

—症例報告—

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

中村 壮香¹ 五十嵐 豊¹ 浜田 和典¹ 田村 浩一^{2,5}
 杉崎 祐一² 木村 剛³ 藤田恵美子⁴ 福田 悠⁴

¹日本医科大学医学部 6 年

²日本医科大学付属病院病理部

³日本医科大学泌尿器科学

⁴日本医科大学解析人体病理学

⁵東京通信病院病理科

A Case of Renal Chromophobe Cell Carcinoma with Systemic AL Amyloidosis

Shoko Nakamura¹, Yutaka Igarashi¹, Kazunori Hamada¹, Koichi Tamura^{2,5},
 Yuichi Sugisaki², Gou Kimura³, Yumiko Fujita⁴ and Yuh Fukuda⁴

¹6th Grade of Medical Student, Nippon Medical School

²Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital

³Department of Urology, Nippon Medical School

⁴Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School

⁵Division of Pathology, Tokyo Teishin Hospital

Abstract

Patients with malignant tumors are four times more likely to experience systemic amyloidosis, especially AA amyloidosis, and a quarter of these malignant tumors are renal clear cell carcinomas. However, reports of malignancies with AL amyloidosis are extremely rare. We report on a 66-year-old female with AL systemic amyloidosis and renal chromophobe cell carcinoma. We also survey the mechanism of the association by reviewing previous case reports.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 141-146)

Key words: renal chromophobe cell carcinoma, AL amyloidosis, cardiac amyloidosis, pathology

緒言

心不全症状を契機にアミロイドーシスが疑われ、精査中に腎嫌色素細胞癌の合併が明らかになった一例を経験した。剖検にて全身性 AL アミロイドーシスと判明した。悪性腫瘍のうち腎癌は特に全身性 AA アミ

ロイドーシスを合併しやすいという報告がある¹が、AL アミロイドーシス合併例の報告はまれである。腎癌のうち 5% に見られる腎嫌色素細胞癌²の特徴およびアミロイドの合併の因果関係について、文献的考察を加えて報告する。

表1 入院時血液・生化学検査所見

〈血算〉		TP	5.1 g/dl	TSH	3.764 μ U/ml
WBC	5,800 / μ l	α 1	4.1	fT3	1.79 pg/ml
RBC	365×10^4 / μ l	α 2	11.1	fT4	1.18 ng/ml
Hb	12.0 g/dl	β 1	11.0	β 2-MG	3.5 ng/l
Ht	36.6 %	γ	10.1	血清 M 蛋白	(-)
Plt	23.3×10^4 / μ l	ALB	3.4 g/dl	尿中 κ 型ベンスジョーンズ蛋白	(+)
〈生化学〉		T-Bil	0.8 mg/dl	〈腫瘍マーカー〉	
GOT	33 IU/l	Na	145 mEq/l	CEA	1.3 ng/ml
GPT	27 IU/l	K	4.0 mEq/l	CA19-9	20.3 U/ml
LDH	417 IU/l	Cl	106 mEq/l	CA125	216 U/ml
γ GTP	63 IU/l	CRP	0.1 mg/dl	Amyloid A	5.1 μ g/ml
CK	164 IU/l	Troponin T	0.21 ng/ml	〈凝固系〉	
CK-MB	5.0 ng/ml	HANP	190 pg/ml	PT/INR	1.08
Mb	88 ng/ml	BNP	1,760 pg/ml	APTT	26.0 s
T-Chol	191 mg/dl	ACE	15.1 pg/ml	Fib	330 mg/dl
TG	66 mg/dl	リゾチーム	7.4 μ g/ml	HPT	111.0 %
UA	12.4 g/dl	IgG	459 mg/dl	ATIII	91.9 %
BUN	34.4 mg/dl	IgA	118 mg/dl	TAT	2.3 μ g/ml
CRE	1.04 mg/dl	IgM	73 mg/dl	D-dimer	5.9 μ g/ml

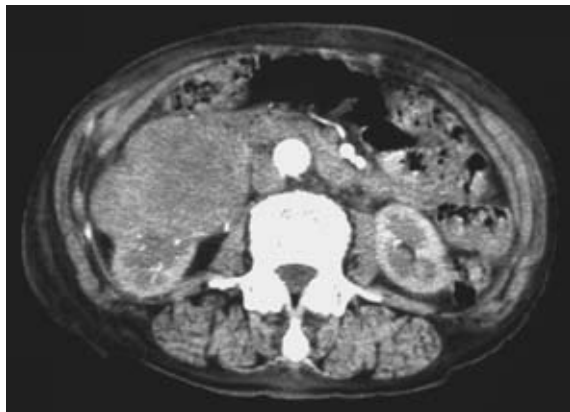


図1 腹部CT. 右腎下極から腹側に突出する77×64 mmの腫瘍性病変を認める.

