

全身性アミロイドーシスの4例に みられた消化管粘膜の変化

岩室雅也 高橋秀明 窪田淳一 大田剛由 田中彰一 村上一郎*

IRYO Vol. 61 No. 8 (539-545) 2007

要旨

1990年7月から2005年10月までの15年4カ月間に当施設で得られた消化管の生検標本および切除標本延べ30,756件のうち、病理組織学的にアミロイド沈着を認めた4症例の内視鏡像について報告した。自験例では発赤、びらん、潰瘍、出血などの粘膜変化がみられたほか、一見正常な粘膜からもアミロイドが検出された。

消化管アミロイドーシスの内視鏡所見としては、AA型アミロイドーシスでは微細顆粒状や浮腫状蒼白の粘膜、AL型では粘膜下腫瘤状の隆起や雛襞の肥厚が典型的であるが、これらの所見はアミロイドの沈着が高度の症例に認める。日常診療ではむしろアミロイド沈着が軽度の症例が多く、自験例のごとく潰瘍やびらん、発赤などの非特異的な所見にとどまる例や、明らかな粘膜変化をきたさない例もある。このように軽微な粘膜変化や一見正常な粘膜に対しても積極的な生検を行うことにより、アミロイドーシスの診断に至る可能性が示唆された。

キーワード 消化管アミロイドーシス、内視鏡像

緒言

アミロイドーシスとはアミロイドと呼ばれる異常蛋白（アミロイド細線維蛋白）が身体諸臓器に沈着し、機能障害をきたす疾患である¹⁾。消化管へのアミロイド沈着は高率にみられ、剖検例の検討では全身性アミロイドーシスの90%で消化管へ沈着がみられると報告されている。今回我々は1990年7月から2005年10月までに当施設で得られた消化管の生検標本および切除標本延べ30756件（1臓器につき1件として集計）のうち、病理組織学的にアミロイド沈着を認めた4症例8件（0.026%、胃2件、十二指腸3件、小腸1件、結腸1件、直腸1件）（表1）の内視鏡像について検討したので、文献的考察と

もに報告する。

症例

症例1

66歳女性。20年来関節リウマチで加療中。10年前にS状結腸憩室出血のためS状結腸切除、人工肛門造設の既往あり。2日前より間欠的な下血を繰り返し、血圧低下もきたしたため大腸内視鏡検査を実施した。出血源の確認ができず、全身麻酔下に回盲部切開し大腸内視鏡検査を行った。横行結腸右半～上行結腸にかけて小潰瘍および憩室の多発を認めた（図1）。小多発潰瘍または憩室からの出血と診断し、右半結腸切除を行った。病理組織検査では憩室

国立病院機構岩国医療センター 消化器科 *病理

別刷請求先：岩室雅也 国立病院機構岩国医療センター 内科 〒740-8510 山口県岩国市黒磯町2-5-1

（平成18年11月24日受付，平成19年3月16日受理）

Changes of the Gastrointestinal Mucosa in 4 Cases of Systemic Amyloidosis

Masaya Iwamuro, Hideaki Takahashi, Junichi Kubota, Takeyuki Ohta, Shouichi Tanaka, and Ichiro Murakami*

Key Words: gastrointestinal amyloidosis, endoscopic features

表1 当院における消化管アミロイドーシスの臨床像

No.	年齢	性	アミロイドの病型	併存疾患	アミロイドの沈着臓器	観察期間(月)	転帰
1	66	F	AA	関節リウマチ	小腸, 結腸	22	生存
2	61	M	AL (Aλ)	心アミロイドーシス	胃, 十二指腸, 直腸, 心臓, 声帯	10	死亡
3	75	F	AL (Aλ)	腎アミロイドーシス 心アミロイドーシス	胃, 十二指腸, 腎	4	死亡
4	69	M	AL (Aκ)	—	十二指腸, 声帯	50	生存

