

84 歳、女性 胸痛、呼吸困難、皮疹

*Dr. Omar Kattan (Medicine):* 84歳の女性が胸痛、呼吸困難、皮疹を主訴に当病院を受診した。受診の3日前までは日常生活を普通に送ることができ健康であったが倦怠感、食思不振、嘔気、空えずきがひどくなってきた。受診当日、胸骨下の違和感が出現、深夜に絞扼感、呼吸困難、嘔気を伴う5/10ほどの上胸部痛で目が覚めた。救急外来でのvitalは、BP 116/80mmHg、HR 164bpm、RR 26bpm（努力様）、SpO<sub>2</sub> 97%（room air）。ECGはwide QRSの混ざった洞性頻脈であった。アミオダロンとオンダンセトロンが静脈投与され、HRは100bpmまで落ち着き、胸痛、絞扼感も和らいだ。

患者の娘が当院の救急外来へ到着した時、受診の2か月半前に他病院にのどの絞扼感と呼吸困難で受診していたことがわかった。その時のECGは洞調律で左脚ブロックを示し心電図遠隔測定は陰性であった。トロポニンは0.06ng/mL（基準値 <0.03）と上昇を認めた。胸部Xpでは少量の胸水と過膨張を認めた。入院中に皮疹が出現。約3年にわたって顔、頸部、体幹の一時的な皮疹や傷を認めることがあったそうだが、ここ6か月で増悪傾向にある。急性期の症状は軽快し翌日に退院、外来にて経胸壁心エコー、負荷テスト及び皮膚科医により皮疹部からの生検を行う予定とした。いずれも入院前にはしたことがないものであった。

高血圧、両側感音性難聴、大腸ポリープの既往あり。内服はアスピリン、炭酸カルシウム、vit.Dサプリメント、ビオチン。サルファ剤で皮疹あり。喫煙、飲酒、違法薬物歴なし。独居で子供が近くに居住。父がAAA、他に心血管系、皮膚疾患の家族歴なし。

検査時、呼吸困難状態で質問に対し1,2語で答えていた。体温は36.6°C、BP 109/69mmHg、HR 94bpm、RR 24bpm、SpO<sub>2</sub> 84%(room air)。頸静脈は11cmH<sub>2</sub>Oに怒張、air入り悪く両肺に広くラ音を聴取、顔面・頸部・体幹・腕に散在する紫斑があった。残りの検査は正常範囲内であった。リザーバマスクで酸素投与開始し90%を超えるまで上昇。ECGは81bpmで洞調律、左脚ブロックを認めた。

*Dr. Michael T. Lu:* 胸部Xpでは斑状、融合する陰影を両下葉に認め、両側に少量胸水があった。肺水腫に矛盾ない所見。

*Dr. Kattan:* Hb,BUN,Ca,P,Mg,Alb,T.Bil,D-Bil,ALP,AMY,リパーゼは正常範囲内で、PLT,PT,PT-INRも。他の結果はTable.1に示す。インフルエンザA,B、HBV,HCV、ライム病は陰性。尿検査では軽度混濁、黄色、蛋白1+、扁平上皮、粘液。ベッドサイドで心エコーを施行、心機能低下あり、右心室の描出はpoor studyで心嚢液貯留はなし。胸壁超音波では両側にlung slidingやB-lineを認めた。BIPAPを始めたが嘔吐あり中止。アスピリン、アトルバスタチン、フロセミド、オンダンセトロン、モルヒネが処方されヘパリン投与開始した。

循環器にコンサルト、4時間後にCICUに入室した。入室後、呼吸困難を示し空気飢餓感を訴えた。RRは32bpm、SpO<sub>2</sub>は93%(nasal 6L)。下肢には圧痕浮腫があった。残りの検査は変化なし。

CICUでも呼吸困難は持続、倦怠感は増悪した。TG,HDL,LDL,グリコヘモグロビン、vit.B12、葉酸は正常範囲内。他の検査結果はTable1。ニトログリセリン、バンコマイシン、セフェピム、フロセミドに続いてチカグレロールが投与された。

*Dr. Lu:* 胸部Xp (Fig.1B) では肺野陰影の増悪、胸水の増加を認めた。肺水腫増悪で矛盾ない所見であった。

*Dr. Mohammed Ali:* 持続する胸痛、呼吸不全に関連する呼吸困難の評価のため心エコー施行。左室収縮能は中等度に低下あり、サイズは正常範囲内、壁肥厚増加あり。右室サイズや収縮能は正常範囲内で、右室収縮気圧は46mmHgであった。左房は拡大あり、僧帽弁前尖、後尖の肥厚、mild-moderateのMRあったがその他の弁疾患はなかった。血行動態に影響のない両側胸水貯留、少量の心嚢液貯留はあった。僧帽弁のPWドップラーでは拘束性充満パターンで、とても高い早期の拡張期充満速度（E波）、短い原則時間（<130msec）で低く遅い拡張期充満速度（A波）を示した。（Fig2）

