

短 報

DMW 日本語訳版14(1992), 978-982 ©デー・エム・ペー・ジャパン

肝の原発性アミロイドーシス

P. A. Schmid, H. R. Burger, M. A. Spycher, H. Bühler, Ph. U. Heitz

Medizinische Klinik, Stadtspital Waid, und Institut für klinische Pathologie, Departement Pathologie, der Universität, Zürich

74歳の男性。2年前から非特異的な上腹部痛と肝腫大が認められた。γ-GT濃度は121 U/lに上昇し、赤沈は1時間値が80mmであった。22cmに腫大した肝から採取した組織検体の組織学的検査から、アミロイドーシスと診断された。胃粘膜、十二指腸および直腸は侵されていなかった。さらにその2年後、腹水が生じ、1年半後に肝性昏睡に陥って再入院した。そのとき行った血清免疫電気泳動ではじめてIgA-λ型のパラプロテインが証明された。患者は発病してから4年半後に、緩徐に進展した無黄疸性肝不全のために死亡した。剖検では、肝および脾に広範囲のアミロイド沈着が認められ、そのために臓器の構造がほとんどわからなくなっていた。腎におけるアミロイド沈着は糸球体領域に限られ、心臓にはアミロイド沈着は認められなかった。免疫組織学的にはアミロイド沈着と抗λ抗体との間の強陽性反応が認められた。心臓にはアミロイド沈着は認められず、腎のアミロイド沈着もきわめて軽微であったので、本疾患は肝および脾の原発性(AL-λ)アミロイドーシスで、きわめて経過の長いものであった。

全身性アミロイドーシスにより肝が侵される頻度は56~100%と報告されている(2,3,17)。しかし、肝のアミロイドーシスは臨床的および臨床生化学的にまれにしか明らかでない(5)。おもな徴候は、肝腫大と血清中ア

Primäre Amyloidose der Leber

Dtsch. med. Wschr. 117(1992), 1014-1018

Primary amyloidosis of the liver

For 2 years a 72-year-old man had suffered from nonspecific upper abdominal discomfort and hepatomegaly. The γ-glutamyl transaminase concentration was increased to 121 U/l, the erythrocyte sedimentation rate was 80 mm in the first hour. Histological examination of tissue from the enlarged liver (22 cm in the midclavicular line) revealed the diagnosis of amyloidosis. The gastric mucosa, duodenum and rectum were not involved. Two years later ascites developed; six months after this he was again hospitalized in hepatic coma. Now, for the first time, a type IgA-λ paraprotein was demonstrated by serum immunoelectrophoresis. The patient died of slowly progressing anicteric liver failure after having been ill for a total of 4½ years. At autopsy there were extensive amyloid deposits throughout the liver and spleen so that the structure of these organs was hardly recognizable. The amyloid deposits in the liver were restricted to the glomerular region, while there was no amyloid in the heart. Histochemical tests showed that the deposits were strongly positive to the anti-λ antibody. This was thus a case of primary (AL-λ) amyloidosis of the liver and spleen which had taken an unusually prolonged course, because the heart was not involved at all and the kidneys only slightly.

ルカリホスファターゼ活性の亢進である。その他の肝機能パラメーターは通常正常範囲であった。"クモ状母斑", 脾腫大, 腹水または食道静脈瘤などのその他の慢性肝疾患徴候も通常は認められない(10,12)。重篤な肝内胆汁うっ滞が数例報告されている(24,25)。Levine(17)は総説において、47例中肝性昏睡のために死亡した1例について報告している。

