両側頬部にみられた限局性アミロイドーシスの1例

小川 隆嗣・谷尾 洋子・領 家 和 男・三 上 有 史
堀 江 誠・浜 田 驍

A case of the organ limited amyloidosis in both cheeks

Takaaki OGAWA・Yoko TANIO・Kazuo RYOKE
Arifumi MIKAMI・Makoto HORIE・Takeshi HAMADA

Abstract: Amyloidosis is a lesion which amyloid substance, fibrous protein, is deposited in all organs and tissues of the body. In the oral region, tongues are most affected. Lips, cheeks, palates and submandibular salivary glands may also be affected, but few cases were reported so far.

Clinical classification of amyloidosis is generally as follows; (1) primary amyloidosis, (2) amyloidosis with multiple myeloma, (3) secondary amyloidosis, (4) hereditary amyloidosis, (5) organ limited amyloidosis.

Recently, we have experienced a case of amyloidosis, which had occurred in both cheeks of a 45-year old man. The patient complained of a tumor formations of both cheeks. These tumors were excised intraorally and amyloid fibrils were detected in them by light and electron microscopy. Furthermore, by several systemic examinations this case was diagnosed as organ limited amyloidosis.

Key words: organ limited amyloidosis, cheek

緒 言

アミロイドーシスはアミロイド物質が全身の臓器・組織内に沈着する疾患であり, 1842年 Rokitansky により初めて記載され, 1855年 Virchow によりアミロイドーシスの名称が与えられ疾患概念が確立された。

以来, 電子顕微鏡による観察, 組織化学的・生化学的・免疫化学的研究の進歩により, 以前は糖蛋白の一種と考えられていたアミロイド物質は, その中心をなすアミロイド細線維が蛋白であることが明らかとなってきた。しかしその病因に関してはいまだ不明な点が多く残されている。

本邦におけるアミロイドーシスの口腔領域での発症に

鳥取大学医学部歯科口腔外科学教室

(主任: 浜田 驍教授)

Tottori University, School of Medicine, Department of Oral & Maxillofacial Surgery (Chief: Prof. Takeshi Hamada)

受付日: 昭和61年4月16日

関しては, 舌に好発するとされているが, そのほとんどは全身性アミロイドーシスの一部分症としての記載にとどまっており, 口腔領域を主体とした報告はいまだ少ない。

今回, われわれは両側頬部にアミロイド沈着のみられた1症例を経験したので, その概要を報告する。

症 例

患 者: 45歳 男性。

初 診: 昭和56年9月■日。

主 訴: 両側頬部の腫脹。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 約20年前に両側頬部の腫瘤形成に気づくも疼痛がないため放置していた。腫瘤の大きさは変化がなかったが咀嚼時に頬部を咬むのが気になり, 同時にアメ玉を頬張ったような顔貌の改善を希望して昭和56年9月■日某耳鼻科医受診。同医より紹介され翌日当科を受診した。

写真 1 初診時顔貌所見

写真 3 初診時口腔内所見

写真 2 初診時側貌所見

現 症

口腔外所見 両側頬部がアミ玉を頬張ったように突出しており、一部に腫瘍と皮膚との癒着がみられた（写真1, 2）。

口腔内所見：左頬部に2個、右頬部に4～5個のエンドウ大から拇指頭大の腫瘍を触知した。腫瘍は表面凹凸不正で硬度は弾性硬であり、被覆口腔粘膜は正常で腫瘍との癒着も認められなかった。また、耳下腺乳頭からの唾液流出は良好であった（写真3）。

