

臨床病理検討会報告

原因不明の胸水貯留をきたした1例

臨床担当：石田 祐司 (研修医)・齊藤 尚孝 (循環器科)

病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of pleural effusion with unknown cause

Yuji Ishida, Naotaka Saitoh, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : pleural effusion - amyloidosis

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 60歳代 男性

【主 訴】 呼吸困難, 全身浮腫

【既往歴】

高血圧, 心房細動 (当院循環器科にて外来通院中), 腰椎椎間板ヘルニア

【職業歴】 建設作業員 (トンネル工事)

【現病歴】

高血圧, 心房細動にて当院に外来通院していた。全身の浮腫出現および就寝時呼吸苦を自覚し, 近医受診していたが, 症状の増悪を認め当院に救急搬送。胸部 X 線写真にて心拡大, 両側胸水貯留を認めた。フロセミド (以下ラシックス) 5mg 静注し, 右胸水穿刺施行。胸水 2500ml 排液後, 心不全の加療目的に当科入院となる。

【現 症】

意識清明 JCS = 0。BP130/80 P80 SpO₂ 94% (O₂ 5L マスク)。

起坐位にて搬入, 促迫・努力様の呼吸。全身の浮腫, 顔色やや蒼白, 冷汗認める。吸気時に右優位の crackle を聴取。

【入院時検査所見】

胸部 Xp : 右優位の大量の両側胸水を認める (図1)。

胸部 CT : 両側胸水を認める (図2)。

ECG : Af rhythm HR90, 明らかな ST-T 変化なし。

心エコー : LV wall motion はおおむね良好。明らかな asynergy (-)。IVC14mm, 呼吸性変動乏しい, 大量の胸水を認める。

採血 : WBC $72 \times 10^2 / \text{mm}^3$, RBC $404 \times 10^3 / \text{mm}^3$,
Hb 12.8g/dl, Ht 36.8%, Plt $24.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$,
TP 5.7g/dl, Alb 3.6g/dl, T. bil 0.6mg/dl,
AST 26U/L, ALT 17U/L, LDH 236U/L,
BUN 16mg/dl, Cre 1.1mg/dl, Na 138mEq/L,
K 3.8mEq/L, Cl 102mEq/L, CPK 135U/L,
BS 90mg/dl, CRP 0.5mg/dl,

CK-MB 1.71ng/ml, BNP 383.8pg/ml,
ミオグロビン 144.6ng/ml, トロポニン I 0.24ng/ml
TSH $1.79 \mu\text{U/ml}$ (0.34-3.73),
F-T3 2.34pg/ml (2.2-4.1),
F-T4 1.21ng/dl (0.88-1.74)。



図1 胸部 X 線写真：胸水の貯留

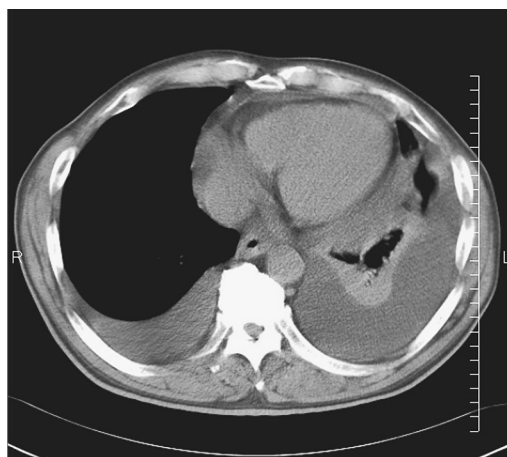


図2 胸部 CT：胸水の貯留

胸水性状 (比重 1.020, 蛋白 2.5, 糖 95)

【入院後経過】

①初回入院

第3病日よりラシックス20mg 静注開始。第5病日に右胸腔に20フレンチ (Fr) カテ留置。ほぼ3日に1回のペースで約1000mlの胸水を排出した。第13病日より5日間25%アルブミン投与するも胸水量に著変なし。第16病日に心エコー施行。LV wall motionは正常で(EF70%), LVH diffuseの所見であり心不全による胸水貯留は考えにくかった。第17病日胸水穿刺では、淡黄色透明の漏出性胸水の性状であった。細胞診, 培養は陰性であった。ADA, Tb-PCRも陰性で結核は否定的であった。

