

## 症 例

### 腹腔鏡下肝生検で診断し得た原発性 アミロイドーシスの一例

袖山 健<sup>1)</sup> 田村泰夫<sup>1)</sup> 高山秀夫<sup>2)</sup> 薄井哲哉<sup>2)</sup>  
奥平貞英<sup>2)</sup> 渡辺知之<sup>2)</sup> 飯島義浩<sup>2)</sup> 友野 隆<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 信州大学第二内科

<sup>2)</sup> 諏訪赤十字病院内科

#### A CASE OF PRIMARY AMYLOIDOSIS DIAGNOSED BY LIVER BIOPSY UNDER PERITONEOSCOPY

Takeshi SODEYAMA<sup>1)</sup>, Yasuo TAMURA<sup>1)</sup>, Hideo TAKAYAMA<sup>2)</sup>,  
Tetsuya USUI<sup>2)</sup>, Sadahide OKUDAIRA<sup>2)</sup>, Tomoyuki WATANABE<sup>2)</sup>,  
Yoshihiro IJIMA<sup>2)</sup> and Takashi TOMONO<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of  
Medicine, Shinshu University

<sup>2)</sup> Department of Internal Medicine, Suwa Red  
Cross Hospital

SODEYAMA, T., TAMURA, Y., TAKAYAMA, H., USUI, T., OKUDAIRA, S., WATANABE, T.,  
IJIMA, Y. and TOMONO, T. *A case of primary amyloidosis diagnosed by liver biopsy under  
peritoneoscopy.* Shinshu Med. J., 27: 807-813, 1979

A case of primary amyloidosis of the liver was reported. A forty-three years old man had been well until April 1975 when he developed epistaxis and general fatigue. He was found to have a firm and coarsely nodular liver on palpation suggesting cirrhosis or neoplasm. And his liver function tests revealed abnormal results in several items such as s-GPT, s-GOT, Al-Pase,  $\gamma$ -GTP and ICG<sub>R15</sub> retention rate. <sup>99m</sup>Tc liver scanning showed low density areas especially in the right lobe of the liver which suggested the development of neoplasm. Liver angiography, however, showed no hyper- or hypovascular area. Histological examinations of the liver biopsied under peritoneoscopy showed extensive deposits of amyloid on the sinusoidal walls, and the liver cells were atrophied. He developed newly diarrhea. No amyloid depositions, however, was observed in the stomach and colon so far examined by biopsy. No clinical signs of the involvement of heart, kidney and nerve system could be revealed. No disease etiologically related to the development of amyloidosis could be found in this case.

He is now under strict observation as an out-patient.

(Received for publication; July 27, 1979)

Key words; アミロイドーシス (amyloidosis)  
肝アミロイドーシス (amyloidosis of the liver)  
肝シンチグラム (liver scanning)  
腹腔鏡 (peritoneoscopy)

## 肝生検 (liver biopsy)

## I 緒言

肝はあらゆる型のアミロイドーシスにおいて、もっともしばしば侵される臓器の一つである。このさい肝は著明に腫大することが多く、悪性腫瘍をさえ思わせることがあり、その診断は肝の生検によらねばならない。著者らは、肝機能検査、肝シンチグラムより肝腫瘍を疑い、腹腔鏡下肝生検により原発性アミロイドーシスと診断した症例を経験したので報告する。

## II 症例

症例：43才、男性、デパート勤務。

主訴：全身倦怠感、鼻出血。

家族歴：子供 (12才、男)：ネフローゼ症候群。母：気管支喘息。

既往歴：特記する疾病はないが、20年来日本酒1日3～5合を飲酒。輸血歴なし。

現病歴：生来健康であったが、昭和50年4月頃より鼻出血、痔核出血を認めるようになった。近医での血液検査、肝機能検査では異常なしといわれた。しかしこの頃より飲酒量が減り、夕方になると全身倦怠感が出現するようになった。また数ヶ月間で10kgの体重減少を認めた。しかし腹痛、下痢、食欲不振等は認められず、心悸亢進、下腿浮腫等にも気づいていない。昭和52年11月より鼻出血、痔核出血がほぼ毎日みられるようになり、12月末、発熱、咳、痰を訴え近医を受診した際に肝腫大と肝機能検査成績の異常を指摘され、精査を目的として昭和53年1月7日当院へ入院した。

