

鳥取赤十字病院臨床・病理討議会（CPC）

CPC（A12-03）

研修医 高須 勇太 椋 大知

症例：73歳 女性**主訴：**胸苦しさ**現病歴：**2011年11月検診で肝腫大，浮腫を指摘される．他院で心不全によるうっ血肝として治療開始される．2012年1月浮腫は軽減するも肝腫大が持続するため肝のダイナミックCT検査が行われたが肝腫大を認めるのみであった．2012年6月肝・胆道系酵素の著明な上昇が見られ当院内科に紹介となり，7月精査目的に入院となる．**既往歴：**1995年より高コレステロール血症で経過観察中**家族歴：**特記事項なし**生活歴：**飲酒，喫煙，アレルギー等なし．健康食品の摂取もなし．

内服薬：

ニコランジル錠5	3錠	分3
エナラプリル錠5	1錠	分1
ファモチジン錠20	1錠	分1
スピロラクトン錠25	1錠	分1
フロセミド40mg	1錠	分1
メチルジゴキシン0.1mg	1錠	分1

入院時現症：身長148cm，体重42kg．意識明瞭．体温35.9℃．脈拍64/分，血圧126/60mmHg，SpO₂ 96%
眼球結膜に黄染あり，頸静脈の怒張を軽度認めた．

胸部は呼吸音に副雑音なし，心音にも特記すべき雑音聴取しなかった．腹部は平坦，軟で圧痛なく，腸蠕動音も正常であった．また両下肢に軽度浮腫を認めた．

入院時血液検査所見：表に示す．**画像所見：**胸部X線（図1），腹部エコー（図2），CT（図3）**心臓検査所見：**12誘導の心電図ではHR 67bpm，整，陰性T波をI，II，aVL，V3-V6に認め，R波はV2-V3で増高不良，低電位であった．心エコー所見は心肥大なし，左室駆出率84%，左室運動良好，弁の石灰化なし．肺高血圧は軽度みられるも肝うっ血の程度は軽度．僧房弁逆流，肺動脈弁，三尖弁の逆流がいずれも軽度みられた．**肝生検：**肝機能の悪化の原因精査のため肝生検を行った．穿刺時にゴムの様な硬い感触を得た．H.E染色で肝細胞に沿って類洞に高度の好酸性物質が沈着していた．リンパ球浸潤，線維化，脂肪変性等は認めなかった．

好酸性物質についてはコンゴレッドで赤色を示し，偏光顕微鏡で緑色と黄色の偏光，重屈折性をしめし，アミロイドーシスと診断された．

骨髄生検：骨髄像は正常，形質細胞も増生・異型性は認めず．アミロイドの沈着も無い．**尿中B-J蛋白：**陰性**電気泳動：**M蛋白認めず**入院後経過：**黄疸が徐々に増強し腹水の貯留，浮腫の出現を認めた（図3）．対症療法を行っていたが尿量が減少し，腎機能が悪化．血液透析を施行するも入院後2か月経過後の9月初旬に死亡した．**病理解剖目的**

- ・アミロイドーシスは種々の臓器に沈着し，多彩な症状を呈する．本症例でも多彩な症状がみられたが，すべてがアミロイドーシスによるものとして説明可能か？
- ・臨床的に原因がはっきりせず，原発性アミロイドーシスと考えたが，病理学的にどの型と考えられる

