

慢性関節リウマチに伴う消化管  
アミロイドーシスに関する研究

富山医科大学薬科大学附属診療部  
主任教授：寺澤健年

嶋田 豊



①

慢性関節リウマチに伴う消化管  
アミロイドーシスに関する研究

富山医科薬科大学和漢診療部

(主任教授：寺澤捷年)

嶋田 豊

## 目 次

	頁
緒 言	2
1. 光 顕 的 病 理 所 見 に 関 す る 検 討	4
2. 免 疫 電 顕 的 検 討	12
3. 内 視 鏡 所 見 に 関 す る 検 討	20
4. 臨 床 像 に 関 す る 検 討	26
総 括	32
文 献	34
表	47
図	52

## 緒言

慢性関節リウマチ（以下RA）には、稀ならずアミロイドーシスが合併し<sup>1) - 11)</sup>、その場合致死的原因となり得ることが知られている<sup>8), 9)</sup>。全身性アミロイドーシスでは、消化管に高頻度にアミロイド沈着が認められ<sup>4)</sup>、生前診断としては、従来直腸生検が推奨されてきた<sup>3), 5), 12), 13)</sup>。しかし、上部消化管内視鏡検査の普及に伴い、胃生検<sup>14), 15)</sup>、さらには十二指腸生検<sup>11)</sup>がより実用的と考えられるようになってきた。

全身性アミロイドーシスの内視鏡所見に関する系統的研究の報告<sup>11)</sup>は認められるが、RAに伴う続発性アミロイドーシスの内視鏡所見に関する系統的研究の報告は認められない。RA患者を診療する機会を有する臨床医にとって、RAに伴う続発性アミロイドーシスの消化管内視鏡所見を含む臨床像を明らかにすることは、非常に意義深いことと考えられる。



一方、近年の免疫組織学的研究の進歩に伴い、各種のアミロイド蛋白に対する抗体を用いることにより、光学顕微鏡レベル<sup>16)・17)</sup>のみならず、電子顕微鏡レベル<sup>18) - 22)</sup>においても、アミロイドの型判定が可能となってきた。消化管のアミロイド沈着に関する通常電顕的研究の報告<sup>23) - 27)</sup>はみられるが、免疫電顕を用いた報告は認められない。

以上の観点から、著者はRAに伴う消化管アミロイドーシスに関して、光顕的<sup>28)</sup>ならびに免疫電顕的<sup>29)</sup>にアミロイド沈着様式を検討し、また内視鏡所見とアミロイド沈着との比較検討<sup>28)</sup>を行い、さらに臨床的特徴を探る目的で、アミロイドーシス群と非アミロイドーシス群との臨床像の比較検討<sup>28)</sup>を行なった。

## 1. 光顕的病理所見に関する検討

### 対象と方法

1984年8月より1991年3月までの期間に、富山医科薬科大学附属病院和漢診療部において、消化管内視鏡検査を施行し、生検病理所見よりアミロイド沈着の有無を検討し得た、RA患者58例（平均年齢57.3歳、34-72歳、男性12例、女性46例）を対象とした。RAの診断は、アメリカリウマチ協会の新RA診断基準<sup>30)</sup>に従った。

上部消化管内視鏡検査を、全58例に平均2.2回施行し、下部消化管内視鏡検査を44例に平均1.1回施行した。胃体部小弯、胃前庭部小弯、十二指腸下行部、S状結腸および直腸より、それぞれ1個以上の生検組織を採取した。生検組織を10%ホルマリン溶液で固定した後、パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジンおよびコンゴレッド<sup>31)</sup>で染色し



た。コンゴレッド染色標本を偏光顕微鏡下で観察し、緑色の複屈折を有する物質をアミロイドと判定した。さらに、コンゴレッド染色陽性の標本については、AA型アミロイドであることの確認のため、過マンガン酸処理<sup>7)</sup>を追加した。

アミロイド沈着の程度を、粘膜固有層、粘膜筋板および粘膜下組織に分け、各部位におけるアミロイドの占拠率により評価し、アミロイド沈着を認めない部位を-、5%以下に認める部位を+、5から20%に認める部位を++、20から50%に認める部位を+++、50%以上に認める部位を++++と定めた。

## 結果

RA58例中、6例(10.3%)が病理組織学的に消化管アミロイドーシスと診断された。アミロイドーシス6例は、上部消化管内視鏡検査を平均43ヶ月の期間に平均5.3回施行され、

また 6 例中 5 例において下部消化管内視鏡検査を平均 1.4 回施行されていた。

アミロイドーシス 6 例のアミロイド沈着の程度を、表 1 に示した。これらすべての症例は、各生検部位で粘膜下組織を十分に含んだ生検組織を 1 個以上採取されていた。アミロイド沈着の程度により、アミロイドーシス 6 例を、高度 1 例（症例 1）、中等度 2 例（症例 2、3）、軽度 3 例（症例 4、5、6）に分類した。

高度にアミロイド沈着を認めた症例 1（図 1）では、胃、十二指腸および直・結腸のすべてにおいて、すべての層にアミロイド沈着がみられたが、粘膜固有層の間質におけるアミロイド沈着の程度が最も強く、特に腺管周囲性に認められた。

中等度にアミロイド沈着を認めた症例 2 および 3（図 2）でも、各臓器のすべての層にアミロイド沈着を認め、特に粘膜固有層の間質において腺管周囲性にアミロイド沈着の程



度が強かった。さらに臓器別では、十二指腸におけるアミロイド沈着の程度が、胃や直・結腸に比しやや強い傾向がみられた。

軽度のアミロイド沈着を認めた症例4、5、6（図3）では、当初アミロイド沈着はみられなかったが、経時的に検査しているうちに、粘膜筋板または粘膜下組織の小血管周囲を中心にアミロイド沈着が出現していた。また、症例4および5では、十二指腸におけるアミロイド沈着の程度は、他の臓器に比しやや強い傾向がみられた。さらに症例4の十二指腸では、経時的観察により、当初みられなかったアミロイド沈着が粘膜下組織の小血管周囲に出現し、さらにその後粘膜固有層の間質にも少量アミロイド沈着が認められた。

アミロイドーシス全6例のコンゴレッド染色標本は、過マンガン酸処理<sup>7)</sup>によりコンゴレッドの染色性が失われ、すなわちAA型アミロイドーシスであることが確認された。

## 考察

RAは、続発性アミロイドーシスの原疾患となり得る慢性炎症性疾患のうち、主要なものの一つである。続発性アミロイドーシスの原疾患のうち、RAが占める比率は、14.3% (3/21、Gilat等<sup>4)</sup>、1969)、38.9% (7/18、Wright等<sup>7)</sup>、1977)、61.8% (47/76、Browning等<sup>8)</sup>、1985)、69.0% (20/29、Tada等<sup>11)</sup>、1990)との報告があり、近年の増加傾向が伺われる。

RAに続発性アミロイドーシスが随伴する比率は、剖検例を対象とした研究では、13.3% (6/45、Missen等<sup>1)</sup>、1956)、26.2% (11/42、Calkins等<sup>2)</sup>、1960)、22.0% (13/59、Obana等<sup>10)</sup>、1990)と報告されており、直腸生検例を対象とした研究では、5.2% (6/115、Arapakis等<sup>3)</sup>、1963)、11.1% (6/54、Lender等<sup>5)</sup>、1972)と報告されている。今回の著者の研究による10.3%



