

●症 例

肺の拡張障害を呈した胸膜アミロイドーシスの1例

角本 慎治* 実綿 慶 多田 慎平
北原 良洋 新谷 貴洋 高蓋 寿朗

要旨：症例は60歳男性。労作時呼吸困難と多量の右胸水の精査目的に当科に入院した。胃粘膜と骨髄の生検結果からALアミロイドーシスと診断された。胸水は血性でリンパ球優位の滲出性胸水であり、Cope針による右壁側胸膜の生検でアミロイド沈着を認め、胸膜アミロイドーシスによる胸水と考えた。胸腔ドレナージ後に呼吸困難は軽減したが、右肺の拡張障害を認めunexpandable lungと考えた。化学療法を7コース施行後もunexpandable lungと右胸水貯留は持続しているが、呼吸困難の再増悪は認めていない。

キーワード：胸膜アミロイドーシス，胸膜生検，肺の拡張障害

Pleural amyloidosis, Pleural biopsy, Unexpandable lung

緒 言

アミロイドーシスとは、線維構造を持つ特異的な蛋白であるアミロイドが全身の臓器に沈着して機能障害をきたす疾患であり、心・腎・胸膜アミロイドーシスはいずれも胸水貯留の原因となる¹⁾。

通常、胸水の穿刺排液により圧排性の無気肺は改善して肺の拡張が得られるが、胸水排液後も肺が十分に拡張しないunexpandable lungという病態に遭遇することがある。今回我々は、滲出性胸水とunexpandable lungを呈した胸膜アミロイドーシスの症例を経験したので報告する。

症 例

患者：60歳，男性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：20XX年12月より労作時の呼吸困難を自覚し、20XX+1年2月下旬に近医を受診した。胸部単純X線写真で多量の右胸水貯留を指摘され、同日当科に紹介入院した。

既往歴：甲状腺機能亢進症（30歳）、発作性心房細動（59歳）。

内服薬：チアマゾール (thiamazole) 5mg, アテノロール (atenolol) 25mg, エドキサバン (edoxaban) 60mg。

喫煙歴：20本/日×40年，当科入院1ヶ月前から禁煙。

職業：内装工事業，8年間の石綿曝露歴あり。

入院時身体所見：身長166.0cm，体重64.0kg，血圧156/98mmHg，脈拍96回/min・整，SpO₂ 95%（室内気），体温37.0℃。胸部は心雑音を聴取せず，右肺の呼吸音の減弱あり。腹部は平坦・軟。肝臓，腎臓，脾臓を触知せず。四肢に浮腫なし。舌の腫大なし。手指の関節腫脹や変形なし。

入院時検査所見：血液検査では白血球数11,600/μL（好中球79.8%，リンパ球15.4%）と高値，赤血球数483×10⁴/μL，ヘモグロビン14.4g/dL，血小板数35.3×10⁴/μLと正常範囲内であった。肝機能，腎機能は正常で，LDH 292U/L，TP 6.6g/dLと正常範囲内であり，Alb 3.7g/dLと軽度低値であった。CRP 2.18mg/dL，可溶性IL-2受容体561U/mLと軽度高値，NT-proBNP 10,634pg/mLと高値であった。CEA，CYFRA，ProGRP等の腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内，抗核抗体，T-SPOT®.TBも陰性であった。リウマトイド因子3U/mL未満，IgM 37mg/dL，IgG 1,018mg/dLと正常範囲内であった。尿検査では蛋白（-），潜血（-），糖（-）であった。

心電図検査：心拍数84回/min，洞調律。四肢誘導で低電位を認めた。

心臓超音波検査：左室基部の収縮能低下（左室駆出率：37.6%）と，心筋全体の肥厚とエコー輝度の上昇を認めた。左心室の拡張障害は認めなかった。

画像検査：胸部単純X線写真（Fig. 1a）では大量の右胸水貯留と縦隔の左方偏位を認めた。胸部CT（Fig. 1b）

連絡先：角本 慎治

〒730-0844 広島県広島市中区舟入幸町14-11

広島市立舟入市民病院内科

*現所属：JA尾道総合病院呼吸器内科

(E-mail: skaku0829@gmail.com)

(Received 27 Mar 2023/Accepted 13 Nov 2023)

