

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

アミロイドーシスに関する調査研究班

腎アミロイドーシスガイドライン 2020

巻頭言

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
アミロイドーシスに関する調査研究班
班長 内木宏延

21世紀に入りアミロイドサイエンスは長足の進歩を遂げ、分子病態の理解に基づく新規治療法が次々に登場しました。早期に診断し適切に治療すれば、アミロイドーシスはもはや治癒しうる疾患となりつつあります。この様な中、「腎アミロイドーシスガイドライン2020」が上梓されることは誠に時宜を得ていると言えます。本ガイドラインは、われわれ研究班のみならず、難治性腎障害に関する調査研究班（ネフローゼ症候群ワーキンググループ）、日本腎臓学会、日本アミロイドーシス学会の共同作業により完成しました。執筆に当たられた先生方、および査読をお引き受けいただいた先生方に心より感謝申し上げます。本ガイドラインは『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用し、総論に続き8つのCQより成っています。本ガイドラインが、第一線の臨床現場に立たれる先生方の疑問に的確に答え、アミロイドーシス診療の向上と均てん化に役立つことを願ってやみません。

執筆者

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎障害に関する調査研究・ネフローゼ症候群ワーキンググループ」より推薦された日本腎臓学会会員

勝野敬之 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
林 宏樹 藤田医科大学腎臓内科
水野真一 JCHO 仙台病院腎センター

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」
日本腎臓学会会員 日本アミロイドーシス学会会員
西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科

査読者

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎障害に関する調査研究・ネフローゼ症候群ワーキンググループ」

猪阪善隆 大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
岩野正之 福井大学医学部腎臓病態内科学
丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

用語集

AA: serum amyloid A related amyloidosis

AIg: immunoglobulin related amyloidosis

AL: light chain related amyloidosis

AH: heavy chain related amyloidosis

AHL: heavy chain and light chain related amyloidosis

ALECT: leukocyte chemotactic factor 2 related amyloidosis

Afib: fibrinogen related amyloidosis

AApo AI: apoprotein AI related amyloidosis

AApo AII: apoprotein AII related amyloidosis

AApo AIV: apoprotein AIV related amyloidosis

FLC: free light chain

MIDD: monoclonal immunoglobulin deposition disease

MGRS: monoclonal gammopathy of renal significance

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

POEMS: polyneuropathy organomegaly endocrinopathy monoclonal protein skin changes

IL-6: interleukin-6

TNF- α : tumor necrosis factor- α

eGFR: estimated glomerular filtration rate

ガイドラインの作成に当たって

本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究班」と厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎障害に関する調査研究・ネフローゼ症候群ワーキンググループ」、並びに日本アミロイドーシス学会、日本腎臓学会の会員による共同事業として作成された。

本ガイドラインでは、下記に示す『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用した。

[エビデンスレベル]

エビデンスのレベル分類 I システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス

エビデンスのレベル分類 II 1つ以上のランダム化比較試験

エビデンスのレベル分類 III 非ランダム化比較試験

エビデンスのレベル分類 IVa 分析疫学的研究（コホート研究）

エビデンスのレベル分類 IVb 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）

エビデンスのレベル分類 V 記述的研究（症例報告やケース・シリーズ）

エビデンスのレベル分類 VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

[推奨グレード]

A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる

- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

腎アミロイドーシス 総論

はじめに

腎アミロイドーシスは、アミロイド細線維が腎臓内に沈着し、尿検査異常と腎機能低下を呈する疾患である。腎アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの一臓器障害である。頻度的には前駆蛋白 AL 型と AA 型による腎アミロイドーシスが多い。前駆蛋白が leukocyte chemotactic 2(LECT2)である場合、当初は腎限局型の局所性アミロイドーシスとして報告されていた。しかし、近年の研究では肝臓にもアミロイド沈着があり、やはり全身性アミロイドーシスの一つとして認識されるべきと考えられるようになった¹⁾²⁾。

この総説では、最近の報告を中心に、腎アミロイドーシスの疫学、臨床的特徴、病理学的特徴、そして予後と治療法について解説する。

1. 腎アミロイドーシスの疫学

腎アミロイドーシスの有病率は、前駆蛋白の種類により異なる。最も一般的である AL 型と AA 型は、それぞれ形質細胞系の異常を示す血液疾患あるいは関節リウマチ(RA)などの炎症性疾患に伴い発症することが多いため、一般的には中高年齢層で好発する傾向を示す³⁾。本邦では AA 型は RA に伴い発症する症例がほとんどであり女性に多くみられる。

日本透析医学会のデータでは⁴⁾、維持透析患者の腎原疾患の中で腎アミロイドーシスの占める割合は 0.1% であり極めて稀である。これは腎アミロイドーシス症例の死亡率が保存期腎不全期に高いことに起因していると考えられる。日本腎臓学会の腎生検レジストリーデータベースである J-RBR の解析結果では、高齢者ネフローゼ症候群の中で腎アミロイドーシスは原因疾患として 7~15% の頻度を占める⁵⁾。高齢者ネフローゼ症候群の原因疾患としては、膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、糖尿病性腎症の他に、腎アミロイドーシスを忘れてはならない。

2. 腎アミロイドーシスの病因

アミロイド細線維が糸球体、血管、尿細管基底膜、間質領域などに沈着し腎障害を引き起こす。糸球体に沈着する場合、主にアミロイド細線維はメサンギウム領域と糸球体基底膜に沈着する。アミロイド沈着による糸球体構造の破壊により蛋白尿、血尿が出現する。血管に沈着する場合は、小動脈レベルから細動脈レベルまで全ての大きさの血管に沈着する。そのため、腎血流が低下し腎機能低下の原因となる。尿細管基底膜、腎間質領域にもアミロイド細線維が沈着し、尿細管上皮細胞萎縮、腎間質線維化が起り、やはり腎機能低下の原因となる。また、アミロイド蛋白あるいはアミロイド細線維が尿細管管腔内の円柱形成を広範囲に引き起こし、いわゆる円柱腎症(cast nephropathy)による尿細管間質障害を呈する場合もある。

3 腎アミロイドーシスの臨床的特徴

腎アミロイドーシスの臨床的特徴は、前駆蛋白の種類により多少異なるが、基本的に共通していることは、緩徐に尿蛋白量増加と腎機能低下を認める点である。一部の症例では血尿を伴うこともある。腎アミロイドーシスの主たる臨床病型はネフローゼ症候群である。日本腎臓学会の J-RBR の解析では⁵⁾、腎生検で腎アミロイドーシスと診断された症例(281例)のうち、臨床的にネフローゼ症候群を示していた症例が152例(54.1%)、慢性腎炎症候群が92例(32.7%)、そして急性腎障害あるいは急速進行性腎炎症候群と診断された症例が13例(4.6%)認められた。稀ではあるが急速に腎機能が低下する症例が腎アミロイドーシスにはみられる (CQ-1, CQ-4 参照)。

蛋白尿の程度は、診断される時期にも依存するが、軽度から高度蛋白尿まで様々である。一日尿蛋白量が1.0 g/日未満の症例は、AL型で16.1%、AA型で32.3%に認められる³⁾。また、クレアチニンクリアランスも診断時、90 ml/min を超える症例はAL型で19.4%、AA型で12.5%を占める。早期に診断された場合、比較的蛋白尿も腎機能障害も軽度である傾向がある。

慢性腎臓病では、腎機能低下とともに一般に血圧上昇がみられる⁶⁾。ところが、腎アミロイドーシス症例では、腎機能低下が進行しても比較的 blood pressure 上昇が認められない傾向がある⁷⁾。また、一部の症例は血圧が低いまま腎機能低下が進行する。この点も腎アミロイドーシスの特徴の一つである。

