

## 医学フォーラム

### 平成 21 年度研修 CPC カンファレンス

### 「呼吸困難をきたした 78 歳女性」

日 時：平成 21 年 10 月 14 日（水）  
場 所：臨床講義棟 北臨床講義室  
症例提示：循環器内科 木谷 友哉  
病理担当：病理学教室 伊東 恭子  
司 会：循環器内科 的場 聖明

**的場（司会）**：それでは定刻になりましたので、ただいまから平成 21 年度研修医 CPC カンファレンスを開催したいと思います。まず最初に卒後臨床研修センターの三木教授よりよろしくお願いします。

**三木（研修センター長）**：研修医の皆さん、こんばんは。第 1 回目ということで卒後臨床研修の CPC を始めたいと思います。

皆さんにも前からご通知はしていますように、こういう形式での CPC は年 1 回ですが、毎回研修医の先生方にメールが行っていると思うのですが、すべての病理の CPC に参加可能でレポートを提出していただくとよいと思います。病理の先生方にもご了解をいただいていますので、活用していただきたい。今日は呼吸困難をきたした 78 歳の女性の CPC をやっただくということで、しっかり聞いていただいて、最後に必ずレポートをお出しいただくことを忘れないようにしてください。

それではよろしくお願いします。

**的場（司会）**：ありがとうございます。本日、司会を務めます循環器内科的場と申します。せっかくの時間、1 時間ほどですので皆さん、活発な議論、心電図とか、心エコーとか見にくいことがありますので、暗くなってからでもいいですので、ぜひ前のほうに、せっかくですから多くを学んで帰ってください。

そうしましたら、本日の症例「呼吸困難をきたした 78 歳女性」ということで、主治医でした循環器内科の前期専攻医の木谷先生、よろしくお願いします。

**木谷（循環器内科）**：よろしくお願いします。循環器内科の専攻医の木谷です。それでは早速ですが始めさせていただきます。症例は 78 歳の女性です。2 か月ほど前から労作時の息切れが出現するようになりました。次第に両側下腿に浮腫が出現し増悪したため、当科受診となっています。

**的場（司会）**：これは CPC なので、ここまでの何を考えるかという勉強するために、なるべく Q & A があるほうがいいかと思しますので、申し訳ないですがここでいったん止めさせていただきます。

やや高齢の 78 歳女性が呼吸困難で来られたと。2 か月前からの労作時息切れという状況で循環器内科を受診した。この段階で挙げられそうな病名なり、鑑別診断なりをだれか考えていただいたらありがたいです。山本先生、どうですか。

**山本（1 年目研修医）**：呼吸困難と浮腫ということから、やはり一番考えるのは心不全であったり、あとは腎障害でネフローゼとか、肝硬変、深部静脈血栓症等を疑ってみてはいいかと思います。

**的場 (司会)**：一般的な鑑別診断としてはそういうところかと思えます。それではよろしくお願ひします。

**木谷 (循環器内科)**：既往歴ですが、1年前に虚血性のS状結腸穿孔と小腸壊死のために緊急手術を施行されています。また、10か月前に多発性骨髄腫と診断されましたが、活動性は低いと判断され経過観察となっています。嗜好歴、社会歴、家族歴は特記事項なしとなっています。初診時の身体所見です。身長は141cm、体重は43kg、血圧は100/50mmHg、脈拍は88bpm・整です。Sat O<sub>2</sub>はroom airで98%、両側下腿に軽度の圧痕性浮腫を認めましたが、発赤や圧痛は認めませんでした。心音に異常を認めず、心雑音も聴取しませんでした。また頸静脈の怒脹や肝脾腫も認めませんでした。

**的場 (司会)**：先ほどのところからもう少し詳しくなってきました。この既往歴、身体所見を含めまして、先ほど山本先生に挙げていただいたある程度の類推される疾患から、もう少し踏み込んだところまで行けるかと思うのです。

村上先生、これを聞かれてこういうことが考えられるとか、この既往歴、もしくは現病歴で疑問点とかがあれば、ぜひ聞いていただけたらと思います。

**村上 (1年目研修医)**：一概には言えないと思うのですが、頸静脈怒脹であったり、肺野の聴診、心音所見を考えれば、いわゆる肺水腫の状態はあまりないのかと考えました。腎臓に関し

ては否定できないかと考えます。

**的場 (司会)**：この患者さんを診たときに、例えばバイタルサインでいうと収縮期血圧が100mmHgとやや低めの割にはあとは落ち着いているという感じで、心音も特に正常です。ということから、弁膜症なんかは否定的かなという感じはありますよね。村上先生、こういう浮腫を認めたときはどのように考えますか。

**村上 (1年目研修医)**：圧痕性の浮腫ということで甲状腺機能低下ではないと思ったのですが、それでも。

**的場 (司会)**：一般的な浮腫ということですね。この患者さんは呼吸困難で来られて浮腫もあるということ考えると、村上先生が言われるように肺と全体に水分が多いというのがイメージ的にはありますね。この後は一般的にどのような検査をして診ていくという治療計画になりますか。

**村上 (1年目研修医)**：呼吸困難感もあるので、胸部のX線の検査と心電図所見も必要かと思えます。血液検査と。検査としてはまず胸部X線、心電図からかと思えます。

**的場 (司会)**：それで前に進めていくということですね。特にほかにご意見はありますか。理学所見でこういうところをもっと詳しく診ておいたほうがいいのか。特にないですか。この後、またここにある所見、ない所見が鑑別対象になるかもしれません。小柄な78歳女性が血圧100ぐらいでSat O<sub>2</sub>は98%で保たれているようです。でも、労作時に呼吸困難があるという状況です。いま言いましたように心臓の聴診は問題ないけれども、下腿に浮腫があると。そうしましたら検査を進めていきましょう。木谷先生、お願ひします。

**木谷 (循環器内科)**：初診時の正面の胸部レントゲン像と側面の胸部レントゲン像を示します(図2)。

**的場 (司会)**：せっかくですから、杵渕先生、いかがですか。

**杵渕 (1年目研修医)**：心拡大はそれほどないと思いますが、左のCPAが鈍になって多少すり

【症例】78歳 女性

【主訴】呼吸困難

【現病歴】2か月前から労作時息切れが出現。次第に両側下腿の浮腫が出現・増悪し、当科受診となった。

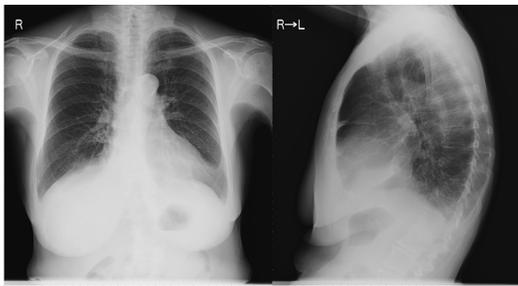
【既往歴】

1年前に虚血性のS状結腸穿孔・小腸壊死のため緊急手術。10ヶ月前に多発性骨髄腫と診断。活動性は低いと判断され経過観察中。

【嗜好歴・社会歴】喫煙歴なし 機会飲酒

【家族歴】特記事項なし

【初診時身体所見】身長 141cm、体重 43kg、血圧 100/50、脈拍 88bpm・整、SAT 98% room air。眼結膜：貧血なし、黄疸なし。頸静脈怒脹なし。肺音：清、ラ音聴取せず。心音：I音II音減弱亢進なし、III音・IV音聴取せず、心雑音聴取せず。腹部：平坦、軟、圧痛なし、腸雑音に異常なし、左下腹部にストーマ(S状結腸)肝脾触知せず。四肢：両側下腿に軽度の圧痕性浮腫あり、圧痛や発赤はなし。



正面像 側面像  
胸部XP 立位 初診時

図2

ガラス様の病変が見えていると思います。それ以外には肺野は特に陰影などは見えないと思います。

**的場 (司会)**：ありがとうございます。ほかにご意見はありますか。木谷先生、それでよろしいですか。

**木谷 (循環器内科)**：左の CP angle ですが、すりガラス陰影というよりは胸水を見ているのかと疑います。杵渕先生がおっしゃられるように、心拡大、特に左方への心拡大が認められますので、左室の拡大を疑う所見ではないかと思えます。肺血管陰影のほうが少し増強しているかと思うのですが、中間肺動脈はそんなに太くないので、うっ血はあっても軽度ではないかと考えます。

**的場 (司会)**：杵渕先生に言っていたいた

感じでいいかと思います。ほかに質問がなければ次に進ませていただきます。ではよろしくお願ひします。

**木谷 (循環器内科)**：初診時の心電図を示します (図3)。

**的場 (司会)**：村上先生、心電図を読んでもらえますか。

**村上 (1年目研修医)**：リズム自体は洞調律で軸偏位もなく、正常だと思います。Ⅱ、Ⅲ、aVFとV4～V6でSTの低下が認められると思います。あとは低電位ではないかと思ひます。

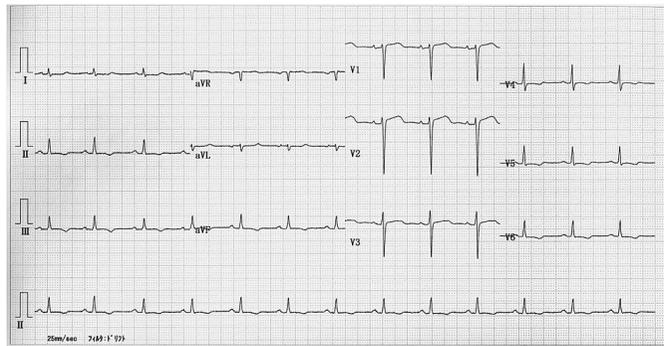
**的場 (司会)**：negative Tが、V<sub>4</sub>～V<sub>6</sub>とⅡ、Ⅲ、aVFにあります。

では片岡先生、これからこの患者さんはどんな病気が考えられますか。特異的な病気は考えられないというのならそれで結構ですし、ありうるとしたらこういうのがありうるかなみたいなことは、

**片岡 (1年目研修医)**：レントゲン上で心拡大が認められて、Ⅱ、Ⅲ、aVF、V<sub>3</sub>～V<sub>6</sub>でnegative Tということで、低電位もあるので、心臓の心不全をはじめとして、それを起こしうる疾患が第1に挙がるかと思ひます。あとは冠動脈系の疾患も考えられるかと思ひます。

**的場 (司会)**：特にどれというわけではないけれども、心疾患全般は疑うべきということですね。

それでは次をお願いします。



心電図 初診時

図3

**木谷 (循環器内科) :** 初診時の血液, 尿, 便検査を示します (図 4)。

**的場 (司会) :** 血液, 尿, 便検査の一般的な検査およびもう少し貧血に関する検査などがありますが, 尿, 便も含め, 工藤先生, この異常値および正常値から, 先生の考えを聞かせてください。

**工藤 (2 年目研修医) :** まず目につくのが, 低アルブミン血症があるということです。最初に鑑別で腎障害, ネフローゼなどということがありました, アルブミン 3 g/dl 以下というのは満たしているとは思いますが, 尿蛋白が 2+ と量までは出ていないのですが, ネフローゼを疑うには乏しい所見かと, 診断基準を満たさないと思います。あと, 既往歴に多発性骨髄腫があるということで,  $\gamma$  グロブリンの上昇がある点と BNP が上昇しています。これだけで心不全と決めつけることはできないと思いますが, 心不全の可能性が非常に高いと類推することはできると思います。

あとは軽度の貧血が見られていますが, フェリチンが軽度上昇していて鉄は正常値で TIBC は 232  $\mu$ g/dl で比較的低値で, 網赤血球が 0.9%

で正常という所見から, 多発性骨髄腫を持っておられるということもありますけれども, 腫瘍によるものか, もしくは炎症性の貧血なんかを疑う所見ではないかと思えます。

**的場 (司会) :** 例えば腎障害とかはどうですか。

**工藤 (2 年目研修医) :** 腎機能としてはクレアチニンが 0.77 mg/dl なので正常値だと思います。

**的場 (司会) :** eGFR が計算で出ていないと思いますが, 体格の小さな患者さんの場合は, 0.7 でも実際の GFR はやや低下しているかという感じはあるかもしれませんね。木谷先生は何か追加の意見がありますか。

**木谷 (循環器内科) :** 工藤先生がおっしゃっていたことに大きく追加することはありません。尿蛋白の検査は後日定量していただいて, だいたい 1 日に 3 g ~ 3.5 g 弱となっているので, 確かにおっしゃるようになりぎりネフローゼの診断基準は満たさないのですが, 病態としてはネフローゼに近い病態と考えてもいいのではないかと思います。