*Dr. Kattan:* CICU入室から約10時間後、鎮静され、挿管となった。人工呼吸器管理を始めた。

*Dr. Ali:*その後、肺動脈カテーテルが挿入、CAGが施行され、閉塞性冠動脈病変を認めた。血行動態評価では右房圧は13/11mmHg、平均圧は10mmHgで右室圧は48/7mmHg、PA圧は49/27mmHg、平均圧は34mmHg、肺動脈楔入圧は25mmHgであった。熱希釈法により測定した心拍出量は2.9L/min（心係数は1.7L/min/m<sup>2</sup>）。追加のフロセミドが投与された。

*Dr. Kattan:* 2日目の朝、患者は自発呼吸し抜管となった。40%濃度の酸素投与を開始。間接免疫蛍光染色でのMPO-ANCA,PR3-ANCAは陰性であった。3日目、血清Feは16  $\mu$ g/dL（3  $\mu$ mol/L、基準値30-160  $\mu$ g/dL（5-29  $\mu$ mol/L））で、鉄結合能は196  $\mu$ g/dL（35  $\mu$ mol/L、基準値230-404  $\mu$ g/dL（41-72  $\mu$ mol/L））、総補体価は191U/mL（基準値63-145）であった。C3,C4,フェリチン、甲状腺刺激ホルモンは正常範囲内、ANA、HIV type1,2、セリアック病、クリオグロブリンは陰性。患者はcardiac telemetry unitへうつった。尿検査では $\kappa$ -BJPが高値でアルブミンも検出された。皮膚科コンサルトでは皮疹の評価が得られた。

*Dr. Daniel Y. Sugai (Dermatology):* 皮膚の検査では紫斑状、出血状斑や丘疹が顔（特に口周囲）、頸部、体幹、腕に見られた。（Fig.3）紫色の斑が舌の腹側、側面にみられ、肛門周囲に出血斑もみられた。つまんだ後も眼周囲には紫斑はなく巨舌症もなかった。結膜、爪も正常であった。

## 【鑑別疾患】

### ① 外傷性紫斑

- ・全ての打撲傷をもった患者にとっては鑑別診断にあがる。その障害は多岐にわたる。様々な種類の外傷性紫斑は化学性紫斑：Bateman 紫斑と呼ばれてる。
- ・紫外線によるダメージのある高齢者に多い。脈管を破壊するような紫外線は小さな紫斑の後で不規則な形をした出血斑を形成する
- ・病変は背中に多くできるが手や首や顔にも見られる。
- ・この患者は年寄りで腕、顔、胴に紫斑が見られたが、皮膚所見が化学性紫斑とするには広範すぎるし心臓や検査結果の異常を説明できない

### ② 血管炎

- ・血管炎は紫斑病を来す鑑別疾患で2番目に考えなければならない。
- ・通常血管炎は大中小の3つの血管に起きる
- ・中小血管では様々な器官、皮膚に障害を与える。そして大中血管疾患では心臓病も考えられる。
- ・血管炎の患者は体質的な症状を有することが多く炎症の種類によって様々な症状が出てくることが多い。皮膚症状では潰瘍性病変が見られる。
- ・この患者は紫斑と心臓異常が見られたが潰瘍病変ではなかった。加えてこの患者の全ての症状を説明しようとする大中小全ての血管で炎症がおきていることとなる。そしてこのケースでそれはありえにくい。
- ・ANとANCAの測定は血管炎では陽性になるがこのケースでは陰性であった。そして血管炎ではκ鎖の上昇が説明ができない。

### ③ 出血性疾患

- ・出血性疾患は紫斑をおこしうる。
- ・遺伝か後天性かによって凝固異常が起きてしまいこのような状態になる
- ・後天性のものとしては肝臓疾患。抗凝固薬の内服などがある
- ・このような患者では出血は遷延し紫斑は拡大しCBC異常、凝固能の異常を来してしまう。
- ・この患者では先天性、後天性どちらの出血素因は無く凝固能も正常だった。アスピリンは内服しており出血を起こす可能性はあるがそれだけでは他脳症状などを説明できない。

