

症例報告 全身性ALアミロイドーシスへの進行を認めた辺縁帯リンパ腫

杉田 知彌¹⁾ 川田 知代²⁾ 別宮 浩文²⁾
原 朋子²⁾ 尾崎 敬治²⁾ 後藤 哲也²⁾

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター
2) 徳島赤十字病院 血液内科

要 旨

症例は75歳女性。5年前に右頸部、縦隔、腹部大動脈周囲にリンパ節腫大を認めた。頸部リンパ節生検より辺縁帯リンパ腫と診断され、組織中にアミロイド沈着も認めた。腫瘍細胞はIgAに陽性でλ優位。IgA-λ型M蛋白血症の合併あり。リツキシマブ単剤療法によりリンパ節は軽度縮小し、経過観察した。約4年の経過で緩徐にリンパ節が増大し、再度生検を施行したところAL-λアミロイド沈着を認めるも腫瘍性変化は指摘できなかった。さらに1年後に蛋白尿、浮腫が出現しネフローゼ症候群をきたした。腎生検はAL-λアミロイドーシスの診断。心アミロイドーシスは認めず。リンパ腫の増悪も考えられたが、腎機能低下、低アルブミン血症が進行したためアミロイドーシスに対するDCyBorD療法を施行し、改善傾向がみられた。

M蛋白を伴った進行期辺縁帯リンパ腫においては、全身性ALアミロイドーシスへ進行する場合もあることに注意が必要と考えられた。

キーワード：ALアミロイドーシス、辺縁帯リンパ腫、ネフローゼ症候群、DCyBorD療法

はじめに

骨髄腫におけるALアミロイドーシスの頻度は概ね10-15%といわれるが¹⁾、リンパ腫におけるALアミロイドーシスの合併は骨髄腫に比べるとまれといわれ、リンパ形質細胞性リンパ腫では全身性アミロイドーシスの割合が高く、辺縁帯リンパ腫では節外性病変に局限したアミロイド沈着が多いという報告もみられる。今回、辺縁帯リンパ腫の経過中に全身性ALアミロイドーシスへ進行し、ネフローゼ症候群を発症した症例を報告する。

患 者：75歳、女性

主 訴：右頸部腫瘍

既往歴：50歳台時 シェーグレン症候群、64歳時 水腎症、先天性尿管狭窄症疑い

現病歴：約5年前に右頸部腫瘍のため耳鼻咽喉科を受

診した。顎下腺周囲の右側に多発リンパ節腫大を認め、頸部リンパ節生検より辺縁帯リンパ腫と診断され当科へ紹介された。

身体現症：身長 151.1cm、体重 46.6kg、体温 36.4℃、SpO2 99% (room air)、血圧 111/58mmHg、脈拍 80/min 整。意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、口蓋扁桃腫大なし、右顎部顎下腺周囲にリンパ節腫大と右腋窩1cm大リンパ節腫脹を認める、耳下腺腫脹なし、呼吸音は清、心音は純、腹部は肝脾触知せず、下腿浮腫なし。

検査所見：初診時の検査結果を表1に示す。Hb10.0g/dlと貧血を認め、IgA 2401mg/dl、sIL-2 R 741U/mlと上昇を認めた。蛋白分画でMピークを認め、免疫固定法ではIgA-λ型M蛋白を認めた。抗SS-A抗体陽性、抗核抗体1:640であった。PET-CTでは右頸部を中心にリンパ節腫大、集積を認めたが、前縦隔および後腹膜にも15mm大程度のリンパ節への集積も

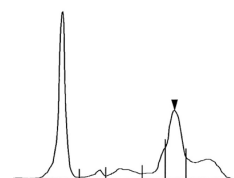
見られた（図1）．右頸部リンパ節生検では，濾胞構造は不明瞭で，血管壁を中心に均一な好酸性物質の沈着がみられ，Cong-red染色で赤橙色に染まり，

偏光観察にてapple greenの複屈折を示すアミロイド沈着を認めた．胞体の明るい中型細胞が増殖し，CD79a, IgA陽性，λ鎖優位でmarginal zone B cell