症 例

[患者] 66歳 女性.

[主訴] 呼吸困難, 下腿浮腫.

[既往歴] 59歳: 高血圧, 高脂血症.

[現病歴] 8カ月前より心房細動, 心拡大を認めた. 3カ月前よりうっ血性心不全および腎機能障害が出現したため, 精査加療目的で当院内科へ紹介入院となった.

[入院時現症] 身長 154 cm, 体重 50 kg. 意識清明, 体温 36.1°C, 血圧 104/70 mmHg, 脈拍 72/分, 整. 頸静脈怒張あり. 胸部聴診にて第III音を聴取. 肝を4横指触知. 右肝臓より下部に硬い腫瘤を触知. 軽度

下腿浮腫. 神経学的異常所見なし.

[入院時検査所見]

血液・生化学検査を表1に示す.

胸部単純X線: 心胸郭比70%, 胸水貯留を認めた. 腹部CT(図1): 右腎下極から腹側に突出する腫瘍性病変を認めた. 全身X線写真: 全身に骨融解像なし. 骨シンチグラフィ: 正常範囲. レノグラム: 糸球体ろ過率 右/左=19.4/14.1 ml/分 両側=33.5 ml/分. 心臓超音波検査: 駆出率63%.

皮膚生検: アミロイド沈着なし.

心筋生検: コンゴレッド染色にて小動脈壁の一部が不鮮明に橙赤色を示し, 弱い偏光を認めたが, アミロイドーシスの確定診断には至らなかった.

骨髓穿刺: 骨髓低形成, 形質細胞15.2%. 免疫組織学的に κ 鎖, λ 鎖を検索したが, 単クローン性の増生は認めなかった.

[入院後経過(表2)] 入院後ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド0.05 γ の投与により浮腫および心不全症状は改善した. 心房細動に対して抗凝固療法を開始した. 皮膚および心筋生検では明らかなアミロイドが証明されず, 骨髓所見からlight chain deposition diseaseを疑った. MP療法を予定して, 先に右腎摘出術を施行した.

[摘出標本所見] 肉眼所見(図2): 重量442 g, 下極に境界明瞭な淡褐色調の腫瘍を認めた. 組織所見(図3): 一部に嫌色素性胞体, また, エオジン好性の顆粒を有する胞体の腫瘍細胞を認めた. 特殊染色にてコ