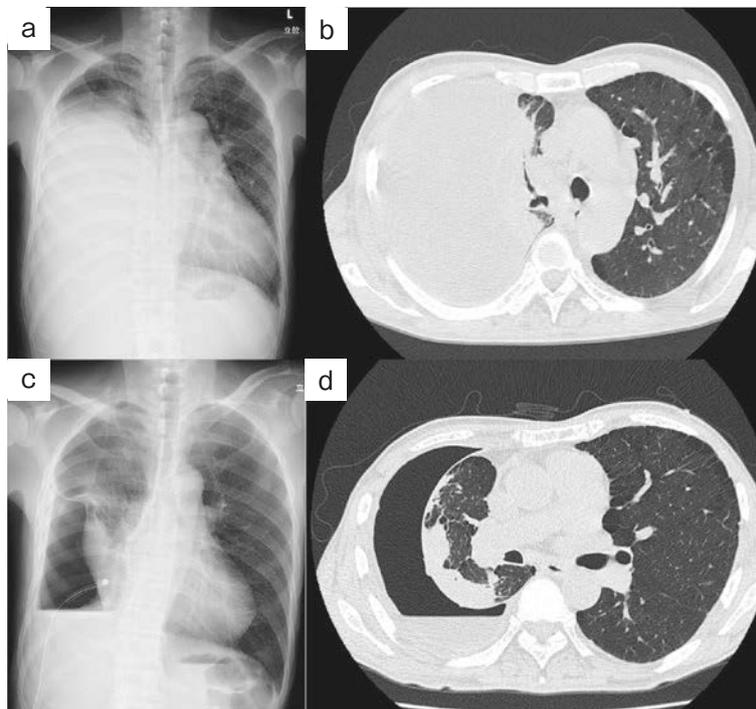


Fig. 1 Radiological findings. (a) Chest radiography image on admission showed massive right pleural effusion with mediastinal deviation to the left side. (b) Chest computed tomography (CT) on admission showed massive right pleural effusion and atelectasis in the right middle and lower lobes. Emphysematous changes were noticeable in the left lung field. No tumorous lesions in the pleura or pleural plaques were observed. (c) Chest X-ray image after chest tube drainage with suction of $-25\text{ cmH}_2\text{O}$ showing a decrease in the right pleural effusion but not in the right lung expansion. (d) CT image following chest drainage showing a decrease in the right pleural effusion with improvement of the mediastinal shift to the left, and persistent inadequate right lung expansion. Abnormal visceral and parietal pleural thickness was also noticeable.

では右中下葉の無気肺と右胸水の貯留，左肺野の気腫性変化を認めた。胸膜に明らかな腫瘤性病変を認めず，ブランクも認めなかった。

臨床経過：胸腔穿刺での右胸水は血性であった。胸水中の白血球数は $357/\mu\text{L}$ （好中球24.4%，リンパ球65.0%）とリンパ球優位で，pH 7.7，TP 4.0g/dL，Alb 2.2g/dL，LDH 251 U/L，Glu 118mg/dL，ADA 36.1 U/Lと滲出性胸水であった²⁾。胸水中のCEA，CYFRAは正常範囲内で，ヒアルロン酸は $26,300\text{ pg/dL}$ と軽度高値であったが，細胞診はclass Iで悪性所見を認めなかった。一般細菌培養と抗酸菌培養も陰性で，胸水所見からは原因となる疾患の診断には至らなかった。入院時の心電図と心臓超音波検査の所見から心アミロイドーシスの可能性も疑い，胸水貯留の原因と考えて利尿剤を投与したが，胸水は減少しなかった。

入院後に心窩部痛が出現したため，上部消化管内視鏡検査を行った。肉眼的には胃・十二指腸潰瘍の癒痕を認めた以外に異常を認めなかったが，アミロイドーシスの

検索目的で胃粘膜のランダム生検を行った。胃粘膜の病理組織検査では好酸球性無構造物の沈着を認め，Congo red染色で橙赤色に染色され，偏光顕微鏡で緑色を呈したことからアミロイドと同定した。免疫染色ではamyloid light chain λ 鎖陽性，amyloid A陰性，transthyretin陰性であり（Fig. 2a~f），ALアミロイドーシスと判明した。多発性骨髄腫の合併を評価する目的で骨髄生検を施行し，骨髄組織は低形成髄であったが三系統をすべて認め，形質細胞数の増加やDutcher bodyを認めなかった。追加で行った血液免疫電気泳動では γ グロブリン分画にMピークを認めず，尿中ベンスジョーンズ蛋白も陰性であった。多発性骨髄腫の合併は否定され，原発性ALアミロイドーシスと診断した。

