2006

- 16) 亀田茂美, 丸山弘樹 : β 2 ミクログロブリンはど

(Received on February 20, 2015)
(Accepted on October 11, 2016)