症例報告

透析導入期に診断のついた非ネフローゼ型続発性アミロイドーシスの1例：種々のアミロイド前駆蛋白の腎組織内検索

加藤 謙吉 伊藤 喜久* 浅野 泰**

小山市民病院内科 自治医科大学臨床病理* 同腎臓内科**

key words : secondary amyloidosis, SAA, rheumatoid arthritis, chronic renal failure

〈要旨〉

症例は、55歳女性。20年前発熱、関節痛にて慢性関節リウマチと診断された。ここ2～3年の未治療期の後、膝の痛みをきっかけに蛋白尿、腎機能障害に気づいた。腎機能障害は急速な進行を認め、血清クレアチニン9mg/dlとなっていたものの開放下腎生検を行い、その後に血液透析へ導入となった。腎生検の結果はコンゴレッド陽性、過マンガン酸カリ処理にて反応物質の陰性化を認め、AA型のアミロイドーシスが考えられた。さらに、診断をより確実にするため血清アミロイドA蛋白(SAA)の血中濃度を測定し(17 μ g/ml)、さらにSAAのポリクローナル抗体を利用しPAP法を行い腎組織内(糸球体、血管壁を中心に)SAA陽性所見を得た。また、同時に β_2 -microglobulin, Light chain(κ , λ), P-component(以上PAP法)、その他種々免疫グロブリン、補体(以上直接蛍光抗体法)等の腎組織内局在を調べたがいずれも陰性であった。また、OKT4/OKT8比の上昇を認め細胞性免疫能の障害が今回のアミロイドーシス発症に関与していた可能性も考えられた。今後本例に透析療法を行っていく上で生前確定診断が得られたことが出血等の合併症に対し適切な対応が可能になると思われた。

A case of non-nephrotic renal failure diagnosed as secondary amyloidosis (amyloid A type) at the start of hemodialysis : In pursuit of several amyloid proteins in a renal biopsy specimen

Kenkichi Katoh, Yoshihisa Itoh*, Yasushi Asano**

Department of Internal Medicine, Oyama Municipal Hospital ; Department of Clinical Pathology*, Department of Nephrology**, Jichi Medical School Hospital

A 55-year-old woman with symptoms of fever and arthritis was diagnosed as having rheumatoid arthritis twenty years ago. After a period of two or three years without any treatment, renal failure with mild proteinuria was discovered when she began to complain of pain in her knee joint. Before the start of hemodialysis therapy, an open renal biopsy was performed to investigate the pathogenesis of rapidly progressive renal failure (serum creatinine level was 9 mg/dl). As a result, amyloid deposits were demonstrated by Congo red staining. Inhibition by KMnO₄ treatment strongly suggested that the biochemical type in the present case was amyloid A (AA). Confirming this, AA was localized in the glomeruli and blood vessels by the peroxidase-antiperoxidase (PAP) method, in which rabbit anti-human serum AA antibody was used. No positive staining, however, was found by the same method when rabbit antibodies against amyloidogenic proteins were used, including anti- β_2 -microglobulin, light chain (κ , λ) and amyloid P component antibody, respectively. Slight elevation of serum AA (17 μ g) and an altered OKT4/OKT8 ratio in peripheral blood lymphocytes may have been pathogenic or pathognomonic in the present case. Moreover, it is possible to prevent several complications (e. g., GI bleeding, etc.), as a result of definitive diagnosis of amyloidosis before the start of hemodialysis therapy.

緒言

慢性関節リウマチ (RA) に合併する腎障害とは、薬剤に起因するもの (D-Penicillamine, 金製剤, 非ステロイド系抗炎症薬, Bucillamine など) や、悪性関節リウマチのような血管炎に起因するもの、最近では種々の糸球体腎炎・間質性腎炎、膠原病の重複例など種々報告¹⁾されているが、とりわけアミロイドーシスの合併は有名にもかかわらず、その頻度は報告例を見る限り決して多いものとはいえない²⁾。今回、我々は RA の再燃時にたまたま非ネフローゼ型の腎機能障害が見つかり、これを機にアミロイドーシスの診断が可能となり、血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の測定および腎組織内 AA の証明により AA 型 (RA 続発性アミロイドーシス) と診断し得た症例を経験したので報告し、加えて他の、特に腎障害に関連のあると思われるアミロイドーシスの前駆蛋白である Light chain (κ , λ), P-component, β_2 -microglobulin (β_2 -MG) についても組織内検索を行った。