表 入院時血液検査所見

WBC	4,700 / μ l	Na	140 mEq/ l	DNA抗体	2 IU/ml
Baso%	0.7 %	K	4.5 mEq/ l	抗ミトコンドリア抗体	陰性
Eosino%	1.9 %	Cl	101 mEq/ l	ALP 1	22 %
N-total%	64.6 %	BUN	31 mg/dl	ALP 2	67 %
Lympy%	25.7 %	Cre	1.36 mg/dl	ALP 3	6 %
Mono%	7.1 %	UA	9.8 mg/dl	ALP 5	5 %
RBC	380 $\times 10^4$ / μ l	アミラーゼ	102 IU/ l	HBV-DNA	検出せず
Hb	11.9 g/dl	CPK	88 IU/ l	HBc抗体	+
Ht	36.4 %	IgG	993 mg/dl	S/CO	11.4
MCV	95.8 fl	IgA	89 mg/dl	抗核抗体	40 倍
Plt	26.4 $\times 10^4$ / μ l	IgM	51 mg/dl	Homogeneous	40
PT	122 %	IgE	81 U/ml	Speckled	40
INR	0.91	Free T4	1.29 ng/dl	AFP	2 ng/ml
血糖	104 mg/dl	TSH	1.823 μ IU	CEA	5.8 ng/ml
総蛋白	6.7 g/dl	BNP	563 pg/ml	CA19-9	27 U/ml
アルブミン	3.7 g/dl				
AST	114 IU/ l	検尿一般		蛋白分画	
ALT	95 IU/ l	混濁	(-)	アルブミン	57.5 %
LDH	145 IU/ l	糖	(-)	α 1グロブリン	4.1 %
T-Bil	3.9 mg/dl	潜血	(-)	α 2グロブリン	11 %
D-Bil	2.6 mg/dl	蛋白	(-)	β グロブリン	12.1 %
ALP	3,100 IU/ l	白血球反応	(1+)	γ グロブリン	15.3 %
γ -GTP	882 IU/ l	比重	1.01		
Cho-Es	250 IU/ l	pH	5.5		
ZTT	2.1 KU	ウロビリノゲン	(N)		
T-Chol	298 mg/dl	Bence Jones 蛋白	(-)		
TG	79 mg/dl				



図1 胸部X線像
CTR 55% 肺野に異常陰影なし



図2 腹部エコー像
肝：全体的にやや腫大，明らかな腫瘍性病変は指摘できず
脈管の隔壁の高エコーが目立つ，肝内胆管拡張なし
肝静脈・下大静脈の拡張なし
脾腫なし



図3 CT像

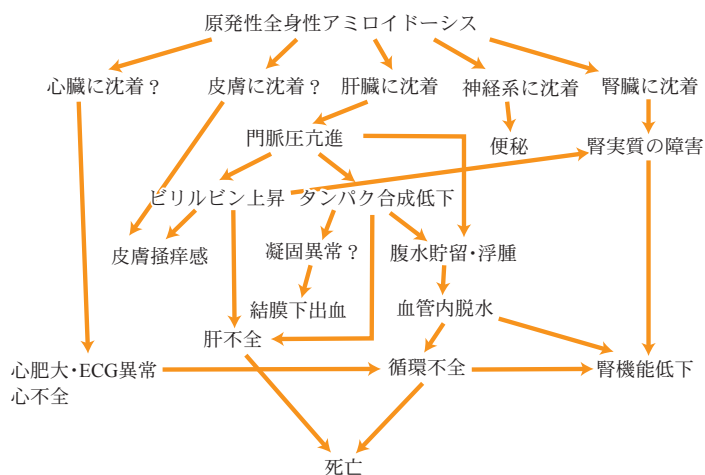


図4 病態図

か？

- ・アミロイドの沈着による肝の変化の確認と、その他の臓器に対するアミロイド沈着の確認。

研修医の考察

(1) アミロイドーシスについて

疫学：原発性アミロイドーシス（AL型）は約300名，骨髄腫またはマクログロブリン血症に伴うAL型アミロイドーシスは約200名，家族性アミロイドーシス約130名，透析アミロイドーシス約700名とされる。

予後：AL型アミロイドーシスは平均3.8年，AA型アミロイドーシスは原疾患に依存し，家族性アミロイドーシスは多様である。また心アミロイドーシスは診断後約1年とされる。

