舌下腺に発生した限局性結節性アミロイドーシスの1例

川 俣 綾・山田 峻之・鈴木 美保
道 泰之・鶴澤 成一・山城 正司

A case report of localized nodular amyloidosis of the sublingual gland

KAWAMATA Aya・YAMADA Takayuki・SUZUKI Miho
MICHII Yasuyuki・UZAWA Narikazu・YAMASHIRO Masashi

Abstract: Amyloidosis, a metabolic disease resulting from extracellular accumulation of insoluble fibrillar protein, causes functional disorders by depositing amyloid in internal organs. Amyloidosis is classified into systemic disease, in which amyloid is deposited in all internal organs, and localized disease, in which deposition is limited to certain internal organs.

We present a rare case of localized nodular amyloidosis of the sublingual gland. A 66-year-old woman presented to our department because of swelling of the left side of the oral cavity floor in November 2010. We observed an elastic, soft, painless mass located in the left side of the oral cavity floor. Magnetic resonance imaging revealed a well-defined mass in the left sublingual gland. Clinically, we suspected a sublingual gland tumor. As the mass might not disappear, we resected the sublingual gland under general anesthesia in April 2011. The histological diagnosis was amyloidosis. Since amyloidosis can overlap with multiple myeloma and other systemic illnesses, we requested systemic scanning by the departments of medicine and rheumatology, but no systemic abnormalities were detected. Thus, we diagnosed localized nodular amyloidosis of the sublingual gland. As of approximately 14 months postoperatively, there has been no evidence of recurrence.

Key words: localized nodular amyloidosis (限局性結節性アミロイドーシス), sublingual gland (舌下腺)

緒 言

アミロイドーシスは線維構造をもつ不溶性蛋白であるアミロイドが臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患であり、全身諸臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、ある臓器に限局した沈着を示す限局性アミロイドーシスに大別される¹⁾。口腔領域の限局性アミロイドーシスとしては、舌、口蓋、頬部において報告されているが²⁻⁴⁾、舌下腺に発生するものは比較的まれである。

今回われわれは、舌下腺に生じた限局性結節性アミロイドーシスの1例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者: 66歳, 女性。

初 診: 2010年11月。

主 訴: 左側口底の腫脹。

既往歴: 高血圧, HBV (+)。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2010年5月頃より左側口底の腫脹を自覚し、7月に近医口腔外科受診した。生検を行い、リンパ上皮性疾患と診断された。その後、経過観察を行っていたが、治療法についてセカンドオピニオンを希望し、当科を受診した。

現 症:

全身所見: 体格中等度で栄養状態は良好であった。

局所所見: 左側口底部に弾性硬、無痛性の腫瘤を認めた。腫瘤は正常粘膜で覆われていた。舌下小丘からの唾液の流出障害は認めなかった(写真1)。

MRI 所見: 左側舌下腺に境界明瞭な38×30×15mm大の病変を認めた。病変はT1強調画像で筋と同様、T2強調画像で低信号を呈し、ガドリニウムで辺縁は強く増強され、内部はやや不均一に淡く増強されていた(写真2A, B)。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・顎顔面頸部機能
再建学講座・顎顔面外科学分野
(主任: 原田 清教授)

Maxillofacial Surgery, Maxillofacial and Neck Reconstruction,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo
Medical and Dental University (Chief: Prof. HARADA Kiyoshi)

受付日: 2011年12月12日

採択日: 2012年10月30日

写真2 MR画像(ガドリニウム強調画像写真)

A: 水平断 B: 冠状断

左側舌下腺に境界明瞭な $38 \times 30 \times 15$ mm大の病変(矢印)を認めた。病変はガドリニウムで辺縁は強く増強され、内部はやや不均一に淡く増強された。

