

巨大な肝腫大と興味ある腹部 CT・MRI 画像を呈した 原発性アミロイドーシスの 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

中川 義 仁, 椎木 英 夫, 西野 俊 彦
藤本 眞 一, 藤井 謙 裕, 土肥 和 紘

奈良県立医科大学第 3 内科学教室

植村 正 人, 小 嶋 秀 之, 福 井 博, 辻 井 正

奈良県立医科大学放射線医学教室

廣 橋 伸 治

PRIMARY AMYLOIDOSIS WITH HEPATOMEGALY AND INTERESTING FINDINGS OF ABDOMINAL CT AND MRI —A CASE REPORT—

YOSHIHITO NAKAGAWA, HIDEO SHIKI, TOSHIHIKO NISHINO,
SHINICHI FUJIMOTO, YOSHIHIRO FUJII and KAZUHIRO DOHI
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

MASATO UEMURA, HIDEYUKI KOJIMA,
HIROSHI FUKUI and TADASU TSUJII
Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SHINJI HIROHASHI
Department of Radiology, Nara Medical University
Received March 18, 1996

Abstract: We report a 51-year-old woman with primary amyloidosis as a case demonstrating the diagnostic usefulness of Magnetic Resonance Imaging (MRI). The patient was admitted to our hospital for further evaluation of nephrotic syndrome. Renal biopsy showed deposition of AL amyloid in the mesangial area and along the capillary wall. An abdominal computed tomographic (CT) scan revealed huge hepatomegaly accompanied by unhomogeneous enhancement. On MRI, T2-weighted image showed significantly reduced intensity in the spleen, while it was mildly reduced in the liver, suggesting massive deposition of amyloid protein in the spleen. The combination of MRI and CT scans is a useful tool for diagnosis of primary amyloidosis.

Index Terms

hepatomegaly, MRI, primary amyloidosis

はじめに

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身体諸臓器に沈着し、機能障害を呈する症候群である。なかでも肝は、標的臓器の一つであり、腎および心とともに高頻度のアミロイドの沈着が認められる。しかし、肝アミロイドーシスは、黄疸などの臨床症状を伴うことがまれ¹⁾であり、肝機能検査で異常所見を示すことも少ない²⁾。つまり、アミロイドーシスは、早期診断が困難であり、診断の確定には病理学的検討が不可欠になる。

近年、エコーおよびコンピュータ断層撮影(CT)などの画像診断が飛躍的に進歩したにもかかわらず、肝アミロイドーシスでのエコーおよびCTには特異的所見が乏しいとされ、それらの画像診断による有用性はいまだ確立

されていない。しかし、最近では、核磁気共鳴画像(MRI)が肝および脾アミロイドーシスの診断に応用され、有用であったとする報告が散見されるようになった³⁾⁴⁾。今回、著者らも、巨大な肝腫大と興味ある腹部CT・MRI画像を示した原発性アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳，女性。

主 訴：下腿浮腫，労作時呼吸困難。

既往歴：12歳時，虫垂切除。

家族歴：特記することはない。

現病歴：1991年3月から高血圧と高脂血症のために近医で内服による治療を受けていた。1993年2月に蛋白

Table 1. Laboratory data on admission

| Urinalysis | | Chemistry | | Protein Fraction | | C3 | 158 mg/dl |
|----------------------|------------------------------|---------------|-----------|------------------|-----------|---------------------|-----------------|
| Protein | 4.2 g/day | TB | 0.7 mg/dl | Alb | 56.7 % | C4 | 33 mg/dl |
| Occult blood | (3+) | GOT | 42 IU/l | $\alpha 1$ | 4.0 % | CH50 | 42 U/ml |
| BJP(λ type) | (+) | GPT | 26 IU/l | $\alpha 2$ | 15.5 % | ANA | (-) |
| Sediment | | LDH | 816 IU/l | β | 13.6 % | DNA antibody | (-) |
| RBC | 10-21 /hpf | ALP | 832 IU/l | γ | 10.2 % | Renal function | |
| WBC | 5-6 /hpf | γ -GTP | 147 IU/l | ALP isozyme | | Ccr | 77ml/min |
| Cast | 10-20 /hpf | TP | 4.6 g/dl | ALP1 | 21.6 % | Liver function | |
| Hematology | | Alb | 2.6 g/dl | ALP2 | 67.9 % | ICG test | 39.3 % |
| RBC | 408×10^4 / μ l | TC | 436 mg/dl | ALP3 | 10.5 % | Bone marrow picture | |
| Ht | 37.8 % | TG | 249 mg/dl | Serology | | NCC | 71,000/ μ l |
| Hb | 12.9 g/dl | BUN | 10 mg/dl | CRP | 0.0 mg/dl | megakaryocyte | 33ml/min |
| WBC | 8,500 / μ l | Scr | 0.6 mg/dl | IgG | 614 mg/dl | plasma cell | 4.0 % |
| Plt | 36.9×10^4 / μ l | | | IgA | 159 mg/dl | abnormal cell | (-) |
| ESR | 70 mm/hr | | | IgM | 77 mg/dl | | |

