

●症 例

肺野の多発粒状影から診断に至った原発性全身性 AL アミロイドーシスの 1 例

片桐 祐司^a 大本英次郎^b

要旨：症例は 81 歳，男性．3 年前に造影 CT で両肺野に多発する小粒状影を指摘されたが，自他覚症状や血液検査で明らかな異常値もなく経過観察されていた．その後，緩徐に小粒状影が増加・増大したため経気管支肺生検を施行したところ，AL アミロイドと診断された．全身精査の結果，大腸や舌の生検でも AL アミロイドの沈着を認め，原発性全身性 AL アミロイドーシスの診断に至った．全身性アミロイドーシスでは肺に多発粒状影を呈することがあり，多発粒状影から全身性アミロイドーシスの診断に至ったまれな症例であるため報告する．

キーワード：肺アミロイドーシス，原発性全身性アミロイドーシス，多発粒状影

Pulmonary amyloidosis, Primary systemic amyloidosis, Multiple nodular opacities

緒 言

アミロイドーシスは，線維構造を示す蛋白質のアミロイドが臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患の総称であり，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¹⁾．また，肺のアミロイドーシスは，気管気管支型，結節型，びまん性肺胞隔壁型の 3 パターンに分類される²⁾．びまん性肺胞隔壁型は全身性アミロイドーシスに多いとされており，画像上，網状影や小葉間隔壁の肥厚を呈するとされる³⁾．しかし今回我々は，肺野の多発小粒状影を契機として，経気管支肺生検によるアミロイドの診断から，原発性全身性 AL アミロイドーシスの診断に至った症例を経験したので報告する．

症 例

患者：81 歳，男性．

主訴：自覚症状なし．

既往歴：肺癌に対して右下葉切除術（8 年前），心房細動，閉塞性動脈硬化症，認知症．

喫煙歴：20 本/日×約 50 年間．8 年前に禁煙した．

家族歴・生活歴：特記すべきことなし．

現病歴：肺癌術後のフォローアップの造影 CT で X-3 年に両肺に多発小粒状影を指摘され，X-2 年に当科を紹介され受診した．自他覚症状や血液検査で明らかな異常値もなく，基礎疾患・認知症などを理由に侵襲的検査は希望せず経過観察としたが，X 年の造影 CT で緩徐に小粒状影が増加・増大し，縦隔リンパ節も腫大してきたため精査することとなった．

現症：身長 158.2 cm，体重 59.5 kg，体温 36.2℃，血圧 129/53 mmHg，脈拍 48 回/min（不整），経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）97%（室内気）．聴診上，右胸部に fine crackles を聴取．心音は不整で雑音は聴取せず．表在リンパ節を触知せず．神経学的に異常所見なし．舌の腫大を認めず．

検査結果：C 反応性蛋白（CRP）2.31 mg/dl と軽度の上昇を認めた．血清蛋白 6.3 g/dl，血清アルブミン 3.1 g/dl と軽度低値であった．白血球数 5,330/μl，血清クレアチニン 0.89 mg/dl と正常範囲であった．

胸部 X 線写真（図 1）：X-2 年には右中肺野に軽度の透過性低下を認める程度であったが，X 年には粒状影が両肺全体に広がり，右中肺野の透過性低下が増強した．

胸部造影 CT（図 2）：X-3 年；両肺に多数の小粒状影を認めた．小粒状影は大きさが 1~3 mm 程度で，分布は小葉中心性の分布が主体だが葉間胸膜にも認めた．小粒状影は右肺上葉優位の分布で，右肺上葉背側の肺気腫が高度で小粒状影が多くある部分では網状影にもみえた（図 2A, B, D, E）．X 年；小粒状影は増加・増大し，右肺上葉背側は濃厚な濃度上昇を示した．葉間胸膜に重なる病変も明瞭となり，小葉中心部と小葉辺縁部の両方に病

連絡先：片桐 祐司

〒990-2292 山形県山形市大字青柳 1800

^a山形県立中央病院内科（呼吸器）

^b同 内科（血液）

(E-mail: katagiri@ypch.gr.jp)

