

関節リウマチにより反応性アミロイドーシスを合併した

1 剖検例における腎組織へのアミロイド沈着の検討

黒田 毅 中枝 武司 和田 庸子 村上 修一 中野 正明* 成田 一衛

Key word : Amyloidosis, Kidney, Rheumatoid arthritis.

Abstract

The present report case is a 50-year-old female with rheumatoid arthritis (RA) and reactive amyloidosis. She was diagnosed as RA in 1978. Diagnosis of AA amyloidosis was made by renal biopsy in 1991 for the reason of proteinuria. Because of the pancreatitis, she was died in 2006 and autopsy was performed. The distribution of amyloid deposits in the kidneys was examined. There was no significant differences in the distribution of amyloid deposits between both sides and among long axis levels.

はじめに

近年、関節リウマチ (RA) は生物学的製剤をはじめとする治療法やマネジメントの進歩により、反応性 Amyloid A (AA)アミロイドーシスの合併症例数は減少していると考えられている。しかし、アミロイドーシスは依然として重要な合併症であり、生命予後を規定する大きな因子である 1)。生物学的製剤はアミロイドーシスに対して有効であり、その使用により生命予後を改善させるが 2)、合併症、感染症等の問題ですべてのアミロイドーシス症例で使用はできない。RA における反応性アミロイドーシスの発生機序は、関節局所の炎症により産生される IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインにより肝臓で炎症性蛋白である Serum amyloid A protein (SAA)が産生される。この SAA が長期間高濃度で存在することによりアミロイド蛋白が生成され全身諸臓器に沈着し、その結果機能障害に至る 3)、4)。我々は胃・十二指腸粘膜生検や腎生検標本のアミロイドの組織に占める割合が臨床的な重症度と相関すると考え研究を行ってきた 5)、6)、7)、8)。これらの研究では胃・十二指腸粘膜のアミロイドの存在は腎組織におけるアミロイドの沈着を示唆し、腎生検標本の標本面積全体に占めるアミロイドの面積の割合が臨床的な重症度と相関するという事を明らかにした。これらの検討は腎生検標本により行われてきたが、腎生検標本の所見が腎臓全体の病変を反映するかは未だに不明である。今回、剖検例で反応性 AA アミロイドーシス症例の検討の機会を得たため報告する。

症例

症例：50歳、女性。

主訴：右上腹部痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：1978年(22歳)に RA と診断され、1992年(36歳)に蛋白尿を指摘、腎生検で腎アミロイドーシスと診断された。その後、腎機能障害が出現し徐々に進行した。2005年12月頃より便秘、上腹部不快感が出現し、2006年1月に某病院に入院し腹部 CT で急性膵炎と診断された。当科に転院後血液透析に導入されたが4月に死亡した。入院時検査では、白血球数は 39170 /mm³ と上昇しヘモグロビンは 4.4 g/dl と低下していた。血中尿素窒素は 44mg/dl、血清クレアチニン(S-Cr)は 2.2mg/dl と上昇し、クレアチニンクリアランス(Ccr)は 12.7ml/分と低下していた。また、アミラーゼは 355 IU/ml と上昇していた。CRP は 11.0 mg/dl と上昇し RF は 50.2 IU/ml、尿タンパクは定性で 2(+)であった。腹部 CT では膵頭部が腫大し多発性の膵嚢胞を形成していた。腎の皮質は菲薄化していたが、造影された皮質に左右差は認めなかった(図 1 A)。剖検では多発性膵嚢胞を認め、膵臓の組織では小血管の壁にアミロイドが沈着し一部は血管を閉塞していた。腎動脈の閉塞はなかったが、腎組織ではアミロイドによる微小動脈の狭小化を認めた(図 1 B)。左右の剖検腎より上部、中部、下部の計 6箇所から約 20mmX20mm の腎組織を切り出しスライドを作成した(図 2)。

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野(第二内科)*新潟大学医学部保健学科

DISTRIBUTION OF AMYLOID DEPOSITS IN THE KIDNEYS OF PATIENT WITH REACTIVE AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

