

## 全身性アミロイド症16剖検例の臨床病理学的研究

崔 進<sup>1)</sup> 發地 雅夫<sup>1)</sup>  
藤原 正之<sup>2)</sup> 石亀 広樹<sup>3)</sup>

1) 信州大学医学部第2病理学教室

2) 市立岡谷病院病理科

3) 信州大学医学部第1病理学教室

### A Clinico-pathological Study on Sixteen Autopsy Cases of Generalized Amyloidosis

Jin Tsuru<sup>1)</sup>, Masao HOTCHI<sup>1)</sup>, Masayuki FUJIWARA<sup>2)</sup>  
and Hiroki ISHIGAME<sup>3)</sup>

1) *Department of Pathology II, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Pathology, Okaya City Hospital*

3) *Department of Pathology I, Shinshu University School of Medicine*

A clinico-pathological study of 16 cases of generalized amyloidosis autopsied at Shinshu University School of Medicine during the thirty-year period from 1952 to 1982 was carried out to clarify a trend of generalized amyloidosis in Nagano prefecture where there exists a colony of patients with familial amyloidosis.

The cases consisted of amyloidosis with multiple myeloma (4 cases), primary amyloidosis (6 cases) and familial amyloidosis (6 cases), but no secondary amyloidosis was included in this series. All of the cases revealed marked cardiac hypertrophy (280–830g, average 457g) and diffuse deposition of amyloid in the heart, kidneys, spleen, pancreas and thyroid gland, especially in the vessel wall of these organs. The deposited amyloid proteins in these cases were resistant to treatment by potassium permanganate prior to Congo red staining. Giant cell reaction to the amyloid substances was observed extraordinarily in three cases of amyloidosis with multiple myeloma. In the cases of primary amyloidosis the amyloid deposition was more prominent in the organs of the reticuloendothelial system than in the other two types of amyloidosis. Clinical symptoms from peripheral nerves and the alimentary tract were the most frequent in familial amyloidosis, which as expected revealed considerable amyloid deposition in peripheral nerves but not in other generalized organs. The present study also indicated that atrophy of the liver might be characteristic in familial amyloidosis.

In addition, a comparative examination of the extent of amyloid deposition in the stomach and rectum suggested that the stomach is a more effective organ for the detection of amyloid deposition in biopsy specimens than the rectum. *Shinshu Med. J.*, 31: 551–561, 1983

(Received for publication August 3, 1983)

**Key words :** generalized amyloidosis, primary amyloidosis, amyloidosis with multiple myeloma, familial amyloidosis, amyloid protein

全身性アミロイド症, 原発性アミロイド症, 骨髄腫に合併するアミロイド症, 家族性アミロイド症,  
アミロイド蛋白

## I はじめに

アミロイド症(以下ア症と略す)はアミロイドと呼ばれる物質が諸臓器に沈着する代謝性疾患である。今日では、主として免疫学的な観点から研究が進められると同時に、家族性ア症に関しては、神経学的な研究も活発に行われている。全身性ア症は、それほど頻度の高い疾患ではないが、長野県には家族性ア症の発生地域もあり、長野県におけるア症剖検例の実状を明らかにするため、以下の検討を行った。すなわち、信州大学で剖検された全身性ア症16例について、各病型におけるアミロイドの沈着部位、程度などを検索し、さらに臨床所見、経過などと沈着の程度との関係进行分析した。また、生検の診断価値と過マンガン酸カリウム前処理コンゴローッド染色によるアミロイドの分類について検討したので報告する。

## II 材料と方法

### A 検索症例

信州大学のこれまでの剖検例4,450例中に限局性ア症を含めて22例(0.49%)のア症があったが、そのうち、今回の検索対象となり得る全身性ア症は16例であった。この16例のア症のうち、多発性骨髄腫に合併するア症は4例、原発性ア症および家族性ア症はそれぞれ

6例ずつであり、続発性ア症と考えられる例はなかった(Table 1)。

### B 方法

1 剖検記録に基づく臨床事項と病理学的事項との対比。

2 アミロイドの検出は、HE, PAS, アルカリコンゴローッドおよびチオフラビンT染色を用い、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡ならびに偏光顕微鏡で観察した。

3 特に生検の価値を考えて、胃および大腸粘膜のアミロイド沈着の程度を比較した。

4 Wright らの方法<sup>1)</sup>に準じて、過マンガン酸カリウム前処理によるアミロイドの染色性を検討した。

## III 結 果

### A 臨床所見

1 骨髄腫に合併するア症：全例に貧血があり、また症例の半数以上にみられる所見として、腰痛、尿失禁、食欲不振、悪心、嘔吐、呼吸困難、低血圧および心電図異常などがあげられる。