(Received 25 Sep 2016/Accepted 21 Feb 2017)

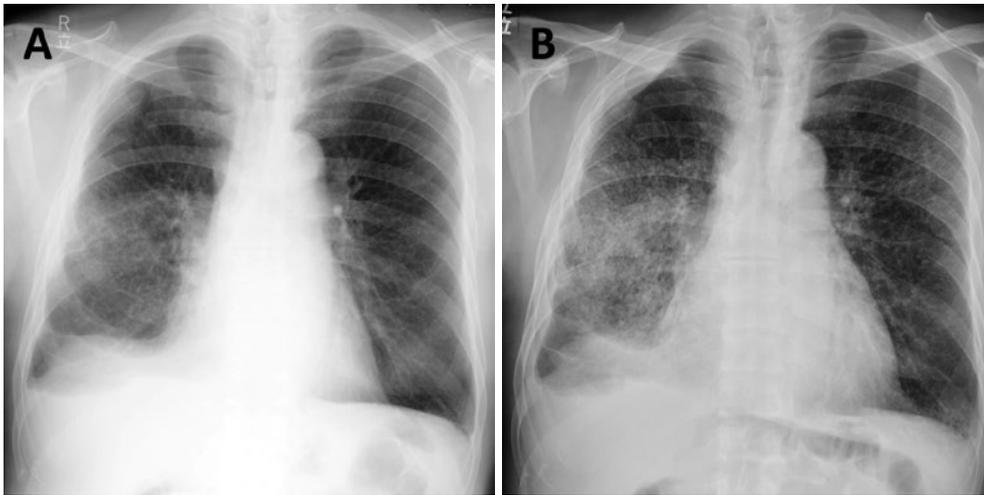


図1 胸部X線写真。(A) X-2年。(B) X年。粒状影が両肺全体に広がり、右中肺野の透過性低下が増強した。

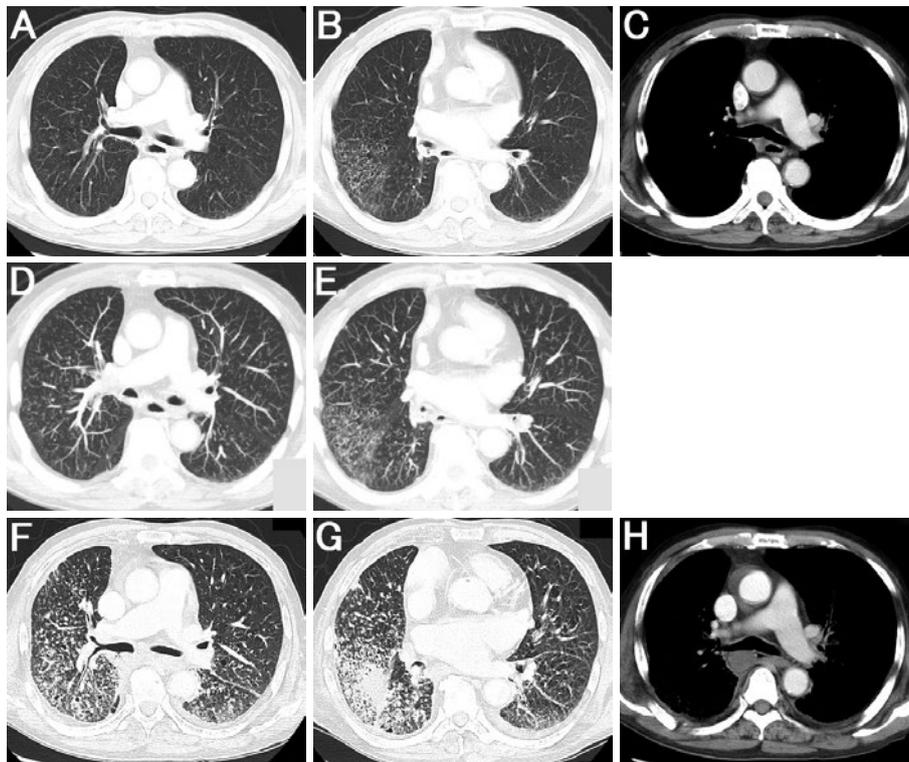


図2 胸部造影CT。(A~E) X-3年。両肺に多数の小粒状影を認めた。小粒状影は右肺上葉優位の分布で、右肺上葉背側の肺気腫が高度で小粒状影が多くある部分では網状影にもみえた。(F~H) X年。小粒状影は増加・増大し、右上葉背側は濃厚な濃度上昇を示した。葉間胸膜に重なる病変も明瞭となり、小葉中心部と小葉辺縁部の両方に病変を認めた。また、縦隔リンパ節も腫大した。

変を認めたが、気管支血管束や小葉間隔壁などの広義間質の肥厚はほとんどみられなかった(図2F, G)。また、縦隔リンパ節も腫大した(図2C, H)。

経過：気管支鏡検査を行ったところ、気管から気管分

岐部・左右の主気管支にかけて気管気管支粘膜は発赤・腫脹し、部分的に白色の小結節を認めた(図3)。右上葉背側の肺野病変に対して右B²a, B²b気管支から経気管支生検をしたところ、病理にてhematoxylin and eosin染色

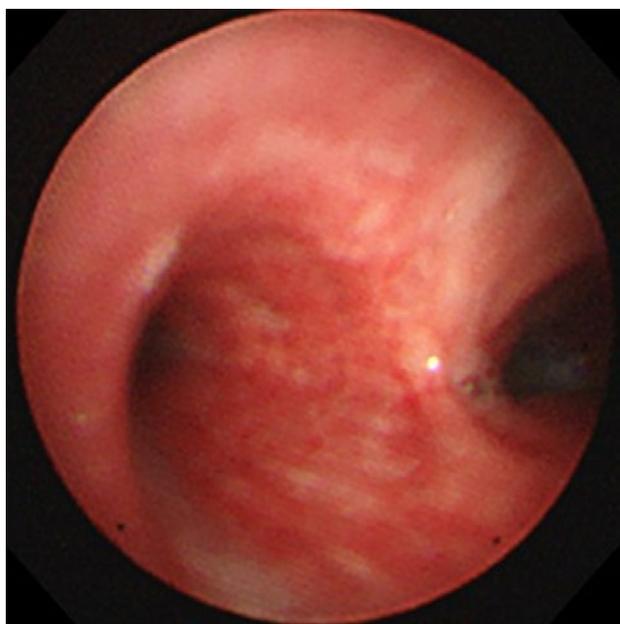