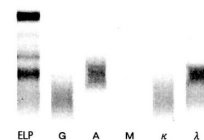
表1 初診時検査所見

Ht	30.9 %	AST	16 U/L	TP	8.3 g/dL	anti-SS A	> 1:1200 U/mL
Hb	10.0 g/dl	ALT	10 U/L	ALB	3.1 g/dL	anti-SS B	3.6 U/mL
RBC	342 x10 ⁴ /μl	ALP	129 U/L	IgG	1199 mg/dL	anti-TG	< 10.0 IU/mL
WBC	3340 /μl	γ-GT	16 U/L	IgA	2401 mg/dL	anti-TPO	< 1.0 IU/mL
PLT	17.2 x10 ⁴ /μl	LDH	147 U/L	IgM	75 mg/dL	anti-CCP	< 0.5 U/mL
		T-bil.	0.7 mg/dl	b2M	2.9 μg/mL	anti-RNP	< 2.0
neut	58.4 %	CK	65 U/L	sIL-2R	741 U/mL	抗セントロメア抗体	144
lymph	29.9	BUN	17 mg/dl	TSH	1.58 μIU/mL	ANA	1:640(散在斑点型)
mono	7.5	Cr	0.65 mg/dl	free T3	2.04 pg/mL		
eosino	3.0	eGFR	68	free T4	1.00 mg/dL		
baso	0.3	UA	3.7 mg/dL	HBs Ag	—		
PT	13.3 sec	Na	143 mmol/L	HCV Ab	—		
PT-INR	1.06	K	4.0 mmol/L				
APTT	43.4 sec	Cl	107 mmol/L				
Fbg	281 mg/dl	Ca	8.9 mg/dL	尿所見			
FDP	<2.5 μg/ml	CRP	0.04 mg/dl	比重	1.005		
D-Dimer	<0.5 μg/ml	glucose	74 mg/dl	pH	7.0		
		HbA1c	5.5 %	尿蛋白	—		
				尿糖	—		
				ウロビリノーゲン	normal		