胸水貯留に対して胸腔ドレナージを開始し，右胸水の排液後には縦隔の左方偏位の改善が得られ，呼吸困難は軽減した。しかし，右肺の拡張は得られず，胸部CTでは右臓側および壁側胸膜の肥厚を認めた（Fig. 1c, d）。滲出性胸水と胸膜肥厚の原因として胸膜アミロイドーシス

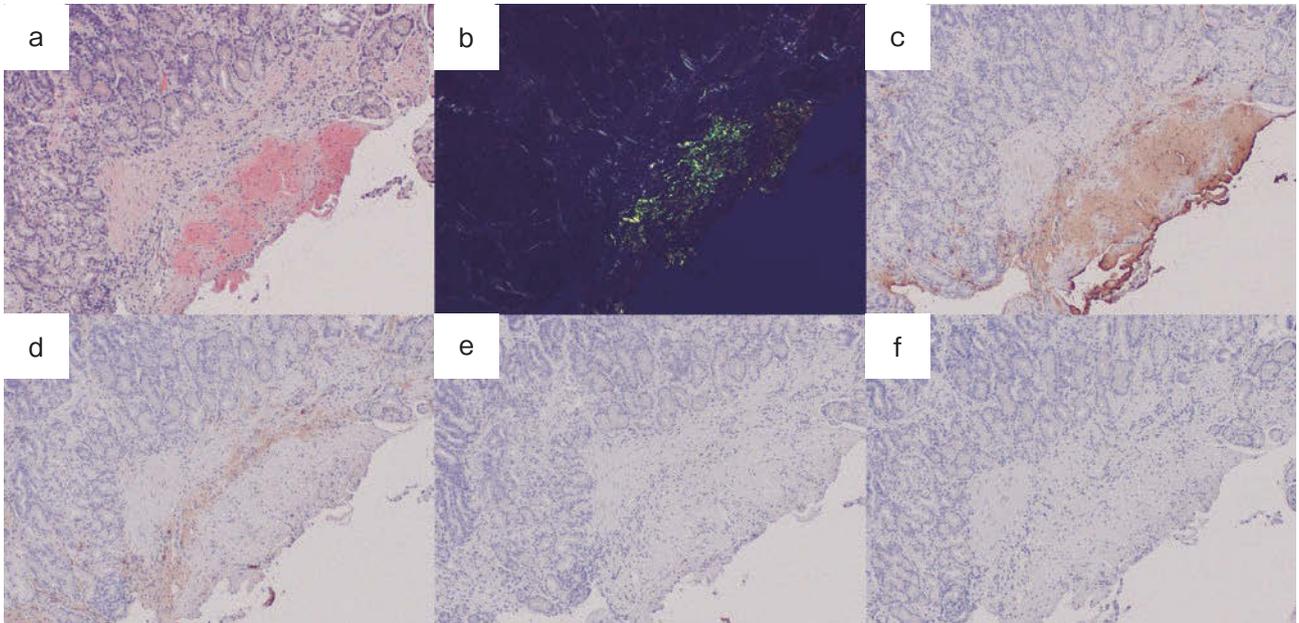


Fig. 2 Pathological findings of gastric mucosal layer biopsy. (a) Congo red staining: the depositions of the eosinophilic unstructured material were stained red-orange. (b) Observed under polarized light microscope: green birefringence was observed in the eosinophilic unstructured materials. (c-f) Immunohistochemical results: (c) amyloid light chain λ positive, (d) amyloid light chain κ negative, (e) amyloid A negative, (f) transthyretin negative.