**的場 (司会) :** この便潜血が陽性なのはだれかご意見はありますか。特になかったら, 木谷先

## 血液・尿・便検査所見 初診時

|            |      |        |              |       |            |                |      |              |
|------------|------|--------|--------------|-------|------------|----------------|------|--------------|
| <b>生化学</b> |      |        | CK           | 214   | IU/L       | Eos            | 0.4  | %            |
| LDH        | 349  | IU/L   | CRP          | 0.17  | mg/dL      | Bas            | 0.2  | %            |
| AST        | 26   | IU/L   | Glu          | 123   | mg/dL      | RBC            | 376  | $10^4/\mu$ L |
| ALT        | 12   | IU/L   | LDL-C        | 181   | mg/dL      | Reti           | 0.9  | %            |
| ALP        | 181  | IU/L   | HDL-C        | 42    | mg/dL      | HGB            | 10.9 | g/dL         |
| TP         | 6.1  | g/dL   | TG           | 179   | mg/dL      | Hct            | 34.2 | %            |
| Alb        | 2.9  | g/dL   | $\beta$ 2-mg | 2.99  | mg/L       | Plt            | 21.0 | $10^4/\mu$ L |
| Alb        | 46.6 | %      | BNP          | 380.4 | pg/mL      | <b>尿検査</b>     |      |              |
| $\alpha$ 1 | 4.1  | %      | Fe           | 59    | $\mu$ g/dL | Glu            | -    |              |
| $\alpha$ 2 | 13.3 | %      | TIBC         | 232   | $\mu$ g/dL | Pro            | 2+   |              |
| $\beta$    | 10.0 | %      | フェリチン        | 158   | ng/mL      | RBC            | -    |              |
| $\gamma$   | 26.0 | %      | IgG          | 1585  | mg/dL      | WBC            | -    |              |
| T-bil      | 0.52 | mg/dL  | IgA          | 71    | mg/dL      | BJ蛋白           | -    |              |
| BUN        | 18.6 | mg/dL  | IgM          | 107   | mg/dL      | <b>便検査</b>     |      |              |
| CRE        | 0.77 | mg/dL  | <b>CBC</b>   |       |            | <b>潜血免疫法 +</b> |      |              |
| Na         | 136  | mmol/L | WBC          | 4800  | / $\mu$ L  |                |      |              |
| K          | 4.9  | mmol/L | Lym          | 37.3  | %          |                |      |              |
| Cl         | 101  | mmol/L | Neut         | 55.4  | %          |                |      |              |
| Ca         | 9.2  | mg/dL  | Mono         | 6.7   | %          |                |      |              |
| UA         | 8.6  | IU/L   |              |       |            |                |      |              |

生は何かコメントがありますか。

**木谷 (循環器内科) :** 以前に虚血性の小腸壊死を起こしておられるので、そういう腸管の虚血は常にあるのかもしれないと思うのですが、貧血自体はそれほど進行していませんし、鉄欠乏にも至っていないので、消化管からの出血はBUN/クレアチニンの比率も上昇していませんから、あったとしてもこの方の病態に主に寄与するものではないと考えます。

**的場 (司会) :** ということでもまとめてみますと、腎機能としては比較的保たれているが、尿蛋白が陽性で、BNPの高値から心不全が考えられることと、ミエローマがあったにしろは今のところγグロブリンを見た限りは落ち着いていると、貧血のパターンは正球性正色素性貧血ということでもよろしいですか。あと何か追加がありますか。お願いします。

**稲葉 (臨床検査部) :** 検査部の立場で申させていただきますと、尿検査の尿蛋白2+というのはどれぐらいの量に相当するか、皆さんはわかりますか。これは日本全国共通の値でして、100 mg/dlです。ですから病院が替わってもこれは替わらないのです。これでおしっこが3.5lぐらい出たらいいのですかね。定量していなくてもだいたいおおよその目安はつきますので、±だと15 mg/dl、+だと30 mg/dl、2+だと100 mg/dlとこれは日本全国共通ですので、覚えておいていただいたらいいかと思えます。

もう1点ですが、僕には見えにくいのですけれども、IgGとIgAとIgMの値はIgAとIgMが逆転していますか。IgAのほうが少ない。

**木谷 (循環器内科) :** この方はIgG型の多発性骨髄腫なので、そちらのほうの影響でしょうか？

**稲葉 (臨床検査部) :** IgG型骨髄腫ですね。わかりました。そのIgAもIgMも少ないけれども、それは両方とも減っていて、特にIgAの減り方が少ないという解釈でいいですね。本来ならばIgGが多くて、次にIgAがあって、次にIgMが来るはずなので、それが逆転しているということはやはり何かおかしいと考えたほうがいいかと思えます。

**的場 (司会) :** ありがとうございます。ほか

にコメント等がありましたら、よろしいですか。では次に行きましょか。次は心エコーに移りますか。どうぞ。

**木谷 (循環器内科) :** 左上が傍胸骨の長軸像で、右が乳頭筋レベルの短軸像です。左下はfive chamberのカラー Dopplerを当てている画像になります (図5)。

**的場 (司会) :** この間まで循環器内科で研修をやっていた工藤君はどうですか。

**工藤 (2年目研修医) :** 左上の傍胸骨から所見を言わせていただきますと、所見としても中隔が14 mm、後壁は15 mmと書いてありますので、若干の壁肥厚を認めていると思います。左房も所見は41 mmで若干拡大しているような印象を受けます。

**的場 (司会) :** 短軸もお願いします。

**工藤 (2年目研修医) :** 短軸でも全体的に壁肥厚している点と後壁のwall motionが若干悪いですかね。

**的場 (司会) :** 輝度はどうですか、両方を含めて。

**工藤 (2年目研修医) :** 輝度は後壁の輝度は若干上昇しているように見えるのですが、どうでしょうか。

**的場 (司会) :** ここですね。

**工藤 (2年目研修医) :** はい。

**的場 (司会) :** 収縮力というか、収縮能はどういうように。

**工藤 (2年目研修医) :** EFは62%と書かれていますので、また左室拡大もないということで、収縮力は保たれているかという印象があります。

**的場 (司会) :** では、Dopplerもお願いできますか。

**工藤 (2年目研修医) :** Dopplerは本当に軽度のMRがあります。ARも若干あると思いますが、それほど大きなものではないと思います。

**的場 (司会) :** 工藤先生の言われるとおりでと思います。木谷先生はこの辺りを含めて追加をお願いできますか。

**木谷 (循環器内科) :** ここで、僧帽弁の血流速

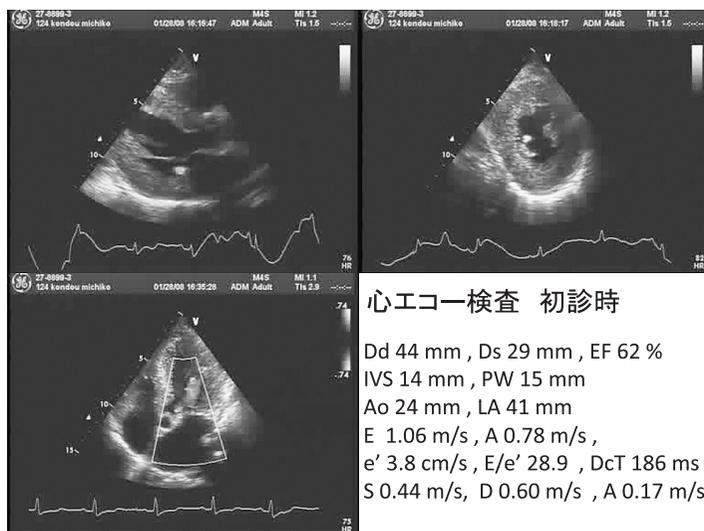


図5

度波形と僧帽弁の前尖後退速度波形の解説を少しさせていただきます。僧帽弁の血流速度波形は左室の拡張期に心房から心室へ流入する血液を、僧帽弁の場所でもらえた血流になっています。通常は二峰性になっていて、前のほうがE波、後ろのほうがA波と呼びます。E波は弛緩時に左房から左室へ流入する血液、A波は心房の収縮によって左室へ後期のほうで流入する血液を表しています。

E波のほうが高く、A波のほうが低くなっているというのが通常のパターンなのですが、拡張障害が出現すると徐々にE波は下がってきます。ですが、さらに進行すると今度は逆に上昇して正常と同じようなパターンになります。さらに進行するとどんどんE波のほうが高くなっていくということで、拡張機能を評価する指標になっています。

この方の場合ですが、E波が1.0、A波が0.7でE波のほうが高いです。こういう高齢の方であれば通常は拡張機能は若干障害されているはずなので、このようにE波のほうが高く、A波のほうが低いということは、正常パターンというよりも拡張障害が進行しているのではないかと疑われます。つまり偽正常化パターンの流入速度波形をしているのではないかと考えます。

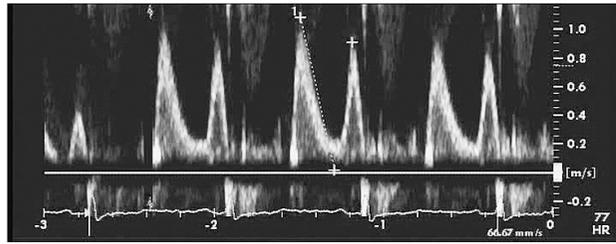
僧帽弁の前尖後退速度波形は、組織ドップラーというものを使って撮られたものです。こちらも前のほうが拡張期のE波、後ろのほうがA波ということで、e'、a'と記載します。こちらのe'と僧帽弁の血流速度波形のEの比率を取って、だいたい16以上であれば正常ではなく、拡張障害があるだろうと現在のところは言われています。この方の場合それは28と上昇していますので、拡張障害があるのではないかと疑われます。また、肺静脈血流のS波が低下していますので、やはり拡張障害があるのではないかと疑われる所見だと思います。

**的場 (司会) :** 以上をまとめると、収縮障害は軽度ということと拡張障害がある。左室全体の壁肥厚が厚くなっているのとやや後壁が輝度が上昇していて、壁運動が低下しているかという意見でした。それでよろしいですか。ほかに何かありますか。先ほど少し肢誘導低電位とかがありましたが、エコーでほかにわかることとしましては、心嚢液がないとか、そういうネガティブな所見も大事ですね。

そうしましたら、次お願いします。

**木谷 (循環器内科) :** タリウムシンチとテクネシウムピロリン酸シンチを施行しています (図7)。

僧帽弁血流速度波形



僧帽弁前尖後退速度波形

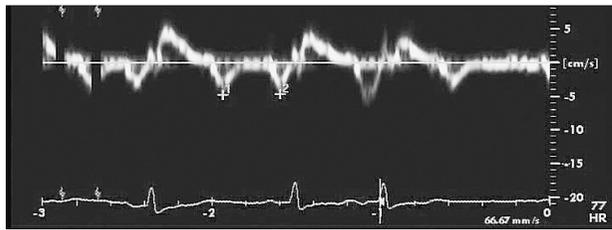


図 6

的場 (司会)：これは見えにくいかと思うのですが、佐野先生、見えますか。

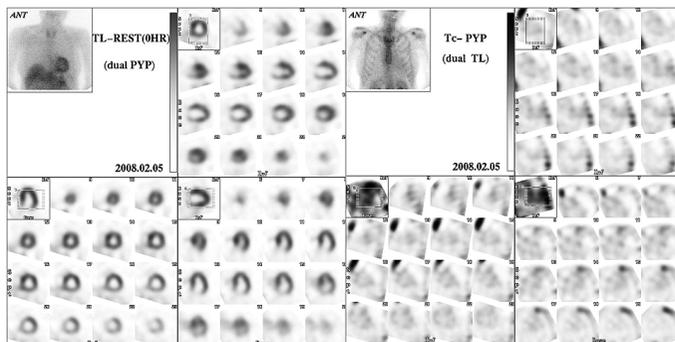
佐野 (1 年目研修医)：タリウムもテクネシウムのほうも明らかな異常な集積はないと思います。

的場 (司会)：それでいいと思います。木谷先生、解説をお願いします。

木谷 (循環器内科)：タリウムシンチは心筋の血流を見ているシンチグラムです。佐野先生がおっしゃったように特に欠損は認められないの

で、明らかな血流障害はシンチグラム上でははっきりしないという解釈でいいと思います。テクネシウムピロリン酸シンチのほうは心筋の膜の障害を見ているといわれています。これも特に異常集積はないので著明な部分的な心筋の障害はないだろうという解釈でいいと思います。

