生前診断しえた原発性アミロイドーシスの1剖検例

長崎原爆病院内科（院長 横田素一郎）

藤 原 京 太

長崎原爆病院附属研究所病理

竹 下 菊 雄

AN AUTOPSY CASE OF PRIMARY SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

Kyota Fujiwara

Department of Internal Medicine

Kikuo Takeshita

Department of Pathology

Nagasaki A-Bomb Hospital (Director: Soichiro Yokota)

概要 53才の家婦で、生前にアミロイドーシスの診断をえ、死後剖検により原発性全身性アミロイドーシスを確認した症例について報告する。症例は約1年半前から全身倦怠感、心悸亢進、下肢浮腫があり、ネフローゼ症候群として治療を受けていたが、次第に浮腫が増強し全身に及び、さらに食欲不振、悪心、嘔吐等の消化器症状をも認めるようになり入院。入院時顔面蒼白、全身浮腫状、心濁音界両側に拡大し、心尖部で収縮期雑音を聴取。血圧 110~70mmHg。検査成績では、赤沈の亢進、貧血、蛋白尿および腎機能障害、軽度の肝機能障害、低蛋白血症を認め、臨床像とあわせ、ネフローゼ様所見を示すが、 γ -グロブリンが異常に高く、胸部X線像で心陰影の拡大、心電図で低電位差およびT逆転が認められる。これらのことにより、アミロイドーシスを疑い腎生検を実施し、著明なアミロイドの沈着を認め、その確診をえた。症例は、その後約10カ月の経過にて尿毒症の状態で死亡。剖検により、腎・脾・肝・心・脾・消化管およびリンパ節等全身性の原発性アミロイドーシスを確認した。

緒 言

アミロイドーシスにかんする記載は、1842年 Rokitsanskyが多数の臓器の広範囲にわたる均等な物質の沈着例について記述したことに始まり、その後Virchow¹⁾により、その病理学的概念が確立された。しかし現在なおその本態および発生原因については不明な点が多い。

慢性感染症の前駆することなく発症する、いわゆる原発性アミロイドーシスについては、1886年 Wild²⁾により初めて報告され、その後続発性アミロイドーシスと区別された。

本症は従来本邦においてはきわめてまれな疾患とされてきたが、1889年三浦が初めてアミロイド

ーシスの報告を行ない、また、原発性アミロイドーシスについても、1943年太田³⁾、1948年大高の報告がある。原発性アミロイドーシスは続発性のものに比し非常に少ないといわれるが、最近組織生検等の普及に伴い次第にその報告例も増加し、現在まで30数例に及ぶが、生前に診断しえたものは10例をこえない。われわれは、ネフローゼ様所見を示した症例で、臨床検査および腎生検により、アミロイドーシスの確診をえ、死後剖検により原発性全身性アミロイドーシスを確認した1例を経験したので報告する。

症 例

患者： 53才、家婦。

主訴： 浮腫、全身倦怠感、心悸亢進、悪心、

昭和42年11月19日 第105回九州地方会推薦

嘔吐および食欲不振。

既往歴： 1) 4才時、麻疹後右眼失明のため約34年前右眼球摘出、義眼を用う 2) 昭和41年2月17日胆石症により胆のう切除。

現病歴： 昭和41年1月頃から全身倦怠感、心悸亢進があり、時々顔面ならびに下肢に浮腫をみることがあつた。この頃、某病院を訪れ、胆石症を指摘され、昭和41年2月17日に胆のう切除を受けた。術後次第に顔面、下肢の浮腫が著明となり、この頃から尿蛋白陽性で、ネフローゼ症候群として治療を受けるようになったが、浮腫はむしろ増強して全身に及び、悪心、嘔吐および食欲不振も加わり、昭和41年3月当科を訪れ入院。

