

臨床病理検討会報告

多発性骨髄腫で呼吸不全を呈し死亡した1症例

臨床担当：神 寛之(研修医)・石川 洋三(研修医)・樋口美沙子(研修医)
 金森 弘恵(内科)
 病理担当：工藤 和洋(研修医)・下山 則彦(臨床病理科)

A case of multiple myeloma with respiratory failure
 Hiroyuki Jin, Youzou Ishikawa, Misako Higuchi, Hiroe Kanamori,
 Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama
 Key words: multiple myeloma - amyloidosis - respiratory failure

臨床経過及び検査所見

【症 例】 70歳台女性

【診 断】 多発性骨髄腫 Ig-G-型 Stage a

【主 訴】 食欲低下, 浮腫

【現病歴】

死亡2年6ヶ月前多発性骨髄腫発症, 4回の入退院あった。死亡一年前に入院後, PSL 5mg サリドマイド 50mgを隔日投与し, 外来 follow していた。Ig-Gは2500~3000で推移し, 病状の進行を示唆する所見は認められなかった。しかし, 徐々に食欲低下, 体重減少など全身状態の悪化認められたため, 平成16年9月22日(第一病日), 内科へ入院となった。

【既往歴】

30~40年前 肺結核

死亡2年半前 M蛋白血症指摘され紹介受診。

死亡2年前多発性骨髄腫による腰椎圧迫骨折にて入院/疼痛コントロールとビスホスフォネート製剤のみで退院

死亡1年6ヶ月前多発性骨髄腫の進行による貧血あり入院 化学療法を拒否したため, 輸血と疼痛のコントロールのみで退院。

死亡1年4ヶ月前 白内障手術。出血性十二指腸潰瘍で消化器科入院(出血源特定できず)

死亡1年2ヶ月前 腸炎および肺炎

死亡1年前 腸炎にて入院。MP療法(L-PAM 8mg, PSL 60mg)効果ないため, サリドマイド 50mg + デキサメサゾン 20mg 導入にてIg-G 認め退院

【入院時現症】

体重28.3kg るいそう著明, 下腿浮腫著明

【検査所見】

T-bil 0.6 TP 6.8 Alb 2.6 ALP 566
 GOT 33 GPT 26 LDH 206 -GTP 38
 Amylase 34 T-CHO 170 TG 193 Fe 83

Na 132 K 3.6 Cl 93 Ca 8.0 補正Ca 9.4
 IP 3.6 BUN 19 Cr 0.5 尿酸 3.9 CPK 38
 CRP 6.8 IgG 2560 IgA 170 IgM 118
 freeT3 1.27 freeT4 0.58 TSH 6.06
 Ferritin 2987 2-MG 4.78
 蛋白分画 Alb 40 1-globulin 4.7
 2-globulin 12.7 -globulin 6.1
 -globulin 36.5 WBC 6200 RBC 270
 Hb 9.5 Ht 28.1 Plt 35.0

【入院後経過】

入院時体重28.3kgと著しい低栄養状態であり, IVHにて栄養管理とした。サリドマイド50mg隔日投与 + PSL 5mg/day投与, 貧血に対しては適宜輸血を行い管理することとした。

脱水は改善されたが, 第6病日のXpで胸水認められたため, 適宜に利尿剤使用していた。40病日頃から顔面, 下腿の浮腫出現, 第55病日の胸部単純Xpでは, 胸水による両肺野透過性の低下が認められた。IgGの上昇認められ, 第53病日よりサリドマイド50mgを毎日投与と増量していたが, 第61病日, 難聴などの副作用が出現したことと, サリドマイド増量にかかわらずIgG上昇続くのでサリドマイドを中止とした。第73病日, 呼吸状態悪化あり, 利尿剤, 気管支拡張薬, ステロイドパルスで加療するが, 呼吸状態改善せず徐々に全身状態悪化し, 第85病日, 呼吸不全にて永眠された。

【臨床診断】

- # 多発性骨髄腫
- # 甲状腺機能低下症
- # 心不全
- # 呼吸不全
- # 胸水貯留
- # 貧血

・臨床上的の問題点

心不全，甲状腺機能低下症，下血・腸炎などの症状は，多発性骨髄腫によるアミロイド沈着によるものと考えてよいか？

・病理解剖所見

心臓：450g，13.5×12.5×7cm。左心室の拡張があり，拡張性心肥大の所見。左室壁は1.3cm，右室壁は0.5cm。やや硬い印象があり，amyloidosisの可能性大。