(2) 肝アミロイドーシス

肝臓はアミロイドが沈着する頻度は高いが肝障害が出ることは少なく，臨床所見も乏しい。肝腫大しか見られないこともある。

超音波検査では肝実質は正常から点状，粗大高エコーまでさまざま。CTでは造影上均一に描出されることが多い。

(3) 病態図（図4）

アミロイドーシスで肝機能不全を来すことは少ないが，本症例では肝不全を認め比較的稀な症例と考えられた。

病理医の所見および分析

病理医 野坂 加苗（鳥取大学器官病理学） 山根 哲実

剖検：2012年9月 死後1時間17分

(1) 肉眼所見の概要

外表所見：148cm，45kg（BMI 20.5）。皮膚および眼球結膜に高度な黄染あり。腹部は軽度膨満，下腿浮腫高度，リンパ節腫大なし。

腹腔・胸腔所見：黄染腹水250ml，胸水は左右とも50ml貯留

(2) 臓器所見の概要

- 1) 肝臓：1,560g，著しい腫大と硬化があり，断面は一様に鉛色を呈する（図5）。類洞（Disse腔）への高度なアミロイド沈着あり（図6，7），肝細胞は圧排され萎縮・消失している（物理的な肝

細胞障害である)。

生検時に比べ剖検肝はアミロイド沈着が進行し、不可逆性の変化を呈していた。

- 2) 心臓：390 g (身長標準より55%増加)。左室壁15mm, 右室壁6 mmで肉眼的に梗塞を認めず (図8)。心筋へのびまん性のアミロイドの沈着 (図9, 10) に伴う拍出機能の低下, 内腔側への沈着, AVNへの沈着で伝導線維の障害や不整脈の惹起の可能性はある。
- 3) 肺・気管：510 g。両肺に分葉不全を認める。剖面には特記すべき所見無し。
- 4) 腎臓：糸球体と血管壁にアミロイド沈着あり, それによる腎不全が示唆される (図11)。
- 5) 膵臓：表面に径2～3 mmの黄白色調の結節が散在しており, 小網を中心に周囲の脂肪織には強い脂肪壊死が広がって急性壊死性膵炎の影響が疑われる (図12)。血管壁にはアミロイド沈着を認めた (図13)。
- 6) 消化管：消化管には肉眼的に特記すべき所見は無いが, 小腸・大腸の粘膜下の血管にアミロイドの沈着を認める (図14)。
- 7) 副腎：皮質深部から髓質にかけてアミロイドの沈着が見られる (図15)。
- 8) 骨髄：血管と間質にアミロイドの沈着を認める (図16)。