臨床検査所見：特に異常所見は認められなかった（表1）。

臨床診断：頬部良性腫瘍（唾液腺腫瘍）の疑い。

処 置：初診当日、生検を兼ねて最も大きな左側の腫瘍を摘出することとし、局麻下に頬粘膜に咬合線に沿って横切開を加え、腫瘍を周囲組織より鈍的に剝離してい

表 1 臨床検査所見

<血液一般>		<血清検査>	
WBC	8,300/mm ³	梅毒血清反応	(-)
RBC	453×10 ⁴ /mm ³	CRP	(-)
Hb	13.5 g/dl	ASLO	50 u.
Ht	38.9%	RA	(-)
Plt.	8.8×10 ⁴ /mm ³	IgA	135 mg/dl
<血液生化学>		IgG	1,433 mg/dl
TP	7.6 g/dl	IgM	152 mg/dl
総コレステロール		<血 沈>	
134 mg/dl		1 時間値	10 mm
Ch.E	6.4 μMsH/min/ml	2 時間値	22 mm
TB	0.4 mg/dl	<尿一般>	
DB	0.1 mg/dl	反 応	pH 6
Al. phos.	8 K-Au	蛋 白	(-)
LDH	293 Wroble	糖	(-)
GPT	13 Karmen	ウロビリノーゲン(±)	
GOT	10 Karmen	血 液	(-)
BUN	13 mg/dl	アセトン	(-)
尿酸	4.1 mg/dl	<胸X>	異常なし
クレアチニン	0.8 mg/dl	<ECG>	異常なし
蛋白分画		ALB	56.6%
		α ₁ -G	3.0%
		α ₂ -G	7.5%
		β-G	11.2%
		γ-G	21.8%

ったが、周囲筋組織との癒着は著しく、一部では皮膚と癒着していたため摘出は非常に困難であったが、皮膚を穿孔することなく一塊として摘出できた。摘出物は18×16 mm 大で、表面凹凸不正で硬度は弾性硬であり、剖面は淡黄色で均一な所見を呈していた（写真4）。

病理組織学的所見

光学顕微鏡所見：H-E染色ではエオジン好性の均質無

写真 4 摘出腫瘍

写真 7 病理組織学の所見 (PAS-アルシアンブルー染色, $\times 40$)

写真 5 病理組織学の所見 (H-E 染色, $\times 40$)

写真 8 病理組織学の所見 (コンゴレッド染色, $\times 100$)

写真 6 病理組織学の所見 (Van-Gieson 染色, $\times 40$)

写真 9 病理組織学の所見 (偏光顕微鏡像)

写真 10 電子顕微鏡所見

構造の物質が層板状に沈着しており、その周囲に拡張した血管が多数認められた。細胞成分は乏しく全体に多孔性を示しており、この部分は血管あるいは脂肪組織の変性したものと考えられた(写真5)。

Van-Gieson 染色では紅色に染まる 膠原線維の間や血管腔の周囲に塊状、あるいは層状にオレンジ色を帯びた物質が沈着していた(写真6)。

PAS-アルシアンブルー重染色では、陽性に染色され淡紫紅色の物質が沈着していた(写真7)。

コンゴレッド染色では淡紅色に染まり、血管周囲および結合織の一部では濃染している部分もみられた(写真8)。コンゴレッド染色標本を偏光顕微鏡で観察したところ、緑色の偏光が認められた(写真9)。

電子顕微鏡所見：摘出腫瘍の一部を通法に従って試料作製し鏡検した。幅80～130 Å、長さ1,400～5,000 Åの細線維が相互にもつれ合いながら配列し、ところによっては束状になっていたり、膠原線維に接し沈着していた(写真10)。

確定診断：両側頬部アミロイドーシス。

経過：腫瘍摘出後、創部に一時感染をきたしたが消炎処置により緩解したので、11月■日に左側1個、右側2個の腫瘍を局麻下で摘出した。摘出時の状態および摘出物は前回の場合と同様であった。術後は感染をきたすこともなく経過は良好で、術後4年経過した現在再発はみられない。

考 察

アミロイドーシスは臨床的に多くの分類がなされているが、その病態に依然として不明な点が多く、いまだ完全な分類はない。本邦では厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班報告(昭和55年度)¹⁾によると、(1)原発性、(2)多発性骨髄腫合併性、(3)続発性、(4)遺伝性(家族性)、(5)限局性、(6)老人性、の6型に分類されている。また高月ら²⁾によると APUD

(amine precursor uptake decarboxylase)を加えて7型に分類している。

ところで口腔領域のアミロイドーシスの報告としては、本邦では剖検例として橋本³⁾が舌、石木ら⁴⁾が舌および顎下腺のアミロイドーシスを報告しているが、これらは原発性および多発性骨髄腫合併性アミロイドーシスの一部分症として現れたものがほとんどである。また症例報告としては、両側頬部⁵⁾、上下口唇^{6,7)}、上口唇⁸⁾、硬口蓋⁹⁾、硬口蓋および舌¹⁰⁾の発症例と市川ら¹¹⁾が3年後に再発した例を報告しているにすぎない。