AL型アミロイドーシスでは、多臓器にアミロイド沈着が認められるが、最も高頻度に障害を受ける臓器は腎臓である。本邦の多数例の検討(741例)では、腎障害は542例(73.1%)、心障害は252例(34.0%)、消化管障害は164例(22.1%)、自律神経障害は131例(17.7%)、肝障害と末梢神経障害が71例(9.6%)ずつであったと報告されている⁸⁾。

全身性アミロイドーシスでは、前駆蛋白の種類により腎障害の発生率は異なる。AL型、AA型は腎障害の発症頻度が高いが、家族性アミロイドーシス(ATTR型)では、神経障害や肝障害の発症頻度が高く、腎障害の発症頻度は低い。

LECT2由来の腎アミロイドーシスは、当初は腎限局型のアミロイドーシスと考えられたが、その後、肝臓にもLECT2由来のアミロイド細線維の沈着が報告されたことから、現在の考え方としては腎限局であることは否定された¹⁾²⁾。しかし、腎と肝以外には現在のところ沈着は証明されていない。現在までに腎障害の報告のあるアミロイド前駆蛋白の一覧を表1に示す。

表1. 腎アミロイドーシスを発症するアミロイド前駆蛋白タイプ

タイプ	前駆蛋白	背景疾患・原因
1. AL/AH型	免疫グロブリン軽鎖・重鎖	骨髓形質細胞異常
2. AA型	血清アミロイドAタンパク	慢性炎症・遺伝子異常
3. AATR型	transthyretin	遺伝子異常
4. AFib型	fibrinogen A α chain	遺伝子異常
5. AApoA I型	apolipoprotein A I	遺伝子異常
6. AApoA II型	apolipoprotein A II	遺伝子異常
7. AApoAIV型	apolipoprotein AIV	加齢性
8. ACys型	cystatin C	遺伝子異常

9. AGel 型	gelsolin	遺伝子異常
10. ALECT2 型	leukocyte chemotactic factor2	原因不明

4. 腎アミロイドーシスの病理学的特徴

腎アミロイドーシスの病理学的特徴は、アミロイド細線維の沈着が糸球体、尿細管間質、そして血管壁とあらゆる構造部位に認められる点である⁹⁾。また、症例によりあるいはアミロイド前駆蛋白により、主たる沈着部位に差異がある点も特徴である。一般的には、多くの前駆蛋白型で、アミロイド細線維は糸球体に好んで沈着する傾向がある。しかし、AApoA I 型、ACys 型では腎内の血管壁にアミロイド細線維の沈着が主に認められる。

光学顕微鏡所見

アミロイド細線維は糸球体メサンギウム領域と糸球体基底膜に沈着しやすい。糸球体メサンギウム領域に多量に沈着すると結節性病変(nodular lesion)を示す。糸球体基底膜に沈着すると、糸球体基底膜の肥厚を呈する。糸球体基底膜の上皮細胞側に沈着したアミロイド細線維が糸球体上皮細胞下腔にまとまった束状構造を作ることがある。このアミロイド沈着構造を spicula と呼ぶ。アミロイド細線維は PAS 染色陽性であるが、PAM 染色には好染性は示さない。しかし、この spicula 部位は PAM 染色に対して好染性を示す。膜性腎症のスパイク所見よりサイズは大きい、注意して鑑別する必要がある。

尿細管基底膜あるいは腎間質にもアミロイド細線維は沈着する。糸球体への沈着と異なり、腎間質のアミロイド沈着は間質線維化と区別がつきにくく、PAS 染色などでは見落としやすい。

一般のアミロイドーシス病理診断と同様に、Congo-red 染色、Direct Fast Scarlet(DFS)染色を用いてアミロイド沈着の確認を行う。DFS はダイロン系の染色でダイロン染色とも呼ばれる。Congo-red 染色や DFS 染色では、アミロイド沈着領域は橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下ではアップルグリーンの偏光性を示す。最近では、Congo-red 染色より染色性が安定している DFS 染色が病理診断時には好まれる。ただし、過染性には注意が必要である。

AL 型と AA 型の組織型を比較した研究がある。一般に、AL 型は AA 型より糸球体基底膜へのアミロイド沈着が顕著であり、AA 型は AL 型より腎間質により沈着する傾向がみられる。結節病変(nodular lesion)は AA 型にやや多い¹⁰⁾。

蛍光抗体法・免疫染色

通常の腎生検標本と同様に、免疫グロブリン、あるいは補体の沈着を確認すると、アミロイド沈着部位に非特異的に免疫グロブリン、あるいは補体が沈着することがある。

AL 型に関しては、アミロイド沈着部位に κ あるいは λ 抗体の反応が single predominant(一側有意)に認められる。しかし、用いる抗体によっては十分な反応が得にくいこともある。厚生労働省アミロイド研究班では、診断には統一した反応性の高い抗体を用いることを推奨している。AA 型、AFib α 型、ATTR 型等では、AA 型、AFib α 型、ATTR 型等では、それぞれの前駆蛋白に対する抗体を用いて免疫染色を行い、陽性反応を確認することが病理診断として望ましい。

星井らは、AL 型に対しては抗ヒト κ 鎖ウサギクローナル抗体クローン H16-E (DB BIOTECH) が有用であることを報告している¹¹⁾。

電子顕微鏡

電子顕微鏡では、アミロイド沈着部位を高倍率で観察すると、約径 10nm の細線維が集合する特徴的所

見を認める。一本の細線維は直線的に伸びており、多数の細線維はランダムに走行し交錯している。細線維と高電子密度沈着物が混在している部位もある。また、細線維が非常に密に集合していると、この細線維構造を観察しにくいこともある。

spicula 構造の部位は、細線維が一定方向に束状に集合している点で、他のアミロイド沈着部位と異なる。電顕 PAM 染色を施すと、spicula 部位は電顕でも強い PAM 陽性反応を示す。

新しい病理診断法

免疫染色などを行いアミロイドーシスの前駆蛋白同定を行うことは診断上必須の要件である。しかし、用いる抗体の種類によっては反応性が乏しい場合がある。また、表 1 に示すごとく、現在までに多種の前駆蛋白型の腎アミロイドーシスが報告されており、免疫染色で判定することも難しい場合がある。

このような場合、laser microdissection を用いアミロイド沈着部位を集め、mass spectrometry による質量分析法で前駆蛋白を同定することも推奨される¹²⁾¹³⁾。このような方法をいすることで、アポリポ蛋白、ゲルゾリン、LECT2 などの稀な前駆蛋白アミロイドーシスを正しく診断できる可能性がある (CQ-3 参照)。

5. 腎アミロイドーシスの臨床的診断

腎アミロイドーシスは、AL 型、AA 型、ATTR 型など背景疾患が異なる場合、それぞれのアミロイドーシスを疑い、診断に必要な問診あるいは臨床検査を行う必要がある。

AL 型

診断基準としては、表 2 及び表 3 に挙げた厚生省特定疾患調査研究班による免疫グロブリン性アミロイドーシスの診断基準、第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議コンセンサス・オピニオンによる原発性 AL アミロイドーシスの診断基準がある。背景に免疫グロブリン異常があることが不明な段階では、蛋白尿あるいは腎機能障害がある症例に対し、これらの診断基準に記載されている全身的な臨床症状に関して問診あるいは検査を行い、腎アミロイドーシスを疑う必要がある。