肺：左195g，16×13×2.5cm。右325g，21.5×14×3cmで下葉に軽度の鬱血あり。肺炎の所見ははっきりしない。

肝臓：1115g，24×15×8cm。肝小葉構造がはっきりせず，褐色調が強い。やや硬い印象があり，amyloidosisの可能性大。

脾臓：205g，11×9×5.5cm。硬く，断面は乾いた感じでwaxyな印象あり。Amyloidosisと考えられた。

膵臓：65g，16×3×1cmで死亡回心が散見され軽度の急性膵炎と思われた。

腎臓：左170g，12×6×4cm，右155g，12×5×4cmでやや腫大。複数の腎嚢胞あり。皮質の厚さ左右とも5mm，やや硬く amyloidosis の可能性大。

骨髄：実質性。

大動脈：内面平滑で動脈硬化はほとんど認められなかった。

膀胱：萎縮性。

胃・小腸・結腸・直腸：粘膜の鬱血認めた。

子宮：底部の内膜出血，非妊リング，筋層に小筋腫認めた。

【病理解剖診断(肉眼)】

- # 多発性骨髄腫治療後状態
- # 続発性 amyloidosis，甲状腺，心臓，肝臓，脾臓，腎臓
- # 腹水200ml
- # 急性膵炎(軽度)
- # 消化管鬱血
- # 子宮筋腫

以上，多発性骨髄腫治療後状態で，骨髄腫によると思われる骨破壊所見は確認できなかった。甲状腺，心臓，肝臓，腎臓ではアミロイド沈着が強く疑われ，続発性アミロイドーシスが最終的な死因につながっていたと考えられる肉眼所見であった。

【病理診断】

主病変

- # 多発性骨髄腫治療後状態
- # 続発性アミロイドーシス
(心臓，肺，肝臓，腎臓，脾臓，膵臓，副腎，甲状腺，大動脈，食道，気管，胃，十二指腸，回腸，盲腸，結腸，子宮頸部，膀胱，直腸，卵巣，骨髄)

副病変

- # 肺鬱血，肺水腫，肺線維症
- # PanIN-1B
- # 子宮筋腫
- # 急性膵炎
- # 慢性腎盂腎炎
- # 強膜炎

骨髄は過形成で，骨髄3系統の増生を認め，形質細胞の増加を伴っている。しかし，単調な腫瘍細胞巢の形成，腫瘤の形成は認めず，多発性骨髄腫治療後状態と考えられ再発，転移は指摘できなかった。胸水では好中球，マクロファージ，中皮細胞の出現を認めるが明らかな形質細胞腫細胞の単調な増生は認めず，胸水貯留は胸膜播種に由来するとは考えにくい所見。

HE染色ではほぼ全臓器の間質，血管周囲に好酸性の無構造物質の沈着を認め，アミロイド染色で橙色を示し，アミロイドーシスの像。免疫組織化学的に amyloid A component (-) amyloid P component (+) より，多発性骨髄腫による続発性アミロイドーシスの所見であった。

肺では鬱血，水腫，肺線維症，アミロイド沈着が混在し，呼吸機能低下を考える。いわゆる心不全細胞の出現を認めた。

膵尾部の一部の膵管で腫大核を有する膵管上皮の乳頭状増生があり，PanIN-1Bに相当する。膵頭部，膵尾部に出血，壊死巣あり，好中球，マクロファージの出現を伴う急性膵炎の像であった。

