両側口角に発症した原発性限局性アミロイドーシスの1例

柴田 哲伸・清水 武・五島 秀樹
傳田 祐也・野池 淳一・横林 敏夫

A case of bilateral primary localized amyloidosis of the angle of the mouth

SHIBATA Akinobu · SHIMIZU Takeshi · GOTO Hideki
DENDA Yuya · NOIKE Junichi · YOKOBAYASHI Toshio

Abstract: We report a rare case of bilateral primary localized amyloidosis of the angle of the mouth. A 76-year-old woman presented with bilateral painless soft elastic masses arising in the angles of her mouth. An excisional biopsy was first performed for the right-side mass, followed by the left-side mass 6 months later. The histopathological diagnosis was amyloidosis, with a precursor of A κ , in association with amyloid L protein deposition. We suspected amyloid deposition in other organs as well as the presence of amyloidosis in association with multiple myeloma. Comprehensive general physical examination revealed no problems, and bilateral primary localized amyloidosis of the angle of the mouth was confirmed.

Key words: primary localized amyloidosis (原発性限局性アミロイドーシス), amyloid L protein (AL 蛋白), angle of mouth (口角)

緒 言

アミロイドーシスは線維構造をもつ特異な蛋白であるアミロイドが、全身臓器、組織の細胞外に沈着を起こすことで機能障害をきたす一連の疾患群である。そのなかでも原発性 (AL 型) アミロイドーシスの有病者数は人口 10 万人当たり平均 0.45 とされるまれな疾患である¹⁾。口腔領域での発症は全身性アミロイドーシスの一部症状としてはしばしば報告されるが^{2~4)}、限局した病変をきたすものは極めてまれであるとされ⁵⁾、両側口角に発症したものは現在まで報告がない。今回われわれは両側口角に発症した原発性限局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: 76 歳, 女性。
初 診: 2010 年 3 月。
主 訴: 両側口角の腫瘍。
既往歴: 高血圧症, 骨粗鬆症, 不眠症。
家族歴: 特記事項なし。

長野赤十字病院口腔外科
(主任: 横林敏夫部長)
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagano Red Cross Hospital (Chief: Dr. YOKOBAYASHI Toshio)
受付日: 2011 年 5 月 19 日
採択日: 2012 年 1 月 24 日

現病歴: 2005 年頃より両側に口角炎を頻回に認めていた。2009 年 3 月頃より両側口角に無痛性小腫瘍を自覚するも放置, 2010 年 3 月に近医歯科受診し口角炎の診断でステロイド含有軟膏塗布を指示されるが改善なく, 2 週後に当科を紹介され受診した。

現 症:

全身所見: 特記事項なし。

局所所見: 右側口角部皮膚から赤唇にかけて径 5×4 mm, 左側口角部皮膚に径 3×2 mm の外向性腫瘍を認めた。表面は淡黄色で平滑, 可動性はなく弾性軟であった (写真 1, 2)。

初診時臨床診断: 両側口角部良性腫瘍の疑い。

処 置: 2010 年 5 月, 局所麻酔下に右側腫瘍を周囲の正常皮膚を含め切除生検を施行した。

切除標本所見: 径 8×6 mm, 表面は平滑で淡黄色, 弾性軟。剖面は灰白色, 充実性であった (写真 3)。

病理組織学的所見: 不整な分葉構造を示す淡好酸性無定型物質の結節状沈着が認められ (写真 4), コンゴレッド染色で陽性 (写真 5), 偏光顕微鏡にて緑色偏光を認めた。KMnO₄ 処理で残存が認められた (写真 6)。抗 TTR 抗体, 抗 AA 抗体陰性だった。周囲に浸潤した形質細胞の多くに, 抗 κ 鎖抗体は陽性 (写真 7), 抗 λ 鎖抗体は少数散在性陽性で (写真 8), 沈着物はそれぞれ陽性と弱陽性だった。