図3 気管分岐部の気管支鏡所見。気管・気管支粘膜は発赤・腫脹し、部分的に白色の小結節を認めた。

で好酸性無構造物を大量に認め(図4A)、Congo red染色で赤橙色(図4B)、偏光観察で複屈折(図4C)を認めてアミロイドの診断、免疫染色でALアミロイド(IgG λ type)の診断となった(図4D)。また、アミロイドは肺胞上皮下にも認めた(図4E)。原疾患検索のために検査を追加したところ、血清免疫電気泳動にてIgG λ typeのM蛋白が陽性であり、血液検査にてIgG 1.662 mg/dlと正常範囲内ではあるものの、 λ 型フリーライトチェーン(FLC) 92.7 mg/L(正常値: 5.7~26.3 mg/L)が高値であった。 κ 型 FLC 18.6 mg/L(正常値: 3.3~19.4 mg/L)は正常範囲であり、 κ/λ 比 0.20(正常値: 0.26~1.65)と低値であった。抗核抗体・疾患特異的抗体は高くなく、尿蛋白の増加は認めなかった。骨髓は過形成骨髓で、多発性骨髓腫の診断基準は満たさないが大部分はCD19、CD56陰性であり、IgG λ を保有している異型形質細胞を2.0%程度認めた。また、生検で直腸粘膜の間質中と舌の上皮下にアミロイドの沈着を認めた。皮膚生検、頭頸部・腹部CT、腹部エコー、心エコーではアミロイド沈着を疑う所見は認めなかった。心電図では徐脈傾向ではあったが、心房細動以外の異常所見は認めなかった。