入院時所見： 体格・栄養中等度、体温平温、顔面蒼白で浮腫状、皮膚は乾燥性であるが他には特に異常を認めない。脈拍60/分、整、眼瞼結膜貧血状、右眼は義眼なるも、左眼球結膜に黄疸はない。舌および咽頭に異常はない。甲状腺の腫脹なく、表面リンパ節の腫脹も認めない。心濁音界は両側に拡大し、左界は鎖骨中線より2横指径外側、右界は胸骨右縁より1横指径外側。心尖部で収縮期雑音を聴取。胸部理学的所見に異常を認めない。肺肝境界は第Ⅵ肋間、腹部は平坦で、肝・脾・腎を触れない。腹水なし。下肢に中等度の浮腫を認める。神経学的に異常所見を認めない。血圧110～70mmHg。

入院時検査所見： 赤沈1時間値165mm、梅毒反応(一)、ツ反応(一)。尿： pH7、比重1.007、蛋白ズ(卅)、コ(卅)、定量2～3%、糖(一)、ビリルビン(一)、ウロビリノゲン反応正常、沈渣、白血球20～30個/1視野、赤白血球1～3個/1視野、上皮細胞(+)、硝子様円柱(+)、E. Coli(+)、Bence-Jones蛋白(一)。尿： 色正常、消化良、虫卵(一)、潜血(一)。末梢血液像： 血色素33%、赤白血球 184×10^4 、血色素係数0.90、白血球5,400、血小板175,000、網状球7%、ヘマトクリット値17%。白血球百分比： 桿状核5%、分葉核60%、好酸球0%、好塩基球2%、単球4%、リンパ球29%。骨髓： 組織学的には骨髓細胞お

よび巨核細胞はほぼ正常の分布状態を示すが、赤芽球系の軽い低形成像がみられる。骨髓腫を思わせる所見は認められない。骨髓血所見： 細胞数113,000、Mbl1.2、N(Pro3.4、M13.0、Mt8.4、St12.6、Sg19.8)、E(M0.6、Mt0.4、St0.2、Sg1.2)、Mono0.6、L15.8、Nrm(b2.0、p0.4、O6.8)、Plasma3.6、Mgk(+).

血清総蛋白5.7g/dl、蛋白分画albumin18.7%、 α_1 -gl3.2%、 α_2 -gl22.6%、 β -gl13.2%、 γ -gl42.3%、A/G0.23。肝機能検査： BSP2.5～5%、ルゴール(卅)、TTT3.3M.u.、ZTT22.0Ku、GOT16.0RFu、GPT7.0、RFu、黄疸指数2.0、alk-P-ase3.0Bu。腎機能検査： PSP15分値15%、2時間値45%、フイシュバーク濃縮試験最高比重1.007、残余窒素26.4mg/dl、尿素窒素8.2mg/dl、クレアチニン1.0mg/dl、腎盂像ほぼ正常。電解質： Na136.0mEq/l、K3.1mEq/l、Cl97.1mEq/l、Ca3.6mEq/l、P4.3mEq/l。その他： 血清アミラーゼ158SRu、尿アミラーゼ234SRu、ブドウ糖負荷による血糖値の変動正常、総コレステロール149mg/dl、エコレステロール100mg/dl、血清鉄63.0 μ g/dl、血清銅73.0 μ g/dl、CRP試験(一)、RAテスト(一)、LE細胞(一)、ASLO価125Jodd u、BMR+16.3%。胃X線検査： 粘膜皺壁がいちじるしく肥厚隆起し、粗大となり。比較的濃厚な帯状陰影に境された従走陰影を示す。胸部X線像： 中央陰影は左右に拡大するが、特定の心疾患を暗示するような型を呈していない。肺野は肺底区に向うほど暗く、とくに左側では横隔膜に接する範囲にびまん性均等な陰影を認め、そのために心尖縁や左横隔膜の境界を認めにくく、あたかも左胸膜腔貯液を考えさせる所見である。右側では肺門から下肺外側に向う線状ないし索状の肺紋理増強をみとめる(図1)。心電図： 低電位差の傾向、T平低および逆転がみられる(図2)。血清免疫電気泳動図： 異常沈降線を認めず。