パラメーター	検査時期			正常値
	1987年8月	1989年8月	1989年12月*	
赤沈(mm/h)	80	90	90	20以下
ヘモグロビン(g/dl)	14.0	11.9	9.7	14.4~17.5
平均赤血球量(fl)	104.8		109	80~100
網赤血球(%)	0.8		1.1	0.5~1.5
白血球(×10 ⁹ /l)	11.6		11.6	3.7~11.0
赤血球(×10 ⁹ /l)	290	301	287	150~400
クレアチニン(μmol/l)	101	113	248	53~115
ビリルビン(μmol/l)	20	15	42	2~22
GOT(U/l)	34	49	107	10~60
GPT(U/l)	22	32	46	3~60
アルカリホスファターゼ(U/l)	154	141	46	30~115
γ-GT(U/l)	121		42	11~50
たんぱく電気泳動				
総たんぱく(g/l)	90.0	87	87	65~79
アルブミン(%)	37.1	32.5	29.5	51~62
α ₁ グロブリン(%)	4.2	3.4	2.8	2~4
α ₂ グロブリン(%)	9.7	5.8	5.2	7~13
β-グロブリン(%)	13.0	10.7	10.7	11~17
γ-グロブリン(%)	36.0	47.5	51.8	11~21
Quick値(%)	63	50	48	70~100

*他の研究室での検査(一部の正常値が異なる)。

(アルカリホスファターゼ13~45 U/l, γ-GT 6~28 U/l)。

予後はアミロイドの生化学的組成には関係なく不良である。大規模な研究によれば、診断が確定した時点での平均生存期間は12ヵ月である(15,16)。経過を不良にするのはほとんど心臓および腎の合併症である。心臓および腎の障害が軽微の場合は、生存期間が大幅に延長されると考えられる(3,20)。

肝生検により肝の原発性アミロイドーシスと診断された患者1例について報告する。この患者は心臓がアミロイドーシスに侵されておらず、腎の障害も軽微であったため、疾患は緩徐に経過し、2年半後に無黄疸性肝不全のため死亡した。

症例報告

既往歴 1985年、当時72歳だった患者は脂肪不耐および酸性吃気のために初めて医師を訪れた。肝腫脹と関連して肝硬変の初期診断が確定した。食後膨満感の増大、肥大した肝による圧痛および赤沈亢進のため、1987年8月末に入院し、精密検査を受けることになった。

入院時の臨床所見 患者は全身状態良好で、心循環系および肺の所見は年齢相応であった。リンパ腫は触れなかった。右上腹部の腹壁は膨隆し、肝は縦の長さが22cmになり抵抗を増していた。表面は平坦であった。脾は触知されなかった。運動器および神経状態には異常は認められなかった。

臨床生化学的所見 おもな成績を表1にまとめた。

補助的検査 肝炎に関する血清学的検査成績は、A型肝炎の血清

学的痕跡が認められた以外は陰性であった。C型肝炎ウイルスに関する試験は行わなかった。血清および尿の免疫電気泳動ではモノクローナル帯は証明されなかった。腹部超音波検査では、特に肝左葉の腫大を伴う高度の肝腫大が認められた。脾の大きさは正常範囲であった。心エコー図では、アミロイドーシス徴候は認められなかったが、長期的な圧迫負荷徴候と僧帽弁硬化症および大動脈硬化症が認められた。骨髄円柱の組織学的検査では異常所見は認められなかった。細針穿刺生検によって採取した肝組織に関しては、光学顕微鏡および電子顕微鏡による検査を行った。光学顕微鏡では、一見正常に見えるいくつかの肝実質部位が大量の好酸球によって囲まれているのが明らかになった。好酸球は均質な部分と塊状の部分があった。この大量の好酸球は肝実質に点々と広がり特に類洞に沿って認められた。コンゴ赤で薄く染色された。分極顕微鏡では軽度の二重屈折が認められた。以上の所見から肝アミロイドーシスと診断された。

電子顕微鏡では広範囲の細胞外の筋線維沈着が認められ、特に類洞および強度に拡大したDissé腔で著明であった(図1)。門脈領域では、フィラメント構造物が毛糸状や球状に堆積している中で結合組織細胞および胆管が孤立していた。筋原線維は不規則にならんでおり、直径は約10nmであった。肝細胞に異常は認められなかった。コラーゲン結合組織の増殖は確認されなかった。胃粘膜、十二指腸および直腸から採取した生検検体にアミロイドは認められなかった。