表2 入院後および術後経過

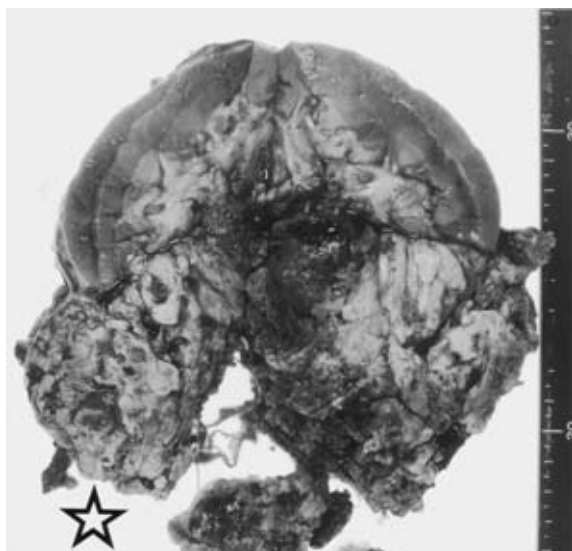
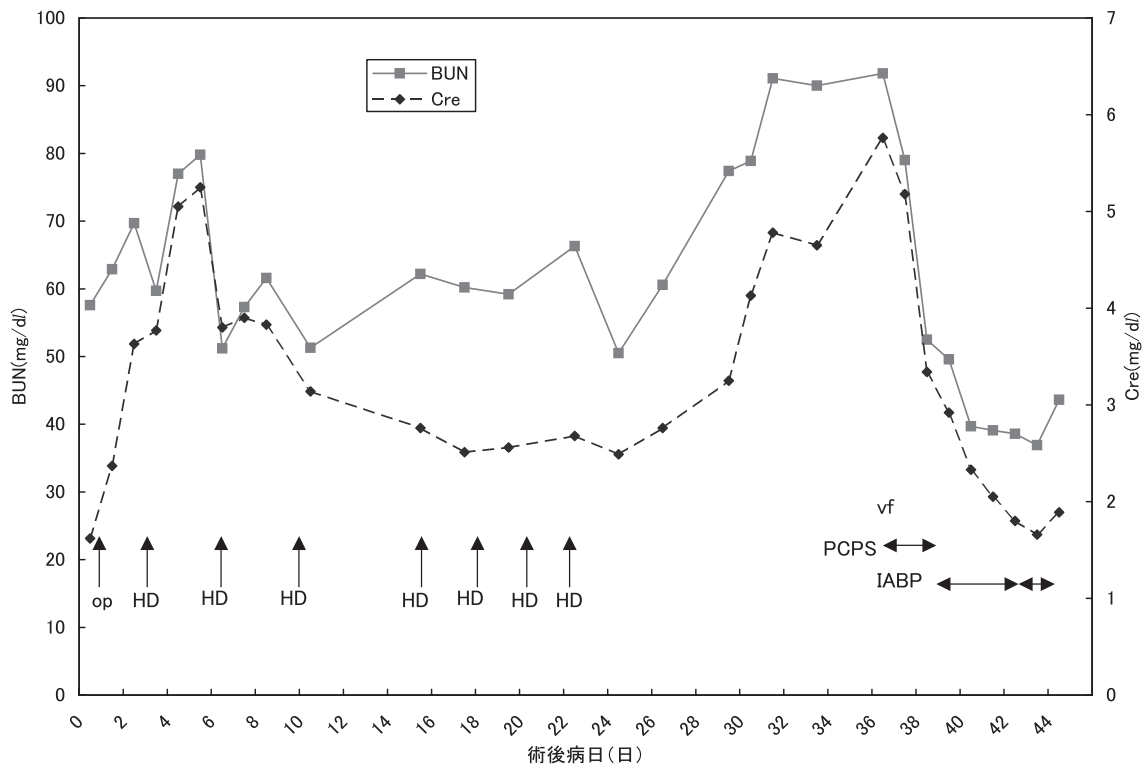


図2 摘出腎の剖面像：. 下極(☆)に正常組織との境界明瞭な、77 cm × 60 cm 大の淡褐色調の充実性腫瘍を認める。中心部には出血壊死を認める。

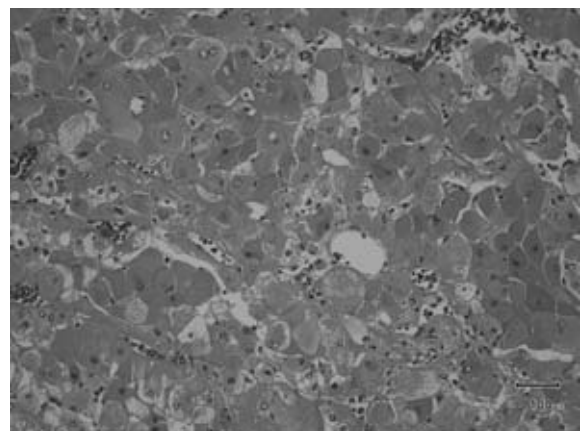


図3 腫瘍細胞は大型で多角形、かつ強いエオジン好性の顆粒を有し、シート状から胞巣構造をとりながら増生している (H-E 染色)。

ロイド鉄陽性 (図4)。免疫組織化学では、ケラチン陽性、CAM 5.2, サイトケラチン 7・10・20・5/6, 癌胎児抗原はいずれも陰性。Ki67 (MIB-1) 陽性率は5% 未満。腎嫌色素細胞癌好酸型と診断した。一部小静脈に浸潤を見るも、副腎転移なく、明らかな腎周囲組織への浸潤も認めなかった。(G3>G2, pT2,

INF α , v (+), pM0)。非腫瘍部にアミロイド沈着は認めなかった。

[術後経過 (表2)] 別に提出した心筋生検組織の電子顕微鏡所見で、術後にアミロイド沈着が確認された (図5)。

術後血圧の低下と腎機能の悪化を認めたため体外超ろ過法 (extra-corporeal ultrafiltration method; ECUM) を開始した。その後、食後嘔吐・便秘を反