病理組織学的診断: A κ 型 AL アミロイドーシス。

写真1 初診時口腔外写真(右側口角)
右側口角部皮膚から赤唇にかけて径
5×4 mmの外向性腫瘍を認めた。

写真4 病理組織像(H-E染色, ×10)
不整な分葉構造を示す淡好酸性無定
型物質の結節状沈着が認められた。

写真7 病理組織像(免疫染色κ, ×20)
周囲に浸潤した形質細胞の多くに、
抗κ鎖抗体は陽性であった。

写真2 初診時口腔外写真(左側口角)
左側口角部皮膚には3×2 mmの同
様な腫瘍を認めた。

写真5 病理組織像
(コンゴレッド染色, ×2)
コンゴレッド染色陽性であった。

写真8 病理組織像(免疫染色λ, ×20)
抗λ鎖抗体は少数散在性陽性で弱陽
性と考えられた。

写真3 切除標本写真
径8×6 mm, 表面は平滑で淡黄色,
弾性軟。剖面は灰白色, 充実性であっ
た。

写真6 病理組織像
(コンゴレッド染色 KMnO₄ 処理, ×2)
KMnO₄ 処理で残存が認められた。

写真9 術後口腔外写真
再発を示す所見はなく良好に経過し
ている。

経 過: 病理組織診断が得られた後、内科的に他臓器へのアミロイド沈着の検索が行われた。臨床検査所見では特に異常は認めず(表1), 続発性アミロイドーシスと関連があるとされる結核、癩、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患についても検索が行われたが、異常は認められなかった。

また、上部消化管内視鏡検査、十二指腸生検、腹壁脂肪生検、末梢神経伝導速度検査も施行されたが、アミロイド沈着を疑う所見は認めなかった。さらに、ALアミロイドーシスが随伴するとされる多発性骨髄腫についても検索を行ったが、M蛋白が陰性で否定された。

表1 臨床検査所見

<血液一般>		<免疫固定>	
WBC	4490 / μ L	IgG	陰性
RBC	402 $\times 10^4$ / μ L	IgA	陰性
Hb	13.0 g/dL	IgM	陰性
Ht	38.40 %	κ	陰性
MCV	96 fL	λ	陰性
MCH	32.3 Pg	<尿定性>	
MCHC	33.80 %	色調	淡黄色
Plt	27.3 $\times 10^4$ / μ L	混濁	(-)
<血沈>		比重	1.008
1時間値	10 mm	pH	5.5
2時間値	24 mm	蛋白	(-)
<血液生化学>		糖	(-)
AST	21 IU/L	ケトン体	(-)
ALT	14 IU/L	潜血	(-)
LDH	303 IU/L	ウロビリノーゲン	NORMAL
ALP	158 IU/L	<BJP 蛋白定性>	
総蛋白	6.9 g/dL	試験紙法	(-)
アルブミン	4.2 g/dL	ズルホサリチル酸法	(-)
BUN	14.3 mg/dL	熱凝固	(-)
尿酸	4.3 mg/dL	<免疫固定(随時尿)>	
クレアチニン	0.75 mg/dL	IgG	陰性
カルシウム	9.8 mg/dL	IgA	陰性
eGFR (mL/min/1.73cm $\times 10^2$)	56.7	IgM	陰性
<血清蛋白分画>		κ	陰性
ALB分画	61.90 %	λ	陰性
$\alpha 1$ 分画	2.30 %		
$\alpha 2$ 分画	6.50 %		
β 分画	12.50 %		
γ 分画	16.80 %		
CRP	0.02 (mg/dL)		
IgG	1167 mg/dL		
IgA	241 mg/dL		
IgM	37 mg/dL		

以上の結果より、本症は限局性アミロイドーシスと確定診断された。

左側口角腫瘍についても同年11月に切除生検施行した。切除標本は淡黄色、弾性軟、充実性で右側腫瘍と酷似していた。病理組織学的にも右側と同様の所見を呈していた。右側口角腫瘍切除から12か月、左側口角腫瘍切除から6か月経過した現在、再発や全身の異常などは認めず経過良好である(写真9)。

