症例報告

長期透析患者の舌アミロイドーシスの1例

守田 誠 吾 丸岡 靖 史 深田 健 治
安藤 智 博 扇内 秀 樹

抄録：アミロイドーシスは特異なアミロイド蛋白が全身の諸臓器に沈着することによって機能障害を惹起する疾患で、口腔にも発症することがある。また人工透析に続発したアミロイドーシスも注目されている。今回、われわれは長期透析患者にみられた舌アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。患者は64歳、男性。主訴は舌のヒリヒリ感であった。舌清掃指導、舌癖指導後、1年2ヶ月現在、舌痛症状の再発は認めていない。

キーワード：アミロイドーシス、アミロイド蛋白、透析

緒 言

アミロイドーシスは特異なアミロイド蛋白が全身の諸臓器に沈着することによって機能障害を惹起する疾患で、透析に続発するアミロイドーシスも注目されている¹⁾。

今回、われわれは長期透析患者にみられた舌アミロイドーシスの1例を経験したので概要を報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：舌全体のヒリヒリ感。

初診：2004年1月14日。

既往歴：1973年に慢性糸球体腎炎による腎不全のため透析が開始され現在まで継続している。1993年に冠動脈にアミロイドが沈着し狭心症を発症したため冠動脈バイパス術を受け経過観察中である。2003年にアミロイド沈着によるイレウスのため回盲部壊死を発症し回盲切除およびストマ造設を受けた。

家族歴：特記事項なし。

透析歴：1973年より31年間。

現病歴：2002年2月ごろより舌背部の発赤および腫脹が気になり近医受診したが口内炎といわれ特に治療は受けなかった。2003年12月上旬から舌背部に接触痛が出現し、初診1週間前よりそれが増悪したため精査加療を目的に当科を受診した。

現症：手根幹症候群でアミロイド除去術を受けたが手首に拘縮がでている。狭心症は透析中に胸部違和感を認めるが発作は起きていない。貧血を認め顔色は貧血様である。口腔内では舌背部に5～8mm程度の板状硬を呈した腫瘍

を多数認め、粘膜表面は軽度発赤していた (Fig. 1)。

臨床検査所見：初診時の血液検査ではHb：11.6g/dl, AST：43U/l, ALT：49U/l, γ -GTP：169U/l, 尿素窒素：33.4mg/dl, クレアチニン：5.73mg/lの他は異常を認めなかった。

処置および経過：診断を確定する目的で2004年2月10日舌背部の疼痛部位を含めた腫瘍の生検を施行した。病理組織診断は透析性舌アミロイドーシスであった。舌の痛みは舌清掃指導、アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽および舌癖指導で症状軽快した。現在腎臓内科主治医と連携し経過観察を行っているが、舌の疼痛もなく経過良好である。

病理組織学的所見：H-E染色では弱好酸性の均質な無構造物質（好酸性の硝子様物）が塊を形成し、周囲に組織球の浸潤が認められアミロイド沈着が疑われた。筋層周囲にアミロイドが沈着している部位では、筋線維の萎縮がみられ島状を呈していた。また、線維性組織にアミロイドが沈着している部位では、疎な組織に入り込んだ像を呈している (Fig. 2)。コンゴレッド染色では、アミロイドが橙赤色に染色し結節状にみられた (Fig. 3)。沈着したアミロイドのタイプを区別するため過マンガン酸カリ酸化処理後にコンゴレッド染色した結果、過マンガン酸処理抵抗性のアミロイドで赤染した (Fig. 4) ためNON-AA-TYPEと考えられた。抗 β 2ミクログロブリン抗体による免疫染色で陽性 (Fig. 5) を示したため、透析アミロイドーシスと診断された。

考 察

日本透析医学会による統計では、日本における2000年末の慢性透析患者は206,138人、1年間で約13,000人の増加となっている。年次別導入時年齢、全患者平均年齢ともに上昇傾向にあり、10年以上の透析患者は47,125人（全体の23.3%）と過去最高となり、患者の高齢化・長期化が

Fig. 1

The photograph of the mouth at the first medical examination.

Many tumors which were as hard as board were recognized on the surface of the tongue.

Fig. 2

HE stain. $\times 40$

The amyloid deposits as a structure-less material, and it forms a lump.

Fig. 3

Congo red stain. $\times 40$

The amyloid is dyed in bitter orange red, and it is knot-shaped.