以上の検査結果から、原発性全身性ALアミロイドーシス(IgG λ type)と診断し、メルファラン(melphalan)とデキサメサゾン(dexamethasone)による治療を開始した。治療開始後、FLCは約3ヶ月で正常範囲内となり、画像所見はしばらく変化なく経過したが、9ヶ月後の造影CTで多発小結節影は軽減し、腫大した縦隔リンパ節も軽度縮小した。

考 察

アミロイドーシスはアミロイド蛋白が臓器に沈着することで機能障害を呈する疾患であり、沈着するアミロイド蛋白によりAL、AA、ATTRアミロイドーシスなどに分類される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に大別されるが、いずれも大多数がALアミロイドーシスである²⁾。剖検例においては、ALアミロイドーシスの肺病変の頻度は低くはないとする報告はあるものの⁴⁾、一般的にALアミロイドーシスにおける臓器障害の頻度は腎臓や心臓が多く、肺の頻度は高くない⁵⁾。また、肺アミロイドーシスは、気管気管支型、結節型、びまん性肺胞隔壁型の3パターンに分類され、気管気管支型と結節型は限局性のALアミロイドーシスに多く、びまん性肺胞隔壁型は全身性アミロイドーシスに多いとされている²⁾³⁾。

本症例は画像上、多発小粒状陰影を呈していたことが特徴的な所見である。病理所見などからは、本症例はびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスに分類されると考えられるが、全身性アミロイドーシスに多いびまん性肺胞隔壁は、網状影や小葉間隔壁の肥厚を呈するとされている³⁾。一方で、Pickfordら⁶⁾はびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの8例のうち6例に2~25 mm大のびまん性結節影、4例に小葉間隔壁の肥厚、また5例に肺門・縦隔リンパ節腫大を認めたと報告しており、本症例のような多発小粒状陰影を呈したびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスの報告⁷⁾⁸⁾も認める。肺の多発小粒状陰影ではサルコイドーシス、粟粒結核、転移性肺癌などが鑑別疾患として挙げられるが、本症例のようなアミロイドーシス、特に全身性アミロイドーシスに伴う肺のびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスも、鑑別すべき疾患と考えられる。肺のびまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスにおいては、結節影に石灰化を認めたとする報告⁸⁾もあるが、本症例では結節影に石灰化は認めなかった。

本症例は3年の経過で小粒状影が増加・増大し、右肺上葉背側は濃厚な濃度上昇を示した。びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスで多発小粒状陰影を示した過去の文献では同様の所見を認めないが、本症例では右肺上葉背側からの生検でアミロイドの診断となったことから、小粒状影を示したアミロイドが、病状の進行とともに増加・増大、癒合して、X線写真および造影CTで濃厚な濃度上昇所見を示したものと思われる。気管支粘膜にも所見を認めたが、本症例では気管支病変の生検をしておらず病理学的には診断には至っていない。びまん性肺胞隔壁型アミロイドーシスで多発小粒状陰影を呈した森成ら⁷⁾の報告でも肺野の結節性陰影は徐々に増強し、剖検では気管支壁にもアミロイドの沈着が認められたとされ

