

第309回: 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (MGUS) に 伴うアミロイドーシスの一症例

(H26.9.26)

成毛 崇 (主治医, 循環器内科学), 藤田 鉄平 (司会, 循環器内科学),
鈴木 エリ奈, 大部 誠 (病理学),
井田 真生子, 井上 宏介, 伊藤 絵里, 宇賀神 叶美 (研修医)

臨床経過及び検査所見

症例: 69歳男性

主訴: 労作時呼吸困難

既往歴

〇〇年〇月～急性心不全

〇〇年〇月～洞不全症候群 (Rubenistein II)

〇〇年〇月～全身性アミロイドーシス, MGUS

生活歴: 喫煙; なし, 飲酒; ビール350 ml/日

家族歴: 母; 心疾患疑い (心肥大を指摘された)

現病歴

〇〇年〇月頃より労作時呼吸困難, 下腿浮腫を認め近医受診し, フロセミド, スピロラクトン, カルベジロールを処方された。同時期の心電図にてQT延長, 四肢誘導の低電位差, II・V6・V6誘導の陰性T波を指摘された。

その後, 〇〇年〇月に当院で施行した胸部Xpで心陰影拡大と胸水貯留を指摘され, 当院循環器内科を受診した。来院時NYHAIであり, 近医で経過観察する方針となったが, 〇月初旬からNYHA IIに増悪した。〇月〇日に近医を受診し, 心不全が疑われ当院循環器内科を紹介受診した。受診時, 心拡大・起坐呼吸・胸水貯留・下腿浮腫を認め, Framingham診断基準より心不全増悪と診断され, 精査加療目的に同日緊急入院した。

〇月〇日入院後よりカルペリチドとフロセミドを投与し, 肺うっ血の改善がみられたが, 同日よりモニター上洞不全症候群Rubenistein IIの洞停止が散見された。しかし症状を伴わないため経過観察となった。〇月〇日に左片麻痺と構音障害を認め, 精査したところ脳底動脈塞栓症を認めた。ラジカット及び抗凝固法にて症状は改善した。以上精査のため心エコーを施行したところ。左心耳内血栓の他, 著明な両心室肥大, granulus sparkling echo, 拘束性障害パターンを認め, これまでの経過と所見から心臓アミロイドーシスが疑

われた。

〇月〇日外泊中に目眩・ふらつき, 尿量低下, 体重増加を認め, 〇月〇日帰棟後の血液検査にて腎機能障害と低Na血症の進行を認め, 心不全の増悪が疑われた。原因として洞不全症候群が考えられ, ペースメーカーを留置した。

〇月〇日にアミロイドーシス精査のため腹壁脂肪吸引生検を施行した。その結果, 真皮・脂肪織・血管周囲にアミロイド沈着を認め, 免疫染色の結果, ALアミロイドであった。血液検査上 κ/λ 0.14と低下していたため, 形質細胞のモノクローナルな増殖を疑い, 血液内科にて骨髄穿刺を施行した。その結果, 骨髄腫細胞を約8%認め, 以上からMGUSに伴うアミロイドーシスと診断された。アミロイドーシスに対して治療を勧めたが同意が得られず, 心不全は改善したため退院した。外来ではNYHA IIで経過していたが。〇月〇日頃から食欲低下, 労作時呼吸困難を認め, NYHA IVに増悪したため, 〇月〇日当院当科を受診し, 加療目的に同日緊急入院した。

入院時現症

体温36.3°C, 血圧87/57 mmHg, 脈拍81/min (整)。

眼瞼結膜; 貧血なし, 眼球結膜; 黄疸なし, 口腔粘膜; 異常なし, 咽頭; 発赤なし, 表在リンパ節; 腫脹なし, 甲状腺; 腫脹なし, 頸静脈; 怒張あり, 胸部; 心音弱, 心雑音; なし, 呼吸音; 静, 腹部; 平坦・軟, 腸蠕動音; 正常, 肝臓4横指触知, 下肢; 両側浮腫あり, 血管雑音; なし

