

●症 例

FDG-PET により病勢評価し、長期経過観察し得た肺アミロイドーシスの1例

梅田 幸寛¹⁾ 出村 芳樹¹⁾ 竹田菜穂子¹⁾ 森川 美羽¹⁾
 上坂 太祐¹⁾ 中西 正教¹⁾ 水野 史朗¹⁾ 飴嶋 慎吾¹⁾
 佐々木正人²⁾ 伊藤 春海³⁾ 石崎 武志¹⁾

要旨：症例は60歳、女性。1998年3月頃関節リウマチと診断された。以降、抗リウマチ薬により症状は改善していた。2000年5月近医での胸部X線で肺野の異常陰影を指摘され、精査目的で同年6月当科に紹介入院となった。入院後、関節リウマチと続発性シェーグレン症候群が診断された。胸部CTでは両側肺野の肺実質に径5~30mmの多発性結節を認めた。FDG-PETではstandardized uptake value 10.1と強い集積を認めた。気管支鏡検査を施行したが診断に至らず、胸腔鏡下肺生検術を施行しAA型限局性結節性肺アミロイドーシスと診断した。退院後、抗リウマチ薬による加療を継続し経過観察したところ、肺アミロイドーシスは縮小し、経過のFDG-PETでは集積が消失した。肺アミロイドーシスを長期観察し、CTのみならずFDG-PETにて経過観察し得た報告は未だ無く、貴重な症例と思われ報告する。

キーワード：結節性肺アミロイドーシス、AA蛋白、^[18F]FDG-PET、長期観察

Nodular pulmonary amyloidosis, Amyloid A protein, ^[18F]FDG-PET, Long-term observation

はじめに

アミロイドーシスはアミロイドと呼ばれる線維性蛋白質が種々の臓器に沈着する多彩な疾患の総称である。特に限局性肺アミロイドーシスは比較的まれな疾患であり、その予後や治療法に関しても確立されていないのが現状である。また、結節性肺アミロイドーシスは画像上、原発性肺癌や肺結核など他の肺野結節性陰影と鑑別が非常に困難であり、また肺癌の臨床診断に使用されるFluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査においても肺アミロイドーシスは偽陽性を示すことが報告されており^{11)~15)}、侵襲的検査を抜きにして診断が難しい疾患である。今回我々はFDG-PETにより病勢評価しつつ、長期経過観察し得た肺アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：60歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：50歳 子宮筋腫切除術。

家族歴：特筆すべきものなし。

職業歴：主婦。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴：1996年頃から両手指関節のこわばり、両肘関節および両膝関節などに多発する関節痛、および同時期から眼、口腔内の乾燥感を認めた。やがて手指関節腫脹、変形を伴い、1998年3月頃近医で関節リウマチと診断された。以降、非ステロイド抗炎症剤や抗リウマチ薬(アクタリット)の投与を受け、症状は改善していた。2000年5月近医で胸部X線の検診を受けたところ、肺野の異常陰影を指摘され、精査目的で2000年6月当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長157cm、体重51kg、体温36.4℃、脈拍64回/分・整、血圧140/78mmHg、眼結膜に貧血・黄疸・充血なし、表在リンパ節触知せず、胸部は聴診上呼吸音正常、心音正常、腹部は平坦・軟、肝・脾触知せず、手指関節に軽度の腫脹・変形を認める、皮膚は異常なし、神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血算では白血球数は正常であったが、好中球分画の増加を認め、正球性正色素性貧血を認めた。赤血球沈降速度は150mm/hrと著明に亢進し、CRPも3.08mg/dlと亢進していた。生化学所見に異常は認めなかった。腫瘍マーカーの中でSLX, SCC, CA19-9が異常高値を示した。免疫グロブリンではIgMが1,170mg/dlと著明高値を示し、IgGも1,810mg/dlと上昇していたが、蛋白分画ではM蛋白を認めなかった。血清アミロイド関連蛋白(SAA)は96.6μg/

