

腎細胞癌骨転移に伴う AA アミロイドーシスを発症した一例

熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座¹⁾ 熊本中央病院泌尿器科²⁾

久高麗鷹*¹⁾・上川彩乃²⁾・倉橋竜磨¹⁾・脊川卓也¹⁾・元島崇信¹⁾

村上洋嗣¹⁾・矢津田旬二¹⁾・山口隆大¹⁾・杉山 豊¹⁾・神波大己¹⁾

(受付日: 2022 年 8 月 17 日, 受理日: 2023 年 3 月 23 日)

抄録:

症例は 72 歳, 女性。右腎細胞癌に対して X-14 年に全摘出術を施行し, 病理は clear cell carcinoma, G2 > G3 であった。X-10 年に肺転移と, 骨転移を認め, ソラフェニブを計 7 コース施行したが, PD 判定となり X-9 年からアキシチニブを導入した。9 年間 SD で継続できていたが X 年に腸炎とサプイレウスの診断で緊急入院となり, アキシチニブを中止しても水様便および低アルブミン血症が持続した。小腸生検を施行し, 病理から AA (二次性) アミロイドーシスに伴う蛋白漏出性胃腸症の診断となった。Ga シンチで大腿骨に新規集積を認め, 腎細胞癌骨転移に伴う AA アミロイドーシスと診断した。転移部に放射線照射を開始し, 一時的に病勢の緩和を認めたが間もなく再燃し, 本人の希望で BSC の方針となり, その 1 週間後に死亡した。AA アミロイドーシスは, 全身性アミロイドーシスに属しており, アミロイド蛋白が臓器に沈着し障害をきたす疾患である。全身性アミロイドーシスの癌合併率は 7 % 程度であり, 合併する中で腎細胞癌が最多である。原疾患のコントロールがアミロイドーシス症状の緩和に重要とされている。

(西日泌尿, 85: 366-370, 2023)

キーワード: 腎細胞癌, AA アミロイドーシス

緒 言

AA (二次性) アミロイドーシスは, 炎症性サイトカインに反応して肝細胞で産生される SAA の濃度が高い患者に発症する¹⁾。一部の腎細胞癌では腫瘍由来のインターロイキン 6 (IL-6) が高いレベルで産生されるため, 血中の血清アミロイド A (serium amyloid protein) が増加する可能性が示唆されている。腎細胞癌は AA アミロイドーシスを最も引き起こす固形腫瘍であり, 報告された悪性腫瘍合併 AA アミロイドーシスの症例で 25 ~ 42 % を占めている¹⁾。

今回我々は腎細胞癌に対する腎摘出後の再発に対して, アキシチニブを投与することによって 9 年もの間病勢進行なく経過していた患者で, 腎細胞癌の新規転移巣に伴う AA アミロイドーシスと診断された症例を経験した。本症例に若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 72 歳, 女性

主訴 持続する水様便

既往歴 X-2 年に食道癌で幽門側胃切除

内服薬 アキシチニブ 4 mg/ 日, ジアスターゼ配合剤カプセル

現病歴 X-14 年に当院で右腎腫瘍に対し右腎摘除術施行し, 病理組織学的診断は clear cell renal cell carcinoma G2 > G3, INF-b, v0, pT2 であった。

X-10 年に右肺 S10, 右第 6 肋骨・第 2 胸椎への転移を認め, テガフル, ギメラシル, オテラシルカリウム (S-1) + ソラフェニブ (治験) を開始した。7 コース施行後 X-9 年に PD 判定となりアキシチニブを開始した。以後 9 年間 SD で経過していた。

X 年にフォロー CT にてサプイレウスの所見を呈し, 高度の低アルブミン血症と栄養状態悪化を認めた。持続する下痢の訴えがあり, 加療目的に緊急入院となった。

来院時現症 158 cm, 37.5 kg。いそう著明で PS 2 相当。

* 〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL 096-344-2111

血液・尿検査 血液生化学：Alb 2.0 g/dL, Na 143 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Cl 110 mmol/L, Ca 8.3 mg/dL, BUN 15.7 mg/dL, Cre 0.82 mg/dL, eGFR 52 ml/min/1.73 m², CRP 6.38 mg/dL

