

## 肝機能障害を契機に診断された全身性原発性アミロイドーシスの一例

消化器内科 鍋島 紀滋, 玉置美賀子, 山賀 雄一, 田中 淳也  
 内科 土江 宏明, 守上 佳樹, 堀田 剛, 水野 雅博  
 病理診断科 京極 方久

症例は66歳女性で、当院初診の4年ぐらい前から徐々に肝機能が悪化し、当院を紹介された。AST 39 IU/L, ALT 51 IU/L, LDH 226 IU/L, ALP 730 IU/L,  $\gamma$ -GTP 425 IU/L と胆道系優位の肝機能障害を認めた。原因が不明であり、2カ月後に再検したところ悪化していたため、肝生検を行った。肝生検標本では、ほとんどのグリソン鞘が均一なヒアリン様物質で占拠されており、胆管、血管がほとんど確認できない状態であった。このヒアリン様物質は、コンゴレッド染色で橙赤色に染まり、アミロイドーシスと診断された。さらに各種アミロイド蛋白の特異抗体による染色で、AL ( $\kappa$ ) 型アミロイドーシスと診断された。

keywords：肝機能障害，アミロイドーシス，肝生検

### 1. はじめに

アミロイドーシスは特異な蛋白であるアミロイド物質が全身に沈着する疾患である。沈着の部位によって、心臓、腎臓、肝臓、消化管、神経などに関連するさまざまな症状が出現するが、初発症状は全身倦怠感、体重減少などの非特異的な症状であることが多い<sup>1)</sup>。きわめてまれな疾患であることもあって、早期に診断されることは少ない。今回われわれは、自覚症状がなく、肝機能障害のみで受診した患者で、精査の結果、原発性アミロイドーシスと診断できた症例を経験した。

### 2. 症 例

症例：66歳女性。

既往歴：高コレステロール血症があったが、内服薬は服用していない。

家族歴：特になし。

現病歴：当院初診の4年ぐらい前から徐々に肝機能が悪化し、当院を紹介された。内服薬はなく、アルコールやサプリメントも飲んでいない。初診時現症：身長155cm, 体重49kg, BMI 20.4, 血圧126/64mmHg, 脈拍87/分, 体温36.5°C, 心

雑音はなく、肝脾は触知しなかった。皮疹、浮腫も認めなかった。

初診時検査所見：AST 39 IU/L, ALT 51 IU/L, LDH 226 IU/L, ALP 730 IU/L,  $\gamma$ -GTP 425 IU/L と胆道系優位の肝機能障害を認めた。WBC 4610/mm<sup>3</sup>, Hb 14.6g/dL, Plt 21.2×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, T-Bil 0.7mg/dL, TP 5.2g/dL, Alb 3.3g/dL, ChE 424 IU/L, Cre 0.61mg/dL, Ca 9.2mg/dL, P 3.7mg/dLで、HBs 抗原, HCV抗体はともに陰性であった。腹部超音波検査では異常なかった。抗ミトコンドリア抗体はM2も含めて陰性、抗核抗体は<40倍, IgG, IgM はそれぞれ229 mg/dL, 8 mg/dL と低値であった。甲状腺機能もほぼ正常であった。

経過：2カ月後に再検したところ、AST 67 IU/L, ALT 78 IU/L, ALP 839 IU/L,  $\gamma$ -GTP 508 IU/L と悪化していたため、抗ミトコンドリア抗体陰性の原発性胆汁性肝硬変の可能性を考慮して、肝生検を行った。肝生検標本では、ほとんどのグリソン鞘が均一なヒアリン様物質で占拠されており、胆管、血管がほとんど確認できない状態であった(図1)。このヒアリン様物質は、コンゴレッド染色で特徴的な橙赤色に染まり、偏光顕微鏡で黄緑色の複屈折光を放つ

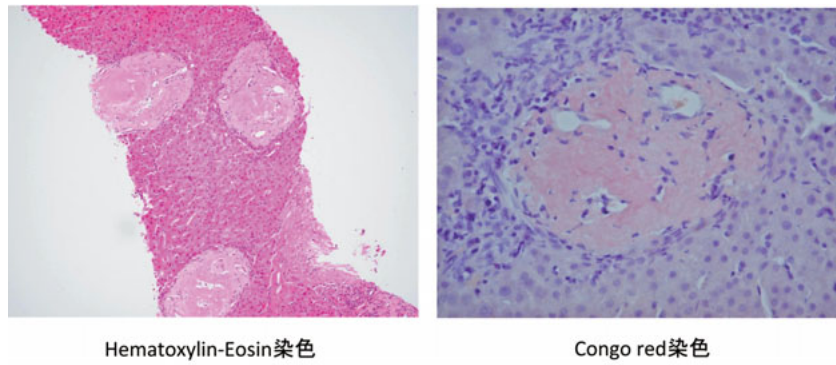


図1. 肝生検標本 (Hematoxylin-Eosin 染色, Congo red 染色)

