

●症 例

肺結核を合併し、胸膜生検が有用であった胸膜 amyloid light-chain アミロイドーシスの1例

高柳 晋 水野 里子 永吉 優 藤川 文子
猪狩 英俊 佐々木結花 山岸 文雄

要旨：症例は74歳男性，労作時呼吸困難を主訴に千葉東病院呼吸器科を受診した。胸部CTにて右上葉に浸潤影，右胸水を認めた。胸腔穿刺にて胸水は滲出性であり，リンパ球99%，ADAは14.3IU/Lで悪性細胞は認めなかった。気管支鏡検査を施行するも有意な所見を得られず，診断的治療として抗結核薬を開始した。その後，治療開始時の喀痰より結核菌が培養され，肺結核と診断した。6ヶ月後，肺野病変の改善を認めたが，胸水の増加を認めたため，胸膜生検を施行したところ，胸膜へのnon-amyloid Aアミロイドの沈着を認め，原発性マクログロブリン血症に伴う胸膜 amyloid light-chain アミロイドーシスと診断した。結核性胸膜炎では胸水から結核菌が検出される頻度は低い，胸膜生検は感度が高い。また他疾患の合併が判明することもあるため，診断に苦慮した際には，胸膜生検を積極的に行う必要があると考えられた。

キーワード：結核性胸膜炎，全身性ALアミロイドーシス，胸膜生検

Tuberculous pleurisy, Systemic AL amyloidosis, Pleural biopsy

緒 言

我が国において結核性胸膜炎は，新規結核登録患者の約16%に合併するとされ¹⁾，日常的に遭遇する疾患である。しかし，結核性胸膜炎では胸水から結核菌が検出される頻度は低く^{2)~5)}，日常診療では診断的治療が行われることがある。

今回，当初，喀痰抗酸菌培養にて結核菌陽性のため，結核性胸膜炎を合併した肺結核と診断していたが，後に原発性マクログロブリン血症に伴う胸膜 amyloid light-chain (AL) アミロイドーシスによる胸膜炎を合併した肺結核であったことが判明した，まれな1例を経験したので報告する。

症 例

患者：74歳，男性。
主訴：労作時呼吸困難。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴 40本×50年，飲酒歴 日本酒2合/日。
現病歴：2009年8月より労作時呼吸困難が出現，同11月より右胸痛も出現し近医を受診。胸部単純X線写真にて右胸水を認め，12月千葉東病院呼吸器科を紹介受診した。

入院時身体所見：身長172cm，体重45.8kg，血圧97/62mmHg，脈拍98/min。

酸素飽和度95%（室内気下），体温36.6℃，意識清明，胸部聴診上心雑音は聴取せず，右下肺野の呼吸音減弱を認めた。腹部に異常所見なく，下腿浮腫も認めなかった。

検査所見（Table 1）：血液検査では生化学検査にてCRP2.81mg/dlと上昇し，腫瘍マーカーはCEAが7.4ng/mlと軽度上昇を認めた。喀痰検査では，抗酸菌塗抹・培養検査，PCR-TBはすべて陰性であった。胸水検査所見ではリンパ球99%とリンパ球優位であったが，ADA14.3IU/L，抗酸菌塗抹・培養検査はともに陰性であった。

画像：胸部単純X線写真正面像では右下肺野網状影と右肋骨横隔膜角の鈍化を認めた。胸部CT像では肺野に低吸収域が広範囲に認められ，気腫性変化と考えられた。右上葉に浸潤影および右胸水を認めた（Fig. 1）。また#3~7までの縦隔リンパ節の腫大を認めた。

