原発性アミロイドーシスの1例

九州大学医学部第三内科

中手素子◇ 身吉 剛 西村純二 西原秀一郎 船越顕博 井林 博

国立療養所福岡東病院内科 蓑田俊二

宮崎医科大学第三内科 長嶺元久

概要 脊椎強直、腰痛を初発症状とし、約2年後、進行する呼吸運動不全で死亡した原発性アミロイドーシスの1剖検例を報告し、文献的考察を加えた。症例は57才、男性。昭和57年11月精査目的で当科入院。入院時、巨舌、頸椎、胸椎、腰椎の可動制限を認めた。整形外科的には異常がなく、舌、腰椎棘間靱帯に過マンガン酸カリ処理に抵抗性のアミロイド沈着を認めた。その後、腹部膨満、拘束性肺機能障害が進行し、死亡した。剖検では肋間筋、横隔膜等の骨格筋に著明なアミロイド沈着を認め、このため、呼吸運動不全を来した極めて稀有な原発性アミロイドーシスの1剖検例である。〔日内会誌 76:725~729, 1987〕

緒 言

アミロイドーシスは、原発性と続発性に大別され、いずれも諸臓器にアミロイドが沈着し、種々の障害をきたす疾患である¹⁾。今回著者は、脊椎強直を主症状として来院し、腰椎棘間および棘上靱帯に著明なアミロイドの沈着を認め、約2年後、胸郭、横隔膜の運動障害による拘束性肺機能障害で死亡し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て報告する。

症 例

患者： 57才、男性。

主訴： 前後屈制限、腰痛。

家族歴： 両親がいとこ結婚。

生活歴： 酒1合/日30年間、たばこ20本/日30年間。

既往歴： 昭和49年交通事故にて頭部裂傷、頸椎捻挫、左肩脱臼骨折、昭和56年胃潰瘍。

現病歴： 昭和56年3月より腰痛出現し、次第

に脊椎の可動制限、歩行障害、嚥下困難、舌の運動障害、嗄声、および両手指第1~3指にしびれ感が出現し、昭和57年当科に入院した。

入院時現症： 身長160.9cm、体重54.0kg、脈拍78/分整、血圧92~62mmHg、皮膚には黄疸、色素沈着を認めず、巨舌と舌の提出低下を認めた。胸部および腹部には異常所見なく、四肢にも剛毛、浮腫は認めなかった。頸部、腋窩および鼠径部に小豆大の表在リンパ節を触知した。頸椎、胸椎、腰椎の可動制限(図1)両股関節、両膝関節の運動障害があり、神経学的に、両手指第1、2、3指と両大腿外側部の知覚低下を認めた。

入院時検査成績(表1)： 尿にBence-Jones蛋白はなく、末梢血で軽度の白血球増加($10,200/\text{mm}^3$)を認めたが、左方移動はみられなかった。血液生化学には、血清蛋白が5.3g/dlとやや低下し、 γ -グロブリンは8.2%でIgG、IgAの低下があった。その他の生化学的、血清学的、内分泌学的諸

〔昭和61年3月10日受稿〕本例は第182回日本内科学会九州地方会(昭和58年10月1日)に発表した。

Primary amyloidosis with ankylosing of the spine as an initial symptom and died of the restriction of the breathing exercise.

Motoko NAKATE, Takeshi MIYOSHI, Junji NISHIMURA, Shuichiro NISHIHARA, Akira FUNAKOSHI, Hiroshi IBAYASHI, The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Shunji MINOTA, Internal Medicine, National Fukuoka Higashi Hospital, Fukuoka, Motohisa NAGAMINE, The Third Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, Miyazaki

表1. 入院時検査所見

尿		glob. α_1	5.4 %	血清電解質	
タンパク	(-)	α_2	13.2 %	Na	142 mEq/l
糖	(-)	β	7.9 %	K	4.4 mEq/l
ウロビリノーゲン	正	γ	8.2 %	Cl	104 mEq/l
ビリルビン	(-)	BUN	13 mg/dl	Ca	9.5 mg/dl
沈渣	異常なし	クレアチニン	0.6 mg/dl	免疫血清学	
Bence Jones蛋白	(-)	尿酸	4.0 mg/dl	血沈 1時間値	5 mm
糞便		GOT	13 U/l	2時間値	19 mm
異常なし		GPT	23 U/l	CRP	(-)
末梢血		LDH	269 U/l	RA-テスト	(-)
赤血球数	425 万/mm ³	Al-P	94 U/l	ANS-QL	(-)
Hb	13.8 g/dl	γ -GTP	15 U/l	IgG	689 mg/dl
Ht	42.5 %	総ビリルビン	0.5 mg/dl	IgA	72 mg/dl
白血球数	10,200 /mm ³	総コレステロール		IgM	127 mg/dl
桿状核球	1 %		169 mg/dl	IgE	83 IU/ml
分葉核球	52 %	中性脂肪	54 mg/dl	IgD	N.D.
リンパ球	40 %	糖	79 mg/dl	その他	
単球	4 %	コリンエステラーゼ		CEA	1.8 ng/ml
好塩基球	2 %		346 IU/l	α -フエトプロテイン	6.3 ng/ml
好酸球	0 %	TTT	0.1 U	HLA Aw 24 Bw 60 Cw 3DR ₁	
血小板数	25.9 万/mm ³	ZTT	3.2 U	Aw 31 B 7 Cw 7KD ₅	
血液生化学		CPK	78 mU/ml	骨髓像	
総タンパク	5.3 g/dl	血清鉄	52 μ g/dl	NCC	5.5×10^4 /mm ³
alb	62.5 %	総鉄結合能	288 μ g/dl	形質細胞	13%, 異型性なし

