口腔内血腫を初発症状とした原発性アミロイドーシスの1例

新美直哉・重富俊雄・大野雄弘
小田有紀子・水谷英樹・上田 実A case of primary amyloidosis with incipient symptoms of
hematoma in the oral cavityNaoya NIIMI・Toshio SHIGETOMI・Katsuhiro OHNO
Yukiko ODA・Hideki MIZUTANI・Minoru UEDA

Abstract: Amyloid is defined as a pathologic fibrous proteinaceous substance which, when deposited between the cells of tissues and organs, leads to various clinical conditions. Immunohistochemistry has allowed for better classification and understanding of the pathophysiology of amyloidosis.

A 70-year-old man was referred to our department because of spontaneous purpura of the skin and hematoma of the oral mucosa. There was no chemical or hematologic abnormality on routine examination. Bence Jones protein was positive in the urine. Bone marrow examination, however, revealed an slightly increased proportion of plasma cells. It was unlikely that the Bence Jones protein was associated with multiple myeloma. Skin biopsy revealed depositions of amyloid, and Congo red stain for amyloid was positive. In addition, immunofluorescent staining resulted in a diagnosis of AA amyloidosis.

The patient was treated with a combination of colchicine, melphalan, and prednisolone; however, 7 months after initial presentation he died of cardiac failure. Autopsy revealed multiple-organ vascular amyloidosis, and a diagnosis of bullous amyloidosis was made.

Key words: primary amyloidosis (原発性アミロイドーシス), hematoma (血腫), Congo red stain (コンゴレッド染色), protein AA (AA 蛋白)

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種々の臓器、組織の細胞外に沈着することにより、さまざまな機能障害をきたす原因不明の代謝性疾患である。これまでに口腔外科領域では、舌、口唇などに発生したアミロイドーシスの報告は散見されるが^{1~5)}、血腫を主症状とするものはきわめてまれである⁶⁾。今回われわれは、口腔内血腫を初発症状とし、死の転帰をとった原発性アミロイドーシスの1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：70歳 男性。

初 診：平成10年10月■。

主 訴：口腔内血腫。

既往歴：昭和55年より高血圧にて降圧剤を内服しており、血圧のコントロールは良好であった。昭和58年、平成9年に痔の手術、昭和59年に腰椎椎間板ヘルニアにて手術を施行された。その他、慢性関節リウマチ、結核、梅毒、化膿性疾患、骨髄炎等の既往はなかった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成10年1月■、食事中に左頬粘膜の疼痛および出血を認めた。約30分間の圧迫にて止血が得られた。1月■、近医を受診し止血剤の点滴、血液検査を受けるも原因は特定されなかった。1月中旬頃より右頬粘膜、顔面、前胸部、前腕部に出血斑が出現した。3月に市民病院血液内科を受診。血液検査等施行されたが原因不明のまま、紹介により6月■、■を

名古屋大学大学院医学研究科頭頸部・感覚器外科学講座顎顔面外科学

(主任：上田 実教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University, Graduate School of Medicine (Chief: Prof. Minoru Ueda)

受付日：平成12年5月18日

写真1

A：初診時顔貌写真

B：初診時口腔内写真 頬粘膜、舌に出血斑を多数認めた。

受診した。凝固系，線溶系，血小板機能には異常を認めず，血管性出血傾向としてビタミンC投与により外来通院にて経過観察されていた。その後口腔内血腫の出現が頻回となり，10月■紹介にて当科を受診した。

現 症：

全身所見：身長170.5cm，体重63.6kg。摂食状態不良もあり，最近数か月で約5kgの体重減少を認めた。顔面，四肢等に散在性に出血斑を認めた（写真1A）。

口腔内所見：頬粘膜および舌に出血斑を認めた（写真1B）。しかし腫瘍，巨舌等の病変は認めなかった。

臨床検査所見：一般臨床検査では，血小板数は $10.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と減少，血小板機能は正常，出血時間4分，また血液凝固学的検査所見ではプロトロンビン時間（PT）が11.5秒（67.2%）とやや延長していたが，活性化部分トロンボプラスチン時間（APPT）は正常であった。血管抵抗試験は正常であった。

