

## 全学CPC記録

## 肺結核の既往があり，両側心不全をきたした81歳男性の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学病院循環器内科<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部病理学（第一）講座<sup>3</sup>東京女子医科大学病院病理診断科<sup>4</sup>東京女子医科大学病院呼吸器内科ワタナベ エリサ ヨシダ アヤノ マスイ ケンタ  
渡邊絵里沙<sup>1</sup>・吉田 彩乃<sup>1</sup>・増井 憲太<sup>2</sup>  
ミヤガワ アツコ ヤギ オサミツ ナガシマ ヨウジ  
宮川 敦子<sup>3</sup>・八木 理充<sup>4</sup>・長嶋 洋治<sup>3</sup>

(受理 平成28年4月5日)

## TWMU Hospital Clinicopathological Conference

## An 81-year-old Man with Both-sided Heart Failure and a Past History of Lung Tuberculosis

Erisa WATANABE<sup>1</sup>, Ayano YOSHIDA<sup>1</sup>, Kenta MASUI<sup>2</sup>,  
Atsuko MIYAGAWA<sup>3</sup>, Osamitsu YAGI<sup>4</sup> and Yoji NAGASHIMA<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Circulatory Medicine, Tokyo Women's Medical University Hospital<sup>2</sup>1st Department of Pathology, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University<sup>3</sup>Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University Hospital<sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Women's Medical University Hospital

An 81-year-old man was admitted to our hospital. The patient had undergone wedge resection for tuberculosis 4 years prior. This time, the patient presented with both-sided heart failure. Myocardial biopsy revealed amyloid deposits resulting in a diagnosis of senile cardiac amyloidosis. In spite of receiving diuretics and anti-tuberculosis drugs, the patient's overall condition worsened; after developing heart failure and generalized congestion, the patient died.

An autopsy performed 18 hours postmortem revealed the presence of generalized amyloid deposits. The amyloid deposits in the myocardium were believed to be the cause of heart failure, which was the direct cause of death. There was no active or old tuberculosis, or malignancy.

**Key Words:** amyloidosis, autopsy, clinicopathological conference (CPC), tuberculosis

## 緒 言

東京女子医科大学病院では，初期研修プログラムの一環として，年2回，全学臨床病理症例検討会（全学CPC）を開催している．今回は第21回東京女子医科大学病院 全学CPC（2015年12月12日，東京女子医科大学病院総合外来センター大会議室）で，検討された老人性アミロイドーシスの1例を報告す

