

症 例

多発性肺嚢胞を伴った多発結節性肺アミロイドーシスの1例

藤本 利夫¹⁾ 平井 隆¹⁾ 山中 晃¹⁾ 柳本 立太²⁾

要旨：症例は喫煙歴のない72歳、女性。慢性咳嗽にて受診し、胸部X線写真上両側の多発性結節陰影を認めた。胸部CT上、両側中下肺野を中心に、直径1cmまでの濃度均一な結節影が多発しており、小型肺嚢胞も多発していた。胸腔鏡下左肺生検を施行し、病理組織学的に結節型アミロイドーシスと診断された。上下部消化管内視鏡を含めた全身検索および血液検査で、他臓器のアミロイド沈着や血液疾患を疑わせる所見は認めなかったため、原発性肺アミロイドーシスと診断した。文献的考察とともに、本症例に合併した多発性肺嚢胞の形成機序も考察する。

キーワード：肺アミロイドーシス，肺嚢胞，肺内小結節，気胸

Pulmonary amyloidosis, Bulla, Pulmonary nodule, Pneumothorax

緒 言

原発性肺アミロイドーシスは、アミロイドの沈着が気道系に限局しており、その沈着部位により気管・気管支型、結節性肺実質型、びまん性肺胞中隔型に分類される¹⁾。気管・気管支型、びまん性肺胞中隔型の大部分は気道症状を伴い予後が不良であるのに対し、結節型は通常無症状で合併疾患の報告も少なく、予後も良好とされる²⁾⁻⁴⁾。

今回、我々は多発結節性の肺アミロイドーシスに多発性肺嚢胞を合併した症例を経験し、その関連性の考察も加えて報告する。

症 例

症例：72歳、女性。

主訴：乾性咳嗽

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：71歳時、左気胸。喫煙歴なし。

現病歴：平成3年頃から時々乾性咳嗽があった。平成8年12月初旬よりやや増強し、近医を受診したところ、胸部X線写真上両側下肺野の異常陰影を指摘され同月紹介となった。

入院時現症：身長151.7cm、体重57kg、体温36.5℃、脈拍76/分・整、血圧136/70、表在リンパ節は触知せず。呼吸音清、心雑音は聴取せず。

入院時検査所見：(血液生化学検査)(Table 1) 抗核抗

〒918 8501 福井市月見2 4 1

¹⁾福井赤十字病院呼吸器外科

²⁾同 呼吸器科

(受付日平成11年6月24日)

Table 1 Laboratory data on admission

| Hematology | | Biochemistry | |
|------------|----------------------------|--------------|------------|
| WBC | 45 × 10 ² /μl | TP | 7.7 g/dl |
| Baso | 0.7 % | Alb | 3.8 g/dl |
| Eos | 3.1 % | A/G | 0.97 |
| Seg | 57.1 % | BUN | 15.6 mg/dl |
| Lym | 34.9 % | Cr | 0.7 mg/dl |
| Mono | 4.2 % | LDH | 416 IU/l |
| RBC | 370 × 10 ⁴ /μl | GOT | 43 IU/l |
| Hb | 10.9 g/dl | GPT | 34 IU/l |
| Ht | 34.3 % | Na | 138 mEq/l |
| Pit | 21.6 × 10 ⁴ /μl | K | 4.7 mEq/l |
| ESR | 15 mm/hr | Cl | 106 mEq/l |
| | | CRP | 0.5 mg/dl |
| | | RA | (+) |

体 (speckled pattern) 陽性、多クローン性高ガンマグロブリン血症 (IgG 2,140 mg/dl, IgA 783 mg/dl, IgM 141 mg/dl) を認めた他は異常所見を認めず。腫瘍マーカー CEA < 1.0 ng/ml, SCC < 1.0 ng/ml, NSE 10 ng/ml。動脈血ガス分析 pH 7.386 PaO₂ 81.2 Torr PaCO₂ 40.5 Torr。(喀痰検査) 有意菌は分離せず。ガフキー陰性。細胞診は class I であった。(尿所見) 異常所見を認めず。尿中 Bence-Jones タンパク陰性 (肺機能検査) VC 1.97 l, %VC 90.0%, FVC 1.86 l, FEV_{1.0} 1.73 l, FEV_{1.0}% 93.01%。閉塞性、拘束性変化とも認めず。Flow Volume 曲線：PF 2.78 l/s, \dot{V}_{75} 2.64 l/s, \dot{V}_{50} 1.60 l/s, \dot{V}_{25} 1.25 l/s, $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 1.28。(入院時胸部CT写真)(Fig. 1) 両側中下肺野を中心に直径約1cm大までの辺縁不整な結節影を多数認めた。また小型肺嚢胞が舌区、中下葉に多数散在していた。



Fig. 1 Chest CT scans showing multiple nodular opacities and bullae in both lungs.