症例

症例： 55 歳、女性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：20 年前に発熱、関節痛にて発症し近医にて RA の診断を受けた。以後、外来通院し金製剤、D-Penicillamine などの投与を受けたが、薬剤に対する反応は比較的良好な状態であった。また、経過中心肥大にも気づかれ精査を受けたが心肥大以外の診断はつけられていない。ところが、最近 2～3 年位関節痛がなかったため近医を受診していなかった。平成 3 年 3 月 8 日、自転車走行中ブレーキをかけて右足をついた時右膝が痛くなり、そのため再度近医を受診。この時の血液検査で、尿素窒素 57 mg/dl、血清クレアチニン値 3.5 mg/dl、血清総蛋白 7.6 mg/dl、血沈 (1h/2h) 123/152 mm で、関節痛に対しては Diclofenac Sodium (VoltarenSR) 2 錠/日処方されたが、1 回使用した程度であった。平成 3 年 3 月 12 日になり、上記データが判明し顔面・下肢の浮腫を認めたため、紹介され平成 3 年 3 月 13 日当院内科外来受診し、平成 3 年 3 月 18 日精査・加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 157 cm、体重 58 kg、体温 36.9°C、血圧 164/80 mmHg、脈拍 60 回/分。顔面浮腫を認め、口唇乾燥著明。全身リンパ節は触知されず。心、不整あり、収縮期駆出性雑音 (最強点心尖部 Levine I°/VI) を認む。肺、ラ音聴取されず。腹部、肝・脾・腎触知されず、圧痛等なし。四肢では股関節、膝、肘関節の硬縮を認める。下腿浮腫も認められる。

入院時検査所見 (表 1)：赤血球 260 万/mm³、ヘモグロビン 8.1 g/dl、ヘマトクリット値 24.9%と貧血を認

め、血中総蛋白は 6.4 g/dl (Alb 43.2%, γ 27.4%) で尿蛋白 0.7 g/日と非ネフローゼ状態であったが、尿素窒素 56.7 mg/dl、血清クレアチニン値 4.4 mg/dl、24 時間クレアチニン・クリアランス 4.2 l/日と腎機能障害を認めた。RA テストは (±)、RAHA 40 であり、IgG 2,200 mg/dl、IgA 700 mg/dl と高値であった。血清中 M 蛋白陰性、尿中 Bence-Jones 蛋白陰性。細胞性免疫検査にて OKT4/OKT8 比は 5.08 と上昇していた。血液ガス分析では、代謝性アシドーシスを認めた。

胸部 X 線写真：心胸比 65.9%、右上肺野に径 6×9 mm の石灰化像を認めた。

心電図：心房粗動 (3:1 伝導) および完全右脚ブロックを認めた。

腎超音波所見：腎の萎縮または腫大の所見なく、腎実質エコーレベルの増強あり。

入院後経過 (図 1)：浮腫、高血圧に対してループ利尿薬、降圧薬の投与を行い、さらに蛋白制限食を中心とした食事療法を行った。しかし、入院時より認められた腎機能障害については急速な進行を認め、特種な病態の存在が示唆された。中でも稀ではあるが、RA に合併する有名な病態にアミロイドーシスがあり、この合併と考えると病態が一元的に解決されることより、RA に起因する二次性アミロイドーシスを疑った。この段階で腎機能は血清クレアチニン値 9 mg/dl を越えていたが診断確定の意味から開放下腎生検を行った。その結果、光顕上糸球体・血管・間質といった広範な領域に好酸性、均一な物質の沈着を認め (図 2)、コンゴレッド染色陽性 (図 3 a)、偏光顕微鏡にて緑色発色を認めた。また電子顕微鏡にて amyloid fibril (図 4) を確認できた。さらに、従来行われてきている AL と AA 蛋白の鑑別法である過マンガン酸カリ処理後のコンゴレッド染色を行ったところ、沈着物質の陰性化を認め (図 3 b)、AA 型の腎アミロイドーシスが示唆された。また、AA 型のより直接的な証明を行うため、山田の方法³⁾に従いまず SAA の血中濃度を測定した。その結果、17 μ g/ml と正常上限をやや上まわる程度の値であった。また、SAA のポリクローナル抗体を利用し、間接酵素抗体光顕法 (PAP 法) を行い、糸球体および血管壁のアミロイド部位に一致したところに SAA の陽性所見を得ることができた (図 5 a)。加えて、他の腎アミロイドーシス鑑別という意味から同様 PAP 法にて β_2 -MG (図 5 b)、P-component, κ , λ を調べたがいずれも陰性であった (表 2)。以上の結果より、RA に伴うアミロイドーシスと診断した。その後腎機能障害については、平成 3 年 4 月 15 日の段階で血清クレアチニン値が 10 mg/dl を越えたため 4 月 18 日より血液透析療法を開始し、現在心病変、特に不整脈等には