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合目23-3

¹⁾福井大学医学部呼吸器内科

²⁾福井大学医学部呼吸器外科

³⁾福井大学医学部放射線科

(受付日平成18年10月16日)

Table 1 Laboratory findings

Hematology	T-bil	0.3 mg/dl	IgG	1,810 mg/dl	
WBC	7,300/ μ l	AST	13 IU/l	IgA	317 mg/dl
Neu	74.0%	ALT	9 IU/l	IgM	1,170 mg/ml
Eos	0.0%	LDH	415 IU/l	IgE	13.8 IU/ml
Bas	1.0%	Alp	256 IU/l	SAA	96.6 μ g/ml
Lym	21.0%	γ -GTP	6 IU/l	ANA	\times 640 (Speckled)
Mon	4.0%	ChE	4.57 IU/ml	SS-A	\times 16
RBC	3.16×10^6 / μ l	sAmy	58 IU/l	SS-B	\times 4
Hb	8.5 g/dl	T-cho	138 mg/dl	RF	166 IU/ml
Ht	25.8%	TG	107 mg/dl	ACE	7.9 IU/l
Plt	2.37×10^5 / μ l	FBS	97 mg/dl	C3	92 mg/dl
ESR	150 mm/h			C4	18 mg/dl
Biochemistry		Serology		CH50	36.1 U/ml
Na	141 mEq/l	CRP	3.08 mg/dl	C1q-CIC	2.8 μ g/ml
K	3.9 mEq/l			C3d-CIC	5.0 μ g/ml
Cl	105 mEq/l	Tumor Marker		Aspergillus Ag.	(-)
Ca	4.7 mg/dl	CEA	1.0 ng/ml	Cryptococcus Ag.	(-)
P	3.0 mg/dl	NSE	7.7 ng/ml		
BUN	20 mg/dl	SLX	54.8 U/ml		
Creat	0.8 mg/dl	SCC	1.7 ng/ml	Urine	
TP	7.6 g/dl	CYFRA	0.8 ng/ml	Pro	(-)
Albumin	3.3 g/dl	CA19-9	38 U/ml	Glu	(-)
				Occult Blood	(-)



Fig. 1 A chest radiograph on admission showed multiple nodular shadows in both lungs.

mlと高値であった。自己抗体の検索ではリウマチ因子が166IU/mlと高値、抗核抗体は640倍でSpeckled型であった。また、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体が陽性であった。動脈血液ガス分析および呼吸機能検査では異常を認めなかった。眼科所見では、Rose-Bengal試験陽性の乾燥性角結膜炎を認め、Shirmer試験も左0mm、右1mmと著明に低下していた。耳鼻科所見ではガムテス

ト3ccと唾液分泌の低下を認め、唾液腺造影でびまん性の斑点状陰影を認め、唾液腺生検ではリンパ球浸潤を伴う腺構造萎縮と線維化を認めた。心電図・経胸壁心臓超音波検査は正常であった。

胸部単純X線検査では両側中下肺野に径10~30mmの結節影を複数認め(Fig. 1)。胸部CTでは両側肺野の肺実質に辺縁不整、境界明瞭な径5~30mmの結節を末梢優位に複数個認めた(Fig. 2)。また、その他の肺野には異常陰影を指摘できなかった。FDG-PET検査ではCTで認めた結節に早期像で強い集積(standardized uptake value: SUV 10.1)を認め(Fig. 4G)。早期像を撮像後2時間後の遅延像では集積のさらなる上昇はなかった(SUV 10.0)。また、タリウムシンチグラフィでも同部位に異常集積を認め、悪性腫瘍を疑う所見であった。

入院後経過：転移性肺腫瘍や血液疾患の鑑別の目的で腹部CT、上部・下部消化管内視鏡(生検)、甲状腺エコー、骨髄生検など施行したが、胸郭外に明らかな悪性新生物は認めなかった。また、肺腫瘍、結核腫などの鑑別の目的で気管支鏡検査を施行し、経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄を行ったが悪性細胞や病原体は同定されず、内視鏡所見も正常であった。確定診断の目的で、右肺S⁹の結節に対し胸腔鏡補助下肺生検術を施行し、右S¹⁰の結節に対し術中に針生検術を施行した。