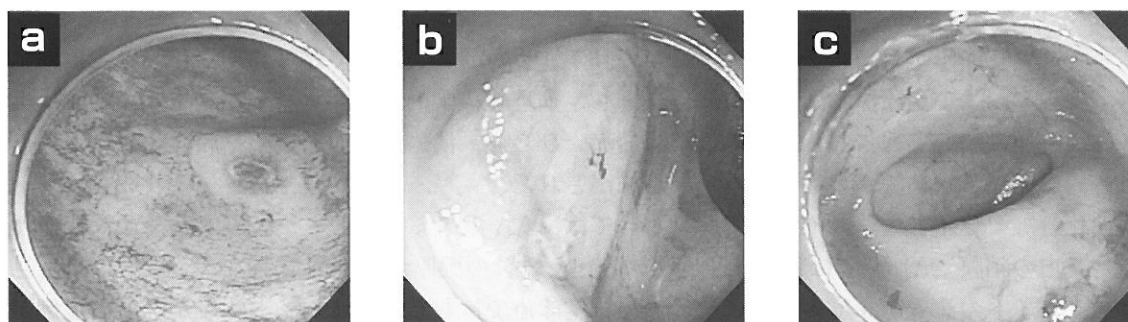


図1 症例1の内視鏡像

回盲部切開による術中内視鏡検査にて横行結腸右半から上行結腸にかけて小潰瘍 (a,b) および憩室 (c) の多発を認める。内視鏡上は出血源を特定できなかった。

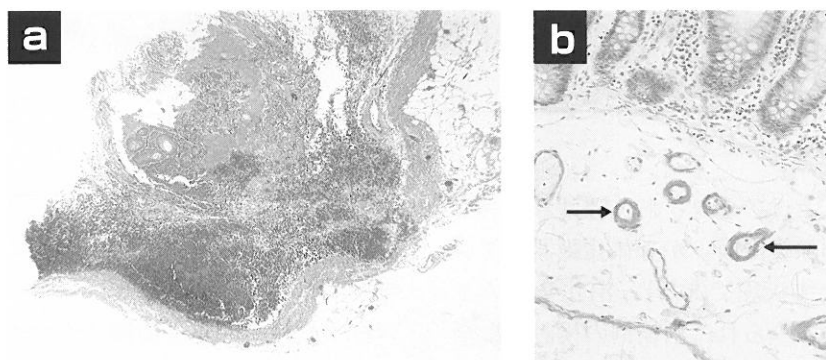


図2 症例1の病理組織像

Hematoxylin-Eosin 染色標本, ルーペ像 (a) にて憩室出血の所見を認める。アミロイド染色 (direct fast scarlet 染色, 以下同) 標本 (b) では結腸の粘膜下層の動静脈にアミロイドの沈着がみられた (矢印)。

出血の所見を得た。また切除標本の小腸および結腸の粘膜下層の動静脈に AA 型アミロイドの沈着がみられた (図2)。血清アミロイド A 蛋白は50.6μg/ml と上昇しており, 関節リウマチに続発したアミロイドーシスと診断した。術後に消化管出血の再発はみられず, 22カ月間経過観察中である。

症例2

61歳男性。労作時の胸痛のため心精査を行い, 心

室壁運動のびまん性低下および心室中隔の肥大を認めた。心筋生検で AL (Aλ) 型アミロイドを検出した。血中および尿中からはλ型 Bence Jones 蛋白を検出した。骨髓穿刺では多発性骨髄腫の所見を認めず, 原発性アミロイドーシスと診断した。上部消化管内視鏡検査では胃のびらん, 潰瘍, 十二指腸球部の発赤がみられ (図3 a, b), それぞれ生検にて粘膜下層にアミロイドの沈着を認めた (図4 a)。大腸内視鏡検査では明らかな粘膜面の変化を認めな

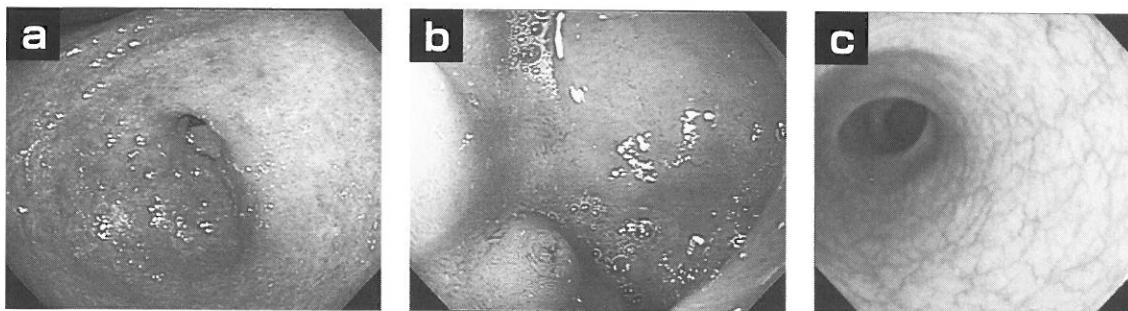


図3 症例2の内視鏡像

胃のびらん (a), 十二指腸球部の発赤 (b) を認める. 直腸には明らかな粘膜面の変化を認めない (c).