血清蛋白分画



血清免疫電気泳動



免疫グロブリン遊離軽鎖

kappa	15.5 mg/L
lambda	27.8 mg/L
k/λ	0.56

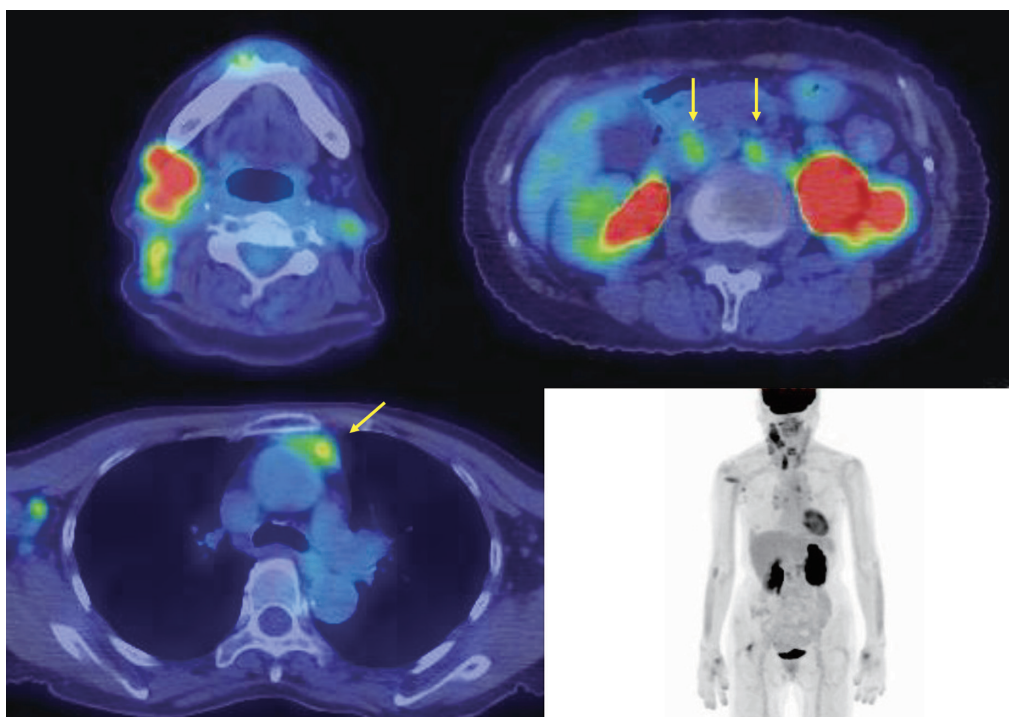


図1 初診時PET-CT

lymphomaと診断された（図2）。骨髄塗抹標本では骨髄浸潤を認めなかった。フローサイトメトリーでは κ/λ の偏りを認めなかった。上部内視鏡検査では胃体上部に退色陥凹領域を認めたが、組織検査ではリンパ腫、アミロイドーシスの所見は確認できなかった。

臨床経過：臨床病期ⅢAと診断しリツキシマブ単剤療

法を8コース実施した。リンパ節腫大は軽度の縮小を認め、IgA値等は軽度の低下にとどまり、以後は経過観察を行った。経過観察中に約4年間の経過で腋窩、後腹膜、腸骨領域のリンパ節腫大が緩徐に進行した。IgAやsIL-2R値に変化はなかったが、54か月後に上昇し、リンパ節が増大した（図3）。