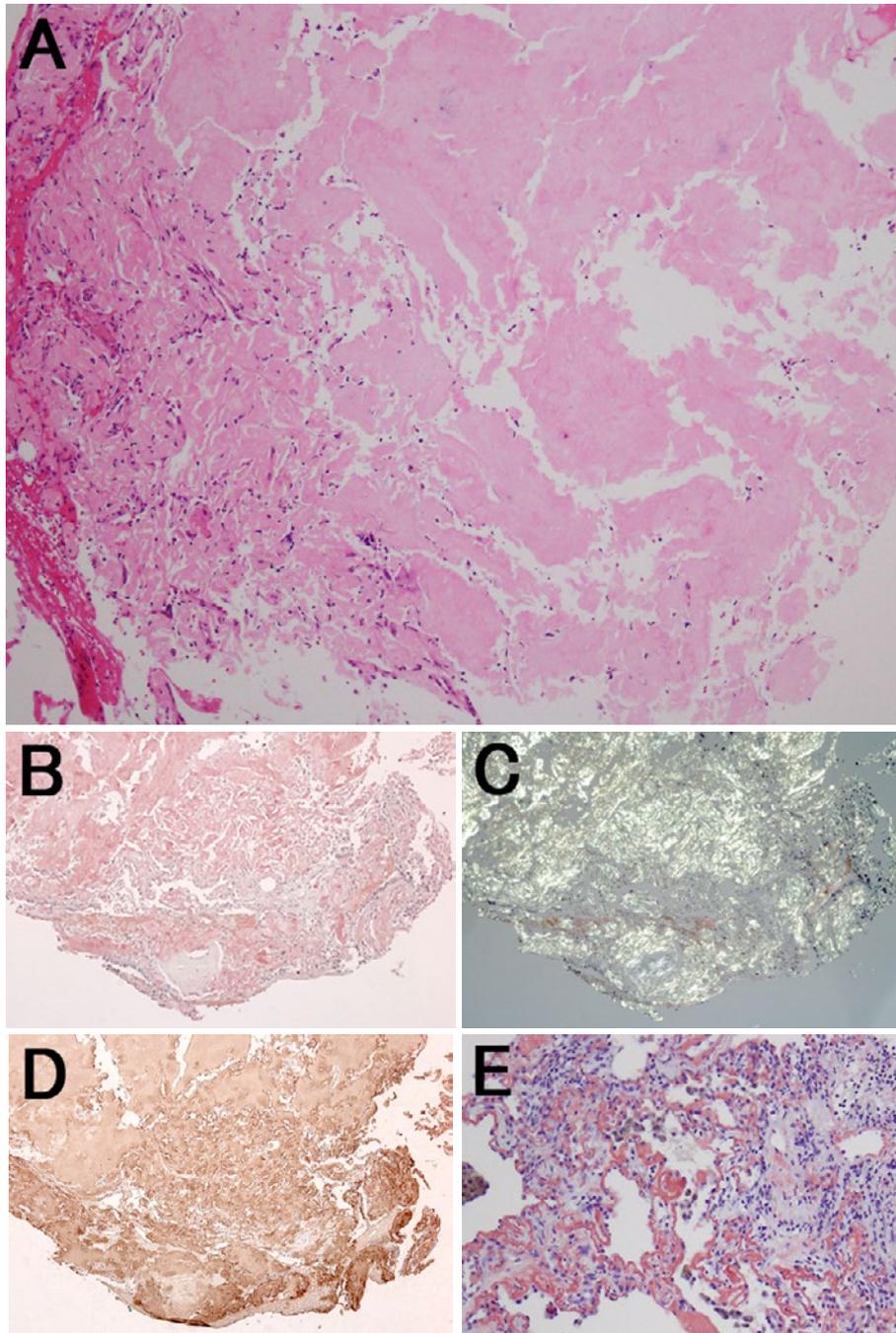


図4 右B²a, B²b気管支から生検した右上葉肺野病変の病理組織学的所見。(A) Hematoxylin and eosin染色. 好酸性無構造物を認めた。(B) Congo red染色. 赤橙色に染色された。(C) 偏光顕微鏡所見. 黄緑色の偏光を呈した。(D) 抗λ抗体の免疫染色. 陽性を示した。(E) Congo red染色. 肺胞上皮下にもアミロイドを認めた。

ることから、気管支粘膜の病変もアミロイドーシスの病変の可能性があると思われた。なお、悪性腫瘍にアミロイドーシスが合併することが知られており、原発性肺癌にアミロイドーシスが合併したとの報告もある⁹⁾が、本症例においては、8年前の肺癌手術検体の病理所見ではアミロイドの沈着を示唆する徴候は認めなかった。