臨床検査所見: 血液一般、血清生化学検査において異常値は認めなかった。

臨床診断: 左側舌下腺腫瘍の疑い。

処置および経過: 初診時、舌下腺腫瘍を疑い、前医に生検の結果を問い合わせた。当科で標本を確認したところ、舌下腺体にリンパ球の浸潤を認め、腺房組織は萎縮していたが、腫瘍性病変は明らかでなかった(写真3)。そこで、2011年1月、局所麻酔下に再度舌下腺前方部を一部切除し、生検を行った。病理組織学的には唾液腺組織の萎縮と線維化を認めたが、腫瘍性病変は認めず、患者もこれ以上の治療は希望しなかったため、経過観察とした。しかし、腫瘍がやや増大傾向にあり、MRI検査でも病変の増大を認めたため、舌下腺を全摘出して精査する方針とし、2011年4月に全身麻酔下に舌下腺摘出術を施行した。口底粘膜を含めて切開し、腫大した舌下腺の被膜を破らないように注意しながら全摘出した。触診で腫瘍の存在は明らかでなかった。この際、舌神経は温存できたが、ワルトン管を後方で切断した。ワルトン管の移設は困難であったため、開放創とし、終了した。病理組織学的にアミロイドーシスの診断を得た。アミロイドーシスは多発性骨髄腫を合併することや、全身性に発現することがあるため、本学膠原病リウマチ内科に精査を依頼した。臨床検査では尿中Bence-Jones蛋白は認められず、血液検査、心エコー、CT検査、心電図でも異常所見は認めなかった。以上のことから、本症例は舌下腺の限局性結節性アミロイドーシスと診断した。現在、術後1年2か月であり、再発の所見なく経過している。

摘出標本所見: 摘出標本は $37 \times 32 \times 12$ mm大を示し、薄い被膜で被覆されていた。剖面所見では舌下腺組織がほ

とんど黄白色の腫瘍性病変に置換されていた(写真4)。

病理組織学的所見: 舌下腺の多くの腺房細胞と導管が消失し、硝子化物などで置換されており、無構造の好酸性物質が認められた。さらにリンパ球の浸潤も認められ、リンパ上皮性疾患に続発する疾患であることが推察された(写真5A, B)。コンゴレッドならびにダイロン染色でも陽性所見を認め(写真5C)、これらの発色部位は偏光観察で緑色調に発色した(写真5D)。これによりアミロイドーシスの診断が確定し、その分類のために抗アミロイドA蛋白抗体、抗 $\beta 2$ マイクログロブリン蛋白抗体、抗 β アミロイド蛋白抗体を用いた免疫染色を行った。その結果、抗アミロイドA蛋白抗体陰性、抗 $\beta 2$ マイクログロブリン蛋白抗体陰性、抗 β アミロイド蛋白抗体陰性を示し、以上の結果から本症例はALアミロイドーシスと推測された。

病理組織学的診断: アミロイドーシス(ALアミロイドーシス)。

考 察

アミロイドーシスは、アミロイド細線維を主成分とするアミロイド蛋白が、全身性あるいは限局性に組織間隙に異常沈着する原因不明の難治性の代謝性疾患である。本症については、1855年にVirchowらによって初めて報告された⁵⁾。アミロイドーシスは、全身諸臓器にアミロイドが沈着する全身性アミロイドーシスと、ある臓器に限局した沈着を示す限局性アミロイドーシスとに分類され、さらに種々のアミロイド蛋白(前駆蛋白)によって、AAアミロイドーシス、ALアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、透析アミロイドーシス、脳アミロイドー

写真1 術前口腔内写真
左側口底部の腫脹を認めた。

写真3 前医で生検した際の病理組織像
(H-E 染色, ×10)
舌下腺体の半分以上の領域にリンパ球の浸潤を認めた。

写真4 摘出標本剖面
舌下腺組織のほとんどが黄白色の腫瘍性病変に置換されていた。

写真5 病理組織像

- A, B: 萎縮した腺房組織の周囲に好酸性で無構造な硝子様構造物を認めた。さらにリンパ球の浸潤も認められ、リンパ上皮性疾患に続発する疾患であることが推察された (H-E 染色, A: ×1.25, B: ×4).
C: 同構造物はコンゴレッドで橙赤色に染色された (コンゴレッド染色, ×10).
D: 偏光下では緑色の複屈曲性を示した (コンゴレッド染色, 偏光顕微鏡像, ×10).

表1 アミロイドーシスの分類¹⁾

臨床病名	前駆蛋白	病 態	治療法
I 全身性アミロイドーシス			
1. 非遺伝性アミロイドーシス			
続発性アミロイドーシス (AA アミロイドーシス)	血清アミロイド A	関節リウマチを代表とする慢性炎症性疾患に続発し、炎症性蛋白 SAA (serum amyloid A) 由来の AA アミロイドが沈着	AA 蛋白の前駆物質である SAA の産生抑制を目的として、基礎疾患に対し、免疫抑制療法を行う
原発性あるいは骨髄腫合併アミロイドーシス (AL アミロイドーシス)	免疫グロブリン L 鎖	異常形質細胞により産生される M 蛋白により異常産生された免疫グロブリン L 鎖由来の AL アミロイドの沈着	原因である M 蛋白産生を抑制するため、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法などを行う
透析アミロイドーシス	β 2- ミクログロブリン	長期透析患者で血中 β 2 ミクログロブリン (β 2-MG) 由来のアミロイドが骨関節などに沈着	生体適合性の高い透析膜を使用し、透析液のエンドトキシン濃度を低下させた高純度透析液を使用する
2. 遺伝性(家族性) アミロイドーシス			
家族性アミロイドポリニューロパチー	トランスサイレチン (TTR)	遺伝的に変異した TTR が前駆細胞となって産生されるアミロイドが神経や他の組織に沈着	異型 TTR の 90% 以上が肝臓で産生されるため、肝移植治療を行う
II 限局性アミロイドーシス			
脳アミロイドーシス	アミロイド β 前駆蛋白	大脳皮質や脳血管に沈着したアミロイドが神経障害を引き起こす	認知機能改善のためにドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミンを、記憶・学習機能改善のためにメマンチンを投与する
限局性結節性アミロイドーシス	免疫グロブリン L 鎖	さまざまな臓器・組織に限局性にアミロイドが沈着	外科的に切除を行う