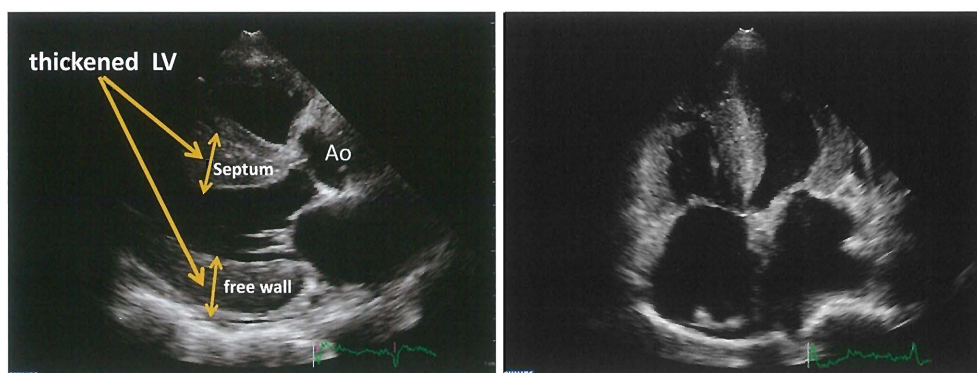
る．本症例は既往に肺結核症，粟粒結核を有していた．

## 症 例

**患者：**83歳，男性．

**主訴：**下腿浮腫，尿量減少．

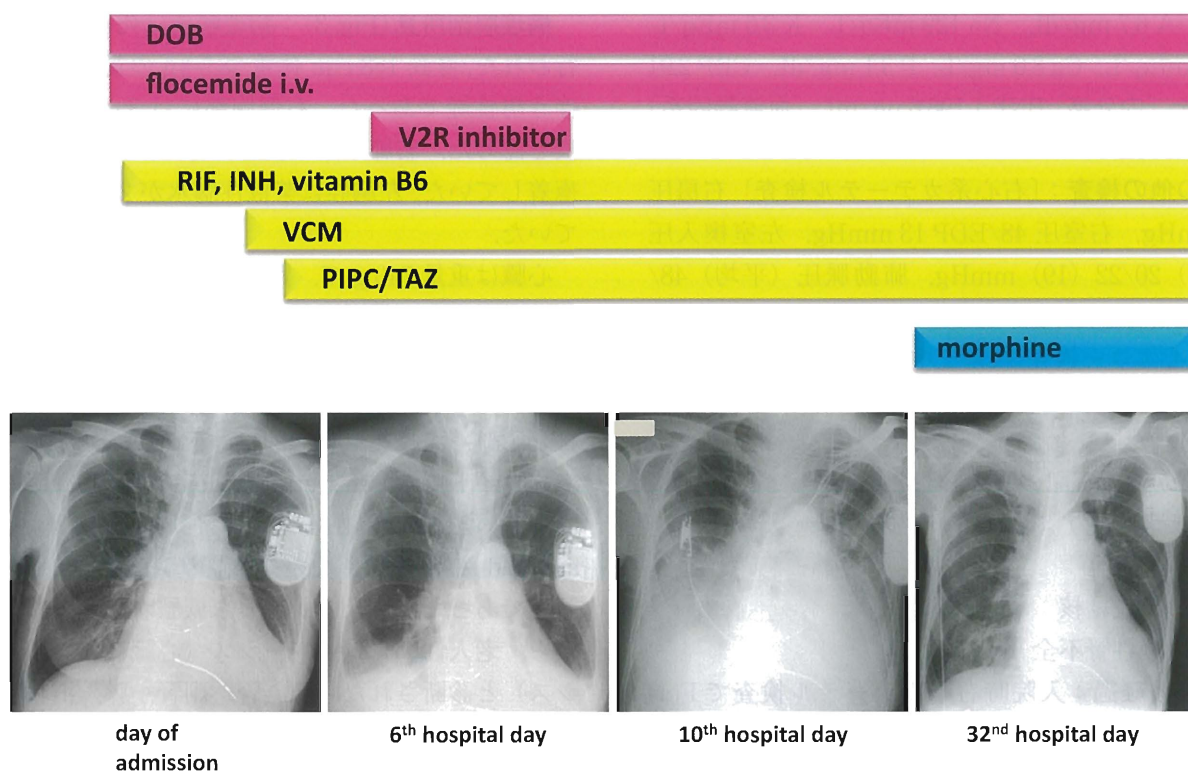
**既往歴：**50歳代より高血圧．77歳 肺癌が疑われ右肺上葉切除，病理診断で結核と診断された．79



**Fig. 1** Ultrasonography of the heart

Ejection fraction, 36%, diastolic diameter of the left ventricle (LV), 3.7 cm, systolic diameter of the LV, 3.0 cm, thickness of the septum, 1.7 cm, thickness of the free wall, 1.8 cm.

(a) Longitudinal view; (b) Four-chamber view. Note the glittering appearance of the posterior wall; this is characteristic of cardiac amyloidosis.



**Fig. 2** Clinical course after admission

DOB, dobutamine hydrochloride; INH, isoniazid, i.v., intravenous administration; PIPC, piperacillin; RIF, rifampicin; TAZ, tazobactam; V2R, vasopressin receptor 2; VCM, vancomycin.

歳 一過性脳虚血発作.