全身の諸臓器に沈着するアミロイド物質は、最近の研究の進歩により細線維状の蛋白であることが明らかにされ、現在では数種類の蛋白が判明している。すなわち、第1は免疫グロブリンL鎖由来の蛋白(AL, 分子量25,000～20,000)であり形質細胞・B細胞で産生され、原発性および骨髄腫合併アミロイドーシスにみられる。第2はアミロイドA蛋白(AA, 分子量12,500)と呼ばれるものであり、起源不明に血清中に急性かつ一過性に出現する前駆体 Serum protein AA (sAA, 分子量160,000, α_1 グロブリン分画)に由来すると考えられ、続発性アミロイドーシスと一部の家族性アミロイドーシスにみられる。第3は内分泌ホルモン Thyrocalcitonin 由来の蛋白(APUD)であり、神経外胚葉組織の腫瘍、甲状腺髄様癌に合併してみられる。第4は老人心臓アミロイドーシスに特異的なアミロイド蛋白(AscA)である¹²⁾。限局性アミロイドーシスは、現在までのところ構成蛋白は明らかにされていない。

このようにアミロイド線維蛋白に関する研究の進歩により、最近では主要構成蛋白による再分類が試みられているが、いまだすべてのアミロイド蛋白が明らかになっていないので不十分な分類であり、今後の研究に待たれるところである。

アミロイドーシスの確定診断を得るためには一般に生検が唯一の手段であり、生検組織をコンゴレッドで染色しその陽性部分を偏光顕微鏡で観察し、緑色の偏光を認めれば診断できるとされている。本症例においても摘出腫瘍をコンゴレッド染色を施し、淡紅色に染まった部分を偏光顕微鏡にて観察したところ、緑色の偏光を認めた。しかしながら、この染色法では時に膠原線維が緑色の偏光色を呈することがいわれており¹³⁾、最も信頼できるのは超薄切片標本の電子顕微鏡の観察でアミロイド線維を証明すればよいとされている。

電子顕微鏡による研究によってアミロイドは、幅70～100 Å、長さ300～10,000 Åの細い線維の集積であり、枝分れはなく、波状あるいはらせん状を示さないこと、また膠原線維のような明瞭な周期は示さないが、数珠玉状に濃淡がみえることがあることなどが明らかにされた¹⁴⁾。また、Gueft と Ghidoni¹⁵⁾ はアミロイド線維は幅25 Åの細い線維2本で構成されると述べており、内

野ら¹⁴⁾も同様に對になった線維を観察している。しかし市川ら¹¹⁾はアミロイド線維が2本の細線維で構成されていることは確認できなかったと述べている。

本症例においては、對になった線維構造は観察できなかったが、幅 80~130 Å, 長さ 1,400~5,000 Å の細線維が認められたので、アミロイドと同定できた。さらに患者の既往歴、家族歴に特記事項がないこと、臨床検査において蛋白分画、免疫グロブリン、尿検査など異常がないことより、本症例は限局性アミロイドーシスと考えられる。

アミロイド蛋白の生成機序に関しては不明な点が多く、いろいろな説が提唱されている。現在のところ形態学的には細胞内産生説と細胞外産生説が唱えられているが、結論は得られてなく、実際にはアミロイドーシスの病型によりその発症機序は多少とも異なるであろうと予想されている。

細胞内産生説には、Glenner¹⁶⁾の形質細胞やマクロファージが関与するという説と Cohen¹⁷⁾の網内系 (RES) 細胞が関与するという説があり、細胞外産生説では免疫学的刺激の介在なしに生体内での血漿蛋白の生成過程で遺伝的な異常が起こり、アミロイド線維が血管外に沈着するとされており、前者の場合は原発性および続発性アミロイドーシスの一部が、また後者の場合では遺伝性アミロイドーシスがあてはまるであろうとされている¹⁸⁾。

ところで中川¹⁹⁾は細胞膜異常説を唱え、アミロイド産生には特定の細胞の関与を想定する必要がなく、何らかの原因によって細胞膜酵素に異常が起これば、その細胞周囲でアミロイド合成が起こりうると推定している。この細胞膜異常説の超微形態学的特徴としては、(1) 小孔 (pit) の形成、(2) 基底膜の膨化、解離あるいは不明瞭化、(3) 湾入 (indentation) の形成をあげており、市川ら¹¹⁾も同様な所見を述べている。