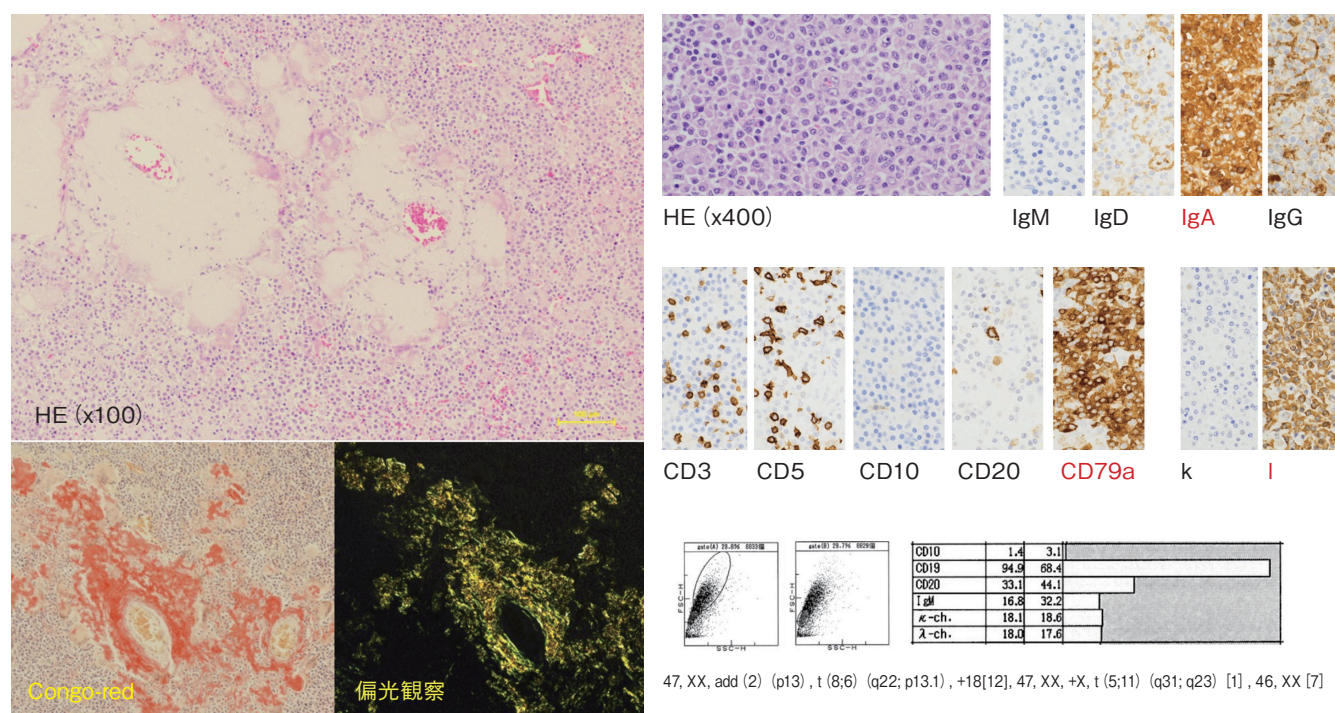


図2 初診時頸部リンパ節生検所見