確定診断：原発性限局性両側口角A κ 型ALアミロイドーシス。

考 察

アミロイドーシスは、形態学的には同一にみえるがアミロイド線維蛋白には生化学的に種々あることが示され、その前駆物質についても明らかにされてきている¹⁾。その病型は沈着したアミロイド蛋白により異なり^{6,7)}、全身性アミ

ロイドーシス、限局性アミロイドーシスに大別され、前者は免疫細胞性、反応性、家族性、透析、老人性 transthyretin (以下、TTR) に、後者は脳、内分泌、皮膚、限局性結節性に分類される(表2)。本症の症状は病型で異なるが、臓器間質にアミロイドが沈着することにより、重篤な全身症状を呈することが多い⁸⁾。

Biewend⁵⁾ の原発性限局性ALアミロイドーシス20例の報告では、部位的には舌、肺小結節、膀胱、結腸に2例、結膜、扁桃、耳下腺と顎下腺、仮声帯、気管支、肺、尿管、下肢皮下組織、腋窩リンパ節、鼻とオトガイ皮膚、頬部とオトガイ皮膚・下肢皮膚への発症が報告されている。このうち前駆体はL鎖 κ が3例、 λ が6例、不明が11例であった。また口腔領域においては、今回われわれが渉猟し得た本邦における報告例は自験例を含め16例で、発症部位は頬粘膜^{9~11)}、舌下腺^{12~14)}、各3例、口唇^{15,16)}、口蓋^{17,18)}、舌^{19,20)}、口角²¹⁾ 各2例、そして、口底²²⁾、上顎²³⁾ 各1例

表2 アミロイドーシスの分類 (厚生省特定疾患調査研究班新分類, 1996年)¹⁾

アミロイドーシスの病型	アミロイド蛋白	前駆体蛋白
I 全身性アミロイドーシス		
1. 免疫細胞性アミロイドーシス		
1) AL アミロイドーシス	AL	L鎖 (κ , λ)
2) AA アミロイドーシス	AH	Ig γ
2. 反応性 AA アミロイドーシス	AA	アポSAA
3. 家族性アミロイドーシス		
1) FAP I	ATTR	トランスサイレチン
2) FAP II	ATTR	トランスサイレチン
3) FAP III	AApoA1	アポA1
4) FAP IV	Agel	ゲルソリン
5) 家族性地中海熱 (FMF)	AA	アポ SAA
6) Muckle-Wells 症候群	AA	アポ SAA
4. 透析アミロイドーシス	A β 2M	β 2ミクログロブリン
5. 老人性 TTR アミロイドーシス	ATTR	トランスサイレチン
II 限局性アミロイドーシス		
1. 脳アミロイドーシス		
1) アルツハイマー型痴呆 (ダウン症候群)	A β	β 前駆体蛋白
2) 脳血管アミロイドーシス	A β	β 前駆体蛋白
3) 遺伝性アミロイド性脳出血 (オランダ型)	A β	β 前駆体蛋白
4) 遺伝性アミロイド性脳出血 (アイスランド型)	ACys	シスタチンC
5) クロイツフェルト・ヤコブ病	AScr	スクレイビー前駆体蛋白
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群		
2. 内分泌アミロイドーシス		
1) 甲状腺髄様癌	ACal	(プロ) カルシトニン
2) II 型糖尿病・インスリーマ	AIAPP	IAPP (アミリン)
3) 限局性心房性アミロイド	AANF	心房ナトリウム利尿ペプチド
3. 皮膚アミロイドーシス	AD	ケラチン?
4. 限局性結節性アミロイドーシス	AL	L鎖 (κ , λ)

AL: amyloid light chain AA: amyloid A chain

FAP: familial amyloid polyneuropathy TTR: transthyretin

の報告があった。本邦において口角に発症した限局性アミロイドーシスは1例²¹⁾のみであるが、両側口角に発症したものは自験例のみであった。また、自験例のような多発例は両側頬部¹⁰⁾、上下唇¹⁶⁾の2例のみであった。