子宮には7mmと2mmの平滑筋腫を認めた。

腎臓は間質に炎症細胞浸潤を伴い，慢性腎盂腎炎の所見であった。

以上から，本症例は，多発性骨髄腫治療後状態で，続発性アミロイドーシスによる臓器機能低下により死に至ったと考えられた。

・臨床病理検討会における討議内容のまとめ

臨床的には続発性アミロイドーシスの可能性が高かったが，生前に確定診断にいたることはできたのであろう



図1 肝臓 g
硬く，肝小葉構造不明瞭

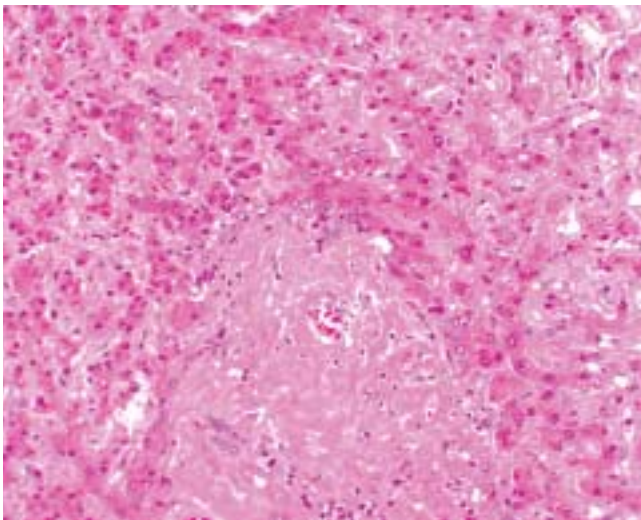


図2 肝類洞，門脈周囲に無構造
好酸性物質（アミロイド）の沈着 HE 染色



図3 脾臓 g
硬く，蠟様の剖面

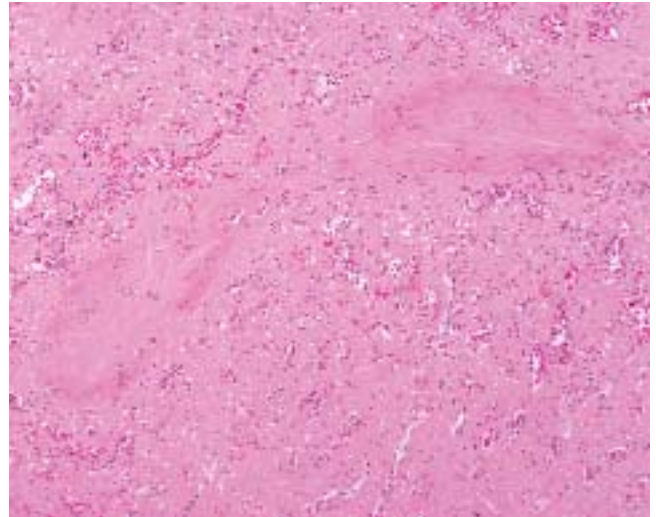


図4 脾臓アミロイド沈着
HE 染色

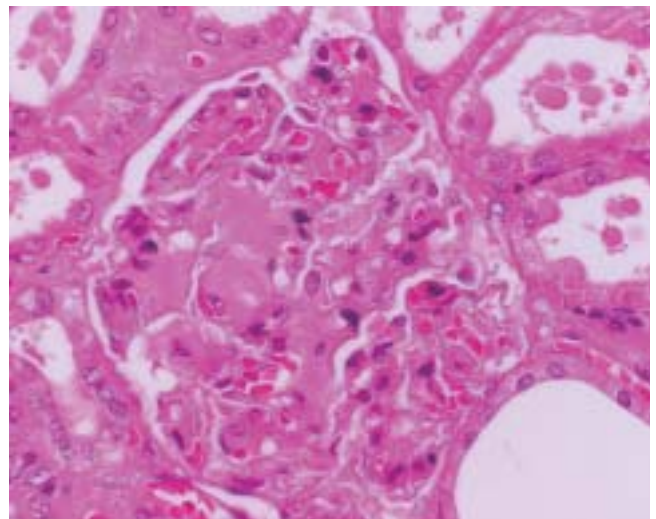


図5 腎糸球体血管壁のアミロイド沈着
HE 染色

か?という討論がなされた。本症例では、下血の症状が現れた時点で、大腸内視鏡にて生検がなされたが、確定診断にはいたらなかった。甲状腺機能低下症と甲状腺軽度腫大があり、甲状腺の生検を行えば陽性になっていた。当施設ではアミロイドーシス診断目的の甲状腺生検は行われる場合はほとんどないが、診断手技としては有効でその可能性に言及する意見も出された。

・症例のまとめと考察

本症例は、多発性骨髄腫による続発性アミロイドーシ

スによる心機能、肺機能の低下が直接の死因と考えられ、臨床像とほぼ一致しており、典型的な症例であったといえるであろう。

アミロイドーシスの確定診断は、生検組織よりアミロイド沈着の有無を確認、アミロイド蛋白の解析、臨床像との関連から病型を決定する。生検部位は一版には、胃、皮膚、直腸、大腸、甲状腺などである。

消化管のアミロイドーシスでは、血管壁、粘膜下層、アウエルバッハ神経叢などに沈着するため、大腸内視鏡による生検では深さが不十分であり、確定診断につながらなかったのではないかと考えられた。