Amyloid A (AA) 蛋白・原発性

アミロイドーシスの1例

九州大学医学部第一内科

長谷川泰弘◇ 松尾 俊和 石橋 大海

九州大学医学部第二病理

井上 龍誠 岩下 明德

神戸大学医学部第三内科

磯部 敬

AMYLOID A (AA) PROTEIN IN A CASE OF PRIMARY AMYLOIDOSIS

Yasuhiro HASEGAWA, MD, Toshikazu MATSUO, MD

and Hiromi ISHIBASHI, MD

The First Department of Internal Medicine (Prof T Yanase, Director)

Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Tatsunobu INOUE, MD, Akinori IWASHITA, MD

The Second Department of Pathology (Prof M Enjoji, Director),

Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Takashi ISOBE, MD

The Third Division, Department of Medicine,

Kobe University School of Medicine, Kobe

概要 原発性アミロイドーシスで、そのアミロイド構成蛋白が続発性アミロイドーシスで認められるAA蛋白であつた、きわめて希な1例を経験したので報告する。患者は46才、女。主訴は易疲労感、微熱、咳嗽。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。30才の頃はじめて心雑音を指摘され、42才の時心血管造影で大動脈弁閉鎖不全症と診断された。強心薬等により治療されていたが、次第に易疲労感が増強したため当院に入院した。患者は入院精査治療中突然下痢をきたし、それは次第に増悪し、1日4回に及んだ。患者の全身状態は極度に悪化し、下痢発症後約1ヵ月目に大量胃出血により死亡した。剖検により、アミロイド沈着が消化管、舌、心等に比較的著明に認められ、原発性アミロイドーシスと診断された。アミロイドの酵素抗体法分析により、構成蛋白はAA蛋白であつた。原発性アミロイドーシスのアミロイド構成蛋白は、AL蛋白が大多数を占め、AA蛋白は非常に希である。本例はその第3例目の報告である。

緒 言

近年、アミロイド蛋白の生化学的研究が行なわれる様になつた。その結果、一般に原発性アミロイドーシスや骨髄腫に伴う続発性アミロイドーシスのアミロイド蛋白は、免疫グロブリンのL鎖に

由来するamyloid light chain (AL) 蛋白¹⁾であることが判明した。一方続発性アミロイドーシスのそれは、既知のアミロイド蛋白とは関係ないamyloid A (AA) 蛋白^{2,3)}と呼ばれる蛋白であつた。そしてこの点からの病型分類も行なわれてきている。著者らは、臨床的にも病理学的にもアミロイドーシスをきたし得る基礎疾患を明示し得ず、原発性アミロイドーシスと診断された患者が

〔昭和57年7月26日受稿〕

本症例は、第174回日本内科学会九州地方会(1981年9月19日)にてその概要を報告した。

ら、AA型アミロイド構成蛋白が見出された希な症例を経験した。同様の報告は文献中 2 例をみるのみである⁴⁾⁵⁾。

症 例

患者： 46才，女性。

主訴： 易疲労感，微熱，咳嗽。

既往歴・家族歴： 特記すべきことはない。

現病歴： 30才頃から，特に誘因なく咳嗽が出現し，近医で初めて心雑音を指摘された。その後，上記症状の悪化とともに労作性呼吸困難を認めるようになった。39才の時，強い咳嗽とともに血痰の出現をみた。某県立病院で僧帽弁狭窄症によるうつ血性心不全と診断され，ジギタリス薬と利尿薬による治療を受けた。41才の時に全身の関節の疼痛と腫脹が約 4 ヶ月間出続した。42才の頃から心不全が増悪し，心血管造影検査にて第II度の大動脈弁閉鎖不全症と診断された。またこの頃より，微熱，易疲労感が出現し，検査でCRPの強陽性と血沈の亢進が認められたため，精査治療を目的に九州大学第一内科に入院した。

入院時現症： 身長149.5cm，体重33.5kg，体温37.6℃，脈拍84/分，整，速脈，血圧116/38～0 mmHg，左右差なし。呼吸数18/分，整，胸腹式呼吸。眼瞼結膜に貧血を認めたが，眼球結膜に黄疸はない。頸静脈は軽度怒張し，爪床の毛細血管には著明な拍動を認めた。聴診にて，第2肋間胸骨左縁に最強点を有するLevine III度の荒い収縮期雑音とLevine III度の高調な拡張期雑音を，また心尖部に最強点を有する拡張中期ランブル（僧帽弁開放音を伴わない）を聴取した。両下肺野には湿性ラ音を聴取。腹部は平坦・軟で，肝・脾・腎を触知せず，脾濁音界は正常範囲であつた。関節の腫脹や変形，および神経学的異常所見は認めなかつた。