血算：WBC 5,700/ μ L, Hb 9.8 g/dL, Plt 176,000/ μ L

尿定性：pH 5.5 蛋白 (1+) 糖 (-)

画像所見 CT (Fig. 1)：広範囲の腸管の壁肥厚と拡張，内容物貯留を認め，小腸は一部サブレウス状で癒着が疑われた。明らかな腫瘍病変の増大や新規転移巣などは認めなかった。

臨床経過 (Fig. 2) 入院後に低アルブミン血症，サブレウスに対してアルブミン輸血，絶食と補液を行い，炎症反応高値を認めたため抗菌薬投与を開始した。しかしながら入院後5日目より発熱があり，それ以降在院

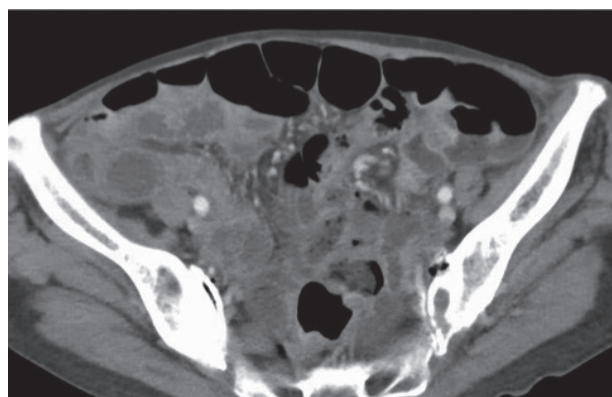


Fig. 1 Subileus was observed at the small intestine. There was no obvious tumor progression.

18日目まで炎症反応高値や水様便の改善を認めなかった。低アルブミン血症に関しては8バイアルの輸血にもかかわらず，血清アルブミン値は0.9-1.1 g/dLまで低下した状態で推移した。尿検査で蛋白尿はなかったためネフローゼ症候群は否定的と考え，水様便持続の精査目的で消化器内科にコンサルトした。低アルブミン血症の原因として蛋白漏出性胃腸症が疑われ，腸炎などの原因精査のために小腸生検を施行した。

生検の病理像で，粘膜固有層および粘膜筋板の血管壁に沈着物を認めた。沈着物はCongo-redで染色され，偏光像でapple greenの複屈折を示したことから，アミロイド蛋白と判断された (Fig. 3)²⁾。

このアミロイド蛋白は過マンガン酸処理後に染色性が消失したため，AA型アミロイドと判定され，AAアミロイドーシスと診断された²⁾。

神経内科との協議にて，AAが沈着して発症するAAアミロイドーシスに対しては，原因となっている炎症やSAAを抑える対症療法しかないため，引き続き炎症反応上昇の原因となる疾患の精査およびSAAとCRPの定期採血でAAアミロイドーシスの病勢評価を行うこととなった。

原因となる基礎疾患としてリウマチ性疾患，慢性感染症，炎症性腸疾患，悪性腫瘍（腎細胞癌など）の頻度が高いが，血液内科の精査では蛋白分画や免疫固定法，尿中BJ蛋白，抗核抗体，リウマトイド因子，抗CCP抗体は全て陰性で，多発性骨髄腫やリウマチ性疾患など是否定的であった。また，入院当初から炎症反応高値であり水様便も持続していたため，感染性腸炎を疑い当初はセフェピムを，その後はレボフロキサシンを投与してい