経過：2009年12月，気管支鏡検査を施行したが，抗酸菌塗抹・培養，PCR-TB，細胞診，組織診すべて有意な所見を得られなかった。2010年1月経気管支超音波

連絡先：高柳 晋
〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
国立病院機構千葉東病院呼吸器科
(E-mail: t.shin@cehpnet.com)
(Received 18 Oct 2011/Accepted 26 Jan 2012)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Blood chemistry		Serology		Pleural fluid	
WBC	6,200/ μ l	AST	14 U/L	CRP	2.81 mg/dl	pH	7.5
Neutro	54.2%	ALT	6 U/L	CEA	7.4 ng/ml	Specific gravity	1.029
RBC	401×10^4 / μ l	LDH	173 U/L	Pro-GRP	13.2 pg/ml	Protein	3.6 g/ml
Hb	14.4 g/dl	γ -GTP	71 U/L	CYFRA	1.2 ng/ml	Glucose	117 mg/dl
Plt	40×10^4 / μ l	TP	6.4 g/dl	Sputum		LDH	118 U/L
		Alb	3.3 g/dl	Smear	negative	WBC	1+
		T-Bil	0.4 mg/dl	Culture	negative	Neutro	1%
		BUN	12.9 mg/dl	PCR-TB	negative	Lymph	99%
		Cre	0.71 mg/dl			ADA	14.3 IU/L
		Na	142 mEq/L			Smear	negative
		K	5.3 mEq/L			Culture	negative
		Cl	104 mEq/L			Cytology	Class I

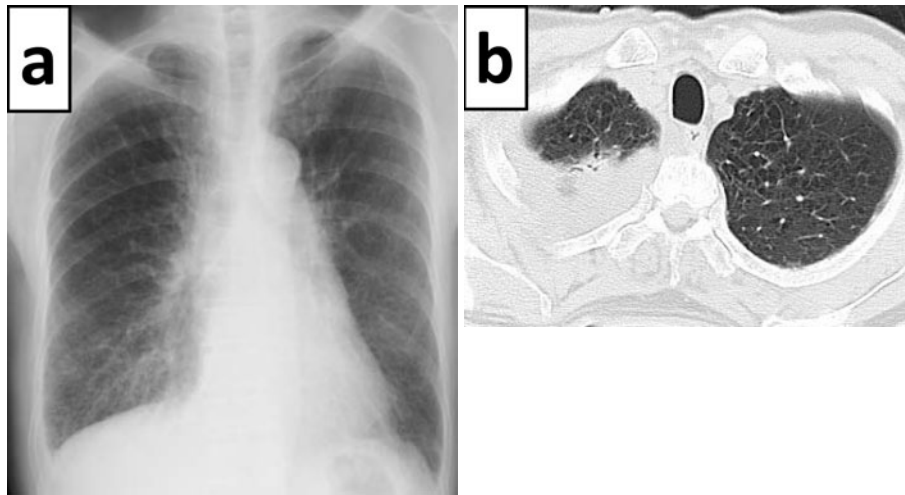


Fig. 1 (a) A chest X-ray film showed a reticular shadow in both lower lung fields, and the right costophrenic angle was dull. (b) Chest CT images showed low attenuation areas in both pulmonary areas, consolidation in the right upper lobe, and pleural effusion in the right chest.

内視鏡下経気管支針生検を #4R, 7にて施行したが、有意な所見は得られず、また、悪性腫瘍を疑い、同月PET-CTを施行したが、異常集積は認めなかった。

診断的治療として2010年1月、抗結核薬内服を開始した後、治療開始時の喀痰抗酸菌培養で結核菌陽性が判明し、肺結核と診断した。治療開始後、右上葉浸潤影の改善を認めたにもかかわらず、胸水は増加傾向を示しており、3月に胸腔穿刺を施行するも、白血球分画にてリンパ球90%以上を示すのみで有意な所見を認めなかった。その後、患者本人の協力が得られず同年7月まで精査が行えなかった。7月に測定した可溶性インターロイキン2レセプターが1,410 U/mlと高値であったため、悪性リンパ腫を疑い、ガリウムシンチグラフィを施行したが、有意な所見は認めなかった。そのため8月に胸膜生検を施行し、病理組織診にてnon-amyloid A (non-AA) アミロイドの沈着が証明された (Fig. 2)。

某院血液内科へ転院し、原発性マクログロブリン血症と診断された後、直腸生検にて直腸へのアミロイドの沈着も確認され、原発性マクログロブリン血症に伴う全身性ALアミロイドーシスの胸膜病変と診断された。なお、結核治療はコンプライアンスが悪く、脱落となった。2011年11現在、結核菌の再排菌は認めていない。

考 察

本症例では、胸水抗酸菌塗抹・培養、PCRはすべて陰性、ADAも14.3 IU/Lであり、有意な所見はリンパ球優位のみであったが、肺結核を合併していたため、当初、結核性胸膜炎と診断した。結核性胸膜炎における胸水の特徴として白血球分画はリンパ球優位であることが多い。胸水抗酸菌塗抹の感度は10~25%と低く、培養陽性は13~75%、PCR感度も16~81%と各報告で一定せず²⁾⁻⁵⁾、临床上、診断に苦慮し、診断的治療を行うこ