入院時検査成績（表1）： 尿には異常所見なく，便潜血強陽性。正球性正色素性貧血を認めた。骨髓の有核細胞数32万/mm³，赤芽球はいずれも小型で16.8%存在した。顆粒球・単球・形質細胞・血小板系統には異常を認めなかつた。生化学的検査ではアルブミン値の低下と α_2 グロブリン値の

表 1. 検査成績

CBC		Na	139mEq/l
Hb	8.5g/dl	K	3.6mEq/l
RBC	282×10 ⁴	Cl	105mEq/l
Ht	28%	Ca	8.7mg/dl
Platelets	13.2×10 ⁴	P	3.3mg/dl
WBC	4900	Fe	29μg/dl
St	2%	TIBC	246μg/dl
Seg	54%	CRP	(6+)
Ly	39%	RA-T	(-)
M	2%	ANF	(-)
E	3%	LE-T	(-)
B	0%	Wassermann-react.	(-)
Stool		ASLO	<50Todd
Occult blood	(++)	ASK-T	160U
Ova	(-)	Thyroid-T	<10U/ml
Urine		Microsome-T	<10U/ml
Protein	(-)	HBs-Ag	(-)
Glucose	(-)	IgG	1920mg/dl
Sediment	normal	IgA	235mg/dl
Blood Chemistry		IgM	98mg/dl
TP	7.4g/dl	CH ₅₀	52
Alb	43.8%	C ₃	144mg/dl
α_1	8.8%	C ₄	82mg/dl
α_2	17.0%	α -Fetoprotein	1.4ng/ml
β	10.4%	CEA	1.0ng/ml
γ	19.9%	ESR 1hr	124mm
T.chol	146mg/dl	2hr	146mm
TG	61mg/dl	PSP	28.1%(15')
LDH	154mU/ml	Creat. Clearance	83.9ml/min
GOT	12mU/ml	Circulation Time	
GPT	10mU/ml	arm-to-tongue	28s
ALP	87mU/ml	arm-to-lung	17s
BUN	14mg/dl	Venous pressure	10.8cmH ₂ O
Creat	0.6mg/dl		

上昇を認める以外に肝機能，腎機能に異常はなかつた。血清学的にはCRP強陽性・著明な血沈亢進・補体の増加を認めたが，RA test・LE test・抗核抗体・血清梅毒反応はいずれも陰性であつた。胸部X線写真上，心・胸郭比の拡大（62%）と，両肺のうつ血像を認めた。心電図は著明な左室側高電位を示し，心超音波検査にて大動脈・左室・左房の拡大と，僧帽弁エコーのfluttering，および軽度のpericardial effusionを認めた。いずれの弁尖にも疣贅を示す像は得られなかつた。眼底に異常所見なし。上部消化管造影検査にて異常所見は得ら

図1. 臨床経過

れなかつた。頻回にわたる咽頭・喀痰・動脈血培養は陰性であつた。

入院後経過(図1): 大動脈弁閉鎖不全症による心不全と診断し、digitalis薬・利尿薬の治療を開始した。頻回の喀痰培養で菌は検出されなかつたが、胸部X線写真上、下肺野に異常陰影を認めたので肺感染症の合併があるものと考え、erythromycin 1日0.8gの治療を行なつた。入院時固形便であつたが、erythromycin投与開始後5日目から軟便傾向となり、徐々に水様下痢便と進行し、血液を混入するようになった。下痢出現後第2日目に行なつた注腸造影では、network patternの消失と壁の硬化像がみられたが、狭窄、潰瘍、陰影欠損などの所見は認められなかつた。また大腸の内視鏡像では、図2に示すように粘膜面は全体に浮腫状で、びまん性に出血がみられ、同時に行なつた生検標本には、軽度の慢性炎症性細胞浸潤を伴う萎縮性の結腸粘膜と炎症性滲出物がみられた。この所見からは潰瘍性大腸炎、偽膜性大腸炎などの特定の疾患の診断は困難であつた。下痢が抗生物質の投与と一致して出現したことから、抗生物質による偽膜性大腸炎を疑い、直ちに使用中の抗生物質を中止して、metronidazoleの投与を