Fig. 4

Congo red staining after potassium permanganate treat. $\times 40$

The amyloid is red by the permanganic acid management resistance.

Fig. 5

Immunohistochemistry stain. $\times 40$

Amyloid positivity is shown by immunohistochemical staining for $\beta 2$ microglobulin.

Table 1 The past report examples of the dialysis tongue amyloidosis

筆者	発症年齢	透析年数	他合併症
Fuchs et al ⁹⁾	56 歳	18 年間	不明
小川, 他 ¹⁰⁾	54 歳	12 年間	不明
Guccion et al ¹¹⁾	50 歳	12 年間	不明
Sethi et al ¹²⁾	48 歳	18 年間	不明
Yuonai et al ¹³⁾	66 歳	不明	不明
小倉, 他 ¹⁴⁾	56 歳	23 年間	CTS
中島, 他 ¹⁵⁾	70 歳	27 年間	CTS, 骨嚢胞
櫻井, 他 ^{16, 26)}	65 歳	28 年間	CTS, 消化管出血
清原, 他 ⁸⁾	48 歳	25 年間	CTS
清原, 他 ⁸⁾	69 歳	25 年間	CTS
統, 他 ¹⁷⁾	70 歳	27 年間	CTS, 骨嚢胞
鈴木, 他 ¹⁸⁾	62 歳	15 年間	不明
岡田, 他 ¹⁹⁾	65 歳	28 年間	CTS
Bandini et al ²⁰⁾	60 歳	23 年間	不明
内藤, 他 ²¹⁾	49 歳	12 年間	不明
成松, 他 ²²⁾	50 歳	29 年間	不明
高橋, 他 ¹⁾	70 歳	29 年間	CTS, 狭心症
遠藤, 他 ²³⁾	55 歳	25 年間	不明
中島, 他 ²⁴⁾	57 歳	26 年間	CTS, 破壊性脊椎関節症
大山, 他 ²⁵⁾	56 歳	23 年間	CTS
Hirshberg et al ²⁷⁾	58 歳	24 年間	不明

Carpal Tunnel Syndrome (CTS) : 手根幹症候群

問題となっている²⁾。

アミロイドーシスは 1979 年厚生省の難病に指定され 1992 年には厚生省アミロイドーシス調査研究班により新分類が定められた³⁾。透析アミロイドーシスの主要症状として手根幹症候群、弾発指、骨嚢胞性病変、破壊性関節症、破壊性脊椎関節症、病的骨折、環軸病変、偽腫瘍、その他の症状として胃・腸病変、舌病変、皮下脂肪組織病変、心病変、腎尿路病変が挙げられている⁴⁾。アミロイドの沈着が組織学的に認められる時期とアミロイド沈着の結果、臨床症状が出現する時期との間には大きな差がある。たとえば手根幹組織にアミロイドが認められるようになるのは早い場合は透析 2～3 年であるのに対して、手根幹症候群が出現する時期は早い場合では 5～6 年であり、多くは透析導入後 10～15 年以上経過してからである。また、手根幹症候群はアミロイド沈着とは関係なく起こることもある⁵⁾。自験例では手根幹症候群に対してアミロイド除去術を受けたが手首に拘縮を認めアミロイドの再沈着が疑われた。

われわれが渉猟しえた透析性舌アミロイドーシスの過去報告例（症例 21 例）では発症年齢は 48～70 歳、透析歴は 12～29 年間である。平均発症年齢は 58.8 歳、平均透析年数は 22.5 年間であった（Table 1）^{1, 8-27)}。自験例では発症年齢が 64 歳、透析年数が 31 年間と前述した過去報告

例の発症年齢、透析年数に類似している。過去報告例で舌以外の他部位に生じたアミロイドーシスは手根幹症候群がほぼ全例に認められている。透析歴が約 30 年間と長期になるとアミロイド沈着が原因である狭心症や消化管病変をきたす症例もある。自験例も透析歴 31 年間と長期でアミロイド沈着による狭心症および消化管病変を併発している。狭心症は透析開始後 20 年、消化管病変は 30 年で長期透析後の発症であり過去報告例と類似している。