(6/58) という成績は、過去の報告に比べ大きな相違はないと考えられる。

全身性アミロイドーシスでは、消化管に高頻度にアミロイド沈着がみられることが知られており、Gilat 等<sup>4)</sup>は剖検例による検討より、その頻度を97.1% (68/70) と報告している。さらに、消化管におけるアミロイド沈着は、小腸<sup>4), 6)</sup>や十二指腸<sup>11)</sup>が他の部位に比べ程度が強いとの報告も認められる。アミロイドーシス診断のための生検部位としては、従来直腸生検が推奨されてきた

<sup>3), 5), 12), 13)</sup>。しかし、上部消化管内視鏡検査の技術的改良と普及に伴い、胃生検は直腸生検に比し、同等ないしはそれ以上に有用であるとの報告<sup>14), 15)</sup>もみられ、さらに最近では、十二指腸生検を推奨する報告<sup>11)</sup>も認められる。今回の著者の検討でも、十二指腸におけるアミロイド沈着の程度は、胃や直・結腸に比しやや強い傾向がみられ、これらの報告と一致する成績と考えられる。

消化管の各層におけるアミロイド沈着様式は、AA型アミロイドーシス<sup>4), 15)</sup>では粘膜固有層に最も強く、またAL型アミロイドーシス<sup>4), 13), 15)</sup>では粘膜筋板、粘膜下組織および筋層に強いが、粘膜固有層には軽く、さらに家族性アミロイドポリニューロパチー(AF型アミロイドーシス)<sup>14)</sup>では粘膜筋板および筋層に強いとの報告がみられる。すなわち、消化管におけるアミロイド沈着様式は、AF型はAL型に類似しており、AA型は前二者とは異なった特徴をもつと推察される。

今回の検討結果によると、当初アミロイドーシスと診断されず、その後の経過でアミロイドーシスと診断された、いわば初期のアミロイドーシス症例では、粘膜筋板または粘膜下組織の小血管周囲を中心にアミロイド沈着が出現していた。さらに、その後粘膜固有層の間質にも少量アミロイド沈着がみられた症例も存在した。また、中等度以上にアミロイド沈着を認めた症例では、アミロイド沈着は



粘膜固有層の間質において、特に腺管周囲性に強く認められた。以上のことを総合すると、AA型アミロイドーシスにおける消化管でのアミロイド沈着は、まず粘膜筋板または粘膜下組織の小血管周囲より生じ、ある程度進行すると、粘膜固有層の間質において、特に腺管周囲性に強くなるものと推察された。

#### 小括

RA58例に胃、十二指腸、直・結腸生検を施行し、6例(10.3%)が消化管アミロイドーシスと診断された。

初期のアミロイド沈着は、粘膜筋板または粘膜下組織の小血管周囲に認められた。

ある程度進行すると、アミロイド沈着は粘膜固有層の間質で最も強くなると推察された。

十二指腸におけるアミロイド沈着の程度は、胃や直・結腸に比しやや強い傾向が認められた。

## 2. 免疫電顕的検討

### 材料

光顕的には中等度にアミロイド沈着を認め、アミロイドーシス症例2（45歳、女性）の胃前庭部小弯、十二指腸下行部および直腸の生検組織を材料とした。生検組織採取時期は、1990年11月であった。

### 方法

生検組織を小切片に切り、pH 7.2に調整された0.1Mリン酸緩衝液に溶解した2.5%グルタルアルデヒドで4℃、4時間固定し、同じ緩衝液で一晩洗浄の後、2.5%の蔗糖を含む同じリン酸緩衝液に溶解された1%四酸化オスミウムで4℃、2時間、後固定した。さらに、室温で段階的エタノール系列および酸化プロピレンで脱水し、Quetol-812に包埋した。



Reichert-Jung Ultracut E ultramicrotome  
上で、ダイヤモンドナイフを用い超薄切片を  
作製し、200メッシュの金グリット上に載物  
した。

超薄切片を10%メタ過ヨウ素酸ナトリウム  
溶液で、室温中20分間エッチングし、蒸留水  
およびリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄  
した。その後、非特異反応をブロックする目  
的で、20倍希釈正常ブタ血清(DAKO, Denmark)  
に室温で30分間反応させ、PBSで洗浄の後、  
一次反応として、10倍希釈マウス抗アミロイ  
ドAモノクローナル抗体(DAKO, Denmark)に  
室温で一晩反応させた。次に、PBSで洗浄の  
後、二次反応として、50倍希釈15nm金コロイ  
ド標識ヤギ抗マウスIgG(E. Y. Lab. Inc., USA)  
に室温で3時間反応させた。さらに、PBSお  
よび蒸留水で洗浄の後、酢酸ウランおよびク  
エン酸鉛で二重染色し、JEM-200 CX電子顕微  
鏡で観察した。

## 結 果

今回用いた免疫電顕的手法により、金コロイドは直径7から10nmのアミロイド線維を特異的に標識し、非特異反応はわずかであった。最初に金コロイドを探すことによって、少量のアミロイド線維の集塊を比較的容易に検出することが可能であった(図4)。

アミロイド線維はしばしば小血管周囲にみられ、血管内皮細胞およびその周囲の基底膜や内皮周囲細胞に近接して認められた(図5)。少量のアミロイド線維がみられる場合でも、アミロイド線維は血管内皮細胞および基底膜に近接して認められた(図6)。

アミロイド線維は、しばしば平滑筋細胞にも近接して認められ、さらに金コロイドの付着の有無によって、平滑筋細胞のアクチンフィラメントと明瞭に鑑別された(図7)。

アミロイド線維は、粘膜上皮細胞にも近接してみられ、粘膜上皮細胞とその直下の膠原



線維との間に、帯状に存在するのが観察された（図8）。

さらに、膠原線維との関係では、アミロイド線維は主に膠原線維束の外側にみられたが、一部膠原線維束の内側に、膠原線維と交錯する様にしてみられるところもあった（図9）。

#### 考察

近年、免疫組織化学的研究の進歩に伴い、各種アミロイド蛋白に対する抗体を用いることにより、電子顕微鏡レベルでもアミロイド線維の型判定が可能となってきた（18）-（22）。しかし、AA型アミロイドーシスの消化管を材料とした免疫電顕的研究の報告は認められない。

通常電顕を用いた、消化管アミロイドーシスのアミロイド線維分布に関する超微形態的研究報告はいくつか認められる（23）-（27）。Shousha等（27）は、続発性アミロイドーシス

患者の消化管生検組織につき検討し、アミロイド線維は小血管の血管内皮細胞と内皮周囲細胞または平滑筋細胞の間、粘膜筋板内の平滑筋細胞間、さらに上皮基底膜と平滑筋細胞の間に膠原線維と密接な関係をもつてみられたとしている。

今回の著者の検討では、小血管周囲において、アミロイド線維が多量に沈着している場合のみならず、少量沈着している場合でも、アミロイド線維は血管内皮細胞および基底膜に近接して認められた。このことより、小血管周囲におけるアミロイド線維沈着の進展様式は、基底膜周囲より始まり外側に向かって拡大することが示唆された。さらに、直接証明することはできなかったが、血管内皮細胞のアミロイド線維形成への関与の可能性も考えられた。また、アミロイド線維はしばしば平滑筋細胞および粘膜上皮細胞にも近接して認められ、これらの細胞のアミロイド線維形成への関与の可能性も推察された。