入院時現症：身長163.5cm、体重60.5kg、栄養中等度、血圧110/78mmHg、脈拍64/分、整。黄疸、貧血なく、巨大舌やリンパ節腫大もない。手掌紅斑、クモ状血管腫、女性化乳房を認めない。胸部では心拡大なく、心音、呼吸音正常。肺肝境界は第5肋間。腹部では心窩部の膨隆を認めたが、静脈怒張、腹水はなく、肝は右鎖骨中線上で4横指、剣状突起下で5横指触知し、極めて硬く、表面粗大結節状、辺縁鈍で圧痛を認めた。脾、腎は触知しなかった。下腿浮腫を認めず、神経学的にも異常を認めなかった。

検査成績：表1に示したごとく、尿蛋白軽度陽性であったが、Bence-Jones蛋白は認めず、末梢血液では貧血なく、軽度の白血球増多とリンパ球百分率の

増加を認めた。凝血学的検査では、血小板数  $20 \times 10^4$  と正常であるが、出血時間、凝固時間は著明に延長し、トロンボテスト値の低下を認めた。プロトロンビン時間は正常値であった。肝機能検査では、GOT、GPTの軽度上昇、Al-P、 $\gamma$ -GTP等の高度上昇とICG<sub>R15</sub>の高度停滯を認めた。血清総蛋白は6.5とやや低値で、その分画では $\beta$ -グロブリン17.7%と増加していた。HBsAg、anti-HBsは陰性で $\alpha$ -fetoproteinは正常値、CEAは5.6ng/mlと軽度の高値を呈していた。腎機能検査成績はほぼ正常であった。

胸部X線像、心電図、負荷心電図では特に異常を認めず、消化管のX線検査でも異常を認めなかった。<sup>99m</sup>Tc-phytateによる肝シンチグラムでは肝は腫大し、びまん性の取り込みの低下と、さらに広範なspace occupying lesionを認めた(図1)。また、脾、骨髄への取り込みも高度に認められた。肝血管造影では、血管の増生、tumor stain等の悪性所見は認められなかった(図2)。ノルアドレナリン負荷によるpharmacangiogramでも同様の所見であった。腹腔鏡検査所見では肝は著明に腫大し、表面不整で赤褐色調を呈し、硬度は増強していた(図3)。一部結節状の部もあり、肝鎌状靭帯の静脈怒張を認めた。同時に施行した肝生検組織像では、H-E染色でエオジンに淡染する均等性物質が類洞周囲及びGlisson鞘に高度に沈着していた。そのため大部分の肝細胞は圧迫、萎縮され、変性壊死に陥っており、小葉によってはほとんど消失している部位も認めた。類洞は拡張し、星細胞の動員は少なく、Glisson鞘は軽度に拡張し、軽度の単核球を主とした炎症性細胞浸潤と線維化を認め、血管周囲にも均等性物質の沈着を認めた。胆管の拡張や胆栓は認めなかった(図4)。前述の均等性物質はCongo-Red染色で橙色に染まりアミロイドであることが判明した。直腸生検、胃生検ではアミロイドの沈着は認められなかった。以上基礎疾患がない事より原発性アミロイドーシスと診断した。

経過：診断後約1年間にわたり経過を観察しているが、食欲不振、心窩部～右季肋部の痛みと下肢の倦怠感を訴えるようになり、昭和53年末より下痢が続いている。肝の腫大は徐々に増強し、心窩部に結節状の部を触れるようになった。下腿浮腫、腹水も認めている。入院後一時ICG<sub>R15</sub>が10%にまで回復したが、他の検査項目では著変なく、昭和54年1月の検査では尿