2 原発性ア症：全例に心電図異常があり、次いで脱力、水腫、発熱および呼吸困難、胸痛、咳嗽などの呼吸器症状が目立つ。

3 家族性ア症：主として筋萎縮、運動失調、知覚減弱、頭痛、尿失禁などの神経症状が特徴的である。

Table 1 Summary of the examined cases

Pathological diagnosis	Case No.	Age (y)	Sex	Duration of disease (yrs)	Cause of death
Amyloidosis with multiple myeloma	1	61	M	3	Respiratory failure
	2	56	M	0.9	Cardiac failure
	3	58	M	8.3	Uremia
	4	65	F	1	Rupture of the stomach
Primary amyloidosis	5	60	M	5.4	Cardiac failure
	6	52	M	8.9	?
	7	54	M	1.1	Cardiac failure
	8	45	M	1.9	Malnutrition
	9	47	M	1	Cardiac failure
	10	68	F	2.7	Cardiac failure
Familial amyloidosis	11	32	M	8.9	Cardiac failure
	12	41	F	4.10	Malnutrition
	13	44	M	5.10	Uremia
	14	43	F	6.10	Malnutrition
	15	45	M	5.8	Cardiac failure
	16	50	F	14.1	Uremia

Table 2 Clinical findings in the examined cases

	Amyloidosis with multiple myeloma				Primary amyloidosis						Familial amyloidosis					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Loss of body weight	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+
Asthenia	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+
Anorexia	+	+	—	+	—	—	+	—	+	—	+	+	+	+	+	—
Nausea or vomiting	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	+
Constipation	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+
Diarrhea	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	+	+	+	+
Dyspnea	—	+	—	+	+	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—
Chest pain	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	+	—
Cough	+	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
Orthostatic syncope	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Hypalgesia	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	+	—	+	—	+	+
Headache	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	—	+	+
Incontinence of urine	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+
Edema	—	+	—	—	+	—	+	—	+	+	—	—	—	+	+	+
Arrhythmia	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	+	—	+	—
Bradycardia	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—
Hypertension	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hypotension	—	+	—	+	—	+	—	+	—	—	+	—	+	+	—	+
Abnormal E. C. G.	—	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+
Anemia	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—
Fever	+	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—	—
Muscle atrophy	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	+
Ataxia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	+
Lumbago	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

また食欲不振、悪心、嘔吐、下痢および便秘などの消化器症状がほかの2型より著明であり、全身衰弱、低血圧および心電図異常も多い (Table 2)。

## B 臨床経過と死因

1 罹病期間：骨髄腫に合併するア症および原発性ア症は、年齢と経過がほぼ同様であるが、家族性ア症は比較的長い経過を示し、平均年齢もほかの2型より低い。

2 死因：骨髄腫に合併するア症は心不全、腎不全、呼吸不全および多量のアミロイドの沈着による胃破裂が1例ずつであった。原発性ア症は心不全によるものが4例で、死因の半数以上を占めていた。また全身衰弱や原因の不明な例が1例ずつあった。家族性ア症は心不全、腎不全および全身衰弱による死亡が各2例ずつであった。

## C 剖検所見

心肥大が全例に存在するが、ことに原発性ア症の心肥大が著明で、症例9の心臓では830gに達している。骨髄腫に合併するア症1例、原発性ア症3例に肝腫が認められたが、家族性ア症では、肝は腫大せず、逆に萎縮しているものが3例あった。脾腫は各病型に1例ずつ認められ、腎の腫大は家族性ア症1例、骨髄腫に合併するア症2例に対し、原発性ア症が4例であった。甲状腺の腫大は原発性ア症3例、家族性ア症2例で、骨髄腫に合併するア症では甲状腺の腫大は認められなかった。リンパ節の腫大は、骨髄腫に合併するア症および原発性ア症で1例ずつみられ、家族性ア症では認められなかった。腹水と胸水は、原発性ア症と家族性ア症のほとんど全例に認められ、その量は3,600mlまでであった。骨髄腫に合併するア症では腹水と胸水が各1例ずつで、ほかの2型に比べて少ない。消化管出血は、骨髄腫に合併するア症3例、原発性ア症4例、