病理学的所見：右S⁹の病変とS¹⁰の病変はほぼ同様な所見であった。結節内にヘマトキシリンエオジン(HE)染色で一様に染まる無構造なエオジン好性物質を認めた

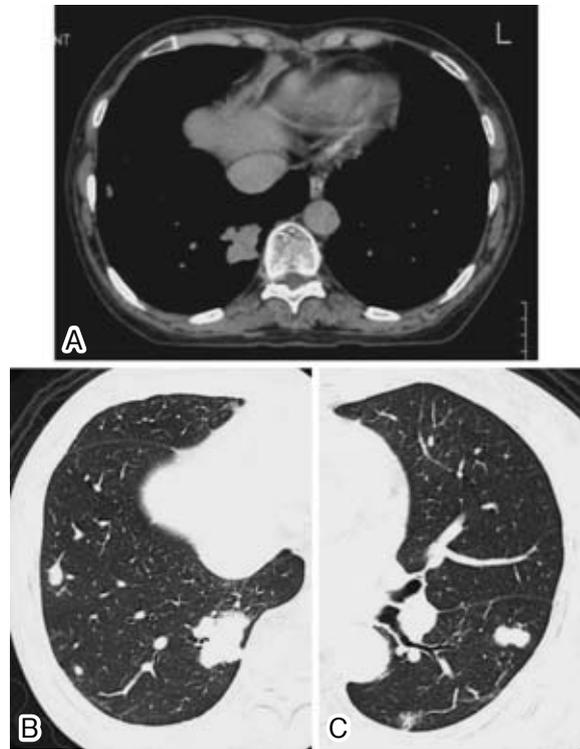


Fig. 2 Chest CT scan revealed bilateral multiple lung nodular lesions of various sizes up to 30 mm (A, B, C).

(Fig. 3). 結節内および周囲には、多核巨細胞を含む単核球を中心とした炎症細胞浸潤が著明に認められた。HE染色で認めた無構造物質はCongo red染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示した。また、過マンガン酸カリウム処理後のCongo red染色で陰性化し、免疫組織染色では γ グロブリンの沈着を認めず、アミロイドA染色が陽性であり、病理学的にAmyloid A (AA)型肺アミロイドーシスと診断した。

胃十二指腸、直腸、皮膚、気管支粘膜の生検からはアミロイドの沈着は認めなかった。また、臨床的に関節リウマチ、続発性シェーグレン症候群の診断が確定していたため、本症例は続発性のAA型限局性結節性肺アミロイドーシスと診断した。

退院後経過：確定診断後も入院前と同様に非ステロイド抗炎症薬とアクタリットによる関節リウマチの治療のみ継続し、外来経過観察した。2006年9月までの6年間の経過では、臨床的に呼吸器症状や呼吸機能の低下は認めず、関節リウマチやシェーグレン症候群による症状も増悪なく安定している。血清アミロイド関連蛋白 (serum amyloid associated protein: SAA) は経過で正常化し (Fig. 4)、胸部CTでは (Fig. 4A~F) 肺野の多発結節状陰影は消退し、右S¹⁰の腫瘤影は縮小傾向を示し、内部に初診時に認めなかった石灰化が出現した。また、2004年に施行したFDG-PET (Fig. 4G, H) では肺野病

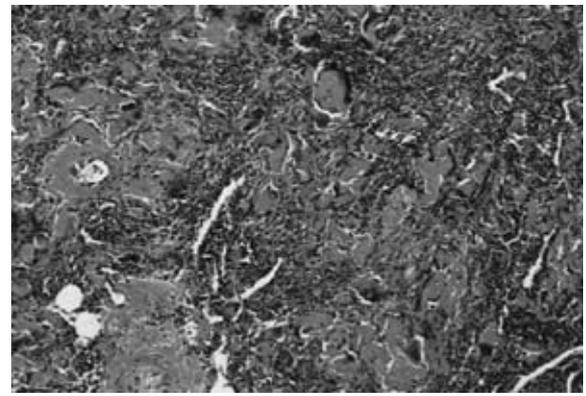


Fig. 3 Histopathological findings of the nodule obtained by lung biopsy from the right S⁹ showed deposits of eosinophilic amorphous materials and lymphocytic infiltration with multinucleated giant cell reaction. (HE $\times 20$)