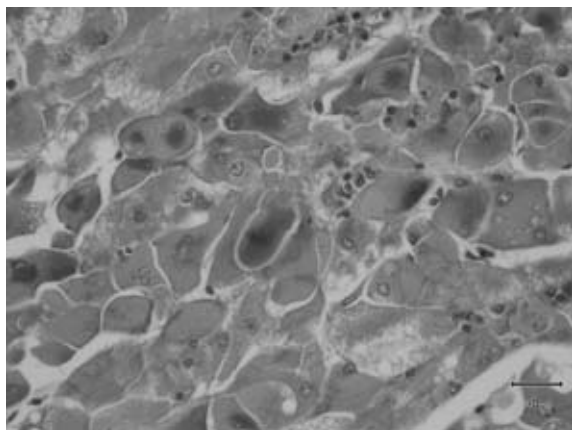


図4 腫瘍細胞の胞体はコロイド鉄陽性を示す（コロイド鉄染色）。

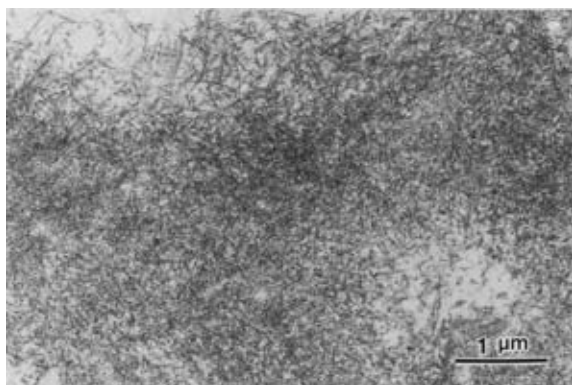


図5 心筋生検：電子顕微鏡にて，間質内に幅8～15nmの不規則に交錯する細線維を認める。

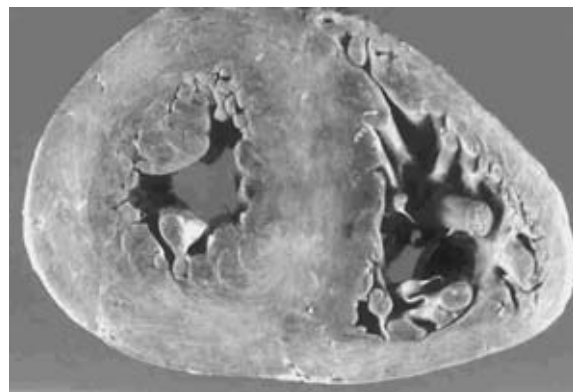


図6 蠟様の硬さを示す心筋は，剖面でも光沢が目立つ。

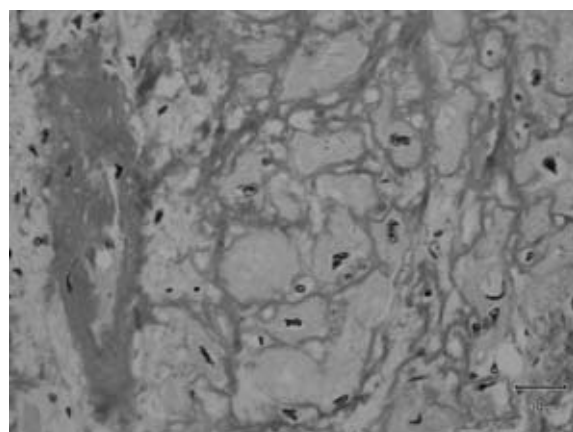


図7 Congo red 染色では血管壁および心筋細胞間に網目状にアミロイドの沈着を認める。

復し，栄養状態も悪化した。術後第36日，ECUM中に心室細動となりカウンターショックを施行するも改善せず，経皮的心肺補助法（percutaneous cardiopulmonary support; PCPS）による補助循環を開始した。術後第38日，大動脈内バルーンポンピング（intraaortic balloon pumping; IABP）補助のもとPCPSを離脱した。術後第43日にいったんIABP離脱，抜管するも当日心室頻拍が出現，意識レベル低下のため再挿管，IABP再挿入となった。血行動態が維持できず，術後第45日死亡した。