#### ④電撃性紫斑病

・電撃性紫斑病は急速進行性の病変で凝固促進により血栓ができ組織が壊死する。これはプロテイン C、S の欠乏により起きるが多くは特発性である。患者には急速進行性の紫斑があり出血性水泡、壊死へと広がっていく。熱もよく見られ、出血時間の延長と凝固能の低下が見られる。この患者は無熱性であり皮膚の壊死、出血性水泡も見られなかった。加えて凝固能は正常でありこの疾患は除外できる。

#### ⑤原発性全身性アミロイドーシス

- ・免疫グロブリンの軽鎖を含むアミロイドが組織に蓄積し、皮膚、舌、心臓、肝臓、腎臓、神経で機能異常を引き起こす。
- ・この患者の特徴のいくつか（皮膚と舌の潰瘍、胸痛と虚血を伴わない心機能異常、 $\kappa$ 鎖の上昇）がアミロイドーシスの疑いを高くしている。その他のアミロイドーシスで見られる特徴はピンチ紫斑病、巨大舌、皮膚の希薄化、脱毛、爪ジストロフィ、まぶた、首、肛門周囲にできる丘疹、結節である。
- ・この患者は紫斑はあったが巨大舌や爪ジストロフィー、ピンチ紫斑などはなかった。

#### ～討論～

紫斑、心臓異常、 $\kappa$ 鎖の上昇のために一番この疾患が疑わしい。診断確定のために腹部の脂肪組織、直腸からの生検が推奨される。

Sugai の見解：紫斑、出血斑の評価のためコンサルトした。我々は微小な外傷のために血管の脆弱性がおき紫斑が起きたと考えた。アミロイドーシスは眼科周囲の紫斑や爪ジストロフィー、巨大舌がなかったが非虚血性の心機能異常、 $\kappa$ 鎖の上昇、血管の脆弱性があったため疑った。大きな紫斑、血小板減少症、凝固能異常の病歴は無かった。確定診断のために右下腹部の大きな紫斑から生検を行った。

**【臨床診断】** 全身性アミロイドーシス

## 【PATHOROLOGICAL DISCUSSION】

Dr. Scott H. Bradshaw: 腹部の皮疹に対して4mmのパンチ生検を行い、真皮表層において、不定形の好酸性沈着物を認めた(Fig. 4A)。沈着物の存在場所が、原因の手がかりを提示しうる；真皮乳頭への浸潤は、膠様稗粒腫(※直径1-2mm大の黄色丘疹で、左右対称性に顔面手指、眼瞼周囲に発生。ゼリー様の膠様物質(colloid)が真皮へ沈着したもの)や、斑状・苔癬アミロイドーシスを疑う所見であり、そしてエクリン周囲への浸潤は類脂質蛋白症を疑う所見である。しかしながら、血管周囲への浸潤はポルフィリン症や、類脂質蛋白症、そしてアミロイドーシスを含む様々なもので存在する。

アミロイドに対する感度が高いため、検体のコンゴレッド染色と、偏光顕微鏡検査が施行された。偏光顕微鏡下で染色を行うと、緑色の複屈折を呈しており(Fig. 4B)、これは真皮にアミロイドが沈着している所見である。

いくつかのタンパク質は皮膚アミロイドーシスを引き起こしうる、そして予後を予測し、適切な治療を選択するために皮膚沈着の原因を特定することは重要である。それゆえ、骨髄生検を施行した(Fig. 4C)。生検の結果、わずかに骨髄細胞が過形成であり、3系統の成熟した造血が認められ、形質細胞が増加していた。巨核球数は正常で、形態学的異常もなかった。形質細胞は散在しており、ほとんどが成熟型の小さい群を形成していた。

CD138への免疫組織染色では、形質細胞の密度の上昇を認めた(Fig. 4D)。κ軽鎖に対するIn situハイブリダイゼーションでは、多くの形質細胞で細胞質が染色されており(Fig. 4E)、λ軽鎖に対するin situハイブリダイゼーションでは、ほとんど染色されておらず、かなりまばらであった(Fig. 4F)。κ軽鎖の上昇と、形質細胞の小群は、形質細胞性腫瘍(多発性骨髄腫)を示唆している。

