

Secondary Amyloidosis Accompanied by Chronic Airway Infection with Non-tuberculous Mycobacterium and *Pseudomonas Aeruginosa*

Akira NAKAO¹⁾, Hiroshi ISHII¹⁾, Yuji OISHI^{1), 2)},
Rintaro ON¹⁾, Hisako KUSHIMA¹⁾, Masaki FUJITA¹⁾,
Kentaro WATANABE¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefecture Tsushima Hospital

Abstract

A 51-year-old woman, with history of repeated respiratory infection due to bronchioectasis from childhood, was admitted to a hospital because of a diarrhea that lasted for four months and an exacerbation of cough and sputum. A chest computed tomography showed centrilobular nodules, mucoid impaction and saccular bronchiectasis with fluid accumulation. The biopsy specimens obtained from the stomach, ileum and colon demonstrated the deposition of amyloid protein. The patient was diagnosed as secondary amyloidosis accompanied by chronic airway infection with non-tuberculosis mycobacterium and *Pseudomonas aeruginosa*; however, she subsequently had to receive hemodialysis despite a conservative medical treatment with antibiotic treatment for airway infection. This case suggests that it is necessary to take care of secondary amyloidosis when patients with chronic airway infection develop symptoms of other organs such as gastrointestinal symptoms and proteinuria.

Key words: Amyloidosis, Non-tuberculosis mycobacterium, Chronic airway infection, *Pseudomonas aeruginosa*

非結核性抗酸菌と緑膿菌の慢性気道感染症に伴う 二次性アミロイドーシスの1例

中尾 明¹⁾ 石井 寛¹⁾ 大石 祐嗣^{1), 2)}
温 麟太郎¹⁾ 串間 尚子¹⁾ 藤田 昌樹¹⁾
渡辺憲太郎¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部 呼吸器内科

²⁾ 長崎県対馬病院 内科

要旨: 症例は51歳、女性。幼少期より気管支拡張症に伴う気道感染を繰り返しており、慢性気道感染症として経過観察されていた。2015年5月の胸部画像で両肺に粒状影、粘液栓、内部に液体貯留を伴う嚢胞状気管支拡張を認め、喀痰から非結核性抗酸菌と緑膿菌が複数回検出された。診断後より抗菌薬治療を開始したが、経過中に下痢、腹痛、食思不振と腎機能障害が進行し、消化管粘膜生検によりアミロイドーシスの診断となった。慢性気道感染症に続発したアミロイドーシスとして、全身管理と抗菌薬治療を継続したが、徐々に腎不全の悪化をきたし血液透析導入となった。慢性気道感染症患者が消化器症や蛋白尿など他臓器

の症状を呈した場合は、全身性の二次性アミロイドーシスを念頭において精査を進める必要がある。

キーワード：アミロイドーシス，非結核性抗酸菌，慢性気道感染症，緑膿菌

はじめに

アミロイドーシスは、線維構造を有するアミロイド蛋白が全身諸臓器の細胞外に沈着し臓器障害を来す疾患である¹⁾。反応性 amyloid A (AA) アミロイドーシスは慢性全身性の炎症性疾患や慢性感染症に続発するとされており、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA)²⁾や肺結核³⁾に伴う報告は見られるが、肺非結核性抗酸菌症 (non-tuberculosis mycobacterium; 肺 NTM 症) を含む慢性気道感染に伴う症例は比較的稀と考えられたため報告する。

症 例

患 者：51 歳，女性

主 訴：下痢，腹痛，湿性咳嗽

既往歴：15 歳；気管支拡張症

家族歴：父；肺癆，母；糖尿病，RA，弟；気管支拡張症

生活歴：飲酒；なし，喫煙；なし，アレルギー；なし

現病歴：15 歳時に気管支拡張症と診断されて以降，細菌性肺炎による入院歴が複数回あり，近医でフォローアップされていた。2014 年 12 月から下痢と腹痛，2015 年 2 月から湿性咳嗽が出現し，徐々に悪化した。4 月に近医を受診し clarithromycin や levofloxacin (LVFX) を内服したが改善せず，食欲低下や体重減少も出現した。喀痰検査で *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) を検出したため，気管支拡張症を基礎とした肺 NTM 症と診断され，呼吸器疾患の専門医療機関で rifampicin (RFP) 300mg/日と ethambutol 500mg/日の内服を開始された。しかし肝機能障害のため 2 週間で中止となり同院へ入院した。下痢，腹痛，食思不振といった消化器症状も遷延しており，上部・下部消化管内視鏡検査を施行され，粘膜生検によりアミロイドーシスと診断された。蛋白尿も出現し腎病変の出現も懸念されたため，精査加療目的で 2015 年 6 月に福岡大学病院へ転院となった。