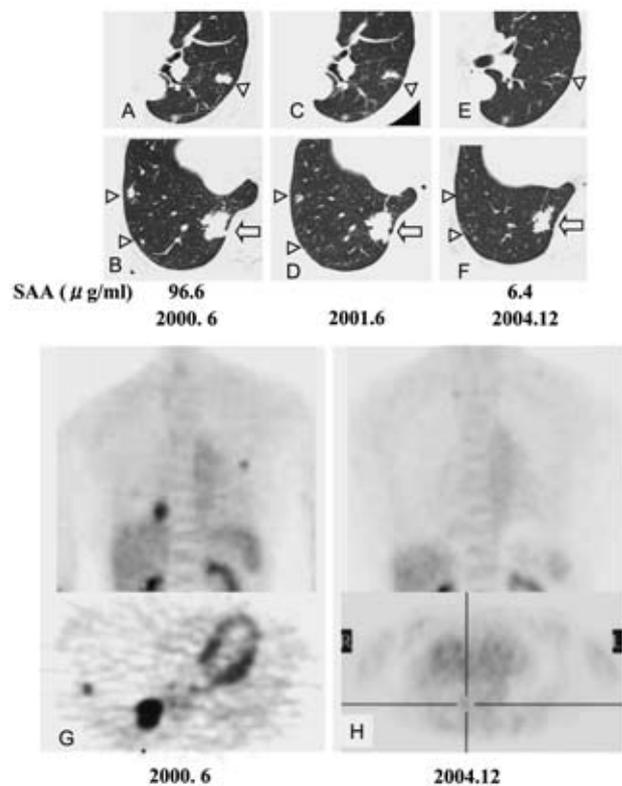


Fig. 4 The F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging demonstrated a lesion with intense FDG activity in the right lower and left middle lung field with a standardized uptake value (SUV) of 10.1 (G). During the four years of anti-rheumatic therapy, the size of the pulmonary amyloidomas reduced (B, D, F, arrow) or disappeared (A~F, arrow head), and the accumulation of FDG decreased (G, H). Serum amyloid associated protein (SAA) also returned to the normal range.

変部への集積は消退していた。病勢は安定しており、現在も同様の治療で継続中である。

考 察

呼吸器系のアミロイドーシスは、病変の形態や分布によって気管気管支アミロイドーシス、結節性肺アミロイドーシス、びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスに分類される。結節性肺アミロイドーシスにおいては、原発性や多発性骨髄腫などに続発したアミロイドL (amyloid L: AL) の沈着によるものがほとんどであるが、まれにAA型アミロイドの報告もある¹⁾。AA型アミロイドーシスは急性期反応物質の1種である血清アミロイド関連蛋白(SAA)を前駆物質とし、反応性アミロイドーシスと呼ばれている。通常、膠原病(特に、関節リウマチ、シェーグレン症候群)やCrohn病、結核、梅毒などに続発することが知られている²⁾³⁾。結節性肺アミロイドーシスは、画像上、肺癌や結核など他の肺野孤立陰影との鑑別は困難で、経気管支肺生検では診断に至らず、CTガイド下肺生検や外科的肺生検を必要とする症例が多い。限局性の結節性肺アミロイドーシスの予後は一般的に良好とされるが⁴⁾、次第に増大、増加し呼吸不全を呈する症例も報告⁴⁾され予後予測は困難であるのが実状である。

