臨床 全身性アミロイド症を合併した腎腺癌の1剖検例

富山医科薬科大学医学部第一内科 丸山宗治◇ 鈴木英彦 水島 豊
山下直宏 杉山英二 矢野三郎

概要 症例は69才、男性。右殿部痛にて整形外科入院中、微熱、進行性の貧血、肝機能障害が出現し、精査目的で当科へ転科した。転科時、心拡大・肝腫大・浮腫等の所見を認め、全身状態不良で転科後1カ月半の経過で死亡した。剖検で、左腎に鶏卵大のdark cell typeの腎腺癌を認め、肺・副腎・右腸骨等に転移していた。副所見として、全身性アミロイド症の合併があり、肝・腎・心・甲状腺等の諸臓器に血管壁を中心にアミロイド沈着を認めた。沈着したアミロイドは過マンガン酸カリウム処理sensitiveであり、AAタイプのアミロイド症と考えられた。腎腺癌に全身性アミロイド症の合併例はまれであり、文献的考察を加えて報告した。

〔日内会誌 76:1269~1273, 1987〕

緒 言

腎腺癌の古典的な3大症状は、無症候性血尿・腹部腫瘤・腎部痛とされているが、この3症状が揃って認められる例は意外と少ない(約7%)¹⁾。むしろ、発熱・貧血・高血圧・類白血病反応・低血糖・高Ca血症・肝機能障害・吸収不良症候群・アミロイド症といった、非定型的な全身症状が前面に認められる例が多い(30~45%)。そして、3大症状が揃わず全身症状が前景に立った症例では、腎腺癌の診断は極めて困難である²⁾。今回著者らは、全身性アミロイド症を合併し、発熱・貧血・肝機能障害等の多彩な症状を呈し、腎腺癌の診断が困難であった1例を経験した。腎腺癌に全身性アミロイド症の合併例は比較的多いので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 69才、男性、無職。

主訴： 不明熱および貧血。

家族歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和55年夏頃より右腎部痛を自覚するようになり、同年10月当院整形外科を初診。骨盤X線写真にて、右腸骨に手拳大の溶骨性病変を

図1. 骨盤部X線写真。右腸骨に手拳大の溶骨性病変を認める。

認めた(図1)。昭和56年3月、右腸骨部腫瘤の生検でaneurysmal bone cystと診断され、手術目的で6月に当院整形外科へ入院した。しかし、手術前に37℃台の発熱・進行性の貧血・肝機能障害が出現してきたため、同年7月精査目的で当科へ転科となった。

〔昭和61年8月5日受稿〕

An autopsy case of renal adenocarcinoma associated with systemic amyloidosis

Muneharu MARUYAMA, Hidehiko SUZUKI, Yutaka MIZUSHIMA, Naohiro YAMASHITA, Eiji SUGIYAMA and Saburo YANO, The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