経過 その後2年間は、愁訴および臨床生化学所見にほとんど変化が認められなかった。1989年夏、腹水に関連して下腿浮腫が増悪してきた。腹水および下腿浮腫は、高度の低アルブミン血症によるものであった。心電図ではこのときも心アミロイドーシスの徴候は認められなかった。腎機能は、前回の検査成績と変わらず、たんぱく尿は認められなかった(Bence-Jonesたんぱくは前回同様認められなかった)。

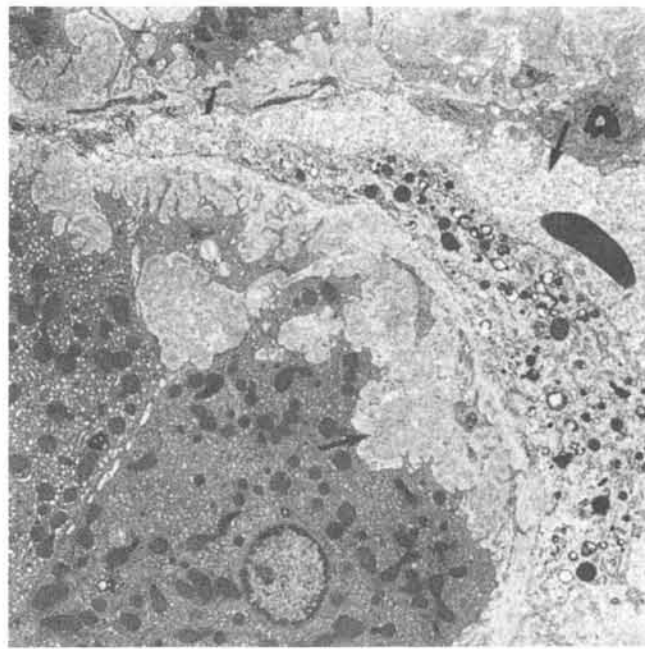


図1 肝の電子顕微鏡写真。類洞および著明に拡張した Dissé 腔にアミロイド沈着(矢印)が認められる。倍率3,000:1。

悪液質が増悪し、肝性昏睡に陥ったため、1989年12月3度目の入院となった。大量の腹水が認められ、肝はさらに腫大し、神経学的には著明な「羽ばたき振戦」と右側の Babinski 徴候陽性を伴う錯乱状態が認められた。心エコー図所見および腹部超音波所見は1987年のそれと変わらなかった。これに対し、低アルブミン血症および高ガンマグロブリン血症はかなり増悪していた。血清クレアチニン濃度ははじめて正常範囲をこえていた。尿中にはその後もたんぱくは証明されなかった。また、尿の免疫電気泳動にも異常は認められなかった。血清免疫電気泳動ではじめてλ型のIgA抗体が認められた。

腹水を排出するために穿刺を行ったのち、強制利尿療法および肝性昏睡予防(ネオマイシン1日6gを5日間と長期的療法としてラクツロース60g/day)を開始した。これらの治療により錯乱状態は完全に消失し、全身状態も良好になって26日後には退院することができた。

退院してから3日後、傾眠傾向が増悪したため、再度入院した。患者は次第に呼びかけに反応なくなり、純粋な対症療法しか行えなかった。患者は1990年2月に死亡した。

剖検所見 肝は著明に肥大し、重さは6,700gもあり恥骨結合にまで達していた。肝の表面は黄色、平坦で光沢があり、硬度が著しく増していた。肝右葉はほとんどアミロイドだけで構成されていた。組織学的には肝細胞はもはや証明されなかった。肝左葉は規則的な構造がまだいくつか認められたが、その周囲には大量のアミロイドが付着していた(図2a)。また生きている肝細胞部位は、類洞がアミロイドで覆われていた。アミロイドの付着程度は様々であった。門脈領域はもはや認められず、ところどころに認められる胆管および血管からろうじて本来の構造が判別できた。肝血管壁には目立ったアミロイド沈着は確認されなかった。特記すべき肝内胆汁うっ滞も認められなかった。