臨床的にまれな疾患とされているアミロイドーシスであるが、その分類のなかで最も多くみられるものは炎症や関節リウマチなどの慢性炎症性疾患に伴う続発性であり^{21~23)}、アミロイドーシスのうち45.7%にあたる¹⁴⁾。これは肝臓で産生されたAAアミロイド蛋白に由来する。続発性アミロイドーシス(AAアミロイド蛋白)の場合には原疾患である慢性炎症性疾患の治療が優先される。

一方で腫瘍状病変を特徴とする原発性アミロイドーシスがある²²⁾。これは免疫グロブリンの軽鎖可変部に由来するALアミロイド蛋白が起源であるという特徴をもつ。原発性アミロイドーシス(ALアミロイド蛋白)の場合には全身的に評価を行い主要臓器へのアミロイド蛋白沈着に由来する機能障害の出現を除去しなければならないとされてい

る。原発性アミロイドーシスはほとんど全例に心アミロイドーシスを発症するため、生命に対する危険という意味では、注意深く観察すべきと報告されている^{8, 21, 23)}。

アミロイドーシスの診断を行うためには、まず組織生検をし、ヘマトキシリン・エオシン染色、アルカリコンゴレッド染色、偏光顕微鏡観察が必要とされる^{1, 6~8)}。緑色偏光を呈した際にアミロイドーシスの診断となるが、そのアミロイド蛋白の評価を行うため、さらに免疫組織化学検査による証明が必要とされる⁸⁾。これによりアミロイド蛋白を鑑別することができ、続発性、原発性の診断を行い得ると報告されている^{8, 24)}。また、Wrightら²⁵⁾が報告した組織標本のKMnO₄処理法(AAは感受性を示すが、ALは処理後も染色性が抵抗される)によってより簡易に鑑別することができるとされている。

本症例においても上記の順に従い、病理組織学的検査によって、コンゴレッド染色緑色偏光にてアミロイドーシスが確認された。

KMnO₄ 処理法で明らかな抵抗性を示し、臨床的にも結節状、腫瘍状病変であったことから原発性アミロイドーシスが考えられ、他臓器への病変を疑い検索を開始した。心機能の検索や消化管生検で全身性を否定することができ、多発性骨髄腫も疑い、検索を行ったが否定することができた。

免疫染色では、免疫グロブリン軽鎖の κ に陽性の形質細胞が大多数で、 λ 鎖陽性細胞はごくわずかであった。この結果より、免疫グロブリン軽鎖 κ の沈着から成る原発性アミロイドーシスと診断された。左側口角部腫瘍についても切除生検を施行し、同診断を得たため、本症例は原発性限局性両側口角 A κ 型 AL アミロイドーシスの確定診断となった。

アミロイドーシスの発生機序については未だ不明な点が多い。しかし AL アミロイドーシスにおいては、局所で B 細胞および形質細胞が何らかの刺激により単一クローン性の増生し、これら細胞がアミロイド蛋白の軽鎖を産生するという機序が検討されている^{21, 22)}。自験例では、当科初診の 5 年ほど前より頻回に両側口角炎を認めており、慢性的に局所炎症があったと考えられる。免疫組織化学検査によって免疫グロブリン軽鎖 κ に形質細胞浸潤が認められたのは、両側口角に慢性刺激が加わったことによって大食細胞やライソゾーム酵素の作用により、アミロイド蛋白に変化した可能性が示唆される。

また、口腔領域をはじめとする限局性アミロイドーシスの治療では、外科的切除が効果的でその予後は比較的良好であるとされている¹⁸⁾。自験例では右側口角腫瘍は切除後 12 か月、左側は 6 か月経過観察を行っているが、現在のところ再発を疑うような所見を認めていない。初期治療後 10 年以上経過してから再発の報告もあるため²¹⁾、長期に渡る慎重な経過観察が必要となる。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました当院病理部 渡辺正秀先生、神経内科 木下朋実先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 65 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 (2011 年 4 月、東京) において発表した。