シスなどに分類される。AA アミロイドーシスでは、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患を基盤に、炎症性蛋白として肝臓から産生される血清アミロイド A が AA アミロイドとして沈着し、AL アミロイドーシスでは単クローン性に産生される免疫グロブリン L 鎖が AL アミロイドとして沈着するとされている。限局性結節性アミロイドーシスは、皮膚や咽頭、気管などに好発し、沈着しているアミロイドのほとんどは AL アミロイドと言われている¹⁾ (表1)。

一般的に、口腔領域にみられるアミロイドーシスは全身性アミロイドーシスの一部分症として現れることが多く、さらに口腔領域ではアミロイド蛋白は舌に沈着することが多く⁶⁾、巨舌は約 20% にみられるとされている¹⁾。唾液腺に発生するアミロイドーシスは腫瘍内アミロイドーシスとしての沈着がほとんどであるとされているが、そのほとんどは、耳下腺で発生するとされており⁷⁾、舌下腺に限局したアミロイドーシスはまれである。今回われわれが渉猟し得た範囲内では、本邦ではこれまでに 5 例が報告されているのみで、すべての症例で、腫瘍性病変は否定的との報告であり^{8~12)}、本症例でも病理組織学的所見から腫瘍性病変は認められなかった。また、これら 5 例のうち 2 例の病理組織所見は、舌下腺内部の唾液腺組織が萎縮・消失し、アミロイド蛋白に置換されたと報告されており、本症例と

同様の病態を示していた^{8, 11)}。治療法は、4 例で摘出術が施行されており、全例において再発は認められていない。残りの 1 例は生検のみ施行し、その後は定期的に経過観察を行っているが、変化は認めないとの報告であった。本症例でも、術後 1 年 2 か月現在、再発を認める所見はないが、限局性アミロイドーシスであっても再発により複数回の手術を要した症例¹³⁾も報告されていることから、長期の注意深い経過観察が必要と考えられる。

また、本症例では、前医で生検した際の病理組織学的診断はリンパ上皮性疾患であった。リンパ上皮性疾患は著しいリンパ球の浸潤とそれにとりもなう腺組織の破裂、消失、さらには導管の増生などを組織学的特徴とする疾患名として、1952 年に Godwin¹⁴⁾により提唱され、これには腺リンパ腫、慢性炎症、リンパ上皮腫、リンパ性腫瘍、ミクリッツ病などを含むとした。その後、シェーグレン症候群の不全型とし、シェーグレン症候群を含むとする意見¹⁵⁾や、臨床所見、諸検査所見などからリンパ上皮性疾患とミクリッツ病は同一疾患で、シェーグレン症候群は別の範疇で扱うべきとする意見¹⁶⁾など、多くの議論を経て、現在では、唾液腺におけるリンパ球の浸潤と導管上皮の反応性増生を来す疾患の総称として定義され¹⁷⁾、組織学的にはミクリッツ病と同様の所見を認めるが、唾液腺や涙腺の腫瘍

のみで、他に症候を認めないものをリンパ上皮性疾患として扱う傾向にある¹⁸⁾。

リンパ上皮性疾患の成因としては、何らかの刺激によって唾液腺導管上皮に抗原が出現し、それに対する免疫反応が腺組織の破壊をもたらすといった報告¹⁹⁾や、局所炎症を背景とした腺組織混在リンパ節の反応性過形成によるとする報告²⁰⁾がある。本症例では長期間にわたり、左側下顎臼歯部に義歯を装着していた経緯もあり、そのために舌下腺に慢性炎症が引き起こされ、リンパ球浸潤を認めるようになったと推察された。