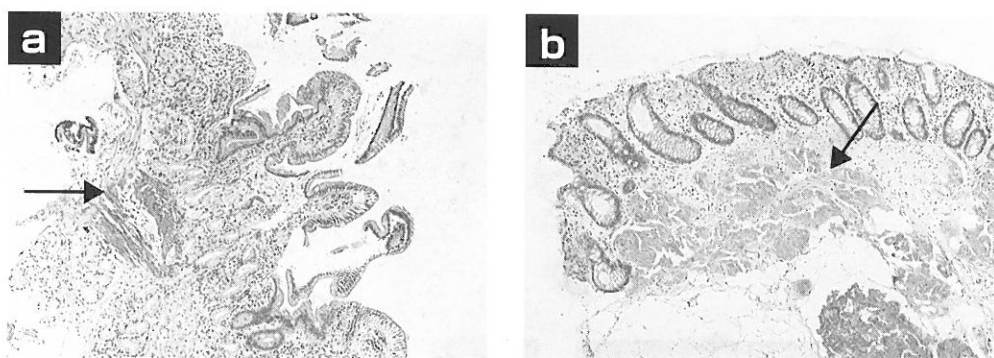


図4 症例2の生検組織像

アミロイド染色標本では, 十二指腸 (a) および直腸 (b) の粘膜下にアミロイドの沈着を認める (矢印).

ったが (図3c), 直腸生検にて粘膜下層にアミロイドの沈着がみられた (図4b). vincristine, melphalan および methylprednisolone 併用による化学療法を実施したが, 10カ月後に自宅で心肺停止となり死亡した.

症例3

75歳女性. ネフローゼ症候群のため通院加療を受けていたが, 腎機能が悪化. 腎生検を行ったところ AL (Aλ) 型アミロイドの沈着を認めた. 上部消化管内視鏡検査では胃前庭部に点状発赤を認め (図5a), 生検にて粘膜固有層および粘膜下層にアミロイドの沈着を認めた (図6). また上部消化管内視鏡検査で十二指腸粘膜には明らかな異常を認めなかったが (図5b), 生検にて粘膜下層にアミロイドを検出した. 心臓超音波検査では左室壁の輝度が不均一で壁運動がびまん性に低下しており, 心アミロイドーシスの合併が示唆された. 骨髄腫の合併はなく, 尿中よりλ型 Bence Jones 蛋白を検出し原発性アミロイドーシスと診断した. ネフローゼ症候群, 心不全が進行し4カ月後に死亡した.

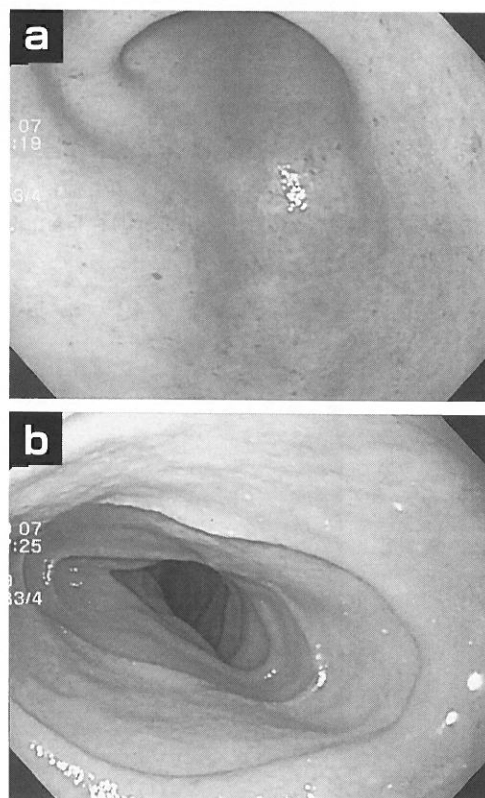


図5 症例3の内視鏡像

胃前庭部に点状発赤 (a) を認めるが, 十二指腸粘膜には明らかな異常を認めなかった (b).

