

●症 例

胸水が初発症状となった、多発性骨髄腫に伴う胸膜アミロイドーシスの1例

多田 麻美^{a,b} 高柳 昇^a 石黒 卓^a
 徳永 大道^a 清水 禎彦^c 杉田 裕^a

要旨：症例は61歳，男性。2週間前より息切れが出現し，胸部CT検査で左優位の両側胸水と両側性の胸膜肥厚を認めた。左胸水はリンパ球優位の滲出性胸水で細胞診はclass II，右胸水は漏出性胸水であった。超音波下に左胸膜の肥厚部を生検し，好酸性微細顆粒状物質を貪食した異物型巨細胞を認めた。胸腔鏡下に胸膜生検を行い，好酸性で類円形の無構造物質の沈着を認め，Direct Fast Scarlet (DFS) 染色陽性であった。胸膜アミロイドーシスと診断し，尿中 Bence Jones 蛋白陽性，骨髄穿刺所見から Bence Jones 蛋白- κ 型の多発性骨髄腫と診断した。本例では，胸水貯留に伴う息切れが多発性骨髄腫に伴う胸膜アミロイドーシスの初発症状であった。

キーワード：多発性骨髄腫，胸膜アミロイドーシス，胸膜肥厚，胸水

Multiple myeloma, Pleural amyloidosis, Thickening of pleura, Pleural effusion

緒 言

アミロイドーシスは，全身諸臓器にアミロイドが沈着する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。全身性には，免疫細胞性アミロイドーシス[原発性アミロイドーシスおよび多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) に伴うアミロイドーシス: AL アミロイドーシス]，反応性 AA アミロイドーシス (続発性アミロイドーシス)，家族性アミロイドーシスなどがある。

今回我々は，胸部CT検査で胸水貯留と胸膜肥厚を呈したMMに伴う胸膜アミロイドーシスの1例を経験した。胸膜アミロイドーシスは我が国で5例^{1)~5)}しか報告されておらず，貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：61歳，男性。

主訴：息切れ[British Medical Research Council(MRC)グレード2]。

現病歴：2011年2月はじめより労作時の呼吸困難があり，食欲が低下したため，近医を受診した。胸部X線写真で左胸水を認められ，2月中旬に埼玉県立循環器・呼吸器病センターを紹介受診，精査のために入院した。

既往歴：帯状疱疹 (61歳)。

生活社会歴：喫煙歴は40本/日×30年間，飲酒歴はビール1L/日 (毎日)。

職業：電気配線の溶接業 (アスベスト曝露歴はない)。
 家族歴：特記すべきことはなし。

入院時身体所見：意識清明，体温36.5℃，脈拍95回/min，血圧139/94 mmHg，SpO₂ 99% (室内気)。左肺呼吸音が減弱していたが，心音は純・整。四肢に浮腫は認めず，神経学的に異常はなかった。

入院時の検査所見 (Table 1, 2)：動脈血ガス分析 (室内気) では PaO₂ 60.4 Torr と低酸素血症を認めた。血液検査では軽度の貧血 (Hb 11.7 g/dl) と血小板減少 (13.6×10⁴/μl) を認めた。血清総蛋白 6.3 g/dl，アルブミン 4.0 g/dl，クレアチニン値は 0.9 mg/dl，LDH 236 IU/L，血清カルシウム (補正值) は 9.2 mg/dl と基準範囲内であった。CRP 0.1 mg/dl，各種自己抗体は調べた範囲ですべて陰性であった。また，脳性ナトリウム利尿ペプチドは 27.9 pg/ml と軽度上昇し，腫瘍マーカー (CEA, CY-FRA19-9, NSE, ProGRP) は上昇していなかった。左胸水はリンパ球優位 (72.5%) の滲出性胸水で，CEA，アデノシンデアミナーゼとともに上昇しておらず，細胞診は class II，培養は一般細菌，抗酸菌ともに陰性であった。また，右胸水は漏出性胸水であり，リンパ球優位 (56.5%)，

連絡先：多田 麻美

〒360-0965 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昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