Table 3 Main autopsy findings

	Amyloidosis with multiple myeloma				Primary amyloidosis							Familial amyloidosis						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		11	12	13	14	15	16	
Heart weight (g)	350	610	365	360	600	400	580	400	830	400		450	340	340	280	560	450	
Liver weight (g)	1060	1350	2070	800	1135	1465	2300	4000	1450	2970		1300	620	910	750	1350	800	
Spleen weight (g)	138	90	490	100	180	130	165	230	120	50		200	120	46	50	155	58	
Kidney weight (g) left	135	240	240	140	220	200	175	240	220	100		260	140	140	140	135	160	
right	130	210	380	150	180	200	170	240	210	100		200	140	140	130	130	155	
Pericardial effusion (ml)	—	70	50	—	175	—	—	—	—	50		100	100	80	—	—	150	
Pleural effusion (ml)	300	—	—	—	2200	—	—	—	590	250		800	200	130	330	—	650	
Ascites (ml)	—	—	3000	—	50	—	3600	3200	100	200		2500	150	850	—	100	1500	
Malnutrition	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—		+	+	—	+	+	+	
Struma	—	—	—	—	+	+	—	—	—	+		+	—	—	—	+	—	
Macroglossia	—	+	—	+	—	—	—	+	—	—		+	—	—	—	+	—	
Renal infarction	—	—	—	+	+	—	—	—	+	—		—	—	+	—	—	—	
Enlargement of lymph nodes	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	
Gastrointestinal bleeding	—	+	+	+	+	+	+	—	+	—		+	—	+	—	—	—	
Decubitus or ulcerative lesions of skin	—	—	+	—	—	—	+	—	—	+		+	+	+	+	+	+	

Table 4 Distribution of amyloid deposition

Site of deposition	Amyloidosis with multiple myeloma				Primary amyloidosis						Familial amyloidosis					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Heart	##	##	##	##	##	##	##	+	##	##	+	##	+	+	+	+
Vascular wall Others	##	##	+	##	##	+	##	+	##	##	+	##	+	+	+	+
Lungs	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+	##	+	+	+	+
Vascular wall Others	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+	##	+	+	+	+
Liver	-	+	+	+	+	-	##	##	##	##	+	+	+	+	+	+
Vascular wall Others	+	+	+	+	+	+	##	##	##	##	+	+	+	+	+	+
Gall bladder	+	+	+	##	##	##	+	+	##	##	+	+	+	+	+	+
Vascular wall Others	+	+	+	##	##	##	+	+	##	##	+	+	+	+	+	+
Spleen	+	##	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	+	##	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Kidneys	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Adrenal glands	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Urinary bladder	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Pancreas	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	+	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Stomach	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Large intestine	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Thyroid gland	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Genital organs	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Tongue	-	##	-	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	-	##	-	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Bone marrow	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vascular wall Others	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lymph nodes	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Vascular wall Others	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
Peripheral nerve and spinal ganglia	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	##	+	+	+	+	+

- : negative + : slightly positive ++ : moderately positive ## : markedly positive

家族性ア症2例にそれぞれ認められた。全身衰弱および皮膚障害は家族性ア症の方がほかの2型より圧倒的に多く、ほとんど全例に認められた (Table 3)。

#### D 組織学的所見

心、腎、脾、甲状腺では全例にアミロイドの沈着を認めた。沈着程度は骨髓腫に合併するア症と原発性ア症がほぼ同様であるが、家族性ア症は全体にほかの2型より軽度であった。しかし、家族性ア症では末梢神経への沈着が著しい。

心：病型や症例によらず、心内膜下組織に最も著明なアミロイドの沈着が認められた。心筋層内では冠状動脈を中心として、動脈壁と周辺間質に沈着していた。その程度は様々で、軽い例では心筋線維の間に僅かに散見される程度であり、著しい例では心筋線維の変性、壊死あるいは消失がみられ、塊状のアミロイド沈着からなっていた。

肺：アミロイドの沈着が血管壁のみに限られていた例は症例10と11で、間質の一部にも認められたものは症例1と2であった。ほかの症例では血管壁とそのほかの間質にほぼ同程度に沈着していた。

肝：骨髓腫に合併するア症では、アミロイドの沈着は主として血管壁に認められ、ほかの間質の部分には少ない。原発性ア症では、血管壁とほかの間質部分への沈着程度にほとんど差はなかった。家族性ア症では、主として肝動脈壁に沈着し、それ以外の門脈壁や間質にはアミロイドの沈着が認められなかった。また家族性ア症では、肝細胞の萎縮が著明で、ところどころ肝細胞の壊死や消失が認められ、ことに肝小葉の中心部で強かった。