図1. 脊椎の可動制限, 特に著明な背屈制限を呈する。

検査に異常を認めなかった。HLAの検索では強直性脊椎炎に特徴的なB₂₇を欠き、B₇、Bw60であった。骨髓像で13%の形質細胞増加がみられたが、異型性を欠き、蛍光抗体法でIgM産生型の形質細胞が増加していた。頸椎、胸椎、腰椎、両側股関節

図2. 腰椎棘間靱帯。間質に著明なアミロイド沈着を認める。(congo red染色, 偏光顕微鏡写真×100)

節および両側膝関節の可動域の著明な制限にもかかわらず、X線像で脊椎、椎間関節、椎体、仙腸関節、股関節等に異常を認めなかった。逆行性腸管造影で下行結腸からS状結腸にかけて、haustraの減少と、軽度の伸展不良所見を認めた。直腸鏡では、粘膜は血管透見像がなく、多発性の斑状発赤とびらん所見を認めた。同様の粘膜所見は胃内視鏡でも確認された。胃、十二指腸、直腸、リンパ節および腰椎棘間、棘上靱帯の生検で、アミロ

図 3. 胃粘膜の過マンガン酸カリウム処理

A. 処理前, 間質にアミロイド沈着を認める. B. 処理後, アミロイドの染色性(偏光)は変化していない. 処理に抵抗性を示す. (congo red染色, 偏光顕微鏡写真, $\times$)

図 4. 胸部X線像. 特に異常を認めない.

イドの沈着を認めた(図2). このアミロイド蛋白は, 過マンガン酸カリ処理に抵抗性であり(図3)二次性アミロイドーシスにみられるアミロイドA蛋白の沈着は否定され²⁾³⁾原発性アミロイドーシ

図 5. 進行する拘束性肺機能障害.

スと診断した.

入院後経過: 昭和58年1月より cyclophosphamide 50mg/日と経皮的にDMSO 4.5ml/日を投与したが, 効果はみられず, 諸症状は次第に増悪した. 昭和59年1月には新たに腸管内ガス貯留による腹部膨満と呼吸困難が出現した. 胸部X線像に異常は認められず(図4), 血液ガス分析では pH 7.369, PO₂ 74.8mmHg, Pco₂ 56.2mmHg, HCO₃⁻ 31.8mEq/l, BE+4.9, 又, スパイログラムでは, FVC43%, FEV_{1.0} 94%と拘束性肺機能障害を認め, これは, 胸郭, 横隔膜の運動障害によ

図6. 肋間筋。筋実質に著明なアミロイド沈着を認める。(congo red染色, 偏光顕微鏡写真×100)

図7. 右肺上葉。肺へのアミロイド沈着は著明でない。血管周囲にわずかなアミロイド沈着が認められる。(HE染色, ×40)

るものと考えられた。図5に示すように、肺機能は次第に低下し、呼吸困難は著明となり、昭和59年11月20日、呼吸不全のため死亡した。

剖検所見： 肉眼的には巨舌を呈し、左胸水200ml、右胸水115ml、肺は左225g、右295gで、含気量は左・右肺共に中等量であった。横隔膜は肥厚し、胃腸管は拡張、咽頭、食道、胃に潰瘍形成を認めた。アミロイドの沈着は骨格筋(検索部位：肋間筋(図6)胸鎖乳突筋、大腿四頭筋、腓腹筋、腸腰筋)横隔膜、棘上および棘間靱帯、舌、咽頭、食道、胃、小腸、大腸に極めて著明であり、心、両肺(図7)、肝、脾、両腎には軽度であった。又、棘上および棘間靱帯には石灰化や骨化所見はみられなかった。

考 案

本例は①慢性炎症や悪性疾患を欠き、②臨床症状では強直性脊椎炎も考えられるが、a) 初発年齢が強直性脊椎炎では10才～35才までが約90%である⁴⁾のに対し、本例ではおおよそ55才とやや高いこと、b) 血沈の亢進、CRP陽性等の炎症所見がないこと、又、アルカリフォスファターゼの上昇もないこと、c) HLA typingではHLA-B₂₇でないこと、d) X線像で、仙腸関節、脊椎等に異常はなく、強直性脊椎炎に特有なbamboo spineもみられないこと、e) 病理学的に脊椎靱帯には、石灰化や骨化所見がないこと、等により、強直性脊椎炎を否定し、③軽度の形質細胞増加を認めるが異型性はなく、④過マンガン酸カリ処理に抵抗性のアミロイド沈着所見から、原発性アミロイドーシスと診断した。初発症状の脊椎強直は靱帯へのアミロイド沈着が原因と考えられた。原発性アミロイドーシスでは、アミロイド蛋白の靱帯への沈着による主根管症候群が約20%にみられるという報告もあるが⁵⁾⁶⁾、本例のように、脊椎強直をきたした報告はない。