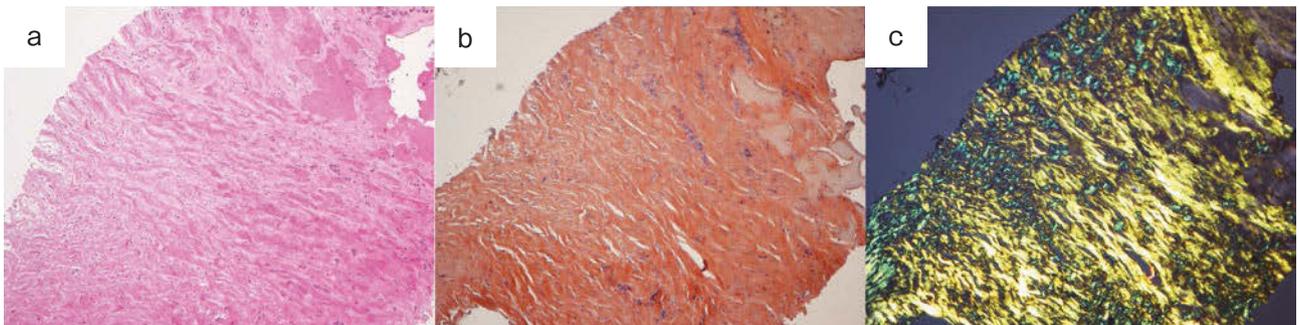


Fig. 3 Pathological findings of the right parietal pleura. (a) Hematoxylin-eosin staining: eosinophilic matrix material depositions were revealed in the parietal pleural tissue. There were no findings suggestive of malignant mesothelioma in the parietal pleural tissue. (b) Direct fast scarlet staining: the depositions were stained orange. (c) Under polarized light microscope the depositions showed green birefringence.

を疑い、Cope針を用いて右壁側胸膜の生検を行った。生検組織には好酸球性無構造物を認め、ダイレクトファーストスカーレット染色で橙色に染色され、偏光顕微鏡で緑色の偏光を示したことからアミロイドと同定し (Fig. 3a~c)、胸膜アミロイドーシスと診断した。採取した胸膜組織には胸膜中皮腫を疑う所見を認めなかった。

患者の performance status は1と保持されており、入院31日目からALアミロイドーシスに対してダラムマブ (daratumumab) + シクロホスファミド (cyclophosphamide) + ボルテゾミブ (bortezomib) + デキサメタゾン (dexamethasone) による化学療法 (DCyBorD療法)

を開始した。化学療法前には血清中の免疫グロブリン遊離軽鎖の κ/λ 比は0.03 (正常範囲: 0.26~1.05) と低値であったが、1コース目 day 26には0.39へ正常化し、ALアミロイドーシスの治療評価項目の一つである遊離軽鎖の産生抑制³⁾ が得られた。

1コース目終了時にはNT-proBNPは1,837 pg/mLに低下し、心臓超音波検査でも左室駆出率は61.0%と心収縮能の著明な改善を認めたが、右胸水は連日約100mLの排泄が続いた。ドレナージの吸引圧を25cmH₂Oに増加しても右肺はほとんど拡張せず、unexpandable lungと考えた。右肺の拡張が得られた場合に予定していた胸膜癒

着術は断念し、ドレナージチューブを抜去して退院した。退院後10ヶ月時点でALアミロイドーシスに対する化学療法を7コース終了し、右肺のunexpandable lungと胸水貯留は不変だが、呼吸困難や低酸素血症の再発は認めない。今後も化学療法を継続予定である。

考 察

アミロイドーシスは複数の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、特定の臓器に局限する限局性アミロイドーシスに分けられる⁴⁾。全身性アミロイドーシスの代表は異常形質細胞により産生された免疫グロブリン軽鎖が沈着するALアミロイドーシスであり⁵⁾、ALアミロイドーシスにおいてアミロイドが腎臓や心臓に沈着する頻度はそれぞれ74%、60%と高いが、胸膜は1~2%と稀である⁶⁾。

心・腎・胸膜アミロイドーシスはいずれも胸水貯留の原因となり、ALアミロイドーシス全体での胸水の出現頻度は6~18%とされる¹⁾。その原因としてうっ血性心不全や低蛋白血症の頻度が高い⁷⁾が、胸水所見は必ずしも漏出性ではなく、Berkの報告では、漏出性胸水を示す例は63%に留まるとされる¹⁾。本例では、滲出性胸水を片側に認めたこと、利尿剤投与後も胸水排水量が減少しなかったことなどから、心アミロイドーシスによる心機能低下ではなく胸膜アミロイドーシスが胸水の主因と考えた。胸膜アミロイドーシスにおける胸水産生の機序として、①胸膜へのアミロイド沈着による胸水の再吸収障害、②肺血管へのアミロイド沈着による肺静水圧上昇、③胸膜の炎症による胸水産生の増加が推察されている⁸⁾。

