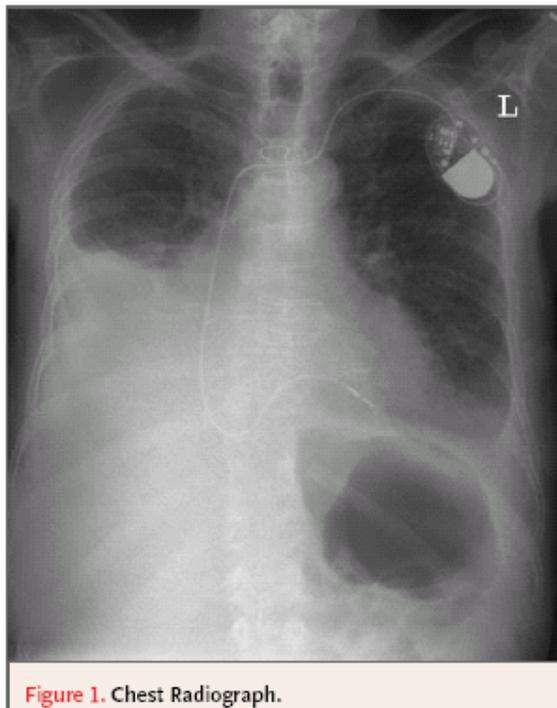


【鑑別診断】



入院 2 週間前の胸部 X 線写真を示す。(Fig. 1)
肺門部まで至る右側の胸水、少量の左側胸水、間質性肺水腫が見られる。

入院 2 ヶ月前に施行された経胸壁心エコーを示す。(Fig. 2)

A : 左室肥大、左房拡大、M 弁 T 弁の肥厚、少量の心嚢水

B : 中等度の MR

C : pulsed-wave Doppler にて、
左室拡張期圧の上昇を伴う”restrictive filling pattern”

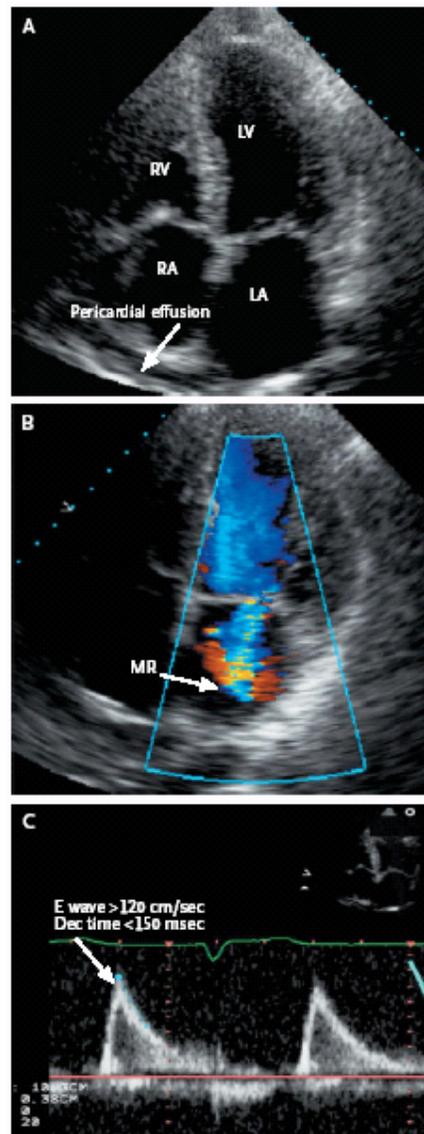


Figure 2. Transthoracic Echocardiogram

心房細動と冠疾患の既往を持つ高齢男性が、腎・腸・心・肝を含む進行性の全身疾患を入院前の 1 年に発症した。臨床像としてはうっ血性心不全と、反復する多量の胸水が前面に出ており、加えて、ネフローゼと言える蛋白尿と M 蛋白血症もある。

腎臓に注目してみると、ネフローゼ症候群を呈しており、かつ、かなり GFR が保たれている病態である。尿沈渣にて赤血球や赤血球円柱は見られていないことより、腎炎からのネフローゼというよりは、**純粋なネフローゼ症候群**だと考えられる。成人でネフローゼ症候群をきたす原因は右の表にまとめられる。(Table 2.)

【ネフローゼ症候群の鑑別診断】

腎に限局する疾患、糸球体腎炎や間質性腎炎を伴う全身疾患（血管炎やサルコイドーシス）は本患者では可能性が低い。
悪性腫瘍や感染症も関連がないと考えられる。

Systemic Lupus Erythematosus

- 1) 虚血性腸炎: 抗リン脂質抗体症候群に続発する腸間膜動脈血栓、もしくは腸間膜静脈炎による。
 - 2) 収縮性心外膜炎: SLE では起こりうるが、本患者では既往がなく、またこれでは、心室壁肥厚の説明ができない。
 - 3) 心における他の病態: Libman-Sachs 心内膜炎、心筋炎でうっ血性心不全を呈する。
 - 4) 血液学的所見、関節症状: 欠如している。
- SLE だと、(1)(3)は説明できるが、(2)(4)が説明できない。また、発症時の年齢も SLE に一般的だとはいえない。

Table 2. Causes of Nephrotic Syndrome in Adults.