腹腔鏡下肝生検で診断し得た原発性アミロイドーシスの一例

表 1 入院時検査成績

尿		I C G (R15)	44 %
タンパク	(+)	Na	139 mEq/l
糖	(-)	K	4.4 mEq/l
ウロビリノーゲン	(±)	Cl	109 mEq/l
沈渣	異常なし	BUN	20 mg/dl
Bence Jones タンパク	(-)	クレアチニン	1.4 mg/dl
糞便		鉄	76 μg/dl
潜血 (グアヤック法)	(±)	アミラーゼ	194 Somogyi 単位
虫卵	(-)	総コレステロール	236 mg/dl
血液		トリグリセライド	153 mg/dl
赤血球数	530 × 10 <sup>4</sup>	βリポタンパク	3.2 mg/dl
血色素量	102 %	血清学的検査	
白血球数	8700	α-fetoprotein	2 ng/ml
好中球桿状核球	4.0 %	C E A	5.6 ng/ml
分葉核球	34.5 %	HBV 関連抗原・抗体	(-)
リンパ球	55.5 %	RA テスト	(-)
好酸球	1.0 %	A S L O	×333
好塩基球	1.5 %	Coombs テスト	(-)
単球	3.5 %	ワ氏反応	(-)
血小板数	20 × 10 <sup>4</sup>	血清免疫グロブリン	
出血時間	12 分	IgG	1550 mg/dl
凝固時間	21 分	IgA	339 mg/dl
プロトロンビン時間	12 秒	IgM	86 mg/dl
トロンボテスト	13 %	IgE	56 mg/dl
血沈 1 時間	13 mm	腎機能検査	
2 時間	32 mm	P S P 15分	26 %
血液化学的検査		計	82 %
総ビリルビン	0.77 mg/dl	クレアチニンクリアランス	78.6 ml/min
GOT	99 単位	血小板粘着能	84 %
GPT	63 単位	AI-P アイソザイム	
AI-P	65 K-A 単位	I	3 %
γ-GTP	929 mU/ml	II	76 %
LAP	143.2 単位	III	14 %
LDH	102 単位	IV	0 %
ZTT	6.8 単位	V	7 %
TTT	0.3 単位	骨髓像	
総タンパク量	6.5 g/dl	G/E 比	9.5
分画 alb.	52.1 %	有核細胞数	3.3 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
glob. α <sub>1</sub>	5.0 %	巨核球数	12 /mm <sup>3</sup>
α <sub>2</sub>	5.6 %	形質細胞数	0.8 %
β	17.7 %		
γ	19.9 %		

中タンパク (卅), T-P 6.1g/dl, (Alb. 43.4%, α<sub>1</sub>-glob. 4.5%, α<sub>2</sub>-glob. 9.3%, β-glob. 21.5%, γ-glob. 21.2%), ZTT 8.3, GOT 45, GPT 69, LDH

135, AI-P 67.1, γ-GTP 303, T-Bil 0.49 である。現在外来にて経過観察中である。

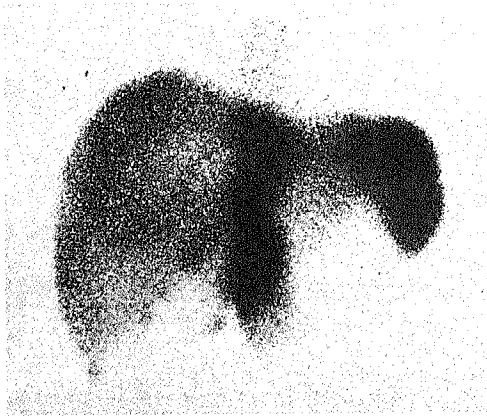


図 1 肝シンチグラム ( $^{99m}\text{Tc}$ -phytate)  
肝は腫大し、びまん性の取り込みの低下と集積低下部を認める。

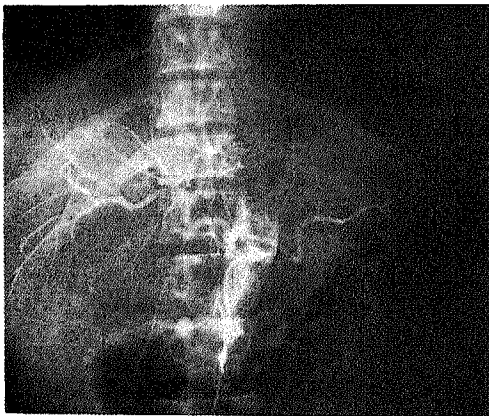


図 2 選択的腹腔動脈造影 (動脈相)