第21病日胸腔カテーテル抜去。第23病日便潜血反応陽性のため消化器科受診。腹部エコー, GIF, ICG, CF 施行するも特記すべき所見なし。第32病日呼吸器科, 第36病日リウマチ科受診するも胸水貯留の原因は不明。第40病日胸水ヒアルロン酸7800ng/mlと上昇を認めるが, 胸膜中皮腫を疑うには低値であった。第43病日に全身の炎症, 腫瘍検索目的にガリウムシンチを施行した。両側肺野への集積亢進認め, 特発性胸膜炎を想定し第44病日よりプレドニン30mg/2x 投与開始するも胸水貯留に改善なく, 減量中止とした。第47病日より再度ラシックス20mg iv 開始。第58病日腎機能悪化あり血液透析開始となる。第67病日リンパ腫, アミロイドーシスの有無の検索目的にCFを再検した。横行結腸, S状結腸生検にて血管周囲のアミロイド沈着の可能性は否定できないとの結果であった。HD開始後は胸水増加なく, 腎機能も改善し第72病日退院した。

自宅退院数日後より再び呼吸困難を自覚した。当科外来受診時の胸部X-pにて両側の胸水貯留認め自宅退院より6日後に再入院となった。

②2回目入院

第1病日に左側, 第5病日右側IVH catheを挿入し毎日排液を繰り返した。利尿剤増量にて体重の減少あるが, 胸水は1000ml/日以上ペースで貯留していた。

第133病日より, 右胸水が淡血性の混濁した性状に変化し, 38台の熱発, CRP 上昇認め。呼吸苦も増強し抗生剤MEPM (メロペン) 開始するも改善なく, 胸水細菌培養にてMRSAが検出された。第139病日より抗生剤LZD (サイボックス) に変更するが炎症所見の改善無く, 腎機能増悪傾向。第140病日右胸腔にトロッカーカテを挿入し持続吸引するが胸膜癒着のため有効なドレナージがされなかった。第143病日朝, Vfの出現あり心肺蘇生。心拍再開しICU入室となり, 人工呼吸管理, CHDF 施行するが, 全身状態改善なく, 多臓器不全となる。第148病

日心エコー施行。LVEF50%程度。E/A = 2と拡張障害を認めた。

血圧70台のため第149病日よりCHDF停止。第150病日昼より血圧低下あり, 永眠された。

【入院後検査結果のまとめ】

漏出性胸水を認めていた。鑑別診断として以下をあげたが, いずれも否定的であった。

左心不全: 初回入院 第16病日 LV wall motion Normal (EF70%), LVH diffuse, Ao35 LV44 LA49, MR2°

2回目入院 第101病日 LV wall motion diffuse hypo (EF54%), LVH severe Ao38 LV41 LA51, MR1°, 全周性に心嚢液 (+)

拡張障害, 左房の拡大を認めるものの左室壁運動は良好であった。

第148病日 LVEF50%程度。E/A = 2と明らかな拡張障害を認めた。

肝不全: CEA <0.5 (基準値>5.0)ng/ml, SCC 0.6 (基準値<1.5)ng/ml, CA19-9 5 (基準値<37)ng/mlで正常範囲内。エコー, GIF, ICG, CF 特記すべき所見無し。

アミロイドーシス: 横行結腸, S状結腸生検にて血管周囲に好酸性無構造物質が沈着している。Direct fast scarlet (DFS) 染色体陽性でアミロイドの可能性があるが, 偏光観察で典型的な緑色の複屈折 (applegreen appearance) が見られず確診困難。

腎不全 ネフローゼ症候群

TP 5.7g/dl, Alb 3.6g/dl, LDH 236U/L, BUN 16mg/dl, Cre 1.1mg/dl,

尿タンパク0.3mg/day程度であり診断基準を満たさない

サルコイドーシス: ACE 14.0IU/L (基準値8.3-21.4)であり, 胸部Xpからも否定的である。

感染 肺炎随伴性胸水; WBC $72 \times 10^2/\text{mm}^3$, CRP 0.5 mg/dl, 胸部Xpからも否定的。

結核性胸膜炎; 結核菌DNA (PCR) 陰性, MAC DNA (PCR) 陰性,

胸水 ADA 9.2IU/L (6.8-18.2)より否定的である。

胸膜中皮腫

職業歴あるが, 胸水ヒアルロン酸 7800ng/mlと高値認めるも胸膜中皮腫疑うには低値。

Ⅱ. 臨床上の問題点 (病理解剖により明らかにしたい点)

胸水貯留の原因 (心アミロイドーシスなどの心疾患なのか, 胸膜疾患なのか)