腎アミロイドーシスを疑った場合、血清学的診断を行う。血清遊離軽鎖 (free light chain: FLC) の κ/λ 比、M 蛋白同定のための免疫固定法、免疫電気泳動法が血清学的診断として有用であるが、感度あるいは費用の点からは、血清 FLC の κ/λ 比の測定を第一に選択することが薦められる。 κ/λ 比の異常は、1.65 を超える、あるいは 0.26 未満であれば、それぞれ κ 、 λ FLC を産生するモノクローナル形質細胞の増殖が疑われる。尿に関しても、M 蛋白同定のための免疫固定法、免疫電気泳動法が適応される。どの免疫グロブリンの κ 、 λ 鎖に異常があるのかは免疫固定法、免疫電気泳動法で判定できる。ただし、腎機能が低下した症例ではこの判定は慎重でなければならない (CQ-2 参照)。

続いて骨髄検査を実施する必要がある。形質細胞の増加は、骨髄腫の基準を示す場合と満たさない場合があるが、少なくとも軽度の形質細胞の増殖は認められることが多い。M 蛋白が陽性で骨髄内に異常な B 細胞や形質細胞が認められる場合、MGUS (monoclonal gammopathy undetermined significance) あるいは MGRS (monoclonal gammopathy with renal significance) と呼ぶ概念があるが、両者の差異に関しては CQ-5 を参照して欲しい。

腎アミロイドーシスの最終診断には腎生検が必要である。しかし、腎生検ができない場合もある。その際は、消化管粘膜、腹壁脂肪組織なども生検対象となる。

AA 型

AA 型による腎アミロイドーシスを疑う時は、背景に慢性炎症が持続する疾患が存在する。本邦の場合は、RA に合併することがほとんどであるが、表 4 に挙げた膠原病、感染症などの全身性慢性炎症疾患による腎アミロイドーシスの報告がある。

ATTR 型

トランスサイレチンの遺伝子異常部位により臨床症状は様ざまであり、家族性のみならず単発例も認められる。

表 2. 免疫グロブリン性アミロイドーシス(AL 型)の診断基準

主要症状および所見

1. 全身衰弱・体重減少・貧血・浮腫・呼吸困難・胸痛・胃腸障害とくに頑固な下痢・紫斑
2. 心電図異常(低電位・不整脈・ブロック・QS 型)・低血圧・起立性低血圧・心肥大
3. 蛋白尿・腎機能障害
4. 肝腫大・脾腫・ときにリンパ節腫大
5. 巨舌
6. shoulder-pad sign、その他関節腫大
7. 多発性ニューロパチー
8. 手根管症候群
9. 皮膚の強皮症様肥厚、結節
10. 免疫グロブリン異常: 血清 M 蛋白または尿 Bence Jones 蛋白をみることがある。

診断基準

1. 可能性を考慮: 主要症状および所見のうち 1、2 の一つ以上が存続する場合は一応本症の可能性を考慮してみる。
2. 疑い: 主要症状および所見のうち 1~9 の一つ以上を認め、かつ 10 が陽性の場合免疫グロブリン性(原発性)アミロイドーシスが疑われる。
3. 確実: 上記に加えて生検でアミロイドを認める。

表 3. 原発性アミロイドーシスの診断基準(第 10 回国際アミロイド・アミロイドーシス会議)

確定診断には組織学的診断が必須である。腹壁脂肪吸引生検や小唾液腺、直腸、歯肉生検で診断が確定していれば、下記の臓器で組織学的に確認されていない場合でも病変の存在が疑われる。

1. 腎臓: 尿蛋白 > 0.5 g/day (アルブミン主体であること)
2. 心臓: 心エコー所見で左室壁・中隔壁肥厚 > 12 mm で他の疾患がないこと
3. 肝臓: 心不全の症状なく total liver span > 15 cm あるいは血清アルカリフォスファターゼ値正常上限の 1.5 倍以上
4. 神経: 対称性下肢知覚(クローブ・ストッキング型)・運動末梢神経障害あるいは直接的臓器浸潤と無関係ない内容排泄障害、排尿障害
5. 消化管: 病変部位の生検による直接的証明
6. 肺: 病変部位の生検にわる直接的証明あるいは CT による間質性パターン

7. 軟部組織: 巨舌、関節症、血管アミロイドによる跛行、皮膚、筋肉、shoulder-pad sign、リンパ節腫大、手根管症候群

表 4. AA 型アミロイドーシスの原因疾患

関節リウマチ	若年性特発性関節炎
ベーチェット病	高安病
クローン病	Castleman 病
結核・ハンセン病	家族性地中海熱
その他の周期性発熱を伴う遺伝性自己炎症性疾患	

6. 腎アミロイドーシスの予後

腎アミロイドーシス症例の生命予後、あるいは腎予後は一般的には不良である。また、AL 型では、予後予測マーカーとして血中の FLC レベルが生命予後や腎予後と関連があることも指摘されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

英国の AL 型腎アミロイドーシス症例の検討では、GFR が既に 20 ml/min/1.73m² 未満の症例は、腎アミロイドーシス単独症例であれば平均生存期間 49.2 ヶ月、腎かつ心アミロイドーシス症例では平均生存期間 8.4 ヶ月であるとしている。ただし、血中の FLC が治療によりベースラインより 90%以上減少した症例は、生存期間や腎生存率が有意に延長される¹⁶⁾。AL 型腎アミロイドーシスでは、血中の FLC レベルが低い症例、あるいは治療による FLC レベルの低下率が高い症例の生命予後はよいとする報告が他にも散見される。

AA 型腎アミロイドーシスに関しては、81 例の症例のうち診断時既に CKD ステージ G4~5 の症例が 45%であった場合、その時点からの平均腎生存期間は 65±3.54 ヶ月であったと報告されている¹⁷⁾。腎生検の組織所見と腎予後との関連を検討した研究がある¹⁸⁾。その結果では、腎間質障害は確かに腎生検時の腎機能(eGFR)とよく相関を示したが、末期腎不全に至る予測因子としては、AA 型アミロイドの沈着面積が最も信頼できる予測因子であった。また、アミロイドの沈着面積と腎生検時の腎機能とも関連があると報告もある¹⁹⁾。

AL 型と AA 型の腎アミロイドーシスの予後の差については CQ-6 を参照して欲しい。

7. 腎アミロイドーシスの治療

一般的治療としては、慢性腎臓病(CKD)の進行に合わせ、高血圧、高尿酸血症、腎性貧血、電解質異常、代謝性アシドーシスなどへの対症療法が必要である。尿蛋白が多い症例では、浮腫が顕著であることが多く、塩分制限、利尿剤による管理が必要となる。特に心機能も低下している症例では、体液管理は更に難しくなる。心エコーなどで患者の体液量を評価しながら調節していく必要がある。末期腎不全に至った場合は、腎代替療法を選択する必要がある。

AL 型腎アミロイドーシス

AL 型アミロイドーシスの治療成績に関しては、Shimazaki らが報告しているアミロイドーシス調査研究班が実施した全国調査の結果が参考となる⁸⁾。腎アミロイドーシス例が 542 例と、解析全症例の中で 70%強を占める集団の解析である(表 5)。メルファラン/デキサメタゾン選択例は 243 例であり、partial responses (PR)79 例 (32.5%)、very good partial responses (VGPR)44 例(18.1%)であった。最も選択の多かった治療法はボルテゾミブベースで 276 例、このうち PR110 例(39.9%)、VGPR60 例(21.7%)であっ

た。その他サリドマイド、レナリドマイドベース、同種骨髄幹細胞移植の成績が記載されているが、対象症例数は比較的少ないもののレナリドマイドベース、同種骨髄幹細胞移植の治療反応性が高いようである(表5)。(PR: κ と λ の FLC の差 (dFLC) が治療前値に比し 50%以上の減少, VGPR: κ と λ の FLC の差 (dFLC) 40 mg/L 未満の減少. CQ-6 参照)

AA 型腎アミロイドーシス

AA 型腎アミロイドーシスの治療の基本は、背景疾患を治療することである。また、関節リウマチが背景にある AA 型アミロイドーシス症例では、生物学製剤が生命予後を改善させる効果があるとする報告がある²⁰⁾ (CQ-7 参照)。