表1. 転科時臨床検査成績

(1) CBC		ALP	10.0 KAU	T-Chol	60 mg/dl	(5) Thyroid function	
RBC	317×10 ⁴ /mm ³	ZTT	23.9 U	TG	48 mg/dl	TSH	8 μU/ml
Hb	9.0 g/dl	TTT	5.2 U	β-Lipo	109 mg/dl	T ₃ RSU	43 %
Ht	26.0 %	T-Bili	1.1 mg/dl	FBS	85 mg/dl	T ₃ RIA	0.14 ng/ml
WBC	4,200 /mm ³	D-Bili	0.5 mg/dl	Fe	29 μg/dl	T ₄ RIA	2.8 μg/dl
(St. 4%, Seg. 60, Eos. 0		Ch-E	0.18 ΔpH	Ferritin	580 ng/dl	Free T ₄	1.20 ng/dl
Bas. 0, Mon. 5, Lym. 31)		ICG test	13 %	Fibrinogen	310 mg/dl	TBG	5.7 μg/ml
(2) ESR	133 mm(1h)	Na	129 mEq/l	(4) Serological test		TRH test	
(3) Blood chemistry		K	4.3 mEq/l	CRP	(5+)	(TSH : 0'8μU/ml, 15'16	
TP	7.8 g/dl	Cl	94 mEq/l	RA test	(-)	3023, 60'23, 120'21)	
Alb	3.0 g/dl	Ca	10.0 mg/dl	LE test	(-)	(6) Urinalysis	
A/G	0.63	Pi	2.5 mg/dl	Thyroid test	(-)	Protein	(+)
(Alb 43.6%, α ₁ -Glo 3.5		BUN	17 mg/dl	Microsome test	(-)	Sugar	(-)
α ₂ -Glo 9.2, β-Glo 5.7, γ-Glo 38.2)		Creatinine	0.8 mg/dl	HBs Ag	(+)	Occult blood	(±)
LDH	207 IU	U.A.	2.5 mg/dl	VDRL	(-)	Urobilinogen	(±)
GOT	23 KU	Amylase	46 SU	TPHA	(-)	(7) Stool occult blood (-)	
GPT	10 KU	CPK	20 IU	ANA	(-)	(8) Tuberculin test	
γ-GTP	18 IU	Acid Phos.	3.4 KAU	α-FP	<5 ng/ml	18×13mm	

当科入院時現症：身長160cm，体重53kg，栄養不良，血圧122/60mmHg，脈拍72/分，不整，眼瞼結膜に貧血を認めたが，眼瞼結膜に黄疸なし，表在リンパ節は触知せず，甲状腺腫大(-)，心濁音界の拡大を認め，心音はErbの領域にLevine 3度の収縮期雑音を聴取，また，肺では両側背部に湿性ラ音を聴取した，腹部は膨隆し，肝を2横指触知，脾・腎は触知せず，両足背に浮腫を認めた，難聴あり。

臨床検査成績(表1)：赤血球数 $317 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と中等度の貧血を認めたが，白血球数・血液像に異常は無かった，血沈は1時間値133mmと著明に亢進，血清蛋白では，低アルブミン血症(3.0 g/dl)，高度の高 γ -グロブリン血症(38.2%)を認めた，LDH 207IU・Al-p10.0KAUとそれぞれ高値を示したが，GOT・GPT・ γ -GTPの値は正常だった，Ch-E 0.18 ΔpH と低値だった，ICG試験は13%とやや高値だった，電解質では，Na 129mEq/lと低Na血症を示した，脂質系では，総コレステロール60mg/dl・トリグリセライド48mg/dlと低値を示した，血清鉄は29 $\mu\text{g/dl}$ と著明に低下し，フェリチンは580ng/mlと異常高値を示した，血清学的検査では，CRP 5+，RAテスト・LEテスト・抗核抗体は陰性だった，HBs抗原陽性，梅毒血清反応は陰性だった，甲状腺機能は，T₃・T₄の低値を認

図2. 胸部X線写真，著明な心拡大と両側肺門影の増強・両側中下肺野の小粒状影を認める。

めたが，Free T₄・TRH試験の反応は正常だった，検尿で蛋白・潜血反応が陽性，便の潜血は陰性だった，ツベルクリン反応は陽性だった。

胸部X線所見(図2)では，CTR 64%と著明な心拡大があり，両側肺門影の増強と両側中下肺野の小粒状影を認めた，心電図では，1分間にそれぞれ1回程度の上室性・心室性期外収縮を認めた。

臨床経過： 不明熱，心拡大，貧血，LDH・ALP・ γ -グロブリンの高値等の臨床・血液生化学的所見より，慢性心疾患，慢性肝疾患，悪性腫瘍等を鑑別疾患として疑った。しかし，全身状態が不良であり，診断に至る十分な検査を行なえなかった。輸血，抗生物質・蛋白製剤の投与等の対症的治療を行なって経過をみたが，全身状態が進行性に増悪し，転科 1 カ月半後の 8 月 23 日に，肺炎とうっ血性心不全のため死亡した。