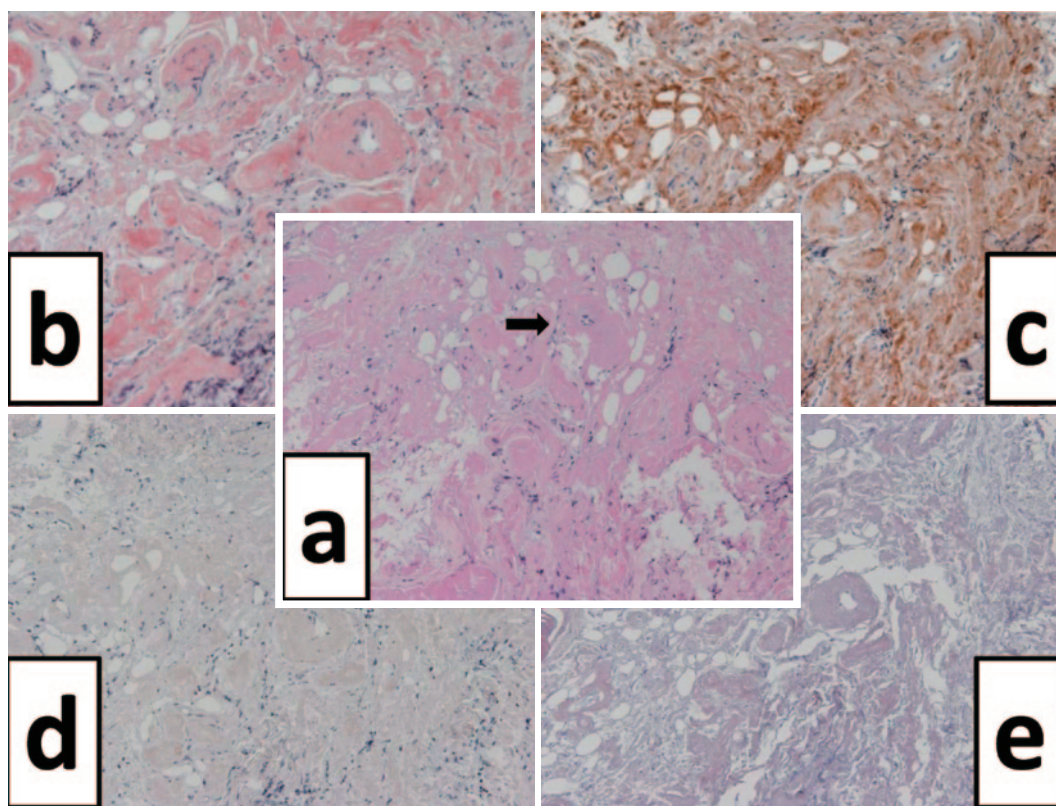


Fig. 2 (a) Hematoxylin-eosin staining showed nonstructured acidophilic deposition in blood vessels and interstitial tissues. (b) Congo-red and (c) amyloid P staining showed amyloid deposition. Non-AA amyloid was demonstrated from (d) amyloid A negative and (e) KMnO_4 stain-resistant results.

ともまれではない。結核性胸膜炎では胸水中 ADA 値も診断に用いられる。特異度は 90%前後とする報告が多数を占めるが、感度は 55.5~100%とばらつきがみられ^{5)~9)}、ADA 低値のみで結核性胸膜炎を否定することはむずかしい。また、ADA が高値になる疾患としては、膿胸、溶血性の胸水、膠原病による胸水、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、悪性胸膜中皮腫などがあり、また老人や HIV 罹患者など、免疫低下者では低値を認めることがあるため注意が必要である¹⁰⁾。

一方、AL アミロイドーシスは多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症に合併、もしくは原発性であることが多く、結核には通常 AA アミロイドーシスが随伴することが多い。

AL アミロイドーシスによる胸膜病変は報告が少なく、我が国では 2 例の報告を認めるのみ¹¹⁾である。AL アミロイドーシスによる胸水所見には特異的な所見は報告されておらず^{12)~14)}、胸水のみで診断を行うことは困難であり、胸膜生検は結核性胸膜炎との鑑別、診断確定に必須の検査である。