ATTR 型

ATTR 型腎アミロイドーシスの治療としては、CKD ステージが進行している場合は、肝腎同時移植が有効であることが報告されている²¹⁾。腎移植単独より、肝腎同時移植の待機患者の方が比較的短い待機時間で移植の機会に遭遇することができる。

表 5. AL Amyloidosis の治療

Treatment	Cases	Response, N(%)		
		≥PR	≥VGPR	NR
MD	243	79(32.5%)	44(18.1%)	87
Bortezomib-base	276	110(39.9%)	60 (21.7%)	61
Thalidomide-based	77	9(11.7%)	5(6.5%)	19
Lenalidomide-based	42	22(52.4%)	15(35.7%)	25
ASCT	126	92(73.0%)	73(57.9%)	26

MD: melphalan/dexamethasone, transplant, PR: partial response, VGPR: very good partial response, NR: not reported
ASCT : autologous stem cell transplant
PR: κ と λ の FLC の差 (dFLC) が治療前値に比し 50%以上の減少
VGPR : κ と λ の FLC の差 (dFLC) 40 mg/L 未満の減少

参考文献

1. Larsen CP, Beggs ML, Wilson JD, Lathrop SL. Prevalence and organ distribution of leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) among decedents in New Mexico. *Amyloid*. 2016;23:119-123.
2. Jiménez-Zepeda VH, Leung N. ALECT2 amyloidosis: a new type of systemic amyloid highly prevalent in the Hispanic population. *Rev Invest Clin*. 2014;66(3):269-73.
3. Nishi S, Alchi B, Imai N, Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol*. 2008 ;12:93-101.
4. 年末患者の原疾患と性別 (図表 10) 2016 年末の慢性透析患者に関する集計 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2017/p011.pdf>
5. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese:

- analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:903-920.
6. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 2:88-95.
 7. Nishi S, Muso E, Shimizu A, et al. A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:624-632.
 8. Shimazaki C, Hata H, Iida S, et al. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. *Intern Med*. 2018;57:181-187.
 9. Amyloidosis. Edited by Colvin RB. Et al, *Diagnosis Pathology of Kidney Diseases*, 2011, Friesens, Altona, Manitoba, AMIRSYS
 10. Kuroda T, Tanabe N, Hasegawa E, et al. Significant association between renal function and area of amyloid deposition in kidney biopsy specimens in both AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis and AL amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24:123-130.
 11. Hoshii Y, Nanbara H, Cui D, et al. Immunohistochemical examination of A κ amyloidosis with antibody against adjacent portion of the carboxy terminus of immunoglobulin kappa light chain. *Med Mol Morphol* 2012;45:124-128.
 12. Aoki M, Kang D, Katayama A, et al. Optimal conditions and the advantages of using laser microdissection and liquid chromatography tandem mass spectrometry for diagnosing renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol*. 2018;4:871-880.
 13. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *J Nephrol*. 2018;31:343-350.
 14. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int*. 2017;92:1476-1483.
 15. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood*. 2017;130:632-642.
 16. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood*. 2017;130:625-631.
 17. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, et al. Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57:535-544.
 18. Kendi Celebi Z, Kiremitci S, Ozturk B, et al. Kidney biopsy in AA amyloidosis: impact of histopathology on prognosis. *Amyloid*. 2017;24:176-182.
 19. 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*. 2012;32:3155-3162.
 20. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, et al. Treatment with biologic agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol*. 2012;39:1348-1354.
 21. Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Characteristics and management related to kidney disease. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31:115-120.

CQ-1

免疫グロブリン性 (AL/AH/AHL 型) 腎アミロイドーシスの臨床的な特徴は何か？

A

腎生検で証明された免疫グロブリン性 (AL/AH/AHL 型) 腎アミロイドーシスに特徴的な腎症候は、高度の蛋白尿であり多くはネフローゼ症候群を呈する。診断時に腎機能は比較的保たれ、腎機能低下が進行しても血圧上昇を来たしにくい。単クローン性に検出される遊離軽鎖は圧倒的に λ 型の頻度が高い。免疫グロブリン性腎アミロイドーシスが血液学的に多発性骨髄腫を基礎疾患とする割合は低い。

推奨度

エビデンスレベル：IVb, 推奨グレード：該当なし

解説

腎アミロイドーシスにおいて、免疫グロブリン性 (AL/AH/AHL 型) 腎アミロイドーシスに特徴的な腎症候は、高度の蛋白尿である。腎生検で証明された腎アミロイドーシス 474 例 (AL/AH/AHL 型 407 例, AA 型 33 例, ALECT2 型 13 例, AFib 型 6 例, 他 15 例) に関する Mayo clinic からの報告¹⁾によると、AL/AH/AHL 型腎アミロイドーシスの蛋白尿は中央値で 6.2g/日 (四分位範囲 3.5-10.0g/日) であり、ネフローゼ症候群を 68% (AA 型 54%, ALECT2 型 17%, AFib 型 17%) と高率に呈した。組織学的に AL/AH/AHL 型腎アミロイドーシス症例の 70% (AA 型 52%, ALECT2 型 0%, AFib 型 0%) で糸球体基底膜のスピクラ形成が観察され、より末梢係蹄にアミロイド線維が沈着する分布様式を反映した結果と考えられる。一般に尿沈渣所見は腎内炎症が軽症であることを反映して軽微であり、蛋白尿の出現により比較的早期に受療するためか血清クレアチニン値は中央値で 1.2mg/dl (四分位範囲 0.9-2.1mg/dl) と基準範囲か軽度の上昇に留まる例が多い (AA 型 2.4mg/dl, ALECT2 型 3.1mg/dl, AFib 型 4.1mg/dl)。我が国の腎生検レジストリー (J-RBR) を用いた単クローン性免疫グロブリン関連腎症 160 例の検討でも²⁾, AL/AH/AHL 型腎アミロイドーシスにおけるネフローゼ症候群が 71%であったのに対し、円柱腎症や MIDD などの非アミロイド単クローン性免疫グロブリン関連腎症群では 21%に留まった。また腎生検時の血清クレアチニン値は、AL/AH/AHL 型腎アミロイドーシスで平均 1.2mg/dl であったのに対し、非アミロイド単クローン性免疫グロブリン関連腎症群では 3.3mg/dl であった。

一方で、AL 型腎アミロイドーシスの 5.1%に糸球体病変を欠き血管系に局限したアミロイド沈着を呈する例が存在し、蛋白尿は無いか軽微で腎機能低下が症候の主体を示す³⁾。稀だが、アミロイド円柱腎症による急性腎障害の報告もある⁴⁾。

また一部の症例は血圧が低いまま (高血圧がなく) 腎機能低下が進行する例があることも腎アミロイドーシスの特徴の一つである。J-RBR を用いた AA 型など他の型を含む腎アミロイドーシスの検討⁵⁾によると、一般の慢性腎臓病では腎機能低下とともに血圧上昇がみられるが、腎アミロイドーシス症例では、腎機能低下があっても血圧上昇が認められない傾向があった。

AL/AH/AHL 型腎アミロイドーシスは原則として血中もしくは尿中に単クローン性免疫グロブリンの存在をみとめる。Mayo clinic における AL 型腎アミロイドーシスと、腎病変を伴わない AL 型非腎アミロイドーシスの検討⁶⁾によると、非腎アミロイドーシス症例における λ 型軽鎖由来のアミロイドーシス