脾はわずかしこ肥大してはいたが、硬度は著しく増大していた。基本構造は消失し、正常な構造に代わって広範囲のアミロイド

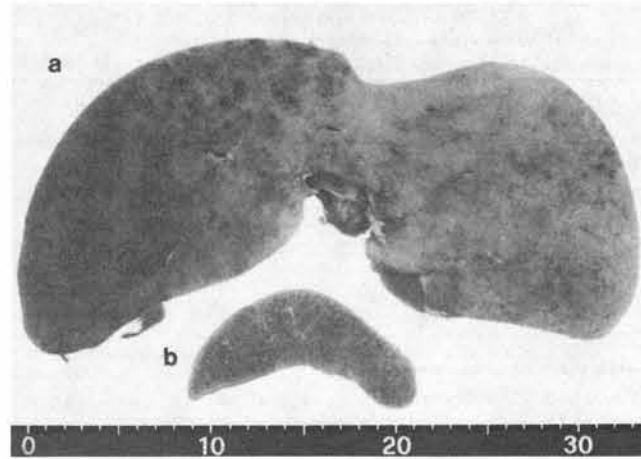


図2 肝(a)および脾(b)の肉眼的所見。肝左葉にはまだ規則的な小葉構造がいくつか認められる。これらの小葉は大量のアミロイドに囲まれている。脾の基本構造は消失している。

沈着が認められた(図2b)。消化管内でのアミロイド沈着は舌筋のごく一部に限られていた。腎は糸球体だけにアミロイド沈着が認められ、血管および間質に異常は認められなかった。心臓の大きさは正常(320g)で、内分泌系器官は間質にも血管にもアミロイド沈着は認められなかった。骨髄には著変は認められず、形質細胞の増加も認められなかった。

免疫組織学的分類(Prof. Dr. R. P. Linke, München大学免疫学研究所) アミロイド沈着はコンゴ赤にわずかしこ染まらず、分極顕微鏡では、緑色の二重屈折は認められなかった。免疫組織化学的には抗λ抗体との強陽性反応と抗κ抗体との偽陽性反応が認められた。抗AF抗体(家族性アミロイドーシス徴候)、抗AS_κ抗体(老人性心臓アミロイドーシス)、抗AB抗体(β₂-ミクログロブリンによって誘導されたアミロイドーシス)および抗AA抗体(二次性アミロイドーシス)との反応は陰性であった(1,7)。

考察

症候性肝アミロイドーシスはまれである。Levine(17)は、1962年に肝アミロイドーシスに関する包括的総説において、原発性アミロイドーシス患者を1例のみ報告している。この患者は肝性昏睡に陥り昏迷および羽ばたき振戦が出現し、肝不全で死亡した。肝アミロイドーシス患者のなかには、予後がきわめて不良の胆汁うっ滞性黄疸が認められる症例も数例ある(25)。Levyら(18)、DielとKrüger(6)、Konikoffら(13)は、原発性アミロイドーシスと重篤な胆汁うっ滞性黄疸が認められた患者をそれぞれ1例ずつ報告している。これらの患者は胆汁うっ滞性黄疸のために肝不全をきたし、死の転帰をたどった。胆汁性黄疸を有する他の患者の多くの死亡原因は腎不全で、まれに心不全のこともあり、これらはアミロイドーシスと診断されてから数ヵ月以内に出現している(11,18,20,24,25)。

胆管造影検査を行った患者数例は、胆管の内径が小さか

った。したがって、門脈領域のアミロイド沈着により胆管の疎通性が阻害され、その結果胆汁うっ滞を生じると予想される(11,24,25)。しかし、重篤な胆汁うっ滞性黄疸の予後がなぜ不良なのかは、上記の観察からは説明できない。本稿で紹介した症例は、広範囲のアミロイド沈着とまだ生きていた肝組織の著明な萎縮が認められた。この患者は、肝内胆管に病変があるのに重篤な胆汁うっ滞を生じないほど肝の合成能力が障害されていたと考えられる。

