臨 床

咯血，血痰を繰り返す経気管支肺生検にて

肺病変を確認した家族性アミロイドポリニューロパシーの1例

信州大学医学部第一内科

森田正重◇ 本郷 実 小泉知展 五味英一

河野 宏 広瀬芳樹 大久保信一 草間昌三

信州大学医療技術短期大学部 望月一郎

概要 症例は41才，家族性アミロイドポリニューロパシー（FAP）の女性で，咯血，血痰を主訴として入院した。胸部X線写真上両側の散在性小粒状陰影，右S⁶に空洞影を認め，FAPの肺病変，肺結核症を疑った。気管支鏡検査では結核菌は塗抹，培養とも陰性で，経気管支肺生検にて肺血管壁，間質にアミロイド沈着を認めFAPの肺病変と考えた。本症では肺へのアミロイド沈着は剖検例で報告されているのみで，生検例はなく，貴重な症例と考え報告した。

〔日内会誌 77：1435～1439，1988〕

緒 言

家族性アミロイドポリニューロパシー（以下FAP）は下肢に始まる末梢神経障害，自律神経障害，消化器症状および心症状を主徴とする遺伝性の全身性アミロイドーシスである^{1)~3)}。本症では剖検上肺へのアミロイド沈着も必発とされ，臨床的にも症状の進行とともに肺機能検査上拘束性障害，拡散障害が存在するといわれているが，咯血，血痰を主徴とした報告例はみられていない。

今回われわれは咯血，血痰を伴ったFAPの1例を経験し，経気管支肺生検（以下TBLB）にて肺血管壁，間質にアミロイド沈着を認め，FAPの肺病変と考えたので報告する。

症 例

患者： 41才，女性。

主訴： 咯血，血痰。

家族歴： 母，姉がFAP。

既往歴： 24才時分娩子癇に罹患。

現病歴： 昭和54年より難治性下痢，下腿およ

び足背に水疱が出現。立ちくらみ，排尿困難，四肢遠位部のしびれ感も自覚するようになった。昭和56年より咳嗽，血痰が出現し，昭和57年よりほぼ連日持続するようになった。昭和59年4月，1日2～3回排尿，排便時に少量の咯血があり数日間持続した。同年9月当科へ入院し諸検査にてFAPと診断され，以後当科外来で経過観察していたが，昭和61年1月中旬再び大量の咯血が出現したため2月上旬当科へ再入院した。

入院時現症： 身長150cm，体重35.5kg。脈拍72/分，不整。血圧，仰臥位108/86mmHg，立位56/32mmHg。結膜に軽度貧血を認める。瞳孔は不同で，巨舌を認める。心雑音はなく，呼吸音は正常で，肝，脾腎は触知しない。下腿に癰痕を認め，浮腫はみられない。右足背部に無痛性潰瘍，両足底部に癰痕を認める。神経学的には対光反射は遅延し，両肘以下，両膝以下および前胸部に解離性感覚障害，paresthesiaを認める。膝蓋腱反射は減弱し，アキレス腱反射は消失している。病的反射

〔昭和63年1月20日受稿〕本稿の要旨は，第71回日本胸部疾患学会関東地方会（昭和61年9月，東京）において発表した，Familial amyloid polyneuropathy presenting as recurrent hemoptysis and hemoptum: Detection of amyloid deposition of the lung by transbronchial lung biopsy Masashige MORITA, Minoru HONGO, Tomonobu KOIZUMI, Eiichi GOMI, Hiroshi KONO, Yoshiki HIROSE, Shinichi OKUBO, Ichiro MOCHIZUKI* and Shozo KUSAMA, The First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine Matsumoto and *Medical Allied Science, Shinshu University, Matsumoto

図 1a. 入院時胸部X線写真正面像, 右上肺野に結節性陰影を認める (矢印).
図 1b. 胸部断層X線写真右側面像, 右S⁶に空洞影を認める.

は認めない. 四肢遠位部に軽度の筋萎縮と筋力低下を認める.

入院時一般検査所見: 末梢血では正色素性貧血がみられ, 低アルブミン血症, 血沈促進, 尿酸およびIgGの軽度高値を認め, アドレナリン10pg/ml (正常値120以下), アルアドレナリン40pg/ml (正常値60~450) と低値を示し, 凝固系検査は正常であった. ツベルクリン反応は陰性, 呼吸機能検査では, %肺活量95.2%, 1秒率95.0%と正常値を示した. 動脈血ガス分析ではpH 7.324, Pao₂ 80.2Torr, Paco₂ 42.3Torr, BE -4.0mmol/l, HCO₃⁻ 21.5mmol/lと長期にわたる下痢によると考えられる代謝性アシドーシスを示した.