家族歴：父：結核，母：パーキンソン病，兄：脳梗塞，息子：糖尿病，アミロイドーシスなし.

嗜好歴：喫煙：なし，飲酒：機会飲酒.

現病歴：(X-7)年12月にめまいを自覚，他院で入院精査され，肥大型心筋症と診断された.(X-4)年6月，意識消失し，精査目的に当院に入院した.

心筋生検で心アミロイドーシスと診断された. 洞不全症候群，非持続性心室頻拍を認めたため，除細動器植え込み術，ピソプロロール内服加療開始のうえ，退院となった.(X-1)年4月およびX年1月に心不全により入院しているが，利尿剤投与で改善，退院となった.

X年4月に粟粒結核のため，他院入院となり，抗

結核薬での加療が行われた。その後、尿量低下、下腿浮腫を認め、近医に救急搬送された。入院加療のため、6月9日に当院に緊急入院となった。

**入院時現症：**身長 166.2 cm, 体重 52.9 kg, 意識清明, 体温 36.2℃, 血圧 110/56 mmHg, 脈拍 71/分。頭頸部：貧血, 黄疸, 頸動脈怒張, 頸部血管雑音なし。胸部：呼吸音 清, 心音 正常, 雑音聴取せず。腹部は平坦・軟, 肝脾腫なし, 圧痛なし。下肢に圧痕浮腫あり。

**血液生化学検査：**〔血液〕白血球 4,570 / $\mu$ L, ヘモグロビン 10.7 g/dL, ヘマトクリット 30.2 %, 血小板 12.2 万/ $\mu$ L。〔生化学〕総蛋白 6.9 g/dL, アルブミン 3.3 g/dL, 総ビリルビン 2.9 mg/dL, AST 64 U/L, ALT 34 U/L, LD 400 U/L, ALP 174 U/L,  $\gamma$ GT 70 U/L, CK 296 U/L, BUN 49.4 mg/dL, Cre 1.43 mg/dL, UA 6.7 mg/dL, Na 129 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 91 mEq/L, Ca 8.0 mg/L, P 3.1 mg/dL, CRP 2.91 mg/dL。〔内分泌〕BNP 1,196.6 pg/mL。〔血液凝固系〕PT INR 2.48。

**その他の検査：**〔右心系カテーテル検査〕右房圧 11 mmHg, 右室圧 48/EDP 13 mmHg, 左室楔入圧 (平均) 20/22 (19) mmHg, 肺動脈圧 (平均) 48/19(28) mmHg, 心拍出量 3.43, 心係数 2.17 (Forrester IV)。〔心エコー検査〕後壁を中心に肥厚, 輝度が増加していた (Fig. 1)。心アミロイドーシスを示唆する所見であった。

以上から、下記の臨床診断となった。

- #1. 老人性アミロイドーシス
- #2. 心不全
- #3. 粟粒結核
- #4. 慢性腎不全

**入院後経過：**入院時右心カテーテル検査で Forrester 4 型であり、カテコラミンの使用, また利尿剤の強化のため、フロセミドを内服から点滴静注に変更した。しかし心不全のコントロールは困難であり、胸部放射線画像所見は徐々に悪化を示した (Fig. 2)。第 10 病日よりトルバプタンの内服を開始し、その後尿量も維持され、徐々に胸部放射線画像所見も改善した。第 32 病日では、胸水, うっ血ともに改善した。(肺結核に対しては、他院で処方された抗結核薬を継続して内服していた。) 第 6 病日に発熱を認めた。中心静脈カテーテル先感染や誤嚥性肺炎の可能性を考え、カテーテルを抜去, バンコマイシン, タゾピペ併用投与を開始した。しかし、コントロールは困難で、抗菌薬投与前後に血液培養検査などを行ったが、