入院後の経過： 著明な赤沈の亢進、貧血、蛋白尿、腎機能障害および低蛋白血症等の検査成績

図1. 入院時胸部X線写真

図2. 入院時心電図

は、臨床像とあわせて、一見ネフローゼ様所見を示すが、 γ -グロブリンの異常高値、心電図所見その他よりアミロイドーシスの疑のもとに腎生検を実施した。生検によりえられた標本には11個の糸球体が含まれるが、総べての糸球体に程度の差はあるが、そのいずれにもアミロイドの沈着を認める。極く軽度のもの1個、約半ばを占めるもの5～6個、残りはほとんど完全に荒廃している。このアミロイドは、糸球体に入る細小動脈および小動脈壁にも沈着し、血管を完全に閉鎖するほどのものもあり。そのためその末梢の部と思わ

れる萎縮巣にはリンパ球の浸潤が局所的に認められる。尿細管基底膜にも局所的に高度のアミロイドの沈着を認める。以上の所見から典型的なアミロイド腎と診断した。入院後、利尿薬等の投与により、全身の浮腫は次第に軽減した。また副腎皮質ホルモンの使用も試み、自覚症の改善には多少有効であつたかと思われるが、その他の所見には特に著明な改善は認められず、約4カ月間の入院治療の後、患者の家庭の事情等もあり、外来治療に変えて経過を追求していたところ、退院後約3カ月頃よりふたたび全身の浮腫、悪心、嘔吐、食欲不振、心悸亢進等の訴えが強くなり、他覚的にも腎機能の悪化、心筋障害の所見が著明となり、昭和42年6月23日ふたたび入院したが、次第に腎不全、心不全の徴候が著明となり、再入院後約1カ月にして尿毒症の状態にて死亡。

病理解剖学的所見：

主要肉眼所見； 腎臓の重さは左側 140 g、右側は 130 g、硬度は増強し、被膜は剥離し難く、星芒静脈の像は不分明。表面には白色で硬い粟粒大の小結節が無数にあり、そのため微細顆粒状を呈する。断面でも皮質および髄質の区別なくこの小結節が無数に認められる。脾は 110 g、断面では、腎と同様な帽針頭大までの小結節が多数あり、心は肥大し 440 g、心筋は褐色調で、左室前壁では厚さ約 1.5 cm。心室の拡張はない。肝は 1,040 gで、右葉の表面は壁側腹膜と線維性に強く癒着し用手剥離不能。断面では褐色調乏しく、むしろ灰白色に近い貧血状で、全般的に膠様に見える、小葉構造は不明瞭、ところどころに白い不規則な網状構造が見られる。両肺後側には沈下性うつ血があるが、結核その他の病変はない。なお空腸起始部の小腸間膜内に腎形をした、ほぼ鶏卵大の腫瘤があり、断面では被膜を有しその直下の周辺部は帯状に褐色で中央部は白色充実性、粟粒大の結節の集まりからなるリンパ組織様を呈した。しかしその他の部位のリンパ節は全く肥大してなかった。

組織学的所見； 腎臓の肉眼上白色結節として

みられたものは全てアミロイドの沈着によるもので、H-E染色では桃色、コンゴ赤染色では赤橙

図3. 腎糸球体および輸入小動脈壁にみられる高度なアミロイドの沈着. H-E染色

図4. 心筋内各所にアミロイドの沈着があり、心筋線維の荒廃・萎縮が著明. コンゴ赤染色

図5. 胃粘膜固有層内各所にアミロイドの沈着がみられる. コンゴ赤染色

色を呈する. アミロイドの沈着は、皮質や髄質の区別なく、中小動脈壁、ほとんど大部分の糸球体および尿細管壁等に高度である(図3). 心では、心外膜や心筋内の中小動脈壁および心筋線維、心内膜等に著明なアミロイドの沈着がみられる(図4). 脾ではサゴ脾やハム脾の所見ではないが、脾材や中心動脈壁および濾胞内にアミロイドの沈着が不規則に存在する. その他、肝や脾の小葉間中小動脈壁の大部分に著明にアミロイド沈着があり、胃や腸管の粘膜固有層、粘膜下組織の動脈壁ならびに一部は平滑筋線維にも認められた(図5). また脾周囲の脂肪組織や一般結合織の小動脈壁等にも散見される. 右肺下葉にはうつ血と浮腫に軽い気管支肺炎の像が加わっている. なお、小腸間膜内の腫瘤は濾胞が異常に増殖肥大したリンパ組織で、悪性腫瘍や炎症性のものではなく、一種の奇形的発育と考えられるものであつた. 骨髓で骨髓腫の像は認めない