骨髄穿刺吸引も施行し、200個の細胞試料中、44%が好中球とその前駆体、19%が赤血球前駆体、12%がリンパ球、2%が単球、3%が好酸球、0%が好塩基球、2%が前骨髄球、2%が芽球、16%が形質細胞だった。形質細胞は、小型で成熟したものから、大型で異型のものまであり、2核の形質細胞もみられた。CD45<sup>+</sup>、CD138<sup>+</sup>、CD38<sup>+</sup>の形質細胞に対するフローサイトメトリーでは、κ軽鎖単型のCD56<sup>+</sup>、CD19<sup>-</sup>、CD27<sup>dim</sup>の形質細胞が優位であり、これらの特徴もまた形質細胞腫の診断の補助となっている。

インターフェース蛍光in situハイブリダイゼーション(※I-FISH法:腫瘍内の染色体異常を同定する検査)では、13番の長腕の欠失を認め、IGH-FGFR、IGH-CCND1、再構築型IGH、TP53欠失といったその他の細胞遺伝学的異常は認められなかった。細胞周期の中期における解析では、細胞遺伝学的異常はみられなかった。13番の長腕欠失は多発性骨髄腫に特異的ではないが、罹患している患者においてしばしばみられる。

アミロイドの存在を確認するためには特異的臓器の生検が必要だが、本症例では心内膜心筋生検は施行されていない、つまり病理学的診断は、形質細胞腫による、皮膚沈着と心臓沈着疑いを伴った全身性アミロイドーシスとなる。

## 【FOLLOW-UP】

Dr. Kattan: この患者は、未鑑別の心不全を呈しており、我々が最初に行った事は虚血の除外だった。心不全の治療に加えて、背景にある原因に対する精査が始められた。患者の状態は利尿薬の投与により安定し、入院 10 日目に退院しリハビリ施設へと送られた。骨髄生検の結果評価のため、患者は腫瘍科の外来を受診した。不幸なことに、骨髄腫に対する治療効果は悪く、アミロイドーシスを是正できなかったため、アミロイドーシスによる心不全の治療はもう心臓移植しか残っていなかった。この患者は移植を希望せず、また化学療法の副作用の可能性という観点から、患者の心不全に対して利益をもたらす可能性は低く、家族は積極的治療を続行しない選択をした。2 週間後、この患者はホスピスを行うため家庭に戻り、診断されてから 4 か月後に亡くなった。

A physician: アミロイドが心臓に沈着しているという推測を確認するために、病理解剖は施行されましたか？

Dr. Bradshaw: 患者の心臓の症状がアミロイドによるものであるという事が完全にはっきりとはしていなかったため、我々は心血管系組織に限定して剖検を行う可能性について議論しました。しかし、病理解剖の許可は得られませんでした。

Dr. Ali: 心アミロイドーシスの患者においては、非拡張性の左室と右室壁の肥厚、弁の前方突出(?)、心筋のエコー輝度の上昇(顆粒状の輝度上昇)が見られる事があります。進行した心アミロイドーシスでは、ドプラモードにおける restrictive パターン(※高度拡張障害で見られる。急峻な E 波と小さな A 波、E 波減速時間(DCT)の低下が見られる)と、拡張障害の進行がみられます。本症例では心筋の顆粒状輝度上昇は見られませんでした。それ以外の心エコー上の特徴——たとえば、非拡張性の左室壁肥厚、中等度の左室機能障害、僧房弁の肥厚、restrictive パターン——これらは、心アミロイドーシスを示唆しています。この患者は、進行した心筋のミオパチーを有しており、典型的なアミロイドーシスの特徴は述べられてない可能性はあるが;このようなシナリオにおいては、心アミロイドーシスは除外できません。

Dr.Harris: もし仮に心臓カテーテル検査の前に Bence Jones タンパク値と遊離 κ 軽鎖の値がわかっていたら、あなたはカテーテル検査中に心内膜生検を施行していましたか？

Dr.Ali: 治療計画は、患者の状況と希望に従い個別化するべきですが、もし患者がもっと若くて予後が良い場合や、もし細胞障害性のある治療を希望した場合は、我々はおそらく心血管生検を施行していたでしょう。心臓生検は、心臓壁穿孔や心タンポナーデのリスクと関連しています。本症例では、患者の年齢とその他の状況を考慮し、心臓生検は施行しませんでした。

A physician: 心アミロイドーシスの患者において、心電図の四肢誘導で低電位がみられると思いますか？

Dr.Ali: 浸潤性の心疾患の患者においては、心筋の肥厚と、心電図の四肢誘導で低電位がみられます。高血圧性心肥大のように、他の原因で心筋が肥厚した場合は、四肢誘導で高電位がみられると思います。

## 【PATHOLOGICAL DIAGNOSIS】

形質細胞腫による全身性アミロイドーシス、皮膚沈着あり

## 【最終診断】

全身性アミロイドーシス