結節性肺アミロイドーシスの病理所見は、特に血管周囲性に、細胞外へのHE染色で一様で無構造なエオジン好性物質の沈着を認め、この物質はCongo red染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示すことで診断が確定する。さらに、結節の周囲部を中心として、異物巨細胞を含む単核球を中心とした炎症細胞浸潤が種々の程度に認められる⁵⁾。アミロイドーシスの発症機序は未だ不明な点が多いが、シェーグレン症候群に合併したAA型肺アミロイドーシスや原発性AL型肺アミロイドーシスの病変周囲の単核球が単クローン性に増殖をしていたことから、これら単核球から免疫グロブリンが分泌されアミロイド蛋白が沈着するという説⁶⁾⁷⁾や、病変部の単核球を中心とした炎症細胞にSAAを分解する酵素に異常がある場合、SAAは不完全に分解され不溶性のAA蛋白となり組織に沈着すること⁷⁾などが考えられている。肺アミロイドーシスのみならず、蛋白漏出性胃腸症など激しい症状を呈するAA型消化管アミロイドーシスや皮膚結節状アミロイドーシスの病理像においてもアミロイド蛋白の周囲に単核球を中心とした炎症細胞浸潤が著明に認められることが知られている⁸⁾⁹⁾。このことから、これらの炎症細胞浸潤がアミロイドーシスの形成に重要な役割を演じており、単核球の量や活性度がアミロイドーシスの病勢に影響することが考えられる。

FDG-PETは、現在さまざまな癌腫の診療において重要な検査となっている。しかしながら、FDGの集積は癌に特異的なものではなく、多くの炎症性病変で偽陽性となることが報告されている¹⁰⁾。結節性肺アミロイドーシスに関してもこれまで数例の報告がされており^{11)~15)}、FDG-PET陽性の肺結節状陰影の鑑別として考慮すべき疾患である。これまでの報告では、病変のSUV値は2~7程度と報告されているが¹¹⁾¹²⁾、本症例のSUV値は10.1であり非常に高値であった。また、AA型、AL型あるいは組織像とFDGの集積を詳述した報告はなく、我々の報告を含めさらなる検討が必要である。*in vitro*ではサイトカインやlipopolysaccharide(LPS)などで活性化された好中球、マクロファージ、リンパ球でFDGの取り込みが亢進することが報告されており^{16)~18)}、活性化された炎症細胞浸潤が高度な病変ではFDG-PETの集積が亢進すると思われる。病理学的に本症例の病変部位には著明な炎症細胞浸潤が確認されており、これがFDG-PETでの高集積につながったと考えられた。すなわち、肺アミロイドーシスにおいても、アミロイドーシスの病勢に関与すると考えられる炎症細胞浸潤の程度、および炎症細胞の活性度はFDG-PETの集積に関連することが示唆される。さらに、本症例では長期の経過観察において胸部CT上結節の縮小傾向が確認され、FDG-PETも経過を追って施行したところ異常集積が消失した。このことは、恐らくCTで残存している病変部位にはアミロイド蛋白の沈着は残存しているものの、炎症細胞は消退しているか、活性が著しく低下していることを反映していると考えられた。今後症例の蓄積が必要であるが、本例はFDG-PETが肺アミロイドーシスの炎症細胞浸潤の程度と活性度を反映し、病勢評価や経過観察に有効である好個の症例である。

AA型アミロイドーシスの治療は、AA蛋白の前駆物質であるSAAを低下させることを目標とする。関節リウマチに合併している場合、原疾患のコントロールを目的に抗リウマチ薬が有効であった報告¹⁹⁾や、近年では抗TNF- α 療法が有効であった報告がある²⁰⁾。本症例は、関節リウマチと続発性シェーグレン症候群が原疾患であったが、抗リウマチ薬のみで良好にコントロールされ肺アミロイドーシスに関しても退縮傾向が認められた。しかし、原疾患の病勢に伴い肺病変も再燃する可能性もあり、今後も長期の観察が必要と考えられた。