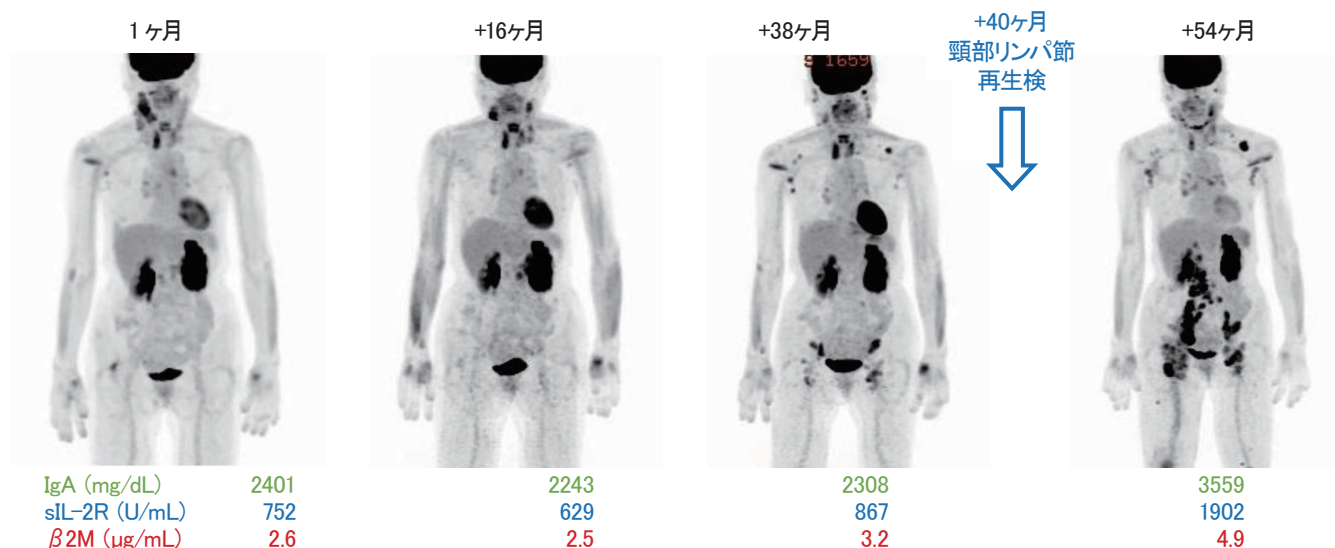
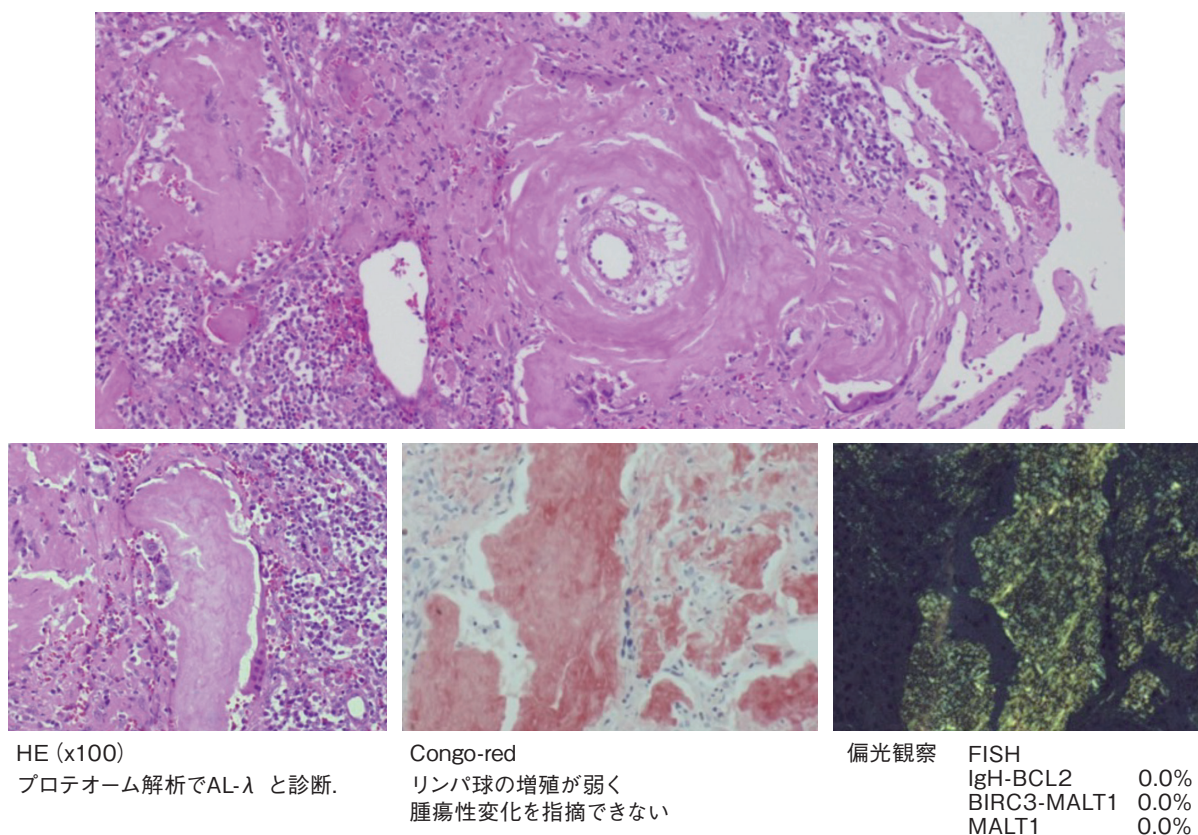