〔剖検所見〕（死後1時間43分）

心臓は540gで蠟様の硬化を示し（図6），組織学的には広範囲に血管壁および心筋線維間にアミロイド沈着を認めた（図7）。免疫組織学的検索ではアミロイドA蛋白陰性，κ鎖陽性を示した。その他，膈内小血管壁と導管周囲，小腸および甲状腺の血管壁にアミロイド沈着をみたが，左腎（200g）にはアミロイド沈着は認めなかった。

〔最終診断〕#1 原発性ALアミロイドーシス，

#2 右腎嫌色素細胞癌（T4N0M0）。

考 察

腎嫌色素細胞癌の特徴

1985年 Thoensら³により初めて報告された腎嫌色素細胞癌は，腎癌全体の5%を占め²，5年生存率92%と比較的予後良好の腫瘍である。細胞質が淡い難染性の通常型と好酸性の好酸型とに分類され⁴，両者の混在する型が最も多い。

病因として，1p，2p，6p，10p，13q，17p，21qが束をなして欠損し，34～38個の染色体数を占めることが挙げられ⁵，発生母地は集合管の介在細胞と考えられている⁶。発見時の腫瘍のサイズは平均8.5cm。剖面淡黄褐色の孤立性腫瘍を示す。組織学的には，血管に富み，細胞質が淡い難染性～好酸性微細顆粒状の比較的大型の細胞からなる。細胞質がコロイド鉄強陽性であることが鑑別に有用である。免疫組織学的には，サイトケラチン7，18，19に陽性，ビメンチン陰

性⁷との報告がある。本症例では、サイトケラチン7は陰性であるが、肉眼および組織像に加えてコロイド鉄所見より確定診断した。

本症例における原発性 AL アミロイドーシスの診断について

多発性骨髄腫にアミロイドーシスを合併する例は15~20%、アミロイドーシスに多発性骨髄腫を合併する例は20%以下である。本症例の骨髄生検組織は、多発性骨髄腫の診断基準を満たさないものの形質細胞の異常増生を示した。剖検組織の免疫染色で心筋細胞間質内のκ鎖沈着が確認されたため、原発性 AL アミロイドーシスの最終診断に至った。多発性骨髄腫を伴わない原発性 AL アミロイドーシスの多くで、このような形質細胞の異常増生を伴っており、病態の基礎となると考えられている。

アミロイドーシスと悪性腫瘍合併について

Azzopardi ら¹によればアミロイドーシスは悪性腫瘍患者に4倍多く発生する。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。その大部分は腎細胞癌による反応性全身性アミロイドーシスであり、沈着するAA蛋白質は、腎癌で増加する急性期の反応物質SAAの誘導体であると考えられている。

一方、ALアミロイドーシスと腎癌の合併の報告は少なく⁹、機序の説明にまで至る文献はない。ALアミロイドーシスでは形質細胞に14q32転座、13q14欠失を認めるという報告がある¹⁰。腎嫌色素細胞癌では前項で挙げた染色体異常が見られるが、両者の遺伝子異常に共通点はない。Enia ら¹¹は、尿中に軽鎖を認める腎癌において腫瘍を摘出したところ、術後に尿中の軽鎖が消失したと報告している。原因として、腫瘍抗原が免疫細胞を刺激し軽鎖を異常産生させた可能性、癌細胞自体がM蛋白質を産生した可能性を挙げている¹²。本症例でも腎癌の増殖が免疫系に作用しALアミロイドーシスを引き起こした可能性が考えられるが、今後症例の蓄積が必要である。

本症例の問題点

当初の皮膚生検および心筋生検の光顕標本では明らかなアミロイド沈着が証明できなかった。剖検時の心筋組織で高度のアミロイド沈着を認めたが分布は不規則であり、光顕標本は沈着が目立たない領域から採取されたものと思われる。電顕標本では、明らかなアミ

ロイド沈着が見られており、心筋アミロイドーシスの診断には、できるだけ多くの箇所から採取する必要があると考えられる。

臨床的には骨髄所見とあわせてlight chain deposition diseaseを疑い、MP療法により心機能の著明な改善がみられるとの報告がある^{13,14}ことから、腎癌の治療を優先した。