臨床診断：紫斑病。

処置および経過：平成10年10月■より鼻出血が止まらず，■に30日間入院した。その後も口腔内血腫からの出血が持続するため12月■より当院血液内科に入院した。入院時一般臨床検査にて血小板数が $12.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ とやや減少，PTが12.2秒（53.3%）と延長を認める以外は異常はみられなかった。心電図はⅡおよびV₅誘導にて軽度のSTの低下を認めた。心エコーにて壁運動はやや不良ながら，Ejection Fraction（EF）は60%程度と正常

下限であった。蛋白分画にてM蛋白，血清・尿蛋白免疫電気泳動にてBence Jones蛋白の存在が認められた。骨髓穿刺検査では，異型性に乏しい成熟した形質細胞の軽度増加を認めるのみであり，多発性骨髄腫は否定的であった。アミロイドーシスを疑い，12月■当院皮膚科にて皮膚生検を行ったが，標本中にアミロイド線維は認められなかった。口腔内出血に対しては圧迫にて止血は得られた。またイソジン含嗽を励行し，口腔衛生状態を良好に維持するように努めた。しかし局所処置および対症療法を行うも，口腔内出血は繰り返し出血した（写真2A）。顔面，胸部を中心とした出血は，ひげ剃りや聴診器をあてるなどの物理的刺激により増悪した（写真2B）。平成11年1月■の3回目の皮膚生検にて血管周囲にアミロイド線維が証明され，アミロイドーシスと診断された。3月■よりコルヒチン1.5mg/日の投与を開始し，3月■よりメルファラン（L-PAM）8mg，プレドニゾロン30mgを4日間投与したが，骨髓抑制が遷延し2コース目を開始することはできなかった。経過中，心不全が徐々に進行し，4月■には不整脈が原因と思われる1～2分間の失神，5月中旬からは労作時の呼吸苦を訴え，心エコーにてEFは45%であった。その後心室性期外収縮の出現頻度が増加し，5月■には25秒間の心室細動があり，その後洞調律に回復したが，5月■朝に徐脈となり血圧が徐々に低下し，12：05死亡を確認した。

病理組織学的所見：アミロイドは血管周囲および間質に

写真2

A : 口腔内写真 口腔内出血は繰り返し出現した。出血に際し疼痛を伴った。

B : 顔貌および胸部写真 顔面、胸部を中心とした出血斑は、ひげ剃りや聴診器をあてるなどの物理的刺激により増悪した。

写真3

A : H-E 染色像 エオジン淡染性を示し、均質無構造物質として観察された。(脾臓, H-E 染色, $\times 10$)

B : 抗 AA 抗体による免疫染色 血管周囲に沈着したアミロイドが陽性に染まっている。(脾臓, 酵素抗体法, DAB 発色, $\times 50$)

において、H-E染色ではエオジン淡染性を示し、均質無構造物質として観察された(写真3A)。コンゴレッド染色にて赤色に染色され、偏光顕微鏡では緑色を呈した。また、過マンガン酸処理にて染色性が失われ、さらに免疫染色でもAA蛋白が陽性であり、AA型アミロイドーシスと診断した(写真3B)。

電子顕微鏡所見：アミロイド線維が血管壁や間質に多数認められた。

病理組織学的診断：全身性アミロイドーシス (AA), bullous amyloidosis.

