

Case 29-2011: A 66-Year-Old Woman with Cardiac and Renal Failure
(New England Journal of Medicine 2011;365:1129-1138)

M4 石神 大一郎

追加生化学的検査

抗核抗体・補体・ASO・anti-DNase-B・Ig 分画・κ/λ light chains など

Variable	Reference Range, Adults	Hospital Days 1-4
Blood		
IgG (mg/dl)	614-1295	551 L
IgA (mg/dl)	69-309	43 L
IgM (mg/dl)	53-334	17 L
Free kappa light chain (mg/liter)	3.3-19.4	2760.0 H
Free lambda light chain (mg/liter)	5.7-26.3	21.9
Ratio of free kappa to free lambda light chains	0.3-1.7	126.0 H

抗核抗体は陽性であったが、dsDNA, Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, そして histone へのものは negative という結果になった。

C3, C4, Fe, TIBC, フェリチンは n.p., 血中にクリオグロブリンも認められなかった, ASO, anti-DNase Bにも異常は無かった. その他については↑の表を参照のこと.

上記の結果から、多発性骨髄腫が原因疾患として疑われたため、day 6 には骨 Xp が撮られ、溶骨像が無いが確認された。結果、両側上腕骨・頭蓋骨に溶骨病変が見つかったため、「診断的骨技」に至った。

診断的骨技

骨髄生検

確定診断

Multiple Myeloma with Amyloidosis Involving the Heart and Kidneys

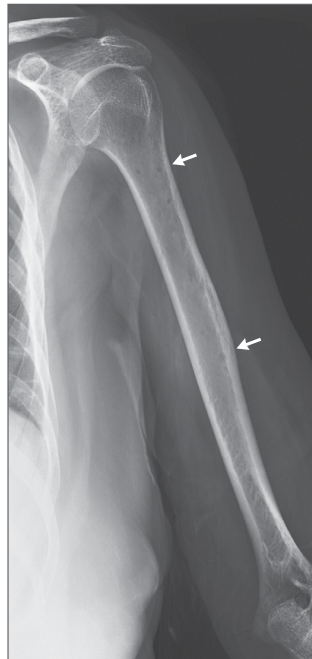


Figure 2. Radiographic Skeletal Survey.
Anteroposterior view of the left humerus reveals multiple small osteolytic lesions (arrows), commonly seen in multiple myeloma.

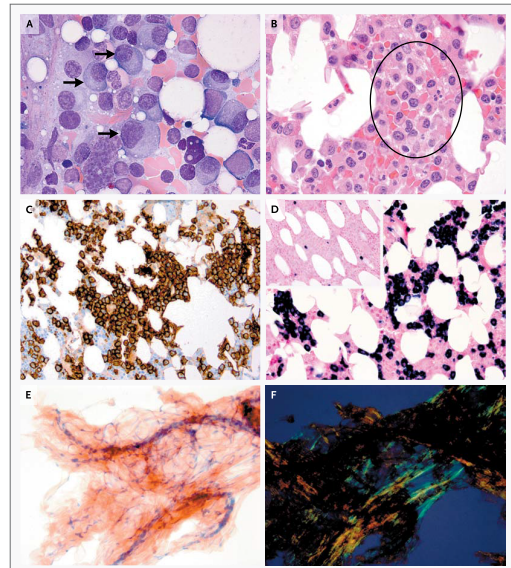


Figure 3. Results of Bone Marrow and Abdominal Fat-Pad Studies.
A smear of the bone marrow aspirate (Panel A, Wright-Giemsa) shows increased numbers of plasma cells (arrows), constituting 17% of the total nucleated cells. In the core-biopsy specimen (Panel B, hematoxylin and eosin), plasma cells form conspicuous clusters (oval) and have atypical features, including irregular nuclear contours and small, prominent eosinophilic nucleoli. Plasma cells stained strongly for CD138 (Panel C), and they expressed monoclonic kappa light chain (Panel D, in situ hybridization for kappa immunoglobulin light-chain messenger RNA [mRNA]); very few lambda-positive plasma cells were present (Panel D, inset, in situ hybridization for lambda immunoglobulin light-chain mRNA). Flow cytometry revealed concordant findings with a small CD138-positive, CD138-positive, CD19-negative kappa light-chain-restricted plasma-cell population that was identified (not shown). Congo red staining of a biopsy specimen of a fat pad, obtained by fine-needle aspiration, is positive, with diffuse red staining (Panel E). Under polarized light microscopy, apple-green birefringence that is characteristic of amyloid is seen (Panel F, Congo red stain, polarized light).