感染は特定できなかった。第 21 病日に血便を認めた。腹部エコー, CT 検査を施行し、消化器内科にも併診したが、出血源は特定できなかった。血中腫瘍マーカー上昇をみたため、悪性腫瘍の存在も考えた。内視鏡検査は全身状態不良で行えず、絶食補液での加療を開始した。絶食後、急激に全身状態は悪化し、意識レベルも低下、家族と相談の上、緩和治療の方針とした。第 32 病日よりモルヒネを開始、第 41 病日に死亡した。

臨床上の問題点としては以下の点が挙げられ、病理解剖での精査が求められた。

- ・心臓アミロイドーシスと他臓器障害の程度
- ・悪性腫瘍の可能性
- ・消化管出血の状態, 原因
- ・粟粒結核の状態

**病理解剖所見 (Fig. 3)：**病理解剖は死後 18 時間で行われた。身長 168 cm, 体重 38.5 kg の貧血・黄疸を伴う男性屍であった。右側胸部には 3 cm 長の手術痕を認めた。右肺中葉が胸腔尖部で、胸壁に線維性癒着していた。左胸腔に漿液性胸水が 250 ml 貯留していた。

心臓は重量 740 g で、顕著な両心室肥大を呈していた (Fig. 3a)。組織学的には、心筋組織内に好酸性沈着物がみられた (Fig. 3b)。Dylon 染色陽性 (Fig. 3c) で、偏光顕微鏡下で黄緑色複屈折像を呈した (Fig. 3d)。免疫組織化学的に、トランスサイレチンアミロイド (transthyretin amyloid : ATTR) 陽性であった (Fig. 3e)。血清アミロイド A 蛋白 (serum amyloid A : SAA), 免疫グロブリン軽鎖 ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) は陰性であった。以上の所見と家族歴がなかったことから、老人性アミロイドーシス (心臓アミロイドーシス) と診断された。肺, 腎, 副腎, 脾, 消化管, 甲状腺, 膀胱, 皮膚, 舌にもアミロイド沈着を認めた。肺, 肝, 脾などには慢性うっ血が見られた。以上より心臓アミロイドーシスに伴う両心不全が示唆された。右肺下葉には膿瘍形成を伴う気管支肺炎がみられたが、活動性および陳旧性結核病変はなかった。下部消化管内容は血性であったが、区域性に粘膜出血を認めるのみであった。以上の所見と、家族歴を欠くため、主病変を老人性全身性アミロイドーシス (心臓アミロイドーシス) と診断した。老人性全身性アミロイドーシスとしては心臓以外の臓器へのアミロイド沈着が目立った。