ほとんどのグリソン鞘が均一なヒアリン様物質で占拠されており、このヒアリン様物質は Congo red 染色で特徴的な橙赤色に染まっていた。

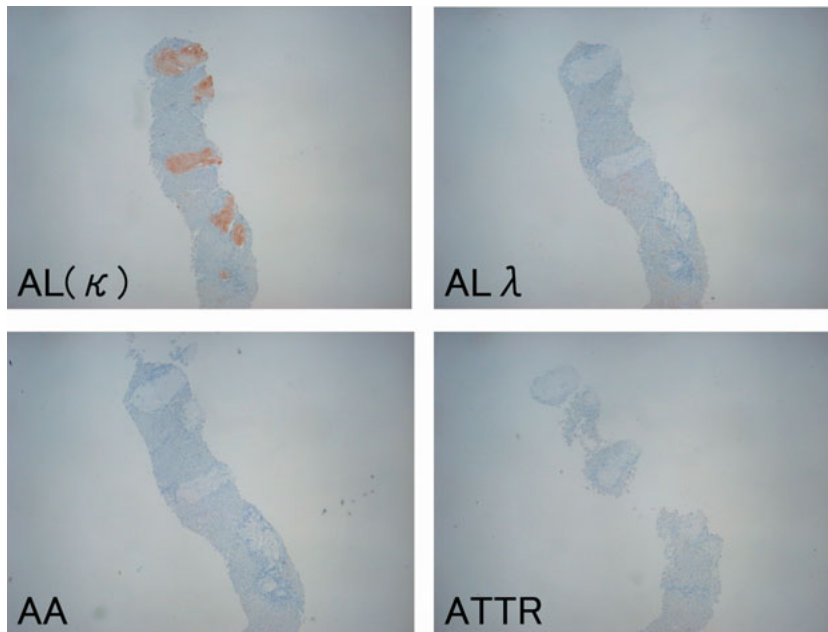


図2. 各種アミロイド蛋白の特異抗体による染色

AL(κ)陽性, AL(λ)陰性, AA 陰性, ATTR 陰性であった。

たことから、アミロイドーシスと診断された。さらに各種アミロイド蛋白の特異抗体による染色で、AL(κ)陽性、AL(λ)陰性、AA 陰性、ATTR 陰性であり、AL(κ)型アミロイドーシスと診断された (図2)。

肝生検による診断後に、免疫学的検査を実施した。尿検査で、蛋白は (3+) と陽性であったが、蛋白分画に M 蛋白は認めず、Bence Jones 蛋白も陰性であった。血清蛋白分画、免疫電気泳動検査でも M 蛋白は認めなかった。しかし、IgG 遊離 L 鎖は、κ 鎖が 50.20mg/L (正常 2.42~18.92) と増加し、κ/λ 比も 22.410

(正常 0.248~1.804) と著明に上昇しており、AL(κ)型アミロイドーシスの診断に合致していた。

アミロイド蛋白の他の臓器への沈着と臓器障害について評価するための検査も行った。腹部造影 CT で肝実質は均一であり、通常 density であった。肝腫大も認めなかったが、肝門部、腹腔動脈周囲に low density の軟部組織陰影が広がっていた (図3)。単純 MRI でも肝内の信号変化は認めなかったが、肝門部の軟部組織は確認され、T1 強調像で low intensity、T2 強調像で軽度の high intensity を呈していた。



図3. 腹部造影 CT

肝門部，腹腔動脈周囲に low density の軟部組織陰影が広がっている（円で囲まれた部位）。

後腹膜へのアミロイド蛋白の沈着をみているものと考えた。上部内視鏡検査で，胃および十二指腸粘膜に異常はなかったが，生検で粘膜下へのアミロイド沈着が確認された。心電図では，II，III， $V_F$ 誘導での T 波逆転と，V1～3 誘導での QS パターンを呈し，心エコーで左室の壁肥厚を認めた。骨髄穿刺検査では，骨髄腫細胞は認めなかった。なお，大腸内視鏡検査は本人の同意が得られず，行わなかった。