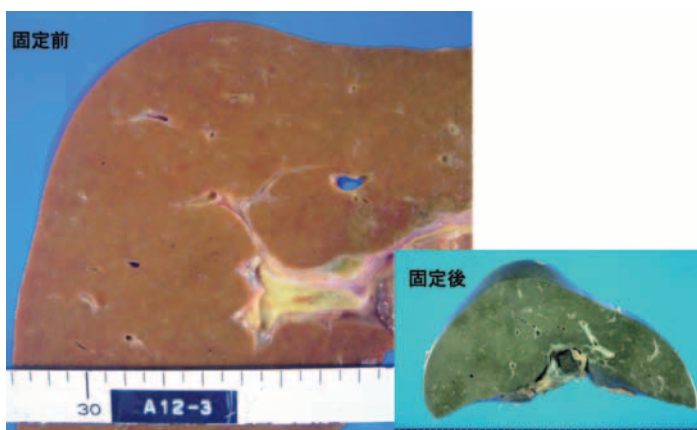


図5 肝臓剖面
剖面はやや透明感のある銚色, 固定後は著しい緑色に変化した

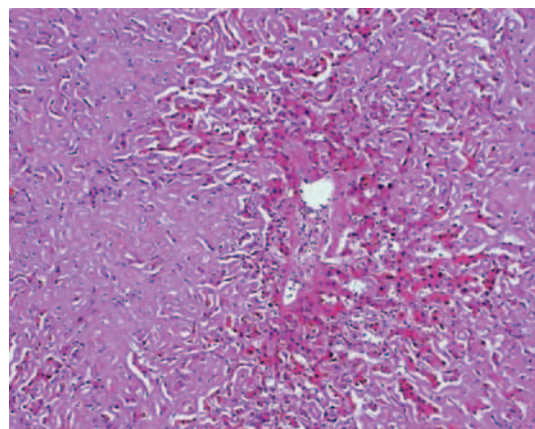


図6 剖検肝の組織像
生検組織よりもさらにアミロイド沈着が進んでいる

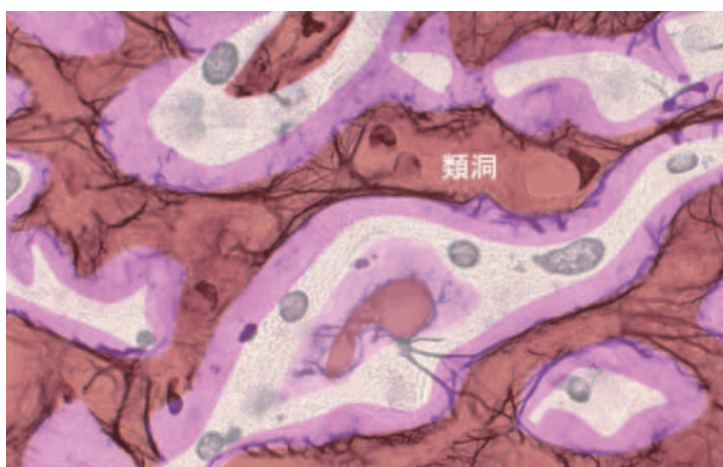


図7 鍍銀染色
類洞の基底膜と肝細胞の間 (Disse腔) にアミロイドが沈着している

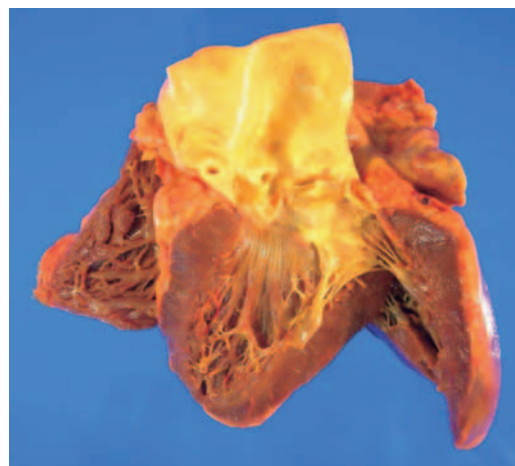


図8 心臓
肉眼的に心筋の壊死などはあきらかでない

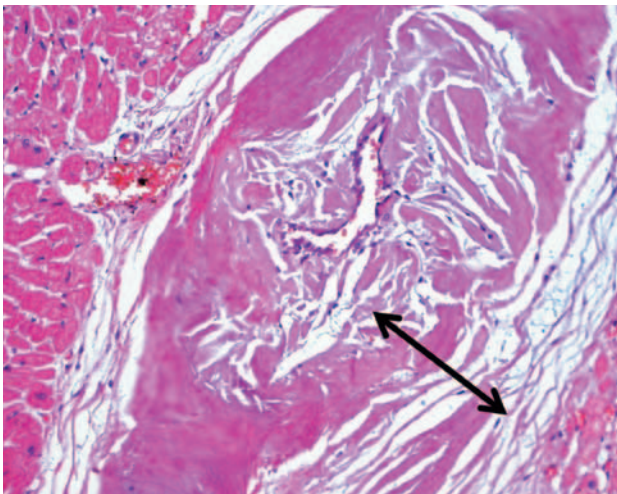


図9 心室壁の血管
沈着により著しい内腔狭窄を示す血管

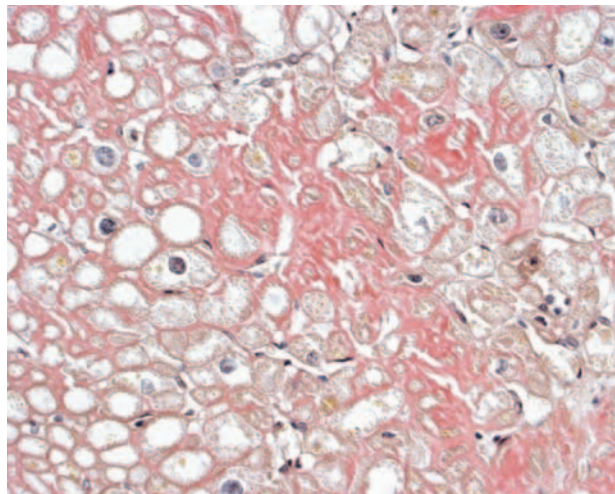


図10 CongoRed染色：左室内腔側～乳頭筋
心筋線維を取り巻くようなアミロイドの沈着と心筋細胞の障害（細胞浮腫）