抗生剤抵抗性の炎症の原因 (肺や胸膜に膿瘍があるのか)

死因の検索

心不全の原因

アミロイドーシスの有無

胸膜中皮腫の有無

Ⅲ. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長 165cm, 体重 69kg。皮膚黄疸著明。両上眼瞼, 陰囊, 両膝に皮下出血が認められる。左鼠径に線状の圧迫痕あり。左右胸部側面にドレーンの癒痕あり。瞳孔散大左右同大。眼球結膜黄疸。眼瞼結膜貧血様。体表リンパ節触知せず。死斑背部に軽度。死後硬直中等度。下腿浮腫なし。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部 3mm, 腹部 10mm。腹水黄色透明少量。横隔膜の高さ左右とも第5肋間。胸水左 1700ml, 右 500ml。心囊液少量。屍血量 300ml。

- 心臓 540g, 10×10.5×7cm。左室壁厚 2cm。心室中隔 2.3cm。右室壁厚 0.6cm。著明な心肥大の所見。中隔壁が左室壁より厚い部分もあり, 非対称性中隔肥大 (ASH) 様の所見 (図3)。陳旧性心筋梗塞癒痕は認められなかった。冠状動脈病変, 刺激伝導系に関してはホルマリン固定後切り出しして検索する。肺動脈, 下大静脈内には血栓なし。
- 左肺 490g, 22×15×3.5cm。下葉と横隔膜の間に線維性癒着が見られる。右肺 700g, 20.5×15.5×5cm。壁側胸膜, 下葉表面に膿苔, 線維素が付着し化膿性胸膜炎の所見 (図4)。剖面では明らかな膿瘍は認められなかった。左右ともに剖面ではうっ血, 肺水腫の所見は認められないものの, 重量の増多が見られ固い印象があり, 物質沈着の可能性は否定できない所見 (図5)。左右とも気管支内に喀痰は認められない。
- 肝臓 1280g, 21×12×8cm。剖面には明らかな肝細胞壊死の所見は認められない。脾臓 170g, 11.5×8×3cm。白脾髄が萎縮し, やや固い印象。膵臓 140g, 15×頭部5, 体部3, 尾部2×3cm。剖面では明らかな炎症, 腫瘍の所見は認められないがやや固い印象。胆汁流出は良好。
- 左腎臓 165g, 11.5×5.5×3.5cm。皮質厚 0.5cm。右腎臓 210g, 12.5×6×4cm。皮質厚 0.5cm。剖面は

やや貧血様。尿管内には膿汁は認められない。膀胱粘膜で充血が認められる。左副腎 7.3g。右副腎 6.2g。左睾丸 44g。右睾丸 37g。胸腺 45g。脂肪化している。甲状腺 25g。やや大きく固い印象。

- 食道, 胃粘膜著変なし。気管粘膜著変なし。大動脈粥状動脈硬化症はほとんど認められない。
- 大腸粘膜にはびらんが散見される。回盲部から上行結腸の拡張, 発赤があり循環障害の所見 (図6)。小腸は全体的にやや肥厚している。直腸粘膜には著変は認められない。

以上, 心肥大が認められ, 心不全が死因と考えられた。また, 右胸膜炎があり, DICの原因と思われた。肺の重量増加, 実質臓器の固い印象があり, アミロイドーシスの可能性も否定できない所見であった。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 心肥大
2. 右胸膜炎
3. 腔水症 (左胸水 1700ml, 右胸水 500ml)
4. 腸炎 (回盲部, 上行結腸)
5. アミロイドーシス疑い

【病理解剖学的最終診断】

主病変

アミロイドーシス

副病変

1. うっ血肝+带状壊死
2. 右化膿性胸膜炎
3. 腔水症 (左胸水 1700ml, 右胸水 500ml)
4. 両下葉無気肺
5. 動脈粥状硬化症
6. 膵島腫瘍 (2.2mm)
7. 上行結腸壁内出血
8. 急性膵炎

【総括】

全身臓器の血管周囲には好酸性無構造物質の沈着が認められる (図7)。各臓器に沈着している好酸性無構造物質は, Direct fast scarlet (DFS) 染色で橙赤色を示し, 偏光観察下で緑色の複屈折を示す (図8)。アミロイドーシスが考えられる所見である。過マンガン酸カリウム処理には抵抗性を示し, 非AAアミロイドを示唆する所見。免疫染色では amyloid P component (+), amyloid A component (partly +) でAAアミロイドを示唆する所見である。よってアミロイドの種類としては非AAアミロイドの可能性はあるが, AAアミロイドの可能性も否定できない。