の頻度が κ 型の 4 倍であるのに対し、腎アミロイドーシス症例では λ 型軽鎖由来のアミロイドーシスの頻度が κ 型の 12 倍と有意に高頻度であった。また AL/AH/AHL 型腎アミロイドーシスにおいて、形質細胞比率 30%以上（骨髄腫に相当するのは 10%以上）を呈したのは 218 例中 15 例（7%）⁶⁾ であり、J-RBR の免疫グロブリン性（AL/AH/AHL 型）腎アミロイドーシス 49 例においては、多発性骨髄腫が基礎疾患として登録されたのは 11 例（22%）とその割合は低かった²⁾。

免疫グロブリン性腎アミロイドーシスが重鎖を含むか否かの検討⁶⁾では、重鎖を含む AH/AHL 型腎アミロイドーシスは AL 型に比し、心病変合併頻度が低い（19% vs. 50%, $p=0.02$ ）、血清および尿の免疫電気泳動による完全型免疫グロブリン検出頻度が高い（81% vs. 54%, $p=0.038$ および 67% vs. 32%, $p=0.011$ ）、脂肪および骨髄生検でのアミロイド検出頻度が低い（15% vs. 72%, $p<0.001$ および 40% vs. 74%, $p=0.014$ ）という臨床的特徴が示された。また腎症候は顕微鏡的血尿が AH/AHL 型で高頻度である（60% vs. 26%, $p=0.013$ ）以外に差はみられなかったが、血清クレアチニン値上昇が 25%未満かつ尿蛋白が 50%以上の減少で定義された腎の治療反応性は AH/AHL 型で高く（92% vs. 55%, $p=0.02$ ）、生命予後も良好であった（Kaplan–Meier 生存分析, $p=0.03$ ）。

免疫グロブリン性アミロイドーシスの中での型に関する検討⁷⁾では、重鎖を含む AH/AHL 型腎アミロイドーシスは AL 型に比し、心病変合併頻度が低い（19% vs. 50%, $p=0.02$ ）、血清および尿の免疫電気泳動による完全型免疫グロブリン検出頻度が高い（81% vs. 54%, $p=0.038$ および 67% vs. 32%, $p=0.011$ ）、脂肪および骨髄生検でのアミロイド検出頻度が低い（15% vs. 72%, $p<0.001$ および 40% vs. 74%, $p=0.014$ ）という臨床的特徴が示された。また腎症候は顕微鏡的血尿が AH/AHL 型で高頻度である（60% vs. 26%, $p=0.013$ ）以外に差はみられなかったが、血清クレアチニン上昇が 25%未満かつ尿蛋白が 50%以上の減少で定義された腎の治療反応性は AH/AHL 型で高く（92% vs. 55%, $p=0.02$ ）、生命予後も良好であった（Kaplan–Meier 生存分析, $p=0.03$ ）。

文献

1. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1515–1523.
2. 林 宏樹, 成宮 利幸, 湯澤 由紀夫, 他. Monoclonal gammopathy 関連腎害の臨床・病理学的検討（会議録）. *日腎会誌.* 2018;60 ;307.
3. Eirin A, Irazabal M V, Gertz MA, et al. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1097–1101.
4. Kato H, Fujigaki Y, Asakawa S, et al. Rapid Deterioration of the Renal Function Caused by the Coexistence of Intratubular Amyloidosis and Myeloma Cast Nephropathy. *Intern Med.* 2015;54:3023–3028.
5. Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, et al. A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:624–632.
6. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int.* 2013;83:463–470.

7. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):463-470.

CQ-2

腎機能障害があるとき血清 FLC 異常はどのように判断すべきか？

A

腎機能障害によって FLC 濃度は上昇し、基準範囲が 0.26–1.65 である κ/λ 比は、腎機能障害の程度とともに上昇する。したがって腎機能障害例の κ/λ 比の解釈には 0.37–3.1 の renal reference range を念頭におき、その他の検査法を組み合わせ総合的に評価する必要がある。

推奨度

エビデンスレベル：IVb, 推奨グレード：C1

解説

形質細胞は L 鎖を H 鎖より約 40%多く産生するため、過剰に産生された L 鎖は遊離軽鎖 free light chain (FLC) として検出される。M 蛋白の同定には、蛋白電気泳動法、免疫蛋白電気泳動法、免疫固定法、フリーライト (FREELITE®) による FLC 測定法があるが、フリーライトによる FLC 測定法の感度が最も高いため、単クローン性高ガンマグロブリン血症 monoclonal gammopathy (MG) の診断・治療方針決定・治療効果判定・予後予測に有用である。AL アミロイドーシスにおける MG 検出率は、血清免疫固定法の 69%、尿免疫固定法の 83%に対し、FLC 法では 91%と報告されている¹⁾。

FLC は $\kappa:\lambda=2:1$ で産生され、腎および網内系で代謝される。単量体である κ FLC の分子量は 22.5kDa、二量体である λ FLC の分子量は 45kDa であることから腎クリアランスは κ FLC の方が高いため、通常血清濃度は λ FLC が高く (κ/λ 比 <1)、逆に尿中濃度は κ FLC が高い (κ/λ 比 >1)。腎クリアランスを失うと網内系で κ FLC, λ FLC が偏り無く均等に緩徐に代謝される (半減期 4 日)。したがって腎機能低下に伴い κ FLC, λ FLC とも血中濃度が高くなるが、 κ/λ 比の中央値は次第に FLC 産生比である 2.0 に収束していく²⁾。Mayo clinic における健常者 127 例の検討³⁾では、 κ/λ 比の中央値が 0.59、95%基準範囲は 0.3–1.2 であったが、MG 診断の偽陰性を避けるため基準値は 100%基準範囲の 0.26–1.65 を用いることが提唱された。一方 Birmingham の CKD コホート 688 例の検討⁴⁾では、 κ/λ 比の中央値は 1.12 であり、CKD ステージの進行とともに κ/λ 比は上昇し、renal reference range として 100%基準範囲の 0.37–3.1 が設定された。また CKD 原疾患別にみると、近位尿細管機能の低下を反映してか糖尿病性腎症において、 κ FLC および λ FLC 分画排泄率が高く、原疾患別に解釈する必要性も示唆された。

κ/λ 比の renal reference range を考慮しないと、単に腎機能低下により上昇した κ/λ 比から κ 型 MG と誤診したり、腎機能低下を伴う λ 型 MG 患者の κ/λ 比が基準範囲におさまる疾患を見逃したりする危険がある。 κ/λ 比が 3.1 を超える場合は腎機能障害だけでは説明困難である。 κ/λ 比が 1.65–3.1 を呈し腎機能障害を伴う場合の解釈には注意を要し、24 時間蓄尿による尿蛋白電気泳動法、免疫固定法により MG が検出されなければ、腎機能低下に伴う κ/λ 比上昇と判断できる。しかし腎機能低下と κ/λ 比上昇の関連については反証^{5,6)}もあり、上記 renal reference range を参考にしながらも、その他

の検査法を組み合わせ総合的に評価する必要がある。

文献

1. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. Clin Chem. 2005;51:878-881.
2. Yadav P, Leung N, Sanders PW, et al. The use of immunoglobulin light chain assays in the diagnosis of paraprotein-related kidney disease. Kidney Int. 2015;87:692-697.
3. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem. 2002;48:1437-1444.
4. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1684-1990.
5. Vermeersch P, Van Hoovels L, Delforge M, et al. Diagnostic performance of serum free light chain measurement in patients suspected of a monoclonal B-cell disorder. 2008;143:496-502.
6. Bochtler T, Hegenbart U, Heiss C, et al. Evaluation of the serum-free light chain test in untreated patients with AL amyloidosis. Haematologica. 2008;93:459-462