^c埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科
 (E-mail: mami-0927@med.showa-u.ac.jp)

(Received 7 Aug 2012/Accepted 22 Feb 2013)

Table 1 Laboratory data on admission

Blood gas analysis (room air)		Biochemistry		Serology	
pH	7.46	TP	6.3 g/dl	CRP	0.12 mg/dl
PaCO ₂	34.0 Torr	Alb	4.0 g/dl	IgG	161 mg/dl
PaO ₂	60.4 Torr	Glu	88 mg/dl	IgA	9 mg/dl
HCO ₃ ⁻	24.1 mmol/L	BUN	9 mg/dl	IgM	3 mg/dl
BE	0.8 mmol/L	Cr	0.9 mg/dl	IgD	<1.0 mg/dl
		Na	142 mEq/L	IgE	8 IU/ml
		K	4.5 mEq/L	CEA	2.0 ng/ml
		Cl	106 mEq/L	CYFRA	1.4 ng/ml
		Ca	9.2 mEq/L	pro-GRP	26.4 pg/ml
		T-Bil	0.7 mg/dl	HbA1c (JDS)	5.7%
		AST	32 IU/L	RF	4 U/ml
		ALT	16 IU/L	ANA	<40×
		LDH	236 IU/L	Anti-DNA Ab	(-)
		CK	108 IU/L	Anti-Sm Ab	(-)
		BNP	27.9 pg/ml	Anti-SS-A Ab	(-)
				Anti-SS-B Ab	(-)
				Anti-CCP Ab	(-)
				P-ANCA	<1.3 U/ml
				C-ANCA	<1.3 U/ml

Table 2 Property of pleural effusion

	Left	Right
TP	3.4 g/dl	2.8 g/dl
WBC	0.80 × 10 ³ /μl	1.94 × 10 ³ /μl
Neu	10.5%	11.0%
Macro	8.5%	31.0%
Lym	72.5%	56.5%
Meso	8.5%	1.0%
LDH	150 U/L	137 U/L
T-cho	59 mg/dl	45 mg/dl
TG	17 mg/dl	11 mg/dl
CEA	0.8 mg/ml	0.6 mg/ml
ADA	28.7 IU/L	25.2 IU/L
Cytology	class II	class II
Culture	negative	negative

CEA, アデノシンデアミナーゼは正常範囲内であった。経胸壁心臓超音波検査では、左心系・右心系の拡大ならびに心筋壁の肥厚はなく、駆出率は64%で心アミロイドーシスの所見は認めなかった。胸部X線写真では、左優位の両側胸水を認めた (Fig. 1)。胸部CT検査も同様に左優位の両側胸水を認め、両側の胸膜の一部に隆起性病変を認めた。この部位では胸膜下脂肪層は消失し、病変は肋骨周囲の軟部影に連続していた (Fig. 1)。超音波下に左胸膜生検を行い (1ヶ所)、好酸性微細顆粒状物質を認めたものの、当時は原因不明であった。その後、追加で精査を行ったところ、血清 IgG 161 mg/dl, IgA 9 mg/dl, IgM 3 mg/dl と低値であり、血清免疫電気泳動で M 蛋白血症を認め、Bence Jones-κ型であった。ま

た尿検査では蛋白 2+ (Bence Jones 蛋白陽性) であった。血液検査および尿所見から MM, 胸部病変はアミロイドーシスを疑い、胸腔鏡下に左胸膜生検を施行した。胸腔鏡検査では壁側胸膜になだらかな隆起性病変を認め、表面には怒張した血管を多数認めた。病理では標本の大部分に好酸性均一、類円形から不整形の無構造物質の沈着を認め、Direct Fast Scarlet (DFS) 染色で陽性であり、偏光顕微鏡所見とあわせてアミロイドーシスと診断した。さらに無構造物質の周囲には、軽度の異型を伴う形質細胞を主体とした高度の炎症性細胞浸潤を認めたが、同部位はκ優位に染色され、MM 細胞の浸潤を一部に認めた (Fig. 2)。胸膜肥厚や腫瘍形成はアミロイド沈着によるものと思われた。また、骨髓穿刺の病理では顆粒球、赤芽球、巨核球ともに減少し、異型の形質細胞の増殖を認めた。一方、上部消化管内視鏡検査による胃粘膜生検を行ったが、アミロイドーシスの所見は認めなかった。