脾：骨髓腫に合併するア症および家族性ア症は、沈着部位とその程度が類似しており、主として血管壁に沈着しているのに対し、原発性ア症では血管壁のほかに中心動脈周囲の白脾髄および赤脾髄にも著明な沈着が認められた。症例8ではびまん性に沈着していた。

腎：骨髓腫に合併するア症および原発性ア症では、血管壁への沈着が目立ち、糸球体と尿細管への沈着は比較的軽度であった。しかし、家族性ア症ではほかの2型に反して、主として糸球体と尿細管に沈着し血管壁への沈着は軽度であった。

副腎：アミロイドの沈着は血管壁に最も著明で、次いで髄質と皮質であった。しかし家族性ア症では大部分の症例が血管壁だけに限られていた。

脾：大部分の例で主として血管壁に沈着していたが、症例5と10では血管壁とほかの間質への沈着がほぼ同

程度であった。

消化管：胃、小腸および大腸を検索したが、アミロイドの沈着はいずれも粘膜下組織の血管壁に最も顕著で、次いで固有筋層、粘膜の順であった。しかし、症例16は例外で、主として粘膜筋板に沈着していた。沈着の程度は胃と小腸ではほぼ同様であったが、大腸では胃に比べてかなりの差異が認められた。その詳細については生検の項で述べる。家族性ア症では、粘膜、血管壁および固有筋層への沈着がほかの2型より軽いが、神経への沈着が著明であった (Fig. 1)。

舌：家族性ア症全例、骨髓腫に合併するア症2例、原発性ア症4例にアミロイドの沈着が認められた。最も沈着の著明な部分が粘膜下組織で、次いで筋線維周囲の間質であった。

甲状腺：家族性ア症と原発性ア症では、アミロイド沈着の部位とその程度がほぼ同様であり、血管壁とほかの間質部分に沈着が認められたが、骨髓腫に合併するア症では、血管壁に限られ、ほかの間質には沈着が認められなかった。

骨髓：原発性ア症全例、骨髓腫に合併するア症2例、家族性ア症2例にアミロイドの沈着が認められた。前者は他の2型より沈着の頻度と程度が顕著であった。なお家族性ア症の骨髓では、血管壁以外の部位に沈着は認められなかった。

リンパ節：原発性ア症がほかの2型より沈着の頻度および程度が著明で、血管壁とリンパ濾胞に沈着が認められた。

末梢神経：家族性ア症全例、原発性ア症2例にアミロイドの沈着が認められた。骨髓腫に合併するア症では神経への沈着はなかった。

そのほか膀胱、胆嚢および生殖器（男性は前立腺と睪丸、女性は子宮と卵巣）などの血管や結合組織にもアミロイドの沈着が認められたが、その程度は様々で、病型において差は認められなかった (Table 4)。

#### E 巨細胞反応について

アミロイドの沈着部位に巨細胞の出現することはきわめて珍しいこととされているが、16例中3例に巨細胞反応が認められ、3例とも骨髓腫に合併するア症であった (Table 5)。巨細胞の出現した部位にアミロイドの沈着が著明で、いわゆるアミロイド塊がたくさん認められた。これらのアミロイド塊の周辺、または内部に多数の異物型の巨細胞が認められた。症例3と4では巨細胞の胞体内にアミロイドが証明された (Fig. 2)。そのほか巨細胞が出現した部位にリンパ球と形質

Table 5 Sites revealing giant cell reaction to amyloid substances in cases of amyloidosis with multiple myeloma

Case No.	Sites
2	Heart (myocardium, A. coronaria), branches of A. renalis, A. hepatica and A. pancreatico-duodenalis
3	Bone marrow (sternum)
4	Heart (myocardium, A. coronaria), aorta, branches of A. hepatica, A. renalis, A. pulmonalis, A. cystica and submandibular glands

Table 6 Amyloid deposition in the stomach and large intestine

		Amyloidosis with multiple myeloma				Primary amyloidosis						Familial amyloidosis					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Stomach	Tm	+	+	+	+	+	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
	Ts	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Large intestine	Tm	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	+
	Ts	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tm : Tunica mucosa - : negative