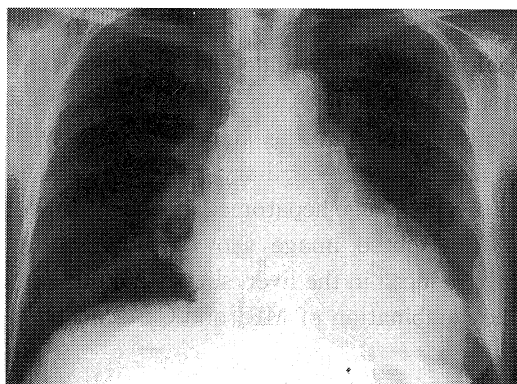


Fig. 1. Chest X-ray on admission showed an increase in the size of the cardiac silhouette.

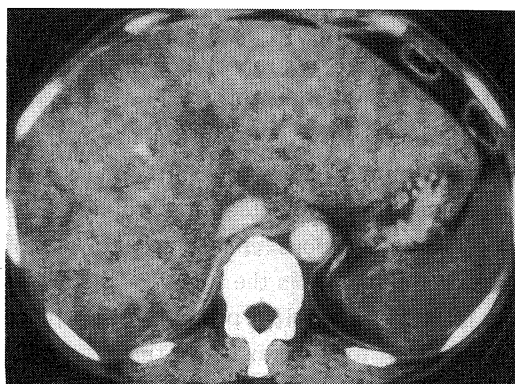


Fig. 2. An abdominal enhanced CT revealed huge hepatomegaly accompanied by unhomogeneous enhancement.

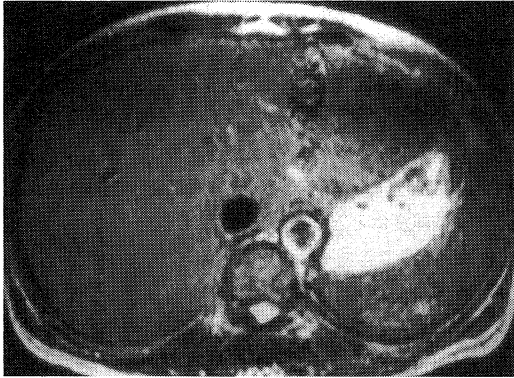


Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance image showed the significantly reduced intensity in the spleen.

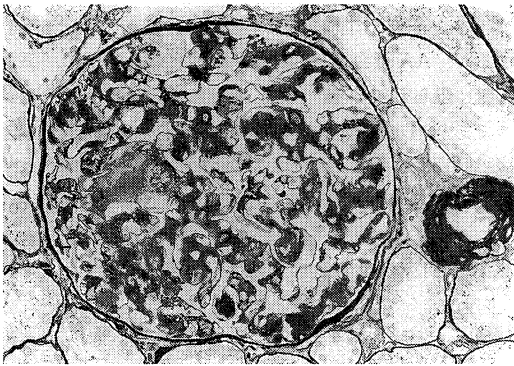


Fig. 4. Light microscopy showed diffuse deposition of the amyloid in the mesangial area and along the capillary wall. Spicular formation is scatteredly seen.



Fig. 5. Lapalloscopy revealed many small lymph vesicles on the surface of the liver.