心臓では心筋細胞間のアミロイド沈着が著明。左室内膜下では心筋細胞の脱落変性が著明。心不全が主な死因と考えられた。

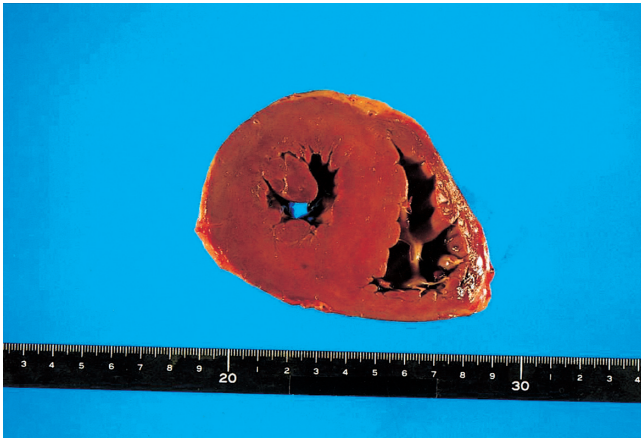


図3 心臓：左室肥大

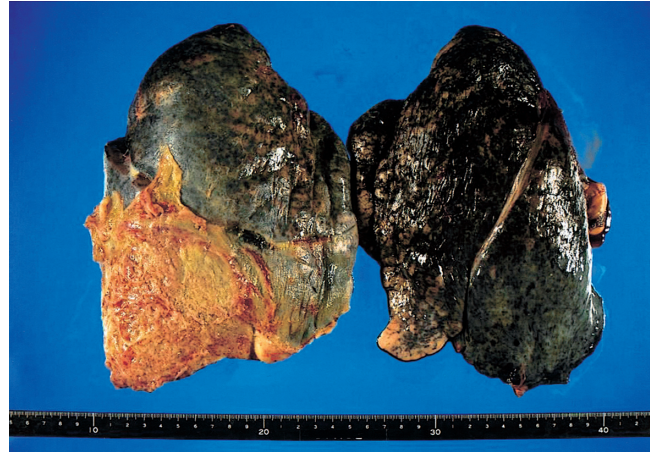


図4 肺：右下葉化膿性胸膜炎



図5 肺断面：やや固い印象

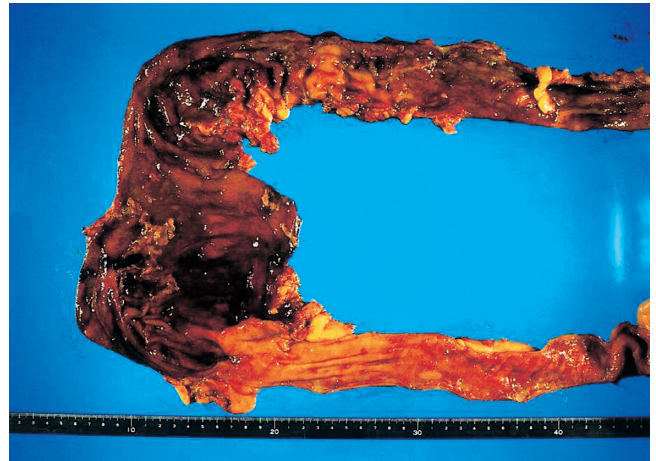


図6 腸管：回盲部から上行結腸の発赤

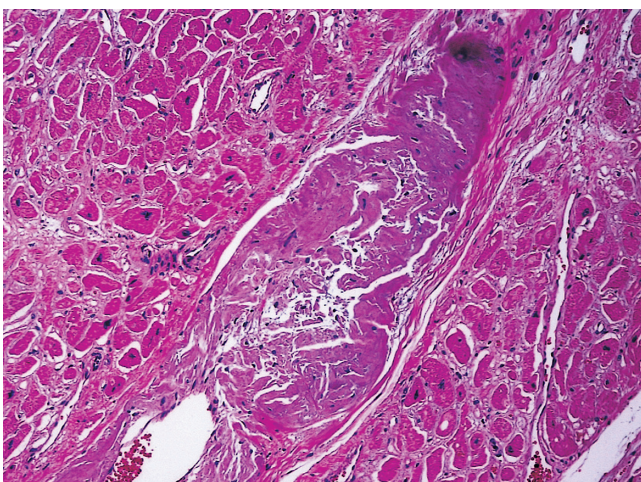


図7 血管壁への好酸性物質沈着 (HE 染色)