病理診断を Table 1 に、病態解析を Fig. 4 に示す。死因は、心肥大, 心臓へのアミロイド沈着および



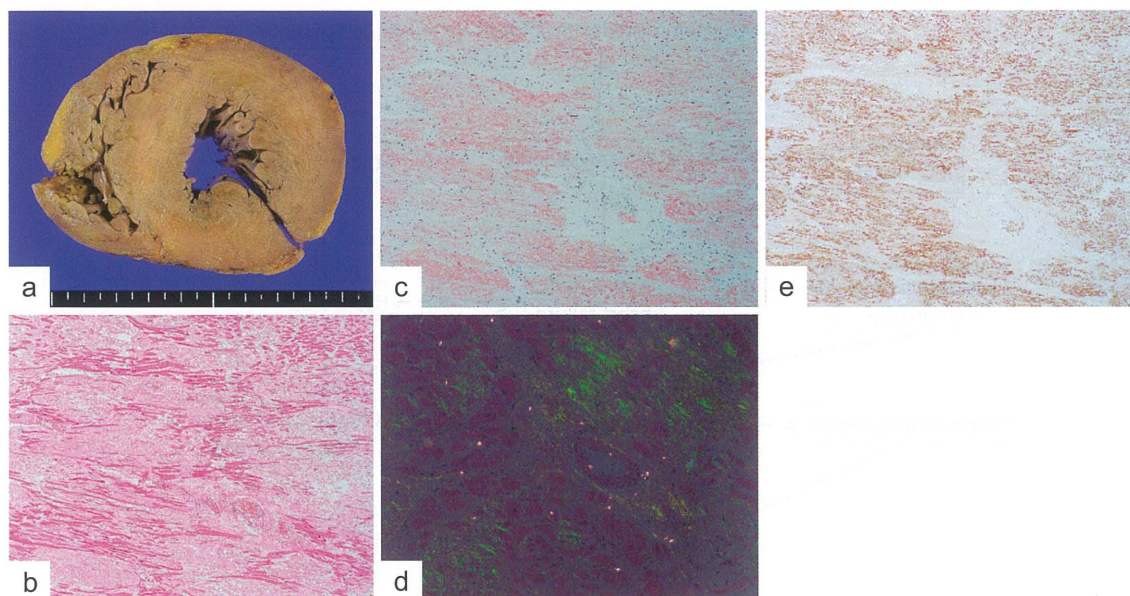


Fig. 3 Autopsy of the heart

(a) Gross findings of the heart. Both ventricles show hypertrophy. (b-e) Microscopic findings in the heart; (b) The myocardium shows deposition of eosinophilic homogenous substance (H&E). (c) Photomicrograph of a Congo red stained specimen shows positivity for eosinophilic deposits. (d) Photomicrograph of a Congo red stained specimen shows an apple-green birefringence under polarized light. (e) Immunohistochemically, the amyloid deposit was positive for transthyretin.

Table 1 Autopsy diagnoses

[1] Systemic senile amyloidosis	
(a)	Cardiac amyloidosis, ATTR type
(b)	Visceral involvements: lungs, kidneys, adrenals, pancreas, gastrointestinal tract, thyroid, bladder, skin, tongue
(c)	State after surgery for carpal tunnel syndrome.
[2] Left and right-sided cardiac failure	
(a)	Congestion, generalized
(b)	Congestive edema of the lungs
(c)	Pleural effusion (left, 250 ml)
[3] Infectious foci	
(a)	Bronchopneumonia
(b)	Old lung tuberculosis; State after wedge resection of the right upper lobe of the lung.
(c)	Inflammatory infiltrates in the liver
(d)	Acute splenitis
[4] Hypertensive state	
(a)	Benign nephrosclerosis
(b)	Atherosclerosis
[5] Other finding	
(a)	Mucosal hemorrhage of the stomach

うっ血性心不全の所見が強く、心アミロイドーシスに伴う両心不全と考えた。気管支肺炎の所見が強く、経過中に見られた消化管出血とともに死因に関与したと考えた。

臨床担当科からの精査希望事項に関する回答は以

下のとおりである。

①心臓アミロイドーシスと他臓器障害の程度：高度の心臓アミロイドーシスおよび他臓器アミロイド沈着（肺、腎、副腎、脾、消化管、甲状腺、膀胱、皮膚、舌）に軽度から中等度のアミロイド沈着を認めた。

②悪性腫瘍の可能性：悪性腫瘍は認められなかった。

③消化管出血の状態、原因：軽度の粘膜出血がみられるのみで、明らかな出血源は特定し得なかった。うっ血性心不全に伴う静脈圧上昇および血管壁アミロイド沈着の関与は可能性として残る。

④結核の状態：肺を含む諸臓器に活動性、陳旧性結核病変は認められなかった。右肺上葉は切除されており、中葉と胸腔尖部に癒着を認めた。

### 考 察

本症例は全身に沈着を認めた老人性アミロイドーシスで、既往に結核を合併していた。この2疾患について概説する。後者は当院での経過中ならびに病理解剖時には有意な所見を示さなかったが、重要な疾患である。