図3 リツキシマブ投与後から54か月までの経過

40か月の時点で頸部リンパ節より再生検を施行したところでは、腫瘍性変化を指摘できなかったが、アミロイドの沈着が著明で、プロテオーム解析でAL-λと診断された（図4）。骨髓穿刺では骨髓腫や、リンパ浸潤の所見は明らかではなかった。56か月後に蛋白尿、

浮腫をきたしネフローゼ症候群を発症した。貧血、腎障害、アルブミンの著減、高度蛋白尿を認めた。IgA 3627mg/dlに増加し、sIL-2R 3034U/mlと高値であった。BNPは軽度上昇していた（表2）。腎生検では電顕診断、質量分析を施行し、AL-λ型アミロイドーシ



HE (x100)
プロテオーム解析でAL-λ と診断.

Congo-red
リンパ球の増殖が弱く
腫瘍性変化を指摘できない

偏光観察
FISH
IgH-BCL2 0.0%
BIRC3-MALT1 0.0%
MALT1 0.0%

図4 40か月時点での頸部リンパ節生検再検所見

表2 56か月後ネフローゼ症候群発症時検査所見

Hb	7.5 g/dl	AST	15 U/L	TP	6.7 g/dL	尿所見	
RBC	266 x10 ⁴ /μl	ALT	7 U/L	ALB	1.2 g/dL	比重	1.022 U/mL
WBC	3520 /μl	ALP	45 U/L	IgG	946 mg/dL	pH	7.0 IU/mL
PLT	22.3 x10 ⁴ /μl	g-GT	12 U/L	IgA	3627 mg/dL	尿蛋白	3+ IU/mL
		LDH	182 U/L	IgM	38 mg/dL	尿糖	-
stab	2.0 %	T-bil.	0.2 mg/dl	b2M	9.3 μg/mL	ウロビリノーゲン	normal
seg	52.0			sIL-2R	3034 U/mL	RBC	100- HPF
lymph	29.9	BUN	25 mg/dl	TG	125 mg/dL	WBC	10-19
mono	7.5	Cr	1.32 mg/dl	HDL	44 mg/dL	Ep	10-19
eosino	3.0	eGFR	31	LDL	128 mg/dL	硝子円柱	1-4
baso	0.3	UA	5.8 mg/dL				
		Na	140 mmol/L	FLC		蓄尿蛋白定量	5280 mg /日
		K	4.2 mmol/L	kappa	26.5 mg/L	随時尿蛋白	969 mg/dL
		Cl	105 mmol/L	lambda	137 mg/L	尿蛋白クレアチニン比	
		Ca	7.6 mg/dL	k/I	0.19		6.92 g/g・Cr
		CRP	0.41 mg/dl				
				BNP	55.5 pg/mL		
		glucose	96 mg/dl	TnI	<10 pg/mL		