尿を初めて指摘された。1994年1月下旬から下腿に浮腫と労作時に呼吸困難が出現し、ネフローゼ症候群と診断された。

入院時身体所見：身長147 cm，体重47 kg。脈拍90/分，整。血圧120/80 mmHg。結膜に貧血と黄染を認めない。胸部では，心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部では，弾性硬の肝を剣状突起下に6横指触知するが，脾と腎を触知しない。下腿に浮腫を認める。神経学的異常はない。

入院時検査成績：検尿では，1日4.2 gの蛋白尿と潜血(3+)を認めた。また，尿中には微量のBJ蛋白(λ 型)が検出された。赤沈は1時間値が70 mmであり，亢進していた。生化学検査では，GOTは42 IU/l，LDHは816 IU/l，ALPは832 IU/l， γ -GTPは147 IU/lであり，肝・胆道系酵素の上昇が認められた。ALP isozymeでは，1および2型の胆道系ALPが上昇していた。また，血清蛋白が4.6 g/dl，アルブミンが2.6 g/dl，総コレステロールが436 mg/dlであり，本例はネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。血清蛋白分画では， α 2と β グロブリンの軽度上昇を示したが，M蛋白は検出されなかった。免疫血清学では，IgGが軽度の減少を示した以外に異常所見はなかった。クレアチンクリアランスは，77 ml/分であり，軽度低下していた。

ICG 停滯率は，39.3%であり，著明に上昇していた。骨髄像は，形質細胞が4%であり，軽度の増加を示した。しかし，異型細胞は認められなかった(Table)。

胸部X線写真：心陰影は，心胸郭比が60%であり，拡大していた(Fig. 1)。なお，頭蓋骨などにpunched out lesionなどの異常所見は認められなかった。

心エコー図：心エコーでは，心室内腔の拡張を伴わない左室壁のびまん性の肥厚が認められ，左房も拡大していた。また，心室内径短縮率も低下していた。左室流入血流は，拘束型流入パターンを示した。

腹部CT所見：肝は著しく腫大しており，肝内は造影剤によって不均一に染色された。しかし，脾は腫大を呈さず，造影像にも異常が認められなかった。(Fig. 2)。

腹部MRI所見(T2強調像)：肝の信号強度は，軽度低下していた。また，肝内血管は圧排されて伸展しているが，閉塞していなかった。一方，脾の信号強度は，著明に低下していた(Fig. 3)。

腎生検所見：糸球体と細動脈血管壁に無構造な沈着物が認められた。この沈着物は，偏光顕微鏡下にCongo-red染色で緑色の複屈折を呈し，またWright et al.⁵⁾のKMnO₄処理法に抵抗性を示した。以上から，この沈着物は，ALアミロイドと診断された。PAM染色では，糸球

体にメサンギウム域から係蹄壁に沿ってアミロイド沈着が認められ、mesangio-capillary type の沈着様式を示した⁹⁾。さらに、spicule 形成も観察された(Fig. 4)。

心筋生検：心筋細胞は中等度の肥大を示した。一部の心筋細胞は、萎縮し、高度の大小不同を呈した。心筋間質には、アミロイド沈着が認められた。

腹腔鏡所見：肝は両葉ともに高度に腫大し、辺縁は鈍であった。表面は蠟様で、軽度凹凸不整であり、色調は帯黄赤褐色であった。近接像では、正常肝小葉紋理は消失し、赤黄色網状の特有な微細な多数のリンパ小水泡がびまん性に観察された(Fig. 5)。ゾンデによる触診により、肝の弾性は硬であった。なお、肝生検は出血が危惧されたために実施しなかった。

考 察

1. アミロイドーシスの診断

アミロイドーシスの確定診断には、生検あるいは剖検による組織検査でのアミロイドの同定が欠かせない。しかし、アミロイドの沈着が高度の場合には、組織あるいは血管壁が脆弱化しているために採取部位からの出血が避けられない。さらに、肝については、アミロイド沈着の高度な場合には、被膜の緊張に起因する肝破裂も肝生検時の合併症としてときに認められる。したがって、Volwiler et al.⁷⁾は、肝アミロイドーシスが疑われる場合には肝生検が禁忌であると報告した。本例も、腎生検後に血腫の形成が認められたため、出血を危惧して肝生検を実施しなかった。一方、Gertz et al.⁸⁾は肝生検が絶対的禁忌とはならないと述べており、さらにYebara et al.⁹⁾は微細針吸引肝生検が肝アミロイドーシスの診断に有用であると報告している。また、わが国では一般的ではないが、腹壁の脂肪織の吸引生検も試みられている¹⁰⁾。この方法は、手技が簡単で、陽性率も高く、とくに出血傾向や消化管検索のできない患者に有効とされる。