透析膜と血液が接することにより惹起される生体反応がある。多くは生体にとって不都合な反応である。補体の活性化、白血球の減少、血栓形成、好中球の活性化、マクロファージの活性化などの生体不適合が生じサイトカインの産生が増加し炎症反応が刺激され $\beta 2$ ミクログロブリン産生が増加し沈着する²⁾。沈着した周囲にマクロファージや異物型巨細胞などが浸潤しインターロイキン (IL)-1、腫瘍壊死因子 (TNF) などのサイトカインや活性酵素、リソゾーム酵素などを放出しアミロイド沈着部に炎症反応や組織破壊を引き起こし関節部痛などの症状を呈する⁶⁾。自験例では透析アミロイドーシスの口腔病変は舌の疼痛を伴った多数の弾性硬の腫瘍・結節であった。疼痛の原因としては弄舌による歯牙との接触と考えられた。舌尖部および舌背部を下顎前歯部、口蓋に押し当てていた。また、透析膜の生体不適合により惹起される炎症反応も考えられたが血液検査では炎症反応は認めなかった。当科にて舌癰指導で疼痛が軽快したため原因が弄舌と考えられた。

透析性舌アミロイドーシスの診断には透析歴があることと染色による同定が必要である。本症例は H-E 染色ではアミロイドが均一な硝子様物質を呈したこと、コンゴレッド染色では橙赤色の結節状を呈したこと、過マンガン酸カリ酸化処理後のコンゴレッド染色にて NON-AA-TYPE と考えられたこと、 $\beta 2$ ミクログロブリンによる免疫組織化学染色でアミロイド陽性を示したことにより透析アミロイドーシスと診断した。

現在、透析アミロイドーシスに対する根本的な治療法は腎移植以外にない⁷⁾が炎症症状に対しては抗炎症剤を使用することが症状の緩和につながるの考えもある。また、HDF (hemodiafiltration; 血液透析濾過法) の効果による舌アミロイドーシスの症状改善の報告⁸⁾などがある。HDF はすでに 1970 年代に出現し中分子物質の除去に優れていることが利点とされたが一般的な療法として発展を遂げるに至らなかった。現在は透析アミロイドーシスの予防の観点からも相対的に糸球体濾過の除去特性に近い HDF 療法に透析の難治性合併症に対する治療で期待が寄せられている²⁸⁾。このように透析アミロイドーシスに対するさまざまな対症療法が検討されており患者の QOL を考慮し治療をすすめる必要がある。

