

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

高松赤十字病院 呼吸器センター¹⁾, 血液内科²⁾, 病理診断科³⁾

六車 博昭¹⁾, 小川 瑛¹⁾, 林 章人¹⁾, 坂本 晋一¹⁾, 久保 尊子¹⁾,
法村 尚子¹⁾, 監崎孝一郎¹⁾, 大西 宏明²⁾, 山本 晃義¹⁾, 三浦 一真¹⁾,
萩野 哲朗³⁾, 網谷 良一¹⁾

要 旨

症例は 65 歳, 男性. 労作時呼吸困難を主訴に前医を受診し, 胸部画像検査で右胸水を指摘された. 胸水検査からは確定診断が得られず, 精査加療目的で当科を紹介された. 胸腔鏡下胸膜生検を施行し, 胸膜 AL (amyloid light-chain) アミロイドーシスと診断した. さらに血清遊離軽鎖比と骨髄検査, 血清免疫電気泳動の結果から, IgG, λ 型多発性骨髄腫と判断した. 多発性骨髄腫に対して化学療法施行されたにも関わらず, 胸水貯留を繰り返したため, 胸膜癒着術を施行し, 胸水コントロールをすることができた. 多発性骨髄腫において胸膜アミロイドーシスの合併は稀であり, 文献的考察を加えて報告する.

キーワード

胸膜アミロイドーシス, 多発性骨髄腫, 胸水

はじめに

アミロイドーシスとは, アミロイドが全身の様々な臓器に沈着し, 機能障害をおこす疾患の総称で, 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, 単一の臓器に沈着する限局性アミロイドーシスとに大別される. さらに全身性アミロイドーシスは, AL (amyloid light-chain) アミロイドーシスや AA (amyloid A) アミロイドーシスなどに細分類される¹⁾.

全身性 AL アミロイドーシスは形質細胞性疾患であり, 骨髄のモノクローナルな形質細胞の増加状態 (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) から一定のリスクで多発性骨髄腫に進展する. アミロイドーシスの標的臓器として, 心臓, 腎臓, 消化管などが代表的であり, 胸膜へのアミロイド沈着により症状を発現することは稀である. 胸水を初発症状とする胸膜 AL アミロイドーシス - 多発性骨髄腫の稀な 1 例について報告する.

症 例

患者: 65 歳, 男性

主訴: 労作時の息切れ

既往歴: 糖尿病, 高血圧治療中

喫煙歴: 60 本/日 × 35 年, 55 歳から禁煙

現病歴

2 週間前より労作時に息切れを自覚するようになり前医を受診した. 胸部レントゲン, CT 検査により, 右胸水を指摘された. 穿刺胸水は, Light の基準により滲出性と判定したが, 生化学的な検査や細菌検査, 細胞診検査に原因の特定につながる有意な所見はなかった. 精査治療のため当科に紹介された.

現症

身長 163cm, 体重 73kg, 血圧 127/86mmHg, SpO₂ 96% (室内空気), 意識清明, 頸部リンパ節触知しない, 胸部: 心雑音聴取しない, 肺野ラ音は聴取しないが, 右下肺野呼吸音減弱している, 腹部異常所見なし, 下肢に軽度の浮腫が認められる.

表1 検査所見

尿検査		生化学検査		免疫グロブリン	
ウロビリ	(+ -)	TP	6.8g/dl	IgG	2213mg/dl
蛋白	(-)	ALB	3.4g/dl	IgA	108mg/dl
糖	(-)	T-bil	0.8mg/dl	IgM	52mg/dl
潜血	(-)	ALP	204IU/L		
		AST	63IU/L	腫瘍マーカー	
末梢血検査		ALT	62IU/L	CEA	3.8ng/ml
WBC	6810/ μ l	LD	185IU/L	シフラ	1.0ng/ml
baso	0.4%	γ GTP	14IU/L	proGRP	12.1pg/ml
eos	2.6%	CRP	0.04mg/dl	sIL-2R	462U/ml
neut	79.3%	UN	12.1mg/dl		
lym	12.0%	Cre	0.45mg/dl	胸水検査	
mono	5.7%	Na	141mEq/L	TP	3.9g/dl
RBC	$3.66 \times 10^6/\mu$ l	K	3.8mEq/L	LDH	99IU/L
Hb	13.0g/dl	Cl	107mEq/L	ADA	21.1IU/L
Plt	$239 \times 10^3/\mu$ l	Ca	8.6mg/dl	CEA	3.8ng/ml
		FLC		一般細菌：陰性	
		FL κ	19mg/L	抗酸菌	
		FL λ	276mg/L	塗抹 陰性	
		κ / λ 比	0.26	培養 陰性	
				結核 PCR 陰性	
				細胞診 class II	

