

●症 例

多発性骨髄腫に合併したびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの1例

山川 英晃^a 高柳 昇^a 石黒 卓^a
 清水 禎彦^b 柳澤 勉^a 杉田 裕^a

要旨：症例は71歳，女性。2007年6月に他院で多発性骨髄腫（IgG λ型）と診断され無治療で経過観察されていた。2008年12月から咳嗽が出現し，2010年9月から労作時の咳嗽，呼吸困難および血痰（3ヶ月に1回程度）を自覚し，2011年4月に当センターを受診した。胸部HRCT検査で小葉間隔壁の肥厚，広範なすりガラス影を認めた。入院時の気管支肺泡洗浄検査で広範なすりガラス影は肺胞出血と診断した。肺胞出血改善後の経気管支肺生検で，びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスと診断した。直腸粘膜組織でアミロイド蛋白の沈着を認め，心臓超音波・カテーテル・造影MRI検査から心アミロイドーシスも示唆された。その後は利尿薬の投与と全身化学療法が開始され，症状および肺野の病変，心機能は悪化なく外来で経過観察中である。びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスは呼吸器症状が乏しく生前診断例は少ないが，本症例のように多発性骨髄腫患者に呼吸器症状が出現したときは，肺胞出血や，肺および心アミロイドーシスの合併を常に考える必要がある。

キーワード：びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシス，多発性骨髄腫，アミロイドーシス，肺

Diffuse alveolar septal amyloidosis, Multiple myeloma, Amyloidosis, Lung

緒 言

アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスと，ある臓器に限局した沈着を示す限局性アミロイドーシスに大別される。現在では国際アミロイドーシス学会のアミロイドーシス分類が広く用いられている¹⁾。肺アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの部分症としてのものと，肺に限局したものとに分類される。全身性アミロイドーシスに合併したものは大多数がALアミロイドーシスであり，びまん性肺胞隔壁型の病型を示す。一方，肺限局型には①気管・気管支型，②肺実質結節型，③びまん性肺胞隔壁型の3病型があり，これらの大多数もALアミロイドーシスである²⁾。つまりびまん性肺胞隔壁型のALアミロイドーシスには全身性アミロイドーシスに伴うものと，肺に限局した2つの病型がある。今回我々は呼吸困難を契機に受診し，経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）により診断した，多発性骨

髄腫に合併したびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの1例を経験した。本症例ではまた肺胞出血も合併していた。貴重な症例と考え文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳，女性。

主訴：咳嗽，血痰，労作時呼吸困難 [Medical Research Council (MRC) 息切れスケール Grade 3]。

既往歴：多発性骨髄腫（67歳時），陳旧性脳梗塞 [70歳時：2011年3月よりシロスタゾール（cilostazol）内服中]。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

職業歴：主婦（粉塵吸入歴なし）。

現病歴：2007年6月に他院で貧血の精査を受け，多発性骨髄腫（IgG λ型）と診断された。無症候性骨髄腫，International Staging System (ISS) 病期分類I期のため無治療で経過観察されていた。2008年12月から咳嗽が出現し緩除に増悪傾向であった。2010年3月には骨髄中の形質細胞増加と頭蓋骨X線写真でpunched out lesionを認め，化学療法適応と考えられたが本人が拒否した。2010年9月から労作時の咳嗽，呼吸困難および血痰（3ヶ月に1回程度）を自覚し，2011年4月当センターを受診した。胸部CT検査で小葉間隔壁の肥厚，広範な

連絡先：山川 英晃

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 病理診断科

(E-mail: hide1144@jikei.ac.jp)

(Received 9 Apr 2012/Accepted 18 Jun 2012)

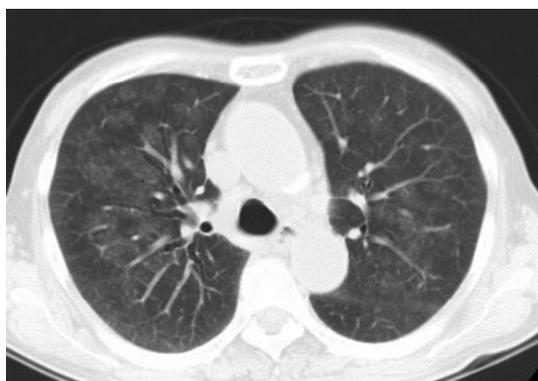


Fig. 1 Chest computed tomography on admission showed diffuse ground-glass opacities predominantly distributed in the inner side in both lungs.