結 語

今回われわれは、長期透析患者の舌アミロイドーシスの1例を経験したので報告した。

本文の要旨は平成16年7月9日、第14回日本口腔粘膜学会において発表した。

引用文献

- 1) 高橋悦子, 高橋雄三, 亀卦川昭宗, 他: 長期透析患者の舌アミロイドーシスの1例. 日口外誌 47: 436-439, 2001.
- 2) 井上聖士: 透析療法の進歩と現実. 井上聖士編集: 透析アミロイドーシスと骨・関節障害, 第1版, 南江堂, 東京, 2002, 2-3頁.
- 3) 石原得博: アミロイドーシスの診断基準と臨床調査基準個人表. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班. 1995年研究報告書 13-23, 1996.
- 4) 下条文武: 透析アミロイドーシス研究の歩みと将来. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班. 1995年研究報告書 182-185, 1996.
- 5) 原 満, 河合竜子, 大橋健一: 透析アミロイドーシスの成因. 齊藤 明, 鈴木正司編集: 透析アミロイドーシス, 第1版, 日本メディカルセンター, 東京, 1995, 50頁.
- 6) Honda K, Hara M, et al: $\beta 2$ -Microglobulin amyloidosis in hemodialysis patients. An autopsy study of intervertebral disks and posterior longitudinal ligaments. Acta Pathol Jpn 40: 820-826, 1990.
- 7) 齊藤 明: 腎移植と透析アミロイド. 鈴木正司編集: 透析アミロイドーシス-成因・診断・治療, 第1版, 日本メディカルセンター, 東京, 1995, 183-186頁.
- 8) 清原靖仁, 松崎 安, 中村定敏: 舌アミロイドーシスに対するHDFの効果. 腎と透析別冊 44: 91-94, 1998.
- 9) Fuchs A, Jagirdar J, Schwartz IS: Beta-2-microglobulin amyloidosis (AB2M) in patients undergoing long-term hemodialysis. Am J Clin Pathol 88: 302-307, 1987.
- 10) Ogawa H, Saito A, Hirabayashi N, et al: Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 28: 199-204, 1987.
- 11) Guccion J, Redman R, Winne C: Hemodialysis-associated amyloidosis presenting as lingual nodules. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 68: 618-623, 1989.
- 12) Sethi D, Hutchinson A, Cary N, et al: Macroglossia and amyloidoma of the buttock: Evidence of systemic involvement in dialysis amyloid. Nephron 55: 312-315, 1990.
- 13) Yuonai F, Sciubba JJ: Nodular amyroidosis. J Oral Pathol Med 22: 231-234, 1993.
- 14) 小倉明子, 栗田宣彦, 寶田 博, 他: 長期透析患者に発症した舌・下咽頭アミロイドーシスに $\beta 2$ -MG吸着療法が有効であった1例. 日本腎臓学会誌 40: 510, 1998.
- 15) 中島崇樹, 小川 淳, 水島春美, 他: 舌に多発性腫瘍を呈した長期透析のアミロイドーシスの1例. 日口外誌 49: 541-543, 2003.
- 16) 櫻井 賢, 岡田康男, 田中 彰, 他: 慢性腎不全透析両方中患者にみられた舌アミロイドーシスの1例. 日口粘膜誌 9: 102, 2003.
- 17) 統多香子, 清野耕治, 長根 裕, 他: 舌アミロイドーシスの1例. 岩手医学雑誌 53: 387, 2001.
- 18) 鈴木朋典, 本田一文, 山田容三, 他: 透析患者の舌に発生したアミロイドーシスの1例. 日口外誌 49: 190, 2000.
- 19) 岡田康男, 櫻井 賢, 田中 彰, 他: 長期透析患者にみられた舌アミロイドーシスの1例. 腎と骨代謝 16: 372, 2003.
- 20) Bandini S, Bergesio F, Conti P, et al: Nodular macroglossia with combined light chain and beta-2 microglbulin deposition in a long-term dialysis patient. Journal of Nephrology 55: 312-315, 1990.
- 21) 内藤浩美, 大橋一之, 神部芳則, 他: 長期透析患者にみられた舌アミロイドーシスの1例. 日口診断誌 15: 124-127, 2002.
- 22) 成松雄治, 佐野和生, 井口次夫, 他: 長期血液透析患者にみられた舌アミロイドーシスの1例. 日口科誌 48: 625-626, 1999.
- 23) 遠藤 哲, 福田廣志, 橋本賢二, 他: 舌に腫瘍を認めた透析アミロイドーシスの1例. 日口外誌 45: 626-628, 1999.
- 24) 中島 穰, 石川好美: 舌にアミロイド沈着による腫瘍を認めた透析アミロイドーシスの1例. 日口外誌 44: 1026-1027, 1998.
- 25) 大山賢司, 植木輝一, 吉田美昭, 他: 透析患者の舌にアミロイド沈着を認めた1例. 日口外誌 45: 1082, 1999.
- 26) 櫻井 賢, 岡田康男, 又賀 泉: 長期透析患者にみられた舌アミロイドーシスの1例. 日口外誌 50: 213, 2004.
- 27) Hirshberg A, Kaplan I and Gorsky M: β -2-microglobulin-associated nodular amyloidosis of the tongue. Int J Oral Maxillofac Sur 27: 226-228, 1998.
- 28) 金 成泰: HDFとは何か. 臨床透析 12: 1355, 1996.

別冊請求先: 守田誠吾 〒162-8666 新宿区河田町8-1
東京女子医科大学医学部歯科口腔外科学教室

A Case of Amyloidosis of the Tongue Associated with Long-term Dialysis

Seigo MORITA, Yasubumi MARUOKA, Kenji FUKADA,
Tomohiro ANDO, and Hideki OGIUCHI

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Tokyo Women's Medical
University*

(Chief: Prof. Hideki OGIUCHI)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 11 : 60 ~ 64, 2005

Abstract : Amyloidosis is a disease in which specific amyloid protein becomes deposited in various organs throughout the body, causing dysfunction of these organs. The condition may affect the oral cavity. Amyloidosis that follows dialysis therapy has been attracting attention. We report a case of lingual amyloidosis in a patient who had been undergoing dialysis for an extended period. The major complaint of this patient, a 64-year-old male, was a burning sensation of the tongue. He was instructed on how to cleanse the tongue and correct his tongue habits. Currently (14 months after the initial instruction was given), no return of the symptom of burning tongue sensation has been recognized.

Key words : amyloidosis, amyloid protein, dialysis

Reprint requests to Hideki OGIUCHI, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, 8-1, Kawada-cho, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8666, Japan.

[Received March 9, 2005 : Accepted November 2, 2005]