表 1 入院時検査所見

〈血液一般〉		〈生化学〉		〈尿所見〉	
RBC	260×10 ⁴ /mm ³	BUN	56.7 mg/dl	Protein	0.7 g/day
Hb	8.1 g/dl	Cr	4.4 mg/dl	Sediment	
Ht	24.9%	UA	8.3 mg/dl	RBC	2~5/E
WBC	5,300/mm ³	Na	148 mEq/l	WBC	0~1/F
St	9.0%	K	4.9 mEq/l	〈腎機能〉	
Seg	48.0%	Cl	112.6 mEq/l	24hCCr	4.2 l/day
Lymph	41.0%	Ca	7.4 mg/dl	β ₂ -microglobulin (B)	9.45 mg/l
Eosino	1.0%	P	5.3 mg/dl	(U)	>4,000 μg/l
Mono	1.0%	T-Bil	0.2 mg/dl	Urine NAG	13.6 U/l
Plt	22.2×10 ⁴ /mm ³	GOT	28 IU/l	〈血液ガス〉	
〈血液凝固系〉		GPT	15 IU/l	pH	7.327
PT	12.4 秒	Al-P	302 IU/l	PCO ₂	35.7 mmHg
APTT	29.8 秒	LDH	387 IU/l	PO ₂	71.9 mmHg
P-FDP	8 μg/dl	ChE	3,082 IU/l	HCO ₃ ⁻	18.7 mEq/l
〈血清学〉		ZTT	21.1 KU	BE	-6.2
ESR (1h/2h)	102/122 mm	TTT	4.5 KU	SaO ₂	93.5%
CRP	3.4 mg/dl	T-Chol	169 mg/dl	〈免疫電気泳動〉	
RA	(±)	TG	99 mg/dl	M protein (S)	(-)
RAHA	40	FBS	81 mg/dl	Bence Jones p. (U)	(-)
LEtest	(-)	TP	6.4 g/dl	〈細胞性免疫〉	
IgG	2,200 mg/dl	Alb	43.2%	OKT4	56.4%
IgA	700 mg/dl	α ₁ -gl	4.1%	OKT8	11.1%
IgM	60 mg/dl	α ₂ -gl	12.4%	OKT4/OKT8 比	5.08
C3	77 mg/dl	β-gl	12.9%	IL-1β	19 pg/ml
C4	50 mg/dl	γ-gl	27.4%	〈SAA〉	17 μg/ml

図 1 臨床経過 (症例 55 歳, 女性)

注意を払って経過観察中である。

考案

最近 RA 由来アミロイドーシスの報告例が増えてきている⁴⁻⁶⁾。本例は 2~3 年の未治療期の後、膝関節痛をきっかけに非ネフローゼ型の腎症に気づき、さらに急速な進行性の腎機能障害により二次性アミロイドーシスが強く疑われ、開放下腎生検により確定診断を得た症例で

図 2 腎組織光顕像 (PAS 染色, ×200)

ある。Obana ら⁷⁾の報告によれば、22 例の RA 由来アミロイドーシス腎症例において、蛋白尿を呈する例が 16 例 (73%) であるもののネフローゼにまで至る例は 5 例 (23%) と思ったより少ない。しかし、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以上の腎機能障害を呈する例は 18 例 (82%) とかなりの頻度である。

ところで、現在アミロイドーシスの分類はその前駆蛋白の種類によって免疫学的あるいは生化学的分類法が行

表 2 組織化学および免疫染色

Staining・Antibodies	KMnO ₄ +Congo red staining	SAA	β_2 -MG	Light chain		P-component	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Fbg
				κ	λ							
Reactions	Inhibited	+++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

SAA : Serum Amyloid A protein, β_2 -MG : β_2 -microglobulin, Fbg : Fibrinogen

図 3 a : 腎組織コンゴレッド染色, b : 過マンガン酸カリウム処理後の同染色

図 5 a : 腎組織抗 SAA 抗体所見 (PAP 法),
b : 同法による抗 β_2 -microglobulin 抗体所見

図 4 腎組織電顕像 (amyloid fibril)

