喉頭限局性アミロイドーシスの一症例とその免疫組織化学的検討

山口県立中央病院耳鼻咽喉科

今手 祐二, 兼定 啓子, 金谷 浩一郎

山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 関谷 透教授)

関谷 透

山口県立中央病院病理科

亀井 敏昭

LOCALIZED AMYLOIDOSIS OF LARYNX

A CASE REPORT AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

YUJI IMATE M.D., KEIKO KANESADA M.D. and KOUICHIROU KANAYA M.D.

Department of Otolaryngology, Yamaguchi Central Hospital, Hofu

TORU SEKITANI M.D.

Department of Otolaryngology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube

TOSHIAKI KAMEI M.D.

Department of Pathology, Yamaguchi Central Hospital, Hofu

A case of the localized laryngeal amyloidosis was reported. The patient was a 51-year-old female who complained of hoarseness for about a year. Pathological study on the biopsy specimen taken from both the subglottic area under laryngeal microsurgery showed the deposit of amyloid. Laryngeal microsurgery showed the deposit of amyloid at bilateral subglottic area. Electron microscopic study disclosed a typical amyloid fibrillar structure. Amyloid protein, in this case, was confirmed as protein A λ appeared through the potassium permanganate treatment and immunoperoxidase technique (ABC method).

Key words: 限局性アミロイド症, 喉頭, 電子顕微鏡
アミロイド蛋白, 免疫組織化学

A 94-0208-60231

I はじめに

アミロイドーシスはまれな疾患であるが, 耳鼻科領域においても同様である。耳鼻科領域におけるアミロイドーシスの報告は上気道に限局するものがほとんどであり, これまでわが国において約70例の報告があるが, そのアミロイド蛋白等に関して検索を行った報告は2例のみであった¹⁾²⁵⁾

これまでアミロイドーシスに関しては主に臨床分類が用いられてきた²⁾ しかし最近の耳鼻科領域以外の

アミロイドーシスの報告をみるとそのアミロイド蛋白の検索が行われ, そのアミロイド蛋白を基にしてアミロイドーシスの分類³⁾⁴⁾, さらには発生病理に関しても検討が進められつつある⁵⁾。従ってアミロイドーシスの原因並びに治療法を解明するにあたり今後耳鼻科領域においても単にアミロイドーシスという診断にとどまらず, そのアミロイド蛋白に関しても検索が行われる必要があるものと考ええる。

今回我々は喉頭に限局したアミロイドーシスの一症

例を経験し、免疫組織化学的にそのアミロイド蛋白に関しても検索を行ったので報告する。

II. 症 例

症例：51歳，女性，主婦

主訴：“声が出にくい感じ”及び嗄声

既往歴：13歳，両口蓋扁桃摘出術 16歳，肺結核

家族歴：父親，肺結核

現病歴：昭和61年頃より声が出にくい感じあるも放置，嗄声も出現するようになり，翌昭和62年9月開業医耳鼻科受診，声門下腫瘍を認め精査目的にて当科紹介受診す。

局所所見：初診時喉頭ファイバー所見では，両側声門下に淡黄白色調，表面平滑な腫瘍を認めた。声帯の可動性は良好であり，喉頭蓋，仮声帯，披裂部には異常を認めなかった（図1）。

術前検査所見：まず結核性病変を疑い，喀痰検査，胸部X線検査を行ったが異常を認めなかった。また末梢血液像，血液生化学，心電図，検尿でも異常を認め

なかった。喉頭断層写真では両側声門下の壁の肥厚，内腔の狭小化を認めた（図2）。

手術所見：昭和63年10月15日ラリngoマイクロサージェリー下に生検を行った。喉頭所見は両側声門下に表面平滑で淡黄白色調の隆起性病変を認め，同部組織の一部を採取した。

病理所見：声門下生検組織のHE染色標本では粘膜上皮下にはほぼ慢性に硝子様物質の沈着を認めた（図3）。この硝子様物質はCongo red染色陽性（図4）

図1 喉頭ファイバー所見

図2 喉頭断層写真

図3 病理組織（HE染色）

で、偏光顕微鏡下で緑色の偏光を認め(図5)、電子顕微鏡による観察では、幅約8~10nmの細繊維の集積より成っていた(図6)。以上より本症例はアミロイドーシスと診断された。さらにこのアミロイドは過マンガン酸カリ処理に対しても抵抗性であり、非AA蛋白であることが判明した。