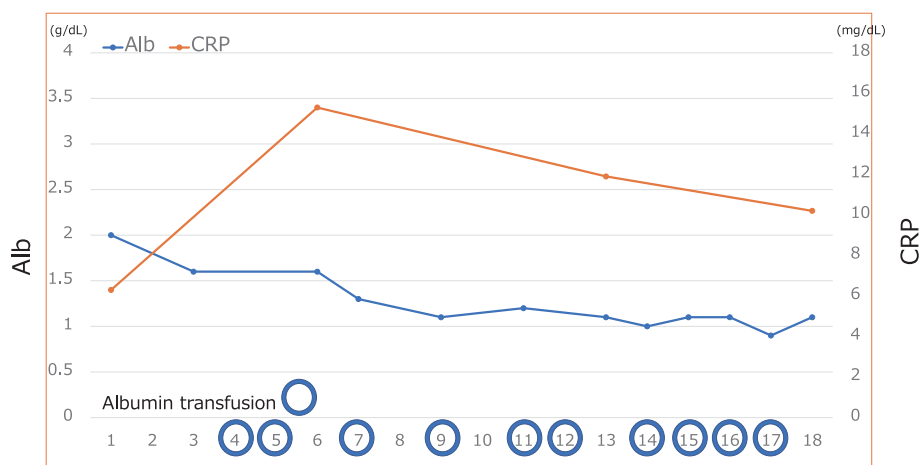


Fig. 2 Serum albumin value was low despite several albumin administrations. During the course, the CRP value remained high.

たが一向に水様便は改善を認めなかった。偽膜性腸炎なども疑い、便中 CD トキシンは二回検査したが陰性であった。血液培養および尿培養は陰性で、抗菌薬投与にもかかわらず依然として炎症反応も高値が持続していた。以上から炎症反応高値の原因として、感染症は否定的と判断した。炎症性腸疾患に関しては消化器内科にてカプセル内視鏡検査を施行したが、サブイレウスのためカプセルが胃までしか到達できず評価不能であった。自己免疫性疾患に関しても膠原病内科にて慢性炎症、不明熱の原因として成人スティル病や血管内リンパ腫の鑑別のためフェリチンや補体価、sIL-2Rなどを採血で評価したが、いずれの疾患も否定的であった。

様々な検査を施行したが原因がわからず、炎症源検索のためにガリウムシンチグラフィーを施行したところ、左大腿骨転子部から骨幹部にかけてシンチの集積を認めた。食道癌の術後再発としては縦隔リンパ節などの所見などは認めず、病歴から新規の腎細胞癌骨転移と考えられた。シンチの集積は上記骨転移部のみで、その他にシ

ンチの集積は認めなかったことから、腎細胞癌の骨転移に合併した AA アミロイドーシスと診断した。

治療としては原発巣の病勢コントロールしかなく、選択肢としては外科手術または放射線照射などの局所治療、あるいは全身薬物治療となり、薬物としてはニボルマブを検討した。炎症反応が高いことや低アルブミン血症の遷延、水様便の持続といった症状のコントロールがつかず、全身状態が極めて不良であったため、まずは比較的低侵襲な治療として左大腿骨転移巣に対する放射線照射 3Gy x 12 (total 36Gy) を在院 45 日目から開始した。一時的に CRP, SAA の減少と大腿部痛の症状緩和が得られたが (Fig. 4), 数日で再燃した。患者本人の緩和への移行の希望が強く、BSC の方針となり在院 58 日目で転院し、その 7 日後 (入院後 65 日目) に逝去された。

考 察

AA アミロイドーシスは、慢性炎症性疾患に合併する

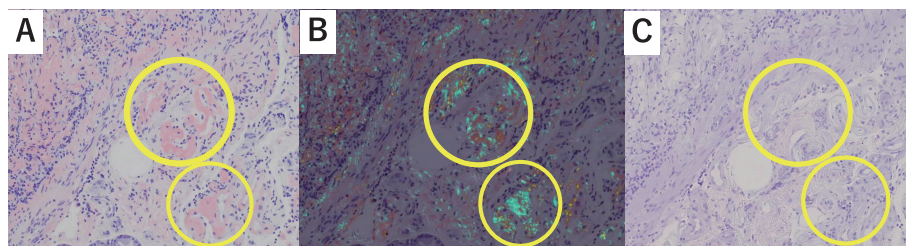


Fig. 3 Yellow circles indicate amyloid deposits. A: Congo red staining is Positive. B: Congo red staining under polarized light is Positive. C: Congo red staining after exposure to potassium permanganate is Negative.