膠原線維との関係では、Sohar等<sup>2,3)</sup>はAA型アミロイドーシスでは、アミロイド線維は膠原線維の外側に沈着するとしている。著者の検討でも、アミロイド線維は主に膠原線維の外側にみられたが、一部膠原線維の内側に膠原線維と交錯する様にみられたところもあり、Sohar等<sup>2,3)</sup>の見解は絶対的なものではないことが示唆された。

今回、著者が用いた免疫電顕的手法により、金コロイドはアミロイド線維を特異的に標識し、非特異反応はわずかであった。また、金コロイドの標識が目標となり、通常電顕では見のがしてしまうおそれのある少量のアミロイド線維の集塊を、比較的容易に検出することが可能であった。さらに、金コロイドの標識の有無により、アミロイド線維を、太さが類似しているアクチンフィラメントと明瞭に鑑別することが可能であった。

近年のアミロイドーシスに対する免疫電顕的研究は、アミロイド線維の型判定や分布に

関する検討に留まらず、細胞内レベルでのアミロイド線維形成にも関心が向けられ、新たな知見も得られている。Ishihara等<sup>2,2)</sup>はヒトA $\lambda$ 型アミロイドーシスの十二指腸生検組織を検討し、形質細胞の粗面小胞体におけるアミロイド線維形成を指摘している。さらに、Takahashi等<sup>3,2)</sup>は、実験的アミロイドーシスマウスを用いて、脾臓内のマクロファージのアミロイド線維形成の関与を指摘している。

今回の著者の研究では、細胞内レベルでのアミロイド線維形成に関する知見は得られなかった。しかし、今回用いた免疫電顕的手法は、AA型アミロイド線維の検出能において優れていることが明らかとなり、今後さらなる検討により、アミロイド線維形成に関する知見が得られる可能性もあると考えられた。

## 小 括

AA型アミロイドーシスの消化管生検組織に関する、初めての免疫電顕的研究結果を報告した。

少量のアミロイド線維を、比較的容易に検出することが可能であった。

アミロイド線維は、血管内皮細胞、平滑筋細胞および粘膜上皮細胞と密接な関連をもって沈着していた。

今後検討を重ねることにより、アミロイド線維形成に関する知見が得られる可能性もあると考えられた。



### 3. 内視鏡所見に関する検討

#### 方法

アミロイドーシス 6 例の内視鏡所見を検討し、さらにアミロイド沈着の程度と比較検討した。

非アミロイドーシス 52 例の内視鏡所見を検討し、さらにアミロイドーシス症例の内視鏡所見と比較検討した。

#### 結果

アミロイドーシス 6 例の内視鏡所見を表 2 に示した。

高度にアミロイド沈着を認めた症例 1 の胃 (図 10) では、白色調の不規則な肥厚粘膜が特徴的であった。十二指腸 (図 11) では、白色調の不規則な一部結節状の肥厚粘膜がみられ、その程度は胃より強く認められた。また、

十二指腸下行部の變は不明瞭であった。胃および十二指腸において、経過中にしばしば程度の強いびまん性のびらん、出血および易出血性の所見が認められた。直・結腸（図12）では、発赤と易出血性の所見がみられたが、粘膜の凹凸や肥厚は認められなかった。

中等度にアミロイド沈着を認めた症例2および3の胃（図13）では、微細顆粒状の粘膜がみられた。また、経過中にしばしばびらん、発赤がみられ、症例2では易出血性の所見がみられる時期もあった。十二指腸でも、やはり微細顆粒状の粘膜がみられ、その程度は胃に比してやや強かった。症例2では、變が不明瞭になっており、さらに経過中にしばしばびらんと発赤を認めた。直・結腸では、特に異常所見はみられなかった。

軽度のアミロイド沈着を認めた症例4、5および6では、胃、十二指腸、直・結腸のいずれにおいても、アミロイド沈着と関連づけられる内視鏡的異常所見は認められなかった。

非アミロイドーシス52例の内視鏡所見を、表3に示した。胃においては、びらん、発赤および易出血性の所見が少なからずみられたが、アミロイドーシス症例に比べると、全体的に程度の軽いものであった。また、アミロイドーシス症例でみられた白色調の不規則な肥厚粘膜や微細顆粒状の粘膜は一例もみられなかった。

#### 考察

アミロイドーシスの消化管内視鏡所見に関する症例報告は多数認められるが、系統的研究の報告はほとんどみられず、唯一Tada等<sup>11)</sup>の報告があるのみである。Tada等は、AA型アミロイドーシス29例とAL型アミロイドーシス8例、計37例につき検討し、内視鏡的異常所見として、微細顆粒状粘膜、ポリープ様突出、びらん、潰瘍および粘膜の脆弱性をあげ、特に前二者を特徴的所見としている。さらに、



十二指腸は食道、胃、直・結腸に比し、アミロイド沈着の頻度が高く、かつ内視鏡的異常所見の程度が強いと述べている。Tada等の成績と今回の著者の成績は類似点が多いと考えられるが、根本的な相違点は、Tada等はAA型とAL型を併せて検討しているのに対し、著者はRAに伴うアミロイドーシスに対象を限定している点である。従って、今回の著者の研究は、AA型アミロイドーシスの内視鏡所見に関する、初めての系統的検討と考えられる。

また、Tada等<sup>11)</sup>は十二指腸において、内視鏡的異常所見とアミロイド沈着の程度との相関を指摘しているが、アミロイド沈着の程度を層別には検討していない。今回の著者の検討より、内視鏡的異常所見は、特に粘膜固有層におけるアミロイド沈着の程度と強い関連性をもって出現することが示唆された。

今回の検討において、軽度のアミロイド沈着を認めた症例では、内視鏡的異常所見は指摘できず、また粘膜固有層にはアミロイド沈

着を認めないことが多かった。従って、初期の消化管アミロイドーシスを内視鏡的に診断するには、内視鏡的異常所見の有無にかかわらず、粘膜下組織を含む十分な深さで生検組織を採取することの必要性が示唆された。

また、アミロイド沈着の程度および内視鏡的異常所見は、十二指腸が胃や直・結腸に比し、程度が強い傾向がみられた。従って、アミロイドーシスを検索する目的で消化管内視鏡検査を行なう場合には、生検部位として十二指腸が最も適していることが示唆された。

さらに、中等度以上にアミロイド沈着を認めた症例では、経過中にしばしばびらん、発赤および易出血性の所見がみられ、その程度は非アミロイドーシス症例に比し程度の強いものであった。これらの所見は、アミロイド沈着によって生じた粘膜の脆弱性に起因するものと推察された。

## 小 括

RAに伴う消化管アミロイドーシスの内視鏡所見に関する、初めての系統的な研究結果を報告した。

特徴的内視鏡所見として、白色調の不規則な一部結節状の肥厚粘膜、微細顆粒状粘膜があげられた。

内視鏡的異常所見は、粘膜固有層におけるアミロイド沈着の程度に応じて出現していた。

内視鏡的異常所見は、十二指腸、胃、直・結腸の順に強い傾向が認められた。

RA患者に、消化管内視鏡にてアミロイドーシス合併の有無を検索する場合には、内視鏡的異常所見の有無にかかわらず、生検組織を粘膜下組織の深さまで十分に採取する必要性が示唆された。



#### 4. 臨床像に関する検討

##### 方法

アミロイドーシス 6 例の病理学的診断時点と、非アミロイドーシス 52 例の最終内視鏡検査時点との臨床像の差異につき検討した。検討項目として、年齢、RA の罹病期間、Class 分類、Stage 分類<sup>3,3)</sup>、関節点数、Lansbury 活動性指数<sup>3,4)</sup>、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、赤沈および CRP をとりあげた。統計学的分析として、Mann-Whitney test または Chi square test を用いた。