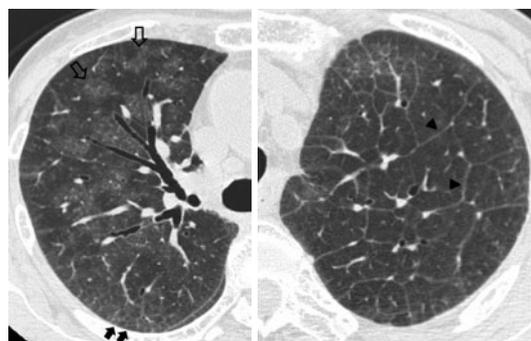


Fig. 2 Chest high-resolution computed tomography on admission showed diffuse ground-glass opacities (open arrow), reticular shadows (closed arrow), and thickening of the interlobular septum (arrowhead).

すりガラス影を認め、精査加療目的で入院した。

入院時現症：身長 153 cm，体重 43.9 kg，体温 36.7°C，血圧 117/52 mmHg，経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気)，脈拍数 90 回/min・整，呼吸回数 17 回/min，眼瞼結膜は貧血様，眼球結膜に黄染は認めなかった。頸部リンパ節腫脹なし。心音は純・整であった。右肺野にsquawkを聴取した。肝・脾腫はなく，四肢に浮腫なし。舌の腫大なく，皮膚所見，神経学的所見に異常はなかった。

入院時検査所見：動脈血液ガス分析 (室内気) は，pH 7.45，PaO₂ 80.6 Torr，PaCO₂ 32.1 Torr，HCO₃⁻ 21.9 mmol/L であった。白血球 6,600/mm³ (好中球 59.5%，リンパ球 27.6%，好酸球 5.8%，単球 6.6%，好塩基球 0.5%)，血小板 26.3×10⁴/mm³，ヘモグロビン 10.0 g/dl と貧血を認め，赤血球沈降速度 116 mm/h と亢進していた。AST 25 IU/L，ALT 15 IU/L，LDH 295 IU/L，ALP 175 IU/L，γ-GTP 44 IU/L，総ビリルビン 0.8 mg/dl と LDH の上昇があった。TP 7.1 g/dl，Alb 2.7 g/dl と TP/Alb 比の乖離を認め，蛋白分画はγ-グロブリン 39.1% と高値であった。IgG 2,715 mg/dl と上昇し，逆に IgA 34 mg/dl，IgM 33 mg/dl と低下，血清免疫電気泳動で IgG λ 型の M 蛋白を認めた。β₂ ミクログロブリンは 4.4 mg/ml と上昇していた。BUN 19 mg/dl，Cr 0.9 mg/dl，24 時間 CCr 54.9 ml/min と腎機能障害があり，尿蛋白量 4.14 g/day でネフローゼ症候群の診断基準を満たした。CRP 0.8 mg/dl，KL-6 811 U/ml，SP-D 99 ng/ml，BNP 695.6 pg/ml と高値であった。各種膠原病関連の自己抗体はすべて陰性であった。

入院時胸部 X 線写真では右中下肺野にすりガラス状陰影を認めた。また心胸郭比は 59% と心拡大を認めた。入院時胸部 CT 検査では両肺の内層優位にびまん性のすりガラス影を認め，小葉間隔壁の肥厚を認めた。有意な

