長期透析患者の舌アミロイドーシスの1例

高橋悦子・高橋雄三・亀卦川昭宗
戸田ひとみ*・榎本昭二・茅野照雄**

A case of amyloidosis of the tongue associated with long-term dialysis

Etsuko TAKAHASHI・Yuzo TAKAHASHI・Akimune KIKEGAWA
Hitomi TODA*・Shoji ENOMOTO・Teruo KAYANO**

Abstract: We describe a case of amyloidosis of the tongue that developed after long-term hemodialysis (HD) therapy. A 70-year-old man was referred to our department because of spontaneous pain of the left border of the tongue. Firm and waxy white-yellow multinodular lesions were present. Biopsy of a painful lesion histopathologically revealed amyloidosis of the tongue. The patient had been given a diagnosis of chronic renal failure in 1968 and had received HD therapy since 1974. He had suffered from carpal tunnel syndrome (CTS) on the right side in 1986 and on the left side in 1988. He also had dysfunction of both shoulder joints in 1991; amyloid deposits were removed surgically. The serum beta 2-microglobulin level was elevated. This case was therefore diagnosed as HD-associated amyloidosis (HDaA) involving the tongue. Beta 2-microglobulin is a normally occurring protein that is not removed by HD and accumulates in the plasma. It forms amyloid deposits, particularly in the bones and joints and is often associated with CTS with joint dysfunction. Tongue involvement is rare. HDaA is one of the complications of long-term HD. Renal transplantation is the only radical treatment available for HDaA. Because patients with HDaA are increasing, amyloid deposits in oral tissue are likely to be encountered.

Key words: hemodialysis-associated amyloidosis (透析アミロイドーシス), long-term hemodialysis (長期血液透析), amyloidosis (アミロイドーシス), beta 2-microglobulin (β 2-ミクログロブリン), tongue (舌)

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、口

腔粘膜にも発症することがある。また、近年、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、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。

症 例

患 者：70歳、男性。

初 診：1997年11月

主 訴：左舌縁の疼痛。

既往歴：1968年に腎不全により腎機能障害がおこり、以後、表1のごとく、透析導入、左右手根管症候群、両側肩関節のアミロイド除去術を受けている。1994年から狭心症、不整脈があり投薬治療中である。

家族歴：母親が糖尿病。

現病歴：1997年9月に左舌縁の疼痛が生じ、多数の白斑を自覚した。某耳鼻咽喉科を受診し白板症の診断で副腎皮質ホルモン軟膏を塗布したが、症状は改善されなかった。その後某歯科医院で疼痛部に接触する臼歯を削除して疼痛

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再構築学系口腔機能再建学講座口腔機能再建学分野
(主任：榎本昭二教授)

*焼津市立総合病院歯科口腔外科
(主任：戸田ひとみ科長)

**東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科環境社会医歯学系国際健康開発学講座法歯学分野
(主任：茅野照雄教授)

Oral Surgery, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Shoji Enomoto)

*Maxillofacial and oral surgery, Yaizu City general hospital (Chief: Dr. Hitomi Toda)

**Forensic Dentistry, Department of International Health Development, Division of Public Health, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (Chief: Prof. Teruo Kayano)

受付日：平成12年7月14日

は軽減したが消失しないため、透析通院中の腎臓内科の紹介により本学口腔外科に来院した。

現 症：

全身所見；痩身で栄養状態はやや不良であった。また、10年程前から膝が硬く、歩行に杖を併用していた。

口腔外所見；特記事項なし。

口腔内所見；両側舌縁に1～5 mmの黄白色、小結節状の弾性硬の腫瘍が多数認められた。疼痛は左舌縁の比較的大きな腫瘍を中心に生じていた（写真1）。舌背では舌乳頭の消失と直径5～7 mmの類円形状の隆起がみられた。巨舌の印象はなく、病変による舌の運動障害はなかった。