的場 (司会)：ありがとうございます。木谷先生が言われたとおりで、確かに陳旧性心筋梗塞なり、虚血が強い、または心筋のダメージが



タリウムシンチ

テクネシウムピロリン酸シンチ

図 7

ひどい場合には、その部位に一致したタリウムの取り込みの低下があったり、急性心筋梗塞や心臓のダメージが大きい病気の場合はその部分に、テクネシウムピロリン酸の取り込みがあるということです。これは Dual で撮っているのですが、こちらは欠損像、こちらは取り込み像を見ることで病態を反映できることです。この後、さらなる鑑別診断のためにどういう検査をしていくべきかということをお願いします。

**佐野 (1 年目研修医) :** 鑑別に挙げないといけないと思うのは、心アミロイドーシスとヘモクロマトーシスとかです。あとは肥大型心筋症の鑑別が必要だと思うので、心筋の生検が必要になってくるかと思います。壁運動の異常の原因が何なのかということでは、冠動脈の造影も必要かと思います。

**的場 (司会) :** そのとおりだと思います。ほかに何かありますか。心エコーだけで心アミロイドーシスが診断できるかどうかについて、木谷先生は何かご意見がありますか。

**木谷 (循環器内科) :** 全周性の壁肥厚があって、心電図で明らかな高電位がないということで、確かに心アミロイドーシスは疑わしい疾患ではないかと思います。全周性に肥厚する肥大型心筋症も確かにあるのですが、やはり心電図に高電位が全くないということは合致しない所見だと思います。佐野先生におっしゃっていたいただいたヘモクロマトーシスのほかに、糖原病な

ど、心筋に異常物質が蓄積する病気によっても同様の所見が得られるとは思いますが、頻度から考えても、アミロイドーシスが確かに第 1 に鑑別として挙がるのかと思います。

**的場 (司会) :** この後で侵襲的にはなりませんが、カテーテルの検査と心筋生検が必要ということになります。以上でよろしいですか。では次をお願いします。

**木谷 (循環器内科) :** 冠動脈造影を示します (図 8A・B)。右の冠動脈には特に有意狭窄は認めません。次は左の冠動脈の造影なのですが、有意な狭窄は認めません。引き続き、左室造影を行っています (図 8C・D)。

**的場 (司会) :** 左室造影を、山田君、お願いします。

**山田 (1 年目研修医) :** セグメント 5 の辺りが少し動きが悪いような気がします。

**的場 (司会) :** セグメント 1, 2, 3, 4, 5 としたときに、5 の部分が少し動きが悪い。ありがとうございます。では次をお願いします。

**木谷 (循環器内科) :** 引き続き、左室と右室の圧波形を記録しています。

**的場 (司会) :** 山田先生、どうですか (図 9)。

**山田 (1 年目研修医) :** 特には異常はないと思います。

**的場 (司会) :** ないですか。海老島先生はどうですか。

**海老島 (1 年目研修医) :** 左室の拡張期圧が高

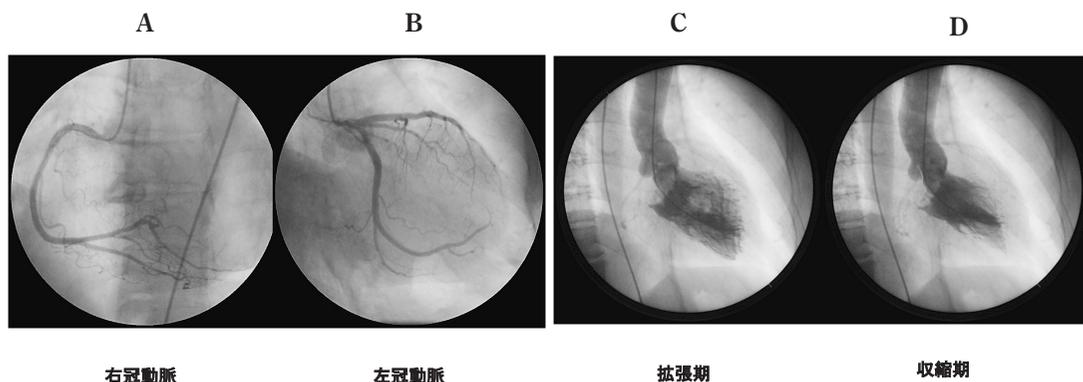


図 8

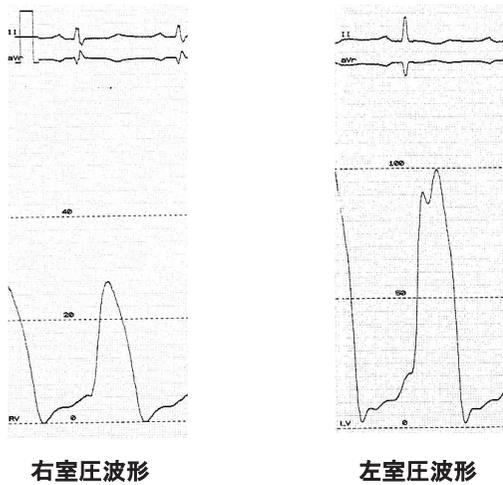


図9

と思います。

**的場 (司会)**：これはいくらになるのですか、木谷先生。

**木谷 (循環器内科)**：20 mmHg のところなんです。

**的場 (司会)**：左室圧そのものはほぼ正常ですが、よく見ると左室拡張末期圧が20 mmHgと高いということです。木谷先生、あとはほかに何かありますか。これでよろしいですか。

**木谷 (循環器内科)**：所見はそれでいいと思います。

**的場 (司会)**：そうしましたらこの次は生検です。お願いします (図10A・B)。

**木谷 (循環器内科)**：では心筋生検の様子を動画で供覧します。まず大腿静脈のところから右室に向かってロングシースといわれる長いシースを入れて、右室の造影をしているところです。穿孔を避けるために心筋は心室の中隔から行いますので、中隔の場所を確認しています。中隔に当たっていることを確認して鉗子を中隔に押し当てて、閉じて一気に引き抜くという動画になっています。同様の操作を3回～5回繰り返して組織を得ていきます。

**的場 (司会)**：これに関しては手技的なもので、首から入れる場合もありますが、今回は冠動脈造影もあるので、下肢からやっているとい

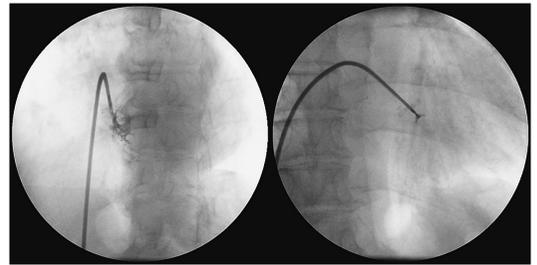


図10

うことです。心筋生検は終わって、次は病理所見になりますね。お願いします。

**木谷 (循環器内科)**：得られた心筋の HE 染色と Congo red 染色を示します (図11)。

**的場 (司会)**：見えますか。左が HE 染色で、右が Congo red 染色です。そうしましたら、田中さん、よろしいですか。

**田中 (2年目研修医)**：左の HE のほうだと心筋の配列がわかりにくいという感じがあって、その中にピンク色に染まる好酸性の物質があるように思います。右の Congo red でいくと、赤っぽく染まる物質が HE で見えている好酸性の物質ではないかと思います。Congo red で染まるということで、アミロイドーシスとしては矛盾がないのではないかと思います。

**的場 (司会)**：ありがとうございます。ほかにご意見はありますか。詳しい病理所見についてはこの後でディスカッションします。この段

### 心筋生検

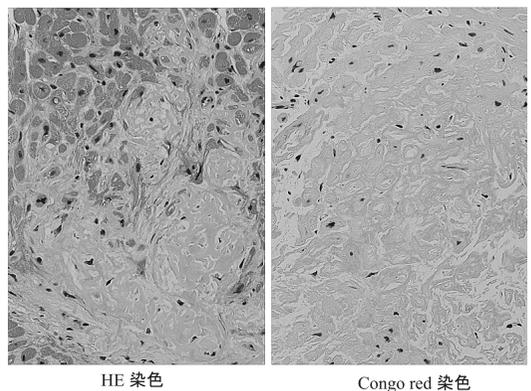


図11

階でバイオプシーでアミロイド陽性ということで、心アミロイドーシスということでもよろしいですか。心不全で入院されて収縮不全はあまりなかったけれども拡張不全があって、検査をいろいろやって、心筋生検をしたら心アミロイドの沈着があったということです。

**的場 (司会)：**そうしましたら、引き続きよろしくをお願いします。

**木谷 (循環器内科)：**以上のように、心アミロイドーシスによる心不全と診断しました。アミロイドーシスに対する根本的な治療というのは確立していませんので、心不全に対する対症療法が治療の中心になります。お示ししていますのは、日本循環器学会の心不全の薬物治療のガイドラインです。ご覧のようにそれぞれの症状のステージに応じてアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬の4剤に関しては、各症状に応じて投薬をすることで長期予後が改善するというようなエビデンスがもうすでに確立しています (図 12)。

**的場 (司会)：**非常にわかりやすいスライドを出してくれたのですが、これを参考にして、

工藤先生、この患者さんをどういうように治療していけばいいとお考えでしょうか。この人はまだ外来に通っているぐらいですから、点滴をするほどではないです。労作時の呼吸困難で来られて Sat O<sub>2</sub> が 98% で、エコーをしたら動きは保たれています。

**工藤 (2 年目研修医)：**利尿剤の内服も追加してもいいのかと思うのですが、ARB を追加して血圧等が許すならば、βブロッカーを追加していくという治療がいいかと思います。

**的場 (司会)：**よく勉強されていますね。一般的な心不全に関しては今お話があったように、この順番に投与していくということになるかと思います。ただ、この患者さんに関しては血圧が最初から 100/50 で低いということと、収縮能は比較的保たれているということで、この順番にやっていくとかなり血圧が下がってしまうということがあります。

それとスライドには、心不全の重症度と書いていますけれども、一般的に収縮性心不全の重症度から見た薬物治療指針ということです。まだ拡張性心不全における指針ははっきり出ていません。出ていないのでこれに準じるというこ

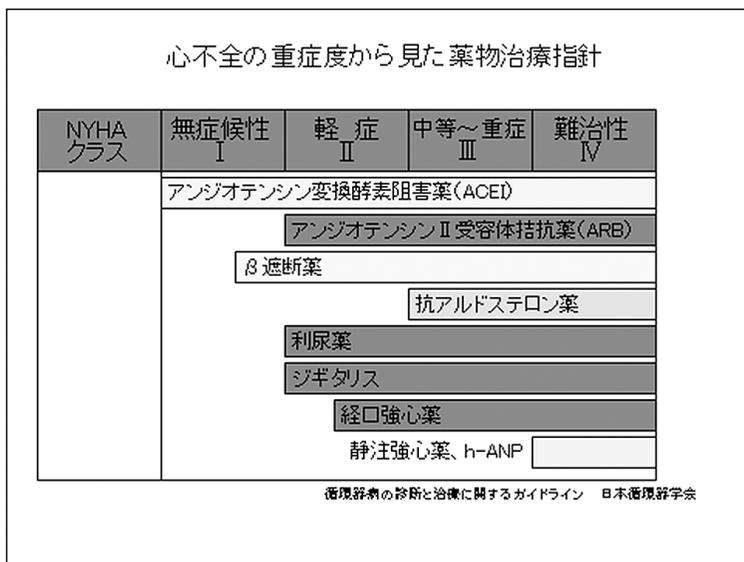


図 12

とにはなるのですが、そうなる工藤先生から言っていたように血圧とかを見ながら投与していくと、学生のときは名前を挙げるだけだったのですが、実際に研修を終えてくると、これを使ったら危ないかなという工藤先生の意見からもうかがえたかと思えます。

木谷先生、この患者さんについてはどのような治療が行われて、どのような経過をたどったかについてよろしくをお願いします。

**木谷 (循環器内科) :** 以降の経過を示します。初診時にはNYHAがⅡ度で、腎機能障害も軽度です。お示しはしていませんが、room airでSat O<sub>2</sub>も98%維持されている状態でした。工藤先生がおっしゃったように利尿薬のフロセミドの投与とACE阻害薬の投与を開始しています。その後、下肢の浮腫、呼吸困難は徐々に増悪してきたために、3か月目の段階で多発性骨髄腫に対するMP療法を開始されています。その後もMP療法を繰り返し行われていたのですが、徐々に心不全は増悪してきました。利尿薬を増薬しているのですが、腎機能も悪くなってきて、呼吸状態も悪くなってきてNYHAもⅢ度からⅣ度となり、在宅酸素医療を導入しました(図13)。