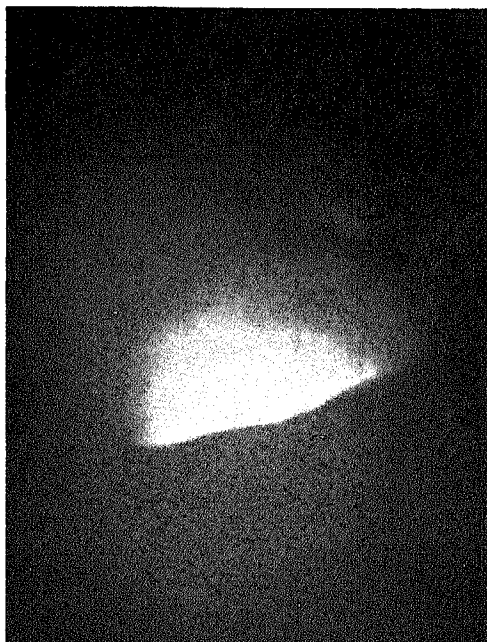
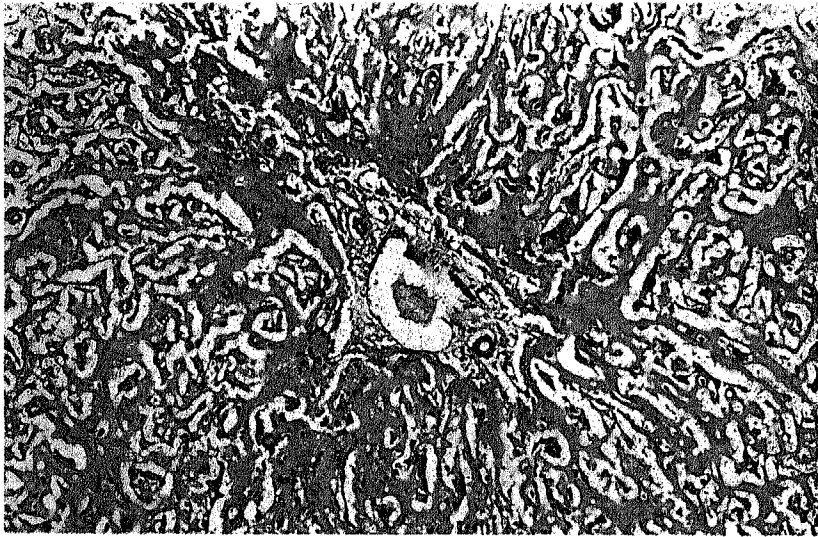
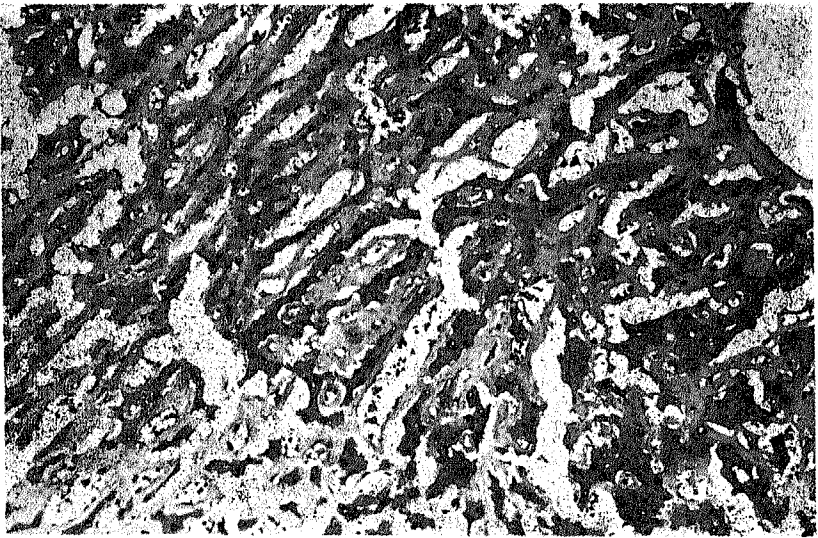


図 3 腹腔鏡 (肝右葉)  
肝は腫大し、表面不整で硬度は増強している。



(×100)



(×400)

図 4 肝生検組織像 (H-E 染色)