入院時検査所見

WBC 4,500/ μ l (N 75.3%, E 0.7%, L 17.5%, M 6.3%, B 0.2%), RBC 3.48 $\times 10^6$ / μ l, HGB 11.9 g/dl, HCT 33.0%, MCV 94.8 fl, MCH 34.2 pg, MCHC 36.1%, PLT 25.0 $\times 10^4$ / μ l, PT-T 32.4 sec, PT-% 21%, PT-INR 2.84, 総ビリルビン1.3 mg/dl, 尿素窒素29.0 mg/dl, クレアチニン1.19mg/dl, eGFR (18歳以上) 47.6 ml/min, 尿酸7.3 mg/dl, AST (GOT) 29 U/l, ALT (GTP) 20 U/l, アルカリフォスファターゼ1,489 U/l, LDH 231 U/l, CPK 140 U/l, CK-MB 10 U/l, 血糖194 mg/dl, HbA1c

(NGSP) 6.4%, 中性脂肪99 mg/dl, HDL-コレステロール122 mg/dl, LDL-コレステロール122 mg/dl, LDL-C/HDL-C比4.52, ナトリウム126 mEq/l, カリウム4.8mEq/l, クロール91 mEq/l, カルシウム8.6 mg/dl, トロポニンT 0.102 ng/ml

画像所見

(胸部X線) 心胸郭比60%, Lt. CPA dull
 (心電図) ペースメーカー調律心拍数69/分, 肢誘導低電位差, R波増高不良, V5~V6陰性T波
 (心エコー図) Aod/LAD 33/39 mm, IVS/PW 15/14 mm, LVDd/Ds 50/29 mm, LVEF 72%, E/e 24.6, LVOT-VTI 14.1 cm, SV 28 ml, TR-PG 33 mmHg, 中等度心嚢液 (+), 左房拡大 (+), IVC 18/15 mm

入院後経過

入院時, 血圧87/57 mmHgと脈圧低下を認め, 低心拍出症候群が疑われた。昇圧のためDob 2γの投与を開始し, 尿量は保たれていたため外来で処方されていたアゾセミドを中止し, ロサルタンカリウム, スピロノクトン, フェブキソスタットのみ継続した。その後DoA, DoBおよびフロセミド, トルバプタンにて治療を行ったが反応不良であり, 心不全は増悪し, 腎機能低下を認めた。○月○日にペースメーカーレート調整

にて心拍出量を増やすことを検討した。HRを80に上げ, DoA 5γと DoB 7γへ増量した。その際にslow VTが出現した。その後心室不整脈が多発し, モニター上Vfが出現した。本人・家族の希望でDNRであったため, CPRは施行せず, 家族の到着を待ち, ○月○日○:○死亡確認となった。

臨床診断

- #1. 急性非代償性心不全
- #2. 全身性アミロイドーシス
- #3. MGUS
- #4. 洞不全症候群 (Rubenstein II)
- #5. 脳底動脈塞栓症

臨床上の問題点

- 1. 心エコー上アミロイドーシスを疑う所見がみられたが, 心筋生検は施行していない。実際, 心臓へのアミロイドの沈着はどの程度あったのか。
- 2. 心筋生検が施行できなかったため, 腹壁脂肪吸引生検を行い全身性アミロイドーシスの診断に至った。その他, アミロイド沈着を認める臓器はあったのか。特に経過中便潜血陽性であり, 下部消化管内視鏡検査にて内痔核によるものと診断されたが, 腸管へのアミロイド沈着はなかったのか。