病理解剖所見： 左腎上極部に鶏卵大（ $6.5 \times 5.5 \times 4.0 \text{ cm}$ ）の灰白色で出血壊死性腫瘍を認めた（図 3）。組織学的には暗細胞，一部明細胞よりなる腺癌で（図 4），一部には巨細胞形成も認められた。転移巣は，両側肺上・下葉に大豆大までのものを数個，右副腎に大豆大のもの，気管分岐部リ

ンパ節に鳩卵大のもの，右腸骨に手拳大のものをそれぞれ 1 個ずつ認めた。副病変として，血管壁を中心としたアミロイド物質の沈着が，全身臓器特に甲状腺・肝・脾・膵・腎・心・副腎周囲・前立腺等に認められ（図 5），甲状腺では間質にびまん性に沈着していた。Congo red 染色における偏光所見では，緑黄色の複屈折を示した（図 6）。またこのアミロイドは，過マンガン酸カリウム前処理で Congo red 染色性を消失し，AA タイプと考えられた。その他に前立腺には潜在性に高分化腺癌を認め，また気管支肺炎が左下葉・右中葉に認められた。

考 案

本症例では左腎上極部に鶏卵大の腺癌が認められ同時に全身性とくに甲状腺・肝・脾・膵・腎・

図 3. 腎臓剖面，左腎上極部に認められる鶏卵大の灰白色出血壊死性腫瘍。

図 5. 腎臓の糸球体の輸入管に認められるアミロイド症（HE 染色， $\times 400$ ）。

図 4. 左腎腫瘍の組織像，暗細胞，一部明細胞よりなる腺癌（HE 染色， $\times 400$ ）。

図 6. 膵臓の間質血管壁におけるアミロイド物質の偏光所見（Congo red 染色， $\times 100$ ）。

心・副腎周囲・前立腺等の血管壁を中心にアミロイド症を合併していた。

腎腺癌にアミロイド症の合併する頻度は、わずか2～3%である³⁾⁴⁾。しかし、アミロイド症を合併する悪性腫瘍の中で、腎腺癌の占める率は25～33%と、比較的高率であると報告されている⁵⁾。

本邦での、腎腺癌のアミロイド症合併例の報告は意外と少ない。厚生省特定疾患アミロイド調査研究班の生存例の疫学的調査では、続発性アミロイド症14名中、腎腺癌を原疾患とするものは1例であったと報告している⁶⁾。また、鹿子木らは、腎腺癌に合併し、重篤な消化器症状を呈した続発性アミロイド症の剖検例を報告している⁷⁾。

一般に結核・慢性関節リウマチ等の慢性炎症性疾患や腎腺癌・ホジキン病等の腫瘍に合併するアミロイド物質は、血清中の急性相反応蛋白であるserum amyloid A (SAA) に由来するAAタイプであり、多発性骨髄腫に合併するALタイプとは異なっている⁸⁾。

Wrightらは、過マンガン酸カリウム処理を組織標本に行ない、Congo red染色を施行すると、AAタイプのアミロイドはCongo red染色性を失い、ALタイプ等のAAタイプ以外のアミロイドは染色性を失わないことより、両者が組織化学的方法で簡単に鑑別できることを報告した⁹⁾。本邦でも、長嶺らが、家族性アミロイドポリニューロパチーの症例に過マンガン酸カリウム処理法を適用し、アミロイド症の病型鑑別に有用であると報告している¹⁰⁾。本症例のアミロイドも、過マンガン酸カリウム処理でCongo red染色性を消失し、AAタイプと考えられた。

腎腺癌になぜアミロイド症の合併が比較的高率なのか、その機序に関していろいろ提唱されているが、現在のところはっきりとした定説はない。腫瘍細胞自体が“amyloidogenic”なSAA蛋白を産生しているためとか¹¹⁾、腎腺癌患者ではアミロイド蛋白の分解酵素活性が低下しているためといった報告がなされている¹²⁾¹³⁾。腎腺癌は比較的発育が遅く、しばしば腫瘍内壊死も伴う。よって腫瘍

の存在によりマクロファージが長期にわたり刺激され、その結果SAA蛋白の産生が促進されるためと考えている報告もある¹⁴⁾。本症例の腎腺癌でも発育が遅く、年単位の長期にわたり存在し、マクロファージを刺激していたのかもしれない。