TAKESHI KURODA et al : Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

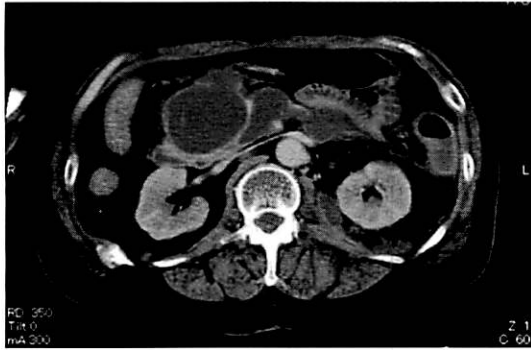


図 1A 入院時の腹部造影 CT

膵頭部が腫大し多発性の膵嚢胞を形成している
腎皮質は菲薄しているが造影された皮質に左右差は認めない。

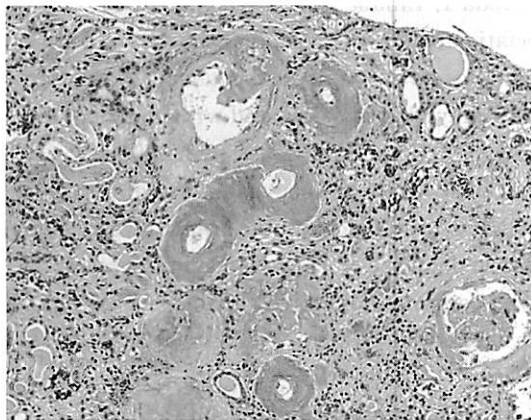


図 1B 腎の剖検組織像(Congo-Red 染色)

腎組織にびまん性にアミロイドの沈着を認め、細動脈の内腔はアミロイドのために狭小化している。

Left kidney

Right kidney

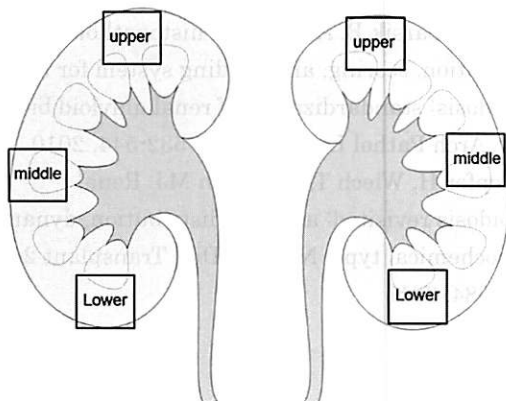


図 2 剖検腎における標本採取部位

左右両腎の上部、中部、下部から約 20mm×20mm の標本を採取しアミロイドの沈着面積を検討した。

表 1 4 分割標本の%アミロイド面積

左右	長軸	平均(%)	標準偏差	標本数
右腎	上部	7.21	1.31	4
	中部	9.49	6.67	4
	下部	7.58	0.75	4
	合計	8.09	3.72	12
左腎	上部	11.61	3.08	4
	中部	8.68	2.28	4
	下部	10.43	4.51	4
	合計	10.24	3.34	12
両腎	上部	9.41	3.21	8
	中部	9.08	4.64	8
	下部	9.01	3.36	8
	合計	9.17	3.63	24

P-value: 左右差 P=0.17, 長軸(上部、中部、下部)の差 =0.97

表 2 皮質の%アミロイド面積

左右	長軸	平均(%)	標準偏差	標本数
右腎	上部	7.21	1.31	4
	中部	6.17	0.83	3
	下部	7.58	0.75	4
	合計	7.06	1.08	11
左腎	上部	10.25	1.81	3
	中部	8.68	2.28	4
	下部	7.03	1.7	2
	合計	8.84	2.17	9
両腎	上部	8.51	2.14	7
	中部	7.6	2.15	7
	下部	7.4	1	6
	合計	7.86	1.85	20