Renal diseases

Minimal-change disease
Primary focal and segmental glomerulosclerosis
Secondary focal and segmental glomerulosclerosis
Collapsing glomerulopathy
Membranous nephropathy
Membranoproliferative glomerulonephritis
IgA nephropathy
Fibrillary and immunotactoid glomerulopathies

Systemic diseases

Systemic lupus erythematosus
Diabetes mellitus
Hepatitis B
Hepatitis C
Human immunodeficiency virus
Cancer
Sickle cell disease
Amyloidosis
Light-chain- and heavy-chain-deposition diseases
Malaria
Schistosomiasis
Syphilis

所見を総合的に見て、全身性アミロイドーシスが矛盾しないと考えられる (Table 3.)。全身性アミロイドーシスは、特異的なシート構造をとる不溶性線維タンパクが細胞外に蓄積する疾患の総称で、シート構造によって、Congo red dye に結合することができる。アミロイドの蓄積により、進行性の臓器障害が引き起こされる。

【全身性アミロイドーシス】

Table 3. Clinical or Laboratory Findings in This Patient That Might Be Due to Amyloidosis.

Kidney	Nephrotic syndrome
Heart	Restrictive cardiomyopathy Valve thickening Conduction-system abnormalities
Gastrointestinal tract	Colonic bleeding or ischemia
Liver	Elevation of alkaline phosphatase and aminotransferase levels
Lung	Refractory pleural effusions Parenchymal opacifications
Autonomic nervous system	Hypotension

腎: AL アミロイドーシスにおいても AA アミロイドーシスにおいても、アミロイドの蓄積する頻度が最も高い臓器であり、典型的にはネフローゼ症候群を呈す。本症例のように、蛋白尿は多量であり、浮腫も利尿剤に抵抗性である。GFR は保たれるが、新たなアミロイドの産生が続く限り腎障害が進行する。

心筋: 心筋へのアミロイド蓄積により心筋拡張能が障害され、左室壁は求心性に肥厚、左室腔は正常～減少する。アミロイド蓄積が多量であっても駆出率は正常範囲であるが、充満が障害されているために心拍出量は減少している。心房性不整脈、心室性不整脈、伝導路障害は心アミロイドーシスにおいて比較的頻度が高いが、7年間もアミロイドーシスに対して加療がなされ

ないまま生存していることが一般的な経過ではないため、本患者における心房細動は心アミロイドーシスと関係がないと考えられる。

本患者は冠疾患の既往を持っているが、冠動脈に対する術後の心不全進行を、既往の虚血障害に結びつけるのは無理であり、また、ストレス試験では虚血の所見が得られなかった。さらに心エコーで、高血圧の既往がない状態の左室壁肥厚、左室腔正常大、左房圧上昇がみられ、これらは虚血の進行というより、拘束 typeであることを示唆している。EF が 44% というのは重度のアミロイドーシスであることを示しているが、心房細動もしくは単室ペースングも寄与していると考えられる。本患者では記載がないが、ECG 上、低電圧差もアミロイドーシスでよく見られる所見であり、心室壁の肥厚において浸潤的な病態があることを反映している。

胸膜：胸水は心アミロイドーシスによるが、胸膜へのアミロイド沈着も原因となりうる。本患者では、利尿剤に反応せず胸腔穿刺後も急速に再貯留するという、治療抵抗性の胸水をきたしており胸膜の関与が疑われる。漏出性の胸水という点も胸膜アミロイドーシスと合致しているが、1/3 の症例では滲出性の胸水を見る。また、うっ血性心不全が臨床像の一部となっているため、胸部 X 線で指摘された間質性陰影は肺の関与を反映していると結論付けにくい。

自律神経：入院時、収縮期血圧 80mmHg という低血圧が指摘されている。この低血圧は、少なくとも部分的には心臓の障害に起因していると思われるが、アミロイドーシスによる自律神経障害も寄与していると考えられる。起立性低血圧や早期満腹感、慢性下痢・便秘という自律神経障害による症状は本患者では見られていない。

消化管：虚血性腸炎による出血のために部分結腸切除術を施行されている。消化管出血は消化管粘膜へのアミロイド沈着に起因しており、虚血性腸炎は血管へのアミロイド沈着によって起こっている。本患者の場合、虚血性腸炎発症の原因は i) アテローム硬化、ii) 心不全 and/or 血管アミロイドーシスによる灌流低下という両者によって起こったと考えられる。

肝：GOT/GPT の上昇が軽度であるのに対し、著明な ALP の上昇を認めている点が肝アミロイドーシスに特異的である。心アミロイドーシス患者における右心不全による肝うっ血も、肝酵素が上昇することの原因のひとつであるが、本患者で見られているような胆汁うっ滞型の肝酵素上昇を呈することは可能性として低い。また、総胆管の結石や拡張が明らかでなく、ビリルビン値も正常範囲なため、胆石による肝酵素の上昇もの可能性は低い。