Ts : Tela submucosa + : positive

細胞の浸潤が認められた。

#### F 生検について

16例中13例について諸臓器の生検が行われていた。同1例の重複も含めて、直腸5例、肝3例、リンパ節2例、腓腹神経2例、骨髄2例および胃、顎下腺、皮膚各1例ずつであった。このうち直腸、骨髄、リンパ節と肝各1例が陰性で、陽性率は13例中11例(85%)であった。現在では直腸生検がもっとも陽性率が高いとされているが、今回我々はこの16例について、胃粘膜と大腸粘膜(直腸あるいはS字状結腸)へのアミロイドの沈着の程度を比較しながら検討した。骨髄腫に合併するア症では胃粘膜および大腸粘膜へのアミロイド沈着の程度と分布がほとんど同様であったが、原発性ア症および家族性ア症ではいずれも胃粘膜の方が大腸粘膜よりアミロイド沈着の程度が高かった。また胃粘膜では最も沈着の著明な部位が粘膜筋板であった(Table 6)。症例16では主として粘膜筋板に沈着し、粘膜下組織の血管壁および固有筋層には沈着が軽度であった(Fig. 3)。症例4では、固有筋層、粘膜下組織の血管壁および粘膜筋板に沈着が認められたが、粘膜固有層には沈着はなかった(Fig. 4)。症例7, 8, 9,