本例は胸水排水後にunexpandable lungを呈したが、unexpandable lungはその病態により、感染や腫瘍による炎症の活動期に生じるlung entrapmentと、炎症後に残存した胸膜肥厚や線維性被膜により生じるtrapped lungに分類される⁹⁾¹⁰⁾。原因として細菌性胸膜炎や膿胸、尿毒症性胸膜炎、リウマチ性胸膜炎などが報告されているが、我々が検索した限りではアミロイドーシスの報告はない。本例にunexpandable lungを生じた機序として、長期間にわたる滲出性胸水の貯留が原因となった可能性がある。また、ALアミロイドーシスでは壁側胸膜と臓側胸膜の両者にアミロイド沈着をきたす例も報告されており¹¹⁾¹²⁾、臓側胸膜へのアミロイド沈着が原因となった可能性もありうると考えた。

アミロイド沈着病変ではアミロイド蛋白が常に代謝回轉していると推測されており、van Gamerenらは血液学的奏効が得られたALアミロイドーシス患者では組織中のアミロイド沈着が消退することを示している¹³⁾。また、Fitzgeraldらは化学療法と骨髄移植を行った心アミロイドーシス患者において、50%の症例で治療開始から平均

25ヶ月後に心機能の正常化を認めたと報告している¹⁴⁾。本例では化学療法1コース終了時に心機能の改善を認めており、これは利尿剤の投与や胸腔ドレナージによる心負荷の軽減効果と考えた。本例は化学療法後に血清免疫グロブリン遊離軽鎖の κ/λ 比が正常化したことから治療奏効例と判断したが、化学療法により胸水貯留やunexpandable lungが改善するかは不明であり、今後の検証が必要である。

本例の経験より、胸膜アミロイドーシスは難治性胸水の原因となるだけでなく、滲出性胸水の排水後にunexpandable lungを呈する疾患の一つとして想起する必要があると考える。

謝辞：アミロイドーシスの診断と病型の解析を行ってくださった、熊本大学病院アミロイドーシス診療センターの植田光晴先生、ならびにその他のスタッフの皆様にご意見を借って深謝いたします。

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

引用文献

- 1) Berk JL. Pleural effusions in systemic amyloidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 324-8.
- 2) Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
- 3) Palladini G, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 1364.
- 4) Falk RH, et al. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898-909.
- 5) 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. アミロイドーシス診療ガイドライン2010. 2010 : 9-13.
- 6) Obici L, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11-22.
- 7) Kavuru MS, et al. Amyloidosis and pleural disease. *Chest* 1990; 98: 20-3.
- 8) 六車博昭, 他. 胸水を初発症状とする胸膜ALアミロイドーシス—多発性骨髄腫の1例. *高松赤十字病紀* 2019 ; 7 : 70-5.
- 9) Huggins JT, et al. The unexpandable lung. *F1000 Med Rep* 2010; 2: 77.
- 10) Huggins JT, et al. Unexpandable lung from pleural disease. *Respirology* 2018; 23: 160-7.
- 11) 日野佑美, 他. 多発性骨髄腫を合併した結節性肺アミロイドーシスの1手術例. *日呼吸会誌* 2013 ; 27 : 456-9.
- 12) Srinivasan A, et al. Pleural amyloid as a cause of symptomatic effusion. *J Bronchology Interv Pulm-*

- onol 2020; 27: e45-7.
- 13) van Gameren II, et al. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. *Haematologica* 2009; 94: 1094-100.
- 14) Fitzgerald BT, et al. The return of the normal heart: resolution of cardiac amyloidosis after chemotherapy and bone marrow transplantation. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 655-60.

Abstract

A case of pleural amyloidosis showing unexpandable lung

Shinji Kakumoto*, Kei Miwata, Shinpei Tada, Yoshihiro Kitahara,
Takahiro Shintani and Toshiro Takafuta

Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine, JA Onomichi General Hospital

A 60-year-old man with exertional dyspnea and massive right pleural effusion was admitted to our hospital. Based on the deposition of amyloid light chain (AL) proteins in the gastric mucosal layer and the absence of myeloma cells in the bone marrow, we diagnosed the patient with AL amyloidosis. The pleural effusion was bloody, exudative, and composed predominantly of lymphocytes. A right parietal pleural biopsy using a Cope needle was performed. We identified amyloid depositions in the parietal pleural tissue, confirming the diagnosis of pleural amyloidosis as the etiology of the right pleural effusion. The patient's dyspnea improved after drainage of the pleural effusion, but the right lung showed inadequate expansion, suggestive of an unexpandable lung. Despite seven courses of chemotherapy, the unexpandable lung and right pleural effusion persisted; however, the patient's dyspnea did not recur.