(胸水検査は前医での結果)

検査所見 (表1)

血液生化学検査では、トランスアミナーゼの軽度上昇を認めたが、後日再検査では基準値内であった。炎症反応は陰性で、CEA、シフラ、proGRP、可溶性IL-2受容体は基準値内であった。前医の胸水検査では、滲出性胸水、adenosine deaminase (ADA)は基準値内であり、細菌検査および細胞診検査に有意な所見はなかった。尿中に蛋白は検出されなかった。

画像検査 (図1, 図2)

胸部X線検査では右側に中等量の胸水を認めた。胸部CTでは、軽度の胸膜肥厚および左舌区に陳旧性炎症性変化と思われる陰影を認めたが、明らかな浸潤影や腫瘤影など活動性の病変は認めなかった。縦隔リンパ節腫大も認めなかった。

経過

心臓超音波検査と尿検査の結果から、胸水の原因として心不全とネフローゼ症候群を否定した。前医における胸水穿刺では原因が特定できなかったため、胸腔鏡下胸膜生検を施行した。胸腔鏡下観察では、肺実質、壁側胸膜には特記すべき異常所見はなく、背側に認めたわずかな隆起病変および心膜周囲の脂肪組織より生検を行った。病理組織検査では、胸膜、脂肪織と血管に好酸性無構造物質が沈着し、それはCongo red染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下に緑色偏光を示した(図



図1 胸部X線 (当院初診時)
右胸水貯留を認める。

3 A.B)。免疫組織化学染色の結果、 λ 型のALアミロイドと同定した(図3 C.D)。胸膜および脂肪織のアミロイド沈着巣周辺に浸潤するリンパ球や形質細胞には、腫瘍細胞としての性状を認めなかった。

アミロイドーシスの精査のため骨髓穿刺を施行した。骨髓スメアでは、形質細胞の軽度の増加と2核の形質細胞が検出された(図4 A)。骨髓ク

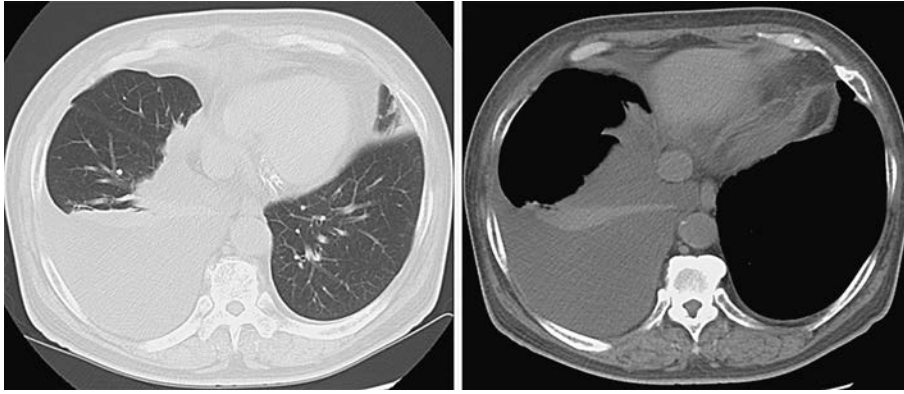


図2 胸部単純 CT (当院初診時)
右胸膜に軽度肥厚および右胸水貯留を認めた。左舌区に炎症後変化と思われる陰影を認めたが、明らかな腫瘤影、浸潤影は認めず。縦隔リンパ節腫大も認めず。