スに合致すると診断された。心アミロイドーシスの所見は明らかではなかった。腎機能障害が進行し、低蛋白血症も高度で、治療にあたり、まずアミロイドーシスに対するDCyBorD療法を選択した。治療開始とともにIgA, sIL-2R, FLC- λ は低下した。また

尿蛋白の減少、アルブミンの改善がみられた。Crは3単位近くまで上昇したが、緩徐に改善傾向になった(図5)。PET-CTではリンパ節病変も大半で縮小したが、右副腎や左肺門部に残存を認め、経過観察を行った。

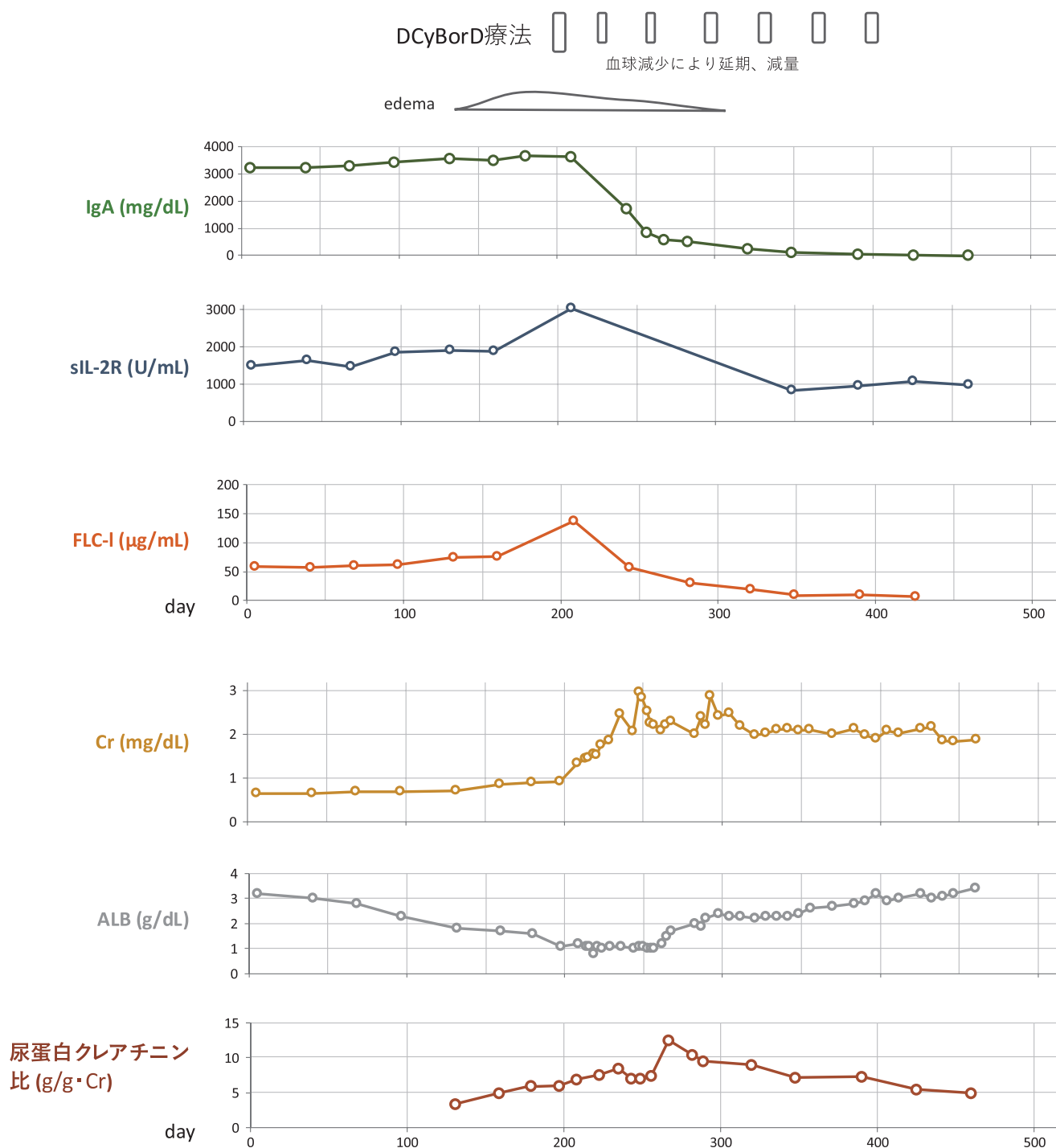


図5 ネフローゼ症候群発症後の経過

リンパ腫に合併した AL アミロイドーシスについて、腫瘍周辺に限局したアミロイドーシスでは marginal zone B-cell lymphoma が多く、全身性アミロイドーシスではマクログロブリン血症が多いこと、M 蛋白については限局性では IgM 以外が多く、全身性では IgM が多いと報告されている²⁾。また、リンパ形質細胞性リンパ腫を除いた場合、辺縁帯リンパ腫が最も多く、半数以上は節外性病変であること、シェーグレン症候群例では限局性アミロイドーシスがほとんどで、全身性アミロイドーシスはまれであり病期が進行した症例に多いことが報告されている³⁾。本例では初発時に縦隔や後腹膜に軽度ではあるもののリンパ節腫大を認めており進行期であった点や、M 蛋白血症を合併していたことが全身性アミロイドーシスの発症に関連したと考えられた。

おわりに

辺縁帯リンパ腫の経過中に全身性 AL アミロイドーシスへ進行し、ネフローゼ症候群を発症した症例を経験した。M 蛋白を伴った進行期辺縁帯リンパ腫においては全身性 AL アミロイドーシスへ進行する場合もあることに注意が必要と考えられた。

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

引用文献

- 1) N J Bahlis, H M Lazarus : Multiple myeloma-associated AL amyloidosis : is a distinctive therapeutic approach warranted?. Bone Marrow Transplant 2006 ; 38 : 7-15
- 2) De la Torre A, Reece D, Crump M, et al : Light Chain Amyloidosis (AL) Associated With B Cell Lymphoma a Single Center Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021 ; 21 : e946-959
- 3) Basset M, Defrancesco I, Milani P, et al : Non-lymphoplasmacytic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. Blood 2020 ; 135 : 293-296

Marginal zone lymphoma with progression to systemic AL amyloidosis

Tomoya SUGITA¹⁾, Shiyori KAWATA²⁾, Hirofumi BEKKU²⁾, Tomoko HARA²⁾
Keiji OZAKI²⁾, Tetsuya GOTO²⁾

1) Post-graduate Education Center, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

2) Division of Hematology, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

A 75-year-old woman presented with enlarged lymph nodes in the right neck, mediastinum, and periaortic area of the abdomen 5 years ago. A cervical lymph node biopsy led to a diagnosis of marginal zone lymphoma with amyloid deposits in the tissue. Tumor cells were IgA-positive and λ -chain dominant. The patient was complicated by the presence of IgA- λ M-proteinemia. She was treated with rituximab monotherapy, which caused mild lymph node shrinkage, and a follow-up was conducted. After approximately 4 years, the lymph nodes slowly enlarged. A biopsy was performed again, and it showed AL- λ amyloid deposition; however, no neoplastic changes were noted. After 1 year, proteinuria and edema appeared, and she was diagnosed with nephrotic syndrome. No cardiac amyloidosis was found. Although exacerbation of lymphoma was considered, renal function decreased, and hypoalbuminemia progressed; hence, DCyBorD therapy for amyloidosis was administered, and the patient showed a tendency toward improvement.

It should be noted that advanced marginal zone lymphoma with M-protein may progress to systemic AL amyloidosis.

Keywords : AL amyloidosis, marginal zone lymphoma, nephrotic syndrome, DCyBorD therapy

Japanese Red Cross Tokushima Hospital Medical Journal 30 : 47-53, 2025