##### 結果

アミロイドーシス群と非アミロイドーシス群の臨床像の比較を表 4 に示した。年齢および罹病期間は、二群間に差はみられなかった。

Class分類およびStage分類は、二群間に有意差はなかったが、アミロイドーシス群はすべてStage分類がⅢまたはⅣであった。関節点数およびLansbury活動性指数は、二群間に有意差はなかったが、アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し、やや高い傾向がみられた。赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットは、アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し、有意に低い値を示した。総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールも、アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し、有意に低い値を示した。赤沈およびCRPは、二群間に有意差はなかったが、アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し、やや高い値を示す傾向がみられた。

アミロイドーシス6例の転帰と主な合併症を表5に示した。中等度以上にアミロイド沈着を認めた症例1、2および3では、その後の経過で腎不全および吸収不良症候群を併発

し、そのうち2例が死亡した。軽度のアミロイド沈着を認めた症例4、5および6では、現在までのところ主な合併症は認めていない。

### 考察

過去の報告によると、RAにアミロイドーシスが随伴した際の臨床像の特徴としては、RAのStageが進行していること<sup>3), 5), 10)</sup>、低アルブミン血症<sup>1), 3)</sup>、および蛋白尿、ネフローゼ症候群、BUN高値、尿毒症等の腎機能障害<sup>1), 3), 5), 10), 12)</sup>があげられている。

今回の著者の成績では、アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し、赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットが有意に低く、すなわち貧血の程度が強かった。アミロイドーシスでは、しばしば消化管出血が生ずることが知られており<sup>35) - 37)</sup>、それが貧血の原因となり得ると考えられる。またRAにおける貧血の程度は、RAの活動性と相関する



ことも知られており<sup>38)</sup>、アミロイドーシス症例における貧血の程度の強さは、消化管出血のみならずRAの活動性の強さそのものにも起因すると推察された。

また、アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し、総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールが有意に低かった。これらの成績は、アミロイドーシス症例における、吸収不良症候群<sup>6)、35)、39)-41)</sup>等の消化管機能障害を含めた、多臓器障害に起因する栄養状態の悪さを反映していると推察された。

今回の成績では、関節点数、Lansbury活動性指数、赤沈およびCRPに関しては、有意差はないものの、アミロイドーシス群は非アミロイドーシスに比しやや高い傾向、すなわちRAの活動性がやや高い傾向がみられた。またアミロイドーシス症例はすべて、RAのStageがⅢまたはⅣと、進行した状態のもので占められていた。一方、RAの罹病期間については、二群間に差はみられなかった。以上の成績か

ら、RAにアミロイドーシスが随伴しやすい要因を考えるにあたっては、一時点におけるRAの活動性の強さよりも、検査時点に至るまでのRAの活動性の経過、すなわち活動性の強さと持続期間との積分値的な要素が重要なのではないかと推察された。

全身性アミロイドーシスでは、しばしば腎不全<sup>1)・3)・5)・10)</sup>、および重症の下痢<sup>42)</sup>、吸収不良症候群<sup>6)・35)・39) - 41)</sup>、消化管出血<sup>35) - 37)</sup>、虚血性腸炎<sup>41)・43) - 45)</sup>、消化管穿孔<sup>46)</sup>、腸管疑閉塞症<sup>47)</sup>、食道アカラジア<sup>48)</sup>が生じ、致死的原因となり得ることが知られている。

今回研究対象となったアミロイドーシス6例中、中等度以上にアミロイド沈着を認めた3例は、その後の経過で腎不全および吸収不良症候群の状態を呈し、そのうち2例が死亡した。また、軽度のアミロイド沈着を認めた3例では、現在までのところアミロイドーシスによる随伴症状は認められていない。従っ

て、RA患者を日常的に診療するにあたっては、たとえアミロイドーシスに特徴的な臨床症状がなくとも、RAの活動性、貧血の程度、栄養状態に気を配り、定期的に消化管内視鏡下での生検にてアミロイドーシス併発の有無をチェックしながら、治療においてはRAの活動性を積極的に抑えるべく、最善の努力をする必要性があると考えられた。

#### 小 括

アミロイドーシス群は非アミロイドーシス群に比し有意に、貧血の程度が強く、総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールが低かった。

アミロイドーシス群はRAの活動性が比較的高く、Stageが進行している傾向が認められた。

以上の結果は、RAの活動性の経過を反映していると推察された。



## 総括

RAに伴う消化管アミロイドーシスの内視鏡所見に関する、初めての系統的な研究結果を報告した。また、AA型アミロイドーシスの消化管に関する、初めての免疫電顕的研究結果を報告した。

初期のアミロイド沈着は、粘膜筋板または粘膜下組織の小血管周囲から生ずることが示唆された。

免疫電顕的検討より、アミロイド線維は血管内皮細胞、平滑筋細胞、粘膜上皮細胞と密接な関連をもって沈着することが示唆された。

内視鏡的異常所見として、白色調の不規則な一部結節状の肥厚粘膜、微細顆粒状粘膜があげられた。

内視鏡的異常所見は、粘膜固有層におけるアミロイドの沈着程度に応じて出現することが示唆された。

初期のアミロイドーシスを診断するには、

内視鏡的異常所見の有無にかかわらず、生検組織を粘膜下組織まで十分に採取する必要性が示唆された。

内視鏡的異常所見およびアミロイドの沈着程度はともに、十二指腸が胃や直・結腸に比しやや強いことが示唆された。

日常診療においては、RAの活動性、貧血の程度、栄養状態に注意をはらい、積極的にRAの活動性を抑える努力が必要であることが示唆された。

今後、本研究が、RAに伴う消化管アミロイドーシスの予防や治療に関する薬物評価を行なう際の指標となり、さらに細胞内レベルでのアミロイド線維形成の解明への、基礎的研究となり得ることが示唆された。

文献

- 1) Missen GAK, Taylor JD. Amyloidosis in rheumatoid arthritis. J Path Bact 1956;71:179-92.
- 2) Calkins E, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis. Bull Rheum Dis 1960;10:215-8.
- 3) Arapakis G, Tribe CR. Amyloidosis in rheumatoid arthritis. Investigated by means of rectal biopsy. Ann Rheum Dis 1963;22:256-62.
- 4) Gilat T, Revach M, Sohar E. Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract. Gut 1969; 10: 98-104.
- 5) Lender M, Wolf E. Incidence of amyloidosis in rheumatoid arthritis. Some clinical observations. Scand J Rheum 1972;1:109-12.



- 6) Pettersson T, Wegelius O. Biopsy diagnosis of amyloidosis in rheumatoid arthritis. Malabsorption caused by intestinal amyloid deposits. *Gastroenterology* 1972;62:22-7.
- 7) Wright JR, Calkins E, Humphery RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* 1977;36:274-81.
- 8) Browning MJ, Banks RA, Tribe CR et al. Ten years' experience of an amyloid clinic. A clinicopathological survey. *Quarterly J Med* 1985;54:213-27.
- 9) Laakso M, Mutru O, Isomaki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:663-7.