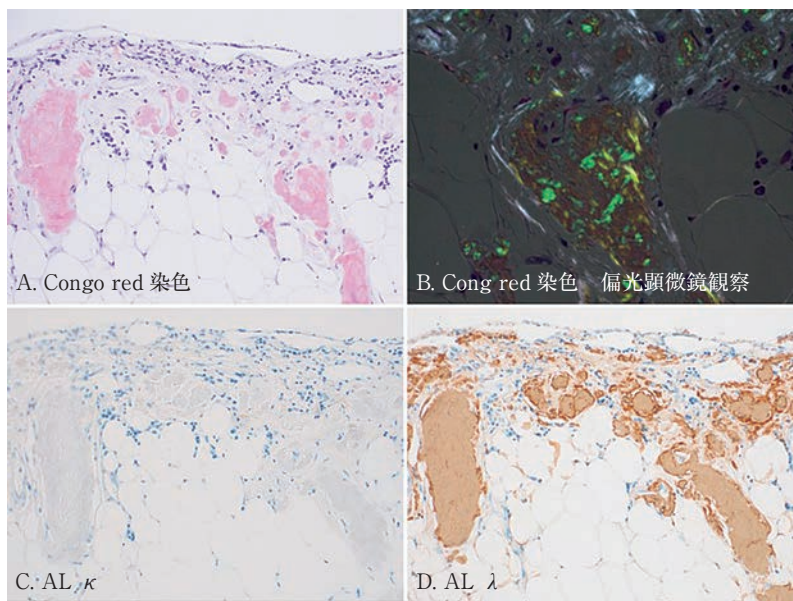


図3 胸膜生検
コンゴレッド染色で赤橙色に染色される無構造の物質を認め、偏光顕微鏡で緑色偏光を呈することからアミロイドーシスと診断した (A,B)。免疫組織化学的に Al κ とは陰性、Al λ と陽性反応を示す (C,D)。

ロット標本では、 λ 鎖陽性の形質細胞が増加し、 λ 鎖と CD56 との共発現を示唆する陽性反応が認められた (図 4 B.C.D)。胸腔鏡下胸膜生検後に追加で行った検査であるが、血清免疫電気泳動では IgG- λ 型 M 蛋白血症を認め、血清中の免疫グロブリン遊離 λ 鎖が増加し、免疫グロブリン遊離軽鎖 κ/λ 比に異常を認めた (表 1)。以上の結果から多発性骨髄腫と診断し、胸膜病変は、多発性骨髄腫に関連するアミロイドーシスと判断した。

多発性骨髄腫に対して、化学療法 (VRd 療法: ボルテゾミブ, レナリドミド, デキサメタゾン) が開始された。胸水に関しては、多発性骨髄腫治療により胸水が減少することを期待し、適宜排液

で対応した。しかし多発性骨髄腫治療にも関わらず、胸水減少がみられず、2週間毎に胸水排液が必要な状態であったため、胸水コントロール目的のためピシバニールによる胸膜癒着術を施行した。その後は胸水再貯留は認められていない。現在も血液内科で化学療法を継続されている。

考 察

胸水貯留に伴う労作時呼吸困難を主訴に受診し、胸水穿刺では診断に至らなかったが、胸腔鏡検査で、胸膜 AL アミロイドーシスの所見を認め、多発性骨髄腫の診断に至った症例を経験した。

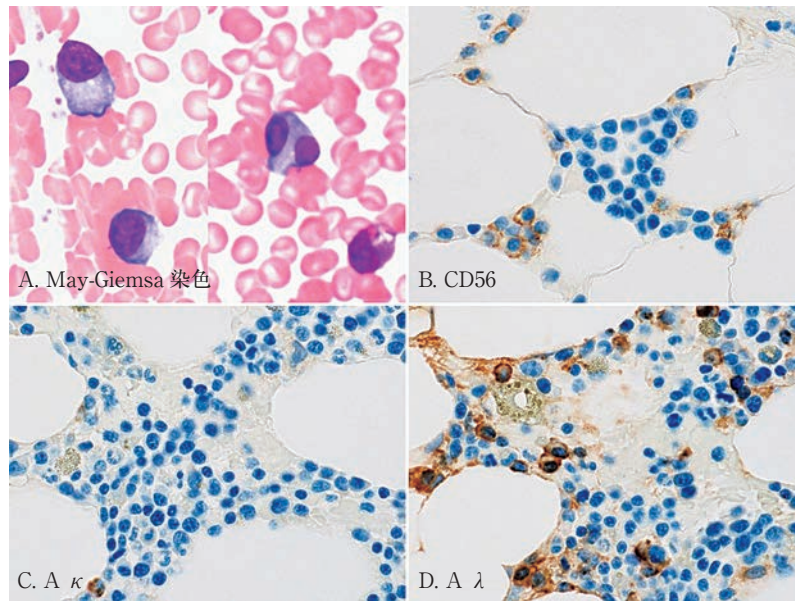


図4 骨髓穿刺

May-Giemsa 染色で核が偏在する形質細胞様の細胞を認める (A). 骨髓クロット標本の免疫組織化学染色では、形質細胞様細胞は CD56 および λ 鎖と陽性反応を示し、 κ 鎖とは陽性反応を認めなかった (B, CD56 ; C, κ ; D, λ).