P-value: 左右差 P=0.03, 長軸(上部、中部、下部)の差 P=0.40

バーチャルスライドにより作成した各々標本の画像を 4 分割し ImageJ (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>)を用いてアミロイドの沈着領域の面積を計測し全体に占めるアミロイドの割合(%アミロイド面積)を測定した。更に、この画像のうち皮質部分の腎表面から深さ 5mm までの領域を、幅 1.3mm に分割し%アミロイド面積を測定した。データの統計学的解析は 2 元配置分散分析を用いた。Table 1 に切り出した 6 箇所を 4 分割したものを解析した結果を示した。本症例の 6 箇所の%アミロイド面積は 7.2~11.6%程度であり、左右差や、上部、中部、下部の沈着領域の差は認めなかった。次に皮質部分に 5 mmX1.3mm の長方形を作り、長辺を皮質から垂直方向に立て、先に解析した 4 分割の標本を解析した。皮質は通常約 10mm あるが腎不全が進行すると菲薄化を呈するため皮質の深さを 5mm と

して検討した。また、1.3mmは腎生検に用いる16Gの生検針の内腔の幅である。これらの%アミロイド面積は6.1~10.3%であり、上部、中部、下部における沈着領域の差は認めなかったが、左右差を認め左腎に多く沈着していた(Table 2)。

考 案

従来、腎生検標本のアミロイド沈着と臨床的パラメータの関連に関して述べた報告は無かったが、近年、我々は腎生検標本に占めるアミロイド沈着面積の割合がS-Crやestimated glomerular filtration rate (eGFR)と相関することを報告した(5),6),7),8)。S-Crの上昇やeGFRの低下はアミロイド腎症におけるアミロイド沈着を示唆させる。従来の検討はすべて腎生検標本を用いて診断されており、腎のすべての部分を検討しているわけではない(9),10),11)。そのため我々は腎のすべての部位から充分量の標本を採取し左右差、長軸の上部、中部、下部を検討した。通常腎生検標本は皮質、髄質の両方を評価しており、この検討は実際の腎生検の標本の評価と類似する。Table 1より右腎下部より採取する標本によるアミロイドの沈着領域の評価はすべての領域の変化を反映していると考えられた。皮質部分のみを検討するための腎皮膜から5mmまでの検討では上部、中部、下部でアミロイド沈着に差は認めなかったが左腎に多くアミロイドが沈着していた。本症例ではレノグラム等の腎血流の評価が行われていないが造影CTと剖検結果より腎動脈の閉塞、狭窄等はないと考えられた。腎組織では細動脈のアミロイドの沈着が高度であり狭窄をきたしていたため、微細な血流障害が腎皮質の沈着の左右差を引き起こした可能性があると考えられた。

結 語

RAにアミロイドーシスを合併し急性腎炎で死亡した1剖検例で腎の組織におけるアミロイドの分布を検討した。腎生検標本は腎のすべての部位のアミロイドの沈着を反映していると考えられた。皮質部分のみの検討ではアミロイド沈着の左右差を認めたが、血流障害が影響している可能性が考えられた。さらなる症例の蓄積により、アミロイドの沈着の偏在の解明が望まれる。

参 考 文 献

- 1) Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine* 70: 246-256, 1991
- 2) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 39:1348-1354, 2012
- 3) Gillmore JD, Lovat L, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid protein. *Lancet* 358: 24-29, 2001
- 4) Husby G, Marhaug F, Dowton B, et al. Serum amyloid A (SAA): Biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid* 1: 119-137, 1994
- 5) Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 21: 123-128, 2002
- 6) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Association between clinical parameters and amyloid-positive area in gastroduodenal biopsy in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 32: 933-939, 2012
- 7) Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, et al. Effective anti-TNF- α therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36: 2409-2415 2009
- 8) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* (in press)
- 9) Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Uesugi N, et al. Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron* 87: 42-49, 2001
- 10) Sen S, Sarsik B. A proposed histopathologic classification, scoring, and grading system for renal amyloidosis: standardization of renal amyloid biopsy report. *Arch Pathol Lab Med* 134: 532-544, 2010
- 11) Hopfer H, Wiech T, Mihatsch MJ. Renal amyloidosis revisited: amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2877-2884, 2011