**的場 (司会) :** この経過でいろいろ意見もあるでしょうし、ご質問もあるかと思うのですが、いかがでしょうか。どうぞ。

**安川 (人体病理学) :** 臨床のことはよくわからないので教えてほしいのですが、この方は心アミロイドーシスのみということで治療がもう開始されていたのですか。多臓器とかの合併とかいうことはこの状態で、治療のはじめのときにはどのように理解をされていたのですかということをお聞きしたいのですが。

**的場 (司会) :** 木谷先生、どうぞ。

**木谷 (循環器内科) :** 心不全が始まる前までは比較的他の臓器障害が認められなかったもので、血液内科のほうでは特に治療せずということで、経過観察されていました。この治療が始まった段階でも貧血や腎機能障害もそれほど出現していませんでしたので、心不全のコントロールがうまくいかないということによって治療が開始されたと考えています。外来主治医的場先生のご意見はいかがですか。

**的場 (司会) :** この患者さんは最初の紹介される前年に腸穿孔がありました。腸穿孔があったときに最初は消化器外科に緊急受診で来られて、消化器外科はその後ストーマのフォローと

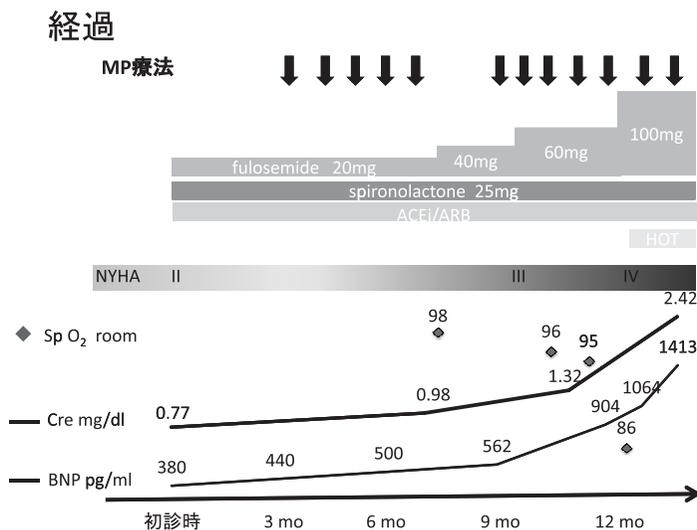


図 13

いうことで外来に通っておられました。後日アミロイドの沈着が腸にあることが判明し、血液内科に照会され、骨髄穿刺検査もされましたが骨髄腫としての活動性は低いということで、定期的に診ていきましょうということで外来で診られていました。

その経過の中で、心不全症状が出てきたので、心エコーから心アミロイドーシスを疑いました。心アミロイドーシスとしたときに治療はそれほど手がないということもありまして、原病の治療をやはりするべきかどうかについて血液内科の先生と相談しまして、腸にも蓄積していましたし、心臓にも蓄積しているということから、今後の蓄積を少しでも抑えるためにも治療が必要と判断しました。高齢でもありますので、限られた治療ではありますが、MP療法をしようということでした。

最初に受診された後に血液内科と相談して治療が始まったということで、ここで1,2か月かかったということです。心アミロイドーシスだけではなく、全身のアミロイドの沈着を予防すること、その中でも私たちは循環器なので心血管系による死亡を少しでも遅らせるということで、このMP療法を始めていただいたというのが経過です。

**安川(人体病理学)：**ではこの状態でほかのところもミエローマもそうかもしれませんが、アミロイドの沈着自体も腸ももともとあったということもずっと引き続いてあるでしょうし、それにプラス心臓も出てきたという感じが、今回の治療のスタート時にはそういう理解だということなのですね。

**的場(司会)：**そうです。

**安川(人体病理学)：**わかりました。もう一つ話を戻させてもらいたいののですが、心筋の生検というのは壁の運動がおかしかったような、左室の後壁だとおっしゃっていたのですけれども、それでも右室のところを取るというので、それはそういうものなのですか。どこにでも均等についているという感じの理解で右室から取られたという感じなのですか。違いましたか。

**的場(司会)：**私から答えますと左室から心

筋生検をすることもあります。この方の場合には確かに左室の後壁の動きが悪かったです。実際に三つ四つ取ってみてもアミロイドがなかったときに、では否定できるのかということもあり、そういう場合は左室後壁から取ることはできますが、二つ危険があります。

生検鉗子でつまんだものが頭の方の血管に飛ぶ可能性、つまり、一部が頭につまって脳梗塞を起こす可能性があります。また左心系でやります場合に大動脈から逆行してやりますので、大動脈弁を痛める可能性があります。その二つのリスクがあるのですが、この患者さんの場合は全周性に蓄積しているのです、私たちの経験から心アミロイドーシスでこのように肥厚している場合は、右室から採取してもまず診断できるだろうということで、その二つの危険を避けるために右室から取っています。

特定の局所への沈着を調べるというのは、そこに蓄積が多いかどうかということに興味を持てばそうですが、どちらかというアミロイドーシスが局所に多いからといって、特別な治療をするわけではないので、動きが特に悪いところをねらって取るということはありません。それは拡張型心筋症のときも、まず安全性から私達のような取り方をする人が多いです。

**安川(人体病理学)：**ありがとうございます。

**的場(司会)：**よろしいでしょうか。

**稲葉(臨床検査部)：**骨髄腫はこの経過中に悪くならないという解釈でいいのですね。

**的場(司会)：**はい。血液内科の先生とも相談して、骨髄腫はそれほど治療するほどではないと。

**稲葉(臨床検査部)：**ないということですね。これはIgG型骨髄腫ということですが、λですか。そうですね。わかりました。

**的場(司会)：**ほかはよろしいですか。先ほど工藤先生からもありましたように、血圧が低いのでなかなか薬を足すのが難しいです。でも現在の症状をとるということで、フロセミドを少量から投与し、スピロラクトンもどちらかという少量です。それでやってみて腎臓も悪いのでカリウムが上がらないとか、そういう

ことに注意しながら見ていきます。

例えばBNPで見ますと、データ上は300とか、400です。もう一つ大切なことは木谷先生がNYHA II度と言っていましたが、NYHA II度というのは非常に幅の広い労作時の呼吸困難、心不全症状です。その中でもこのBNP、一応日本での正常値は18以下ですが、200、300を超えてくると、II度でもそろそろIII度になりつつあるという認識のもとで、なるべく早く治療をしていきます。

治療しているにもかかわらず、一度もBNPは下がることがなく、症状も徐々にですがやはり進行し、9か月ぐらいになってくるとかなり進行してきて、もう利尿剤を追加するぐらいしか手がなくなっているという状況です。でもクレアチニンも上がってきますし、それでもSat O<sub>2</sub>は下がってきていてというだんだん難しい状況になってきています。

この方の場合には入院して点滴で治すというよりも、在宅でできるだけの治療を行っています。というのは、予後の説明もし、希望もありましたので、なるべく外来で診ていくという

ところで、このような治療になっています。MP療法はずっと続けられています。

以上の経過でよろしいでしょうか。ではお願いします。

**木谷 (循環器内科)：**レントゲンを経過ごとにお示しします。利尿薬の追加にもかかわらず、胸水はこのように徐々にたまってきているという経過になりました。初診時から14か月目に呼吸不全により永眠されました。以上が症例の経過です (図14)。

**的場 (司会)：**心アミロイドーシスで心不全が増悪して残念ながら亡くられたという症例です。ここまでのところで、前半を含めてこういう症状はなかったのかとか、こういうことは考えなかったのかとかいうような質問を言っていただけたらと思います。田中先生、何かありますか。

**田中 (2年目研修医)：**初診時にネフローゼっぽかったので、腎臓にもアミロイドが蓄積しているのいいのと思いました。

**的場 (司会)：**この患者さんに対して腎生検をすることも確かに考えられます。この患者さ

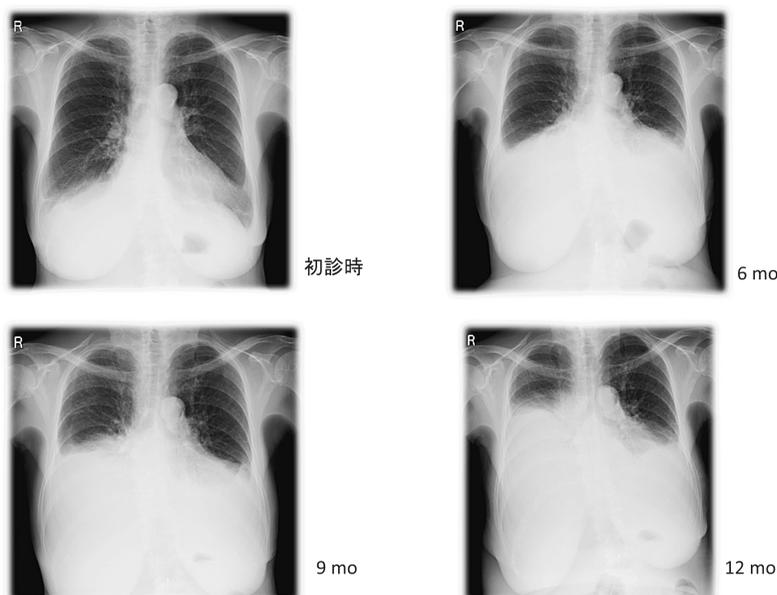


図 14

んの場合はすでに腹水がたまっていたということもありましたので、腎生検をした後の出血とかを考えますと片っ端から取って見るよりも、きつとあるのだろうということで治療を続けています。いい質問だと思います。特にないですか。

ここで残念ながら亡くなられたので、この後は病理解剖ということになります。病理で聞いていただきたい、例えばこういう症例はこういうところを病理で診ていただきたいというようなことを、皆さんもお考えだと思うのです。山本先生、この症例が病理解剖に回ったときに、病理の先生にお聞きしたいことはどういうところが出てきますか。

**山本 (1年目研修医) :**やはり先ほども質問があったところの腎臓にも確かにアミロイドーシスがあったのかどうかも含め、他臓器のそういう沈着を診たいということとそのほか冠疾患の有無だとか、そういうところを中心に診ていただきたいかと思います。

**的場 (司会) :**腎臓と冠動脈ということですね。

**山本 (1年目研修医) :**そうです。

**的場 (司会) :**山田先生、どうですか。

**山田 (1年目研修医) :**僕も同じで、心臓以外にアミロイドが沈着しているところがあったのかどうかというのと、実際に心臓にはどれぐらいの程度の沈着があったのかということの確認できたらいいと思います。

**的場 (司会) :**ありがとうございます。ほか

には意見がありますか。ではなければ、木谷先生、どうぞ。

**木谷 (循環器内科) :**こちらのほうから病理の先生にお願いしていた本症例の問題点ですが、先生方もおっしゃっていたように、アミロイドの蓄積でアミロイドーシスによる心不全と臨床診断はされたのですけれども、ほかに心不全の原因となるような疾患はなかったのかどうかということが1点目です。あとは左室造影や心エコーで後壁のほうはやや動きが低下している、しかし冠動脈は正常だということから、アミロイドによる微小循環障害等の有無が後壁側に強かったのかどうかということが2点目です。

先ほどの経過ではお示ししなかったのですが、正球性の貧血が徐々に進行していきまして、腎性貧血などの関与もあったとは思いますが、やはり骨髄の造血能障害がどの程度進行していたのかということが3点目です。もともとこの方は、消化管アミロイドの虚血性の穿孔による救急搬送というかたちでの消化器外科への初診ということで照会されて、その後も血便が続くということがありましたので、消化管へのアミロイド蓄積はどの程度なのかということが4点目です。

ほかに胸水の貯留をきたしたわけですが、アミロイドはまれに胸膜浸潤というかたちで胸膜に浸潤し、胸水を著明に貯留させるということもありますので、その点に関しても検索をお願いしました。あとは腎機能障害の原因はアミロ

## 本症例の問題点

- ・アミロイド蓄積以外に心不全の原因はなかったのか。
- ・左心室後壁から下壁の壁運動低下はアミロイドの蓄積による微小循環障害によるものなのか。
- ・貧血の原因は骨髄腫による造血能障害だったのか。骨髄の所見はどのように変化しているのか。
- ・消化管へのアミロイド蓄積はどの程度であったのか。
- ・胸水貯留をきたすような胸腔内病変はなかったのか。
- ・腎機能障害の原因は腎アミロイドーシスだったのか。
- ・ALアミロイドーシスでの一般的なアミロイドの蓄積臓器と今症例ではどのような違いがあったのか。