術後経過：全身諸臓器の検索を進めたがアミロイド沈着を疑わせる異常所見を認めず、また続発性アミロイドーシスをきたし得る基礎疾患も認められないことより、本症例は喉頭の限局性アミロイドーシスと診断された。昭和63年11月12日再度ラリngoマイクロサージェリー下に可及的に声門下腫瘍の摘出を行い、その

後セファランチン投与を行いつつ経過観察中である。

III. 免疫組織化学的検索

本症例のアミロイド蛋白に対してABC非標識酵素抗体法を施行した。抗AL(A λ)抗血清に対してのみ陽性であり、抗AA、抗AL(A κ)抗血清に対しては陰性であった。そしてこの抗A λ 抗血清陽性物質の分

図4 病理組織 (Congo red 染色)

図5 病理組織 (Congo red 染色：偏光顕微鏡下)

図6 電子顕微鏡写真 (×28000)

図7 病理組織 (ABC 非標識酵素抗体法)

布はアミロイド沈着の分布とほぼ一致していた (図7)。

以上より本症例のアミロイド蛋白が免疫グロブリン light-chain (λ 鎖) に由来する AL ($A\lambda$) であることが判明した。

IV. 考 按

アミロイドーシスに関して初めてアミロイドという命名を行ったのは1963年の Virchow⁶⁾ であるが、その後現在に至るまでに診断に関しては、

1) 光顕的にエオジンに淡染し、コンゴレッドにて橙赤色に染まり、偏光顕微鏡にて緑色偏光を呈する無構造物質。

2) 電顕的に枝分かれのない幅 8—15nm の細線維構造。

3) X線回析による antiparallel β -pleated sheet 構造。

4) プロナーゼ処理による細線維構造の消失。

以上によりアミロイドが確定されるが、通常は1), 2) により同定可能とされている⁷⁾。

しかしアミロイドーシスの原因や治療に関してはいまだ不明の点が多い。従ってアミロイドーシスの分類に関しては、いまだ統一されたものは存在しないが、耳鼻咽喉科領域では、臨床分類すなわち厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班による分類²⁾ (表1) が一般に用いられている。しかし最近ではそのアミロイド蛋白の生化学的な研究が進み、アミロイド蛋白によるアミロイドーシスの分類が試みられるようになってきており、アミロイド蛋白を同定することは、その病因を考える上でも重要と考えられている。

表2には臨床分類とアミロイド蛋白との関係を示すが³⁾、気管・喉頭に限局する場合の記載はなく、また

表1 分 類

1	原発性アミロイドーシス
2	多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシス
3	続発性アミロイドーシス
4	分類困難なアミロイドーシス
5	限局性アミロイドーシス
6	遺伝性アミロイドーシス

1983年の Skinner & Cohen の報告⁴⁾ をみても同様である。またこれまでの耳鼻咽喉科領域、特に喉頭・気管に限局するアミロイドーシス症例の報告は、本邦では1940年の黒田ら⁸⁾ の報告以来、約70例を認めるが、そのアミロイド蛋白に関して検索を行った報告は我々の検索し得た範囲では Wakasa ら¹⁾ 文藤ら²⁵⁾ の報告のみであった。

また最近の国外の報告においても、我々の調べ得た範囲で喉頭・気管に限局するアミロイドーシス症例に関してそのアミロイド蛋白の電顕所見について述べた報告はいくつかみられるが⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、免疫組織化学的にアミロイド蛋白の検索を行った報告は PETERMANN ら¹²⁾ の報告のみであった。

領域は異なるが、亀井ら¹³⁾ は頬部小唾液腺の限局性アミロイドーシス症例の免疫組織化学的検討を行い、そのアミロイド蛋白が AL ($A\lambda$) 蛋白であったと報告している。

また Fujihara ら⁵⁾ は尿路系に限局したアミロイドーシス症例について、酵素抗体法を用い検索を行い、そのアミロイド蛋白が AL ($A\lambda$) 蛋白であったと報告している。そしてその結果から次のような仮説を述べている。すなわち、慢性的な炎症により動員されたリンパ球ないしは形質細胞の一部が monoclonal なものに変化、その monoclonal な細胞が Bence Jones 蛋白のような異常 light chain を産生、局所に存在するライソゾームの蛋白分解作用によってアミロイド蛋白に変化すると考えた。今回我々が報告したような喉頭の限局性アミロイドーシスにおいても同様の考えが当てはまるか否かについてはいまだ不明である。しかしながら局所性アミロイドーシスの発生原因を考える上で耳鼻科領域においても、多くの症例で免疫組織学的検索がなされ、アミロイド蛋白が明らかにされることが重要であろう。