全身性 AL アミロイドーシスは、形質細胞性疾患であり、一定の頻度で多発性骨髓腫に進展する。本例は、骨髓腫の診断基準（2014 年）に基づいて多発性骨髓腫の状態と判断したが²⁾、初診時に骨痛や貧血、高カルシウム血症、腎障害などの形質細胞腫瘍に起因する臓器障害を認めず、多発性骨髓腫を疑うことは難しかったと考えられる。さらに骨髓腫にアミロイドーシスを伴う頻度は 10～15%程度³⁾であるが、本例では、多発性骨髓腫としては診断基準からは境界領域であり、むしろ MGUS に近い初期の多発性骨髓腫と判断される。このような時期から AL アミロイドーシスを合併したことは興味深いと思われた。

胸膜アミロイドーシスは、全身性アミロイドーシスの 1～2%の発症と極めてまれである⁴⁾。胸膜アミロイドーシスは、無治療では中間生存率 1.8ヶ月と予後不良と報告されており早期の診断が必要である⁵⁾。しかし、胸膜アミロイドーシスに伴う胸水は特異的な所見は乏しく、胸水穿刺で診断することは困難であり、確定診断には胸膜生検が必要である。胸水中 ADA が高値であったとする報告もあるが^{6), 7)}、いずれも骨髓腫の胸膜浸潤があり、アミロイド沈着よりも腫瘍細胞との関連が推定される。ADA 高値の胸水症例は、結核性胸膜炎との鑑別を要するが、状況によっては骨髓腫を含むリンパ球系腫瘍の胸膜浸潤を示唆する

指標となるかも知れない。

胸膜アミロイドーシスの画像所見として、片側あるいは両側性の胸水貯留や胸膜肥厚、胸膜の腫瘍性病変などが報告されているが、いずれも疾患特異性の高い所見とはいえず、悪性胸膜中皮腫や癌の胸膜播種との明確な鑑別は困難である。本症例では、片側性胸水およびわずかな胸膜肥厚像を認めたが、胸膜アミロイドーシスを鑑別疾患としてあげることができなかった。胸膜アミロイドーシスの胸腔鏡所見として、胸膜表面のびまん性の炎症所見や血管怒張を伴った白色～褐色調の結節病変が報告されている⁸⁾。さらに Kanno らは、Narrow-band imaging (NBI) の観察が生検部位の選択に有用であったと報告している。本症例も胸腔鏡検査時にわずかな隆起がみられたのみであり、NBI を用いれば、生検部位の選択に有用であったかもしれない⁹⁾。

骨髓腫症例の 10%前後に胸水が貯留し、胸水の原因として、心アミロイドーシスに伴う心不全、原疾患に伴う慢性腎不全、低アルブミン血症、肺梗塞、肺高血圧、肺炎に伴う胸水、結核性胸膜炎、骨髓腫細胞の浸潤などが挙げられる。肺炎に伴う胸水が最も多く、骨髓腫細胞の浸潤に伴う胸水貯留 (Myelomatous Pleural Effusion: MPE) はまれであるが¹⁰⁾、Yanamandra らは、多発性骨髓腫の 2.65%に骨髓腫に伴う胸水貯留を

認め、そのうちの45.45%の症例で多発性骨髄腫診断時に胸水貯留がみられたと報告している¹¹⁾。

MPEは予後不良であり、中間生存期間は4カ月(3~50カ月)と報告されており、骨髄腫細胞浸潤の有無は、予後を左右する重要な因子と考えられる⁵⁾。一般的には、MPEは滲出性で、片側性が多く、ルーチンで行う胸水の生化学検査では特徴的な所見はないとされている。また通常の細胞診では、感度が低く、セルブロックを用いた免疫染色やCongo red染色、胸水のフローサイトメトリーや胸水の免疫電気泳動を用いることで診断率を改善させる可能性がある¹²⁾⁻¹⁴⁾。本症例では、当初多発性骨髄腫を念頭に置いていなかったため、胸水のフローサイトメトリーは施行しなかった。また、本例のようなアミロイド沈着による胸水貯留例では、セルブロックによる免疫染色など検討したとしても診断には至らなかったと考えられる。

本症例では、胸水貯留の原因として心臓超音波検査、尿所見から心アミロイドーシスに伴う心不全やネフローゼ症候群は否定した。さらに胸膜生検では、CD56陽性細胞はほとんどなく、腫瘍性形質細胞浸潤はみられず、骨髄腫細胞浸潤に伴う胸水(MPE)も否定したため、胸膜へのアミロイド沈着が胸水貯留の主な原因であると推定された。