H-E 染色でエオジンに淡染する均等性物質が類洞周囲及び Glisson 鞘に高度に沈着し、肝細胞は圧迫萎縮している。また、類洞は拡張し、星細胞の動員は少ない。

## Ⅲ 考 察

1842年 Rokitansky がアミロイドーシスに相当する疾患を最初に記載し、1853年、Virchow<sup>1)</sup>が慢性感染症の患者で内臓に沈着した澱粉様の染色態度を示した異常物質をアミロイドと命名した。原発性と続発性の区別を設けたのは Lubarsch (1929) が始まりである。Reimann ら (1935) が骨髄腫に伴う型を加え、続いて Dahlin<sup>2)</sup>ら (1950) は限局型 (結節型) を追加して4型とした。しかし原発性と続発性をはっきり区別できるのか、という疑問が提出され、King (1948) はアミロイド沈着の臓器分布または染色態度で原発性と続発性を分けるのは困難であり、不必要と主張し、定型のアミロイドーシスと非定型のアミロイドーシスに分類した。1952年、Andrade によって家族性アミロイドーシスが報告され、Dahlin の4型に家族型を加えて5型に分類されるようになった。その後も偏光色による Amyloid Substance の分類 (Nakagaw, 1965) 等の種々の試みがあるが、アミロイドーシスの病型分類は学者によってまちまちで統一されていない。昭和50年、「厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班」が結成され、作業をすすめるための一応の病型分類として Kyle (1975)<sup>3)</sup>らに準拠する次のような分類を採用した<sup>4)</sup>。

- 1) 原発性アミロイドーシス
- 2) 多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシス
- 3) 続発性アミロイドーシス
- 4) 分類困難なアミロイドーシス
- 5) 家族性 (遺伝性) アミロイドーシス
- 6) 限局性アミロイドーシス

本症例では骨髄腫その他の基礎疾患がみられず、かつ神経疾患を主病像とする家族性アミロイドーシスとも異なり、肝に広範なアミロイドの沈着がみられることより、1) の原発性アミロイドーシスに分類されるものと考えられた。

原発性アミロイドーシスは稀な疾患であるが、年次別推移をみると臨床例も剖検例も原発性アミロイドーシスの報告の増加が著しい<sup>5)</sup>。Werner<sup>7)</sup>らによれば、原発性アミロイドーシスの初発症候は出血傾向、肝腫大が多く、また肝アミロイドーシスでは体重減少、右上腹部痛が出現するという。本症例でも、まず鼻出血に気づき、その後肝腫大が出現している。

アミロイドーシスでは原発性、続発性をとわず、50～70%に肝病変が認められる<sup>8)</sup>。原発性アミロイドー

シスでの肝のアミロイド沈着の頻度は、Levine ら<sup>9)</sup>によれば62%であり、これは続発性での59%と大差ない。臨床的には肝腫大、脾腫、Al-Pの上昇、BSPの停滞、低アルブミン血症、末期には腹水、黄疸も認めるといふ。しかしこれらはアミロイドーシスにのみ特有のものでなく、同時に合併する心、腎病変も考慮する必要がある。肝機能検査では、トランスアミナーゼは軽度上昇を示すのみで、著明な黄疸を示す症例は少ない。これに反して血清 Al-P は症例の50%に高値が認められ、また BSP 施行例の90%に色素停滞が認められるという<sup>7)</sup>。本症例では、T-Bil は0.77mg/dlで黄疸はみられないが、Al-P は65K-A 単位と著明な上昇を示し、またγ-GTP、LAP等の胆管系酵素がいずれも上昇を示しており、アミロイド沈着による毛細胆管の圧迫によるものと考えられた。ICG<sub>R15</sub>の高度の停滞率や低アルブミン血症がみられたことも、類洞にそった著明なアミロイドの沈着による肝内血行動態の障害や肝実質細胞の萎縮、胆管系の圧迫によるものと考えられた。