最後に治療に関してはいまだ確立されたものは存在しないのであるが、まず薬物療法としてはステロイド¹⁴⁾¹⁵⁾、免疫抑制剤¹⁶⁾、セファランチン¹⁷⁾、DMSO

表2 アミロイドーシスの分類

臨床的分類	アミロイドーシスをおこす疾患群	アミロイド蛋白
I 全身性	代表的疾患	呼称(前駆蛋白)
1. 原発性	原発性アミロイドーシス	AL (Ig-L 鎖)
2. 骨髄腫に伴う	骨髄腫(形質細胞腫) 稀にマクログロブリン血症	AL (Ig-L 鎖)
3. 続発性	感染症 (結核・ライ・梅毒) (肺化膿症) 自己免疫性疾患 (RA, シューグレン・ベーチェット) 悪性腫瘍 リンパ性(ホジキン病など) 非リンパ性(腎癌など)	AA (SAA) AA (SAA) AA (SAA)
4. 遺伝性(家族性)	地中海熱(FMF) アミロイドポリニコロパチー(FAP) アミロイド腎症(Osterag) Meretoja 症候群 Muckel 症候群	AA (SAA) AF Variant Prealbumin ? ? ? ? ? ?
II. 局所性		
5. 老年性	老人性脳アミロイド (アルツハイマー, 老人痴呆) 老人性心アミロイド	Asb(?) Asc Variant Prealbumin
6. 内分泌性	甲状腺髄様癌 インシュリノーム 脳下垂体腫瘍	AEt (Procarcintonin) AEi (?インシュリン) AEp (?プロラクチン)
7. 皮膚(原発)性	アミロイド苔癬, 斑状アミロイドーシス	AD (?ケラチン)
8. 咽頭・眼瞼・精のう	角膜格子変性など	? ?
9. 遺伝性脳出血	アイスランド人の脳出血の一部	γ-trace

先頭の頭文字 A: Amyloid protein ※磯部 敬: アミロイドーシスの分類, アミロイドーシス-皮膚
その他の文字 L: Light Chain と全身-: 57-62, 名古屋大学出版会, 1987 より引用
A: Protein A
S: Serum
F: Familiar

表3 喉頭アミロイドーシス局所治療

1940...	喉頭截開(黒田) ⁸⁾
1962...	喉頭全摘 ²⁰⁾
1965...	喉頭截開+大腿皮膚移植 ²¹⁾
1981...	〃 + 頸部有茎皮弁 ²²⁾
喉頭微細手術 ²³⁾ ...	1983...
レーザー手術	...1984... 〃 + 頬部粘膜移植 ²⁴⁾

(Dimethyl sulfoxide)¹⁸⁾¹⁹⁾などの報告があるが、いずれの薬剤も必ずしも有効とはいえない。

次に局所治療(手術的治療)に関しては、本邦では表3のごとく黒田ら⁸⁾の報告した喉頭截開術に始まり、1962年に河田ら²⁰⁾が喉頭全摘を報告、さらに皮弁

を用いた方法では表のごとく、切替²¹⁾、高橋²²⁾、米川²⁴⁾らの報告がある。一方顕微鏡を用いた喉頭微細手術に関しては1983年の吉田²³⁾らの報告が最初である。さらにレーザー手術の報告は1984年の米川ら²⁴⁾が最初であるが、最近では少なくとも喉頭に限局したアミロイドーシスに関しては手術的治療法として喉頭微細手術やレーザー手術が主に用いられているようである。