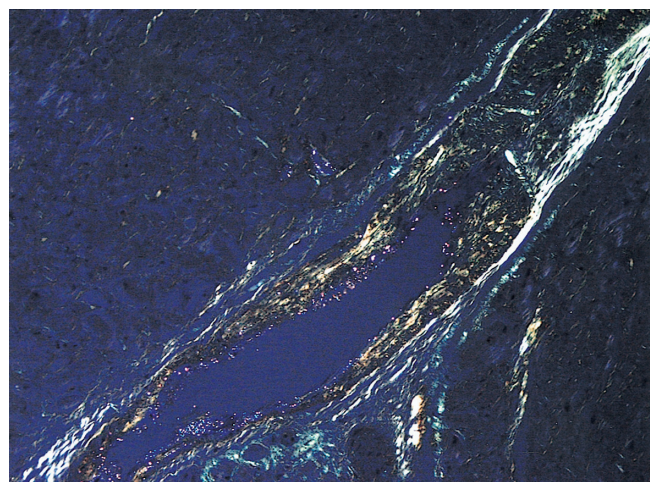


図8 偏光観察で緑色の複屈折 (DFS 染色)

肝臓ではうっ血肝とそれによる肝細胞帯状壊死が認められ、心不全の結果と考えられた。腸管壁では粘膜筋板、筋層に高度のアミロイド沈着が認められ、腸管運動障害があったと推定された。また、肺胞壁にもアミロイド沈着が認められ、呼吸機能低下があったと推定された。右肺胸膜は化膿性胸膜炎の所見で、中皮腫の所見は認められなかった。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

1. 初回入院の際に心不全による胸水貯留が否定的だったのはなぜか。

心エコー上、左室駆出率は70%あり、その状態で胸水が貯留するとしたら拡張不全が原因だろう。心不全による胸水の場合は拡張障害を認めていても利尿剤に反応するため、本例では否定的であった。

2. 心筋生検を施行しなかったのはなぜか。

リスクを考え積極的には心筋生検を施行しなかった。全身状態がもっと安定していれば施行することを検討していたと思われる。

3. 今回の胸水は何が原因だったのか。

心不全というよりは胸膜、血管に沈着したアミロイドによるものだろう。

4. 生前の内視鏡像では大腸がなんとなく変だった。解剖所見、組織所見はどうだったのか。

粘膜下層の血管にアミロイドの沈着を認め、虚血をきたしたのだろう。

5. 本症例の死因は。

心不全よりは肺胞壁へのアミロイド沈着による呼吸不全が死因だろう。

6. 胸水の量に左右差はあったのか？

胸水の量は右に多いことが多いが、本例では左が多かった。

V. 症例のまとめと考察

心筋アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの一部分症として発症する。拡張障害、収縮障害に伴う進行性の心不全を呈し、その予後はきわめて不良である¹⁾。本症の確定診断は心筋生検にてアミロイドを証明することによって行われる。全身的なアミロイドーシスがあり、心エコーで特徴的な変化を認めれば臨床的に心アミロイドーシスと診断される²⁾。本症に対する根治療法はない。ジメチルスルホキシド (DMSO) も投与されるが、著効は得にくい。対症療法に限られ、拡張障害、収縮障害による心不全には、利尿薬を中心とした各種心不全薬が投与されるが効果は期待できない³⁾。

原因不明の胸水貯留をきたす1例を経験した。腫瘍、感染、膠原病などを鑑別診断とし、検査を進めたが、生前確定診断は得られなかった。各臓器に器質的な障害がない場合には、全身性の血管病変、特にアミロイドーシスを疑う必要があると考えられた。高齢化に伴い今後アミロイドーシスが増加する可能性があると考えられ、原因不明の病態を見た場合には鑑別診断として考慮すべきである。

【参考文献】

- 1) Wynne, J et al: The Cardiomyopathies. Braunwald's Heart Disease, 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, 1659-1696.
- 2) 磯部光章: 特定心筋症, 杉本恒明他編, 内科学, 第8版, 朝倉書店, 2003, 688-692.
- 3) 平光伸也他: 心アミロイドーシス, 筒井裕之他編, 新・心臓病診療プラクティス, 6巻, 文光堂, 2005, 403-404.