

## 末梢神経障害と MGRS(Monoclonal Gammopathy of Renal Significance)の可逆的原因

### Presentation

60 歳の男性が3ヶ月続く下腿浮腫と乏尿を主訴に来院した。2ヶ月前からの食欲不振、手と履物を履いた際の足の感覚低下の病歴を訴えた。過去に体重減少、発熱、糖尿病、高血圧、その他全身性疾患の既往はなかった。アルコールや薬物乱用、化学物質や毒物への暴露歴もなかった。発熱なし、心拍数 97 回/分、血圧 146/86mmHg であった。両側上肢の前腕中央から指先まで、並びに両下肢の膝下の触覚、温痛覚の喪失がみられた。両側尺骨神経、橈骨神経、外側膝下神経は肥厚し圧痛を認めなかった。運動検査と深部腱反射は正常であった。眼科並びに脳神経検査は正常範囲内であった。両側前腕に 1~1.5cm の硬い結節性腫瘤が見られたため皮膚科受診を勧められた。

### Assessment

入院時検査では Hgb : 7.0(正常値 14~17)、白血球数、血小板数は正常であり正球性貧血の所見であった。UN : 31.8mmol/L、Cr : 274  $\mu$ mol/L であった。血清 Ca : 3.67mmol/L、リン : 0.68mmol/L。TP : 66g/L、血清 Alb : 28g/dil。肝機能検査と空腹時血糖値は正常、尿検査では赤血球・白血球を伴わないアルブミン尿 1+(蛋白尿 2.2g/d)であった。抗核抗体、ANCA、抗糸球体基底膜抗体は陰性であり、補体 C3,C4 は正常範囲内であった。HIV、B 型、C 型肝炎ウイルスは陰性であった。胸腹部造影 CT では原曲性病変を伴わない肝脾腫を示したが他の異常は認めなかった。腎機能低下の精査のために腎生検を行ったところ、正常な糸球体、近位尿細管上皮細胞の空胞化、尿細管内の石灰化を認めた。免疫抗体検査では近位尿細管症を示唆する像が示された(Figure1)。電子顕微鏡では近位尿細管上皮細胞のリソソームを膨張させる多数の非結晶性沈着物を認めた。ポドサイト、糸球体基底膜及び内膜は目立たなかった。一般的に形質細胞異常増殖症は軽鎖近位尿細管症への関連が見られるため患者を評価した。血清タンパク質電気泳動は M バンドのない中程度の高ガンマグロブリン血症を示した。血清免疫固定は 2 つのモノクローナルタンパク質を示した。腹壁脂肪生検では Congo-red 染色陰性であった。無血清軽鎖比が変更された。血清タンパク質電気泳動は中程度の高ガンマグロブリン血症を示し、血清免疫固定は  $\lambda$ モノクローナルタンパク質を示した。IgG,IgA,IgM は正常であり、PET は陰性であり、溶骨病変は認めなかった。

## 診断

前腕の結節の病理組織学的検査では、表皮が間引かれ、真皮上部のグレンツ帯には泡状の組織球が多数存在し、神経線維は Ziehl-Neelsen 染色で *Mycobacterium leprae* に陽性であった (図 2)。スリットスキン塗抹検査では細菌学的指標 (BI) は 6+, 形態学的指標 (MI) は 5%であった。スリットスキン塗抹検査は、総菌数 (BI) と生菌の割合 (MI) の両方を推定するのに役立つため、治療に対する反応を評価するのに有用である。神経伝導検査では軸索性および脱髄性多発神経障害が認められた。神経生検では、上皮性組織球、多核巨細胞からなる多数の離散的な上皮性細胞肉芽腫が認められ、リンパ球は主に尿道周囲と尿道内膜に少数存在し、神経筋膜に取って代わっていた。レプラ菌の染色は陽性で、らい菌を含む多数のバシラス属を示した (図 3)。PAS 染色による Luxol fast blue は広範囲の脱髄を示した。脾臓からの針吸引細胞診では、レプラ菌を含む複数の上皮性肉芽腫が認められた。これらの所見から、MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance) を伴うハンセン病と診断した。