いずれにしてもアミロイドーシスは現時点においてもその原因、治療法共にいまだ不明の点が多く今後とも引き続き検討が必要である。

V ま と め

1. 51歳, 女性, 喉頭限局性アミロイドーシスの1

症例を報告した。

2. 両側声門下に淡黄白色調、表面平滑な腫瘍形成を認めた。

3. 本症例のアミロイド蛋白は過マンガン酸カリ処理及 ABC 非標識酵素抗体法により AL (Aλ) であることが確認された。

文 献

- 1) Wakasa K, Sakurai M, Koezuka I et al: Primary tracheobronchial amyloidosis. A case report and review of reported cases. *Acta Pathol Jpn* 34(1): 145-152, 1984.
- 2) 荒木淑郎, 中川定明, 鬼頭昭三, 井上圭太郎, 中村栄治郎
本邦におけるアミロイドーシスの疫学的調査. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班 昭和51年度研究報告書: 11-20, 1977.
- 3) 磯部 敬: アミロイドーシスの分類, 大橋 勝編: アミロイドーシスー皮膚と全身一. 名古屋大学出版会, 1987, 57-62頁.
- 4) Skinner M, Cohen AS: Amyloidosis. Clinical, pathologic, and biochemical characteristics. In *Connective tissue diseases*. ed. by Wagner BM, Freischmajer R, Kaufman N, Williams & Wilkins, Baltimore: pp 97-119, 1983.
- 5) Fujihara S, Glenner GG: Primary amyloidosis of the genitourinary tract. *Immunohistochemical study on 11 cases*. *Lab Invest* 44: 55-60, 1981.
- 6) Virchow R: *Cellular Pathology*. Philadelphia, JB Lippincott 1963, p. 409.
- 7) 内野文彌, 亀井敏昭: アミロイドーシスの概念, 大橋勝編: アミロイドーシスー皮膚と全身一. 名古屋大学出版会, 1987, 1-11頁.
- 8) 黒田 顕, 近藤 寛: 喉頭アミロイド腫瘍の一例. *耳鼻臨床* 35: 528-533, 1940.
- 9) Graamans K, Lubsen H: Clinical implications of laryngeal amyloidosis. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*. Vol 99: 617-623, 1985.
- 10) McIlwain JC, Shepperd HWH: Laser treatment of primary amyloidosis of the larynx. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*. Vol 100: 1079-1080, 1986.
- 11) Machino M, Mukainaka T, Tachibana M: Osmiophilic outer rim of amyloid filaments in laryngeal amyloidosis. *J Clin Electron Microscopy* 19(4): 327-330, 1986.
- 12) Petermann W, Barth J, Schluter E: Localized amyloidosis of central airways. *Eur J Respir Dis* 71: 210-212, 1987.
- 13) 亀井敏昭, 河野信彦, 藤原茂芳: 頰部小唾液腺に発生した限局性アミロイド症の1例とその免疫組織学的検討. *日本口腔外科学会雑誌* 30: 411-414, 1984.
- 14) McAlpine JC, Fuller AP: Localized laryngeal amyloidosis. A report of a case with a review of the literature. *J Laryngol-Otol* 78: 296-314, 1964.
- 15) Vieta LJ, Guraieb SR: Laryngeal involvement in amyloidosis. *Arch Otol* 79: 490-497, 1964.
- 16) Buxbaum JN, Hurly ME, Chuba J et al: Amyloidosis of the AL type. Clinical, morphologic and biochemical aspects of the response to therapy with alkylating agents and prednisone. *Am J Med* 67: 867-878, 1979.
- 17) 大橋 勝, 森田 茂, 滋野 広: 原発性皮膚アミロイドーシスのセファランチン療法. 厚生省特定疾患アミロイドーユーロパチー調査研究班 昭和55年度研究報告, 277-283, 1981.
- 18) Ravid M, Shapira J, Lang R: Prolonged dimethyl sulphoxide treatment in 13 patients with systemic amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 41: 587-592, 1982.
- 19) 磯部 敬, 柏原 起: DMSO により軽快した続発性アミロイド症. *免疫薬理* 3: 80-82, 1985.
- 20) 河田政一, 朔 義一, 曾田豊二, 松村哲男: 喉頭および気管アミロイド症, *日気食会報* 13: 124-125, 1962.
- 21) 切替一郎, 杉浦 茂, 沢木修二, 沢島政行: 気管アミロイド症の一例. *日耳鼻* 67: 213-217, 1965.
- 22) 高橋光明, 海野徳二, 林崎勝武, 内藤義弘: 喉頭アミロイドーシスの一例, *日気食会報* 32: 174-175, 1981.
- 23) Yoshida T, Kuratomi K, Mitsumasu T: Benign neoplasms of the larynx. A 10-year review of 38 patients. *Auris Naris Larynx* 10: 61-71, 1983.
- 24) 米川紘子, 中西理恵子, 西前忠英, 山本博香: 喉頭腔に充満した腫瘍型アミロイド *日気食会報* 35: 406-416, 1984.
- 25) 文藤準一, 茶園篤男, 茂本五郎: 気道アミロイドーシスの免疫組織学的検討. *耳鼻臨床* 83: 101-107, 1990.

アミロイド蛋白の免疫組織学的検討に関してご教示いただいた山口大学医学部第一病理学教室, 横田忠明先生に感謝いたします。

(1990年6月7日受稿 1990年10月4日受理)

印刷請求先 〒755 宇部市大字小串1144

山口大学医学部耳鼻咽喉科学教室 今手祐二