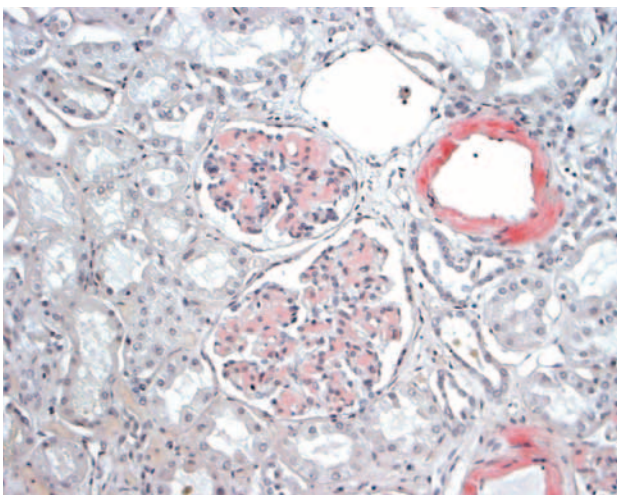


図11 腎臓 (CongoRed)
メサンギウム領域と血管壁へのアミロイド沈着を認める

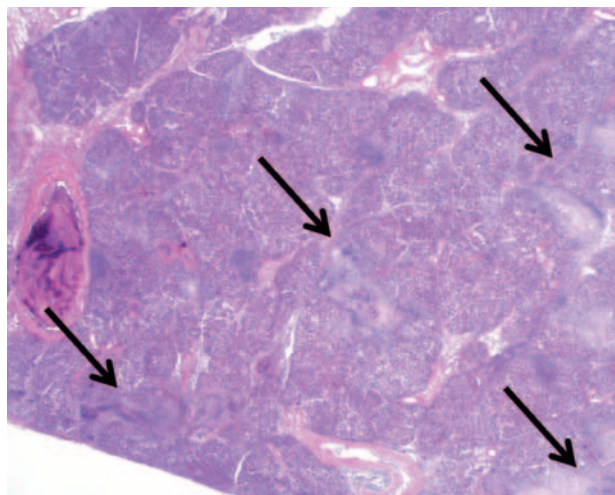


図12 脾組織像
実質には壊死・膿瘍が散在している

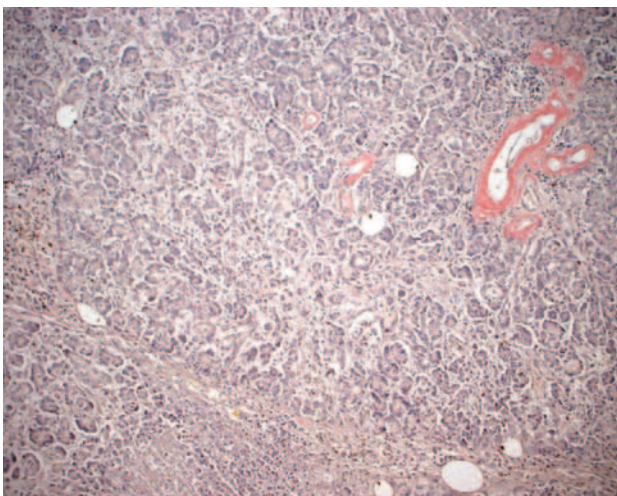


図13 脾：CongoRed
アミロイド沈着は血管壁にほぼ局限している

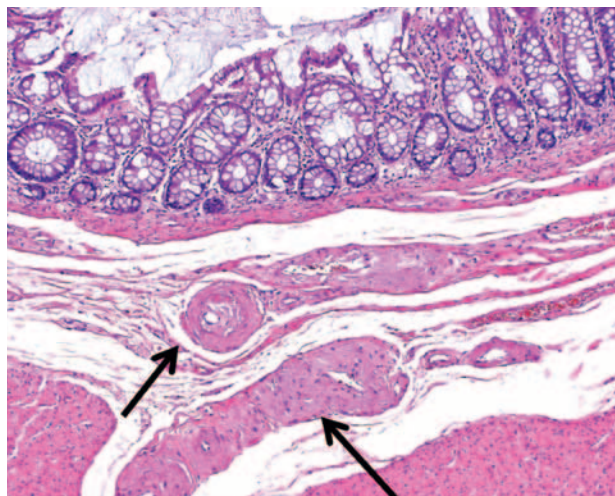


図14 結腸
小腸同様、粘膜下の血管にアミロイド沈着を認める

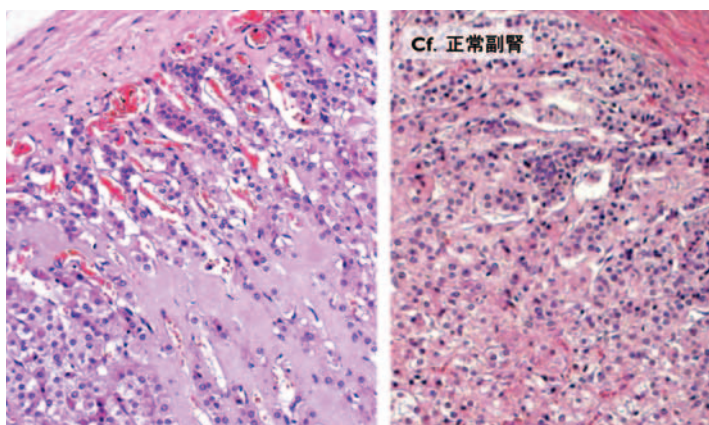


図15 副腎 拡大
皮質深部から髄質にかけてアミロイドの沈着がみられる

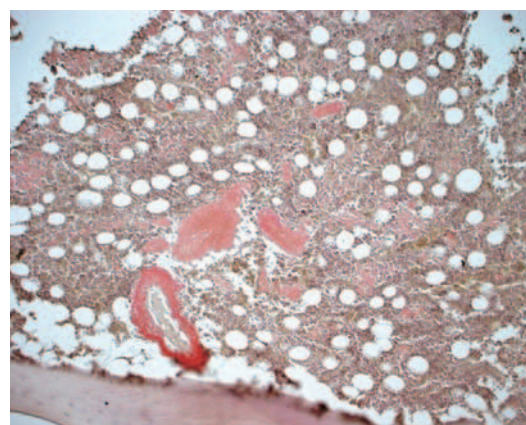


図16 骨髄：CongoRed
血管と間質にアミロイドの沈着

(3) 病理所見のまとめ

1. 全身性アミロイドーシス, AL (κ) 型, 高度