以上の結果から、本症例を MM 合併 (Durie-Salmon 病期分類で IA) 胸膜アミロイドーシスと診断した。入院後、徐々に腎機能障害が進み、胸膜生検時よりネフローゼ症候群を併発したため、血液内科のある専門病院へ転院した。同病院でデキサメサゾン (dexamethasone) 大量間欠投与 (20 mg/日, 2 週ごとに 4 日間) を行われ、血清クレアチニン値の低下、尿蛋白の減少、および両側胸水の消失を認めた。

考 察

本症例は左優位の両側胸水に伴う息切れを主訴に受診し、胸部CT検査では両側胸膜肥厚を認めた。胸水検査

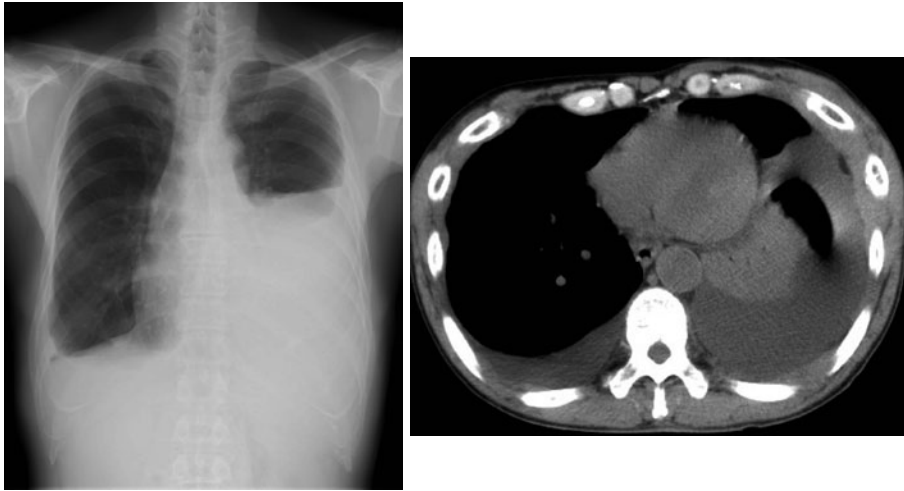


Fig. 1 Chest X-ray on admission and chest computed tomographic images. Chest X-ray on admission showed bilateral pleural effusion, and chest computed tomographic images showed bilateral pleural thickening. The subpleural fat layer in this area had disappeared, and the lesion continued as a soft shadow around the ribs.