この症例は、拘束性換気障害の進行にもかかわらず、胸部X線像で何らの異常も認められず、剖検時の肺実質へのアミロイド沈着も軽度で(図7)肋間筋(図6)横隔膜への沈着のため、呼吸不全をきたし死亡したと考えられた。

Robert A Kyleら⁵⁾は、1970年から1980年までの10年間、Mayo Clinicの229症例の原発性アミロイドーシスについて、その臨床像を報告しているが、184例の死亡例のうち、呼吸器症状が直接死因となったのは1例のみであった。この症例では、肺胞中隔又は血管壁等肺実質への著明なアミロイド沈着が認められている。呼吸器症状が主体となる原発性アミロイドーシスはまれであり⁷⁾、本邦では10数例の報告がなされているに過ぎない^{8)~10)}。しかし、それらの症例では、アミロイドは主に気管、気管支、肺間質、肺胞中隔、血管壁に沈着しているのに比べ、本例は、肋間筋や横隔膜への沈着が極めて高等であった。

アミロイドの臓器別沈着状況を荒木、M.J.

Browningらの報告と比較すると¹¹⁾¹²⁾、本例は、心肺、肝、脾、腎などの実質臓器よりむしろ、平滑筋、骨格筋、靱帯等の組織への沈着が著しいことが、特徴的である。元来、アミロイド沈着の部位は不定であり、沈着の機序について、種々の研究がなされている¹³⁾¹⁴⁾。中川ら¹⁵⁾は、病理形態学的観点から、電子顕微鏡を用い、アミロイドの沈着様式 I 型：micropinocytosis type, II 型：indentation type, III 型：surface fold type, IV 型：pseudophagocytosis type に分類し、平滑筋細胞、骨格筋細胞への沈着は主に II 型の様式をとると報告している。しかし、本症例の平滑筋、骨格筋について、電顕的検索を行なったが、II 型に属するかどうか不明瞭であった。

著者らは、アミロイドが①靱帯に沈着し脊椎強直をきたした症例や、②肋間筋、横隔膜へ沈着し、拘束性肺機能障害をきたし、死に至った症例の文献検索を行なったが、調べ得た範囲では検出できず、この症例は、アミロイドの沈着様式が特異な症例と考えられた。

結 語

57 才男性で、脊椎強直を呈し、拘束性肺機能障害で死亡した原発性アミロイドーシスの剖検例を報告した。

文 献

- 1) 荒木淑郎：Amyloidosis. 日本臨床 37：3142, 1979.
- 2) Van Rijswijk MH, Van Heusden CWGJ: The potassium permanganate method for differentiating amyloid A from other forms of amyloid in routine laboratory practice. Amer J Pathol 97: 43, 1979.
- 3) 内野文弥, 他：アミロイド症の病型分類とその問題点について、過マンガン酸カリウム処理法を中心として、厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班、昭和55年度研究報告書、297, 1981.
- 4) 三井 弘, 他：強直性脊椎炎について、臨床像を中心として、整形外科 27: 1063, 1976.
- 5) Robert AK, et al: Amyloidosis; clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc 58: 665, 1983.
- 6) Bjerrum OW, et al: The carpal tunnel syndrome and amyloidosis. A clinical and histological study. Clin Neurol Neurosurg 86: 29, 1984.
- 7) Helmy H, et al: Pulmonary amyloid complications. J Kans Med Soc 83: 484, 1982.
- 8) 安田幸彦, 他：原発性限局性肺アミロイドーシスの 1 例。臨床放射線 29: 1111, 1984.
- 9) 鈴木俊光, 他：原発性気管気管支アミロイドーシスの 1 例。気管支 4: 79, 1982.
- 10) Wakasa K, et al: Primary tracheobronchial amyloidosis. Acta Pathol Jpn 34: 145, 1984.
- 11) 荒木淑郎, 他：家族性アミロイドニューロパチー患者の 1 剖検例。厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班、昭和57年度研究報告書、143, 1983.
- 12) Browning MJ, et al: Ten years experience of an amyloid clinic—A clinicopathological survey. Quarterly J Med New Series 54: 213, 1985.
- 13) Kumakiri M, et al: Presence of basal lamina like substance with anchorin fibrils within the amyloid deposits of primary localized cutaneous amyloidosis. J Invest Dermatol 81: 153, 1983.
- 14) Balazs M: Electron-microscopic examination of primary diffuse tracheobronchial amyloidosis. Role of fibroblasts in amyloid formation. Virchows Arch 400: 97, 1983.
- 15) 中川定明, 他：アミロイドーシスの発生機序—人体アミロイドーシスの電子顕微鏡的研究。日本臨床 37: 3242, 1979.