沈着：心臓, 肝臓, 腎臓, 胃, 腸管, 膵臓, 肺, 舌, 舌下腺, 甲状腺, 副腎, 脾, 骨髄および全身血管・リンパ節
2. 心肥大 390 g
3. 肝腫大 1,560 g
4. 肝不全：高度黄疸, 腹水貯留, 下腿浮腫
5. 黄疸腎 左120 g, 右123 g
6. 動脈粥状硬化症, 軽度：大動脈
7. 両肺分葉不全
8. 軽度胸水貯留 左右各50ml
9. 急性壊死性膵炎
10. 小網・膵周囲脂肪壊死
11. 慢性腎盂腎炎
12. 骨髄過形成
13. 骨粗鬆症

(4) 臨床上の疑問点に関する考察

1. アミロイドーシスは肝原発か？
全身性アミロイドーシスであり, AL (κ) 型であると解明された (図17). これはモノクローナルな形質細胞の増殖に起因し, 造血管 (またはリンパ組織) を由来と考えられる. なお, 腫瘍性が反応性か判別困難だが, 反応性が示唆的ではある.
2. 心不全および腎不全の原因
心不全はアミロイド沈着による. 腎不全はアミロイドによる糸球体障害とビリルビンによる尿細管障害および心不全に伴う腎前性の機序が関与していると考えられる.