心電図ではQRSの平均電気軸は-15度で, 多源性心房調律, 不完全右脚ブロック, V₅, V₆でR波の著しい減高を認める.

胸部X線写真所見: 正面像 (図 1a) では両側下肺野に小粒状影, 右上肺野に結節性陰影が認められる. 右側面断層像 (図 1b) では右S⁶に相当する領域に正面像では明らかではなかった空洞影を, 右S¹⁰に相当する領域に数個の小結節性陰影を認める.

X線CT所見: 右S⁶に相当する領域に空洞と小結節がみられ (図 2), 右S¹⁰には散在性に小さな

図 2. 胸部X線CT写真, 右S⁶に空洞影を認める.

図 3. 経気管支肺生検標本のヘマトキシリンエオジン染色. 肺胞隔壁, 血管壁, 間質に無構造な沈着物を認める (×100).

空洞が認められる。

気管支鏡検査所見： 両側の区域気管支に炭粉沈着が散在性に認められた以外には異常がなく、出血部位の確認はできなかった。空洞が認められた右S⁶および右S¹⁰より行なった擦過細胞診ではclass-I、結核菌は塗抹、培養とも陰性であった。またTBLBにてS⁶より得られた組織のヘマトキシリン-エオジン染色標本球系の細胞浸潤、血管壁および間質の一部に好酸性に染まる物質を認めた。

図4. 同標本のコンゴレッド染色。(偏光顕微鏡写真) 図3の無構造物質はアミロイドと判明した(×100)。

コンゴレッド染色標本(図4)ならびに電顕所見(図5)により同物質はアミロイドと判明した。

臨床経過： 当初、咯血、血痰に対して止血剤の投与を行なったが、悪心、嘔吐のため中止した。なお気管支鏡検査中に心電図上新たに左脚前枝ブロックが出現したが1週間で消失した。昭和61年3月退院し、現在当科外来にて経過観察中であるが、少量の血痰は持続している。

考 案

FAPは下肢に初発するポリニューロパチー、自律神経症状、胃腸障害、心症状などを主症状とする常染色体優性遺伝形式を呈する進行性の全身性アミロイドーシスである^{1)~3)}。

本症では神経系をはじめ全身諸臓器にアミロイド沈着が見られるが、肺にも間質、小血管壁を中心にアミロイド沈着の存在が確認されている^{4)~6)}。

FAPでは肺機能検査上、%肺活量および一酸化炭素拡散能力の低下を認めた例が報告されているが⁷⁾⁸⁾、臨床的に呼吸器症状を呈する症例はほとんど見られていない。また肺機能障害と本症の進行度との関連性の有無については、報告者により異なる。

図5. 電顕写真。矢印のようなアミロイド線維を認める。スケール(右上)は1μ。

本例では、家族歴、典型的な神経学的所見および全身諸臓器へのアミロイド沈着の存在よりFAPと診断することに異論はない、本例で特に興味深い点は、5年にわたる咯血、血痰を主徴とする呼吸器症状が見られ、さらに胸部X線写真上、結節性陰影、空洞影を認め、生検にて肺へのアミロイド沈着を確認しえた点である。これらの呼吸器系の異常の原因解明のために気管支鏡検査を行なったが、明らかな出血部位は確認できず、気管から亜区域支までの粘膜の異常所見は認められなかった。また、TBLBは空洞影が存在する右S⁶、S¹⁰より行なったが、各一つずつの生検標本は小さく、必ずしもその組織所見が肺病変を十分に反映しているとはいえず、出血の原因は不明であった。

本例における血痰、咯血ならびに空洞の原因については推定の域を出ないが、いくつかの可能性について検討を加える。

1. 血痰、咯血の原因

(イ) 気管、気管支アミロイドーシスの合併、
(ロ) 空洞からの出血、(ハ) 血管性病変、の三つが考えられる。

(イ) 気管、気管支アミロイドーシスの合併

荒木ら⁴⁾はFAPの剖検例で、気管支周囲平滑筋、血管壁、気管軟骨周囲筋線維内および分泌腺周囲に、アミロイド沈着を認めたと報告している。一方、気管、気管支アミロイドーシスでは、咯血、血痰を主訴とする例がある。その気管支鏡所見はsubmucosal plaqueやポリープ状の腫瘍形成^{9)~11)}である。本例でも気管、気管支へのアミロイド沈着を否定しえないが気管支鏡検査時に、可視範囲内の粘膜や軟骨に異常所見を認めなかったため、中枢気道の生検は行なわなかった。したがって、これらの部位におけるアミロイド沈着による病変の有無については不明であるが、病態の把握のためには中枢気道でも任意に数箇所生検を施行することが望まれる。