経カテーテル動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization; TAE)も検討したが、その治療成績は外科治療に劣ること、心臓超音波検査で拡張障害はあるが収縮力は保たれていたこと、および患者・家族の強い希望もあって、外科的治療を選択した。腫瘍は画像上腎門部に進展し、かつ4cm以上であったため、右腎摘出の適応となった。

本症例の最終診断である原発性ALアミロイドーシスの平均余命は1年程度といわれるが、MP療法により余命が4.6年に延長するとの報告¹⁵もある。しかし症例では、術後、アミロイドーシスに対するMP療法開始前に心不全の悪化を来し、生命予後に直接影響した。

全身性アミロイドーシスに心不全症状を伴った場合、生存期間中央値は4カ月と報告されている¹⁶。本症例の腎癌は、摘出検体の病理学的検索の結果、比較的予後良好な亜型であることが判明した。本症例の経過からは、腎摘の適応となる例であっても、心アミロイドーシスを合併した場合は、心病変の方が生命予後を規定しうる可能性を十分考慮した上で、手術適応を慎重に検討する必要があると考えられた。

結 語

全身性ALアミロイドーシスと腎嫌色素細胞癌を合併した一例を経験した。予後を考慮した治療の選択や、外科治療に際しての心機能評価がきわめて重要であることが示された。また、合併の要因の解明には、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

文 献

1. Azzopardi JG, Lehner T: Systemic amyloidosis and malignant disease. *J Clin Pathol* 1966; 19: 539-548.
2. 黒田直人, 埴岡啓介, 林 祥剛, 伊東 宏: 嫌色素細胞性腎癌. *日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ* 16 1997; 456-458.
3. Thoens W, Storkel S, Rumpelt HJ: Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1985; 48: 207-217.
4. Thoens W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S: Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases. *J Pathol* 1988; 155:

- 277-287.
5. Schwerdtle RF, Storkel S, Neuhaus C, Brauch H, Weidt E, Brenner W, Hohenfellner R, Huber C, Decker HJ: Allelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 2827-2930.
 6. Ortmann M, Vierbuchen M, Fischer R: Sialylated glycoconjugates in chromophobe cell renal carcinoma compared with other renal cell tumors. Indication of its development from the collecting duct epithelium. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 61: 123-132.
 7. DeLong WH: Chromophobe cell renal carcinoma. A comparative histochemical and immunohistochemical study. *J Urol Pathol* 1996; 4: 18.
 8. Mc Dougal WS, Garnick MB: Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. (Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM, eds), 1995; pp 154-159, Williams & Wilkins, Baltimore.
 9. Garzuly F, Meszaros E, Britting F, Vinniczai Z, Mazlo M, Budka H: Hypernephroma and associated AL-amyloidosis with polyneuropathy in monoclonal gammopathy. *Der Nervenarzt* 1993; 64: 817-819.
 10. Harrison CJ, Mazzullo H, Ross FM, Cheung KL, Gerrard G, Harewood L, Mehta A, Lachmann HJ, Hawkins PN, Orchard KH: Translocations of 14q32 and deletions of 13q14 are common chromosomal abnormalities in systemic amyloidosis. *Br J Haematol* 2002; 117: 427-435.
 11. Enia G, Maringhini S, L'Abbate A, Zoccali C, Maggiore Q: Light-chain nephropathy in patient with renal cell carcinoma. *Br Med J* 1981; 283: 339-340.
 12. Waldenstrom JG: Benign monoclonal gammopathies. In *Multiple myeloma and related disorders*. Vol. 1 (Azar HA, Potter M, eds), 1973; pp 247-286, Harper and Row, Hagerstown, Md.
 13. Nakamura M, Satoh M, Kowada S, Satoh H, Tashiro A, Sato F, Masuda T, Hiramori K: Reversible restrictive cardiomyopathy due to light-chain deposition disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 193-196.
 14. Garton MJ, Walton S, Ewen SW: Systemic lambda light-chain deposition presenting with predominant cardiac involvement. *Postgrad Med J* 1993; 69: 588-591.
 15. Robert AK: A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine, Melphalan and Prednisone, and Melphalan Prednisone, and Colchicine. *New Engl J Med* 1997; 336: 1202-1207.
 16. Hess EP, White RD: Out-of-hospital cardiac arrest in patients with cardiac amyloidosis: presenting rhythms, management and outcomes in four patients. *Resuscitation* 2004; 60: 105-111.

(受付 : 2007 年 4 月 12 日)

(受理 : 2007 年 5 月 31 日)