臨床検査所見：初診時の血液検査では貧血傾向（Hb：

10.6g／dl）がみられた。

臨床診断：平滑舌を伴う舌腫瘍。

処置および経過：疼痛部位である左舌縁に対し確定診断を得るまで副腎皮質ホルモン軟膏の使用を中止し、抗菌薬含有の軟膏を処方した。生検前、透析のスケジュール、止血対策等について内科主治医と協議した。生検前日に通常のヘパリン透析からフサン®透析（短時間作用性の抗凝固薬による透析）に変更し、12月■、透析の中日に左舌縁の疼痛部位を含めた腫瘍の生検を兼ねて切除した。切除後、創部の治癒に伴い疼痛も緩和され、術後2週間で主症状である疼痛は消失した。

病理組織学的診断はアミロイドーシスであった。表1のごとく、長期間にいたり透析治療を行っていることやアミロイドの病歴をたどっていること、長期間血清中β2ミクログロブリン（β2-m）が高値であることおよび右腎臓部の異所性石灰化、大腿骨骨頭の骨嚢胞性変化、関節包の肥厚といった腎臓内科より得た情報と後述のアミロイドの沈着という病理組織学的所見により、確定診断は透析アミロイドーシスとした。

病理組織学的所見：HE染色では、好酸性無構造物質の沈着が粘膜上皮下に多量認められ、塊を形成していた。血管壁、結合組織および一部舌筋内への沈着も認めた（写真2A, B）。この均一無構造物質は、Congo red染色で橙赤色に染まり（写真3A）、偏光顕微鏡で緑色から黄色の偏光色を呈していた（写真3B）。これによりアミロイド蛋白と同定された。アミロイドの周囲にはマクロファージが浸潤しアミロイドを貪食している像が認められた。

写真1 初診時の口腔内写真
左舌縁に腫瘍を認める。

表1 本症例の経過

年.月.日	経 過
1968	腎不全による腎機能障害
74～現在	透析導入（週3回透析）
86	右手根管症候群によるアミロイドの除去術
88	左手根管症候群によるアミロイドの除去術
91	両側肩関節のアミロイド除去術
92～97	血清中β2-m（基準値；0.5～2.5ml／ℓ）が18.8～38mg／ℓ
97. 9	左舌縁に多数の白斑、一部疼痛生じた
11, ■	東京医科歯科大学口腔外科初診
12, ■	フサン透析に変更（通常はヘパリン透析）
12, ■	左舌縁部分切除術
12, ■	左舌縁疼痛消失
12, ■	病理組織学的診断；アミロイドーシス
98. 7	左舌縁疼痛無し、経過良好

写真2 病理組織像のHE染色

好酸性無構造物質の沈着が粘膜上皮下に認めた(A; $\times 100$). アミロイド周囲マクロファージや異物型多核巨細胞(矢印)の浸潤を認めた(B; $\times 200$).

写真3 Congo red染色

HEでエオジン好性の無構造物質が、オレンジ色に呈していた(A; $\times 100$). 同部位を偏光顕微鏡で観察するとアップルグリーン色の偏光を呈していた(B; 偏光顕微鏡像 $\times 100$).

考 察

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検査班により新分類法が定められた¹⁾. 透析アミロイドーシスは従来の透析膜では除去困難なアミロイド前駆体蛋白である $\beta 2$ -mが

体内に蓄積しアミロイド線維となり、沈着し、発症する. 1992年の全国疫学調査成績^{2, 3)}によると、アミロイドーシスは一般に予後不良だが透析アミロイドーシスと家族性アミロイドーシスは比較的予後良好である. 透析アミロイドーシスの主要症状には、手根管症候群、弾発指、骨嚢胞性

病変, 破壊性関節症, 破壊性脊椎関節症があり, 参考事項では舌などが挙げられている. 血液検査値の異常としては, 大量の β 2-mの蓄積により血清 β 2-m濃度が上昇する. 病理組織学的所見では, 病変部にアミロイドの沈着があり, 抗 β 2-m抗体による免疫組織化学検査で検出できる. また, 透析療法にはマクロファージを活性化する要因が内在することから⁴⁾アミロイド沈着に引き続いて周囲にマクロファージが浸潤し, 時折, 異物型多核巨細胞を混えることがある. これらの細胞がインターロイキン(IL)-1, 腫瘍壊死因子(TNF)等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⁵⁾.