リンパ節腫大はなかった (Fig. 1, 2)。心電図検査では，洞調律，I・aVL・V5・V6 において陰性 T 波，左軸偏位を認めた。R 波の低電位所見は認めなかった。心臓超音波検査では，左室駆出率 50%，左室拡張はなく，推定右室収縮期圧 32 mmHg，および下大静脈の拡大なく，肺高血圧を示唆する所見はなかった。左室壁 14 mm，心室中隔壁 15 mm と軽度肥厚があり，左室流入血流波形は偽正常化パターンで中等度の拡張障害が示唆された。呼吸機能検査 (% 予測値) では，肺活量 2.13 L (76.1%)，1 秒量 1.65 L (100.6%)，1 秒率 (1 秒量/努力性肺活量) 79.7%，肺拡散能力 (DLco) 8.69 ml/min/mmHg (56.0%) と拘束性換気障害および拡散障害を認めた。6 分間歩行の最低 SpO₂ は 93% であった。

入院後経過：基礎疾患に多発性骨髄腫 (ISS：病期 II 期) を有していたため，肺アミロイドーシスを第一に考えたが，過敏性肺炎や薬剤性肺炎の可能性も考慮し入院第 1 病日に気管支鏡検査を施行した。気管支内腔には異常所見なく，右 B5 で気管支肺胞洗浄を施行した。気管支肺胞洗浄液 (回収量：101/150 ml) は，細胞数 4.6×10⁵/ml，マクロファージ 89.8%，リンパ球 3.0%，好中球 6.0%，好酸球 1.2%，CD4/8 比は 0.4 であった。また外観は I 液から III 液にかけて濃くなる血性であり，鉄染色にてヘモジデリン貪食マクロファージを多数認めたことから，びまん性肺胞出血と考えた。抗血小板薬であるシロスタゾールを内服していたため，TBLB は施行しなかった。入院時の心臓超音波検査では肺高血圧症は指摘されなかったが，びまん性肺胞出血および画像所見より肺静脈閉塞症も鑑別に入れ，入院第 6 病日に心臓カテーテル検査を施行した。肺動脈楔入圧 15 mmHg，平均肺動脈圧 29 mmHg，肺血管抵抗 269.9 dyn s/cm⁵ で軽度の肺高血圧症を認めた。また冠動脈造影検査では冠動脈に病変なく，左心室造影検査では心係数は 3.02 L/min/m² と保た

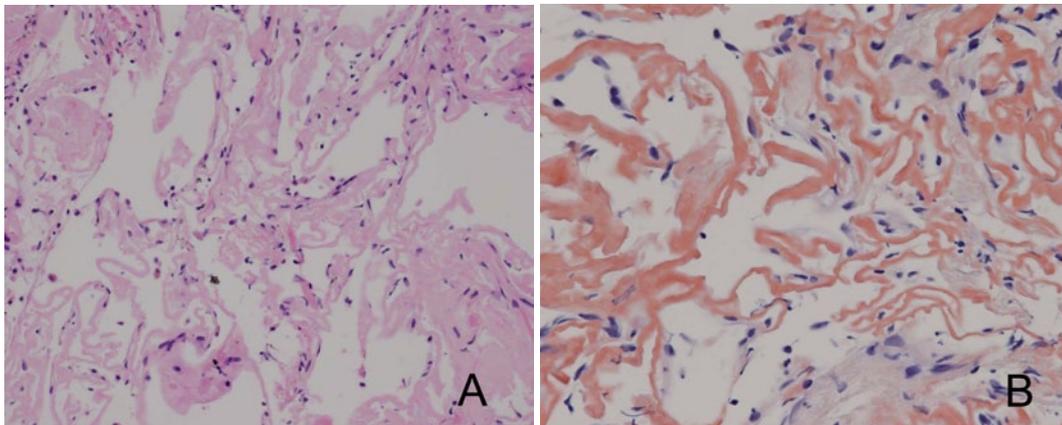


Fig. 3 Histological findings from the lung biopsy showed (A) diffuse deposits of eosinophilic amorphous material in the alveolar septa and blood vessel walls (hematoxylin and eosin stain, $\times 100$), and (B) diffuse amyloid deposits in alveolar septa and blood vessel walls (Direct Fast Scarlet stain, $\times 200$).