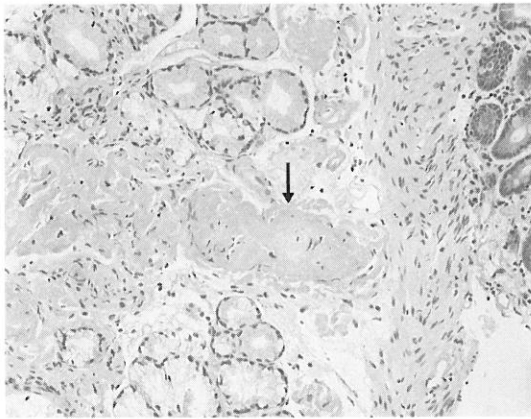


図6 症例3の生検組織像

アミロイド染色標本にて粘膜下層にアミロイド沈着を認める(矢印)。

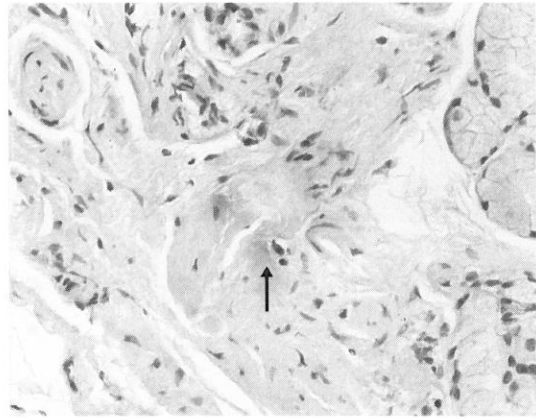


図9 症例4の生検組織像

アミロイド染色標本にて十二指腸粘膜に少量の陽性所見を認めた(矢印)。偏光観察にて黄緑色の偏光を確認し、アミロイドと診断した。

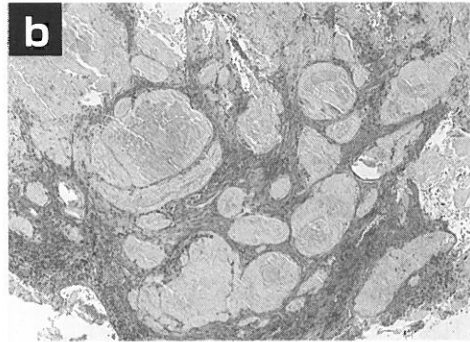
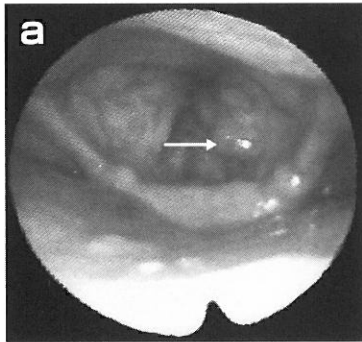


図7 症例4の喉頭所見および病理組織像

右喉頭に腫瘤を認める(a, 矢印)。Hematoxylin-Eosin染色標本では塊状にアミロイドが沈着している(b)。

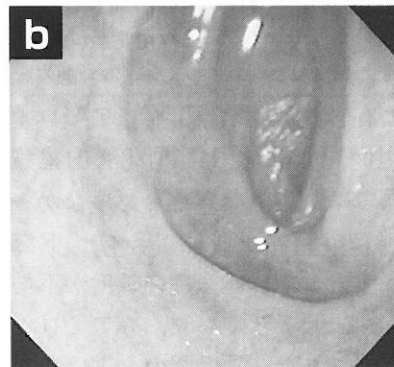


図8 症例4の内視鏡像

内視鏡上は胃(a)および十二指腸(b)に明らかな異常を認めない。

症例 4

69歳男性、^{させい}嗄声を主訴に当院耳鼻科を受診し、右喉頭腫瘤を指摘。切除標本でAL (AK) 型アミロイドの沈着を認めた(図7)。上部消化管内視鏡検査では明らかな異常を認めなかったが(図8)、十二指腸粘膜生検にて少量のアミロイドを検出した(図9)。喉頭腫瘤の再発はなく、50カ月間経過観察中である。

考 察

アミロイド蛋白は現在では25種類以上の型に分類されている²⁾。これらのうち消化管に沈着する主なアミロイドとして、炎症や感染に続発しアミロイドA蛋白が前駆体となるAA型、免疫グロブリン軽