図2. 内視鏡像(大腸)。粘膜は血液や滲出液でおおわれ、びらんや浅い潰瘍を多数みとめた。

開始した。しかし、下痢は更に増悪し1日2lにおよんだ。39度台の発熱も加わつて全身状態は極度に悪化した。このため、鎖骨下静脈穿刺による完全中心静脈栄養を開始し、補液と全身管理に努めるとともに潰瘍性大腸炎の可能性も考えてmetronidazoleに代えて、salazopyrin 4g/日、prednisolone 40mg/日による治療を行なつた。そ

の結果、血沈は 1 時間値 124mm から 2 mm となり、CRP は 6 + から 1 + へと著明に改善するとともに、39 度台の発熱も平熱に復した。しかし、下痢は更に増悪し、1 日 4 l に及ぶようになり、全身状態はますます悪化した。下痢発症後 17 日目から、便中に黄褐色の偽膜様物質を混じるようになった。このため再度内視鏡を行なったところ、直腸部に数個のびらんを認め、口側に行くに従ってその数は増加し、肛門より 25cm 以上では、粘膜全体が血液や滲出液でおおわれ、びらんや浅い潰瘍が認められたが、偽膜の存在は確認できなかった。この時の大腸生検では、壊死物質と肉芽組織が見られることから、びらん（潰瘍）の存在は明らかである。脱落上皮細胞や内皮細胞に多数の核内封入体を認めたが偽膜性大腸炎、潰瘍性大腸炎、ア

ミロイドシスなどの特定の疾患の確定診断はできなかった。この間、便培養を頻回にくり返したが、*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Campylobacter*, *Clostridium welchi*, *Clostridium difficile* などの偽膜性大腸炎の原因菌は、いずれも検出されなかった。しかし *Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎は除外できなかった。このため、vancomycin による治療を開始したが、下痢発症後 28 日目に患者は突然虚脱状態となり、死亡した。なお、vancomycin 投与前の便の Hela 細胞に cytopathic effect を与える clostridial toxin を検査したが、証明できなかった（図 3）⁶⁾。

大腸生検見直し所見： 患者死亡前計 2 回の生検標本はいずれにもアミロイドの沈着が認められ、ことに第 2 回目の生検標本には著明に認めら

図 3. 糞便中の clostridial toxin の検出。糞便を 10,000G、30 分間 4℃ で遠心分離後、上清を 0.22μm ミリポアフィルターで濾過。濾液を、終濃度が 10^{-1} ~ 10^{-5} 倍になるように培養液に加え Hela 細胞を培養。24 時間後、細胞変性を観察した。左図は対照、右図は 10^{-1} 倍希釈培養液。ともに細胞変性はみとめられない。

れた。生前の病理組織学的検査では、この点が見逃されていた。

剖検所見： 外表では、やせ、貧血著明、胃から大腸にかけて消化管は軽度には拡張し、その内腔に約600mlの血性内容物の貯留を認めた。胃角部小弯には径約3×3cmのほぼ類円形で深いUI-IVの急性潰瘍があり、潰瘍底には破綻した小動脈が露出していた。本例の直接死因は該部からの失血死と考えられた。空腸から直腸にかけて腸管壁は浮腫状に肥厚しており、粘膜面にはびまん性で広範なびらんを認め、粘膜ヒダは不明瞭となっていた。特に該変化は空腸下部より下行結腸までの範囲に顕著であつた(図4)。組織学的に粘膜には明らかな偽膜形成を伴わない広範なびらん、無数の巨細胞封入体および軽度の慢性炎症性細胞浸潤があり、残存粘膜固有層、粘膜下層には特に小血管壁およびその周囲に著明な好酸性無構造物質の沈着を認めた(図5)。この物質はコンゴ赤染色陽性、偏光顕微鏡で緑色偏光を発するところからアミロイドである。心臓は、重量315g、軽度の左房拡張を伴う左心肥大があり、大動脈弁、僧帽弁に軽度の硬化肥厚を認めた。組織学的に弁は硝子化を伴う線維化を示していたが、リウマチ性心疾患を示唆する所見は得られなかつた。心筋層には血管壁を中心に、散在性に好酸性無構造物質の沈着を認めた。この物質も、前記同様アミロイドである。その他、アミロイド沈着は全身諸臓器の主と