- 10) Obana M, Adachi M, Matsuoka Y,  
Irimajiri S, Kishimoto H, Fukuda J.  
Clinical studies on amyloidosis  
complicated with rheumatoid arthritis  
-with particular reference to  
nephropathy. Jpn J Med 1990;274-82.
- 11) Tada S, Iida M, Iwashita A et al.  
Endoscopic and biopsy findings of the  
upper digestive tract in patients  
with amyloidosis.  
Gastrointest Endosc 1990;36:10-4.
- 12) Gafni J, Sohar E. Rectal biopsy for  
the diagnosis of amyloidosis.  
Am J Med Sci 1960;240:332-6.
- 13) Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. Value  
of rectal biopsy in the diagnosis of  
primary systemic amyloidosis.  
Am J Med Sci 1966;251:501-6.
- 14) Ikeda S, Makishita H, Oguchi K,  
Yanagisawa N, Nagita T.

Gastrointestinal amyloid deposition  
in familial amyloid polyneuropathy.  
Neurology 1982;32:1364-8.

15) Yamada M, Hatakeyama S, Tsukagoshi H.  
Gastrointestinal amyloid deposition  
in AL (primary or myeloma-associated)  
and AA (secondary) amyloidosis:  
Diagnostic value of gastric biopsy.  
Hum Pathol 1985;16:1206-11.

16) Fujihara S, Balow JE, Costa JC,  
Glenner GG. Identification and  
classification of amyloid in  
formalin-fixed, paraffin-embedded  
tissue sections by the unlabeled  
immunoperoxidase method.  
Lab Invest 1980;43:358-65.

17) Kaa CA, Hol PR, Huber J, Linke RP,  
Kooiker CJ, Gruys E. Diagnosis of the  
type of amyloid in paraffin wax  
embedded tissue sections using



antisera against human and animal amyloid proteins. Virchows Arch A 1986;408:649-64.

18) Linke RP, Nathrath WBJ, Wilson PD. Immuno-electron microscopic identification and classification of amyloid in tissue sections by the postembedding protein-A gold method. Ultrastruct Pathol 1983;4:1-7.

19) Kimura M, Shimada Y, Terasawa K, Ikegami N, Oka T. An improved immuno-gold staining for AA-type human amyloid fibers in the epon-embedded ultrathin sections. J Clin Electron Microscopy 1989;22:225-31.

20) Linke RP, Huhn D, Casanova S, Donini U. Immunoelectron microscopic identification of human AA-type amyloid: exploration of various

- monoclonal AA-antibodies, method of fixation, embedding and of other parameters for the protein-A gold method. Lab Invest 1989;61:691-7.
- 21) Donini U, Casanova S, Zucchelli P, Linke RP. Immunoelectron microscopic classification of amyloid in renal biopsies. J Histochem Cytochem 1989;37:1101-6.
- 22) Ishihara T, Takahashi M, Koga M, Yokota T, Yamashita Y, Uchino F. Amyloid fibrils formation in the rough endoplasmic reticulum of plasma cells from a patient with localized A $\lambda$  amyloidosis. Lab Invest 1991;64:265-71.
- 23) Sohar E, Merker HJ, Missmahl HP, Gafni J, Heller H. Electron-microscopic observations on peri-reticulin and peri-collagen

- amyloidosis in rectal biopsies.  
J Path Bact 1967;94:89-93.
- 24) Pittman FE, Pittman JC, Ferrans VJ,  
Harkin JC, Weichert JC. Secondary  
amyloidosis of human colonic mucosa.  
Light and electron microscopic  
findings. Am J Digest Dis  
1969;14:356-67.
- 25) Ishihara T, Akizuki S, Yamashita Y,  
Kamei T, Adachi H, Uchino F.  
Pathological study on amyloidosis  
-Ultrastructural observations of  
intestine in human amyloidosis-.  
J Clin Electron Microscopy  
1978;11:5-6.
- 26) Balazs M. Amyloidosis of the stomach.  
Report of a case with ultrastructure.  
Virchows Arch A 1981;391:227-40.
- 27) Shousha S, Lowdell CP, Bull TB,  
Parkins RA. Secondary amyloidosis of



- the gastrointestinal tract: An electron microscopic study. Hum Pathol 1985;16:596-601.
- 28) Shimada Y, Tosa H, Terasawa K, Tanaka M. A gastrointestinal endoscopic study on secondary amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. Digestive Endoscopy 1992;4:37-49.
- 29) Shimada Y, Terasawa K. An immunoelectron microscopic study on gastrointestinal tract of reactive amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. J Clin Electron Microscopy 1991;24 (in press).
- 30) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum

- 1988;31:315-24.
- 31) Puchtler H, Sweat F, Levine M. On the binding of congo red by amyloid. J Histochem Cytochem 1962;10:355-64.
- 32) Takahashi M, Yokota T, Kawano H, Gondo T, Ishihara T, Uchino F. Ultrastructural evidence for intracellular formation of amyloid fibrils in macrophage. Virchows Arch A 1989;415:411-9.
- 33) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. JAMA 1949;140:659-62.
- 34) Lansbury J. Method for evaluating rheumatoid arthritis. In: Arthritis and allied condition. 7th ed. Hollander JL, ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1966:269-91.
- 35) Jarnum S. Gastrointestinal

- haemorrhage and protein loss in primary amyloidosis. *Gut* 1965;6:14-8.
- 36) Levy DJ, Franklin GO, Rosenthal WS. Gastrointestinal bleeding and amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1982;77:422-6.
- 37) Bjornsson S, Johannsson JH, Sigurjonsson F. Localized primary amyloidosis of the stomach presenting with gastric hemorrhage. *Acta Med Scand* 1987;221:115-9.
- 38) Bacon PA. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and allied condition*. 11th ed. MaCarty DJ, ed. Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1989:1967-98.
- 39) Babb RR, Segovia DA, Diessner GR, McPherson JR. Malabsorption in rheumatoid arthritis: An unusual complication caused by amyloidosis.



- Arthritis Rheum 1967;10:63-70.
- 40) Lake B, Andrews G. Rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis and malabsorption syndrome. Am J Med 1968;44:105-15.
- 41) Brom B, Bank S, Marks IN, Milner G, Baker P. Ischemic colitis, Gastric ulceration, and malabsorption in a case of primary amyloidosis. Gastroenterology 1969;57:319-23.
- 42) Feurle GE, Pathophysiology of diarrhea in patients with familial amyloid neuropathy. Digestion 1987;36:13-7.
- 43) Perarnau JM, Raabe A, Courrier A et al. A rare etiology of ischemic colitis- amyloid colitis. Endoscopy 1982;14:104-9.
- 44) Yoshida T, Kanbe H, Haraguchi Y et al. Submucosal hematoma producing

- mechanical obstruction in the sigmoid colon, complicated by systemic amyloidosis. Endoscopy 1983;15:277-80.
- 45) Choi HSH, Heller D, Picken MM, Sidhu GS, Kahn T. Infarction of intestine with massive amyloid deposition in two patients on long-term hemodialysis. Gastroenterology 1989;96:230-4.
- 46) Sanchez JAG, Molinero RM, Sayans JD, Sanchez FJ. Colonic perforation by amyloidosis, report of a case. Dis Colon Rectum 1989;32:437-40.
- 47) Shinoda T, Komatsu M, Aizawa T et al. Intestinal pseudo-obstruction due to dialysis amyloidosis. Clin Nephrol 1989;32:284-9.
- 48) Estrada CA, Lewandowski C, Schubert TT, Dorman PJ. Esophageal involvement in secondary amyloidosis

mimicking achalasia.

J Clin Gastroenterol 1990;12:447-50.