拘束型心筋症の診断と鑑別

心不全の症状を呈している患者に対して、エコーを実施することで原因が弁異常に依るものなのか心筋に依るものなのかを鑑別することができる。長軸像・短軸像のいずれにおいても、室中隔を中心とした左室の肥大・正常な収縮力が見られており、心拡大のない中で心房が明確に拡張している場合は浸潤性の拘束型心筋症が疑われる。ECGが low voltage を示していることもこの診断を support するものとなる。

また、心カテ検査において、LV 圧で LA の収縮による a 波が増大し、LVEDP が上昇するのが特徴。LV 圧波形は dip and plateau を呈することも多いが、LV と RV の拡張末期圧が 5mmHg 以上の差を呈し、RV の sysP が 50mmHg を超えることは、収縮性心膜炎との鑑別上重要である。

今回のケースにおいては、骨減少と Ig の低下、 κ light chain ↑ から MM に伴うアミロイドーシスが原因と推測できるが、一般的に、続発性の拘束型心筋症としてはアミロイドーシス以外に、ヘモクロマトーシス、サルコイドーシス、Löfller 心内膜炎（好酸球性心内膜炎）などが挙げられる。今回は先天性の疾患は考えづらいが、候補としては Fabry 病、Pompe 病が考えられる。拘束型心筋症として最も major なものは Fabry 病である。

アミロイドーシスの原因

今回のケースでは、 κ light chain ↑ から MM がアミロイドーシスの原因と考えることが可能だが、一般的に全身性のアミロイドーシスの原因にはどのようなものが挙げられるか。

AL	原発性アミロイドーシス 骨髄腫合併アミロイドーシス
AA	続発性アミロイドーシス
A β_2 M	透析アミロイドーシス
ATTR	遺伝性 ATTR アミロイドーシス (FAP など) 老人性全身性アミロイドーシス

AL Amyloidosis

骨髄腫合併のものは一般的に MM が多いが、非 Hodgkin リンパ腫、Waldenström マクログロブリン血症など B 細胞リンパ球増殖性疾患でも発症しうる。原発性アミロイドーシスとは、骨髄腫や Waldenström マクログロブリン血症を伴わないものを指す。

AL アミロイドーシスと他のアミロイドーシスの鑑別は、病態が monoclonal の形質細胞に起因していることを証明することによって行う。

AA Amyloidosis

こちらは RA, SLE, Crohn 病といった慢性炎症性疾患や、結核、亜急性細菌性心内膜炎といった慢性感染症に関連した発症する。

AA は AL と異なり、沈着部位が限定しており、通常腎臓から始まる。肝腫大、脾腫や自律神経障害が疾患の進行に伴って起こるが、心筋症は稀である（つまり、今回のケースではあまり確率は高くないことになるが）。

A β_2 M Amyloidosis

これは HLA Class I の不変鎖である β_2 ミクログロブリンによって構成されており、長期透析の症例においてリウマチ様病態を引き起こす。

このケースでは通常、手根管症候群、難治性の関節液貯留、脊椎関節炎および骨嚢胞を呈する。特に手根管症候群は初期症状として現れることが多い。

ATTR Amyloidosis

ATTRおよび他の型の家族性アミロイドーシス (Autosomal Dominant, 発症率は <1/10 万) は中年以降に発症する。これは、血清に豊富に存在する transthyretin(TTR, プレアルブミンとして知られる) の変異タンパクである。その中の 1 つの変異型である Ile122 の保因率はアフリカ系アメリカ人の 4% にも達し、高齢発症の心アミロイドーシスに関連している。

ただ、TTRは正常型であっても線維を形成し、高齢者において、所謂老人性全身性アミロイドーシスを引き起こす。

ATTRおよび他の型の家族性アミロイドーシスでは、線維形成過程における前駆体タンパクの構造変化の仕方が重要な因子となる。変異タンパクをもって産まれてきた患者でも、その異常タンパクを常時持ち続けているにもかかわらず、中高年になるまで臨床的に発症することが無いという不可思議な経過を辿る。

Diffuse Osteopenia の原因疾患

本症例では、胸部 Xp でびまん性骨減少が観察されたが、それらの理由としては、osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyroidism, renal failure による活性化 Vit. D ↓ など幾つもあげられる。それらを鑑別する上で有用な特徴的な画像所見を書いておく。