総括ならびに考案

原発性アミロイドーシスにかんする報告は、1886年Wildにより行なわれ、本邦においても太田⁸⁾(1943年)、大高(1948年)等の報告以来次第にその数は増加の傾向にある. アミロイドーシスは臨床的にも、病理学的にもきわめて多彩な像を示すものであり、本邦における原発性アミロイドーシスの報告例30例について、その生前診断をみても、アミロイドーシスと診断されたもの9例、疑い1例、その他腎炎、ネフローゼ、心不全、血小板減少性紫斑病、膠原病の疑、慢性肝炎、肝腫瘍、糖尿病等となつており. その多彩な像をみることができる. 本症例では、浮腫、全身倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振、蛋白尿、心肥大および異常心電図、腎機能障害、肝機能障害、低蛋白血症、高 γ -グロブリン血症等ときわめて多岐な所見を呈し、結局これらの関連性を一元的に説明するために、そのようなsystemicな疾患の一つとしてアミロイドーシスを考え、腎生検を実施し、生前にその確診をえたものである.

Dahlin⁴⁾はアミロイドーシスを、1) 何ら原因

疾患の考えられない原発性アミロイドーシス、2) 慢性化膿性疾患、悪性腫瘍、消耗性疾患と関係ある二次性アミロイドーシス、3) 多発性骨髄腫に関連性を有するアミロイドーシスの三つに分類し、また、Reimann⁶⁾らはさらにlocalized amyloid tumorの一つを加えて四つに分類している。本症例においては、臨床的にもあるいは病理解剖上も慢性の炎症性病変、骨髄腫等の悪性腫瘍性病変は全く認められず、原発性アミロイドーシスの主病変とされる心臓・血管系、胃腸管等のいわゆる非定型性臓器をはじめ、腎臓、脾臓、肝臓等広範に著明なアミロイドの沈着が認められたことから、原発性全身性アミロイドーシスと考えられた。

原発性アミロイドーシスは一般に比較的高年者によく、平均年齢56才といわれ、性差については特に認められないとするものもあるが、Rukavina⁶⁾およびEliot⁷⁾等は男性に多いという。本邦における菊谷⁸⁾等の集計によれば約5倍の頻度で男性に多いという。また、その平均存命期間については、Higgins⁹⁾らの2年8カ月、Koletszsky¹⁰⁾らの2年6カ月、渡辺¹¹⁾らの1年8カ月という報告がある。本症例では約1年6カ月の経過で死亡した。

臨床症状についてみると、前述のごとく、本症に特有なものはみられず、本症例でもみられたごとく比較的早期から多くみられるものは全身倦怠感であり、Rukavinaによれば58.4%に認められるという。心不全および心電図変化は本症にみられる著明な症状であり、それぞれ60.0%、95.6%にみられるとされ、上田¹²⁾らはその90%は心不全で死亡すると述べている。しかし心電図所見にも本症に特異的なものはなく、Eliotによれば、低電位差80%、左軸変化62%、 $V_1 \sim V_8$ の陰性T52%、房室伝導障害34.3%、心室期外収縮32%、その他異常P波等が認められるという。腎症状特に蛋白尿は浮腫とともに本症の主徴候であることが多い。これは糸球体におけるアミロイド沈着によるものであり、さらに細尿管も侵される。本症例における著明な浮腫は心不全と同時に腎不全が加わったも