表 1 アミロイドーシス症例における消化管アミロイド沈着の程度

		胃			十二指腸			直・結腸		
		粘膜固有層	粘膜筋板	粘膜下組織	粘膜固有層	粘膜筋板	粘膜下組織	粘膜固有層	粘膜筋板	粘膜下組織
高度	症例 1	++++	+	++	++++	+	++	++++	+	++
	最終生検	++++	+	++	++++	+	++	++++	+	++
中等度	症例 2	++	+	+	+++	+	++	++	+	+
	最終生検	++	+	+	+++	+	++	++	+	+
	症例 3	++	+	+	+++	+	++	+	+	+
軽度	症例 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	最終生検	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	症例 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	最終生検	-	+	-	-	+	-	-	+	-
	症例 6	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	最終生検	-	-	+	-	+	-	-	+	+

\* : 血管周囲のみ

表 2 アミロイドーシス症例の消化管内視鏡所見

	胃	十二指腸	直・結腸	
高度	症例 1	白色調の不規則な肥厚粘膜 びまん性のびらんと発赤 易出血性 潰瘍	白色調の不規則な 一部結節状の肥厚粘膜 びまん性のびらんと発赤 易出血性 疑の不明瞭化	点状発赤  易出血性
	中等度	症例 2	微細顆粒状粘膜 びまん性のびらんと発赤 易出血性	微細顆粒状粘膜 びまん性のびらんと発赤 疑の不明瞭化
症例 3		微細顆粒状粘膜 多発性びらん 斑状発赤	微細顆粒状粘膜	異常所見なし
軽度	症例 4	潰瘍と潰瘍癒痕	異常所見なし	未施行
	症例 5	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし
	症例 6	異常所見なし	異常所見なし	異常所見なし

表 3 非アミロイドーシス症例における消化管内視鏡所見

	胃		十二指腸		直・結腸	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
びらん	15 / 52	(28.8%)	5 / 52	(9.6%)	2 / 39	(5.1%)
発赤	19 / 52	(36.5%)	4 / 52	(7.7%)	1 / 39	(2.6%)
出血	5 / 52	(9.6%)	1 / 52	(1.9%)	1 / 39	(2.6%)
潰瘍	3 / 52	(5.8%)	0 / 52	(0.0%)	0 / 39	(0.0%)
ポリープ	2 / 52	(3.8%)	0 / 52	(0.0%)	2 / 39	(5.1%)
癌	1 / 52	(1.9%)	0 / 52	(0.0%)	0 / 39	(0.0%)



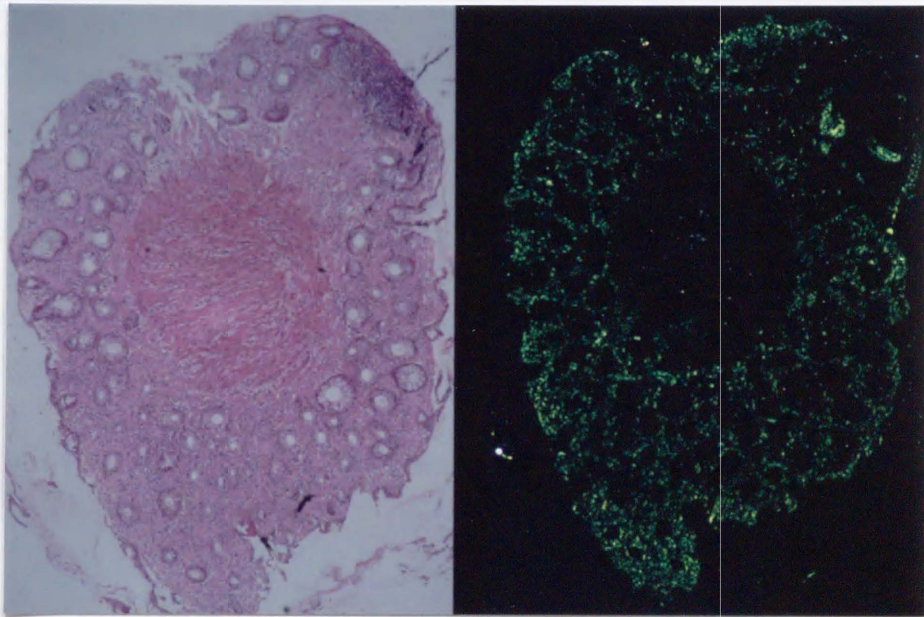
表 4 アミロイドーシス群と非アミロイドーシス群の臨床像の比較

	アミロイドーシス (n=6)		非アミロイドーシス (n=52)		P values
	年齢	RAの罹病期間 年	年齢	RAの罹病期間 年	
Class分類	I II III IV 0 3 2 1	I II III IV 0 0 1 5	I II III IV 3 32 15 2	I II III IV 6 14 10 22	NS
Stage分類					NS
関節点数	95.0 ± 46.3		69.3 ± 44.7		NS
ランスバリー指数	64.7 ± 29.0		58.3 ± 32.3		NS
RBC	342.3 ± 38.6		407.0 ± 48.9		P<0.05
Hb	9.22 ± 1.07	g/dl	11.35 ± 1.93		P<0.01
Ht	28.72 ± 3.38	%	35.27 ± 5.19		P<0.05
TP	6.43 ± 1.45	g/dl	7.33 ± 0.69		P<0.05
Alb	3.17 ± 0.91	g/dl	3.98 ± 0.56		P<0.05
T-Chol	130.5 ± 44.8	mg/dl	180.1 ± 41.7		P<0.05
ESR	70.8 ± 24.4	mm/hr	64.5 ± 39.0		NS
CRP	2.17 ± 1.17	(+)	1.84 ± 1.67		NS

(mean ± SD) NS: not significant

表 5 アミロイドーシス症例の転帰と合併症

	転 帰	合 併 症
症例 1	死	腎不全, 吸収不良症候群
症例 2	生 存	腎不全, 吸収不良症候群
症例 3	死	腎不全, 吸収不良症候群
症例 4	生 存	なし
症例 5	生 存	なし
症例 6	生 存	なし

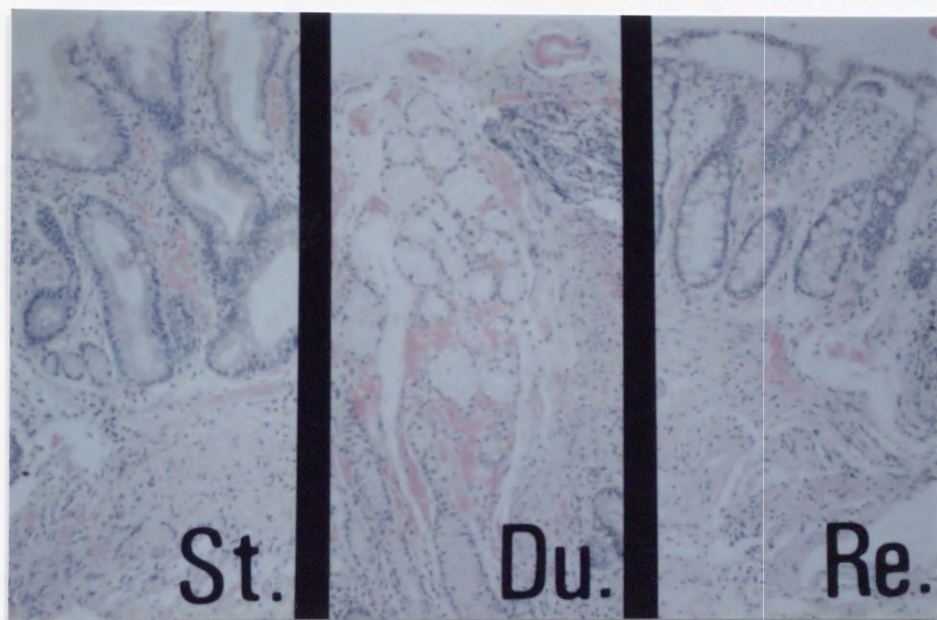


a

b

図 1 高度にアミロイド沈着を認めた症例 1 の生検組織写真 (a : ヘマトキシリン・エオジン、b : コンゴレッド、偏光顕微鏡、X40)。粘膜固有層の間質に、特に腺管周囲性に、多量の緑色の複屈折を有するアミロイドが認められる。粘膜筋板には、アミロイドは少量しかみられない。