## マネジメント

世界保健機関 (WHO) の多細菌療法 (リファンピシン 600mg とクロファジミン 300mg を月 1 回 1 2 ヶ月、クロファジミン 50mg とダプソン 100mg を 1 日 1 回 28 日間投与) を開始し、1 年後の経過観察時には BI と MI はそれぞれ 4+ と 0% に減少し、腎機能は正常 (血清クレアチニン 1.2mg/d、尿蛋白 80mg/d) であった。血清遊離軽鎖比も正常化 ( $\kappa$  18.1 mg/dL、 $\lambda$  24 mg/dL、 $\kappa/\lambda$  : 0.75) し、MGRS の逆転を示唆している。以上の結果から、MGRS とハンセン病との因果関係が明らかになった。

LCPT は、単クローン性  $\gamma$  グロブリン血症を有する患者の 0.5%~5% の生検で見られるまれな腎疾患である。LCPT は大部分の  $\kappa$  と少量の  $\lambda$  のモノクローナル軽鎖 (LC) が近位尿細管内の細胞質に結晶化して沈着した像を特徴とする。MGRS は LCPT の 48% を占める。LCPT 患者は、蛋白尿、腎不全、Fanconi 症候群 (FS)、骨軟化症を呈することがある。良性単クローン性  $\gamma$  グロブリン血症 (MGUS) と B 細胞悪性腫瘍には様々な感染生物が関与している。細胞感染と直接転換 (例: EB ウイルス、C 型肝炎ウイルス)、あるいは抗原刺激と間接転換 (ヘリコバクター・ピロリ)、時には両方が同時に関与していると考えられている。ハンセン病は、主に皮膚や神経に影響を及ぼす *M. leprae* によって引き起こされる慢性疾患である。臨床症状は、病変の少ない白癩菌性疾患 (結核性ハンセン病) から、宿主の細胞免疫力に応じて、病変が多数存在し、多系統に病変を有する多菌性疾患 (ハンセン病) まで様々である。通常、*M. leprae* は腎実質に浸潤することはないが、腎機能障害を起こすことがある。ハンセン病の腎障害は、急性・慢性糸球体腎炎、間質性腎炎、腎盂腎炎から二次性アミロイドーシスまで多岐にわ

たる。骨髄腫関連アミロイド神経障害もまた、ハンセン病神経障害と同様の臨床症状を呈することがある。したがって、我々の患者では POEMS 症候群が鑑別診断に近いものであった。ハンセン病神経症の確定診断は、神経の組織学的検査を行って初めて到達した。

本症例では、近位尿細管内に非結晶性λ型LCが沈着し、遊離LC比に異常をきたし、神経障害を呈していることから、当初は形質細胞異常増殖症と推測されていた。しかし、皮膚、神経、脾臓の病理組織学的検査を行った結果、形質細胞異常増殖症は除外され、ハンセン病と診断された。また、ハンセン病治療後に腎機能障害と血清遊離LC比は正常化し、MGRSの逆転が示唆された。高ガンマグロブリン血症は、形質細胞異常増殖症とハンセン病の両方でTh2細胞の増加により認められ、アルブミングロブリン比の逆転を伴う。興味深いことに、ハンセン病患者で観察される高ガンマグロブリン血症は多クローン性である。また、*M. leprae*によるLCPTやMGRSは、これまで報告されたことがなかった。

ハンセン病の罹患率は世界的に減少傾向にある。しかし、臨床症状の複雑さや医師の意識の低さから誤診が起こることがある。また、ハンセン病患者のMGRSは、形質細胞異常増殖症を見逃したり、誤って免疫抑制剤による治療を受けたりして、活動性感染症を悪化させる可能性がある。結論として、今回の報告では、MGRSの可逆的な原因を明らかにし、風土病地域での慢性感染を除外することを提案している。