図5. 横行結腸組織像(HE染色)。小血管壁へのアミロイド沈着と多数の巨細胞封入体をみとめる。

して小血管壁に見られた。この全身性アミロイドーシスの病理については、慢性関節リウマチをはじめとする諸疾患に伴う続発性アミロイドーシスも考慮されたが、十分な根拠をもつ基礎疾患を明示しえなかつた。以上の結果から本例は、原発性アミロイドーシスと診断された。なお、後にアミロイド蛋白の同定を行なつたところ、その構成蛋白はAA蛋白であつた(図6)。他の病理所見を含めた最終剖検診断は以下のごとくであつた。

主病変： 1. 原発性アミロイドーシス沈着臓器； 舌、食道、胃、小腸、大腸、心、腎、脾、リンパ節、副腎、卵巣、肝、膵。2. 心臓弁膜症(大動脈弁、僧帽弁、心重量315g)。3. 全身貧血ならびにやせ。4. 急性胃潰瘍(UI-IV)。5. 消化管内大量血液貯留。6. サイトメガロウィルス感染症

図4. 剖検時横行結腸。腸管壁は浮腫状で肥厚し、粘膜には広範なびらんと出血をみとめる。また結腸ヒモの走行にはほぼ一致して、浅い一条ないし二条の縦走性潰瘍をみとめる(↑)。

図6. 腎組織像(抗AA蛋白抗体による酵素抗体法で染色)。小血管壁へのAA蛋白の沈着をみとめる。

(舌, 食道, 胃, 小腸, 大腸). 7. 肝びまん性脂肪変性. 8. 出血傾向. 9. 両胸膜部分的線維性癒着. 10. 十二指腸憩室. 11. 子宮平滑筋腫.

考 案

アミロイドーシスの報告例数は、本症への関心の高まりとともに次第に増加している⁷⁾. しかし、その症状は多彩で、かつ生前に確診を得る唯一の手段は生検しかないこと、またアミロイドの沈着を必ず証明しうるとは限らないことなどより⁸⁾、アミロイドーシスは依然として診断困難な疾患の一つである。本症例には、経過中にジギタリス不応性の心不全、発熱、腹痛、下痢、下血、貧血、炎症反応の亢進など、アミロイドーシスに矛盾しない所見を認めたが、そのどれも非特異的であった。しかも、2回の大腸粘膜生検にてもアミロイド沈着が看過され、生前に診断できなかった。アミロイドーシスの臨床症状の中では、ジギタリス不応性のうつ血性心不全、伝導障害・低電位などの心電図変化、多発性神経炎や巨舌症などが比較的特徴的な所見とされるが、心臓症状を除いて一般に認められないことのほうが多い⁹⁾。一方、消化器症状は半数以上に見られ比較的早期より出現する。特に、食欲不振、腹部膨満感とともに慢性下痢の頻度は高い。そのため、明らかな原因を見出しえない中年以降の慢性下痢症状を示す患者を見た場合には、アミロイドーシスも念頭に入れておくべきである。しかし本例では、抗生物質投与を機会に下痢が出現したため、抗生物質による薬剤性腸炎(偽膜性大腸炎)が強く疑われた¹⁰⁾。この点がアミロイドーシスの診断を困難にした理由の一つと思われる。また慢性消化管出血、粘血便もしばしば認められる。その原因の一つとして腸粘膜の虚血性変化が挙げられている⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。本例でも、臨床的に持続する便潜血と難治性の大量下痢があり、剖検上、小腸、大腸に著明なアミロイドの沈着、広範なびらん性変化および巨細胞封入体が認められた。本例のこのような変化の機序として、まず腸管小血管への著明なアミロイド沈着による虚血準備状態が存在し、加えて心不全とそれに対する強心薬や利尿薬投与による脱水操作から局所

循環不全を来し、上記のごとき広範なびらん性変化が生じたと考えられる。そして、下痢や下血の原因となつたものと思われる。また、このような腸管の抵抗減弱部に、ステロイドホルモン薬投与などの要因も加わり、サイトメガロウイルスの日和見感染の合併が生じ、症状をさらに増悪させたものと考えられる。