a

b

c

図 2 中等度にアミロイド沈着を認めた症例 2 の胃 ( a )、十二指腸 ( b )、直腸 ( c ) の生検組織写真 (コンゴレッド、X100)。

粘膜固有層でのアミロイド沈着の程度は、粘膜筋板や粘膜下組織に比し強く認められる。十二指腸でのアミロイド沈着の程度は、胃や直腸に比し強い傾向がみられ、アミロイドは腺管周囲性に認められる。

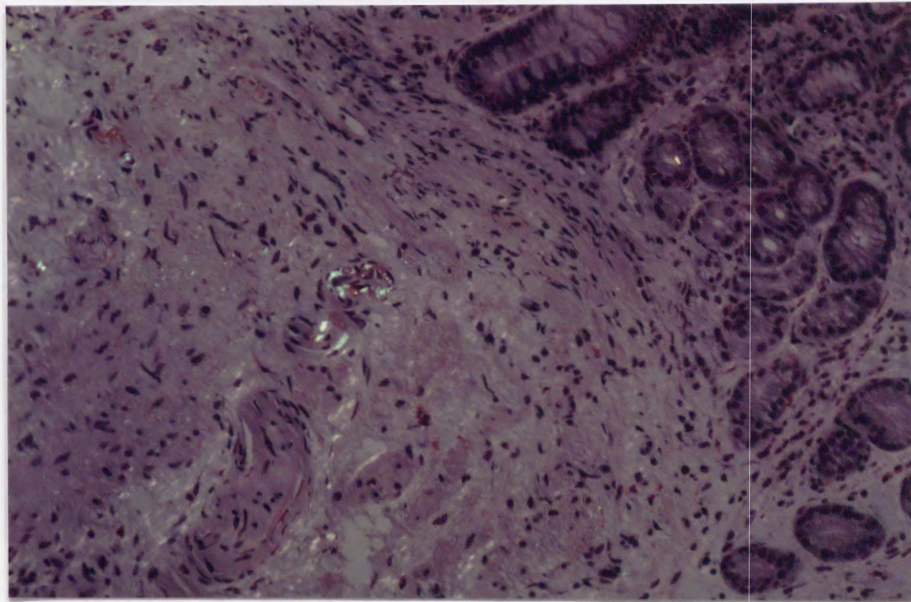


図 3 軽度にあミロイド沈着を認めた症例 6 の胃の生検組織写真（コンゴレッド，偏光顕微鏡，X200）。粘膜固有層の小血管周囲にのみ、少量の緑色の複屈折を有するアミロイド沈着が認められる。



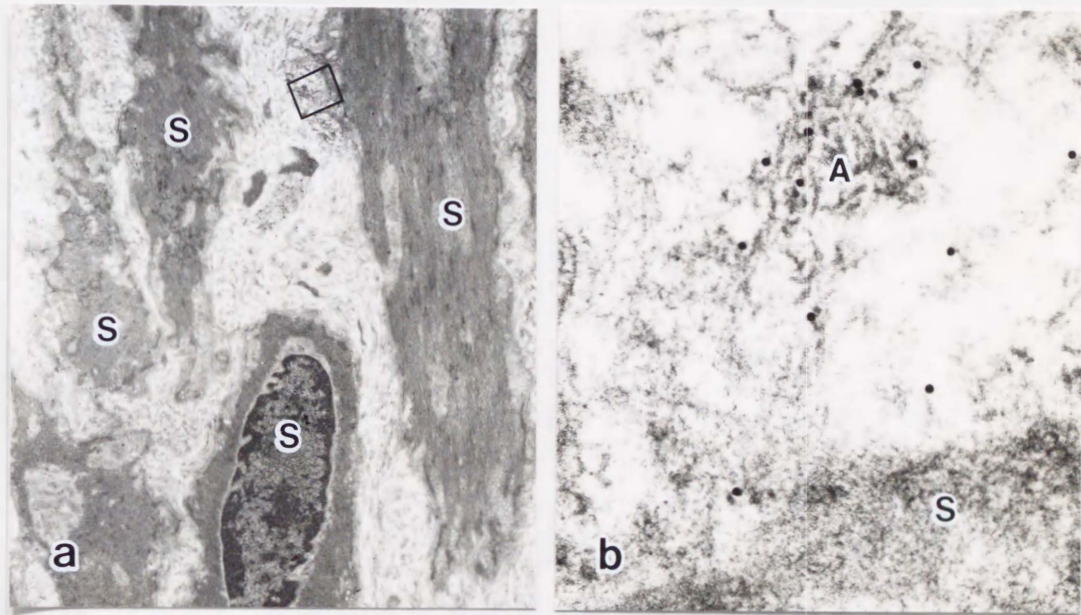


図 4 直腸の粘膜筋板の免疫電顕写真。

- a 少量の金コロイドの集塊が、平滑筋細胞 (S) に近接して認められる (X5,800)。
- b a の四角の部分の拡大写真。金コロイドの標識により、アミロイド線維の小集塊を比較的容易に検出することが可能である (X83,000)。