本症例においては、中川¹⁹⁾、市川ら¹¹⁾の観察した膜の異常については明らかにし得なかったが、免疫学的な異常は認められなかったことや遺伝的な関係もなかったことより、細胞膜の異常が関与しているかもしれない。

アミロイドーシスの治療に関しては、続発性のものに対しては原疾患に対する治療が優先され、骨髄腫合併のものに対しては melphalan やステロイドホルモンなどが投与されている。その他アミロイド線維を溶解する薬剤として、コルヒチン、セファランチンなどがあげられ、最近になり DMSO (dimethylsulfoxide) の投与も試みられている²⁰⁾。しかしながら特効薬はなく、市川ら¹¹⁾の再発例の報告もあるが、本症例のように限局性のものでは外科的切除が現在のところ効果的な治療法と考えられる。

結 論

1. 最近われわれは、45歳男性の両側頬部に多発性腫瘤を形成したアミロイドーシスの1例を経験した。
2. 局麻下に腫瘤の摘出を行い、光学顕微鏡的、電子顕微鏡的検査を行いアミロイドを同定し、さらに各種臨床検査の結果、限局性アミロイドーシスと診断した。
3. 術後4年経過した現在、再発はみられず経過良好である。

稿を終えるにあたり、電子顕微鏡検査にご援助いただいた本学第2解剖学教室鹿島諒技官、電子顕微鏡室勝本哲央技官に感謝を捧げます。

本症例の要旨は、第11回日本口腔外科学会中国・四国地方会 (昭和57年4月11日) において発表した。

引 用 文 献

- 1) 荒木淑郎：厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班報告書分冊。1980。
- 2) 高月 清，樋端敏生：AMYLOIDOSIS 病型分類と診断。日臨 37：76-83 1979。
- 3) 橋本紀三：全身性アミロイド沈着症ならびに多発性骨髄腫剖検例における舌の病理組織学的所見について。福岡医誌 56：903-916 1965。
- 4) 石木哲夫，黒田節夫，他：口腔アミロイドーシスの病理組織学的観察。口病誌 34：467-478 1967。
- 5) 古川 正，船越良一，他：口腔アミロイドーシスについて—両側頬部アミロイド腫瘤の1例—。日口外誌 20：66-77 1974。
- 6) 市川 徹，森村儀一，他：上下唇にまたがり出現した amyloidosis の1症例。歯科学報 74：680-687 1974。
- 7) 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 22：155-157 1976。
- 8) 田村 稔，田中 寿，他：上口唇部に発生した限局性アミロイドーシスの1例。口科誌 30：119-126 1981。
- 9) 大野彰彦，尾崎登喜雄，他：硬口蓋に発現した局所性腫瘤形成性アミロイドーシス症例について。口科誌 33：502-506 1984。
- 10) 砂辺光男，印牧康祐，他：硬口蓋および舌に限局した腫瘤形成性アミロイドーシスの一症例。京大口腔科紀 20：97-106 1980。
- 11) 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—光学顕微鏡学的および電子顕微鏡的観察—。日口外誌 25：130-141 1979。
- 12) 宮本大樹，松尾哲道，他：AMYLOIDOSIS アミロイドの病因—モデルの導入・免疫遺伝学的

- 解析一. 日臨 37: 91-104 1979.
- 13) 柳原 誠, 和泉秀彦, 他: AMYLOIDOSIS 皮膚とアミロイド 日臨 37: 54-60 1979.
- 14) 内野文弥, 石原得博, 他: AMYLOIDOSIS アミロイドの基本構造としてのアミロイド線維. 日臨 37: 9-17 1979.
- 15) Gueft, B. and Ghidoni, J.J.: The site of formation and ultrastructure of amyloid. Am J Pathol 43: 837-854 1964.
- 16) Glenner, G.G.: AMYLOID DEPOSITS AND AMYLOIDOSIS. N Engl J Med 302: 1283-1292 1980.
- 17) Cohen, A.S., Cathcart, E.S., et al.: Amyloidosis, current trends in its investigation. Arthritis Rheum 21: 153-160 1978.
- 18) 鬼頭昭三, 糸賀勲子: アミロイドの生化学. 神経内科 12: 221-234 1980.
- 19) 中川定明: アミロイドーシスの病理—発生病理を中心として—. 最新医 30: 1527-1535 1975.
- 20) 荒木淑郎: AMYLOIDOSIS 序論. 日臨 37: 2-8 1979.