

血液透析導入5ヶ月後に対麻痺で急性発症した 頸髄硬膜外 β 2-microglobulin アミロイドーマの1例

新田 永俊^{1)*} 坂尻 顕一¹⁾ 川島 篤弘²⁾

要旨：症例は66歳の男性である。7年前に高血圧と腎障害を指摘され、5ヶ月前に腎硬化症による慢性腎不全にて血液透析が開始された。1週間前よりふらつき、胸部以下の感覚鈍麻、排尿障害が出現し、2日前より歩行不能となった。頸椎MRIでC7レベルにT₁強調画像にて低信号、T₂強調画像にて周囲が低信号、内部が低信号と高信号の混在した腫瘍性病変をみとめ、腫瘍は病理学的に β 2-microglobulin アミロイドーマであった。透析関連アミロイドーマは長期透析患者に多く、発症は通常緩徐で、極めてまれである。本例のように透析導入後の早期に、アミロイドーマによる神経症状が急性発症する場合もあり、注意が必要である。

(臨床神経 2015;55:646-650)

Key words : 血液透析, β 2-microglobulin, 頸髄アミロイドーマ, 硬膜外

はじめに

アミロイドーマはアミロイドーシスの1%以下¹⁾とされており、骨・関節組織、呼吸器、消化管、膀胱、リンパ節、皮膚、軟部組織、神経系など多くの器官に見られるが、脊椎アミロイドーマは極めてまれである²⁾。一方、腎不全や血液透析に関連したアミロイドーシスやアミロイドーマは一般的に長期血液透析患者に多く、その発症は緩徐である^{3)~5)}。今回、われわれは血液透析導入5ヶ月後の早期に対麻痺で急性発症した頸髄硬膜外 β 2-microglobulin (β 2MG) アミロイドーマの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：66歳男性

主訴：歩行障害

既往歴：17歳で虫垂炎、42歳で胆石手術。これまでに糖尿病や手根管症候群を指摘されたことはない。

家族歴：父は心筋梗塞、母は腎疾患と心筋梗塞、兄が腎硬化症と糖尿病性腎症にて血液透析中である。アミロイドーシスの家族歴はなかった。

現病歴：2002年頃に高血圧と腎障害を指摘され、当院腎臓内科に通院していた。2009年にはクレアチニンが2mg/dl台まで上昇していたが、その後通院しなくなった。2011年4月、腎硬化症による慢性腎不全(クレアチニン14.81mg/dl)にて

当院で血液透析が開始された。入院1週間前の2011年9月上旬にふらつき、胸部以下の感覚鈍麻、排尿障害が出現し、2日前より転倒を繰り返し歩行不能となり入院した。

入院時現症：身長164cm、体重64.8kg、血圧168/87mmHg、脈拍90/分、体温37.1°C。眼瞼結膜に貧血をみとめ、右腹部の手術痕以外に胸腹部に異常はなかった。両側下腿に浮腫があり、下肢優位に転倒による複数の皮下出血斑をみとめた。神経学的には、意識は清明で脳神経に異常はなかった。上肢に筋力低下はなくBarré徴候も陰性だった。腸腰筋2-、大腿外転筋4、大腿屈筋5-の両側下肢筋力低下をみとめ歩行不能であった。上肢の腱反射は正常で左右差なく、病的反射もみとめなかった。右大腿四頭筋反射は減弱していたが両側アキレス腱反射は正常で、両側Babinski徴候が陽性、右側にclonus、左側にpseudoclonusをみとめた。胸椎4レベル以下で温痛覚・振動覚の低下をみとめ、尿閉を呈していた。

検査所見：2011年6月の血液検査では随時血糖162mg/dl、Hb-A1c 5.4%、血清 β 2MG 28.5mg/l(正常値0.7~2.1)と、血清 β 2MGの高値をみとめたが、血清総蛋白6.7g/dl、 γ グロブリン分画23.4%で、ZTTとTTTは正常だった。入院時、尿蛋白3+、尿糖+、尿潜血+、RBC 386 × 10⁴/ μ l、Hb 11.6g/dl、Ht 34.3%、Plt 12.7 × 10⁴/ μ l、K 5.4mEq/l、BUN 60.0mg/dl、Cr 13.6mg/dlと、軽度の貧血と腎障害に伴う高K血症をみとめた。脊椎MRIではC7レベルにT₁強調画像にて低信号(Fig. 1A)、T₂強調画像にて周囲が低信号、内部が低信号と高信号の混在した病変をみとめ(Fig. 1B)、頸髄は左方から右方