イドーシスだったのかということと、一般的なALアミロイドーシスでの蓄積臓器の分布と、本症例での分布にどのような違いがあったのかということに関してお願いをしています。

**的場 (司会) :** ありがとうございます。ほかにこんなことが聞きたいというのがなければ、木谷先生のプレゼンはここで1回終わっていたいで、この後は病理の伊東先生にお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

**伊東 (病態病理学) :** 分子病態病理学の伊東です。よろしくお願いします。78歳の女性で病理解剖は死後7時間で行われています。体格は小～中程度、栄養は中等度、頭頸部では眼瞼結膜は貧血様、眼球結膜には黄染はありません。瞳孔は左右同大。胸部は右側胸部に胸腔ドレーンの刺入部痕がありまして、腹部は正中に手術痕、S状結腸の穿孔時の手術痕が見られました。

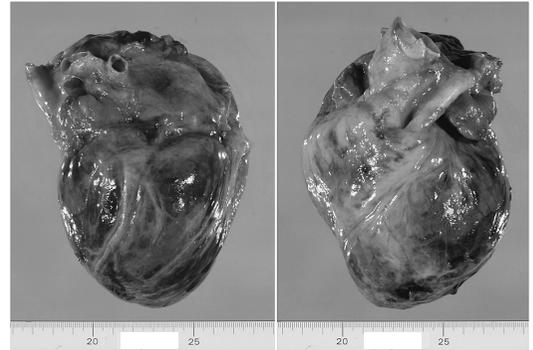
小腸ストーマが閉鎖後の状態になっていました。上肢、下肢には pitting edema が見られました。腹腔一般ですが、腹水は 300 ml、黄色で軽度混濁を呈していました。胸腔ですが左胸腔には胸水が 600 ml、これは黄色透明で蛋白濃度はあまり高くない漏出液で、右胸腔には胸水が 1050 ml、左と同様の性状のものでした。心嚢ですが、心嚢水は 30 ml、これも黄色透明の漿液性の液が貯留していました。

これが心臓です (図 38)。患者さんの体格に比して心重量は増加しており、およそ 1.5 倍ぐらいになっていると考えられます。緊満感がありまして、心外膜にフィブリンの沈着、恐らく心嚢水がたまっていたということもありますが、その影響によるフィブリンの析出と心外膜面に出血を認めました。

これが非常に特徴的な心臓の断面です (図 39)。心筋は全周性に肥厚してまして、前壁は 17 mm、側壁は 20 mm、後壁は 17 mm、右室もほぼ 5 mm で、肥厚が認められました。色調は暗赤色調です。均一な感じで独特なろう状の光沢を呈していました。

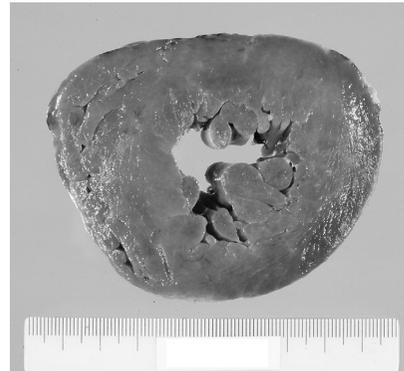
これが組織像です (図 40)。ヘマトキシリン・エオジン染色で好酸性に強く染まっているのが

心筋です。心筋の間質を押し分けるようなかたちで薄いピンク色の物質の貯留が認められました。強拡大では、主としてこの心筋の間質に好酸性物質の沈着が認められますが、一部では、好酸性物質は心筋の破壊を伴った沈着を示して



Heart: 475g

図 38



LA: 17mm  
LL: 20mm  
LP: 17mm  
Sep: 15mm  
  
RP: 5mm  
RL: 7mm

図 39

Lateral wall of the left ventricle

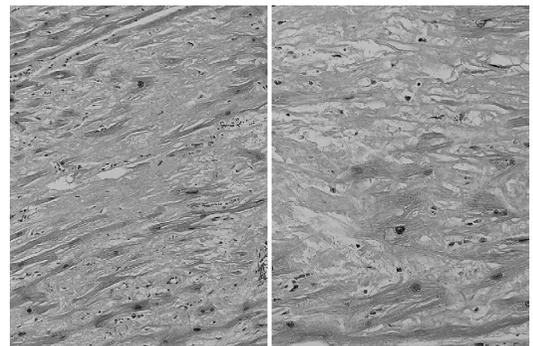


図 40

いました。心臓間質のアミロイド沈着は HE 染色でも高度なものなのですが、Congo red 染色を施しますと、心筋間質に非常に広範囲にわたって Congo red で橙赤色に染まるアミロイドの沈着が認められました (図 41)。冠動脈の心筋内枝、小動脈の壁にも Congo red で染まるアミロイドの沈着が高度で、血管の狭窄を伴っていました。これは偏光フィルターで観察したのですが、アミロイドは  $\beta$ シート構造を持っていますので、偏光を作用させますとこのようなグリーンアップルの偏光を呈してきます (図 42)。血管周囲、心筋の間質に、びまん性に偏光により、グリーンアップルの光を発するアミロイドの沈着を認めました。

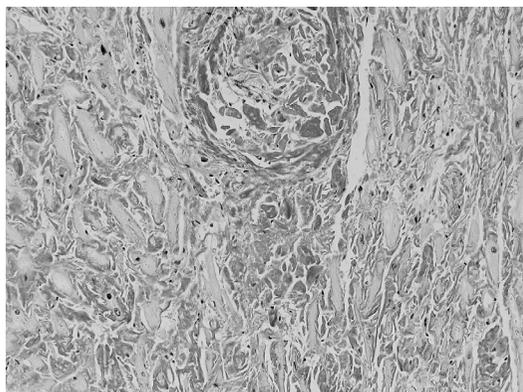
これがどういうタイプのアミロイドであるか

ということで、いちばん簡単な鑑別方法は過マンガン酸カリウムの処理をするわけですが、過マンガン酸カリウムの処理に抵抗性を示すアミロイドの沈着で AL タイプと考えられました (図 43)。AA タイプを否定するために免疫組織化学で AA アミロイドに対する免疫組織化学を施行しましたが陰性であり、AL タイプのアミロイド沈着という診断をしました (図 43)。

この方は AV block はなかったのですが、AV node にある特殊心筋にも萎縮を伴った心筋間質に Congo red 染色でアミロイドの沈着がびまん性に認められました (図 44)。

さて、こちらが左室の前壁、側壁、後壁、これが右室側、ここが中隔です (図 45)。後壁の動きが最も悪かったということで冠動脈の枝にお

Lateral wall of the left ventricle



Congo red stain

図 41

Lateral wall of the left ventricle

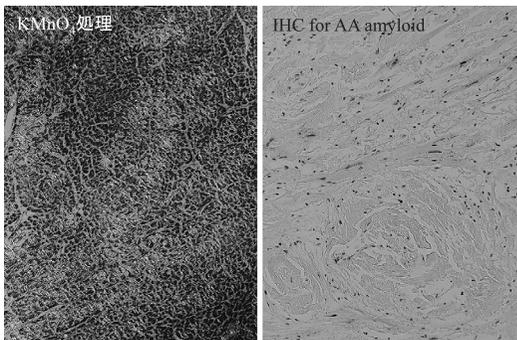


図 43

Lateral wall of the left ventricle: polarized light

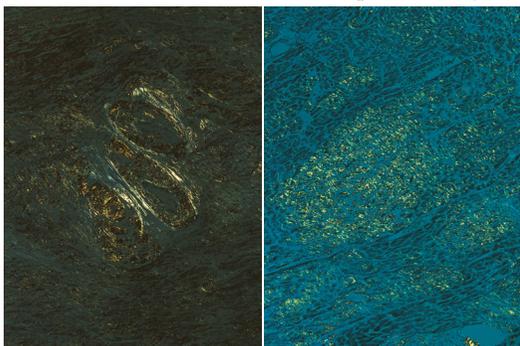
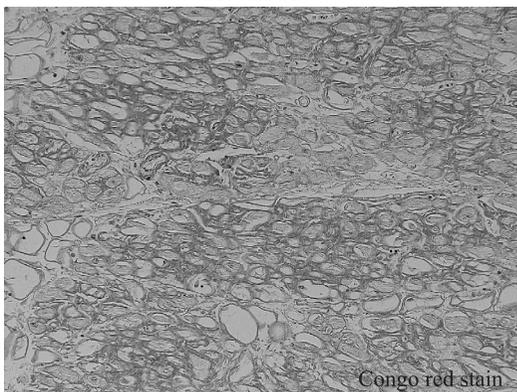


図 42

AV node



Congo red stain

図 44

Regional differences  
of amyloid deposit  
-intramural coronary  
-interstitial

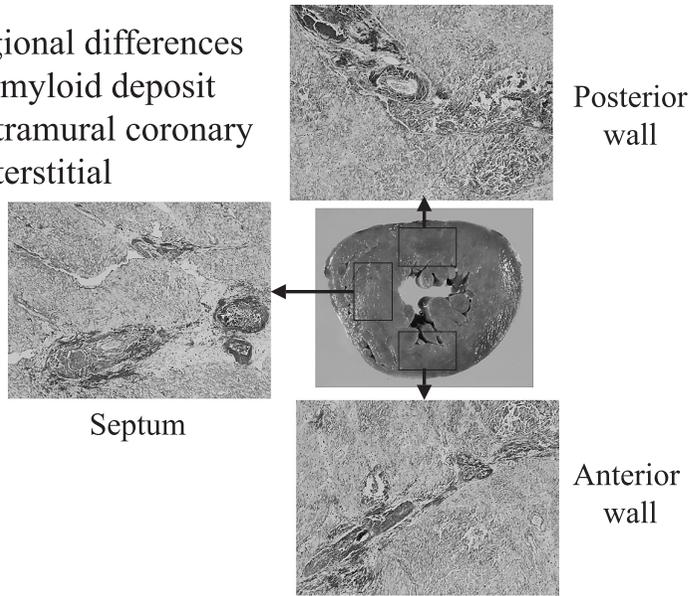


図 45

けるアミロイドの沈着，あるいは心筋間質におけるアミロイドの沈着に，部位的な差はなかったかということで検索いたしました。こちらは前壁ですが，Congo red 染色で橙赤色に染まるアミロイドの沈着は間質のみならず，血管壁にも高度の沈着をきたし，血管内腔の狭窄をきたしていました。これが後壁です。アミロイドの沈着の程度自体は前壁と大きな差はありませんでした。心筋の間質および血管周囲にアミロイドの高度な沈着がありました。こちらは中隔です。中隔も他の部位と大きな変化はありませんでした。つまり心臓の左室壁，右室壁，全周性にアミロイドの高度な沈着があつて，それは部位的に異なりがあるということはありませんでした。

これは電顕です(図 46, 47)。これは心筋細胞ですが，心筋細胞の細胞膜を破壊するようなたちで，間質からアミロイドが沈着する像が認められました。アミロイド直径 8nm 程度のアミロイドフィブリルとして確認されます。この心筋細胞ではどこかに心筋細胞膜の障害があるのでしょうかけれども，心筋の細胞質内，ミトコンドリアの膨化を伴い，筋原線維の間を押し分け

Electron microscopy: Heart

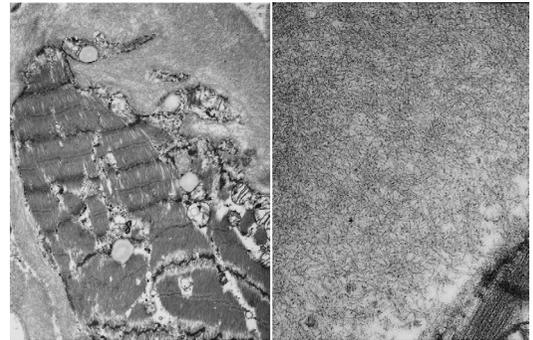


図 46

Electron microscopy: Heart

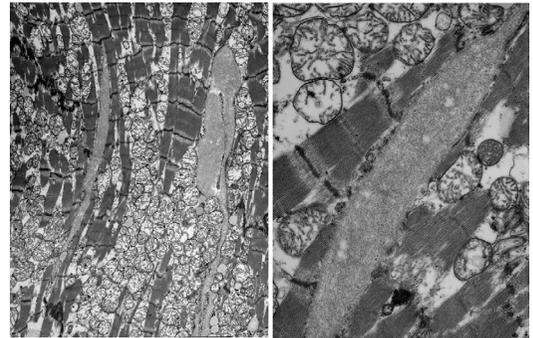


図 47

るようなかたちで、アミロイドが沈着している像も認められました (図 47)。

次は他臓器の所見です。まず肺ですが、右の重量が 710 g、左が 541 g と重量が増加していました (図 48)。断面では右肺、左肺ともうっ血水腫の所見が主体でした。