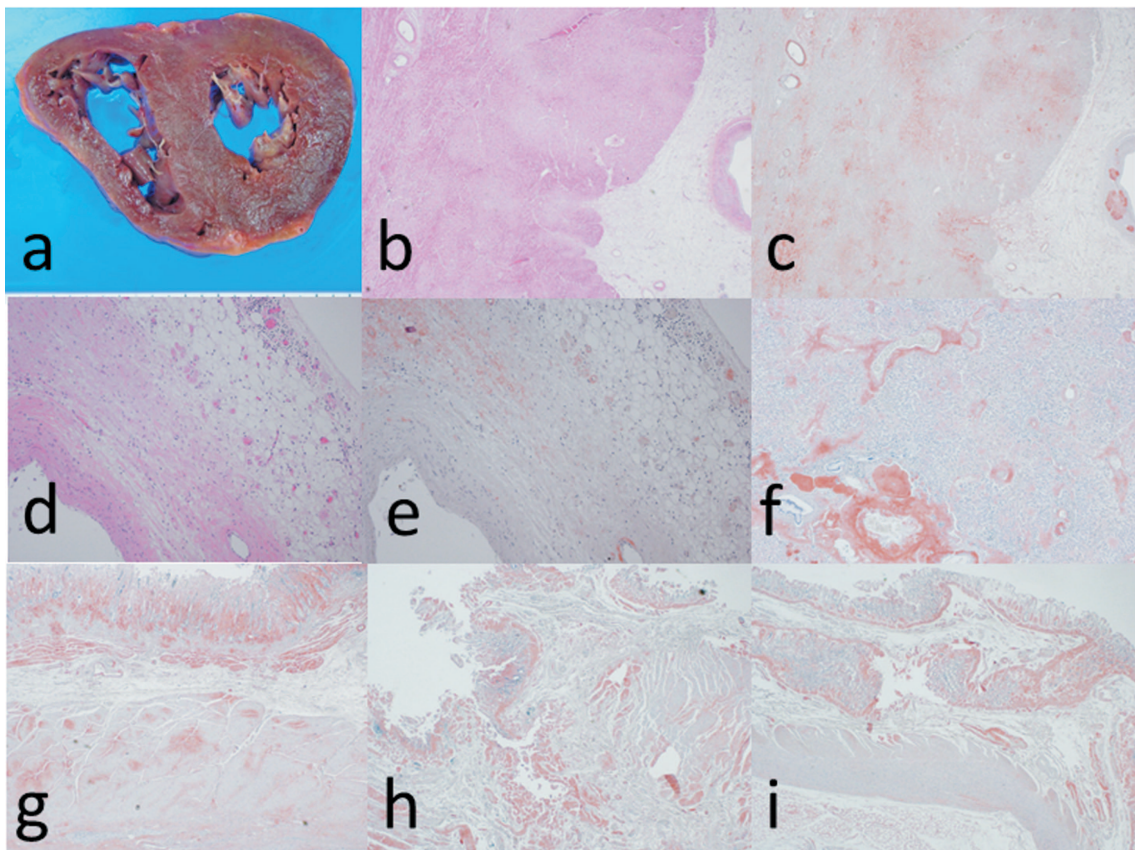


図1. (a) 心割面, (b) (c) 左室心筋, (d) (e) 洞房結節, (f) 肝, (g) 胃, (h) 回腸, (i) 結腸, (c) (e)-(i) DFS染色

3. 患者はアミロイドーシスに対する治療を拒否したため、アミロイドーシスが進行し、心不全増悪により致命的な不整脈を来したと考えられる。治療介入をしていた場合、患者の予後はどの程度改善されたのか。アミロイドーシス以外に死亡原因となりうるような病変はなかったのか。