本症例は自覚症状もなく、画像上の肺病変を契機として全身性アミロイドーシスの診断に至った。全身性アミロイドーシスにおける肺病変の診断に関して、我々が文献を検索した範囲では、血液疾患の診断後に肺アミロイドーシスを発症・診断される¹⁰⁾¹¹⁾、あるいは息切れや神経症状といった他臓器の障害による症状を契機に肺・全

身性アミロイドーシスと診断されるケース¹²⁾¹³⁾が多い。しかし、本症例のように無症状で、肺病変がアミロイドと診断されてから血液疾患や全身性アミロイドーシスの診断に至った報告が、非常にまれであるが存在する⁷⁾⁸⁾ので、肺アミロイドーシスと診断された際には、その原因となる全身疾患を診断・治療していくことが重要だと思われた。

以上、肺野の多発小粒状影を契機として診断された原発性全身性 AL アミロイドーシスの症例を経験した。緩徐な増加・増大傾向を示す肺野の多発小粒状影においては、全身性アミロイドーシスの肺病変を鑑別疾患に挙げて検査をする必要があると思われた。

本論文の要旨は、第 210 回日本内科学会東北地方会（2016 年 7 月、仙台）で発表した。

謝辞：本症例の診断に貴重なご示唆をいただいた、信州大学脳神経内科・リウマチ膠原病内科 吉長恒明先生、佐藤充人先生、矢崎正英先生、当院放射線科 本間次男先生、病理診断科 刑部光正先生に深謝いたします。

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) 山田正仁. アミロイドーシスとは. 山田正仁編. アミロイドーシス. 東京：医歯薬出版. 2011; 3-8.
- 2) Spencer H, et al. Spencer's Pathology of the Lung, 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1996; 776-83.
- 3) Cordier JF. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 502-13.
- 4) Smith RR, et al. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloid. *Am J Med* 1979; 66: 96-104.
- 5) Obici L, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005 10; 1753: 11-22.
- 6) Pickford HA, et al. Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 351-5.
- 7) 森成 元, 他. びまん性小結節影を呈した原発性肺アミロイド症の 1 例. *日胸疾患会誌* 1987; 25: 457-60.
- 8) Kurahara Y, et al. Pulmonary diffuse alveolar septal amyloidosis. *Intern Med* 2012; 51: 1447-8.
- 9) Miyazaki D, et al. A rare lung nodule consisting of adenocarcinoma and amyloid deposition in a patient with primary systemic AL amyloidosis. *Intern Med* 2011; 50: 243-6.
- 10) 石浦嘉久, 他. 多発性骨髄腫 (IgA λ 型) 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. *日胸疾患会誌* 1996. 34: 317-21.
- 11) 山川英晃, 他. 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. *日呼吸誌* 2013; 2: 68-72.
- 12) 川畑政治, 他. びまん性粒状影と両側肺門腫大を認めた原発性全身性アミロイドーシスの 1 例. *日胸臨* 1997; 56: 140-4.
- 13) Higo H, et al. Diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis showing an objective response to bortezomib-based chemotherapy. *Intern Med* 2014. 53: 1809-12.

Abstract**Primary systemic AL amyloidosis diagnosed in a case presenting with multiple nodular opacities of the lung**Yuji Katagiri^a and Eijiro Omoto^b^aDepartment of Internal Medicine (Pulmonology), Yamagata Prefectural Central Hospital^bDepartment of Internal Medicine (Hematology), Yamagata Prefectural Central Hospital

An 81-year-old man was found on chest CT to have multiple nodular opacities in the lungs. For the next three years, he was followed with no active treatment because he had no symptoms or signs, and his blood test results revealed no abnormalities. The multiple nodular opacities were found to be slowly enlarging and increasing in number; therefore bronchoscopy and transbronchial biopsy were performed, revealing AL amyloid. Further detailed examination led to the diagnosis of primary systemic AL amyloidosis (IgG λ type). The diffuse alveolar septal type of lung amyloidosis may sometimes manifest as multiple nodular opacities in the lung fields, and we report this rare case in which the detection of multiple nodular opacities in the lungs led to the diagnosis of systemic amyloidosis.