本論文の要旨は第56回日本呼吸器学会北陸地方会で報告した。

引用文献

- 1) Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to

1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407—413.
- 2) Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75: 531—545.
- 3) Beer TW, Edwards CW. Pulmonary nodules due to reactive systemic amyloidosis (AA) in Crohn's disease. *Thorax* 1993; 48: 1287—1288.
- 4) Suzuki H, Matsui K, Hirashima T, et al. Three cases of the nodular pulmonary amyloidosis with a longterm observation. *Intern Med* 2006; 45: 283—286.
- 5) Kobayashi H, Matsuoka R, Kitamura S, et al. Sjogren's syndrome with multiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis. *Chest* 1988; 94: 438—440.
- 6) Miyamoto T, Kobayashi T, Makiyama M, et al. Monoclonality of infiltrating plasma cells in primary pulmonary nodular amyloidosis: detection with polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1999; 52: 464—467.
- 7) Lavie G, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Elastase-type proteases on the surface of human blood monocytes: possible role in amyloid formation. *J Immunol* 1980; 125: 175—180.
- 8) 石原得博, 池田修一. アミロイドーシスの基礎と臨床. 金原出版, 東京, 2005; 215—221.
- 9) 菅原 信, 平井昭男, 北村啓次郎. Amyloidosis cutis nodularis atrophicans (Gottron). *皮膚臨床* 1983; 25: 413—418.
- 10) Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, et al. 18F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003; 44: 540—548.
- 11) Kung J, Zhuang H, Yu JQ, et al. Intense fluorodeoxyglucose activity in pulmonary amyloid lesions on positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 975—976.
- 12) Ollenberger GP, Knight S, Tauro AJ. False-positive FDG positron emission tomography in pulmonary amyloidosis. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 657—658.
- 13) Currie GP, Rossiter C, Dempsey OJ. Pulmonary amyloid and PET scanning. *Respir Med* 2005; 99: 1463—1464.
- 14) Grubstein A, Shitrit D, Sapir EE, et al. Pulmonary amyloidosis: detection with PET-CT. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 420—421.
- 15) Pusztaszeri M, Kamel EM, Artemisia S, et al. Nodular pseudotumoral pulmonary amyloidosis mimicking pulmonary carcinoma. *Thorax* 2005; 60: 440.
- 16) Jones HA, Cadwallader KA, White JF, et al. Dissociation between respiratory burst activity and deoxyglucose uptake in human neutrophil granulocytes: implications for interpretation of (18) F-FDG PET images. *J Nucl Med* 2002; 43: 652—657.
- 17) Deichen JT, Prante O, Gack M, et al. Uptake of [18F] fluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophages in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 267—273.
- 18) Ishimori T, Saga T, Mamede M, et al. Increased (18) F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002; 43: 658—663.
- 19) 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.
- 20) Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019—2024.

Abstract**FDG-PET findings of nodular pulmonary amyloidosis with a long-term observation**

Yukihiro Umeda¹, Yoshiki Demura¹, Naoko Takeda¹, Miwa Morikawa¹, Daisuke Uesaka¹,
Masanori Nakanishi¹, Shiro Mizuno¹, Shingo Ameshima¹, Masato Sasaki²,
Harumi Itoh³ and Takeshi Ishizaki¹

¹Department of Respiratory Medicine

²Thoracic Surgery

³Radiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

A 60-year-old woman was referred to our hospital because of an abnormal chest radiograph in May, 2000. She was found to have rheumatoid arthritis in March, 1998, and pharmacologic therapy with anti-rheumatic drug was started. The chest CT scan revealed bilateral multiple lung nodular lesions of various sizes up to 30 mm. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) demonstrated a lesion with intense FDG activity in the right lung with a standardized uptake value (SUV) of 10.1. Fiberoptic bronchoscopy revealed no endobronchial lesions. Video-assisted thoracoscopic surgery was done to ascertain the pathological diagnosis. Histological examination showed that the pulmonary nodules were composed of amyloid A (AA) protein. Secondary Sjögren syndrome was subsequently diagnosed. A diagnosis of localized nodular pulmonary amyloidosis with AA type amyloid protein was made, and therapy with anti-rheumatic drugs was continued. After six years of therapy, the size of pulmonary amyloidoma was reduced, and the accumulation of FDG returned to normal. We reported this interesting case in which FDG-PET apparently reflected the disease activity of pulmonary amyloidosis.