CQ-3

腎アミロイドーシス診断における質量分析法は推奨されるか？

A

臨床的・組織学的に腎アミロイドーシスが示唆されるものの、免疫組織化学染色によるアミロイド蛋白同定が困難である症例に対し、質量分析法の実施を推奨する。

推奨度

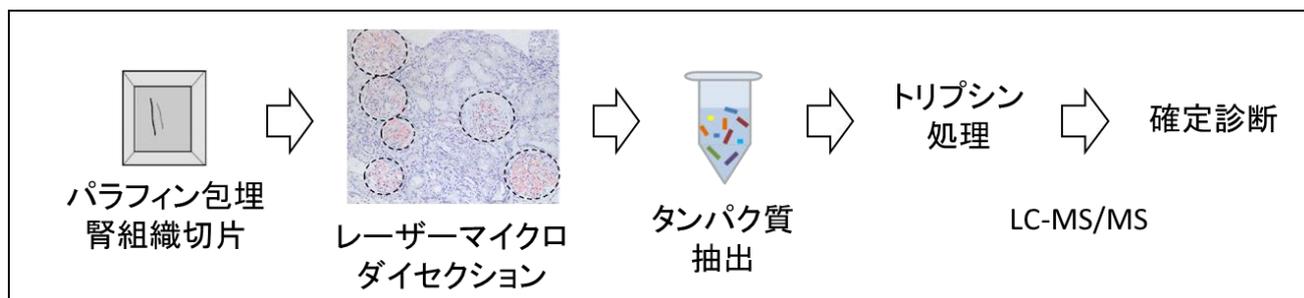
エビデンスレベル：IVb, 推奨グレード：C1

解説

一般に腎アミロイドーシスの組織診断は、パラフィン包埋組織切片における Congo-red 染色や Direct Fast Scarlet (DFS) 染色によってなされ、アミロイドーシスの原因蛋白質の同定は、アミロイド前駆蛋白に対する特異抗体を用いて、新鮮凍結切片では蛍光抗体法、パラフィン包埋組織切片では酵素抗体法による免疫組織化学染色によって行われている。しかしながら、前駆蛋白質の断片化や立体構造の変化によって抗体反応が損なわれ偽陰性となることや、非特異的に陽性所見を呈することも少なくなく、市販の抗体ではアミロイド蛋白同定がしばしば困難である。また抗体の入手困難な、あるいは、極めて稀なアミロイド蛋白の同定は不可能である。実際に高度な専門施設である Mayo clinic においても、腎アミロイドーシス 474 例中 74 例 (16%) で免疫組織化学染色による原因蛋白質の同定ができなかったことが報告されている¹⁾。(AL 型診断用の抗 AL 抗体に関しては、厚労科研アミロイドーシスに関する調査研究班より推奨すべき抗体が今後発表されると思われる。)

このような問題点を解決するために、質量分析計を用いたアミロイド沈着組織からの原因蛋白質同定が行われる。従来、ホルマリン固定組織は架橋形成を受けるため蛋白質の抽出が困難であったが、近年の

プロテオーム解析手法の進歩によって蛋白質を抽出，同定する手法が確立された．レーザーマイクロダイセクションによりアミロイド沈着部位のみを分取し，蛋白質を抽出，その後トリプシン等による酵素消化を加え，蛋白質由来の消化ペプチドを液体クロマトグラフィー質量分析法（Liquid chromatography tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）により解析し，得られた結果をデータベースと照合することで（ショットガン法），アミロイド蛋白を含む分子がリストアップされる．血清アミロイド P コンポーネント（SAP）やアポリポ蛋白質 E（Apo E）などアミロイドに共沈着する蛋白質も検出される．



前述の Mayo clinic からの報告¹⁾では，免疫組織化学染色による同定ができなかった 74 例（16%）に LC-MS/MS を用いた分析が行われ，35 例で AL 型，13 例で ALECT2 型，9 例で AA 型，6 例で AFib 型，4 例で AH 型，4 例で AHL 型，2 例で AApo AI/AII/AIV 型，1 例で AA/AHL 混合型のアミロイド原因蛋白質が同定された．AL 型と判明した 35 例の質量分析の実施に至った理由の内訳は，6 例で新鮮凍結切片が得られなかった為，15 例で κ および λ 染色いずれも陰性であった為，13 例で結論に達しない染色パターンである為，1 例は酵素抗体法で SAA 弱陽性であったが蛍光抗体法で λ 染色陽性であった為であった．つまり全体では AL アミロイドーシスと診断された 384 例中 28 例（7.3%）が免疫組織化学染色による診断では偽陰性であったことになる．別の報告²⁾³⁾でも AL アミロイドーシスの免疫組織化学染色による偽陰性が 14%-35%にみられることが示されている．

質量分析はアミロイド蛋白の同定のみならず，アミロイド蛋白を構成する軽鎖可変領域⁴⁾や，共沈着蛋白の同定による病態解析にも有用な手法であるが，高額な質量分析計を保有しかつ専門知識を持つ解析者が必要となるため，実施可能な施設は限られている．現状では，アミロイド蛋白の同定ができないため質量分析を検討する腎アミロイドーシスの例として，新鮮凍結切片が得られなかった場合，蛍光抗体法で κ ， λ 染色陰性かつ酵素抗体法で SAA 陰性の場合，蛍光抗体法で κ と λ 染色が同等に染色される場合，免疫グロブリン軽鎖染色の陽性/陰性に関わらず重鎖が強陽性の場合，蛍光抗体法による免疫グロブリン重鎖かつ/または軽鎖染色と酵素抗体法による SAA がともに陽性の場合，アミロイド染色（Congo-red /DFS 染色）がわずかに陽性となる場合が挙げられる¹⁾．

厚労科研アミロイドーシスに関する調査研究班では，アミロイドーシス病型診断コンサルテーション窓口を研究班ホームページに開設している．このサイトから申し込めば，診断困難例に関して，免疫染色あるいは質量分析などによる診断支援が受けられる．

参照 URL: <http://amyloidosis-research-committee.jp/consultation/>

文献

1. AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. Said SM, Sethi S, Valeri Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1515-1523.

2. Picken MM. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol.* 2007;153:135-155.
3. Novak L, Cook WJ, Herrera GA, et al. AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:3050-3053.
4. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, et al. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood.* 2017 ;129:299-306.

CQ-4

腎アミロイドーシスはネフローゼ症候群以外にどのような臨床症候分類をとるか？

A

腎アミロイドーシスでは、ネフローゼ症候群以外にも、慢性腎炎症候群で発症する場合や、蛋白尿が乏しく腎機能障害のみや、急性腎障害あるいは急性進行性腎炎症候群を呈する場合もあるため、注意を要する。

推奨度 なし

解説

典型的には、腎糸球体のメサンギウム領域、糸球壁に沈着し、診断時期によって様々な程度の蛋白尿と腎機能障害を呈し、ネフローゼ症候群での発症が特徴とされる (CQ-1 参照)。我が国の腎生検レジストリー(J-RBR)の解析においても¹⁾、腎生検で腎アミロイドーシスと診断された症例 (281 例) の臨床症候分類では、ネフローゼ症候群 152 例(54.1%)が一番多い臨床徴候であった。しかし、それ以外にも、慢性腎炎症候群 92 例(32.7%)、急性腎障害あるいは急速進行性糸球体腎炎 13 例(4.6%)で発症している患者群もいるため、注意が必要である。なおアミロイドの糸球体への沈着量と蛋白尿の程度における相関関係は明らかではないとされている²⁾。

頻度は低いが、主たるアミロイド沈着部位が尿細管や間質、細小血管である場合は、蛋白尿が乏しく、腎機能障害のみで発見されることもある³⁾⁴⁾。また非常に稀だが、尿細管腔にコンゴレッド陽性の線維構造をもった円柱が詰まって急性腎障害を呈する Intratubular amyloid cast nephropathy も報告されている⁵⁾。

文献

1. Nishi S, Muso E, Shimizu A, et al. A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21: 624-632.
2. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 3458-3471.
3. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3132-3137
4. Kyle RA, Gerts MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
5. El-Zoghby ZI, Lager D, Gregoire J, et al. Intra-tubular amyloidosis. *Kidney Int.* 2007;72: 1282-1288.