*Corresponding author: 国立病院機構金沢医療センター神経内科 [〒920-8650 金沢市下石引1-1]

¹⁾ 国立病院機構金沢医療センター神経内科

²⁾ 国立病院機構金沢医療センター病理科

(Received December 26, 2014; Accepted April 14, 2015; Published online in J-STAGE on July 11, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000699

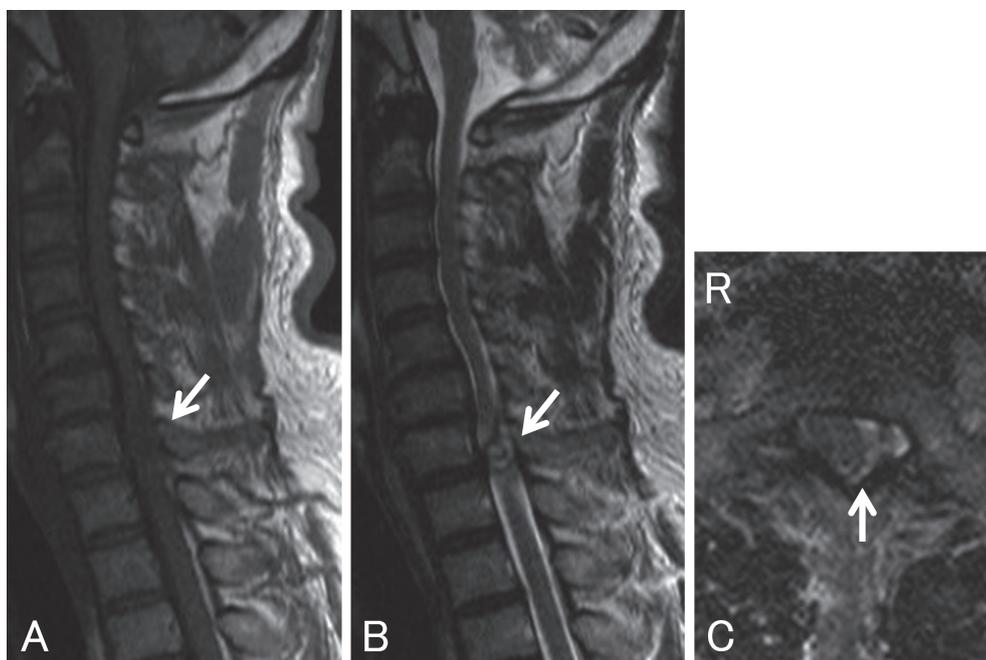


Fig. 1 Spinal MRI findings (1.5 T).

A mass (arrow) showing low intensity on sagittal T₁WI (A), and surrounding hypointensity with inner mixed intensity on T₂WI (B) at the 7th level of the cervical spine. Neither apparent intensity change or destructive deformity was present in the cervical spine. A mass (arrow) compressed the cervical spinal cord toward the right on axial T₂WI (C).



Fig. 2 Pathological findings.

A: Abundant eosinophilic materials with scanty cells. HE stain. B: The material showed apple-green birefringence (arrow) under polarized light. Direct fast scarlet stain. C: The material was stained positively for β 2-microglobulin immunostaining.