【アミロイドーシスの種類】

AL アミロイドーシス：蓄積物質は形質細胞のクローンが産生する免疫グロブリン軽鎖もしくは軽鎖の断片。多発性骨髄腫患者(MM)が多い。Harrison によれば、AL の 20%未満が MM を有し、MM 患者の 15-20%が AL をきたす、とある。

AA アミロイドーシス：蓄積物質は血清アミロイド A タンパクで、肝で合成される急性相反応物質。長期間持続する感染に続発する。長期的な感染がなく、心症状は一般的ではない。

家族性アミロイドーシス：血漿タンパク中のアミノ酸置換物質。トランスサイレチンが最も一般的で、他に 6 つのタンパクが同定されている。複数の臓器障害は可能性が低い。

老人性アミロイドーシス：心に野生型トランスサイレチンが蓄積する。複数の臓器障害は可能性が低い。

本症例においては、AL アミロイドーシスの可能性が最も高い。障害されている臓器も典型的であり、血清・尿中の単クローン性免疫グロブリンは形質細胞の異常を示唆している。舌の巨大化も有益な所見であり、AL アミロイドーシス患者の 20%で見られるが、他のタイプのアミロイドーシスでは見られない。実際、舌の巨大化が意味する鑑別診断は非常に限られており、これが見られれば AL アミロイドーシスを鑑別しなければならない。

腹壁皮下脂肪生検にて Congo red 染色が陰性だったことで全身性アミロイドーシスを否定するに足るかという問題点がある。Congo red 染色を行う組織を得るにあたって、腹壁脂肪の針生検は簡易で侵襲性の比較的ない

方法である。また、AL アミロイドーシスの 80%、AA アミロイドーシスの 65%で陽性となる。したがって、本症例のように、染色陰性だからといって必ずしもアミロイドーシスの診断が否定されるものではない。

【アミロイドーシス以外の免疫グロブリン蓄積症】

AL アミロイドーシス以外で免疫グロブリンの蓄積を特徴とする疾患でもネフローゼのような蛋白尿をきたしうるが、本患者の原因としては可能性が低い。軽鎖沈着病や重鎖沈着病では単クローン性の軽鎖あるいは重鎖が、糸球体や尿細管の基底膜に非線維性の蓄積を構築する。肺・心・肝への単クローン性免疫グロブリンの蓄積によって臓器障害が引き起こされる。しかしながら、一般的には、病状の進行は AL アミロイドーシスよりも遅く、舌の巨大化も出現しない。

Fibrillary glomerulopathy や immunotactoid glomerulopathy では、免疫グロブリン分子からできた非アミロイド線維がメサンギウムや糸球体毛細血管壁に沈着する。ネフローゼの蛋白尿が一般的に見られ、しばしば顕微鏡的血尿、高血圧、GFR 低下を伴うが腎外症状はまれである。

AL アミロイドーシスの確定診断には、偏光顕微鏡下の Congo red 染色の確認が必要となる。本患者では、結腸切除時の標本を再検して染色できるだろう。また、骨髓生検にて、形質細胞の数とクローン性を評価し、血管や間質中に Congo red に染まる物質があれば確定となる。ほかに、腎生検や心内膜心筋生検が行われる。

本症例において、目立った心血管系の特徴は心筋の肥大である。高血圧のない患者で心室筋が肥厚している様子が心エコーにて見られれば、アミロイドーシスのような浸潤性の病態を考えるべきである。本患者ではアミロイドーシスを疑ったものの、腹壁脂肪生検は陰性で、患者がさらなる侵襲的な手技を嫌がった。状態が急速に悪くなり始め、治療に反応するようなアミロイドーシス以外の何らかの病態があるかどうか確認するため、右室の心内膜心筋生検を行った。

【臨床診断】AL アミロイドーシス

【入院後経過】

心内膜心筋生検では血管と心内膜に非晶質の細胞外沈着物が見られ、Congo red 染色を行うと、光顕下でピンク～オレンジ色、偏光顕微鏡下では古典的な apple-green 色の複屈折を示した (Fig.3)。腸の切除標本を見ても、粘膜下と漿膜内の血管壁にアミロイドが確認された。

入院 10 日後に退院し、外来で melphalan と prednisone による治療が開始されたが、症状は改善せず、2 ヶ月後に自宅で心停止にて死亡した。

【剖検診断】M 蛋白血症状態の、心・腸を含む全身性アミロイドーシスで、AL アミロイドーシスと推察される。

【治療】

アミロイド前駆タンパク産生を抑える、細胞外への沈着を阻害する、沈着したアミロイドの溶解・移動を促進する、という 3 点を目指したものが妥当な治療と言える。AL アミロイドーシスで最も効果的な治療は現在のところ、幹細胞移植 + 免疫抑制剤 (melphalan) であるとされている。長期生存例も報告されているが、重度の副作用が起こりうる。Iododoxorubicin (IDOX) は in vivo で AL アミロイドに結合して溶解を促すことが示されており、他の治療法と併用することが期待される。[Harrison's Internal Medicine]