胸膜アミロイドーシスの胸水貯留の機序として、アミロイドーシス沈着により胸膜が破壊されてリンパ管の胸水再吸収障害が生じること、肺血管へのアミロイド沈着による肺静脈圧の上昇が推定されている。一方、MPEに伴う胸水貯留の機序として、アミロイド沈着による胸膜の炎症による胸水産生の増加および胸膜中の骨髄腫細胞が多量の免疫グロブリンを産生し、膠質浸透圧が上昇し、胸水の再吸収が障害される機序が推定されている。

胸膜アミロイドーシスに伴う胸水は、難治性であることが多い。本症例でも当初は原疾患の治療で胸水減少することを期待したが、治療に反応せず、頻回の胸水穿刺が必要であったため、ピシバニールによる胸膜癒着術を行い、現在まで胸水の再貯留は認められていない。今までも胸膜アミロイドーシスに対して胸水コントロールのため胸膜癒着術が有効であった症例が報告されている^{4), 16), 17)}。本症例も現時点では、胸水増加みられず、胸水コントロールは良好である。

本症例は、胸水穿刺のみでは確定診断に至らなかったため、胸腔鏡下胸膜生検を施行した。胸腔鏡検査は原因不明の胸水の原因検索に対して、診断的価値も高く、安全性も高い検査であり、その有効性を改めて確認することができた。

おわりに

胸水貯留を契機として診断された胸膜ALアミロイドーシス-多発性骨髄腫の1例について報告した。胸水貯留は、日常の診療において経験することの多い病態であるが、その中には胸膜アミロイドーシスに起因する稀な症例も存在する。胸水穿刺で確定診断が得られない場合、原因検索のため胸腔鏡検査を積極的に行うことも必要である。

謝 辞

本症例のアミロイド病型についてご診断いただいた山口大学医学部附属病院病理診断科 星井嘉信先生に深謝いたします。

●文献

- 1) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al: Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 23 : 209-213, 2016
- 2) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15 : e538-548, 2014
- 3) Bahlis NJ, Lazarus HM: Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant* 38 : 7-15, 2006.
- 4) Berk JL1 : Pleural effusions in systemic amyloidosis. *Curr Opin Pulm Med* 11 : 324-328, 2005.
- 5) Kamble RL, Wilson CS, Fassas A, et al: Malignant pleural effusion of multiple myeloma: prognostic factors and outcome. *Leuk Lymphoma* 46 : 1137-1142, 2005.
- 6) Xu XL1, Shen YH, Shen Q, et al: A case of bilateral pleural effusion as the first sign of multiple myeloma. *Eur J Med Res* 18 : 7, 2013.
- 7) Yokoyama T, Tanaka A, Kato S, et al: Multiple

- myeloma presenting initially with pleural effusion and a unique paraspinal tumor in the thorax. *Intern Med* 47 : 1917-1920, 2008.
- 8) Bontemps F, Tillie-Leblond I, Coppin MC, et al: Pleural amyloidosis: thoracoscopic aspects. *Eur Respir J* 8 : 1025-1027, 1995.
 - 9) Kanno Y, Furuya N, Okamoto M, et al: Narrow-band imaging thoracoscopy in pleural amyloidosis. *Respirol Case Rep* 6 : e00305, 2018.
 - 10) Byun JM, Kim KH, Choi IS, et al: Pleural effusion in multiple myeloma: Characteristics and practice patterns. *Acta Haematol* 138 : 69-76, 2017.
 - 11) Yanamandra U, Deo P, Sahu KK, et al: Clinicopathological profile of myelomatous pleural effusion: Single-center real-world experience and review of literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19 : 183-189, 2019
 - 12) Bode-Lesniewska B1 : Flow cytometry and effusions in lymphoproliferative processes and other hematologic neoplasias. *Acta Cytol* 60 : 354-364, 2016.
 - 13) Chen H, Li P, Xie Y, et al: Cytology and clinical features of myelomatous pleural effusion: Three case reports and a review of the literature. *Diagn Cytopathol* 46 : 604-609, 2018.
 - 14) Keklik M1, Sivgin S, Pala C, et al: Flow cytometry method as a diagnostic tool for pleural fluid involvement in a patient with multiple myeloma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 4 : e2012063, 2012.
 - 15) Manur R, Lamzabi I: Amyloidosis diagnosed in cytology specimen of pleural effusion: A case report. *Diagn Cytopathol* 46 : 522-524, 2018.
 - 16) Berk JL1, Keane J, Seldin DC, et al: Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 124 : 969-977, 2003.
 - 17) 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. *日呼吸誌* 49 : 897-902, 2011.