われている⁸⁾。この分類に従って、腎障害をみた場合 AL (原発性・骨髄腫性) および AA (続発性) にその合併頻度が高い。さらに長期透析例にみられる AH といった手根管症候群を呈する新しいタイプのアミロイドーシスも含まれる。アミロイドーシスの診断には、その分類上前駆蛋白の組織内沈着の証明が必須であり、かつ鑑別にも種々の前駆蛋白の検討が必要になってきた^{9,10)}。また、最近では異なるアミロイド蛋白の重複沈着例の報告もあり⁵⁾、アミロイドーシス自体も単純に臨床病型でのみ検討を加えられない時期にきている。本症例においては、

他のアミロイドーシス前駆蛋白である P-component, κ , λ , さらには免疫グロブリン等についても検討を加えたが、いずれも明らかな陽性所見は得られていない。最近 Fitzmaurice ら¹⁰⁾の報告でもアミロイドーシスと診断されている腎生検組織において種々前駆アミロイド蛋白の局在状態を検討している。この中で AA の場合、P-component の陽性率は高く、本例で陰性であった点は本例の精度にいささか問題が残されるが、 β_2 -MG の陽性率は低いことから必ずしも β_2 -MG の血中濃度が高いというだけで沈着するのではないと考えられる。これらの沈着機序の解明は AA のみならず AH のアミロイドーシス発症機序の解明にも関連すると思われる。

次にアミロイドーシスの成因については、未だ十分には解明されていない。本症例の場合、SAA 測定時の濃度は正常上限を越えてはいるものの決して高濃度とはいえない。また SAA 自体が急性期蛋白の一種である以上、本症例において慢性に持続する炎症所見を伴うものの、RA 自体の活動性がやや治まりつつある時点では必ずしも高値を示していないのかもしれない。しかし、低濃度であるにせよ長期にわたる SAA の上昇がアミロイドーシス発症の一因になっていることは間違いないと思われる。長期透析患者に出現する β_2 -MG 由来のアミロイドーシスでは、長期にわたる高 β_2 -MG 血症という病態

が発症には少なからず関与していると思われる¹¹⁾。しかし、本症例のように SAA 蛋白が組織に沈着する病態が存在し、かつ高 β_2 -MG 血症があるにもかかわらず β_2 -MG は明らかな沈着を認めないため、単一的な要因によって組織内にアミロイド前駆蛋白が沈着するものではないようである。また、SAA と β_2 -MG の同時検出例では透析歴 4 か月とはいえ、本症例よりは高 β_2 -MG 血症の期間が長く、そのためある一定以上の期間、高 β_2 -MG 血症を伴うと生体に β_2 -MG が沈着するのか、あるいは本症例とはまったく異なった沈着機序が存在するのか、興味の持たれるところである。ところで実験的アミロイドーシスでは、suppressor T cell の機能障害がアミロイド沈着に深く関与しているといわれている¹²⁾。本症例で認められた OKT4/OKT8 の上昇が、通常の RA 患者末梢血では認めにくい変化でもあり¹³⁾、今回のアミロイドーシス発症に絡む一因になっているのであるのか、あるいは単なる非特異的な結果であるのか。また、RA 患者にはインターロイキン I (IL-1) の上昇が急性期、慢性期を問わず認められ¹⁴⁾、この IL-1 は肝細胞の急性期蛋白の合成を促進させることも知られている。特に肝での SAA 産生は IL-1 の容量に依存的である¹⁵⁾。本例の IL-1 濃度は SAA 濃度と同様思ったより低値を示していたが、1 回採血でかつ透析導入後の RA 非活動期のデータであるため適切な論議を成し得ない。おそらく IL-1 のようなサイトカインがアミロイドーシス発症に関与している可能性は十分考えられ、本症例における急速な腎障害の発症もこれらの機序が一因になっていると思われるが、不明の点が多く今後の研究に期待したい。

最後に治療については、アミロイドーシスそのものの成因为未だつかめない状況である以上根本的な治療法がない。しかし、多くの文献で DMSO による沈着物質の溶解が試みられ効果をあげたとの報告¹⁶⁾をみるが、腎不全にまで至った症例では今後期待される効果は心臓への沈着抑制であろう。今後とも厳重な経過観察とさらにより成因に関連した治療法の確立が必要である。