本例は、腎生検および心筋生検所見でAL蛋白の沈着が確認されていることと、骨髄像での異常細胞の出現および骨病変を欠くことから、原発性アミロイドーシスと診断された。本例に肝生検を施行しなかったが、腹腔鏡で高度に腫大した硬い蠟様の肝表面に、肝アミロイドーシスに特有な赤黄色網状の紋理と微細なリンパ小水泡がびまん性に観察されたことから、肝にアミロイドが沈着していることに疑問はなからう。

2. アミロイドーシスによる肝障害

肝は、全身性アミロイドーシスでしばしば侵される臓器である。全身性アミロイドーシスでの肝アミロイドーシスは、出現頻度が約98%であり、脾、腎、心とともに

アミロイド沈着の頻度が高い¹¹⁾。しかし、黄疸などの臨床症状を呈することは稀で¹²⁾、しかも肝アミロイドーシス患者の約30%は肝機能検査に異常を示さない¹³⁾とされる。ただし、血清アルカリフォスファターゼ活性の上昇は、肝アミロイドーシスの診断に最も重要な手がかりであり、症例の約70%に認められる。しかし、その程度は、本例と同様に軽度にとどまることが多い。

3. 肝・脾アミロイドーシスの病理

肝での主要なアミロイドの沈着部位は、1)肝小葉内の類洞壁に沿ったDisse腔内と、2)門脈域の肝動脈壁および門脈壁である。しかし、肝細胞へのアミロイド沈着は観察されない。この現象が、肝機能検査の異常所見が少ない原因と考えられる。肝アミロイドーシスでは、アミロイド蛋白の肝内沈着部位がアミロイドによって異なることがよく知られている¹³⁾¹⁴⁾。つまり、AL蛋白はDisse腔、中心静脈、門脈、血管壁および肝動脈血管壁に沈着するが、AA蛋白の沈着は肝動脈血管壁と一部の門脈血管壁に限られている¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。本例はALアミロイドーシスであり、Disse腔への沈着が予測される。さらに、腹腔鏡で肝表面に多数の針先大のリンパ小水泡が認められ、高度のアミロイド沈着によって類洞レベルで閉塞していることが推測された。その閉塞がICG停滞率の上昇および造影CT像での肝内の不均一な染色の原因であると考えられる。

脾アミロイドーシスも脾内沈着部位がアミロイド蛋白によって異なることが報告されている。つまり、AL蛋白は赤脾髄、白脾髄、および血管壁に沈着するが、AA蛋白は赤脾髄に沈着しない¹⁶⁾。したがって、本例は、赤脾髄、白脾髄、および血管壁にAL蛋白の沈着していることが予測される。

4. 肝・脾アミロイドーシスの画像診断

肝・脾アミロイドーシスの腹部超音波およびCT所見について、肝のCT値の低下が一部の症例に認められたという報告¹⁷⁾もあるが、びまん性腫大以外に特異的なものがないとされている。加えて造影CTに関する報告はほとんどみられない。本例で認められた肝内の造影剤による不均一な染色は、従来の報告にもみられず、興味深い所見と思われる。

最近、MRI検査が肝および脾アミロイドーシス例に実施されている。Benson et al.³⁾は、皮下脂肪生検所見から全身性アミロイドーシスと診断された肝腫大のある症例にMRIを実施して肝アミロイドーシスのT1緩和時間が健常群に比して有意に延長したことを明らかにしており、T1時間が肝におけるアミロイド沈着を定量的に反映することを示唆している。しかし、本例では、著

明な肝腫大を呈したにもかかわらず、T1時間は延長しておらず、T1強調画像は必ずしもアミロイドーシスの診断および定量に有用とはいえないことが示唆された。通常、脾臓のMRIについて、T2強調像は肝に比して高輝度を呈するが、アミロイドの沈着によりT2時間が短縮すると報告³⁴⁾されている。本例でも、T2強調像での脾臓の信号強度が低下しており、赤脾髄、白脾髄および血管壁へのAL蛋白の広範な沈着が予測される。したがって、脾臓のT2強調像は、ALアミロイドーシスの診断に有用であると思われる。

5. 治療と予後

全身性アミロイドーシスの予後は症例によって差があるが、診断確定後の平均生存期間は約1年とされる¹⁸⁾。その死因は、心アミロイドーシスによる心不全や不整脈による突然死、腎アミロイドーシスによる腎不全が大部分を占めるが、肝アミロイドーシスに起因するものはきわめて稀である¹²⁾¹⁹⁾。したがって、本例の予後も、心および腎病変の進行速度によって左右されるものと思われる。