組織学的にはこのように肺胞内、肺胞の拡張を伴った浮腫液の貯留とうっ血が認められていました (図 49)。HE 染色でも間質の血管周囲および肺胞壁に、軽度の肥厚を伴ったアミロイド沈着が認められました。Congo red 染色をしますと同様に、間質の血管壁および肺胞中隔の間質にアミロイド沈着が認められました (図 49)。

胸膜に関してアミロイドが沈着しているかどうかということの検索です。肺胸膜弾力膜も正常に保たれていますし、アミロイド染色をしま

したが、肺実質の間質にはアミロイドの沈着があるものの、胸膜に際立ったアミロイドの沈着は認められませんでした (図 50)。

これは脾臓です。アミロイドの沈着した脾臓として典型的な肉眼像です (図 51)。重量自体は高度に上昇しているということはありませんでした。非常に硬い脾臓でして、断面を見ますといわゆるハム脾、あるいは lardaceous spleen といわれる独特のろう様の光沢を示す硬い脾臓でした。非常に硬度が増していますので、横にしても立つようなかたちの脾臓です。

組織学的には血管周囲、類洞 (ジヌソイド) の基底膜のところから赤脾髄にかけて、べっとりしたかたちのアミロイドの沈着を認めました。Congo red の染色ですが、同様の所見でジ

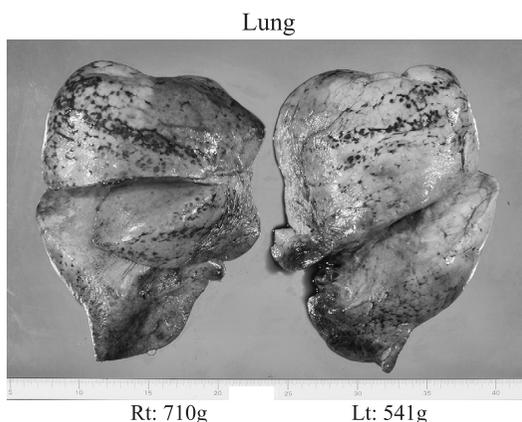


図 48

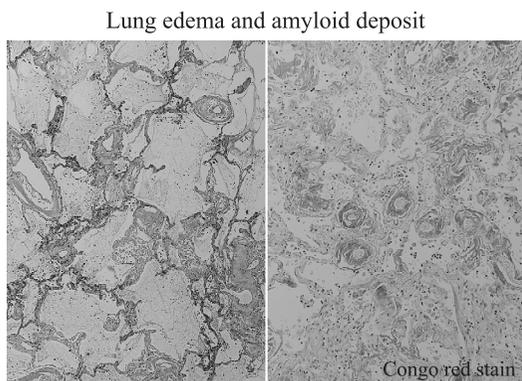


図 49

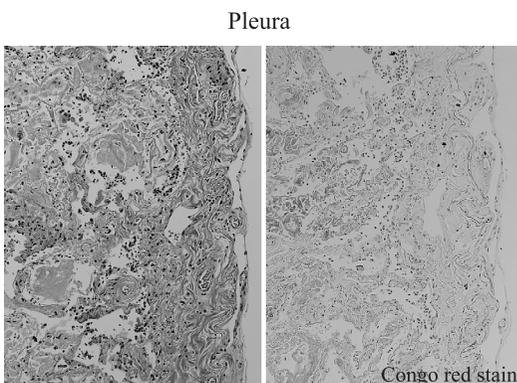


図 50



図 51

ヌソイドの基底膜からずっと赤脾髄にかけてアミロイドが沈着している組織像でした(図52)。偏光をかけてみますと、成熟したβシート構造を有する部位で、きれいなグリーンアップルの偏光が見られました。

肝臓です。肝臓重量は852gで重量の増加は認めませんでした。断面ですが、断面はやや硬い感じがあり、全体に暗赤色調で被膜の直下では、うっ血の所見が認められました(図53)。

組織学的に見ますと、中心静脈周囲のうっ血が主体でした(図54)。門脈域は保存されていて、小葉中心静脈周囲のうっ血と肝細胞の小脂肪滴沈着を認めました。アミロイドの沈着を見ますと、門脈域に限られたアミロイドの沈着が認められて、基本的には血管壁が中心でした(図55)。時に肝臓などの網内系は類洞の基底膜直下で、肝細胞を圧迫するようにディッセ腔にアミロイドがたまってくることがあります

Spleen: amyloid deposit

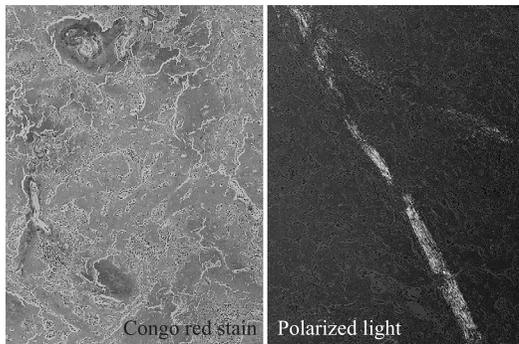


図52



Liver 852g

図53

Liver: centrilobular congestion

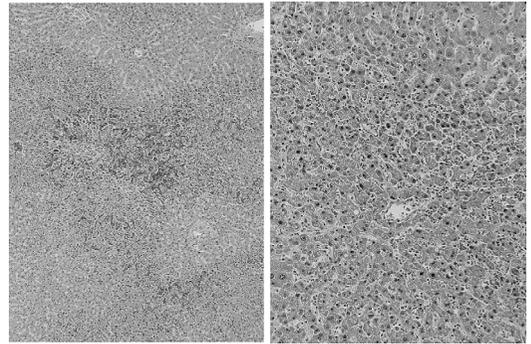


図54

Liver: amyloid deposit

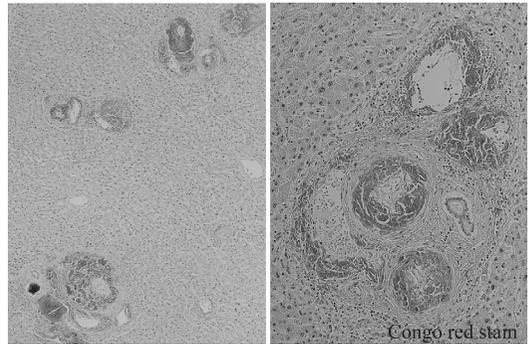


図55

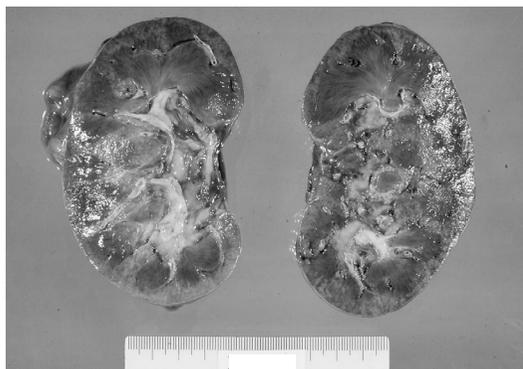
が、この症例ではそういう所見はなく、門脈域の門脈の枝、肝動脈の枝など、血管壁を中心に沈着を示しました。ちなみにこういう細・小胆管、胆管壁には沈着は認められませんでした。

腎臓です。重量は右が161g、左が152gと軽度の上昇を示していました(図56)。右腎には貯留嚢胞がみられましたが、高齢の方には特に珍しい所見ではありません。断面を見ますと脾髄の境界がやや不明瞭で、皮質が少し薄くなっている感がありました。

弱拡大では、尿細管の萎縮と尿細管円柱がみられ、甲状腺様の変化を示していました(図57)。それとともに糸球体が好酸性物質の沈着により、全節性硬化を示しており、正常な糸球体は50%未満という計測値でした。

これが強拡大です(図58)。アミロイド染色を施しますと、硬化を起こした糸球体には、ア

Kidney



Rt: 161g

Lt: 152g

図 56

Kidney

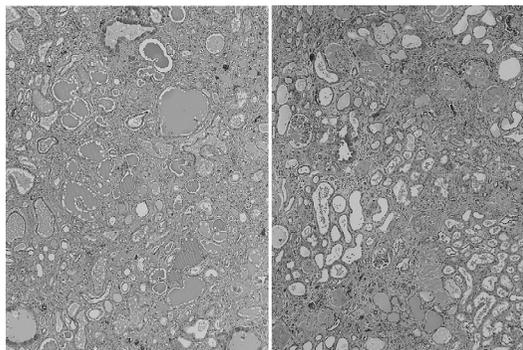


図 57

Kidney

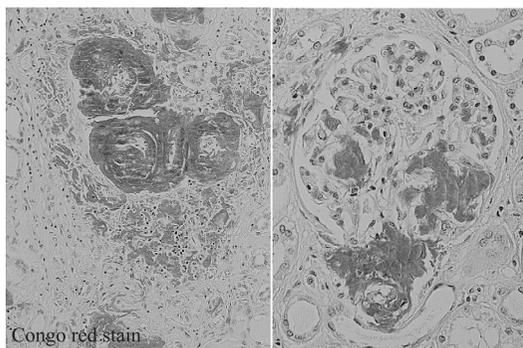


図 58

ミロイドがべっとりと沈着しており、それ以外に腎の間質にもアミロイドは沈着はみられました。先ほどのアミロイド沈着がおこりはじめた

糸球体を見ると、輸入細動脈、いわゆる血管極のところからメザンギウム基質および係蹄の基底膜、いわゆる mesangiocapillary type のアミロイドの沈着を認めました。

これは副腎です。副腎は右が4.8g、左は6.7gとほぼ正常です。組織学的には一部皮質深部から髓質にかけてアミロイドの沈着が認められるところがありますが、副腎皮質細胞が非常に萎縮してしまうような強いアミロイドの沈着は認めませんでした(図59)。

次は腸管の虚血性的変化です。これは回腸です(図60)。回腸を見ますと、かなりターミナルな変化も加わっていますが、粘膜上皮はすべて変性脱落を起こした ghost-like appearance を呈してしまっていて、粘膜下の血管の拡張を認めました。これは上行結腸です。同様の ghost-like appearance と粘膜下の浮腫を認めました。横行結

Adrenal gland

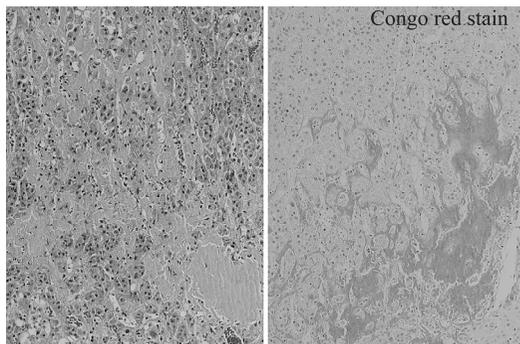


図 59

Ileum

Ascending colon

Transverse colon

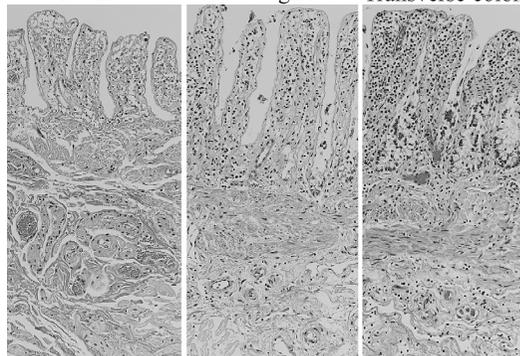


図 60

腸も同様の所見を認めますが、どちらかという  
と回腸から上行結腸にかけて虚血性の所見は強  
く見られました。

これはアミロイドの沈着程度を消化管口側か  
ら検索したものです(図 61, 62)。食道は粘膜間  
質の血管周囲および粘膜下の食道腺の基底膜を  
中心にアミロイドの沈着が見られ、十二指腸で  
は、粘膜下の血管周囲および間質にやや強いア  
ミロイドの沈着が見られ、回腸ではさらにアミ  
ロイド沈着が目立ちますが、粘膜下層の血管周  
囲、血管腔の狭窄を伴うような血管壁へのアミ  
ロイドの沈着と、間質へのアミロイドの沈着を  
認めました。上行結腸ではアミロイドの沈着は  
やや軽微で、血管周囲が中心で、強い血管の狭  
窄は伴っていませんでした。