近年、アミロイド蛋白の生化学的研究が行なわれるようになった。その結果、一般に原発性アミロイドーシスにはAL蛋白が、続発性アミロイドーシスにはAA蛋白が認められた。そしてこの点からの病型分類も行なわれてきている。本例においても、抗AA蛋白抗体による酵素抗体法¹³⁾で調べると、アミロイド蛋白はAA蛋白であつた。このことから、何らかの基礎疾患を本例に求めるとするならば、生前一過性に認められた関節症状と、十数年前より指摘されていた心臓弁膜症などの点から、リウマチ性疾患が最も考えられる。しかし、臨床経過中に骨・関節の変形がないこと、高度の炎症反応亢進にもかかわらずRAテストが陰性であつたこと、また剖検上もリウマチ性疾患を示唆する所見に乏しかつたことなどから、リウマチ性疾患の確定診断はできなかった。このように臨床的にも剖検時にも他に基礎疾患が明らかでなく、また、アミロイド沈着が消化管、舌、心などに比較的著明に認められたことにより¹⁴⁾、本症の病型は原発性のものとするのが妥当のように思われる。

1976年Andersら¹⁵⁾は、数例のバブアニューギニアのアミロイドーシス患者にAA蛋白が見出されたことを報告している。個々の例の不十分な病歴とこの地域には結核、らい等の感染性疾患の多いことなどにより、原発性アミロイドーシスの診断が明確でない。文献上明らかな原発性アミロイドーシスでありながら、その構成蛋白がAL蛋白でなくAA蛋白であつたとする報告は、1977年Isobeら⁴⁾の1例と1980年Prasら⁵⁾の報告した1例のみであると考えられる。

結 語

アミロイドA蛋白を構成蛋白とする、原発性ア

ミロイドーシスの1例を報告した。同様の報告は現在までに2例みるのみで、本例はそれらにつづく世界第3例目の報告である。

文 献

- 1) Glenner GG, et al: Creat of "amyloid" fibrils from Bence Jones protein in vitro. *Science* 174: 712, 1971.
- 2) Levine M, et al: The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J Clin Invest* 51: 2773, 1972.
- 3) Ein D, et al: Amino acid sequence of an amyloid fibril protein of unknown origin. *J Biol Chem* 247: 5653, 1972.
- 4) Isobe T, et al: Amyloid fibril protein of AA type from the thyroid in a 16-year-old patient with systemic amyloidosis. *Acta Hematol Jap* 40: 550, 1977.
- 5) Pras M, et al: AA protein in a case of "primary" or "idiopathic" amyloidosis. *Amer J Med* 63: 291, 1980.
- 6) 小林とよ子, 他: 抗生剤投与中にみられた偽膜性腸炎と *Clostridium difficile*. *臨床検査* 24: 553, 1980.
- 7) 細川修治: アミロイドーシス, その臨床と病理. *医学のあゆみ* 83: 613, 1972.
- 8) Brom B, et al: Ischemic colitis, gastric ulceration, and malabsorption in a case of primary amyloidosis. *Gastroenterol* 57: 319, 1969.
- 9) 中川定明, 他: 本邦の amyloidosis 57 例について 原発性 amyloidosis の1例と para-amyloid 物質の概念. *日内会誌* 54: 1297, 1966.
- 10) Mogg GAG, et al: Antibiotic-associated colitis—A review of 66 cases. *Brit J Sur* 66: 738, 1979.
- 11) Coughlin GP, et al: Gastrointestinal amyloidosis. *Med J Aust* 11: 157, 1979.
- 12) Biggers JA, et al: Femoral neuropathy and ischemic colitis associated with amyloidosis in hemodialysis patients. *Ann Surg* 182: 161, 1975.
- 13) 磯部 敬, 他: アミロイド蛋白の組織化学的研究 (第2報). 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班, (班長 螺良英郎) 昭和57年度研究報告書, 1982, p111.
- 14) Briggs MGW: Amyloidosis. *Ann Inter Med* 55: 943, 1961.
- 15) Anders R F, et al: Amyloid fibril protein AA in Papua New Guinean amyloidosis. *Clin Exp Immunol* 24: 49, 1976.