Disorder	Specific Radiographic Clues
Osteomalacia	Looser Zones
Hyperparathyroidism	Subperiosteal Resorption
Multiple Myeloma	Focal Osteolytic Lesions

その他、osteopenia を引き起こしうる疾患を列挙すると、貧血状態、ステロイド剤服用、ヘパリン使用、Vit. C 欠乏、栄養不良、Ca intake ↓、特発性骨粗鬆症、骨形成不全症、Alcoholism、肝不全、老人性、閉経因性、妊娠因性、糖尿病、hyperparathyroidism、Cushing 症候群、先端巨大症、性腺機能不全がある。

Multiple Myeloma について

【症状】

MMの発症は比較的緩徐であり、骨痛や腰痛を初発症状とすることが多い。また、腰椎圧迫骨折、長管骨の病的骨折で診断されることも多い。有名な症状の覚え方は CRAB(hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone dysfunction)。

先ほど AL Amyloidosis の原因について共にマクログロブリン血症が挙げられたが、MMはこれと違い骨以外の臓器への転移は少なく、肝脾腫は稀である。

【検査】

- 末梢血では、monoclonal なγグロブリンの増殖の作用により過粘稠症候群が引き起こされ、Raynaud 症状、出血傾向、赤血球連鎖形成が見られる。
- 骨髄では、異型形質細胞が出現し、核周囲明庭も見られる。
- 溶骨性骨変化として骨 Xp での punched-out lesions が著名だが、これは osteoclast activating factor 活性を有するサイトカインが大きく関与すると言われている。
- 血清タンパク電気泳動で M-bow が見られる。M タンパクのタイプでは IgG が 50-60% で最も多く、IgA, Bence Jones タンパク (κ/λ light chains) と続く。
- 生化学検査では Ca ↑, UA ↑が見られる。β₂ ミクログロブリンも上昇するが、これは SLE, AIHA, RA, サルコイドーシス、その他悪性腫瘍、長期透析でも増加する (一般的にあらゆる腎疾患で増加する可能性アリ) ので特異的とは言えない。
- 予後不良因子としては非高 2 倍体 (染色体が 46 本以下)、第 13 番染色体の欠失または monosomy, t(4;14) 転座が挙げられる。

【治療】

- 初期治療は、大別して化学療法か造血幹細胞移植が挙げられる。
- 化学療法では近年 bortezomib（プロテアソームインヒビター）が第一選択薬として用いられている。サリドマイド、レナリドミドも承認され、治療成績の向上が期待されている。かつて用いられた VAD(Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone)療法は移植前の治療としてしか用いられない。
- 対症療法的に、hypercalcemia に対して輸液＋ループ利尿薬、ビスフォスフォネート製剤の投与が行われる。
- 過粘稠症候群や腎不全が進行した例に血漿交換療法も用いられる。

【予後】

- 診断後の平均生存期間は 2.5 年である。
- BJP myeloma は腎障害を起こしやすく、予後不良。
- IgG myeloma が最も予後が良く、IgA, IgD, IgE の順に予後が悪くなる。また、BJP については、 λ 鎖型の方が予後不良。
- また、易骨折性が見られるので、日常で転倒したり、重い物を持ったり、無理な姿勢をとらないように指導する。

本症例の経過

bortezomib と dexamethasone を週 2 回のスケジュールで処方されたが、それにより cycle 5 で grade 2 のニューロパチーが副作用として生じた (grade は 0-4 の 5 段階)。その後、週 1 回の bortezomib に切り替え、これは問題無く 5 週間サイクル×3 を終えることができた。治療を始めて 3 ヶ月後の Cre clearance は 10mL/min であり、4 ヶ月後には 10-20mL/min に回復した。5 ヶ月後には透析を止められる程になり、現在では Cre: 1.9mg/dL, 尿タンパク: 240mg/day までになった。血清中の κ free light chain のレベルは正常化した。

参考文献

- Akar H et al: Quantitative serum free light chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis. *Amyloid J Protein Folding Disorders* 12:210, 2005
- Rajkumar SV, Gertz MA: Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2413, 2007
- Falk RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 112:2047, 2005
- Maron BJ et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement. *Circulation* 113:1807, 2006
- Osteopenia - Musculoskeletal Radiology - UW Radiology:
<http://www.rad.washington.edu/academics/academic-sections/msk/teaching-materials/online-musculoskeletal-radiology-book/osteopenia>
- Harrison's Principles Of Internal Medicine, 17th
- year note 2013