へ強く圧排されていた (Fig. 1C). 頸椎自体には異常信号をみとめず、変形もなかった。

臨床経過：直ちに腫瘍摘出術を行ったところ、C7左側硬膜外に頸髄を圧迫する腫瘍性病変をみとめ、周囲組織との癒着が強く、その内容物は粘稠な赤色の液体だった。病理検査では、摘出病変はHE染色にて少数の細胞成分をみとめるものの、ほとんどが好酸性無構造物で (Fig. 2A)、偏光下で重屈折性をみとめた (Fig. 2B)。さらに過マンガン酸カリウムに抵抗性を示し、抗AA抗体による染色は陰性だったが、抗 β 2MGによる染色は陽性だった (Fig. 2C)。以上から β 2MGアミロ

イドーマと診断した。術後、対麻痺と尿閉は速やかに回復し、感覚鈍麻も軽快した。

考 察

本例は、血液透析導入5ヶ月後の早期に対麻痺で急性発症した頸髄硬膜外 β 2MGアミロイドーマの1例である。免疫電気泳動や免疫グロブリンの測定は行っておらず、特異性の面から抗免疫グロブリン軽鎖抗体による免疫染色も行っていないので完全に原発性アミロイドーシスの可能性は否定できな

Table 1 Cases of dialysis-related spinal amyloidoma.

Authors	Age/Gender	Spinal lesion	Duration and type of dialysis	Type of amyloid
Takeshima et al. ³⁾	51/F	C2 epidural	29 years hemodialysis	NA
Oruckaptan et al. ⁶⁾	47/M	C1	14 years peritoneal dialysis	NA
Vignes et al. ⁷⁾	50/F	C3 epidural	26 years hemodialysis	β 2MG
Hsu et al. ⁸⁾	65/M	C5	20 years hemodialysis	NA
Current case	66/M	C7 epidural	5 months hemodialysis	β 2MG

β 2MG: β 2-microglobulin, C: cervical, F: female, M: male, NA: not available.

Table 2 Cases of spinal amyloidoma with an acute presentation.

Authors	Age/Gender	Spinal lesion	Duration of symptoms	Symptoms
Farrell et al. ¹⁴⁾	75/M	C7	1 day	quadriparesis
Volkan Aydin et al. ¹⁸⁾	38/F	Th7	2 days	parararesis
Mulleman et al. ¹⁵⁾	79/F	C2	acute	tetraparesis cervical pain
Laurat et al. ¹⁹⁾	61/M	Th7	sudden	paraplegia
Mizuno et al. ¹³⁾	65/M	Th2	3 days	paraplegia urinary incontinence
Hsu et al. ⁸⁾	65/M	C5	sudden	quadriplegia
Villarejo et al. ¹⁶⁾	29/F	Th6 epidural	a few days	paraparesis
Pawar et al. ¹⁷⁾	78/M	Th4	sudden	paraplegia upper dorsal pain
Current case	66/M	C7 epidural	2 days	paraplegia urinary retention

C: cervical, F: female, M: male, Th: thoracic.

いが、臓器腫大や末梢神経障害、心電図異常がなく、血液検査でも原発性アミロイドーシスを示唆する異常がないこと、病理組織学的に腫瘍は抗 β 2MGによる染色が陽性であることから、原発性アミロイドーシスの可能性は考えにくいと思われる。さらに、腫瘍は過マンガン酸カリウムに抵抗性を示し、抗AA抗体による染色も陰性だったことから、 β 2MG以外の二次性アミロイドーシスは否定的と考えられる。

アミロイドーシスはアミロイドーシスの1%以下¹⁾とまれであるが、脊椎アミロイドーシスはさらにまれである²⁾。また、腎不全や血液透析に関連した β 2MGアミロイドは骨・関節組織、消化管、心臓、肺、皮膚を含めほぼ全臓器に沈着する¹⁾⁴⁾⁵⁾が、 β 2MGアミロイドーシスは非常にまれで、これまでに腋窩、膝窩、舌、殿部、陰部、手関節などの報告¹⁾⁵⁾がある。我々がPubMedで検索できた脊椎アミロイドーシス44例は、男性31例、女性13例で、発症年齢は29歳から84歳であった。病変部位は、頸椎が20例、胸椎が21例で、腰椎は3例と少なかった。この中で血液・腹膜透析患者は4例^{3)6)~8)}のみで、14年から29年の長期透析後に発症しており、病変は全例頸椎であった(Table 1)。しかしVignesら⁷⁾の症例以外の3例はアミロイドが β 2MGである確認はされていない。一方、Moonisら⁹⁾の症例は β 2MGアミロイドーシスであるが、腎不全や血液透析の既往がなく、背景疾患は不明とされている。