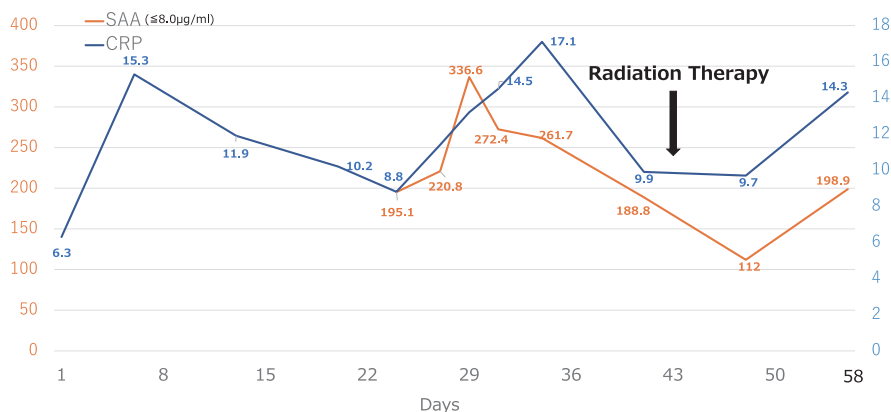


Fig. 4 Radiotherapy temporarily relieved the symptoms of thigh pain and improved SAA and CRP. However, the symptoms soon flared up, and the patient was transferred to a different hospital at his request.

重篤な疾患であり、原因疾患としては、炎症性関節炎、サルコイドーシス、慢性感染症、炎症性腸疾患などが挙げられる。

AA アミロイドーシスは、SAA の濃度が高い患者に発症するとされているが、慢性炎症性疾患の患者のごく一部にしか発症せず、その理由は不明である^{3,4)}。

またアミロイドーシスは不可逆的に進行する疾患であるという認識があるが、AA アミロイド沈着がしばしば退縮することや、血中の SAA 濃度が低いままの患者では生存期間が延長されることが報告されている⁵⁾。また AA アミロイドーシスの予後不良因子としては、高齢、低アルブミン血症、末期腎不全、SAA 濃度上昇が挙げられる⁶⁾。

AA アミロイドーシスは慢性炎症性疾患に合併することが知られているが、悪性腫瘍が AA アミロイドーシスと関連している報告はいくつか散見されるのみである^{5,7-9)}。その報告が少ない理由として、アミロイド蛋白が沈着して臓器障害を発症する前に、大多数の患者が悪性腫瘍の進行によって死亡することが挙げられている¹⁾。一方、腎細胞癌全体では 3% にアミロイドーシスを合併すると報告されている^{1,10)}。一部の腎細胞癌では IL-6 を産生し¹¹⁾、IL-6 の血中濃度が上昇することにより全身での免疫応答が活性化され、肝での SAA 産生が亢進し AA アミロイドーシスを発症すると推察されている。

腎細胞癌合併 AA アミロイドーシスの患者において、アミロイドーシスの病勢コントロールができた症例の報告は存在したが、基礎疾患である腎細胞癌に対しての治療効果が得られた症例や^{6,10)}、転移巣を外科的切除できた症例であった¹²⁾。それらの報告から、腫瘍の外科的切除を含めて炎症の首座の病勢を抑えることができれば、腎機能の改善や蛋白尿の減少、アミロイド沈着の部分的な改善に繋がることが推察された。本症例では全身状態不良のため、ガリウムシンチグラフィーで同定した標的病変に対する外科的切除は施行できなかった。そのため局所放射線治療を行ない、一時的に CRP、SAA の減少と大腿部痛の軽減を認めたが、数日で再燃した。

AA アミロイドーシスの患者において、血中 SAA 濃度の増加は死亡率の上昇に関連する最も強力な危険因子であり、血中 SAA の値が 4 mg/L 未満の群と 155 mg/L 以上の群とで比較すると、死亡の相対リスクが後者の群で 18 倍であったとの報告がある⁵⁾。本症例にも入院期間中に血中 SAA 濃度は 190 ~ 340 mg/L 程度で推移しており予後不良群に合致する。放射線照射を開始して一時的に 112 mg/L まで改善を認めたものの、すぐに 200 mg/L まで上昇し、局所療法のみでは炎症のコント