入院時現症：身長 160 cm，体重 40.1 kg。意識清明，体温 37.0℃，血圧 99/71 mmHg，脈拍 117/分・整，呼吸数 16 回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 96%。眼瞼結膜に貧血なく，口腔内に異常を認めなかった。胸部聴診で心雑音なく，吸気に湿性ラ音を聴取した。腹部は平坦・

軟で腸蠕動音は正常，臍周囲から下腹部にかけて圧痛あり。その他，神経学的所見を含め異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液検査：WBC 16,200/ μ L (neut. 86.0%，lymph. 8.5%，mono. 4.0%)，RBC 429 \times 10⁴/ μ L，Hb 11.4 g/dL，Hct 38.0%，PLT 88.1 \times 10⁴/ μ L，TP 4.9 g/dL，Alb 1.3 g/dL，CRP 7.31 mg/dL，BUN 28 mg/dL，Cr 0.93 mg/dL，Na 128 mmol/L，K 3.5 mmol/L，Cl 90 mmol/L，T-bil 0.6 mg/dL，AST 21 U/L，ALT 25 U/L，LDH 211 U/L，ALP 529 U/L，CK 30 U/L，Amy 198 U/L，IgG 1,158 mg/dL，*Aspergillus* 抗原 (+)，*Aspergillus* 沈降抗体 (-)，serum amyloid A (SAA) 132 μ g/mL，尿検査：蛋白 (2+)，潜血 (\pm)，白血球 (-)，随尿蛋白/Cr 比 4.07 g/gCr，喀痰検査：緑膿菌 (ムコイド型)，抗酸菌塗抹培養は 3 回陽性 (PCR 法で *M. intracellulare*)，心電図・心臓超音波検査：明らかな心アミロイドーシスを示唆する所見なし。胸部画像所見 (図 1)：両肺びまん性に粒状影，気管支拡張，粘液栓，内部に液体貯留のある嚢胞性変化を認めた。

経 過：当院でも消化管内視鏡を施行し，回腸末端から盲腸まで複数箇所の生検が行われ，いずれもアミロイドーシスの所見を呈していた (図 2)。腸管安静のため中心静脈栄養を開始し，胸部画像では嚢胞内の液体貯留が悪化しており，緑膿菌感染が優位である可能性を考慮し，第 9 入院日より ciprofloxacin 300mg/日の点滴投与を行った。炎症反応は低下し画像所見とともに喀痰量も改善したが，肝機能障害が出現し腎機能も Cr 4.46 mg/dL と悪化したため第 17 入院病日に中止した。心機能に問題がないことを確認し，腎機能障害に対して 1 日 4,000 mL ほどの補液を行ったところ，Cr 2.36 mg/dL まで改善した。その後第 31 入院病日より肺 NTM 症に対する抗菌薬を再開し，LVFX 250mg/日と RFP 300mg/日を投与したが臓器機能障害の再燃はなく，補液も中止し経口摂取可能となったため 2015 年 9 月に前医へ転院となった。このとき血清 Cr 値は 1.72 mg/dL であった。その後 erythromycin 200mg を週 3 回，moxifloxacin 400mg/日，RFP 300mg/日へと調整されたが，腎機能の再増悪があり 2016 年 6 月 1 日に当院へ入院となった。このとき RFP 300mg/日，EM 100mg/日，MFLX 400mg/日の投与が行われていた。入院時の採血では Cr 8.40 mg/dL，SAA 293 μ g/mL と上昇しており，喀痰培養からは MRSA とムコイド型緑膿菌，また非結核性抗酸菌症が検出された。入院後より CFPM 0.5g/日の点滴投与を開始し，並行して食事療法や補液など施行するも腎機能は悪化の一途を辿り，尿毒症症状も顕著であった