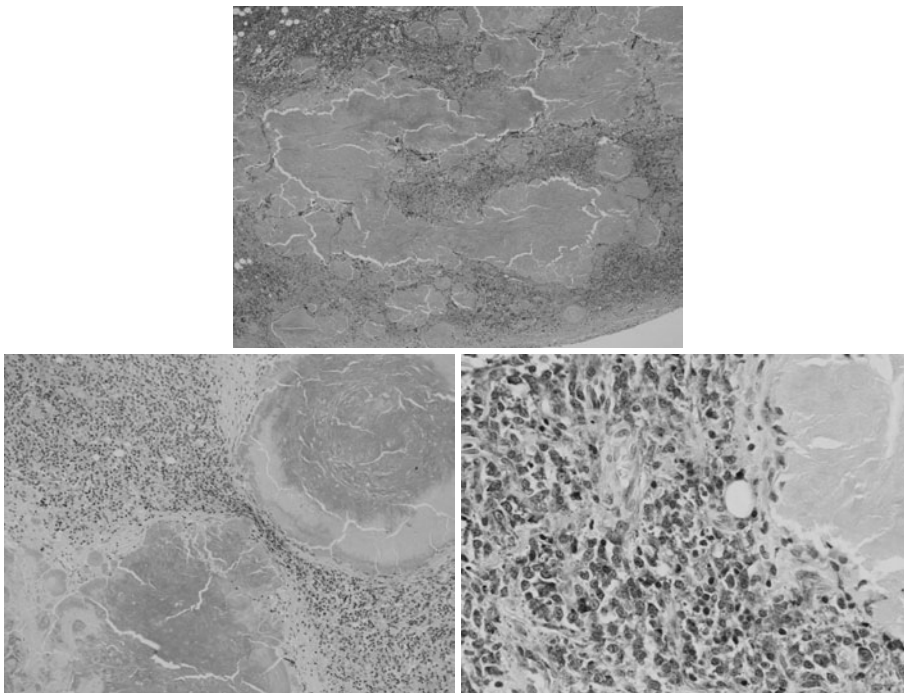


Fig. 2 Pathology results from the thoracoscopic pleural biopsy. Deposition of amorphous material of an irregular oval shape is observed in the upper panel, and a high degree of inflammatory cell infiltration composed mainly of plasma cells with mild atypia is recognized [hematoxylin and eosin (H&E) staining, $\times 4$]. The left lower panel shows positive Direct Fast Scarlet (DPS) staining, and in conjunction with polarized light microscopy findings, a diagnosis of amyloidosis was made. Furthermore, the stained area showed κ predominance, which indicates a suspected infiltration of myeloma cells.

では確定診断が得られなかったが、胸膜生検でアミロイド沈着を認め、胸膜アミロイドーシスと診断した。また、Bence Jones 蛋白陽性であり、その後の精査でMMの

診断に至った。胸膜肥厚からは胸膜プラーク・癌の胸膜播種・悪性中皮腫が鑑別となるが、胸膜のアミロイド沈着が診断の決め手となった。

MM 合併アミロイドーシスは、MM 細胞から産生分泌される免疫グロブリンである M (monoclonal) 蛋白に由来する不溶性のアミロイド線維蛋白が各種の臓器や組織の細胞外へ沈着して生じる病態である。MM の約 22% に合併すると報告されており⁶⁾、本症例は MM を合併し、軽鎖のκ型であったことから、AL アミロイドーシスと考えた。

AL アミロイドーシスは、明らかな基礎疾患を伴わない原発性 AL アミロイドーシスと、MM や原発性マクログロブリン血症などの基礎疾患を伴うものに分類される。AL アミロイドーシスの発生数は年間 10 万人に対し 0.8 人⁷⁾、臓器障害は腎臓 (74%) が最も多く、続いて心臓 (60%)、肝臓 (27%)、末梢神経 (22%)、自律神経 (18%) と報告されている⁸⁾。本症例では経胸壁心臓超音波検査で心アミロイドーシスの所見はなく、神経学的所見に異常を認めなかったが、経過中に血清クレアチニン値の上昇を認めた。アミロイドーシスによる腎病変の可能性が否定できないが、MM ではアミロイドーシス以外に Bence Jones 蛋白による myeloma cast nephropathy としての骨髄腫腎、軽鎖沈着症、尿酸塩腎症、高カルシウム血症、腫瘍細胞浸潤による腎障害を認める。本例では腎生検を行っておらず、腎機能障害の詳細な病態は不明であった。一方、胸膜にはアミロイドの沈着を認め、胸膜アミロイドーシスと診断した。

MM 合併 AL アミロイドーシスによるアミロイド関連胸水所見について、まとまった報告はなされていない。Berk らは原発性アミロイドーシスの 65% にアミロイド関連胸水を認め⁹⁾、その 37~67% が滲出性胸水であったと報告している⁹⁾¹⁰⁾。胸水が貯留する機序としては高頻度に合併する心アミロイドーシスによる心原性胸水⁹⁾に加え、アミロイド沈着によるリンパ管からの胸水再吸収障害が推定されている¹¹⁾。本症例の左胸水は滲出性、右胸水は漏出性であった。明らかな心アミロイドーシスの合併、心不全、低蛋白血症はなく、胸水貯留の詳細な機序は不明であった。