れ、左室の壁運動は駆出率 51.1%であった。以上の結果、代償期の慢性心不全と考え利尿薬 [フロセミド (furosemide) 20 mg/日・経口] 投与を開始した。シロスタゾールを中止し入院第 13 病日に TBLB を行った。hematoxylin-eosin (H-E) 染色では肺胞隔壁の間質および血管周囲に eosin で淡染する無構造の沈着が認められた (Fig. 3A)。Direct Fast Scarlet (DFS) 染色では H-E 染色標本でみられる無構造物質が赤橙色に染色され、偏光顕微鏡下で黄緑色の偏光を呈したため、同物質をアミロイドと診断した (Fig. 3B)。また、抗 AA 抗体による免疫染色は陰性であったため、AL 蛋白のアミロイドと考えられた。以上の所見より、びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスと診断した。後日施行した直腸粘膜生検においても、血管周囲にアミロイド沈着を認め、全身性アミロイドーシスと診断した。また入院時施行した心臓超音波検査では、アミロイドーシス特有の心筋の粒状の白い濃染像はみられなかったが、左室拡張障害を認めたため、さらなる検査として心臓造影 MRI 検査を施行し、心筋基部の中隔下壁寄りから下壁にかけて貫壁性の造影効果を認めた。びまん性の変化はないが局所のアミロイド沈着が示唆され、慢性心不全の原因は心アミロイドーシスと考えた。入院第 13 病日に撮影した胸部 CT 検査で小葉間隔壁の肥厚およびすりガラス影は残存するものの、内層主体に分布する数石状のすりガラス影は改善していた (Fig. 4)。入院後、労作時の呼吸困難は MRC Grade 2 に改善したため、入院第 17 病日に退院した。退院後は他院で化学療法 [メルファラン (melphalan) + プレドニゾロン (prednisolone)] が開始され、化学療法 6 クール終了後に撮影した胸部 CT 検査の所見は Fig. 4 と同様であり、咳嗽や労作時の呼吸困難のランク悪化も認めていない。6 分間歩行の最低 SpO₂ は 96% である。また心

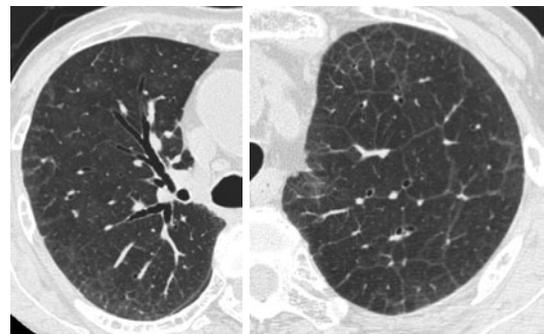


Fig. 4 Chest computed tomography on the 13th hospital day and after six cycles of chemotherapy. Chest computed tomography showed ground-glass opacities and thickening of the interlobular septum and improved inner-side ground-glass opacities compared with what was seen on admission.

臓超音波検査での心機能や心肥大の増悪も認めていないが、BNP は以後も 600 pg/ml 以下に低下したことはない。多発性骨髄腫の治療効果は骨髄中の形質細胞は 6% まで低下し部分寛解を得られている。

考 察

本症例は、肺以外に直腸粘膜組織にもアミロイド沈着を認め、多発性骨髄腫に伴う全身性アミロイドーシスと診断した。肺アミロイドーシスは、びまん性肺胞隔壁型であり TBLB で診断した。また入院時は肺胞出血を伴っており、これは気管支肺胞洗浄で診断した。肺胞出血改善後の CT 像が本症例の肺アミロイドーシスの CT 所見であり、入院時の CT 所見はアミロイドーシスに肺胞出血が加わったものと考えている。

びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスは、しばしば無

症状である。Celliらは12例の著明なびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの剖検例で、64%は何ら呼吸器症状がなかったと報告している³⁾。呼吸困難を伴った場合でも、多くは高率に合併する心アミロイドーシスによる心不全の症状である⁴⁾。本例は咳嗽、血痰、呼吸困難を訴えて呼吸器科を受診した。安静と利尿薬の投与ですべての症状が改善したことより、やはり本例の症状はすべて心不全の症状である可能性が高いと考えている。びまん性肺胞出血に関しては、多発性骨髄腫そのもの、およびアミロイドーシスでも報告がなされている⁵⁾⁶⁾。今後も再発の可能性を考えて経過をみていく必要がある。

びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの特徴的画像所見は、10個から無数の2~15mm大の小結節が75%（分布はびまん性2/3、末梢胸膜下優位1/3、また1/3は結節に石灰化あり）、網状影と小葉間隔壁の肥厚が50%であり、また63%が肺門・縦隔リンパ節腫大を伴い、その半数は石灰化を伴うと報告されている。すりガラス影や牽引性気管支拡張、蜂巣肺を伴うことはまれである⁷⁾。本症例では当初小葉間隔壁の肥厚、胸膜下の微細な小粒状影に加えすりガラス影を伴っていたが、入院第13病日のCT検査では内層主体のすりガラス陰影は改善していた。血痰があること、気管支肺胞洗浄液で肺胞出血が確認されたことより、すりガラス影は肺胞出血の所見と考えた。本例の血痰は抗血小板薬内服以前から出現していたことより、アミロイドーシスと心不全が原因として考えられた。Fig.4の陰影がその後も残存しており、この陰影がアミロイドーシスの所見と考えている。海外では小葉間隔壁肥厚が目立ち粒状影を伴わない症例が「interstitial pulmonary amyloidosis」として1例報告されており、本症例と画像所見は酷似していた⁸⁾。病変が軽度であれば、間質影しかみられないことが報告されている⁹⁾。しかし本症例でみられた小葉間隔壁の肥厚が、アミロイドの沈着によるものか、心不全による浮腫性変化なのかはTBLB検体のため評価できていない。実際にBNPは600pg/ml以下には一度も低下していないため、慢性の心不全は持続していると考えている。一方、TBLB後に大量気道出血を生じた報告例があり、これはアミロイドが血管壁に浸潤する形で存在していたためと考えられている¹⁰⁾。本症を疑って、TBLBを行う際に注意する必要がある。本症例ではTBLBの際、出血はほとんどなかった。

アミロイドーシスに対する治療は、アミロイドの沈着過程そのものを修飾する治療（抗アミロイド療法あるいは根本療法）と、アミロイド沈着の結果生じた臓器障害あるいはそれに起因する症状に対する治療（対症療法）に大別される。本例では多発性骨髄腫に対するメルファランとプレドニゾン治療が抗アミロイド療法であり、

安静と利尿薬投与が心アミロイドーシスに対する対症療法となる。

全身性アミロイドーシスに合併した肺アミロイドーシスの予後については診断後平均16ヶ月とされるが¹¹⁾、びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシス自体が直接死因になることは8~10%程度と少ない¹²⁾。高率に合併する心アミロイドーシスが予後を左右し、心機能が正常であれば16ヶ月、駆出率が40%未満の症例は12週間と予後不良である¹³⁾。さらに加えて多発性骨髄腫に合併した肺アミロイドーシスの予後は、原発性に合併した肺アミロイドーシスに比べて不良であり、いったんアミロイドが沈着すると分解されにくく、急速に進行し呼吸不全が進行してくる¹⁴⁾¹⁵⁾。本例ではメルファランとプレドニゾンによる治療が開始され、多発性骨髄腫は部分寛解の効果をj得られている。この間に症状の出現はなく、現在でも6分間歩行での最低SpO₂は96%であり、CT所見も変化していない。肺アミロイドーシスは悪化も改善もなく、不変と判断している。今後、多発性骨髄腫の寛解が続けばアミロイドーシスが改善するのか、原病が悪化すればアミロイドーシスも悪化するのか長期予後を含めた集積が望まれる。