表2 2001～2005年に報告された本邦における消化管アミロイドーシス42例の内視鏡所見

潰瘍	17例
びらん	11例
微細顆粒状粘膜	11例
易出血	9例
浮腫	8例
粘膜下腫瘤状隆起	7例
粘膜肥厚	6例
発赤	6例
血腫	5例
正常粘膜	4例
出血	4例
襞の腫大	4例
内腔狭窄	3例
毛細血管拡張	3例
結節状隆起	3例
平坦隆起	2例
穿孔	1例
点状白色隆起	1例

表3 アミロイドの沈着様式

No.	沈着臓器	沈着部位	内視鏡所見
1	小腸	小血管壁	未実施
	結腸	小血管壁	潰瘍
2	胃	粘膜固有層, 粘膜下層	びらん, 潰瘍
	十二指腸	小血管壁, 粘膜下層	発赤
	直腸	粘膜下層	正常粘膜
3	胃	粘膜固有層, 粘膜下層	発赤
	十二指腸	粘膜下層	正常粘膜
4	十二指腸	粘膜下層	正常粘膜

鎖が前駆体となるAL型、長期血液透析例において β_2 ミクログロブリンが前駆体となる $A\beta_2M$ 型が挙げられる。自験例4例の内訳はAA型が1例、AL型が3例であった。

AA型アミロイドは消化管においては粘膜固有層と粘膜下層血管壁に沈着しやすく³⁾、AA型に特徴的な内視鏡所見の特徴は、十二指腸から小腸に高率に認める微細顆粒状、浮腫状蒼白の粘膜とされている。これに対しAL型、 $A\beta_2M$ 型アミロイドは粘膜筋板や粘膜下層、固有筋層、神経節を中心に沈着をきたし、内視鏡所見上は粘膜下腫瘤状の隆起や皺襞の肥厚を呈する³⁾。

ただしこれらの所見はアミロイド沈着が高度となった場合のものであり、消化管へのアミロイド沈着が軽微である場合には、明らかな粘膜異常を指摘できないことや、びまん性の点状・斑状の発赤、出血、多発性のびらんや浅い潰瘍などの非特異的な所見を呈することが多い¹⁾。医学中央雑誌で「消化管」および「アミロイドーシス」をキーワードとして検索したところ、本邦では2001年から2005年までの5年間で42例の症例報告がある。これらの報告の内視鏡所見を集計すると(表2)、AA型に特徴的な微細顆粒状粘膜(11例)や点状白色隆起(1例)、AL型に特徴的な粘膜下腫瘤状隆起(7例)、襞の腫大(4例)、結節状隆起(3例)のほか、潰瘍(17例)やびらん(11例)などの非特異的な変化も高頻度に見られた。また正常粘膜(4例)からもアミロイドが検出されており、消化管アミロイドーシスの内視鏡像においては、軽微な粘膜変化にとどまる例も多いといえる。

AA型、AL型および $A\beta_2M$ 型アミロイドはいずれも早期から消化管粘膜へ沈着をきたすが、初期には粘膜面に変化を生じないため内視鏡上の異常としてはとらえがたい。沈着量が増し、血管壁の肥厚・脆弱化あるいは血管内腔の狭小化・閉塞から粘膜局所の虚血を生じれば、粘膜の発赤や出血、びらんなどの変化をきたす。自験例でアミロイドの沈着部位とその内視鏡所見を比較した結果を示す(表3)。アミロイドが血管壁へ沈着した場合や粘膜固有層に沈着した場合には、潰瘍やびらん、発赤などの変化をともなっていた。これに対し粘膜下層のみに沈着した場合には、粘膜面の変化はみられなかった。したがって内視鏡的に軽微な変化をきたした部位や、一

見正常な粘膜からも積極的に粘膜下層を含む生検を行うことで、アミロイドーシスを早期に診断し得ると考えられる。なお消化管における部位別の沈着頻度は十二指腸100%、空腸94.4%、直腸88.6%、結腸77.8%、回腸50%と報告されており⁴⁾、内視鏡下に生検を行う部位としては十二指腸や直腸が適している。

AA型およびAL型アミロイドの判別は一般に過マンガン酸処理試験で行われ、処理後に染色性を失えばAA型、染色性に変化がなければ非AA型(大部分はAL型)と判定される。しかしながら自験例の症例3においては、過マンガン酸処理試験で当初はAA型アミロイドとされ、免疫染色により最終的にAL型と診断された。このように過マンガン酸処理試験のみではAA型とAL型の判別が困難な症例もあるため、免疫染色を行うことが望ましいと考えられる。