これらの検査から，肝臓，胃，十二指腸以外に，後腹膜，腎臓，心臓へのアミロイド蛋白の沈着も疑われ，原発性全身性アミロイドーシス（AL $\kappa$ 型）と診断した。原発性アミロイドーシスは，アミロイド蛋白を産生する異常形質細胞に対して治療を行うものであり，骨髄腫に準じて行う。現在の標準的な治療レジメンは，メルファラン＋デキサメタゾン併用療法とされ，症例によっては自家末梢血幹細胞移植も行われる<sup>1)</sup>。患者に，今後の治療について説明したところ，アミロイドーシス専門医による治療を希望されたので，診療ガイドライン<sup>1)</sup>に掲載されている近隣の専門医療施設（血液内科）を紹介し，転院となった。

### 3. 考 察

アミロイドーシスのなかで，異常形質細胞よ

り産生されるモノクロナール免疫グロブリン（M蛋白）に由来するものを免疫原性アミロイドーシスと呼ぶ。通常は免疫グロブリン軽鎖（L鎖）に由来し，ALアミロイドーシスと呼ばれる。そして，多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症などの基礎疾患を伴わない場合に原発性アミロイドーシスと呼ぶ。有病率は他のアミロイドーシスをあわせても100万人あたり6.1人と推定されるまれな疾患である<sup>1)</sup>。初発症状は，全身倦怠感，体重減少，頑固な下痢，低血圧，手足のしびれなどで，特異的な症状に乏しい。本症例も自覚症状はなかった。進行すると，障害される臓器により，さまざま症状，検査異常が出現する。すなわち，貧血，心電図異常，心肥大，蛋白尿，肝腫大，脾腫，巨舌，皮膚結節などであり，このような多彩な臨床所見を呈した場合には本症の可能性を思いつくことが重要とされている。

肝臓は比較的アミロイド蛋白の沈着しやすい臓器とされている。肝腫大を呈することが多く，ALP 単独の上昇が特徴的とされる<sup>1)</sup>。Mayo Clinic の77例の検討<sup>2)</sup>で，肝内の沈着部位は類洞のみが66%，グリソン鞘のみが13%，両者ともが21%であるが，本症例ではグリソン鞘のみに認めた。肝生検は，この Mayo Clinic からの報告で，98例中4例に腹腔内出血を認めたことから，わが国のアミロイドーシスガイドラインでは避けるべき検査とされている。ただし，この報告では4例の出血例のうち2例に輸血を必要としたが，死亡例はなかった。また現在は生検針が，以前よりは細く，鋭利になっており，危険性が低下している可能性もある。本症例でも，肝生検の前にアミロイドーシスの可能性が念頭にあれば，胃生検，直腸生検を選択すべきであったかもしれない。ただし，その場合は，アミロイドーシスと診断できても肝臓への沈着は証明できない。実際，本症例のように肝腫大がなく，肝機能障害のみを呈する症例に対して，常にアミロイドーシスを念頭において，胃生検，直腸生検を先行させるのは，その疾患頻度から考えて現実的ではないかもしれない。過去にも，

肝生検でアミロイドーシスの診断に至った例は多く報告されており<sup>3~5)</sup>, 原因不明の肝機能障害の診断において肝生検は有用な検査であると言える。

#### 4. 結 語

肝生検により早期に診断できた原発性全身性アミロイドーシスの一例を報告した。原因不明の肝機能障害の診断において、アミロイドーシスも念頭におく必要があると考えた。

#### 謝 辞

各種アミロイド蛋白の特異抗体による染色を実施していただいた山口大学医学部附属病院病理診断科の星井嘉信先生に深謝いたします。

#### 文 献

1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査

研究班 編. アミロイドーシス診療ガイドライン2010. [引用 2016-07-21].

<http://amyloid1.umin.ne.jp/guideline2010.pdf>

- 2) Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. : Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* **82**(5) : 291-298, 2003.
- 3) 山岸由幸, 森朱夏, 松本道長 他 : 急速に進行し肝不全を呈した原発性アミロイドーシスの1例. *肝臓* **47**(1) : 22-29, 2006.
- 4) 蔭地啓市, 高橋祥一, 桑原隆泰 他 : M-Dex (melphalan-dexamethasone)療法が奏功した肝アミロイドーシスの1例. *肝臓* **49**(12) : 581-588, 2008.
- 5) 岩室雅也, 詫間義隆, 高橋秀明 他 : AL型肝アミロイドーシスの1例. *Modern Physician* **28**(10) : 1551-1555, 2008.