アミロイドーシスの成因に関しては不明な点が多いが、何らかの誘因で臓器の局所で増殖したB細胞や形質細胞が免疫グロブリンや軽鎖を過剰に産生し、こうした細胞がモノクローナルに増殖し始めると単一の軽鎖が産生され、臓器限局性にALアミロイドーシスが発症するとの報告がある^{21, 22)}。本症例でも、アミロイドーシスを発症する以前にリンパ球浸潤が認められていたことより、同様の機序で発症した可能性が考えられた。

本症例は限局性に発症したアミロイドーシスと診断したが、全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスの鑑別についての厳密な診断基準はない¹¹⁾。本症例においては、血液検査、尿検査などの全身検索で、多発性骨髄腫を疑う所見はなく、続発性アミロイドーシスと関連があるとされる関節リウマチなどの慢性炎症性疾患は認めなかったため、限局性結節性アミロイドーシスと診断したが、診断基準が明確でないことから今後も定期的に全身検索を行っていく必要があると思われる。

結 語

今回われわれは、口底に発生した限局性アミロイドーシスを経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例に対して御助言ならびに御指導いただきました東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病態診断科学分野 岡田憲彦先生、遠山怜先生、東京医科歯科大学医学部附属病院膠原病リウマチ内科 木原まり先生、東京医科歯科大学医歯学総合研究科包括病理学分野 大西威一郎先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第45回NPO法人日本口腔科学会関東地方部会(2011年11月、東京都)にて発表した。

引用文献

- 1) 山田正仁: アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班. Available at: <http://amyloid1.umin.ne.jp/guideline>

- 2010.pdf. Accessed July 19, 2011.
- 2) 浅井俊幸, 酒井 昇, 他: 舌アミロイドーシスの1症例. 耳喉頭頸 64: 527-531, 1992.
- 3) 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.
- 4) 森美紀江, 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.
- 5) Virchow R: Über den Gang der Amyloiden Degeneration. Virchows Arch 8: 140-144, 1855.
- 6) van der Wal N, Henzen-Logmans S, et al: Amyloidosis of the tongue: a clinical and postmortem study. J Oral Pathol 13: 632-639, 1984.
- 7) 湯田文朗, 笹野伸昭, 他: 限局性アミロイドーシス. 日本臨床 49: 910-917, 1991.
- 8) 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. 口科誌 47: 250-253, 1998.
- 9) Kurokawa H, Takuma C, et al: Primary localization amyloidosis of the sublingual gland. Fukuoka Acta Med 89: 216-220, 1998.
- 10) 高橋洋之, 山田剛也, 他: 口底及び頬粘膜に生じた限局性アミロイドーシスの1例. 口科誌 48: 233, 1999.
- 11) 大鶴光信, 伊澤和三, 他: 舌下腺に発生した限局性アミロイドーシスの一例. 日口外誌 48: 24-27, 2002.
- 12) 菊田 周, 武田英彦, 他: 腫瘤を形成した唾液腺アミロイドーシス例. 耳鼻臨床 96: 609-613, 2003.
- 13) 山内彰人, 檜尾明憲, 他: 喉頭アミロイドーシス9症例の臨床的検討. 日食会報 59: 422-429, 2008.
- 14) Godwin JT: Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumor, Mikulicz disease. Cancer 5: 1089-1103, 1952.
- 15) 鈴木輝彦, 今井史彦: Mikulicz —その疾患概念の変遷と今日の理解—. JOHNS 2: 46-48, 1986.
- 16) 武田泰典, 鈴木鐘美: 小児の良性リンパ上皮性病変 benign lymphoepithelial lesion ならびに慢性再発性耳下腺(唾液管末端拡張症)に関する病理学的検討. 口科誌 31: 54-64, 1982.
- 17) 石川梧郎: 唾液腺の病変. 口腔病理カラーアトラス. 第2版, 医歯薬出版, 東京, 2001, 132頁.
- 18) 武田泰典: Sjögren 症候群と benign lymphoepithelial lesion. 病理と臨床 7: 590-597, 1989.
- 19) 小守 昭, 那須道世, 他: 良性リンパ上皮性疾患と Sjögren 症候群における唾液腺の病理組織学的検討. 口病誌 43: 1-12, 1976.
- 20) 楠川仁悟, 田中俊一, 他: Benign lymphoepithelial lesion の2症例とその文献的考察— Benign lymphoepithelial lesion および Mikulicz 病について—. 口科誌 40: 187-195, 1991.
- 21) 佐野公泰, 大西涼子, 他: 限局性結節性肺アミロイドーシスの1例. 気管支 32: 41-46, 2010.
- 22) 原 啓: シェーグレン症候群における肺のアミロイドーシスと嚢胞. 日胸 68: 311-322, 2009.