11, 12, 15は、それぞれ胃粘膜に沈着が認められたが(Fig. 5)、大腸粘膜は陰性であった(Fig. 6)。

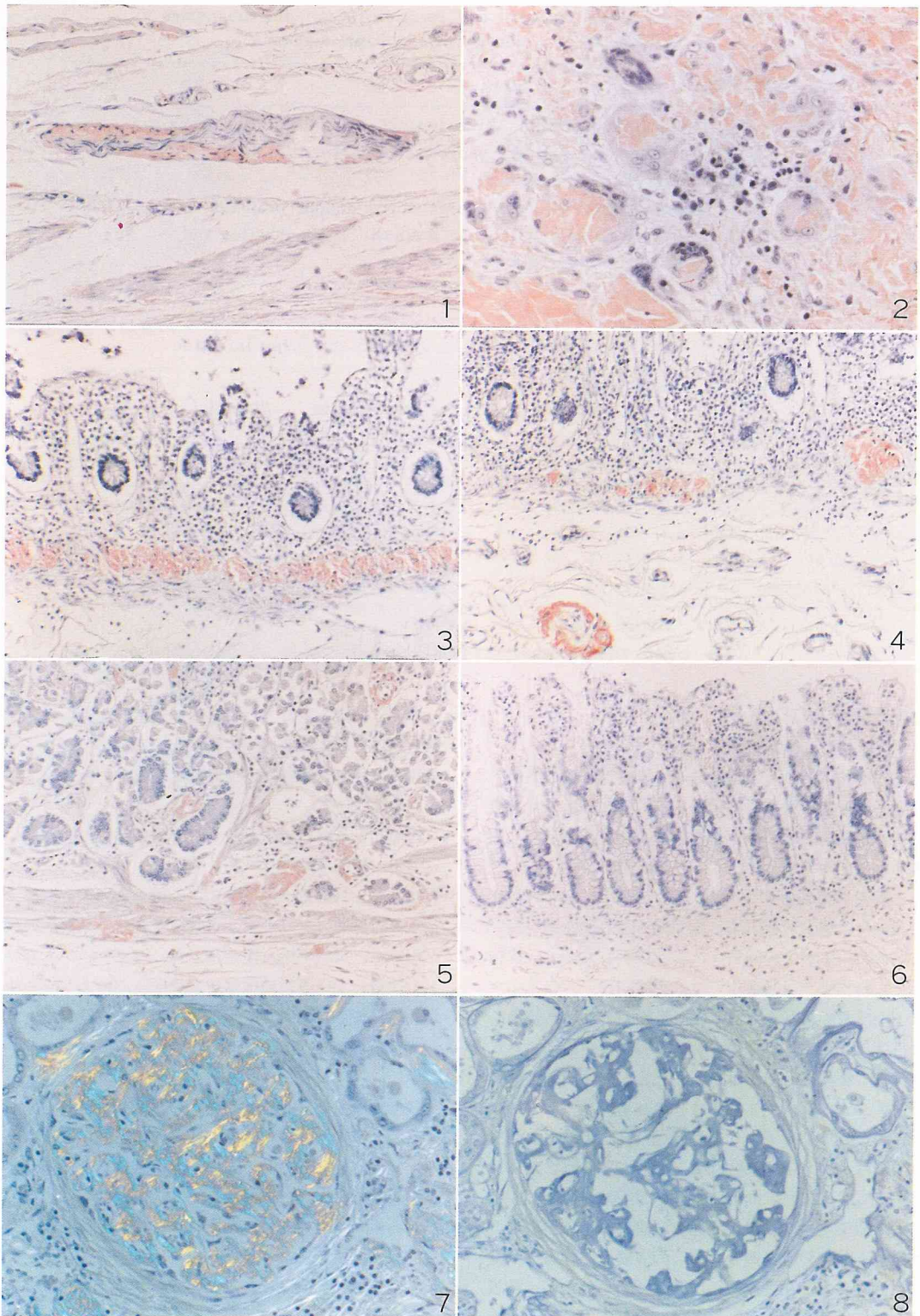
#### G 過マンガン酸カリウム前処理コンゴールレッド染色について

対照としては、アミロイドA A蛋白陽性の関節リウマチに伴う続発性ア症を用いた(Fig. 7, 8)。Wrightら<sup>1)</sup>の方法に準じて、全例を過マンガン酸カリウム前処理コンゴールレッド染色を行った結果、対照を除いて、全例が抵抗性を示した。つまり、アミロイドが沈着している組織標本を過マンガン酸カリウム前処理した後もコンゴールレッドに対する染色性を示した。

#### IV 考 察

我々は厚生省ア症研究班の分類基準<sup>2)</sup>を用いて、結核やリウマチなどの代表的な基礎疾患のないものを原発性ア症、家族歴のあるものを家族性ア症、骨髄に形質細胞の増殖ないし顕微鏡下に200μ以上の腫瘤形成が認められたものを骨髄腫に合併するア症と分類した。今回我々が検索した16例のうち、いわゆる続発性ア症と考えられる症例はなかった。また家族性ア症は全例とも長野県上水内郡小川村を中心とする地域の症例で







ある。骨髓腫について見ると、中川と山岸<sup>2)</sup>はその診断基準として次のように述べている。①骨髓の形質細胞百分率が15%以上であれば骨髓腫の可能性を疑い、②剖検材料の骨髓を組織学的に検索して200 $\mu$ 以上の腫瘍形成性ないし均一増殖性の骨髓腫細胞が認められた場合、骨髓腫と決定するのが妥当と考えた。症例4は骨髓形質細胞が均一性に増殖し、かつ明らかな異型性が認められたので、骨髓腫に合併するア症に分類した。従来、原発性ア症と骨髓腫に合併するア症は主として非定型的な臓器に沈着するとされている。つまり心血管系、肺、平滑筋、舌、脂肪組織などに沈着している例が多く、むしろ肝、脾、腎および副腎などの定型的な臓器には沈着が少ない。しかし今回検索した原発性ア症と骨髓腫に合併するア症では、いわゆる定型的な臓器と非定型的な臓器への沈着の差は認められなかった。続発性ア症では実質臓器、原発性と骨髓腫に合併するア症では、間葉系という沈着部位の違いは今日重視されていない<sup>3)</sup>。今回の16例の傾向から、①原発性ア症では、脾、リンパ節および骨髓などの網内系への沈着がほかの2型より著明であった。②家族性ア症では、末梢神経への沈着が著明で、また実質臓器の萎縮、特に肝萎縮が特徴的であった。③骨髓腫に合併するア症では、4例のうち3例が巨細胞反応を伴っていた。④症例や病型にかかわらず、共通の所見としては、アミロイドが心血管系を中心として沈着することである。

巨細胞反応を伴うア症の報告例はきわめて少ない。

ことに骨髓腫に合併するア症の場合はまれである。しかし今回検索した16例中に3例が巨細胞反応を伴い、かつ3例とも骨髓腫に合併するア症であることは特筆に値する。また症例3と4では、巨細胞の胞体内にもアミロイドが証明された。巨細胞反応の機序については、まだ不明であるが、Kawadaら<sup>4)</sup>は①アミロイドに対する異物反応、②アミロイドと共存する他物質に対する反応、③巨細胞性血管炎の共存などを考えている。巨細胞が出現する場合は、その部位に存在するアミロイドが一般のアミロイドと異なる性質を持っているか、あるいは、巨細胞反応をおこさせるほかの物質が存在するかを示唆している。すなわち、①性質の異なるアミロイドに対する反応、②アミロイドと共存するほかの組織成分に対する反応、③両者に対する反応などが考えられる。