(ロ) 空洞からの出血

Thompsonら⁹⁾は、空洞を伴った肺アミロイドーシス例を報告している。壊死物質が誘導気管支により排除され、毛細血管の豊富な肉芽組織が露出

すれば、その表面から少量の出血は起こりうると考えられ、本例でも空洞が出血源になっていることは否定できない。

(ハ) 血管性病変

Jeremyら¹²⁾は、比較的小さい径の肺動脈の断裂により咯血を繰り返した肺アミロイドーシス例を報告した。本例でも、血管壁へのアミロイド沈着によるうっ血や、毛細血管壁の脆弱化ならびに破綻による出血が考えられる。

2. 空洞影の成因

肺アミロイドーシスで結節性陰影を伴う例では、1/3以上の症例で空洞化あるいは石灰化を伴うとされているが⁹⁾、その機序については不明である。本例では、右S⁶に空洞影、右S¹⁰に散在性の小空洞影を認めている。これらのうち右S⁶の空洞影は肺間質へのアミロイド沈着、すなわちFAPの肺病変の修復過程において、肉芽中心部に虚血性壊死がおり原発性空洞を形成した可能性が考えられる。右S¹⁰の散在性の小空洞は、肺底部すなわち横隔膜に近い部位に存在し、気腫性変化をきたしていると思われる。したがって患者の栄養状態は不良であることから、その部位に日和見感染をおこして空洞様のX線像所見を示している、すなわち二次性空洞の可能性が考えられる。

咯血および血痰の原因、空洞影の成因については、今後さらに長期間の経過観察による解明が必要と考えられる。

なおFAP患者では、徐脈性不整脈をはじめとする心病変を高率に合併することが知られている³⁾。本例では、気管支鏡検査中に心電図上2枝ブロックが出現し、約1週間持続した。したがって、FAP患者では安全上モニター心電計監視下にての気管支鏡検査が望ましいと考えられる。

結 語

1. 咯血、持続性血痰を呈し、胸部X線像上、結節性陰影、小粒状影、空洞影を認めたFAPの1例についてTBLBを施行した。

2. 生検標本では肺胞、間質、血管壁にアミロイド沈着が認められ、本症による肺病変と診断した。

3. 咯血、血痰の原因および空洞影の成因につい

ては不明であるが、気管、気管支アミロイドーシスの合併、空洞からの出血ならびに血管性病変の存在および感染の合併が推測された。病態の解明には、今後長期間の経過観察が必要と考えられる。

4. FAP患者に気管支鏡検査を行なう際には、安全上モニター心電計の装着が望ましい。

謝辞 神経学的所見について御教示いただいた信州大学第三内科池田修一先生および偏光顕微鏡写真を撮影して下さった同科丸山恵子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 75: 408, 1952.
- 2) Ikeda S, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: Clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 110: 315, 1987.
- 3) Hongo M, Ikeda S: Echocardiographic assessment of the evaluation of amyloid heart disease: A study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation* 73: 249, 1986.
- 4) 荒木淑郎, 他: 家族性アミロイドポリニューロパチー患者の1剖検例: 各臓器におけるアミロイドの分布について. 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班 (班長 螺良英郎), 昭和57年度研究報告書, 1983, p143.
- 5) 崔 進, 他: 全身性アミロイド症16剖検例の臨床病理学的研究. *信州医誌* 31: 551, 1983.
- 6) Tanimura K, et al: Familial amyloidosis: A histological study. *Acta Pathol Jpn* 34: 335, 1984.
- 7) 荒木淑郎, 他: 家族性アミロイドポリニューロパチーの肺機能障害の検討. 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班 (班長 螺良英郎), 昭和58年度研究報告書, 1983, p255.
- 8) Olofsson BO: Pulmoanry function in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 209: 379, 1981.
- 9) Thompson PJ, et al: Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax* 38: 84, 1983.
- 10) Rubinow A, et al: Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Amer Rev Respir Dis* 118: 603, 1978.
- 11) Lee SC, et al: Multiple nodular pulmoary amyloidosis. *Thorax* 30: 178, 1975.
- 12) Road JP, et al: Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and medial dissection of pulmoanry arteries. *Amer Rev Res Dis* 132: 1368, 1985.