入院後経過

画像所見から、肺結核、サルコイドーシスを含めた肉芽腫性病変および原発巣不明の悪性腫瘍による肺転移を疑った。気管支鏡検査では気道に異常所見を認めず、透視下生検を試みるも結節性病変を採取できずに確定診断は得られなかった。また腹部CT、上下部消化管内視鏡等の全身検索を行ったが、悪性腫瘍の原発巣となりうる病変は見つからなかった。確定診断を得るため、平成9年1月24日、全身麻酔下に胸腔鏡下左肺生検を施行した。

手術所見：肺を虚脱させると、舌区、下葉に直径約1 cm 大の腫瘤が多数散在していた。S5の腫瘤は胸膜面が灰白色に変性していた。また下葉に直径1 cm 大のReid I型肺嚢胞が散在していた。S3とS5の2カ所で結節性病変を含めた肺部分切除術を施行した。(病理組織学的所見(Fig. 2) HE染色像では、血管を中心とした広範な無構造物の沈着を認め、部分的に石灰化、骨化を伴っていた。無構造物はCongo red染色陽性で、偏光顕微鏡像では黄緑色に発光した。また血管、細気管支周囲にリンパ2次濾胞、巣状リンパ球の浸潤を認め、沈

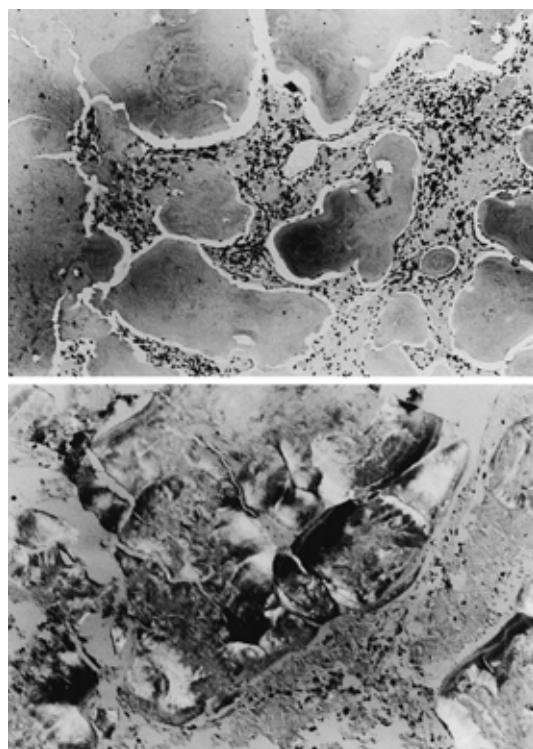


Fig. 2 Lung biopsy specimen (top) reveals amorphous masses surrounding small vessels with follicular lymphocytic infiltration(HE stain, $\times 100$) Congo red stain viewed by polarizing microscopy (bottom) shows amorphous masses with typical apple-green birefringence.

着物の末梢部には巨細胞形成も認めた。アミロイド周囲の形質細胞は、抗IgA、抗IgG、抗IgM、抗 κ 鎖抗体による免疫染色に陽性であり、特に抗 λ 鎖抗体による免疫染色に強陽性であった。これらの形質細胞が、限局性の多クローン性の増殖であることが示唆された。

上下消化管内視鏡下生検を含めた全身検索で他臓器にアミロイドの沈着を疑わせる所見はなく、以上の所見より原発性肺アミロイドーシスと診断した。

患者は外来経過観察中であり、初診から2年4カ月経過しているが、症状の悪化、陰影の増大等の変化を認めていない。

考 察

アミロイドーシスとは各種疾患に伴い、アミロイド蛋白と呼ばれる異常タンパク質が組織に沈着する疾患の総称である。アミロイド蛋白には多くの種類が存在するが、肺アミロイドーシスにおいては、免疫グロブリンに由来するAL蛋白がアミロイドの本体である。すなわち、局所免疫(BALT: bronchus-associated lymphoid tissue) 応答の異常、慢性抗原刺激などが原因となり、局所にお

いて免疫細胞が異常に増殖もしくは反応した結果として、異常蛋白が形成されると考えられている^{5,6)}。我々の症例においても、アミロイド周囲に集簇していたのは多クローン性の免疫細胞であり、何らかの局所免疫の異常が示唆された。

結節型アミロイドーシスは、単発性、多発性のどちらでも発生し、増大速度は一般に緩徐である。また無症状であることが多く⁴⁾、合併疾患の報告もわずかである。しかし、無気肺を合併したもの⁷⁾、気管支の壁外性の圧迫による閉塞のため気管支拡張症をきたしたもの⁸⁾、シェーグレン症候群を合併したもの⁹⁾、肺嚢胞を合併したもの¹⁰⁾の報告もある。