結語

20 年来の RA 患者に合併した非ネフローゼ型の急速な腎機能障害をきっかけに判明した続発性アミロイドーシスの 1 例を経験した。PAP 法にて腎組織内に SAA を証明した。しかし β_2 -MG、P-component、 κ 、 λ などは局在が証明されなかった。

最後に稿を終えるにあたり SAA の測定および SAA ポリクローナル抗体を提供下さった栄研化学研究部の野又康博氏、腎組織電顕像を撮って下さった自治医科大学病院病理部、さらに組織化学検査を手伝ってくれた当院病理検査室の大島

秀一、古谷恵美両氏に深く感謝いたします。

なお、本論文要旨は第 405 回日本内科学会関東地方会において発表した。

文献

- 1) 中野正明, 小沢哲夫, 西 慎一, 猪股 彰, 佐藤浩和, 菊地正俊, 荻野宗次郎, 佐藤健比呂, 鈴木 享, 丸山雄一郎, 深川光俊, 荒川正昭: 慢性関節リウマチの腎障害—80 症例の臨床病理学的検討—. 日内会誌 78: 21-29, 1989
- 2) 螺良英郎, 岡森仁昭, 富野郁子: アミロイドーシス—日本における研究から—。腎と透析 24: 17-20, 1988
- 3) 山田俊幸: 血清アミロイド A (SAA) 蛋白。臨床病理 XXVIII: 249-254, 1990
- 4) 雑賀保至, 木村圭吾, 岸野雅則, 阿部秀幸, 中原勝彦, 田中陽一, 藤井良一, 宗 正敏, 湯川 進, 野本 拓: 透析導入後著明な消化管出血を呈した RA 続発性アミロイドーシスの 1 例。透析会誌 24: 185-189, 1991
- 5) 宮崎 滋, 山崎一哉, 幸田久平, 安藤政克, 森田 俊, 尾方文雄: うっ血性心不全を主徴とし、生検組織上、AA 蛋白と β_2 -ミクログロブリンがほぼ同一部位に証明された全身性アミロイドーシスを伴う慢性腎不全の 1 例。透析会誌 24: 409-414, 1991
- 6) 長宅芳男, 槇野博史, 原本俊則, 大田祥子, 杉本玲子, 弘中一江, 遠部恒人, 柏谷忠俊, 熊谷 功, 池田修二, 小倉俊郎, 太田善介: CAPD を施行した続発性アミロイドーシスの 2 例。透析会誌 24: 425-430, 1991
- 7) Obana M, Adachi M, Matsuoka Y, Irimajiri S, Kishimoto H, Fukuda J: Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis—with particular reference to nephropathy. Jpn J Med 29: 274-282, 1990
- 8) Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG, Ward HJ: Chapter twenty-seven. Secondary glomerular disease. Dysproteinemias and paraproteinemias. Amyloidosis. The kidney Fourth edition (Brenner BM, Rector FC) p1315-1320, WB Saunders Company, Philadelphia, 1991
- 9) Helge Lofberg, Anders Grubb, Hans Thysell, Elise Nilsson, Birgitta Kjellander, Christina Moller, Vinka Gruic, Anne Ljungquist, Sternby NH: The prevalence of renal amyloidosis of the AA-type in a series of 1,158 consecutive autopsies.

- Acta path microbiol immunol Scand Sect A 95 : 297-302, 1987
- 10) Fitzmaurice RJ, Bartley C, McClure J, Ackrill P : Immunohistological characterisation of amyloid deposits in renal biopsy specimens. J Clin Pathol 44 : 200-204, 1991
 - 11) 衣笠えり子, 北岡建樹, 越川昭三 : 透析アミロイドーシス. 腎と透析 24 : 67-72, 1988
 - 12) 若新政史, 森 義雄 : アミロイドーシスの免疫異常と実験モデル. 腎と透析 24 : 21-26, 1988
 - 13) 谷本潔昭 : 8. リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患, 2) 膠原病と免疫異常. 第四版内科学 (上田英雄, 武内重五郎), p778-784, 朝倉書店, 東京, 1987
 - 14) Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, Di Giovine FS, Duff GW : Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet ii : 706-709, 1988
 - 15) Ramadori G, Sipe JD, Dinarello CA, Mizel SB, Colten HR : Pretranslational modulation of acute phase hepatic protein synthesis by murine recombinant interleukin 1 (IL-1) and purified human IL-1. J Exp Med 162 : 930-942, 1985
 - 16) 磯部 敬 : 腎アミロイドーシスの治療. 腎と透析 24 : 77-80, 1988