#### 1. アミロイドーシス<sup>1)</sup>

アミロイドーシス amyloidosis では細胞外に好酸

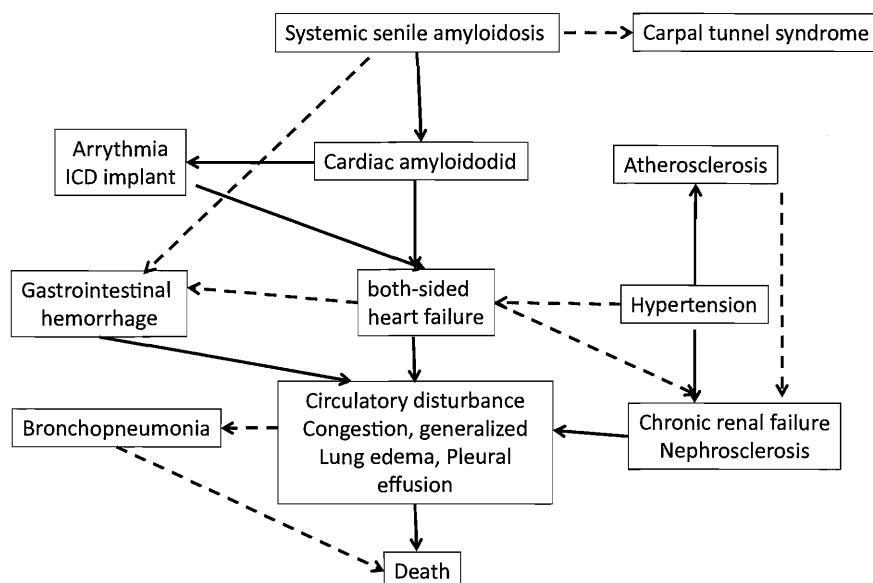


Fig. 4 Pathophysiology of the present case

The patient exhibited systemic amyloidosis causing both-sided heart failure. There was no active lesion or tuberculosis. The gastrointestinal tract did not show any signs of significant bleeding. The presence of a malignant neoplasm was not found, in spite of the elevated level of serum tumor marker that was detected.

性均質な物質（アミロイド）の沈着が見られる。アミロイドーシスは相互に無関係な多くの疾患により生じる。

#### 1) アミロイド沈着の機序

アミロイドは均一なタンパク質ではないが、共通した構造を有する。20種類以上の蛋白が凝集によってアミロイドを形成することが知られている。由来する蛋白に関わりなくアミロイドは分枝しない7.5~10 nm 径の細線維からなり、 $\beta$ シート構造を形成する。

#### 2) アミロイドーシスの分類

アミロイドーシスの分類を Table 2 に示す。

#### 3) 形態

慢性炎症によるアミロイドーシスでは腎、肝、脾、リンパ節、副腎、甲状腺などにアミロイドの沈着を見る。一次性アミロイドーシスではこれに対し、心、消化管、呼吸器、末梢神経、皮膚、舌に沈着が目立つ。先天性、遺伝性アミロイドーシスでは様々で、家族性地中海熱では腎、血管、脾、呼吸器が主で、肝には目立たない。

診断に当たっては、十二指腸や直腸粘膜生検が行われる。アミロイドの同定には Congo 赤染色や Dylon 染色が汎用される。これらの染色ではアミロイドは共通して橙染し、偏光複屈折を示す。過マンガン酸処理後に Congo 赤染色や Dylon 染色を行い、染

色性が消失することで amyloid-associated protein (AA) を確認する方法もあるが、アミロイドの主要構成蛋白の鑑別には免疫組織化学染色が必須である。

アミロイドが沈着した臓器は腫大する。割を入れると、硬く、光沢ある割面を示し、蠟様 waxy と形容される。沈着する臓器としては腎、肝、脾の他、内分泌器官、消化管、舌などが挙げられる。巨舌症が見られることもあり、診察時に注意を要する。

#### 4) 臨床事項

アミロイドーシスは、沈着する臓器と程度により、病理解剖時に初めて気づかれることも、生前から深刻な症状をきたすこともある。非特異的な症状としては虚弱、易疲労感、体重減少が最も多い。進行すると、腎機能障害（ネフローゼ症候群から腎不全に進行）、肝腫大、脾腫が顕在化する。本症例のように心臓に沈着すると伝導障害や拘束性心筋症をきたす。伝導障害はアミロイドーシス患者の死因の 40% を占める。