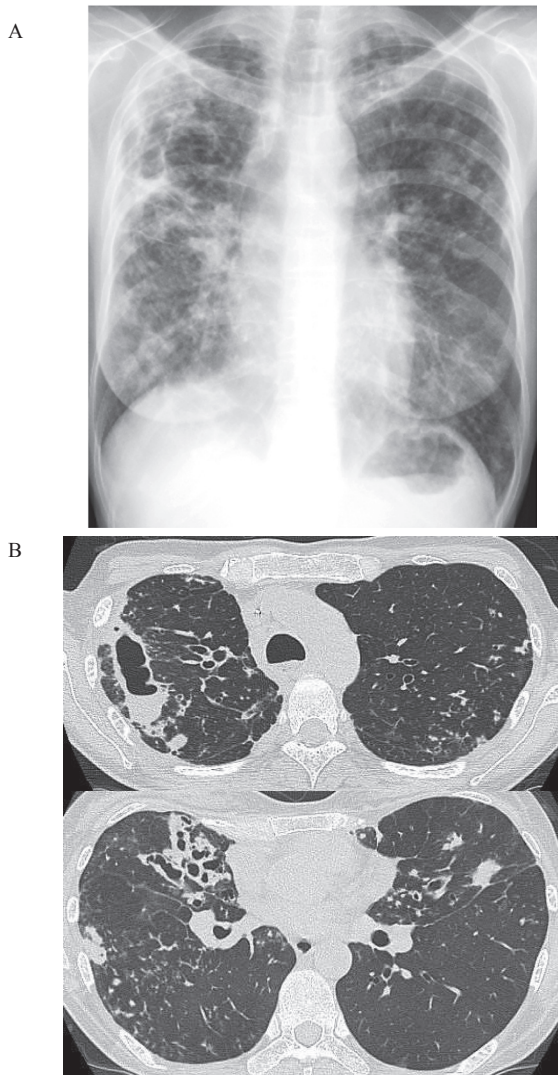


図1 胸部単純X線

両肺びまん性に粒状影、浸潤影、右上肺野には内部に液体貯留を伴う嚢胞性病変を認める (A)。胸部CT：気管支壁の肥厚、嚢胞状気管支拡張、小葉中心性粒状影が両肺に散在し、嚢胞内にニボーを伴う液体貯留を認める (B)。

ため血液透析導入となった。なお腎生検は全身状態に配慮し施行されなかったが、内シャント造設時に左前腕の静脈を一部採取され病理学的に反応型AAアミロイドーシスの所見が得られた。第20入院病日に退院し、その時点で血液透析の効果かSAA 16.7 µg/mLと低下していた。その後は近医で維持透析を続けながら慢性緑膿菌感染および肺NTM症に対する抗菌薬の投与が行われていたが、気道感染の繰り返しや咯血による全身状態の悪化のため、2017年2月に永眠された。