多発性骨髄腫に合併した、びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの1例を経験した。本例はびまん性肺胞出血を合併していた。入院時の気管支肺胞洗浄検査のみでは、多発性骨髄腫に合併したびまん性肺胞出血とのみ診断していたかもしれない。その後TBLBを行うことにより、びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの診断が得られた。多発性骨髄腫の症例はびまん性肺胞出血のみならず、びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスおよび心アミロイドーシスの合併の可能性があることを認識する必要がある。多発性骨髄腫の治療効果とアミロイドーシスの予後の関係解明のため、症例集積が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101-4.
- 2) Spencer H, Hasleton PS. *Spencer's Pathology of the Lung*. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1996; 776-83.
- 3) Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, et al. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest* 1978; 74: 543-7.

- 4) Cordier JF. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 502-13.
- 5) Russi E, Odermatt B, Joller-Jemelka HI, et al. Alveolar haemorrhage as a presenting feature of myeloma. *Eur Respir J* 1993; 6: 267-70.
- 6) Shenin M, Xiong W, Naik M, et al. Primary amyloidosis causing diffuse alveolar hemorrhage. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 175-7.
- 7) Pickford HA, Swense SJ, Utz JP. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 351-5.
- 8) Cottin V, Cordier JF. Interstitial pulmonary amyloidosis. *Respiration* 2008; 75: 210.
- 9) Hurie TJ, Schwarz MI. Miscellaneous Interstitial Lung Diseases. In: Schwarz MI, King TE. ed. *Interstitial Lung Disease*. 5th ed. Connecticut: People's Medical Publishing House-USA Shelton. 2011; 1095-8.
- 10) Strange C, Heffner JE, Collin BS, et al. Pulmonary hemorrhage and air embolism complicating transbronchial biopsy in pulmonary amyloidosis. *Chest* 1987; 92: 367-9.
- 11) Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407-13.
- 12) Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract: clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest* 1986; 90: 827-31.
- 13) Berk JL, O'Regan A, Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 155-65.
- 14) Lee SC, Johnson HA. Multiple nodular pulmonary amyloidosis: A case report and comparison with diffuse alveolar-septal pulmonary amyloidosis. *Thorax* 1975; 30: 178-85.
- 15) Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975; 54: 271-99.

Abstract

Multiple myeloma associated with diffuse alveolar septal amyloidosis

Hideaki Yamakawa^a, Noboru Takayanagi^a, Takashi Ishiguro^a, Yoshihiko Shimizu^b,
Tsutomu Yanagisawa^a and Yutaka Sugita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Diagnostic Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 71-year-old woman was diagnosed as having multiple myeloma (IgG λ type) in June 2007. A cough developed in December 2008 that had slowly worsened. It developed again in September 2010, along with bloody sputum and dyspnea on exertion, and she presented to our hospital in April 2011. Chest high-resolution computed tomography revealed diffuse ground-glass opacities, reticular shadows, and thickening of the interlobular septum. The diffuse ground-glass opacities were diagnosed as pulmonary hemorrhage by bronchoalveolar lavage on admission. After pulmonary hemorrhage resolved, transbronchial lung biopsy showed a deposition of eosinophilic amorphous material in the alveolar septa and blood vessel walls. Rectal membrane tissue showed deposition of amyloid protein, and cardiac amyloidosis was suspected on the basis of echocardiographic and heart catheterization findings. After diuretics and chemotherapy (melphalan + prednisolone) were started, her symptoms and pulmonary and cardiac amyloidosis did not develop further. She was followed up on an outpatient basis. Diffuse alveolar septal amyloidosis is often asymptomatic and is rarely diagnosed antemortem. When respiratory symptoms are present in multiple myeloma patients, pulmonary hemorrhage and amyloidosis should be considered.