診断は臨床症状や所見から行われるが、特異的なマーカーはない。生検と Congo 赤または Dylon 染色による検討が決め手となる。生検は沈着が疑われる臓器（腎、直腸、歯肉）によって行われる。軽鎖沈着によるアミロイドーシス（amyloid light chain: AL）が疑われる場合は血清電気泳動、骨髄生検が行

Table 2 Classification of amyloidoses

Clinical type	Symptoms	Major elements	Related precursors
● Generalized			
Immune cell abnormalities (Primary)	Multiple myeloma and B-cell neoplasms	AL	Light chain of immunoglobulin
Reactive generalized amyloidosis (Secondary)	Chronic inflammation Chronic renal failure	AA A $\beta$ 2 m	SAA  $\beta$ 2-microglobulin
Dialysis-related amyloidosis			
● Hereditary			
Familial Mediterranean fever		AA	SAA
Familial amyloid neuropathy		ATTR	Transthyretin
Senile amyloidosis		ATTR	Transthyretin
● Localized			
Senile plaque		A $\beta$	APP
● Endocrine			
Thyroid medullary carcinoma		A Cal	Calcitonin
Islets of Langerhans	NIDDM	AIAPP	Islet amyloid peptide
Localized cardiac amyloidosis		AANF	Cardiac diuretic peptide

AA, amyloid associated protein amyloidosis; AANF, atrial natriuretic peptide amyloidosis; ACal, calcitonin amyloidosis; AIAPP, islet amyloid peptide amyloidosis; AL, light chain amyloidosis; APP, amyloid precursor protein; ATTR, transthyretin amyloidosis; A $\beta$ ,  $\beta$ protein amyloidosis; A $\beta$ 2m,  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis; NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus; SAA, serum amyloid A.

われる。

予後は不良で、診断から平均 1-3 年程度の生存期間しか得られない。アミロイド関連蛋白沈着による AA アミロイドーシスの場合は基礎疾患の重症度に依存する。多発性骨髄腫による免疫グロブリン軽鎖 (AL) アミロイドーシスの予後はより不良である。治療法としては、対症療法とともに、原疾患に対する治療が行われる。原発性 AL アミロイドーシスに対しては自己末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量静注化学療法、家族性アミロイドポリニューロパチーでは肝移植も行われている。