CQ-5

腎アミロイドーシスの基礎疾患となる MGRS とはなにか？

A

MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)とは、血液学的な悪性疾患の治療基準を満たさない B 細胞/形質細胞増殖性疾患などが産生する M 蛋白が腎臓に直接または間接的に沈着することで腎障害を呈する血液学的な病態を指す新しい概念である。腎組織への M 蛋白の関与を確認するため腎生検が必要となる。

推奨度 なし

解説

意義不明な単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance)のように悪性度が低く、血液学的には治療対象にならない M 蛋白を有する血液疾患でも、時に AL 型アミロイドーシスや軽鎖沈着症、クリオグロブリン腎炎といった腎障害を惹起する場合がある。これらの血液疾患は dangerous small B cell clones とも表現され¹⁾、純粋な MGUS とは異なる病態であると問題視されてはいたが、血液学的観点から悪性度は低いため、「MGUS に合併した腎障害」という認識のもと、悪性疾患と同等の治療介入は見合わされてきた。しかし、M 蛋白の性質も腎病理形態に影響している可能性が見出され、例えば V λ VI サブグループに属する軽鎖は AL 型腎アミロイドーシスの病原前駆蛋白になりやすい傾向があり²⁾、異常な形質細胞の腫瘍量や軽鎖を含む M 蛋白量だけでなく「質」も重要視されるようになった。そのため、2012 年に血液悪性腫瘍の診断基準を満たさない血液増殖性疾患(特に B 細胞/形質細胞増殖性疾患)が産生する M 蛋白が腎障害に強く影響を与えている血液学的な病態を MGRS(monoclonal gammopathy of renal significance)と新たに定義し、臓器障害がない MGUS とは差別化された³⁾。MGRS では、血液悪性腫瘍同様に M 蛋白産生細胞を標的にした治療介入が推奨されている(国内では保険適用なし)。なお 2017 年には MGRS の定義が update され⁴⁾、M 蛋白の原因となる血液増殖性疾患は、その診療指針に定義される腫瘍による合併症を引き起こさず、特異的な化学療法などが必要とする血液学的な診断基準を満たさないこととされた。つまり MGUS に限らず、M 蛋白を産生する血液増殖性疾患が仮に悪性腫瘍の基準を満たしたとしても、血液学的観点からは早急な治療介入が必要ではない低悪性度の血液悪性腫瘍と判断され、その血液腫瘍が腎障害を惹起している場合もその病態は MGRS の範疇に入る(例: MALT リンパ種、low-grade の慢性リンパ性白血病、くすぶり型の骨髄腫/マクログロブリン血症など)。MGRS により惹起される腎疾患群は、現在は包括した概念として MGRS 関連腎症と表現される⁵⁾。ただし一度でも経過中に血液学的な化学療法を要する明確な悪性腫瘍の基準を満たした場合は、MGRS とはみなさない。

MGRS 関連腎症の代表例である原発性 AL アミロイドーシスは M 蛋白やその断片である異常な軽鎖が沈着する「直接的」な腎への病態だが、M 蛋白に関連した C3 腎症や TMA(thrombotic microangiopathy)、POEMS 症候群による腎障害でも、M 蛋白が「間接的」に腎組織に影響を与えている病態であるため、これらも MGRS 関連腎症の範疇に入る⁴⁾。MGRS 関連腎症は、原則的に血清および尿に M 蛋白を認め、なおかつ腎への M 蛋白の関与を確認するために腎生検が必要となる。ただし MGRS 関連腎症のうち腎 AL 型アミロイドーシスに限っては腎以外の臓器生検で診断がつくことがあるため、蛋白尿の有無などの臨床所見から腎生検は行われず、推定診断される場合もある。

文献

1. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108: 2520-2530.
2. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, et al. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood*. 2017;129: 299-306.
3. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120: 4292-4295.
4. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15: 45-59.
5. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87: 698-711.

CQ-6

AL型腎アミロイドーシスとAA型腎アミロイドーシスに腎予後の差はあるか？

A

腎アミロイドーシスの腎予後は一般的に不良であり、特にAL型の方がAA型より末期腎不全への進行が早いとされている。

推奨度 なし

解説

腎アミロイドーシスの予後は一般的に不良とされており、腎AL型19例、AA型20例の透析が必要となった患者を後方視的に比較検討した海外の報告では¹⁾、AL型の方が診断されてからの透析に至るまでの期間が有意に短く(25.2 vs 69.3 ヶ月, $P < 0.05$)、生命予後もAL型の方が不良であった。国内における腎AL型38例とAA型30例を後方視的解析した報告でも腎予後はAA型が有意に良好であった(166 vs 85 ヶ月, $p = 0.025$)²⁾。また多変量解析において、心アミロイド合併(HR 4.18)、ステロイド治療(HR 0.18)が腎予後規定因子であった。一方で同解析において前駆蛋白の種類や年齢、蛋白尿、eGFR、アミロイド沈着の分布、尿細管間質障害(中程度以上)は腎予後に影響を与える有意な所見ではなかったと報告されている。

海外の腎AA型81例(CKD4ステージ4以上が45%含む)の後方視的解析では³⁾、腎予後は 65 ± 3.54 ヶ月とされ、診断時の収縮期血圧の高値、血清クレアチニン高値、尿蛋白量の多さが腎の予後因子だったと報告されている。

腎AL型においても診断時の腎不全と蛋白尿の程度が高度なほど透析移行率は高いとされている⁴⁾。しかし、治療により血液学的にdFLC(アミロイド原生のFLCと非原生FLCの差)*40 mg/L未満の達成が得られれば、腎予後も良好であるとされている⁴⁻⁵⁾。最近では診断時の24時間蛋白尿/eGFR(24hUPr/eGFR ratio: mg/ml/min/1.73m²)が30未満、31-99、100以上の3群で比較すると⁶⁾、1-2-3年後の透析移行率はそれぞれ、0-0-0%、7-9-11%、30-35-46%であり、治療開始3 ヶ月、6 ヶ月時点の24hUPr/eGFR ratioが悪化している群では、腎予後は不良であったと報告されている。なおdFLCと腎

予後との関連では、治療3ヵ月時点でのdFLC90%以上改善が、独立した腎予後良好因子とされる⁷⁾。原発性腎AL型アミロイドーシスではしばしばFLC ratioやdFLCがほぼ正常に近い症例を経験するが、そのような症例においても治療3ヵ月後までにdFLCを10 mg/L未満に減量できた群では、dFLC<10 mg/L未達成群に比べ腎予後は有意に良好であり(約3年後の腎生存率は100%)、生命予後も有意に良好だったとされている⁸⁻⁹⁾。そのため診断時の血液学的な悪性度が低くとも、早期からの積極的にアミロイド原生のFLC産生を抑制する治療が推奨される。これはMGRS(CQ-5参照)に対する治療方針の根拠の一つともいえる。

***)dFLCについて**

dFLCとはdifference between involved free light chain(iFLC) and uninvolved FLC(uFLC)の略である。iFLCとは腫瘍性FLC、つまりALアミロイドーシスではアミロイド原生FLCのことであり、uFLCは非腫瘍性FLC、つまりアミロイド非原生のFLCである。例えば、λ型ALアミロイドーシスの場合、iFLC=λ鎖であり、uFLC=κ鎖となる。そのためiFLC-uFLCの計算式から算出された値がdFLCであり、これがAL型アミロイドーシスの血液学的な治療評価判定に使用される。

文献

1. Bollee G, Guery B, Joly D, et al. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:375-381.
2. Ozawa M, Komatsuda A, Ohtani H, et al. Long-term prognosis of AL and AA renal amyloidosis: a Japanese single-center experience. Clin Exp Nephrol. 2017;21:212-227.
3. Ayar Y, Ersoy A, Oksuz MF, et al. Clinical outcomes and survival in AA amyloidosis patients. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017;57: 535-544.
4. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124: 2325-2332.
5. Leung N, Glavey SV, Kumar S, et al. A detailed evaluation of the current renal response criteria in AL amyloidosis: is it time for a revision? Haematologica. 2013;98:988-992.
6. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M, et al. Renal outcome in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and impact of therapy. Am J Hematol. 2017;92: 632-639.
7. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. Kidney Int. 2017;92: 1476-1483.
8. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. Blood. 2017;130: 625-631.
9. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. Blood. 2017;130:632-642.