透析関連アミロイドーシスは一般的に透析期間5年以上の長期透析患者に発症する⁷⁾が、まれに血液透析導入前の症例も報告されている⁴⁾。当院での血液透析はクレアチニンが5から8 mg/dlの時点で導入される場合が多いが、本例では患者が外来通院しなくなったこともあり、血液透析導入時のクレアチニンが14.81 mg/dlと非常に高値であった。また、導入2ヶ月後でも血清 β 2MGは高値であった。糸球体濾過能の悪化と尿細管からの再吸収の低下に伴って、クレアチニンの上昇と平行して血漿中の β 2MGが増加する⁴⁾ことから、重度腎不全状態の長期継続が本例での血液透析導入5ヶ月後という早期のアミロイドーシスの発症に関連したと思われる。

脊椎アミロイドーシスの初発症状は神経脱落症状と疼痛が多く、発症様式は通常緩徐である¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾が、本例のように急性発症した例は前述の44例中の8例^{8)13)~19)}に見られた(Table 2)。症状は対麻痺や四肢麻痺、疼痛、排尿障害で、急性発症の原因は不明であるが、1例¹⁵⁾は転倒があった。本例でも転倒をみとめたことから、急性発症の原因として転倒の可能性が考えられた。一方、本例は血液透析中であり、急性発症の機序として腫瘍内出血も考えられたが病理学的には出血はみとめなかった。

脊椎アミロイドーシスは通常椎体内骨髄から発生する¹¹⁾¹²⁾ことから、椎体そのものに異常がみとめられ、骨融解病変や破

壊性病変をみとめることが多い。しかし本例では脊椎 MRI にて椎体自体に異常信号はみとめられず、変形もなく、アミロイドーは硬膜外腫瘍であった。本例のような硬膜外アミロイドーはまれとされているが、脊椎アミロイドー44例中14例にみとめられた。しかし、アミロイドが片側性に局所的に沈着する機序は明らかではない³⁾。

本例でのアミロイドーの MRI 所見は、 T_1 強調画像にて低信号、 T_2 強調画像にて周囲が低信号、内部が低信号と高信号が混在する像であった。これまでの脊椎アミロイドーの MRI 画像所見は、 T_1 強調画像でも T_2 強調画像でも低～等信号をきたし、Gd 造影陽性の場合も多い⁷⁾¹³⁾¹⁵⁾²⁰⁾が、本例のように T_2 強調画像で内部が高信号を呈した例³⁾も報告されている。MRI 画像所見から血腫、腫瘍性病変、感染症、肉芽腫などが考えられたが、画像所見だけでは診断は困難であり、病理学的診断が必要である¹³⁾¹⁹⁾²¹⁾。

脊椎アミロイドーは頻度がまれな上に、本例のように血液透析早期に出現し、急性発症する場合がある。さらに、MRI 画像所見が非特異的なことから確定診断には病理学的検索が必要であり、その診断には注意が必要であると考えられた。