診断確定後の平均生存期間は、大規模な研究では12ヵ月と報告されている。これらの患者は、腎および心臓のアミロイド沈着が予後に決定的な影響を及ぼしている(15,16)。われわれの症例は、死亡する2年半前に実施した肝生検ですべてに著明なアミロイド沈着が認められた。したがって、すでに数年前には発病しており、最初は症状が認められなかった。本例は、経過がきわめて長期に及び、肝能力の障害も比較的軽微であった。

肝の機能回復力は非常に大きく、アミロイド沈着により肝組織に著明な変化を生じないかぎり、肝不全にはいたらない。全身性アミロイドーシスでは肝のみが障害されることはきわめてまれであり、多くの患者は肝不全が出現するかなり前に心臓の合併症のために死亡し、二次性アミロイドーシスおよび筋腫関連アミロイドーシス患者は基礎疾患のために死亡する(19,20)。

われわれの患者は高齢であったため、肝移植や肝部分切除は考慮しなかった。著明な肝アミロイドーシスの若い患者であれば肝移植が考慮されたであろう。ただし、心臓と腎の障害が軽微な症例に限られる。しかし、このような症例は例外的にしか認められない。

われわれの患者は、慢性炎症像や心臓の障害は認められなかったため、アミロイド-プロテインAによる二次性アミロイドーシス(AA-アミロイドーシス)および老人性アミロイドーシスは否定された。

アミロイド軽鎖(AL-アミロイドーシス)による原発性アミロイドーシス患者は、血清および尿の電気泳動を行うと86%でモノクローナル帯が証明される(8)。報告した症例は、この種のIgA-λ型パラプロテインが発病4年後の免疫電気泳動ではじめて証明された。アミロイド沈着の免疫組織化学的タイプ分類では抗λ抗体との強陽性反応が認められたため原発性(AL-λ)アミロイドーシスと診断された。本疾患は形質細胞のモノクローナル増殖によって誘発されたと考えられる。ただし、この増殖は臨床的には捕捉できない。コンゴ赤に染まりにくく、緑色の二重屈折が認め

られないため鑑別診断では“lambda light chain deposit disease”(lambda LCDD)を考慮する必要がある(26)。本疾患では、電子顕微鏡で多くの臓器に——肝にも——顆粒球の沈着が認められる。沈着が認められるのは主として基底膜部位である。この所見から、原発性AL-λアミロイドーシスとLCDDを異なる沈着タイプとして区別できる(23)。われわれの症例は、典型的なタイプでフィラメントの不規則な沈着のみが認められるアミロイドーシスであった。

われわれの知るかぎりでは、本稿で紹介した症例は、心臓障害がなく腎にも特記すべき障害が認められない原発性(AL-)アミロイドーシスとしては詳細に記録されたのは初めての症例である。肝が障害されたために胆汁うっ滞を伴い肝腫大が出現した。きわめて緩徐に経過した肝不全が唯一の死亡原因であった。

A.T./R.A.