これが亡くなられたときの骨髄です(図 63)。  
骨髄は低形成性で少なくとも検索した部位にお

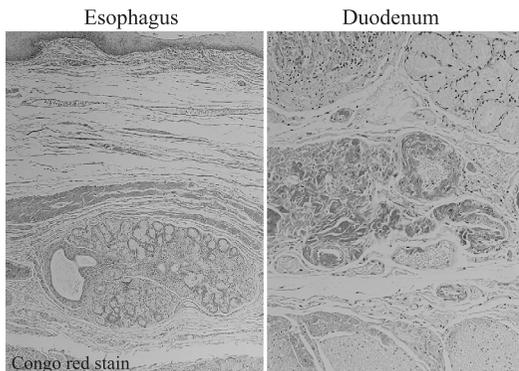


図 61

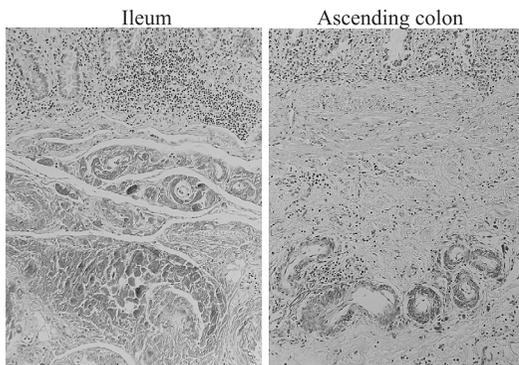


図 62

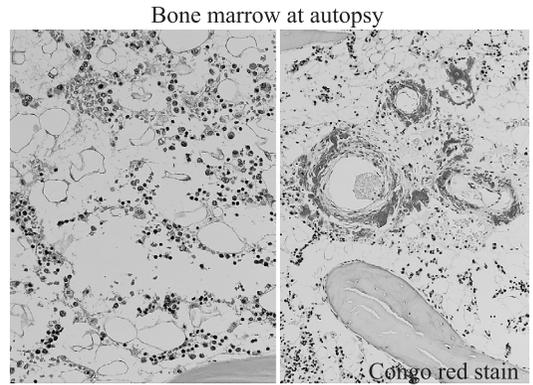


図 63

いては、明らかな骨髄腫細胞の残存は認められ  
ませんでした。しかし、アミロイドは骨髄の血  
管周囲にも沈着を示しました。

こちらは臨床検査医学の稲葉先生にお願いを  
してご教授を賜ったものです(図 64)。初診断  
のときの骨髄の所見です。稲葉先生、こういう  
細胞でよろしいのでしょうか。未熟なタイプの  
異型を伴った骨髄腫細胞が約 10%に見られた  
ということで、このように強拡大して撮ってい  
ただいたものです。亡くなったときには骨髄は  
強い低形成状態で、骨髄腫細胞は認められてい  
ませんでした。

これが最終診断です(図 65, 66)。多発性骨髄  
腫の治療中状態で、亡くなったときには軽鎖お  
よび重鎖など確認はできませんでした。多発性  
骨髄腫に伴った全身性アミロイドーシス;AL  
タイプで、特にこの方で問題になったのは心臓へ

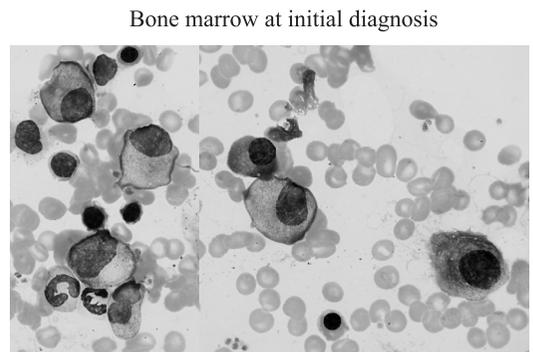


図 64

## 病理解剖最終診断

1. 多発性骨髄腫治療中状態: 低形成性骨髄、骨髄腫細胞、 $\kappa, \lambda$  type 確認できず
2. 全身性アミロイドーシス(骨髄腫に伴う): AL type
  - 心 (475g): 心室壁肥厚(左室前壁17mm、側壁 20mm、後壁 17mm、中隔 15mm  
右室前後壁 5mm、側壁 7mm)  
心筋および心筋間質(全周性、房室結節)、血管壁、心内膜下
  - 肺: 肺胞壁、間質、小血管壁
  - 肝: グリソン鞘間質、門脈枝血管壁、肝細胞索の破壊なし
  - 脾: 赤脾髄sinusoid基底膜下、間質
  - 副腎: 類洞壁基底膜下、間質
  - 腎: 糸球体基底膜下、メサンギウム基質、細動脈壁、小血管壁  
アミロイド腎症: 甲状腺様変化、全節性+分節性糸球体硬化(55%)
  - 膵: 外分泌腺周囲間質、血管壁
  - 消化管: 食道壁筋層間質、十二指腸、空腸の粘膜下層、血管壁>回腸、結腸
  - 舌: 横紋筋間質、血管壁
  - 甲状腺: 血管壁、濾胞間質
  - 子宮: 筋層間質
  - 卵巣: 血管壁
  - 骨髄: 血管壁

図 65

### 3. 急性循環不全

- 肺うっ血水腫; 中等度(左 541g、右 710g)
- 腔水症: 胸水(左 600ml、右 1050ml 黄色透明)、腹水(300ml 軽度混濁)  
心嚢水(30ml黄色透明)
- 消化管虚血性変化

図 66

のアミロイドの沈着、心アミロイドーシスと、腎臓へのアミロイド、腎アミロイドーシスと考えられます。それ以外にも肺、肝、脾、副腎、膵、消化管にアミロイド沈着が認められました。消化管の穿孔原因の一つとなったと考えられました。あと、内分泌臓器、子宮、卵巣、骨髄、諸臓器に重度軽度の差はあれ、アミロイド沈着が認められました。

死因に関係したのは急性循環不全で、肺うっ血、腔水症、腹水、胸水貯蓄などの所見が認められました。

本症例の病態生理です(図 67)。多発性骨髄腫がまずネックにありまして、全身性アミロイドーシスの AL タイプを発症しました。諸臓器にアミロイドの沈着はしていますが、特に問題になったのは心アミロイドーシスで、心肥大、

それによる拘束型の心筋障害です。両心不全を起こしたのですが、特に右に強い心不全を起こし、これが循環不全につながっていったのですが、それを加速するように腎アミロイドーシスによる腎機能低下、蛋白尿の増加、それによる低蛋白血症がこの全身の浮腫の悪化に拍車をかけていたと考えられます。もちろん諸臓器にアミロイドは沈着していますので、それ相応の諸臓器の機能低下も関与して死亡に至ったと考えられます。

臨床からの問題点です。アミロイドの蓄積以外に心不全の原因はなかったのか。あるいは左心室後壁から下壁の壁運動低下はアミロイドの蓄積による微小循環障害によるものなのかということですが、心不全はアミロイド沈着による拘束型心筋障害が主体と考えています。さら

### 本症例の病態生理

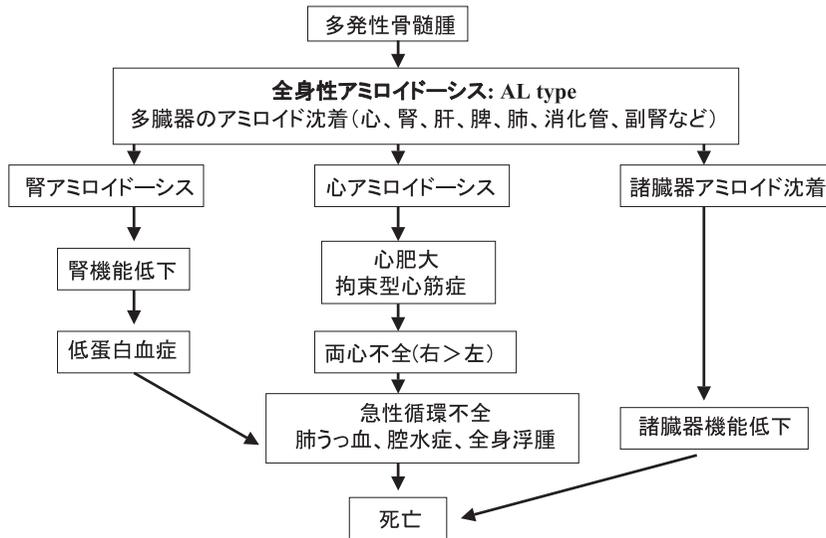


図 67

に冠動脈の心筋内枝では intramural coronary amyloidosis による小動脈の狭窄が高度に見られていて、虚血による心筋の機能的障害はもちろん加味されていたことは否定できません。ただし、明らかな心筋の梗塞、壊死、あるいはそれに加わった炎症所見は認められていません。

貧血の原因は骨髄腫による造血能障害だったのかということです。死亡時の骨髄は低形成性骨髄ですべての造血細胞が認められないような状態になっていました。少なくとも検索部位においては骨髄腫細胞の残存は認めていません。

消化管へのアミロイド蓄積はどの程度であったのか。これはお示ししましたように舌から結腸に至るまで、粘膜下層の血管周囲、間質を主座として認められました。どちらかという十二指腸、空・回腸に強く、結腸ではそれに比し、やや軽度であったという沈着の程度です。

胸水貯留をきたすような胸腔内病変は、少なくとも臓側胸膜にはそのような病変はありませんでした。胸水の性状は黄色透明、漿液性で、漏出性のものと推測されています。

腎機能障害の原因は腎アミロイドーシスだっ

たのかということですが、腎では糸球体、細動脈のアミロイド沈着、それによる糸球体の全節性の硬化が非常に高度に認められるとともに、尿細管の障害も認められていて、腎機能障害は腎アミロイドーシスとして矛盾しないと考えています。

AL アミロイドーシスでの一般的なアミロイドの蓄積臓器と今回の症例ではどのような違いがあったのか。私自身にそれほどアミロイドーシスの解剖の経験があるわけではありませんが、骨髄腫に伴う全身性アミロイドーシスは基本的にアミロイドの沈着は諸臓器に認められます。本症例のように心アミロイドーシスが前面に出る症例では、心筋や心筋間質、あるいは血管周囲へのアミロイド沈着が高度でありましたが、特にこの症例に関しては通常よく見られる肝臓などへのアミロイドの沈着は、どちらかという門脈域に限られていましたし、脾臓などの網内系では通常のような沈着の仕方をしていました。副腎、甲状腺など内分泌臓器へのアミロイドの沈着は軽微でした。本症例では腎アミロイドーシスが認められたことが、生命予後を

左右していたと考えています。

**的場 (司会)：**伊東先生，詳細なご検討，電子顕微鏡所見もそうですし，左室の各部位，それに全身臓器にわたって細かく見ていただき，教えていただき，ありがとうございました。

以上の所見で，まず何か質問がありましたら，どうぞお願いします。よろしいですか。稲葉先生，お願いします。

**稲葉 (臨床検査部)：**最近，原発性アミロイドーシスの生検が最も安全な部位として皮下脂肪をする人がいるのですが，腹壁の皮下脂肪とかに蓄積とかは普通は病理では見られないのですか。

**伊東 (病態病理学)：**この症例に関しては見ていないのですが，腹壁の血管があるところには十分に沈着はあったはずだと思います。

**的場 (司会)：**確かにこの症例も腹壁の脂肪を取ることは可能でしたけれども，今回は心臓を取っていましたので後からそちらを取ったりはしなかったということです。

**稲葉 (臨床検査部)：**質問ですが，例えば消化管とかで生検をして，ついうっかりとアミロイドを生検して血が止まらなくなって出血で亡くなったということがありますよね。

**的場 (司会)：**ありえますね。

**稲葉 (臨床検査部)：**心筋というのは生検しても基本的にそういうことは起こらないのですか。

**的場 (司会)：**いえ，心筋からも出血はしますし，実際に心筋の筋内の血管から少し出血はしますが，自然に止まるのですけれども，やはりもともと悪い心臓ですから，心筋生検を必ずしも全例にするわけではありません。この方の場合は可能で，診断が重要と思ったからやったのですが，心エコーでアミロイドーシスを調べたときに腹壁脂肪を取って，アミロイドの沈着がありましたらもう心アミロイドーシスと考えて，血液内科の先生と治療にということもあります。心筋生検は必ずしも全例するわけではないと思います。