Levine によれば肝腫大は原発性アミロイドーシスの49%にみられ<sup>9)</sup>、硬く、時に腫瘤様に表面の凹凸がみられる例もあるとされている<sup>10)</sup>。本症例でも、肝は著明に腫大し、硬く、経過とともに結節状に触知する部が出現した。肝シンチグラムでもびまん性の取り込みの低下の他に space occupying lesion がみられ肝腫瘍が疑われたが、血管造影、AFP、CEAなどの所見より腫瘍の存在は否定された。Decker ら<sup>11)</sup>は、悪性新生物ないし肝硬変を思わせる硬い粗大結節状の肝腫大を認め、肝シンチグラム上右葉に欠損像を認めた症例の剖検で、アミロイドの沈着によって肝実質がほとんど消失した non functional area と肝シンチグラム上の欠損部とが完全に一致し、また他の2症例について、肝シンチグラムはびまん性に不均一な取り込みをしていると報告している。本邦では神田ら<sup>12)</sup>が、肝シンチグラム上肝の輪廓の増大、変形があり、特に右葉全体と左葉上部に欠損像を呈し、肝癌が疑われた続発性アミロイドーシスの例では、アミロイドの沈着が不均一で、左葉より右葉に強く、肝細胞と同時に星細胞等網内系細胞も右葉で強い変化を受けていたと報告している。これらの報告を考えると、本症例でもアミロイド沈着が肝内の各部位で不均一になっており、アミロイド沈着が高度の部位で肝実質細胞とともに網内系細胞も強く変化を受け、その数を減じ、肝シンチグラム上あきらかな取り込みの低下像を呈したも

のと推定される。

肝アミロイドーシスを肝機能検査や肝シンチグラムなどによって診断することは困難であり、その確定診断は肝生検によらざるをえない。しかしアミロイドーシスの症例においては一般に出血傾向をみる事が多く、肝生検による大量出血の危険もあるので、本症の疑いのある場合には盲生検はむしろ禁忌であって、腹腔鏡下に十分観察し止血を確認できる方法にて行うべきである。

アミロイドーシスの治療法は現在まで確定したものはなく、診断確定後死亡まで平均11ヶ月、また80%は13ヶ月で死亡している<sup>11)</sup>。死因の約半数は腎不全であり、肝不全で死亡する頻度は低いといわれる。

本症例は診断後1年経過しているが、いまだ腎機能の低下はない。しかし尿中タンパク量は増加しており、また最近下痢が続いている。これらはアミロイドが腎、小腸に沈着している時の特有の症状の一つであり、腎、小腸におけるアミロイドの沈着の可能性もあり、今後これらの点について検索を進めてゆく予定である。

#### IV 結 語

43才の男性で鼻出血、全身倦怠感を主訴に来院し、著明な肝腫大、高 AI-P 値、肝シンチグラム上の取り込み低下部を認め肝腫瘍を疑ったが、肝血管撮影で腫瘍の所見が認められず、腹腔鏡下肝生検を施行しその組織にアミロイドの沈着を認め、基礎疾患がないことより原発性アミロイドーシスと診断した症例の臨床所見につき若干の考案を加え報告した。

#### 文 献

- 1) Virchow, R. : Zur Cellulose-Frage. Virchows Arch. path. Anat., 8 : 364-368, 1855
- 2) Dahlin, D. C. : Classification and general aspects of Amyloidosis. Med. Clin. N. Amer.,

34 : 1107-1111, 1950

- 3) Kyle, R. A. and Bayrd, E. D. : Amyloidosis, Review of 236 cases. Medicine, 54 : 271-299, 1975
- 4) 中川定明, 山岸祐子 : Amyloidosis の病型分類と将来の問題. 臨床免疫, 9 : 515-524, 1977,
- 5) 細川修治 : アミロイドーシス 序論. 最新医学, 30 : 1498-1530, 1975
- 6) Briggs, M. G. W. : Amyloidosis. Ann. Int. Med., 35 : 943-357, 1961
- 7) 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. 最新医学, 30 : 1565-1571, 1975
- 8) Kleckner, M. S. and Magidson, J. : Amyloidosis of the liver. Correlation of clinical and pathological features. Gastroenterology, 29 : 56-63, 1955
- 9) Levine, R. A. : Amyloid disease of the liver. Amer. J. Med., 33 : 349-357, 1962
- 10) Stauffer, M. H., Gross, J. B., Foulk, W. T. and Dahlin, D. C. : Amyloidosis : Diagnosis with needle biopsy of the liver in 18 patients. Gastroenterology, 41 : 92-95, 1961
- 11) Barth, W. F., Willerson, J. T., Waldmann, T. A. and Decker, J. L. : Primary amyloidosis, Clinical, immunological and immunoglobulin metabolism studies in fifteen patients. Amer. J. Med., 47 : 259-273, 1969
- 12) 神田芳郎, 福山悦男, 森 博通, 隅越利雄, 吉田孝宣, 武者広隆 : 続発性アミロイドーシスの一例. 肝臓, 16 : 889-893, 1975

(54. 7. 27 受稿)