本症例では、発熱・貧血・肝機能障害等の不定の症状が前景に立ったため惑わされ、著者らは、生前に腎腺癌と診断することができなかった。腎腺癌はKielyが“the internist's tumor”と呼んだように、アミロイド症といった多彩な全身症状のため診断の困難な場合が少なくない²⁾。腎腺癌にアミロイド症が合併することで、特徴的な臨床症状を呈することは少ないと報告されている¹⁵⁾。本症例では、肝アミロイド症により肝腫大やALP・ICGの高値等の肝機能障害、心アミロイド症により心拡大・肺うっ血等の心不全症状、そして、腎アミロイド症により蛋白尿等のネフローゼ症状といった多彩な症状を呈した。また、本症例における37℃台の発熱は、アミロイド症に関連して増加すると報告されている発熱物質interleukin-1が関与しているのかもしれない¹⁶⁾。

著者らは本症例を通じて、多彩な全身症状を呈し一元的説明が困難な症例を診た場合には、一応「アミロイド症を疑う」ことが大切であることを再認識した。そして、アミロイド症の診断が得られた場合、血尿・腎部痛・腹部腫瘍といった泌尿器科的症状がたとえ無くても、腎腺癌の可能性をまず念頭に置いて精査し、早期発見に努めることが大切であると思われる。

結 語

著者らは、全身性アミロイド症を合併した腎腺癌の1例を経験した。腎腺癌としての特徴的な症状を呈さず、非定型的で多彩な全身症状を呈したため、生前には診断がつかなかった。貴重な症例と考えたので文献的考察を加えて報告した。

謝辞 病理組織学的に御検索いただいた富山医科薬科大学第二病理教授の小泉富美朝先生に深謝致します。

文 献

- 1) 町田豊平, 大西哲郎: 腎細胞癌の診断と治療, 癌と化学療法 10: 2103, 1983.

- 2) Kiely JM: Hypernephroma—The internist's tumor. *Med Clin North Amer* 50: 1067, 1966.
- 3) Berger L, Sinkoff MW: Systemic manifestations of hypernephroma. *Amer J Med* 22: 791, 1957.
- 4) Scully RE, et al: Case records of the Massachusetts general hospital. *New Engl J Med* 303: 985, 1980.
- 5) Azzopardi JG, Lehner T: Systemic amyloidosis and malignant disease. *J Clin Pathol* 19: 539, 1966.
- 6) 荒木淑郎, 他: 本邦におけるアミロイドーシス生存例の疫学的調査. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班, 昭和52年度研究報告書, 1978, p47.
- 7) 鹿子木基二, 他: 腎癌に合併し, 重篤な消化器症状を呈した続発性アミロイドーシスの1剖検例. *西日泌尿* 47: 1427, 1985.
- 8) Pras M, et al: Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Amer J Med* 73: 426, 1982.
- 9) Wright JR, et al: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. *Lab Invest* 36: 274, 1977.
- 10) 長嶺元久, 他: アミロイドーシスにおける過マンガン酸カリウム処理に対する反応. *日内会誌* 71: 795, 1982.
- 11) Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. *New Engl J Med* 302: 1283, 1980.
- 12) Kedar I, et al: Degradation of amyloid by a serum component and inhibition of degradation. *J Lab Clin Med* 99: 693, 1982.
- 13) Kedar I, et al: Demonstration of amyloid-degrading activity in normal human serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 145: 343, 1974.
- 14) Somer TP, Tornroth TS: Renal adenocarcinoma and systemic amyloidosis. *Arch Pathol Lab Med* 109: 571, 1985.
- 15) Vanatta PR, et al: Renal cell carcinoma and systemic amyloidosis: Demonstration of AA protein and review of the literature. *Human Pathol* 14: 195, 1983.
- 16) Kisilevsky R: Amyloidosis: A familiar problem in the light of current pathogenetic developments. *Lab Invest* 49: 381, 1983.