胸膜アミロイドーシスの画像所見としては、一般に片側性または両側性の胸水が知られている^{12)~15)}。また、画像検査で胸膜肥厚を認めた症例²⁾や胸腔鏡検査にて壁側胸膜上に径 5 mm 程度の結節を認めた症例が報告されている¹⁵⁾が、本例のように胸部 CT 検査で胸膜の肥厚所見や腫瘍性病変が確認された症例はこれまでに報告されていない。

胸膜アミロイドーシスは、Cope 針や胸腔鏡を用いた胸膜生検にて、病理学的に胸膜へのアミロイド沈着を認めることで診断されている。本症例は当初、超音波下に胸膜生検を行ったが、異物巨細胞を認めたもののアミロイドーシスは鑑別に挙がらず、特殊染色は行わなかった。

その後、確定診断目的で行った胸膜生検にて本症と診断でき、超音波下胸膜生検で認めた好酸性物質がアミロイドであったことを確認した。

AL アミロイドーシスに対する治療は、主に原発性アミロイドーシスの患者を対象とした臨床研究の結果に基づいて検討されてきた。これは基本的にアミロイドが沈着した結果生じた臓器障害やそれに起因する症状に対する治療と、アミロイドの産生・沈着過程を修飾する治療に分けられる。前者の例として、アミロイドーシスの症例に胸水貯留を認めた際、心アミロイドーシスによる心不全を合併している場合は利尿薬を投与し、心不全を合併していない場合は、局所治療として胸腔ドレナージ、さらに胸水コントロールが不良な場合は胸膜癒着術を行うことがある¹⁰⁾。本症例では心不全の所見がなく、心筋の壁肥厚を認めなかった。心筋生検は施行していないが、心アミロイドーシスの合併は否定的と考えた。一方、後者の治療として、M 蛋白の産生細胞減少を目的に自己末梢血幹細胞移植 (PBSCT) や化学療法を行うことがある。Berk らは胸膜病変を有する原発性アミロイドーシス症例に対して MP [メルファラン (melphalan : MEL) + プレドニゾロン (prednisolone : PSL)] 療法または PBSCT を行い、無治療群とくらべて予後が改善された (化学療法と PBSCT : 平均生存期間 21.8 ヶ月、無治療群 : 1.6 ヶ月) と報告した¹⁰⁾。そのほかには MP 療法、CP [シクロホスファミド (cyclophosphamide : CY) + PSL] 療法、アルキル化薬を含む多剤併用療法、デキサメサゾン大量療法が行われ、特にデキサメサゾン大量療法は MP 療法と比較して奏効率が高く、効果発現はより早く認められることが知られている¹⁶⁾。最近では減量したデキサメサゾンに MEL を加えた化学療法が行われ、忍容性、治療成績とも良好だったことから PBSCT の適応がない症例の第一選択として推奨されている¹⁷⁾。一方、MM 合併アミロイドーシスに対する治療法についても原発性と同様に M 蛋白を産生している異常形質細胞を標的とした治療が基本となり、PBSCT や MEL の有用性が報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。たとえば、MM 合併 AL アミロイドーシスに対する大量 MEL 療法と PBSCT は無治療群とくらべて予後を改善した (大量 MEL と PBSCT : 平均生存期間 54.5 ヶ月、無治療群 : 21 ヶ月)¹⁸⁾。本症例では転院先でデキサメサゾン大量療法が行われて胸水が減少し、MM 合併胸膜アミロイドーシスに対する同治療法の有用性が示唆された。

胸水に伴う息切れが初発症状であった。MM に伴う胸膜アミロイドーシスの 1 例を報告した。呼吸器科医は胸水貯留例に対応する機会が多いが、その原因として胸膜アミロイドーシスも鑑別に加える必要がある。