引用文献

- 1) 石原得博：アミロイドーシスの診断基準と臨床調査個人票。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 1996, 13-24 頁。
- 2) 木村吉宏, 島原政司, 他：舌および顎下部の腫脹を契機に発見された全身性アミロイドーシスの 1 例。日口外誌 55: 71-75, 2009。
- 3) 酒向 誠, 村田千年, 他：AA 蛋白による舌アミロイドーシスが先行症状であった多発性骨髄腫の 1 例。日口外誌 50: 616-619, 2004。
- 4) 荒井育子, 太田嘉英, 他：舌潰瘍より発見されたア

ミロイドーシスをともなう多発性骨髄腫の 1 例。日口科誌 50: 218-221, 2001。

- 5) Biewend ML, Menke DM, et al : The spectrum of localized amyloidosis: A case series of 20 patients and review of the literature. Amyloid 13: 135-142, 2006。
- 6) 篠田友孝：アミロイドの生化学。神経内科 31: 549-557, 1989。
- 7) 石原得博, 内野文彌：アミロイドの病理形態。日本臨牀 49: 758-765, 1991。
- 8) 高月 清, 樋端敏生：AMYLOIDOSIS 病型分類と診断。日本臨牀 37: 3216-3223, 1979。
- 9) 亀井敏昭, 河野信彦, 他：頬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。日口外誌 30: 411-414, 1984。
- 10) 小川隆嗣, 谷尾洋子, 他：両側頬部にみられた限局性アミロイドーシスの 1 例。日口外誌 32: 1600-1605, 1986。
- 11) 森紀美江, 田辺雄一, 他：頬粘膜に認められた限局性アミロイドーシスの 1 例。日口外誌 47: 807-810, 2001。
- 12) 加藤元康, 柴田敏之, 他：アミロイドーシスを伴う舌下腺 Benign lymphoepithelial lesion の 1 例。日口科誌 47: 250-253, 1998。
- 13) Kurokawa H and Takuma C : Primary localization amyloidosis of the sublingual gland. Fukuoka Acta Med 89: 216-220, 1998。
- 14) 大鶴光信, 伊藤和三, 他：舌下腺に発生した限局性アミロイドーシスの 1 例。日口外誌 48: 24-27, 2002。
- 15) 穴戸計一, 小浜源郁, 他：口唇粘膜下に発生したアミロイド腫の 1 例。日口外誌 22: 413-415, 1976。
- 16) 市川 徹, 下野正基, 他：上下口唇に出現したアミロイドーシスの 1 症例。日口外誌 25: 394-405, 1979。
- 17) 吉岡秀郎, 古郷幹彦, 他：口蓋部に発生した限局性アミロイドーシス。阪大歯学誌 41: 420-413, 1996。
- 18) 市川健司, 盛実俊也, 他：硬口蓋に発生した限局性アミロイドーシスの 1 例。日口外誌 40: 534-536, 1994。
- 19) 青木紀昭, 川辺良一, 他：舌に腫瘍の形成を認めた原発性アミロイドーシスの 1 例。日口外誌 36: 95-101, 1990。
- 20) 君島 祐, 小林淳二, 他：舌に発生したアミロイドーシスの 1 例。日口外誌 41: 829-831, 1995。
- 21) Noguchi T, Jinbu Y, et al : Primary Localized Amyloidosis of the Angle of Mouth: Report of a case. Oral Med Pathol 8: 27-30, 2003。
- 22) 今村英夫, 久保田英朗, 他：口底に発生した限局性腫瘍形成型アミロイド症の 1 例。日口外誌 38: 1661-1662, 1992。
- 23) 稲熊昌広, 田代悦章, 他：上顎にみられた限局性アミロイドーシスと思われた 1 例。日口科誌 45: 306-310, 1996。
- 24) 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: 141-151, 1985。
- 25) Wright JR, Calkins E, et al : Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. Lab Invest 36: 274-281, 1977。