アミロイドーシスのうちAL型の予後はとくに不良であり、5年生存率は16%にすぎない⁵⁾。心機能障害、腎障害、偽性腸閉塞などの症状が予後不良因子であり、とりわけ心機能障害は最も重要な因子に挙げられ、心不全が存在する場合には生存期間中央値はわずか6カ月とされる。AL型アミロイドーシスの最大の死因は、心室細動による突然死および進行性のうっ血性心不全である⁶⁾。自験例のうち症例2は心アミロイドーシスを合併しており、突然の心停止をきたし死亡した。また症例3は心および腎アミロイドーシスをともない、心不全およびネフローゼ症候群が進行し死亡した。AL型では上記のごとく予後が不良であるため、早期の診断が望まれる。ネフローゼ症候群、原因不明の心機能低下、末梢神経障害、原因不明の肝腫大、偽性腸閉塞などの症状はAL型アミロイドが原因となっている可能性があり⁶⁾、これらの症状を有する患者では消化管粘膜生検を行いアミロイドの有無を検索すべきであろう。

AA型アミロイドーシスの治療は、基盤となる炎症性疾患や感染症を制御し、アミロイドA蛋白の産生を減少させることが基本である。これに対し、AL型アミロイドーシスでは積極的な化学療法が適応となる。従来、MelphalanとPrednisoloneの併用療法が行われており、奏効率は28-40%とされる。近年では末梢血幹細胞移植を併用したMelphalan大量療法の有効性が報告されているが⁷⁾、治療関連死が20-40%と高率であることが問題点として挙げられる。⁶⁾⁷⁾

結 語

自験例では多発潰瘍、びらん、発赤粘膜にアミロイドの沈着を認めたほか、一見正常に見える粘膜からもアミロイドが検出された。アミロイドは沈着量が増えればAL型では襞の腫大や粘膜下腫瘤状隆起、AA型では微細顆粒状の粗糙粘膜などの典型像を示す。しかし日常診療ではむしろ沈着量は軽度である例が多く、潰瘍やびらん、発赤などの非特異的な所見にとどまることや、明らかな粘膜変化をきたさないこともある。アミロイドーシスを疑う症例ではこれらの部位からも積極的に生検を行うべきであると考えられた。

謝 辞

アミロイドの免疫染色を行っていただいた山口大学医学部構造制御病態学講座星井嘉信先生、河野裕夫先生、石原得博先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第71回日本消化器内視鏡学会総会(平成18年5月、東京)で発表した。

[文献]

- 1) 近江直仁, 新津洋司郎: 消化管症候群胃アミロイドーシス. 日臨(別冊領域別症候群) 5: 322-327, 1994
- 2) Kaplan B, Martin BM, Livneh A et al: Biochemical subtyping of amyloid in formalin-fixed tissue samples confirms and supplements immunohistologic data. *Am J Clin Pathol* 121: 794-800, 2004
- 3) 多田修治, 飯田三雄: 全身性疾患と消化管病変アミロイドーシス原発性, 続発性アミロイドーシス. 胃と腸 38: 611-618, 2003
- 4) 藤沢冽, 鳥海純, 高橋忠雄: 消化器領域におけるアミロイドーシス. 最新医 30: 1567-1571, 1975
- 5) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al: Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 93: 1062-1066, 1999
- 6) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al: Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 18: 709-727, 2005
- 7) Merlini G, Westermark P: The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 255: 159-178, 2004

Changes of the Gastrointestinal Mucosa in 4 Cases of Systemic Amyloidosis

Masaya Iwamuro, Hideaki Takahashi, Junichi Kubota, Takeyuki Ohta,
Shouichi Tanaka, and Ichiro Murakami*

Abstract We detected amyloid in the alimentary tract of four cases from July, 1990 to October, 2005. Mucosal changes such as redness, erosion, ulcer, or bleeding were seen in these cases, although amyloid was detected even from normal mucosa. Typical endoscopic features of massive amyloid deposition in AA amyloidosis was a fine granular appearance or an oedema-like mucosa, while that in AL amyloidosis was multiple polypoid protrusions or a thickening of the mucosal fold. However, the amyloid deposition in many cases was not extensive and the mucosal changes were slight. We conclude that, in order to diagnose amyloidosis at early stage, an endoscopic biopsy should be performed when a slight mucosal change or even normal mucosa, such as our cases, is observed.