文献

- Baretton, G., R. P. Linke, U. Lohrs: Systemische Amyloidosen. Immunhistochemische Typisierung an Autopsien mit Hilfe zahlreicher spezifischer Antikörper. *Pathologie* 11 (1990), 71-79.
- Chopra, S., A. Rubinov, R. S. Koff, A. S. Cohen: Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. *Amer. J. Pathol.* 115 (1984), 186-193.
- Cohen, A. S., M. Skinner: Amyloidosis of the liver. In Schiff, L. (Ed.): *Diseases of the Liver* (Lippincott: Philadelphia 1982), 1081-1099.
- Cohen, A. S., A. Rubinov, J. J. Anderson, M. Skinner, J. H. Mason, C. Libbey, H. Kayne: Survival of patients with primary (AL) amyloidosis. *Amer. J. Med.* 82 (1987), 1182-1190.
- Dao, T., A. Davy, C. Verwaerde, F. Galateau, A. Valla: Amylose hépatique. *Gastroenterol. clin. biol.* 14 (1990), 534-543.
- Diel, R., C. Krüger: Primäre Amyloidose als seltene Ursache einer akuten Leberinsuffizienz. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988), 1433-1436.
DMW 日本語訳版10(1988), 1458-1463
- Fischer, J. L., J. Cyran, R. P. Linke: Neue Aspekte der Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. *Internist (Berl.)* 27 (1986), 109-112.
- Gertz, M. A., R. A. Kyle: Primary systemic amyloidosis. A diagnostic primer. *Mayo Clin. Proc.* 64 (1989), 1505-1519.
- Gertz, M. A., R. A. Kyle: Hepatic amyloidosis. The natural history in 80 patients. *Amer. J. Med.* 85 (1988), 73-80.
- Gregg, J. A., T. Herskovic, L. G. Bartholomew: Ascites in systemic amyloidosis. *Arch. intern. Med.* 116 (1965), 605-610.
- Hoffman, M. S., B. E. Stein, M. M. Davidian, W. S. Rosenthal: Hepatic amyloidosis presenting as severe intrahepatic cholestasis. A case report and review of the literature. *Amer. J. Gastroenterol.* 83 (1988), 783-786.
- Itescu, S.: Hepatic amyloidosis, an unusual cause of ascites and portal hypertension. *Arch. intern. Med.* 144 (1984), 2257-2259.
- Konikoff, F., C. Mor, S. Stern, M. Shaklai, J. Halevy, E. Theodor: Cholestasis and liver failure with lambda-AL amyloidosis. *Gut* 28 (1987), 903-906.
- Kyle, R. A., P. R. Greipp, J. P. Garton, M. A. Gertz: Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Amer. J. Med.* 79 (1985), 708-716.
- Kyle, R. A., P. R. Greipp: Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 299 cases. *Mayo Clin. Proc.* 58 (1983), 665-683.

- 16 Kyle, R. A., P. R. Greipp, W. M. O'Fallon: Primary systemic amyloidosis. Multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 68 (1986), 220-224.
- 17 Levine, R. A.: Amyloid diseases of the liver. *Amer. J. Med.* 33 (1962), 349-357.
- 18 Levy, M., C. H. Fryd, M. Eliakin: Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver. *Gastroenterology* 61 (1971), 234-238.
- 19 Levy, M., A. Polliak, M. Lender, M. Eliakin: The liver in amyloidosis. *Digestion* 10 (1974), 40-51.
- 20 Melato, M., R. Manconi, D. Magris, P. Morassi, D. Gambel Benussi, C. Tiribelli: Different morphologic aspects and clinical features in massive hepatic amyloidosis. *Digestion* 29 (1984), 138-145.
- 21 Melkebeke, P., J. Vandepitte, R. Hannon, J. Fevery: Huge hepatomegaly, jaundice and portal hypertension due to amyloidosis of the liver. *Digestion* 20 (1980), 351-357.
- 22 Müllhaupt, B., J. Steurer, W. Vetter: Fettunverträglichkeit, Druck im rechten Oberbauch, Hepatomegalie. *Schweiz. Rdsch. Med. Prax.* 79 (1990), 639-642.
- 23 Phillips, M. J.: *The Liver. An Atlas and Textbook of Ultrastructural Pathology* (Raven: New York 1987), 523-524.
- 24 Pirovino, M., J. Altdorfer, E. Maranta, U. P. Hammerli, M. Schmid: Ikterus vom Typ der intrahepatischen Cholostase bei Amyloidose der Leber. *Z. Gastroenterol.* 6 (1982), 321-331.
- 25 Rubinow, A., R. S. Koff, A. S. Cohen: Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis. *Amer. J. Med.* 64 (1978), 937-946.
- 26 Russell, E. R., W. C. Williamson, F. Mullinax, M. Y. Tung, W. J. S. Still: Manifestations of systemic light chain deposition. *Amer. J. Med.* 60 (1976), 293-299.

Dr. P. A. Schmid, Privatdozent Dr. H. Bühler
Medizinische Klinik
Stadtspital Waid
Tièchestr. 99
CH-8037 Zürich

Dr. H. R. Burger, Dr. M. A. Spycher, Prof. Dr. Ph. U. Heitz
Institut für Klinische Pathologie
Departement Pathologie
der Universität
Schmelzbergstr. 12
CH-8091 Zürich