シェーグレン症候群を合併した症例は、我々の症例と同様に多発性肺嚢胞も伴っていた。その発生機序として Kobayashi らは、シェーグレン症候群に伴い感作されたリンパ球が肺実質に分布し、アミロイドを沈着させ、さらに細気管支周囲への単核球の浸潤が、気道の air trap をきたし、その結果肺嚢胞が形成されたと考察している⁹⁾。我々の症例においても、確定診断後にシェーグレン症候群の合併を疑い、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体を測定したが陰性であった。また眼、口腔の乾燥症状もなく、シェーグレン症候群の合併はないものと考えた。

Ohdama らはびまん性肺胞中隔型の肺アミロイドーシスに肺嚢胞を合併した症例を報告している¹⁰⁾。病理組織学的にアミロイドと肺嚢胞の関連は証明できていないが、その機序の考察として、アミロイドの血管周囲および間質への沈着により、虚血性変化や肺胞壁の脆弱性をきたすことを挙げている。

我々の症例は非喫煙者の女性であるにも関わらず、多発性肺嚢胞を合併し、気胸の既往を認めた。アミロイドーシスと多発性肺嚢胞を一元的に考えると、前述の症例と同様に、肺嚢胞の形成機序として、細気管支のアミロイド浸潤・狭窄による末梢気腔の air trap、もしくは虚血による肺胞壁の破壊が考えられる。しかしながら今回の摘出標本からは、アミロイドおよび免疫細胞による細気管支の閉塞や破壊または血管閉塞による虚血性変化を病理組織学的に証明できなかった。

特異的な画像所見や検査所見に乏しいため、肺アミロイドーシスの診断は気管支鏡下生検、もしくは外科的な手術による生検を必要とすることが多い。但しアミロイドは脆く、易出血性であるため、気管支鏡下生検時の出

血が致命的な結果を招いた報告¹¹⁾もあり、注意を要する。

肺アミロイドーシスの治療は、咯血、肺炎、気道の閉塞症状をきたすものは外科的手術の適応となる。前述のように結節型は無症状のことが多く、治療の対象となることは少ないが、本症例のように合併疾患の疑われるものは長期的な経過観察が必要である。

文 献

- 1) Colby TV, Koss MN, Travis WD: Nodular pulmonary amyloidosis. In: Tumors of the Lower Respiratory Tract. Third series. AFIP, Washington, D.C., 1995; 495-501.
- 2) Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, et al: Amyloidosis presenting in lower respiratory tract. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 212-218.
- 3) Ulz JP, Swensen JS, Gertz AM: Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980-1993. Ann Intern Med 1996; 124: 407-413.
- 4) Lee SC, Johnson HA: Multiple nodular pulmonary amyloidosis. Thorax 1975; 30: 178-185.
- 5) 上田英之助: 気管支アミロイドーシス, 肺アミロイドーシス. 日本臨床別冊 呼吸器症候群 (下巻) 日本臨床社 1994: 906-909.
- 6) Ochs RH: Depositional diseases of the lung. In: Fisherman A, eds. Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw-Hill New York, 1988; 953-955.
- 7) Thompson PJ, Citron KM: Amyloid and the lower respiratory tract. Thorax 1983; 38: 84-87.
- 8) Lee AB, Bogaars HA, Passero MA: Nodular pulmonary amyloidosis: a cause of bronchiectasis and fatal pulmonary hemorrhage. Arch Intern Med 1983; 143: 603-604.
- 9) Kobayashi H, Matsuoka R, Kitamura S, et al: Sjögren's syndrome with multiple and pulmonary nodular amyloidosis. Chest 1988; 94(2): 438-440.
- 10) Ohdama S, Akagawa S, Matsubara O, et al: Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. Eur Respir J 1996; 9: 1569-1571.
- 11) Strange C, Heffner JE, Collins BS, et al: Pulmonary bullae and pulmonary nodular amyloidosis. Chest 1987; 92: 367.

Abstract

Multiple Nodular Pulmonary Amyloidosis with Multiple Bullae

Toshio Fujimoto¹⁾, Takashi Hirai¹⁾, Akira Yamanaka¹⁾ and Ryuta Yanagimoto²⁾¹⁾Department of Chest Surgery and ²⁾Department of Respiratory Disease,
Fukui Red Cross Hospital, 2-4-1 Tsukimi, Fukui 918-8501, Japan

We report a case of multiple nodular amyloidosis accompanied by multiple emphysematous bullae. The patient was a 72-year-old nonsmoking woman who presented with chronic cough and had a history of pneumothorax. Chest computed tomography disclosed multiple nodules up to 1 cm in diameter, and multiple small emphysematous bullae predominantly distributed in the middle and lower lung fields. Left lung biopsy was performed under thoracoscopy. The nodules were histopathologically diagnosed as amyloidoma. The mechanism of the accompanying bullae formation was also considered.