考 察

アミロイドーシスは全身性と局所性に分類され⁴⁾、全

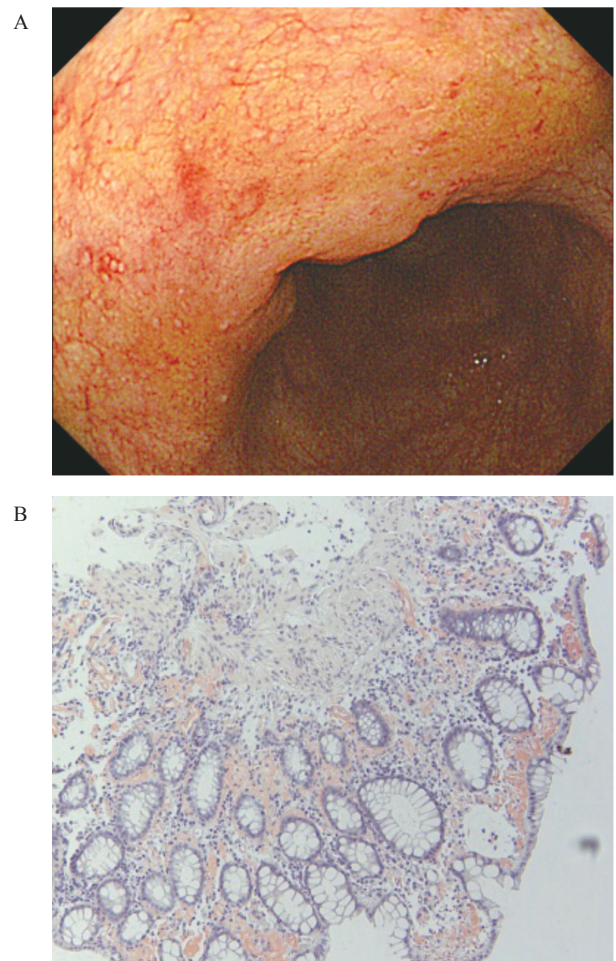


図2 消化管内視鏡検査

直腸から回腸末端までびまん性に粗造粘膜を認め (A)、生検組織では粘膜上皮直下に中等度から重度のアミロイド蛋白の沈着を認める (B: Congo-Red 染色で橙赤色を呈する)。

身性アミロイドーシスはアミロイド蛋白と臨床症状からさらに細胞免疫性アミロイドーシス、反応性AAアミロイドーシス、家族性アミロイドーシス、透析アミロイドーシス、老人性トランスサイレチンアミロイドーシスの5つに分類されている。本症例は、消化管と末梢静脈にアミロイドの沈着を認めたことから全身性アミロイドーシスと考えられ、家族歴がなく、免疫組織化学で抗AA抗体陽性であったことから反応性AAアミロイドーシスと診断した。反応性AAアミロイドーシスは慢性全身性の炎症性疾患や慢性感染症に続発する⁵⁾とされ、RAや肺結核に伴う報告は散見されるが、本症例のように緑膿菌と肺NTM症による慢性気道感染が関与したと考えられる症例は稀である。

AAアミロイドーシスの発症機序には、AAの前駆タンパク質であるSAA蛋白の持続発現が一要因であるとされ、その発現にはinterleukin (IL)-6刺激が発現増強の重要な因子となっている⁶⁾。治療薬としてdimethyl

sulfoxide, 副腎皮質ステロイド, コルヒチンなど様々な試みがなされてきたが, 確立した治療法は存在せず, 発症予防のため原疾患の活動性をコントロールし SAA の産生をできるだけ抑えることに努める必要がある。

AA アミロイドーシスの 90% 以上を RA 患者が占めるとされ, RA に対する治療として, ヒト化抗 IL-6 受容体抗体である tocilizumab が 2008 年より使用可能となっている。その作用機序から, SAA 値を殆どの症例で正常域まで低下させ組織のアミロイド沈着を減少させるため^{7,8,9)}, 抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤と比較し臨床症状の安定化や改善能に優れるとされており¹⁰⁾, 今後 AA アミロイドーシスの治療として使用できる可能性を秘めている。しかしながら, RA 患者において AA アミロイドーシスの合併と SAA 血中濃度に相関を認めなかったとする報告や^{11,12)}, SAA 濃度の上昇はあくまで一因で, SAA 分解障害などが関与するという報告もある¹³⁾。また tocilizumab は強力な免疫抑制作用を有するため, 本症例のような慢性感染症に続発した AA アミロイドーシスには使用困難であり, さらに感染症を発症した場合は炎症により IL-6 が誘導されるため, 諸刃の剣とも言える薬剤である。実際マウスモデルでは IL-6 ノックアウトマウスで緑膿菌による角膜感染が有意に多かったとする報告や¹⁴⁾, RA 患者に tocilizumab を投与し肺 NTM 症が悪化したとする報告もある¹⁵⁾。