臨床的に結核性胸膜炎が疑われるものの胸水中の結核菌の証明ができず、また ADA が低値である場合は胸膜生検が薦められる。胸膜生検は術者によって結果が左右

され、また侵襲は大きいものの、抗酸菌培養検査にて感度 60%、病理診断にて感度 80%、合わせると感度 87%と診断に有効である。また、6 個以上の組織、または 2 個以上の胸膜検体を採取できた場合は感度 100%であるとの報告もあり、有用性が高い¹⁵⁾。本症例のように胸膜生検によって他疾患の合併を診断できることもあり、胸水貯留例の鑑別診断において、胸膜生検はその診断的価値が高いと考える。

なお、本論文の要旨は第 159 回日本結核病学会関東支部会、第 193 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会にて発表した。

謝辞：病理診断を行っていただいた、千葉東病院病理部の北村博司先生に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 石川信克, 亀井美登里. 結核の統計 2010. 東京: 公益財団法人結核予防会. 2010; 54.
- 2) Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-81.
- 3) De Lassence A, Lecossier D, Pierre C, et al. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from pa-

- tients with tuberculous pleurisy by means of polymerase chain reaction: comparison of two protocols. *Thorax* 1992; 47: 265-9.
- 4) de Wit D, Maartens G, Steyn L, et al. A comparable study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 262-7.
 - 5) 柏木秀雄, 樋口治之, 奥田喜朗, 他. 結核性胸膜炎の臨床病態. *Prog Med* 2010; 30 (3): 949-55.
 - 6) Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Ribera E, et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986; 67: 141-5.
 - 7) Strankinga WFM, Nauta JJP, Straub JP, et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. *Tubercle* 1987; 68: 137-40.
 - 8) Van Keimpema ARJ, Slaats EH, Wagenaar JPM, et al. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 15-8.
 - 9) Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald, JM, et al. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1991; 99: 355-7.
 - 10) Arun Gopi, Sethu M, Surendra K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880-9.
 - 11) 山本佑樹, 阪下健太郎, 高田由子, 他. 胸膜生検にて診断し得た全身性 AL アミロイドーシスの 2 例. *気管支学* 2010; 32 (S): S228.
 - 12) Botemps F, Tillie-Leblond I, Coppin MC, et al. Pleural amyloidosis: thoracoscopic aspects. *Eur Respir J* 1995; 8: 1025-7.
 - 13) Araoka T, Takeoka H, Nishioka K, et al. Successful management of refractory pleural effusion due to systemic immunoglobulin light chain amyloidosis by vincristine adriamycin dexamethasone chemotherapy: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 322.
 - 14) Berk JL, Keane J, Seldin DC, et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis; etiology and prognosis. *Chest* 2003; 124: 969-77.
 - 15) Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, et al. The optimal number of pleural biopsy specimens for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; 112: 702-706.

Abstract

A case of pleural amyloidosis complicated with pulmonary tuberculosis diagnosed by pleural biopsy

Shin Takayanagi, Satoko Mizuno, Masaru Nagayoshi, Ayako Fujikawa, Hidetoshi Igari, Yuka Sasaki and Fumio Yamagishi

Department of Respiratory, National Hospital Organization Chiba-East Hospital

A 74-year-old male presenting with exertional dyspnea was admitted to our hospital. Chest CT images showed infiltration in the right upper lobe and pleural effusion in the right chest. Bronchoscopy showed normal findings, and thoracentesis showed exudative pleural effusion with cytology of 99% lymphocytes, no malignancies, and ADA of 14.4 IU/L. After thorough examinations, antituberculosis drugs were administered as a diagnostic therapeutic trial. The patient was later diagnosed as pulmonary tuberculosis from positive sputum culture. Six months later, his infiltration improved, but his pleural effusion increased. Thus pleural biopsy was conducted, and non-AA amyloid deposition in the pleura was found. He was later diagnosed as pleural amyloid light-chain amyloidosis complicated with primary macroglobulinemia. In tuberculous pleurisy, pleural effusion examinations have low sensitivity in tuberculosis detection, but pleural biopsy has high sensitivity in tuberculosis detection and can also detect other complicated diseases. Pleural biopsies should be conducted more frequently.