本報告の要旨は、第140回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Okuda I, Ubara Y, Takaichi K, et al. Genital β 2-microglobulin amyloidoma in a long-term dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2006;48:E35-E39.
- Iplikcioglu AC, Bek S, Gokduman CA, et al. Primary solitary cervical amyloidosis: case report and review of the literature. *Spine* 2007;32:E45-E47.
- Takeshima Y, Kotsugi M, Park YS, et al. Hemodialysis-related upper cervical extradural amyloidoma presenting with intractable radiculopathy. *Eur Spine J* 2012;21 Suppl 4:S463-S466.
- Drüeke TB. Dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 1:58-64.
- Ogata H, Koiwa F, Takahashi J, et al. Cystic β 2-microglobulin amyloidoma in a patient on long-term hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2006;10:159-161.
- Oruckaptan H, Karli Oğuz K, Işikay I, et al. Amyloidoma of the temporal bone and upper cervical spine: presentation of a rare clinical entity with a brief literature review. *Turk Neurosurg* 2009;19:159-162.
- Vignes JR, Eimer S, Dupuy R, et al. β 2-microglobulin amyloidosis caused spinal cord compression in a long-term haemodialysis patient. *Spinal Cord* 2007;45:322-326.
- Hsu CW, Wu MS, Leu ML. Dialysis-related cervical amyloidoma presenting with quadriplegia. *Ren Fail* 2001;23:135-138.
- Moonis G, Savolaine ER, Anvar SA, et al. MRI findings of isolated beta-2 microglobulin amyloidosis presenting as a cervical spine mass: case report and review of literature. *Clin Imaging* 1999;23:11-14.
- Mullins KJ, Meyers SP, Kazee AM, et al. Primary solitary amyloidosis of the spine: a case report and review of the literature. *Surg Neurol* 1997;48:405-408.
- Mathew JM, Rajshekhar V. Primary amyloidoma of the thoracic spine. *Br J Neurosurg* 1998;12:448-451.
- Aono H, Kakunaga S, Koide S, et al. Primary amyloidoma in epidural and paravertebral space of the lumbar spine. *Spine J* 2013;13:e27-e30.
- Mizuno J, Nakagawa H, Tsuji Y, et al. Primary amyloidoma of the thoracic spine presenting with acute paraplegia. *Surg Neurol* 2001;55:378-382.
- Farrell K, Stobo DB, Soutar R. Cervical amyloidoma successfully treated with bortezomib and dexamethasone. *J Clin Oncol* 2011;29:e512-e513.
- Mulleman D, Flipo RM, Assaker R, et al. Primary amyloidoma of the axis and acute spinal cord compression: a case report. *Eur Spine J* 2004;13:244-248.
- Villarejo F, Pérez Diaz C, Perla C, et al. Spinal cord compression by amyloid deposits. *Spine* 1994;19:1178-1181.
- Pawar S, Kay CJ, Anderson HH, et al. Primary amyloidoma of the spine. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:1175-1177.
- Volkay Aydın M, Sen O, Bolat F, et al. Primary amyloidoma of the thoracic spine. *J Spinal Disord Tech* 2006;19:145-147.
- Laurat E, Cazalets C, Sébillot M, et al. Localized epidural and bone amyloidosis, rare cause of paraplegia in multiple myeloma. *Amyloid* 2003;10:47-50.
- Parmar H, Rath T, Castillo M, et al. Imaging of focal amyloid depositions in the head, neck, and spine: amyloidoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1165-1170.
- Werner BC, Shen FH, Shimer AL. Primary cervical amyloidoma: a case report and review of the literature. *Spine J* 2013;13:e1-e7.

Abstract

Cervical epidural β 2-microglobulin amyloidoma presenting with acute paraplegia 5 months after introduction of hemodialysisEishun Nitta, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenichi Sakajiri, M.D., Ph.D.¹⁾ and Atsuhiko Kawashima, M.D., Ph.D.²⁾¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center²⁾Department of Pathology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

A 66-year-old man was admitted to our hospital with acute paraplegia. He has suffered from hypertension with renal dysfunction for 7 years. Five months before admission, hemodialysis was introduced to him because of chronic renal failure due to renal sclerosis. One week before hospitalization, he noticed dizziness, sensory disturbance below the chest, and a urinary difficulty. Two days prior to admission, he could not walk independently. Spinal MRI revealed a mass at the 7th level of the cervical spine, showing low intensity on T₁-weighted image and surrounding hypointensity with inner mixed intensity on T₂-weighted image. An urgent surgery removed the cervical epidural mass and the following pathological evaluation established the diagnosis of β 2-microglobulin amyloidoma. Hemodialysis-related amyloidoma generally emerges after a long duration of hemodialysis, demonstrates an insidious onset of symptoms, and is very rare. The current case indicates that we need to be aware of the possibility of β 2-microglobulin amyloidoma even in patients with a short history of hemodialysis with a rapid presentation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:646-650)

Key words: hemodialysis, β 2-microglobulin, cervical amyloidoma, epidural