剖検所見：顔面、頸部、口腔、手首、膝などにびらんを伴う紫斑が認められた。脾臓は330gと重量を増しており硬く、高度のアミロイド沈着を認めた。その他の臓器では、アミロイド沈着は肝臓、心臓に目立ち、皮膚、舌、腎臓、消化管では血管周囲を中心に軽度沈着が認められた。心臓でのアミロイド沈着は不整脈および心不全の原因であったと考えられた。肝臓、腎臓にはうっ血が高度であり急性心不全の状態を示唆していた。

考 察

アミロイドーシスは原発性アミロイドーシス、多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシス、続発性アミロイドーシス、分類困難なアミロイドーシス、限局性アミロイドーシス、遺伝性アミロイドーシスに分類されている¹⁾。近年アミロイド前駆体蛋白の研究が進んでおり、それに基づいた分類もなされている⁷⁾。臨床症状は各病型によりアミロイド沈着の様相が異なるので、それによる障害も多彩である。临床上重要なのは心アミロイドーシス、腎アミロイドーシス、消化管アミロイドーシス、アミロイドニューロパシーなどである。

アミロイドーシスの診断は、生検によるアミロイド物質の検出が確定診断につながる。一般に下唇、胃、直腸生検が行われるが、肝、腎をはじめとする各種臓器の生検も有用なことがある⁸⁾。田中ら⁹⁾は口唇生検は侵襲が少なく、組織採取が容易で、合併症がないことから、第一選択生検部位として適当であると報告している。組織学的にはアミロイドは全身諸臓器の細胞間に沈着し、H-E染色では淡紅色、均質物質として観察される。コンゴレッド染色では橙赤色で偏光顕微鏡で緑色の複屈折を示す。アミロイドーシスはアミロイドの前駆蛋白に基づきAL型、AA型などに分類され、免疫組織化学的検索でAL、AAなどを証明することができる。電子顕微鏡では幅7~15nmの細長い線維が錯綜している⁸⁾。

本症例は皮膚、粘膜に水疱形成、出血斑(点状、斑状)の

みられる bullous amyloidosis と診断された。アミロイド沈着により表皮下、真皮内に亀裂を生じ、さらに血管壁へのアミロイド沈着による血管の破綻・出血がその病態であるが、きわめてまれとされる⁶⁾。bullous amyloidosisはそのほとんどが全身性AL型アミロイドーシスにみられ、AA型ではまれとされている。

アミロイドーシスの治療および予後を考えるうえでは、アミロイド沈着が全身性か限局性かを診断することが重要である。限局性のものでは外科的切除により良好な予後が得られている^{1~4)}。一方、現在のところ全身性アミロイドーシスに対する標準的な治療法は確立されておらず、アミロイドの産生を抑制するためシクロホスファミド、メルファランなどの薬剤や、アミロイド線維を溶解する薬剤として、コルヒチン、dimethyl sulfoxide (DMSO) などが投与されているが、予後は不良である⁸⁾。

本症例では初発症状から診断にいたるまで長期間を要し苦慮したが、倦怠感、著明な体重減少、そのうえに多彩な臓器病変をみたときにアミロイドーシスを疑うことが診断の第一歩となる。アミロイドーシスの可能性を考慮し、組織学的にはH-E染色のみでなく、コンゴレッド染色を行い、偏光顕微鏡で観察することが重要と考えられた。

引 用 文 献

- 1) 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症例. 日口外誌 36: 1903-1909 1990.
- 2) 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.
- 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) 君島 裕, 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.
- 5) 西川典良, 瀧田正亮, 他: 多発性骨髄腫に合併した舌アミロイドーシスの1例. 日口外誌 40: 625-627 1994.
- 6) Robert, C., Aractingi, S., et al.: Bullous amyloidosis: Report of 3 cases and review of the literature. Medicine 72: 38-44 1993.
- 7) 石原得博, 河野裕夫: アミロイドおよびアミロイドーシスの新分類の問題点. 厚生省特定疾患代謝疾患調査研究班アミロイドーシス分科会1996年度研究報告書 22-23 1997.
- 8) 高久史麿, 尾形悦郎, 編: 新臨床内科学. 第7版, 医学書院, 東京, 1997, 859-862頁.
- 9) 田中啓太, 池村邦男, 他: アミロイドーシス診断における口唇生検の評価. 口科誌 41: 714-720 1992.