ア症の臨床診断の手段として生検が重視されている。生検部位について、肝、腎、皮膚、リンパ節、骨髓、甲状腺、舌、歯肉、顎下腺、末梢神経、直腸などがあげられるが、直腸生検が検出率も安全性も高いとされている。最近 Ikeda ら<sup>5)</sup>は家族性ア症における胃と直腸生検を比較し、胃生検の方がアミロイドの沈着が著明であると報告した。今回我々は16症例について、胃と大腸(直腸あるいはS字状結腸)におけるアミロイド沈着の分布と程度を比較検討した結果、骨髓腫に合併するア症は胃と大腸への沈着はほとんど同様であったが、原発性および家族性ア症では、粘膜への沈着は胃の方が陽性率が高くほとんど全例に認められ

- Fig. 1 Case 11. Marked amyloid deposition in Auerbach's plexus in the stomach. Congo red stain,  $\times 50$
- Fig. 2 Case 4. Multinuclear giant cells containing amyloid substance in the myocardial lesion. Congo red stain,  $\times 100$
- Fig. 3 Case 16. Marked amyloid deposition in the muscularis mucosae of the jejunum. Congo red stain,  $\times 50$
- Fig. 4 Case 14. Marked amyloid deposition in both the muscularis mucosae and arterial wall in the submucosa of the jejunum. Congo red stain,  $\times 50$
- Fig. 5 Case 8. Scattered amyloid deposits in the propria mucosae of the stomach. Congo red stain,  $\times 50$
- Fig. 6 Case 8. Absence of amyloid deposit in the mucosa of the sigmoid colon. Congo red stain,  $\times 50$
- Fig. 7 Control specimen of secondary amyloidosis with rheumatoid arthritis. Note green to yellow birefringence in the glomerulus. Congo red stain, polarized light,  $\times 100$
- Fig. 8 The same glomerulus in a serial section as Fig. 7. subjected to potassium permanganate before staining with Congo red. Note a loss of birefringence. Congo red stain, polarized light,  $\times 100$

たのに対して、大腸では約半数に検出されたのみである。また胃粘膜では、粘膜筋板にアミロイドの沈着が最も著明で、粘膜筋板のみに沈着しているといえる例も認められた。このような成績から、直腸よりむしろ胃の生検がより有効であると考えられる。

最近では、アミロイドの主要タンパク成分をAAタンパクとALタンパクに大別するが、前者は主として続発性ア症、後者は主として骨髄腫に合併するア症と原発性ア症であるとされている<sup>6)</sup>。1977年 Wrightら<sup>1)</sup>によって過マンガン酸カリウム前処理によるコンゴレッド染色が開発された。この方法によれば、AAタンパクの沈着した組織がコンゴレッドに対する染色性および緑色偏光を失い、つまり過マンガン酸カリウム前処理に対して感受性を示し、非AAタンパクはコンゴレッドに対する染色性と緑色偏光を保つ。すなわち、過マンガン酸カリウム処理に対して抵抗性を示す。また家族性ア症に関しては、van Rijswijkと van Heusden<sup>7)</sup>はポルトガル型2例、フィンランド型1例、荒木ら<sup>8)</sup>は熊本県の家族性ア症8例では、過マンガン酸カリウム前処理に対して抵抗性であったと報告している。我々の検索でも、全例過マンガン酸カリウム前処理に対して抵抗性であった。家族性ア症では、今までに報告された症例と異なる地区の症例であるが、van Rijswijkと van Heusden<sup>7)</sup>や荒木ら<sup>8)</sup>の報告と同様な結果を得た。すなわち家族性ア症では、非AAタンパクであると考えられる。骨髄腫に合併するア症のタンパクに関しては、Wrightら<sup>1)</sup>は5例、内野ら<sup>9)</sup>は6例、Fujihara<sup>10)</sup>は11例、磯部ら<sup>6)</sup>は11例、van Rijswijkら<sup>11)</sup>は11例を報告している。ほとんどの例が抵抗性を示したが、Wrightら<sup>1)</sup>の1例と内野ら<sup>9)</sup>の1例が混合型を示した。しかし、内野らはその混合型の感受性を示した部分を抗ヒトAA血清を用いた酵素抗体法 (peroxidase-antihorseradish-peroxidase-peroxidase method, PAP法) によってAAタンパクでないことを証明した。この結果からみると、骨髄腫に合併するア症のタンパク成分もAAタンパクではないと考えられる。原発性ア症におけるアミロイドタンパクの過マンガン酸カリウム処理