のと考えられる。すなわち腎生検の組織所見にもみられたごとく、ほとんどすべての糸球体にアミロイドの沈着がみられ、その半数のものがほとんど完全に荒廃しており、さらに糸球体に入る細小動脈および小動脈壁にも著明なアミロイドの沈着がみられ、これより末梢の部と思われる萎縮巣にはリンパ球等の浸潤がみられ、結局二次的なアミロイド萎縮腎の所見であつた。本症例においては結局このことが尿毒症の状態を来とし、それが死因となつたものと考えられた。肝腫大については、Christiansen¹³⁾によれば43.5%の高率にみられるというが、本症例では特に著明な肝腫大はみられなかつた。また、肝機能障害を確認することは少ないといわれるが、その中で特にBSP排泄障害が最も出現率が高いといわれる。本症例ではBSP排泄障害、血清膠質反応の異常、血清アルブミン低下および γ -グロブリンの異常高値がみられた。Rukavina⁶⁾らは154例中8例と低率ではあるが甲状腺腫の出現をみ、アミロイドの沈着による甲状腺実質の破壊による粘液水腫様症状を呈するというが、本症例においては特に甲状腺腫およびその機能低下の所見はみられなかつた。Rukavina⁶⁾らは20%に胃腸症状がみられるといい、本症例でも比較的早期から、悪心、嘔吐および食欲不振等を訴えており、剖検上も消化管におけるアミロイド沈着が確認された。その他の症状としては、皮下小結節、強皮症様症状あるいは発汗減少等の皮膚症状、出血性素因、巨大舌、喉頭および咽頭の変化、脾腫、神経症状、関節症状等がみられるというが、本症例においてはこれらの症状はいずれも認められなかつた。血清蛋白はグロブリン特に α_2 、 β グロブリンの増加、A/G比の低下を認めることが多く、 γ -グロブリンについては正常、増加と区々である。本症例では α_2 、 γ -グロブリンの増加がみられた。Koletszky、Letterer¹⁰⁾らは本症の基礎をdysproteinemiaとし、アミロイドの沈着を一種の沈降性抗原抗体反応の結果であろうと考えている。骨髄血所見については、その記載例が比較的少ないが、記載例の多くにplasmacytosisがみら

れ、本症例でも 3.6%とその傾向がみられる。このことは核内封入体等とも関連して、アミロイドの産生、骨髄腫との関係等本症の病因上興味ある問題である。本症の診断についてはBennholdによるコンゴ赤試験が種々検討されてきたが、偽陰性が多く、現在なお補助的手段にすぎず、その確定には組織診断が最も重要な方法である。Blum¹⁰⁾は直腸生検75%、腎生検87%、肝生検50%以下、歯肉生検20%以下にそれぞれアミロイドを証明したと述べている。

最近、本邦での剖検例中0.12%にアミロイドの沈着が認められると報告されており、この頻度は欧米における頻度にほぼ類似するものである。今後臨床上十分な注意のもとに検討さるべき疾患であると思われる。

結 論

53才の家婦で、腎生検により生前にアミロイドーシスの診断をえ、剖検により全身性原発性アミロイドーシスを確認した症例について報告し、二、三文献的考察をくわえた。

文 献

- 1) Virchow: Virchow Archiv. Bd. 8: 364, 1855.
- 2) Wild, C.: Beitr. path. Anat., 1: 175, 1886.
- 3) 太田邦夫: 日病会誌, 33: 236, 1943. —4) Dahlin, C.: Med. clin. N. Amer., 34: 1107, 1950. —5) Reimann, H.A. et al.: Amer. J. Path., 11: 977, 1935. —6) Rukavina, J. G., et al.: Medicine, 35: 239, 1956. —7) Eliot, R.S., McGee, H.J. and Blount, S.G.: Circulation, 23: 613, 1961. —8) 菊谷豊彦: 日内会誌, 53: 1551, 1965. —9) Higgins, W.H.: Amer. J. med. Sci., 220: 610, 1950. —10) Blum, A. and Sohar, E.: Lancet, 1: 721, 1962.