**稲葉 (臨床検査部)：**ありがとうございました。

**的場 (司会)：**よろしいですか。伊東先生，どうもありがとうございました。

そうしましたら，木谷先生，これまでの所見を含めて，本症例と心アミロイドーシスについて，よろしくお願いします。

**木谷 (循環器内科)：**それでは私のほうから心アミロイドーシスの一般論に関して，簡単に説明させていただきます。心アミロイドーシスとはアミロイドと呼ばれる異常蛋白が心臓に蓄積し，心機能障害を起こす病態です。正確な統計はないのですが，心アミロイドーシスの中で最も多いALタイプのアミロイドーシスは100万人当たり8.9人の有病率とされています。このALタイプのアミロイドーシスのうちで，だ

## 心アミロイドーシス 一般論

### 【病態】

線維構造をもつタンパクであるアミロイドが心臓に蓄積し，心機能不全を生じる。アミロイドの沈着が広範囲に及ぶまで臨床症状を呈することはない。

### 【疫学】

発生は男性に多く，通常30代以降。ALアミロイドーシスの発症率は人口100万人当たり8.9人。うち心アミロイドーシスの発症は30-50%。

### 【臨床症候】

拘束型心筋症に類似する。右心不全症状が主体で，進行すると収縮不全を呈し，左心不全症状を呈する。伝導障害や起立性低血圧を認める症例も多い。

いたい3割~5割ぐらいの方に心臓へのアミロイド蓄積が認められるということだそうです。

症状ですが、伊東先生のお話にもあったとおり、拘束型の心筋症に類似します。つまり左室のコンプライアンスの低下に伴って、心房から心室への流入障害が起こります。その結果、左室の拡張末期圧が上昇し、左房圧・右心系圧が上昇し、右心不全主体の両心不全となります。

また、この方はALタイプのアミロイドーシスということでした。ALタイプのアミロイドーシスの主な症状なのですが、いろいろな文献から引っ張ってきたものです。だいたい心不全と腎機能障害が主に見られます。あとは有名な巨舌や手根管症候群、目の周りの出血も特徴的な所見なのだそうです。頻度はそこまで高くないということです(図17)。

心アミロイドーシスの一般論の続きに戻ります。検査所見ですが、心電図では異常Q波があったり、伝導障害、低電位などの所見を認めますが、非特異的な所見であることが多いです。超音波では左室の壁厚の増大を認めます。

### AL型アミロイドーシス症状

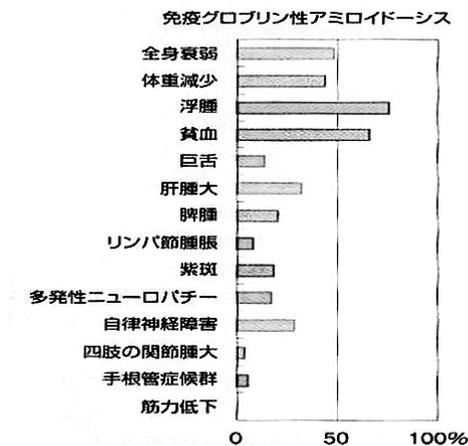
- ・心不全(30-50%)
- ・蛋白尿(30-50%)
- ・巨舌(20%): 発音障害, 味覚障害
- ・手根管症候群(20%)
- ・感覚神経障害, 自律神経障害, 起立性低血圧
- ・眼窩周囲紫斑, 変形爪
- ・消化管: 閉塞, 潰瘍, 吸収不良, 出血
- ・肝腫大
- ・顎下リンパ節腫大, 唾液腺腫大

図 17

典型的には国家試験などで、壁内に顆粒状の輝度が増加する、いわゆる Granular sparkling sign があるとされているのですが、現在の心エコーでは機械の画像処理の関係上、この所見を認めることは難しくなっています。

進行例では心臓カテーテルでは dip and plateau といわれている拡張期の圧の上昇を認めるのですが、この症例では認めることはありませんで

### アミロイドーシスの主な他覚所見



厚生科学研究特定疾患の疫学に関する研究班の調査結果

図 18

## 心アミロイドーシス 一般論

### 【検査・診断】

心電図：異常Q波，伝導障害，低電位差など。

心エコー：左室の壁厚増大や壁内の顆粒状輝度増加(Granular sparkling)。拡張能低下，心房拡大，弁肥厚など。

心臓カテーテル：dip and plateauを認めることもある

確定診断は心筋生検によるアミロイド沈着の証明。

鑑別診断は拘束型心筋症，代謝疾患に伴う二次性心筋症(Fabry病，ヘモクロマトーシスなど)，虚血性心疾患。

### 【治療】

対症療法。(利尿薬，抗不整脈薬，ペースメーカーなど)

### 【予後】

ALアミロイドーシスの平均生存期間は1-2年，心不全が発症後の平均生存は6カ月以下。死因は不整脈や心不全，腎不全。

図 19

した。確定診断では本症例のように，心筋生検によるアミロイドの沈着の証明となっているのですが，いま議論にもなっていたとおり，明らかにほかの臓器でアミロイドの蓄積が認められ，心エコー上も心アミロイドの可能性が高いというようなことがあれば，必ずしも心筋生検を行わないという症例も増えてきています。

鑑別診断としましては，ほかの蓄積症であるFabry病ですとか，ヘモクロマトーシス，もしくは拘束型心筋症や肥大型心筋症などの鑑別が考えられます。治療としましては，根本的に有効であると考えられている治療はほとんどなく，心不全に対し利尿薬ですとか，本症例ではなかったのですが，伝導障害なども多々認められますので，それに対する抗不整脈薬やペースメーカーの植込みなどを行っていきます。予後に関しては，ALアミロイドーシスの平均生存期間はだいたい1年～2年とされていますが，心不全が発症してから後は半年ぐらいであるとされています。主な死因は不整脈による突然死や心不全や腎不全となっています。

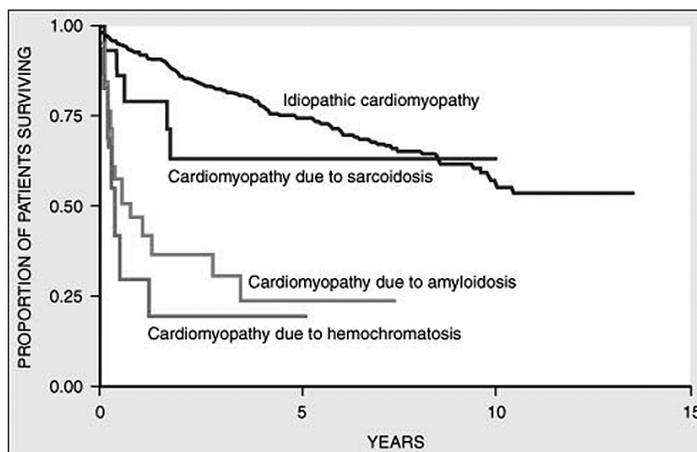
特発性の心筋症とサルコイドーシス，アミロイドーシス，ヘモクロマトーシスの生存曲線です(図20)。診断された直後からアミロイドーシスは急激に低下し，これでは5年生存率はだ

いたい25%となっています。アミロイドーシスの中でもALタイプの心アミロイドーシスは予後が悪いとされています。

**的場(司会)：**以上がアミロイドーシス，心アミロイドーシスの一般論です。ここまででスライドはすべてになりますが，最初のところからを含め，こういうことはどうだったのかというような質問がありましたら，病理の先生にもお答えしていただけるかと思うのです。ないですか。

先ほど，心エコーで皆さんは国家試験のときはGranular sparklingといえば心アミロイドーシスということで覚えたと思うのですが，最近心エコーの機械性能が向上したこともあって，そういうところは画像処理で消えてしまうということもあります。典型的なGranular sparklingを見ることはなくなってきました。

そういう意味でも心肥大があって，どうもHCMではなさそうというようなことがあったら，頭の片隅に今日の日を思い出して……，これは昔CPCで見た心アミロイドーシスではないかということから，最初が心不全のみの，それで通常の治療をするのではなく，やはりこのようないろいろな分類を考慮する必要があります。この人はミエローマという診断があった



N Engl J Med 342:1077,2000

図 20

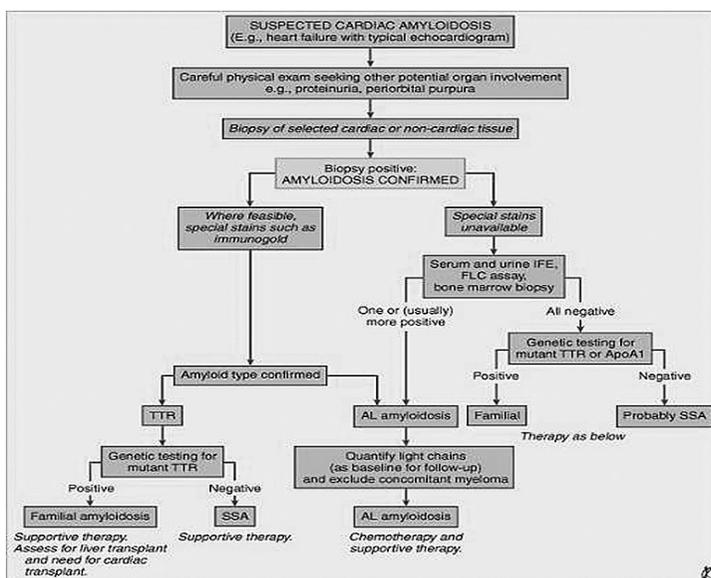


図 21

から早くわかりましたが、全身性アミロイドーシスの非常にマイルドなのがあった場合はわからないこともありますので、それをきっかけに患者さんの診断が早くわかれば、もう少し予後をよくすることもできるかと思えます。心エコー、ほかの所見を含め、心アミロイドーシス

の診断を頭の片隅に置くことは大切なことです。

この患者さんの場合は先ほどもありましたが、腎臓への蓄積もあったために蛋白尿が続いて、低アルブミン血症が続いたということも胸水の貯留を速くして、コントロールが非常に困

難になったということです。私が研修医のときから、心アミロイドーシスに関しては予後は全く変わっていませんし、まだこれがよくなったらという治療も今のところはないですから、これから皆さんがやっていく上で少しでも予後が改善できたら、心アミロイドーシスに限らずですが、いいかなと思っています。伏木先生、お願いします。

**伏木 (病態病理学) :** 病理学の伏木です。最後に的場先生がおっしゃったことにも関係するかどうかと思うのですが、この症例でMP療法をされています。それはもちろん答えがないことなのですが、予後を改善する上でプラスに働く可能性が高いのか、それともあまり関係がないのか、あるいは逆に腎機能のほうに何か影響を与えてマイナスの方向になるのか、その辺については先生、何かスペキュレーションはありますでしょうか。

**的場 (司会) :** ありがとうございます。私も骨髄腫の治療をすべてしているわけではないので、当院におられました島崎先生や、この患者さんの主治医の先生の堀池先生と相談して治療しています。実際にMP療法とほかの療法を併用することで、予後を比べることは難しいです。しかしALアミロイドーシスで心不全になってから、血液内科の治療を開始して少なくとも2年元気にされている心不全の患者さんがいます。今回の患者さんはBNPが上がる一方でしたが、胸水が減ったりBNPが下がった症例

もあります。そのとき、先生が言われたようにいちばん大切なのは常に全身を見ながら、腎臓とか、そういうところに悪いことをしないかを見ながら治療することが肝心だと思います。

今回はCPCで亡くなられた患者さんですが、私の外来にもそのような治療をされて、心アミロイドーシスがよくなっている方も他にも数名います。だからそういう意味ではやはり早く見つけて早く治療をすることが大切です。今は各科で専門が分かれています、すべての科の協力の下で治療を進めていくのがいいかと考えています。

ほかに質問はないでしょうか。そうしましたら、本日はお忙しいところ集まっていたいただいた多くの先生方、研修医の先生方、準備していただいた主治医の先生、また病理の伊東先生、伏木先生、臨床検査部の稲葉先生、ほかの病理の先生、臨床研修センターの学生課の方々、ご準備いただきまして本当にありがとうございます。この機会を通じて、今まで少し忘れかけていた病気、昔読んでいた病理の本を読んだりすることで、日ごろの臨床の毎日の忙しい仕事に追われずに、この患者さんをなんとか治してあげようと、将来突破口を開いてあげようというようにしていただけたら、この病理献体を提出してくれた患者さんのご期待に答えられ本望とさせていただけると思います。本日はどうもありがとうございます。