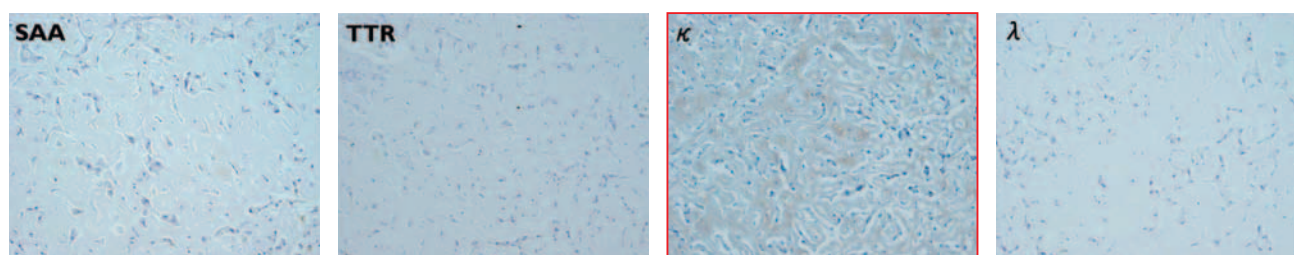


図17 アミロイドタイピング@山口大学
アミロイドはAL (κ) であることがわかった

3. 他臓器へのアミロイド沈着の有無

ほとんどの臓器で血管を主体にアミロイド沈着が認められた。

(5) 推定病態図 (図18)

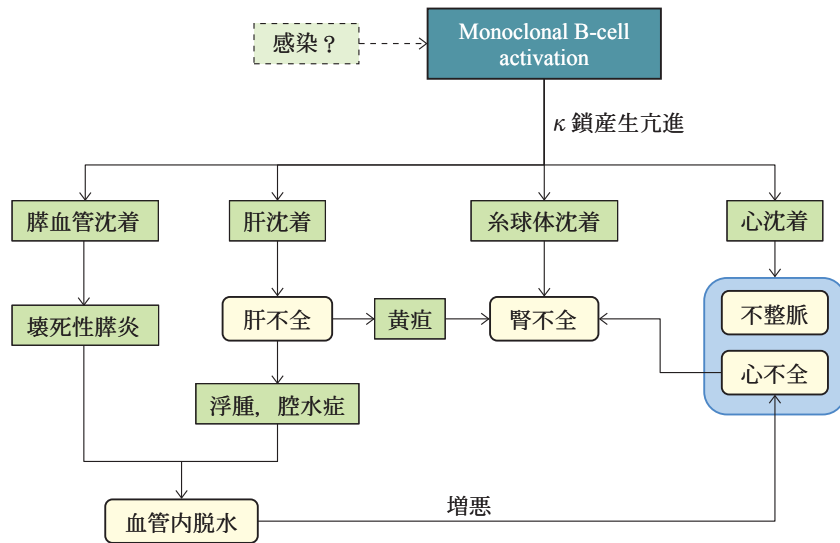


図18 推定病態図

死因：全身臓器へのアミロイド沈着に伴う多臓器不全

結語：

1. 肝不全症状を契機に発見された肝アミロイドーシスの症例であり，多臓器不全が進行し死亡した。剖検では全身臓器へのアミロイド沈着が証明された。
2. アミロイドタイピングでは免疫グロブリン軽鎖（ κ ）の沈着が証明されたが腫瘍性病変は見つかっていない。したがって定義上，原発性アミロイドーシスである。