## 2. 結核<sup>2)</sup>

### 1) 疫学

結核は戦前、本邦では国民病といわれ、死因の第一位であった。抗結核薬が普及し、罹患数、死亡数が減少した現在でもなお本邦のそれは先進国の中では高い。

### 2) 拡がり方

肺内に病巣が形成されると、気道、血流によって広がり、各臓器に以下の症状をきたす。

(1) 肺結核：2 週以上継続する咳、痰、胸痛などの呼吸器症状。発熱、倦怠感、食欲不振、体重減少などの全身症状。

(2) 結核性胸膜炎：胸水貯留、胸痛。

(3) 喉頭・気管支結核：激しい咳、嚔声。

(4) 骨・関節結核：結核性脊椎炎（頑固な腰痛）、

冷膿瘍。

(5) 結核性髄膜炎・脳結核：脳、髄膜症状。

(6) 腸結核：便通異常。

(7) 頻度は低いですが、腎・副腎・性器・眼・皮膚結核などがある。

### 3) 診断手順

#### (1) 問診

持続する (2 週間以上) の咳、痰、胸痛等の呼吸器症状。発熱、倦怠感、食欲不振、体重減少などの全身症状が見られる。

健康診断 (胸部 X 線撮影) で発見されることもある。

#### (2) 発症増悪の危険因子

糖尿病、ステロイドや免疫抑制剤の使用、ヒト免疫不全ウイルス (以下、HIV) 感染、悪性腫瘍、塵肺、慢性腎不全 (血液透析) など。

#### (3) 菌検査

①早朝痰を、日を変えて最低 3 回採取する。喀痰が出にくい場合は、3%食塩水吸入で咳嗽誘発または胃液、気管支洗浄液を採取する。

②抗酸菌の塗抹検査：迅速検査では約 1 時間で判明する。陽性であれば、感染性があり患者を陰圧室に収容する。塗抹では非定型性抗酸菌との鑑別はできない。

③結核菌の polymerase chain reaction (PCR) 法：死菌由来の核酸も検出してしまうため、正確な活動

性の評価はできない。培養検査と併せて活動性を判断する。(培養検査は最長6週間まで行う。得られた菌に対して薬剤感受性検査を実施する。)

#### (4) 画像検査

胸部X線(正面, 側面), 胸部CT撮影を施行する。散布影(多発する粒状影), 空洞影など, 結核に特徴的な陰影を呈することが多い。腫瘤影, 浸潤影などを呈することもある。

#### (5) ツベルクリン反応

精製ツベルクリン purified protein derivative (PPD)の0.1 mlを皮内注射し, 48時間後に発赤の径を計測する。結核感染, またはBacille de Calmette et Guérin (BCG)接種により惹起されるアレルギー反応(遅延型)をみる。発赤径10 mm以上を陽性とする。硬結径, 二重発赤, 水疱の有無や大きさについても記載する。

#### (6) インターフェロン $\gamma$ (IFN $\gamma$ ) 遊離試験

結核菌が有する特異抗原を末梢血に添加し, リンパ球を刺激して, IFN $\gamma$ 遊離量を測定する。ツベルクリン反応と異なり, BCG接種の影響を受けない。Tスポット<sup>®</sup>。TBは, 結核感染の特異度は99.1%, 感度は97.5%と有用性が高い。接触者検診でツベルクリン反応の代替手段として行う。

#### 4) 治療

##### (1) 入院治療の基準

##### ①塗抹陽性。

②塗抹陰性だが培養またはPCRが陽性かつ呼吸器症状・喀痰増加・不規則治療。

##### (2) 退院基準

2週間以上の治療の結果, 臨床症状が消失し, 3回以上の検査で排菌が陰性となっており, かつ治療継続・感染拡大防止に十分な理解がある場合。

#### (3) 標準治療

原則として, 4剤併用療法(イソニアシド, リファンピシン, エサンブトール, ピラマイド)を2ヵ月間行う。その後, 2剤併用療法(イソニアシド, リファンピシン)を4ヵ月間行う。肝・腎機能障害, 視神経障害, 皮疹, 発熱などの副作用が出現する場合があります。慎重な診療を要する。

#### (4) 標準短期療法の前提

①使用薬剤がすべて感受性であること, ②治療中断がなく薬を適正に服用していること, ③地域保健センターとの連携が得られていること, が必要である。治療の過程で, 使用薬剤に耐性があることが判明したら薬剤および期間を変更する。糖尿病などの合併症やステロイド併用があれば治療期間を延長する必要がある。

#### 結 論

粟粒結核の既往があり, 心臓をはじめとした全身臓器に沈着を示したアミロイドーシス患者を提示し, 両疾患について概説した。複数の全身性疾患が存在する症例では, 複数の診療科が連携した医療が必須であることが痛感された。

#### 謝 辞

本報告論文の英文抄録および図英文説明文は editage by CACTUS による校正を受けました。

開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) McAdam AJ, Sharpe AH: Chapter 4. Diseases of the immune system. Amyloidosis. In Robbins Basic Pathology (9th ed.) (Kumar V, Abbas AK, Aster J eds), pp173-179, Elsevier Saunders, Philadelphia (2013)
- 2) 「結核診療ガイドライン(改訂第3版)」(日本結核病学会編), 南江堂, 東京 (2015)