病理所見

A. 主病変: 全身性アミロイドーシス

- 既往生検: 皮膚; amyloidosis
- 剖検時所見
 - 心臓: 類円形肥大を呈する (478 g, 図1a)。組織所見: 心筋間質に高度のアミロイド沈着を認め、心筋線維の脱落を伴っている (図1b, c)。冠状動脈およびその分枝の血管壁にも高度のアミロイド沈着を認める。
 - 洞房結節: 洞房結節動脈周囲の心筋は高度のアミロイド沈着のため脱落していた (図1d, e)。
 - 房室結節: アミロイド沈着が顕著で固定困難。
 - 肺: 左378 g, 右742 g。肺動脈壁, 気管支周囲にアミロイド沈着。
 - 肝臓: 1,426 g。門脈域間質, 血管壁にアミロイド沈着 (図1f)。
 - 脾臓: 85 g。脾柱血管壁, 白脾髄を主体として赤脾髄に及ぶ高度のアミロイド沈着を認め、白脾髄の構造は消失している。
 - 腎臓: 左156 g, 右142 g。小血管壁に沈着。
 - 消化管: 食道～直腸の全長にわたり粘膜固有層, 筋板, 固有筋層, 及び全層の血管壁にアミロイド沈着を認める (図1g～i)。
 - その他の諸臓器: 舌 (筋層, 血管壁), 大動脈壁, 膵臓 (血管壁), 胆嚢 (筋層, 血管壁), 副腎 (皮質間質, 血管壁), 骨髄 (血管壁), リンパ節 (血管壁), 甲状腺 (間質, 血管壁), 精巣 (間質, 血管壁), 顎下腺 (間質及び血管壁), 膀胱 (筋層, 血管壁), 前

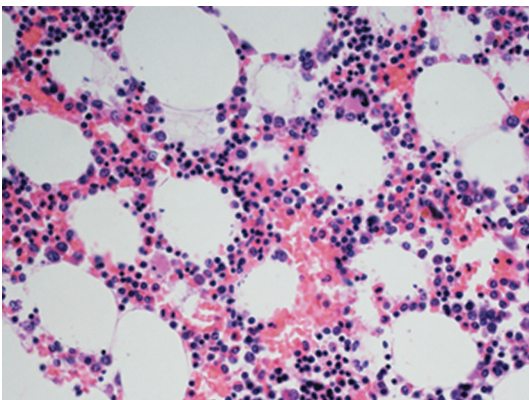


図2

立腺 (間質, 血管壁)

- 免疫染色: amyloid A陽性, amyloid P強陽性, κ 陰性, λ 判定困難

B. 副病変

- 単クローン性ガンマグロブリン血症
 - 血清免疫グロブリン (〇〇/〇/〇): IgG 944, IgA 93, IgM 22
 - 骨髄穿刺 (〇〇/〇/〇): 形質細胞8.1%
 - 骨髄フローサイトメトリー (〇〇/〇/〇): λ chain (72.4%) > κ chain (5.6%)
 - Free light chain定量結果 (〇〇/〇/〇): Free λ 204.0, κ/λ ratio 0.06
 - 組織所見: 胸骨骨髄および椎骨骨髄は軽度の過形成髄だったが, CD138陽性細胞は5%未満であり, 明らかな形質細胞の増生は指摘できなかった (図2)。大腿骨髄は完全に脂肪髄で置換されていた。
- 気管支肺炎: 右肺下葉, 高度
- 腔水症
 - 心嚢液450 ml
 - 右胸水47 ml (胸腔ドレナージチューブ挿入後)/左胸水900 ml
 - 腹水400 ml
- 大動脈粥状硬化軽度
- 前立腺肥大症: 腺性線維症の過形成を認めた。
- 身長161 cm, 体重52 kgの一男性屍

考 察

剖検において諸臓器にアミロイド沈着が認められ、特に心臓に高度のアミロイド沈着と、これに伴う心筋細胞の脱落は治療抵抗性の拘束性拡張障害の原因として矛盾しない所見だった。アミロイド心を背景とする致死的な不整脈が死因と考えられるが、アミロイドーシスによる諸臓器の機能低下も経過に関与したと推測された。

尚、血清上、単クローン性ガンマグロブリン血症を認めたが、剖検時、骨髄においては形質細胞の有意な増加は指摘できなかった。多発性骨髄腫の診断には至らず、続発性アミロイドーシスを来す疾患もみられないことから、原発性アミロイドーシスが示唆される所見であった。