肺 NTM 症に続発した AA アミロイドーシスの報告は, 本邦では検索した限り自験例を含め 7 例と少数であった¹⁶⁾。その理由として, 肺 NTM 症は病勢が緩やかで炎症も軽度であることが多く, またアミロイドーシスには特異的な臨床症状が乏しいことから, 必ずしも診断に至らない可能性が挙げられる。肺 NTM 症における気管支肺胞洗浄液中のサイトカインを検討した報告では IL-6 は上昇しておらず¹⁷⁾, NTM 自体が AA アミロイドーシスを惹起しやすいとは言えないと思われる。同様に, 緑膿菌感染に伴い生じたアミロイドーシスの報告¹⁸⁾もあるが, 緑膿菌そのものがアミロイドーシスの発症要因であるとする文献はなく, むしろ繰り返す気道感染による慢性炎症がアミロイドーシス発症の原因となった可能性が高いと考える。本症例は幼少期より気管支拡張症がベースにあるため, 慢性的に喀痰よりムコイド型緑膿菌と非結核性抗酸菌が検出されており, 病原体特異的というよりも慢性気道感染症に続発した AA アミロイドーシスと考察する。この病態に対しては, 依然として感染のコントロールに努めるしかない状況にあること, 近年肺 NTM 症の罹患率は増加傾向にあり¹⁹⁾, かつ画期的治療法がないこと, また抗 IL-6 受容体抗体の登場により RA に伴う AA アミロイドーシスが減少する可能性があることを考えあわせ, 今後本症例のような二次性アミロイドーシス患者の相対的増加に留意すべきである。

AA アミロイドーシスの検討において, 血清 Cr 値が 2.0 mg/dL 未満の症例では平均生存期間が 56.9 ヶ月であったのに対し, Cr 2.0 mg/dL 以上では 11.2 ヶ月であったとされ²⁰⁾, 腎不全を伴うアミロイドーシスは予後不良であることが示唆される。本症例においても一時は小康状態となったものの, 腎不全の急速な進行に認め死亡した。AA アミロイドーシスにおいては稀に半月体形成を伴う急速進行性の経過を取るとする報告²¹⁾もあるが, 腎組織の生検が行えなかったため定かではない。しかし, 本症例は臓器機能障害のために抗菌薬選択にも制限が生じたことから, アミロイドーシスは少なくとも間接的に予後を短縮したと思われる。なお血液濾過透析を用いて血清 free light chain を除去することにより臨床症状が改善したとする報告があるため²²⁾, free light chain を除去できない腹膜透析よりも血液透析を導入し, 症状に応じて濾過透析の併用を行うことが望ましいようである。

以上, NTM および緑膿菌による慢性気道感染症により AA アミロイドーシスを発症した 1 例を報告した。近年アミロイドーシスは病因や病態が解明されてきたが, 現在の細分化された診療体制のなかでは見過ごされることが懸念される全身疾患である。慢性気道感染症患者においても, 消化器症状や蛋白尿など他臓器の症状を呈した場合は, 二次性アミロイドーシスも念頭におく必要がある。

学 会 発 表

- ①第 76 回 日本呼吸器学会・結核病学会九州支部 春期学術講演会
- ②第 314 回 日本内科学会九州地方会
研究費：なし

謝 辞

診療にご協力くださった以下の方々に深謝申し上げます：福岡大学医学部 病理診断科 久野 敏先生, 溝口 幹朗先生, 同 消化器内科 中山 景一郎先生, 同 腎臓膠原病内科 渡邊 廉也先生, 医療法人 西福岡病院 消化器内科 宮本 竜一先生, 同 呼吸器内科 吉川 充浩先生。

文 献

- 1) 山田正仁. アミロイドーシスとは?—定義と分類. 山田正仁 (編). アミロイドーシス診療のすべて. 医歯薬出版, pp 3-8, 2011.
- 2) Missen G.A.K., Taylor JD: Amyloidosis in rheumatoid arthritis. J Pathol Bact 71: 179-192, 1956.
- 3) Tank SJ, Chima RS, Shah V, Malik S, Joshi S, Mazumcar