ロールが極めて困難であった。悪性腫瘍に合併した AA アミロイドーシスを改善するには、原疾患のコントロールが重要であることが改めて示唆された。

結 語

腎細胞癌左大腿骨転移に伴う AA アミロイドーシスを発症した一例を経験した。本症例では一時的ではあったが転移巣への放射線治療が有効であった。

文 献

- 1) Algarra, M. A. et al.: Advanced systemic amyloidosis secondary to metastatic renal cell carcinoma. *Ecancermedicallscience*. **14**: 1156, 2020.
- 2) Wright, J. R. et al.: Potassium permanganate reaction in amyloidosis: a histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab. Invest.* **36**: 274-281, 1977.
- 3) Laiho, K. et al.: Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin. Rheumatol.* **18**: 122-123, 1999.
- 4) Singh, G. et al.: Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* **34**: 371-373, 2007.
- 5) Lachmann, H. J. et al.: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **356**: 2361-2371, 2007.
- 6) Babu, A. et al.: Renal cell carcinoma presenting as AA amyloidosis: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* **3**: 68-74, 2014.
- 7) Pras, M. et al.: Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am. J. Med.* **73**: 426-428, 1982.
- 8) Dictor, M. and Hasserijs, R.: Systemic amyloidosis and non-hematologic malignancy in a large autopsy series. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* **89**: 411-416, 1981.
- 9) Azzopardi, J. G. and Lehner, T.: Systemic amyloidosis and malignant disease. *J. Clin. Pathol.* **19**: 539-548, 1966.
- 10) 熊谷 健・他: 腎細胞癌摘出により軽快した消化管アミロイドーシスの 1 例. 倉敷中病年報. **73**: 239-243, 2010.
- 11) Miki, S. et al.: Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell

carcinomas. *FEBS Lett.* **250** : 607–610, 1989.
 12) Nobata, H. et al.: Systemic AA amyloidosis in a

patient with lung metastasis from renal cell carcinoma. *Amyloid.* **19** : 197–200, 2012.

AA AMYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH BONE METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA : A CASE REPORT

REIO KUDAKA, RYOMA KURAHASHI, TAKUYA SEGAWA,
 TAKANOBU MOTOSHIMA, YOJI MURAKAMI, JUNJI YATSUDA,
 TAKAHIRO YAMAGUCHI, YUTAKA SUGIYAMA AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

AYANO UEKAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kumamoto Chuo Hospital, Kumamoto, Japan

Abstract :

A 72-year-old woman was urgently hospitalized with a diagnosis of enteritis and subileus. Her past history was as follows. Right radical nephrectomy had been performed 14 years ago, and the pathological diagnosis was clear cell carcinoma (G2>G3). Four years later, she suffered from multiple lung and bone metastases and had been treated with a total of 7 courses of combination therapy with sorafenib and S-1, but the disease progressed within 1 year. Then, axitinib was started, and this stabilized her disease for 9 years.

Watery stools and hypoalbuminemia continued even after quitting axitinib. A small bowel biopsy was performed, and she was diagnosed with protein-losing gastroenteropathy associated with AA amyloidosis. Gallium scintigraphy showed accumulation in the femur, and she was diagnosed with AA amyloidosis associated with bone metastasis of renal cell carcinoma. Radiation therapy to the femur relieved her symptoms just temporarily. She died of the disease one week later. AA amyloidosis belongs to systemic amyloidosis and is a disease in which amyloid protein is deposited in organs and causes damage. Cancer-related systemic amyloidosis accounts for seven percent of the total cases, and renal cell carcinoma is the most common among solid tumors. Control of the primary disease is most important for calming the symptoms of amyloidosis.

(*Nishinohon J. Urol.* **85** : 366–370, 2023)

key words : Renal cell carcinoma, AA amyloidosis