アミロイドーシスに対する有効な治療法はないのが現状である。ALアミロイドーシスにMP(melpharan + prednisolone)が有効であったとの報告²⁰⁾もみられる。本例もMP療法を開始し、外来で治療を継続中である。

ま と め

腹部CT・MRI画像が原発性アミロイドーシスの診断に有用であった1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第145回日本内科学会近畿地方会(1994年12月、神戸市)において発表した。

文 献

- 1) Levy, M., Fryd, C. H. and Eliakin, M. : Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver. *Gastroenterology* **61** : 234, 1971.
- 2) Levine, R. A. : Amyloid disease of the liver : Correlation of clinical, functional and morphologic features in forty-seven patients. *Am. J. Med.* **33** : 349, 1963.
- 3) Benson, L., Hemmingsson, A., Ericsson, B., Jung, B., Sperber, G., Thuomas, K. A. and Westermark, P. : Magnetic resonance imaging in primary amyloidosis. *Acta Radiol.* **28** : 13, 1987.
- 4) Rafal, R. B., Jennis, R., Kosovsky, P. A. and

- Markisz, J. A. : MRI of primary amyloidosis. *Gastrointest. Radiol.* **15** : 199, 1990.
- 5) Wright, J. R., Calkins, E. and Humphrey, R. L. : Potassium permanganate permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method assist in differentiating forms of this disease. *Lab. Invest.* **36** : 274, 1977.
- 6) Shiiki, H., Shimaoka, T., Yoshikawa, Y., Toshima, H., Kitamoto, T. and Watanabe, T. : Renal amyloidosis. correlation between morphology, chemical types of amyloid protein and clinical features. *Virchows. Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* **412** : 197, 1988.
- 7) Volwiler, W. and Jones, C. M. : The diagnostic and therapeutic value of liver biopsies with percutaneous reference to trocar biopsy. *N. Engl. J. Med.* **237** : 651, 1247.
- 8) Gertz, M. A. and Kyle, R. A. : Hepatic amyloidosis(primary [AL], immunoglobulin light chain) : the natural history in 80 patients. *Am. J. Med.* **85** : 73, 1988.
- 9) Yebra, M., Albarran, F., Durantez, A., Fernandez, C. A. and Lopez, A. : Diagnosis of hepatic amyloidosis by fine needle aspiration biopsy. *Am. J. Med.* **82** : 1275, 1987.
- 10) Duston, M. A., Skinner, M., Shirahama, T. and Cohen, A. S. : Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. *Am. J. Med.* **82** : 412, 1987.
- 11) 内野文彌, 岩田隆子 : アミロイドーシスの病理組織学. 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班, 昭和61年度研究報告書. p93, 1986.
- 12) 山田春木 : 全身性アミロイドーシスにみられる臓器障害—疾候群と診断法—肝・脾・膵. *日本臨床* : **49** (4), 122, 1991.
- 13) Lool, L. and Sumithran, E. : Morphologic differences in the pattern of liver infiltration between systemic AL and AA amyloidosis. *Hum. Pathol.* **19** : 732, 1988.
- 14) Chopra, S., Rubinow, A., Koff, R. S. and Cohen, A. S. : Hepatic amyloidosis : a histologic analysis of primary(AL)and secondary(AA)forms. *Am. J. Pathol.* **115** : 186, 1984.
- 15) 岩田隆子, 石原得博 : AAおよびALアミロイドーシスの病理. *病理と臨床* **3** : 141, 1985.

- 16) **Ohyama, T., Shimokama, T., Yoshikawa, Y. and Watanabe, T.** : Splenic amyloidosis : Correlations between chemical types of amyloid protein and morphological features. *Mod. Pathol.* **3** : 419, 1990.
- 17) **Suzuki, S., Takizawa, K., Nakajima, Y., Katayama, M. and Sagawa, F.** : CT findings in hepatic and splenic amyloidosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **10** : 332, 1986.
- 18) **Kyle, R. A. and Greipp, P. R.** : Amyloidosis (AL)-Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin. Proc.* **58** : 665, 1983.
- 19) **高橋睦夫, 石原得博** : アミロイドーシスによる肝障害. *日本臨床* **46** : 452, 1988.
- 20) **Gertz, M. A. and Kyle, R. A.** : Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone : a case report and review of the literature. *Mayo Clin. Proc.* **61** : 218, 1986.