CQ-7

AA型腎アミロイドーシスの治療として生物学的製剤は推奨されるか？

A

血清アミロイド A (SAA)の抑制により各重要臓器へのアミロイド沈着が減少し、腎機能低下抑制、長期

的な生命予後改善に有効であることが報告されている。

推奨度 なし

解説

AA アミロイドーシスの治療において、SAA を十分に抑制することが重要である。SAA の抑制により各重要臓器へのアミロイド沈着が減少し、長期的な生命予後改善が得られることが報告されている¹⁾。IL-6 はAA アミロイドーシスの前駆物質であるSAAの産生において中心的な役割を担うサイトカインであり、IL-6の阻害によりSAAは抑制される²⁾。IL-6阻害薬の効果はAA アミロイドーシスの動物モデルで立証されており³⁾、日本人のRA患者を対象とした臨床試験においても、SAAの著明な抑制が示されている。AA型腎アミロイドーシスにおけるIL-6阻害薬の有効性については、尿蛋白減少や腎機能の改善が報告されている⁴⁾。さらには、再生検により腎組織へのアミロイド沈着の減少が確認された症例も存在する⁵⁾。TNF- α 阻害薬も同様にAAアミロイドーシスへの有効性が報告されている⁶⁾。リウマチ性疾患に合併したAAアミロイドーシスに対するIL-6阻害薬とTNF- α 阻害薬の有効性を比較した報告では、IL-6阻害薬投与群で有意にSAAが減少し、GFRが改善する結果が示された⁷⁾。AAアミロイドーシスに対する症例集積研究において、TNF- α 阻害薬に不応性でもIL-6阻害薬が炎症反応低下、尿蛋白減少に有効であった症例も報告されている⁸⁾。リウマチ性疾患に合併したAA型腎アミロイドーシスにおいては、特にSAAが高値を示す症例を中心に、生物学的製剤の使用が推奨される。ただし、生物学的製剤の使用に際しては、年齢や罹病期間、疾患重症度、感染症のリスクなどを総合的に判断することが重要である。

文献

1. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358:24-29.
2. Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, et al. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:363-369.
3. Mihara M, Shiina M, Nishimoto N, et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody inhibits murine AA-amyloidosis. *J Rheumatol*.2004;31:1132-1138.
4. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized antiinterleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2997-3000.
5. Yamada Y, Ueno T, Irifuku T, et al. Tocilizumab histologically improved AA renal amyloidosis in a patient with multicentric Castleman disease: A case report. *Clin Nephrol*. 2018;90:232-236.
6. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis a therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*.2003;48:2019-2024.
7. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*.2014;24:137-143.
8. Courties A, Grateau G, Philippe P, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated

CQ-8

腎アミロイドーシスが原疾患でも腎移植は推奨されるか？

A

透析療法よりも腎移植の方が腎代替療法開始後の生命予後が優れていることを示唆する報告があり、腎アミロイドーシスを原疾患とする末期腎不全でも腎移植は推奨される。ただし、移植後もアミロイド原疾患の厳密な管理が必要である。

推奨度 なし

解説

腎移植は免疫抑制療法の進歩に伴い治療成績が向上している。わが国では生体腎移植を中心として徐々に増加傾向ではあるが、諸外国に比べて少ないのが現状である。腎アミロイドーシスにおける腎移植は、その他の腎疾患と比較して生存率やグラフト生着率が低下することが報告されているが¹⁾、長期的予後は同等とする報告もある²⁾。

近年米国より大規模な後ろ向き観察研究の結果が報告されている³⁾。腎アミロイドーシスにて腎移植を実施した 576 症例と 3 万例を超える非アミロイドーシス腎移植症例において、生存率とグラフト生着率を比較している。腎アミロイドーシス症例では死亡率やグラフトロスが有意に多い結果であったが、対照疾患を糖尿病性腎症や 65 歳以上の高齢者などハイリスク症例に限定して解析すると有意差は認められなかった。フランスで実施された 59 症例の AA 型腎アミロイドーシスを対象にした多施設共同観察研究では、AA 型腎アミロイドーシス症例では非アミロイドーシス症例と比べて有意に生命予後が低下するが (5 年生存率 82.5% vs 94.2% p=0.028)、グラフトの生着率に関しては両群で有意差は認められなかった⁴⁾。オーストラリアとニュージーランドにおいて、腎アミロイドーシスを原疾患とする 490 症例の末期腎不全の生命予後に関する多施設共同観察研究が実施されている⁵⁾。腎アミロイドーシス症例では非アミロイドーシス症例と比較すると、生命予後やグラフト生着率が有意に低下する結果であった。しかし、血液透析や腹膜透析の生存期間中央値 1.9-2.1 年と比較して、移植例では 6.0 年(10 年生存率 37%)であり、療法別で検討すると腎移植の方が生命予後は改善される傾向が示された。血液透析を要する腎アミロイドーシスの 5 年生存率は 12-18%と報告されている⁶⁾。腎アミロイドーシスは全身性疾患であり、もともとの疾患背景が移植後の予後に影響を与える可能性は否定できない。そのため非アミロイドーシス症例との単純比較は解釈が難しい。腎アミロイドーシスにおける腎代替療法では、透析療法よりも腎移植の方が優れた生命予後を示唆する報告があり、腎アミロイドーシスを原疾患とする末期腎不全でも腎移植は推奨される。一方、14-16%の症例でアミロイドの再発が報告されており^{4,5)}、再発は生存率に影響を与える⁴⁾。血清アミロイド A(SAA)値 10mg/dL 未満は良好なグラフト予後と関連するとの報告もある⁷⁾。また AL アミロイドーシスに関しては、移植前に化学療法に良好な反応を示した症例はグラフト生着率が高いことも報告されている^{7,8)}。腎アミロイドーシス症例に腎移植を行う場合、症例選択とともに移植後のアミロイド原疾患の厳密な管理が重要である。

文献

1. Sahutoglu T, Atay K, Caliskan Y, et al. Comparative Analysis of Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With AA Amyloidosis and Chronic Glomerulonephritis. *Transplant Proc.* 2016;48:2011-2016.
2. Sherif AM, Refaie AF, Sobh MA, et al. Long-term outcome of live donor kidney transplantation for renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:370-375.
3. Sawinski D, Lim MA, Cohen JB, et al. Patient and Kidney Allograft Survival in Recipients With End-Stage Renal Disease From Amyloidosis. *Transplantation.* 2018;102:300-309.
4. Kofman T, Grimbert P, Canoui-Poitrine F, et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant.* 2011;11:2423-2431.
5. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage renal failure due to amyloidosis: outcomes in 490 ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:455-461.
6. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:941-951.
7. Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, et al. Renal transplantation in systemic amyloidosis- importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am J Transplant.* 2013;13:433-441.
8. Casserly LF, Fadia A, Sanchorawala V, et al. High-dose intravenous melphalan with autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis-associated end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1051-1057.