治療方法は, 透析膜の改善や吸着による β 2-mの除去などによる透析治療の改良, 手根管開放術, 鏡視下滑膜切除術などの整形外科的療法が行われており有効な薬物療法はない⁶⁾, とされている. 腎移植で良好な腎機能を得ることが唯一の根本的な治療法ではないかと考えられている⁷⁾. アミロイドーシスの限局性病変に対して外科的切除が有効とされ⁸⁾アミロイド沈着部に炎症反応がある場合には抗炎症剤の投与がなされる. 今回の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・結節および平滑舌であった. 疼痛の発現は, 残存大臼歯との接触のためと思われるが, 浸潤マクロファージによる炎症反応も起因の1つである可能性も考えられる. 疼痛に対しては, 腫瘍の切除を行い有効な効果を奏功した. また, 前駆蛋白の除去目的で改良型透析膜を使用した, 心負担があり疲労感も著しいため定期的に従来の透析膜に戻している. 現在にいたるまで舌腫瘍による症状はない.

透析治療の進歩と普及により長期透析患者の増加により, 透析アミロイドーシスの患者数は全アミロイドーシス中でも最も多く, また増加傾向にある⁹⁾. 過去32年間の当科における口腔症状を伴うアミロイドーシスは9症例で, うち透析アミロイドーシスは3例で, 近年にみられた. このように増加傾向にあるにもかかわらず, 腎移植以外に根本的な治療法はない⁷⁾. 透析方法の改良による β 2-mを除去する試みはなされているが, 治療効果の有用性については統一見解は得られておらず, 透析アミロイドーシスは今後も暫くは増加することが予想される. 舌に発症する透析アミロイドーシスの症例について, すでにいくつかの報告がなされ, また, 臨床的特徴像などの統計や検討を重ね

た報告もある¹⁰⁾. しかし, 舌アミロイドーシスの治療にあたっては患者の腎機能をはじめ全身状態, QOLを考慮する必要がある, その方法はさまざまである. よって, 今回われわれが経験した症例も診断から処置にいたるまで貴重な経験の1例と考え報告した.

結 語

本論文の要旨は, 第8回日本口腔粘膜学会(平成10年7月盛岡市)において発表した.

稿を終えるにあたり, 資料をご提供頂きました上野病院内科の圓谷徹彦先生に謹んで御礼申し上げます.

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: 13-23 1996.
- 2) 柳川 洋: アミロイドーシス6疾患の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班. 平成4年度研究業績集: 48-52 1993.
- 3) 柳川 洋: 全国疫学調査によるアミロイドーシスの臨床像. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班. 平成4年度研究業績集: 61-52 1993.
- 4) Henderson, L.W., Koch, K.M., et al.: Hemodialysis hypotension. The interleukin hypothesis. *Blood Purif* 1: 3-8 1983.
- 5) Honda, K., Hara, M., et al.: β 2-Microglobulin amyloidosis in hemodialysis patients. An autopsy study of intervertebral disks and posterior longitudinal ligaments. *Acta Pathol Jpn* 40: 820-826 1990.
- 6) 下条文武: 透析アミロイドーシス治療の現況. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班報告書. 151-155 1994.
- 7) 斎藤 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ー成因・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) 市川健司, 盛実俊成, 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.
- 9) 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.
- 10) Matsuo, K., Nakamoto, M., et al.: Dialysis-related amyloidosis of the tongue in long-term hemodialysis patients. *Kidney International* 52: 832-838 1997.