に対する反応は、Wrightら<sup>1)</sup>は19例(抵抗性17例、混合型2例)、荒木ら<sup>8)</sup>は1例(抵抗性)、内野ら<sup>9)</sup>は7例(抵抗性5例、感受性2例)、Fujihara<sup>10)</sup>は19例(抵抗性15例、感受性4例)、磯部ら<sup>6)</sup>は16例(抵抗性)、van Rijswijkら<sup>11)</sup>は16例(抵抗性8例、感受性8例)を報告している。van Rijswijkら<sup>11)</sup>は、定型的な臓器に沈着した8例は感受性を示し、非定型的な臓器に沈着した8例は抵抗性を示したと報告している。我々の検索した6例の原発性ア症は、全例抵抗性であった。

## V ま と め

A 今回検索した全身性ア症の臨床病理学的な所見は、おおむね、次のごとくである。

1 共通所見：全例に心肥大があり、またアミロイドの沈着は、心、腎、脾、肝、甲状腺で全例に認められ、組織学的には血管系が主体であった。

2 骨髄腫に合併するア症：臨床所見としては、骨髄腫としての所見が中心であった。4例のうち、3例に巨細胞反応を認めた。巨細胞反応については、①性質の異なるアミロイドに対する反応、②アミロイドと共存するほかの組織成分に対する反応、③両者に対する反応などが考えられる。

3 原発性ア症：呼吸器系症状、発熱、浮腫、肝腫、腎腫大が目立つ臨床所見であった。心肥大および心電図異常は全例に存在した。沈着は脾、リンパ節と骨髄などの網内系がほかの2型より著明であった。

4 家族性ア症：末梢神経への沈着が著明で、全身的にはほかの2型より軽い。平均年齢が若く、比較的長い経過を示す。臨床所見は神経系と消化器系の症状が主体であった。また肝萎縮が特徴的である。

B ア症の臨床診断に用いる生検では、大腸よりむしろ胃粘膜の陽性率が高いと考えられる。

C 全例とも過マンガン酸カリウム処理に対して抵抗性を示した。

なお、ア症における巨細胞反応については、別に稿をあらためて報告する。

本稿の要旨は、第72回日本病理学会総会(1983年4月、大阪)において発表した。

## 文 献

- 1) Wright, J.R., Calkins, E. and Humphrey, R.L.: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. Lab Invest, 36: 274-281, 1977
- 2) 中川定明, 山岸祐子: アミロイドーシスの病型分類と将来の問題. 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研

究班, 昭和52年度研究報告書, pp.231-243, 1978

- 3) 高月 清: 原発性アミロイドーシス—研究の現況—. 最新医学, 24: 845-851, 1969
- 4) Kawada, K., Ojima, A., Yamauchi, H., Kato, M., Kato, T., Kuriyama, I. and Yasue, T.: Cardiovascular amyloidosis with giant cell reaction—two autopsy cases—. Acta Pathol Jpn, 28: 595-604, 1978
- 5) Ikeda, S., Makishita, H., Oguchi, K., Yanagisawa, N. and Nagata, T.: Gastrointestinal amyloid deposition in familial amyloid polyneuropathy. Neurology (Ny), 32: 1364-1368, 1982
- 6) 磯部 敬, 松本純治, 富田誠人: アミロイド蛋白の組織化学的研究 (第二報). 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班, 昭和56年度研究報告書, pp.111-117, 1982
- 7) van Rijswijk, M.H. and van Heusden, C.W.G.J.: The potassium permanganate method. Am J Pathol, 97: 43-54, 1979
- 8) 荒木淑郎, 長嶺元久, 俵 哲: 家族性アミロイドポリニューロパチーの組織化学的反應に関する研究:  $\text{KMnO}_4$  前処理を用いたコンゴレッド染色法の適応について. 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, pp.329-337, 1981
- 9) 内野文弥, 亀井敏昭, 岩田隆子, 横田忠明, 今田直基: 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, pp.297-303, 1981
- 10) Fujihara, S.: Differentiation of amyloid fibril proteins in tissue section. Two simple and reliable histological methods applied to fifty-one cases of systemic amyloidosis. Acta Pathol Jpn, 32: 771-782, 1982
- 11) van Rijswijk, M.H., van Heusden, C.W.G.J. and Ruinen, L.: Histochemical and serological differentiation of human amyloidosis. In: Glenner, G.G., Costa, P.P. and Falcão de Freitas, A. (eds.), Amyloid and Amyloidosis, pp.25-34, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1980

(58. 8. 3 受稿)