- RH: Renal amyloidosis following tuberculosis. *Indian J Pediatr* 67(9): 679-681, 2000.
- 4) 石原得博. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班 1995年度研究報告書. pp13-23, 1996.
 - 5) Maury CP. Reactive (secondary) amyloidosis and its pathogenesis. *Rheumatol Int* 5: 1-7, 1984.
 - 6) Hagihara K, Nishizawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K: IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform realtime quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun* 314: 363-369, 2004.
 - 7) Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kunitani T, Deguchi H, Sato B, Imai N, Suemura M, Kakehi T, Takagi N, Kishimoto T: Toxicity pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheum* 30: 1426-1435, 2003.
 - 8) Gottenberg JE, Merie-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilla J, Dougados M, Mariette X: Anti-tumor necrosis factor e therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 48: 2019-2024, 2003.
 - 9) Okuda Y, Takasugi K: Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 2997-3000, 2006.
 - 10) 奥田恭章: AA アミロイドーシス合併関節リウマチ症例におけるアミロイド蛋白のターンオーバーと除去. *医学のあゆみ* 229: 337-339, 2009.
 - 11) Wegelius O, Teppo AM, Maury CP: Reduced amyloid-A-degrading activity in serum in amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 284: 617-619, 1982.
 - 12) Migita K, Eguchi K, Tsukada T, Kawabe Y, Takashima H, Mine M, Aoyagi T, Ichinose Y, Nagataki S: Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Lab Invest* 75: 371-375, 1996.
 - 13) Reshad K, Hitomi S, Wada H, Inui K, Ikushima H, Ikeda S, Kohno K, Fujio A, Kitano M, Osako T, et al: The relation between complication rate and period between aspiration and the time of diagnosis in patients with bronchial foreign bodies. *J Jpn Soc Resp Endoscopy* 16: 437-444, 1994.
 - 14) Cole N, Bao S, Stapleton F, Thakur A, Husband AJ, Beagley KW, Willcix MD: *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in IL-6-deficient mice. *Int Arch Allergy Immunol* 130: 165-172, 2003.
 - 15) 山田 孝, 川合智子, 近藤あかり, 丹羽 充, 宮崎洋生, 松田宏幸, 佐野武尚, 平田健雄, 須田隆文, 千田金吾: 関節リウマチ (RA) に対する抗 IL-6 受容体抗体 (MRA) 治療により非結核性抗酸菌症 (NTM) が増悪した 1 例. *日胸* 71: 587-592, 2012.
 - 16) 上田 渉, 山田明子, 大川清孝, 白石 訓, 洲鎌芳美, 桑原 学, 宮野正人, 藤井英樹, 大庭宏子, 青木哲哉, 山口誓子, 倉井 修, 小野寺正征, 石黒信吾: 肺非結核性抗酸菌症に合併した消化管アミロイドーシスの 1 例. *胃と腸* 51: 511-517, 2016.
 - 17) 佐藤真紀, 西垣 豊, 藤内 智, 山崎泰宏, 高橋政明, 佐藤和恵, 山本泰司, 武田昭範, 佐々木高明, 岡本清貴, 藤田結花, 藤兼俊明, 清水哲雄, 菊池健次郎: 肺非結核性抗酸菌症における BALF 中サイトカイン濃度および VEGF 濃度の検討. *日呼吸会誌* 41: 185, 2003.
 - 18) Winston DJ, Enriquez L, Meyer RD: *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis and amyloidosis in an asthmatic patient. *Ann Allergy* 41 (5): 303-306, 1978.
 - 19) 喜多舒彦, 束村道雄, 久世彰彦, 篠田厚, 倉島篤行, 和田龍蔵, 河原 伸, 木村千代美, 元木徳治, 宮崎信義, 松村濱雄, 月岡一治, 重藤えり子, 西村一孝, 上田英之助: 日本における非結核性抗酸菌症の研究. *結核* 66: 651-659, 1991.
 - 20) Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 70: 246-256, 1991.
 - 21) Moroni G, Banfi G, Maccario M, Mereghetti M, Ponticelli C: Extracapillary glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 28: 695-699, 1996.
 - 22) Machiguchi T, Tamura T, Yoshida H: Efficacy of haemodiafiltration treatment with PEPA dialysis membranes in plasma free light chain removal in a patient with primary amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1689-1691, 2002.
- (平成 29. 3. 25 受付, 平成 29. 6. 22 受理)
「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」