謝辞：本症例に関して信州大学医学部附属病院リウマチ・

膠原病内科の松田正之先生に貴重な助言を賜りました。紙面をお借りして深謝いたします。

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) 高柳 晋, 水野里子, 永吉 優, 他. 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. 日呼吸会誌 2012; 1: 359-62.
- 2) 増永愛子, 竹田奈穂子, 赤池公孝, 他. 胸膜癒着術が有効であった関節リウマチに伴う胸膜アミロイドーシスの難治性胸水. 日呼吸会誌 2011; 49: 897-902.
- 3) 桐生拓司, 小林英夫, 川口真平, 他. 筋力低下で発症し, 心・肺病変を主体とした骨髄腫に伴うアミロイドーシスの1剖検例. 日胸疾患会誌 1994; 32: 106-10.
- 4) 兼松隆志, 豊田長興, 馬場泰人, 他. 胸水で発症した多発性骨髄腫に伴う肺アミロイドーシス. 日胸臨 1991; 50: 233-8.
- 5) 此下忠志, 中島昭勝, 紺井一郎, 他. Pleural amyloidosis を認めた慢性関節リウマチの1例. 中部リウマチ 1990; 21: 183-5.
- 6) 麻奥英毅, 田利 晶, 藤原 恵, 他. 多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスの臨床的検討. 厚生省特定疾患代謝系疾患調査研究班アミロイドーシス分科会, 1997年度研究報告書. 1998; 67-9.
- 7) Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817-22.
- 8) Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1753: 11-22.
- 9) Berk JL. Pleural effusions in systemic amyloidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 324-8.
- 10) Berk JL, Keane J, Seldin DC, et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 2003 124: 969-77.
- 11) Maeno T, Sando Y, Tsukagoshi M, et al. Pleural amyloidosis in a patient with intractable pleural effusion and multiple myeloma. *Respirology* 2000; 5: 79-80.
- 12) Bontemps F, Tillie-Leblond I, Coppon MC, et al. Pleural amyloidosis: thoracoscopic aspects. *Eur Respir J* 1995; 8: 1025-7.
- 13) Fujimoto N, Masuoka H, Kosaka H, et al. Primary amyloidosis with pulmonary involvement which presented exudative pleural effusion and high fever. *Intern Med* 2003; 42: 756-60.
- 14) Dember LM, Shepard JA, Nesta F, et al. Case records of Massachusetts General Hospital. Case 15-2005. An 80-year-old man with shortness of breath, edema, and proteinuria. *N Engl J Med* 2005; 11: 324-8.
- 15) Kavuru MS, Adamo JP, Ahmad M, et al. Amyloidosis and pleural disease. *Chest* 1990; 98: 20-3.
- 16) Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520-6.
- 17) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 (代表: 山田正仁). アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 2010.
- 18) Girnius S, Seldin DC, Skinner M, et al. Short and long-term outcome of treatment with high-dose melphalan and stem cell transplantation for multiple myeloma-associated AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2010; 89: 579-84.
- 19) Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 7-15.

Abstract**Pleural amyloidosis and multiple myeloma with pleural effusion as the initial symptom**

Mami Tada^{a,b}, Noboru Takayanagi^a, Takashi Ishiguro^a, Daido Tokunaga^a,
Yoshihiko Shimizu^c and Yutaka Sugita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

^cDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 61-year-old man developed shortness of breath 2 weeks prior to a chest computed tomography examination that revealed bilateral pleural effusion with left predominance and bilateral pleural thickening. Cytology showed class II lymphocyte-predominant exudate in the left pleural effusion and transudate in the right pleural effusion. An ultrasound-guided biopsy of the left pleural thickening showed foreign-body giant cells that had phagocytized minute eosinophilic granule-shaped material. A thoracoscopic pleural biopsy revealed deposition of an amorphous material with the spherical shape of eosinophils that was stained positive by Direct Fast Scarlet stain, and pleural amyloidosis was diagnosed. On the basis of urine-positive for Bence-Jones protein and bone marrow aspiration findings, we also diagnosed the patient as having Bence-Jones protein κ -type multiple myeloma. In the present case, shortness of breath due to the pleural effusion accumulation was the initial symptom of the pleural amyloidosis with multiple myeloma.