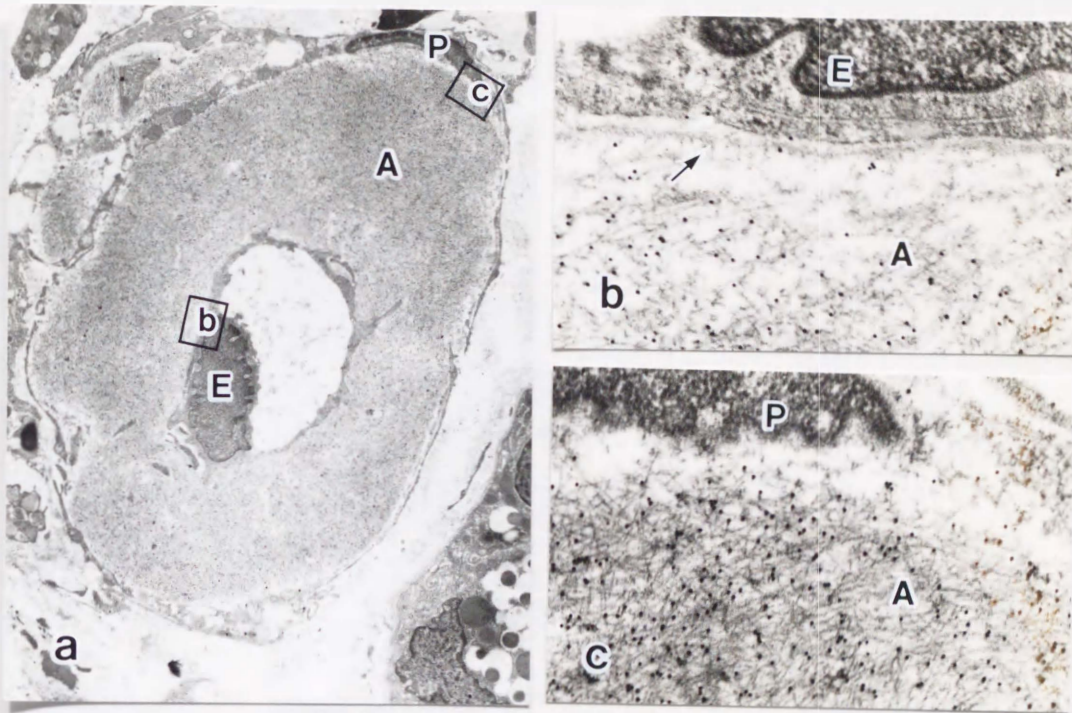


図 5 胃の粘膜固有層の毛細血管の免疫電顕写真。

- a 血管内皮細胞 (E) と内皮周囲細胞 (P) の間にリング状に沈着するアミロイド線維 (A) の集塊が認められる (X3,800)。
- b a の四角の部分 b の拡大写真。血管内皮細胞およびその周囲の基底膜 (矢印) に近接して、金コロイドで標識されたアミロイド線維がみられる (X34,000)。
- c a の四角の部分 c の拡大写真。内皮周囲細胞に近接して、金コロイドで標識されたアミロイド線維がみられる (X34,000)

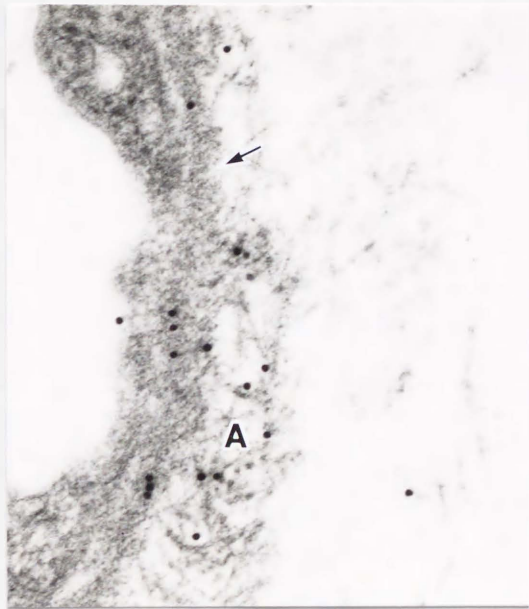


図 6 胃の粘膜固有層の毛細血管の免疫電顕写真。  
金コロイドで標識されたアミロイド線維 (A)  
の小集塊が、血管内皮細胞 (E) および基底  
膜 (矢印) に近接して認められる (X33,000)。



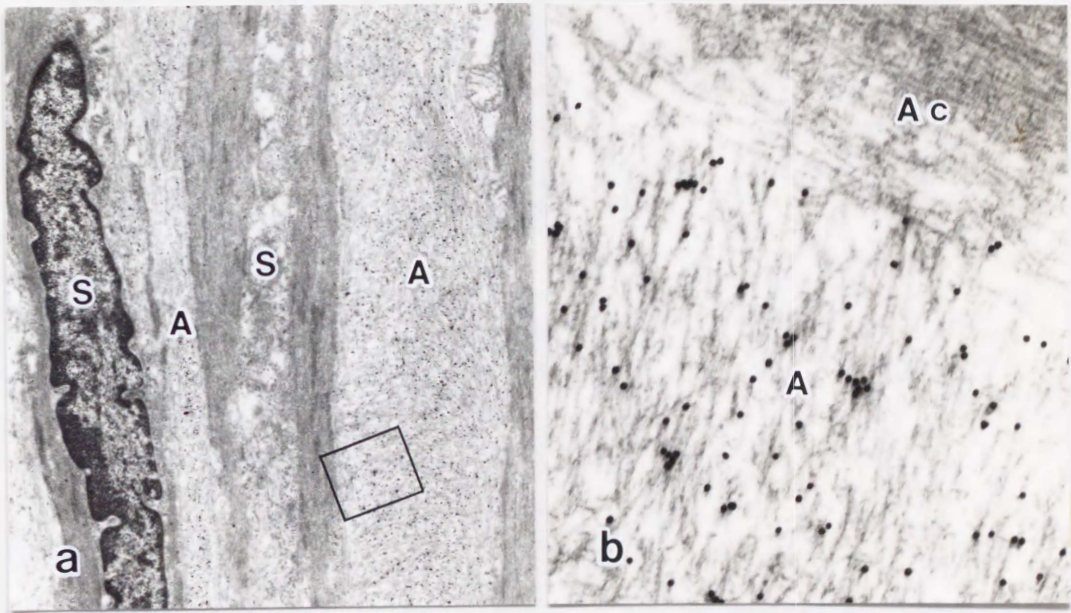


図 7 胃の粘膜筋板の免疫電顕写真。

- a 平滑筋細胞 (S) 間に、アミロイド線維 (A) の集塊が認められる (X8,500)。
- b a の四角の部分の拡大写真。金コロイドの付着の有無によって、アミロイド線維は平滑筋細胞のアクチンフィラメントと (Ac) と、明瞭に鑑別される (X67,000)。



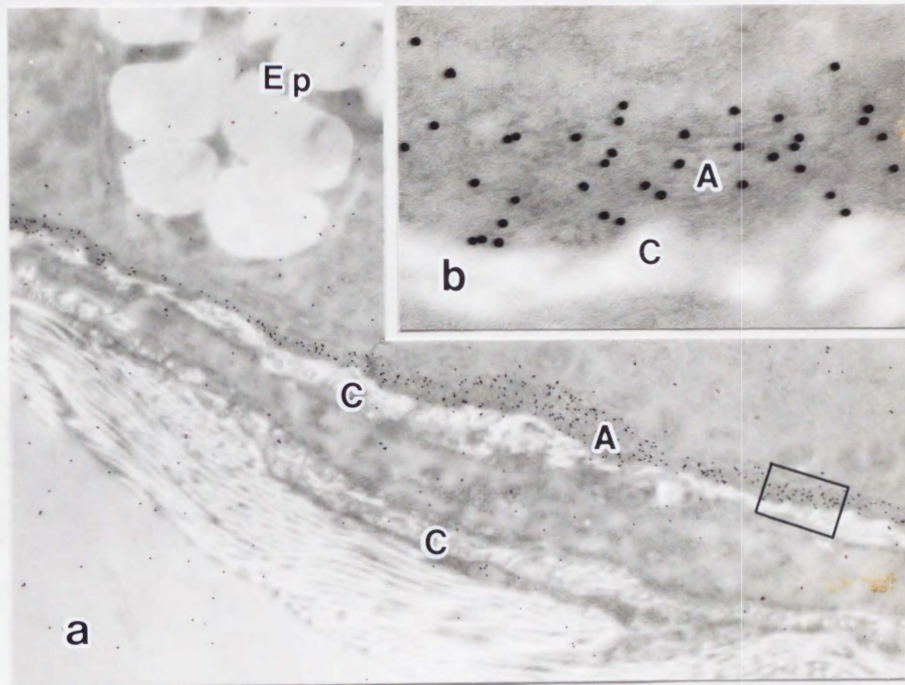


図 8 十二指腸の粘膜固有層の免疫電顕写真。  
 a 粘膜上皮細胞 (Ep) とその直下の膠原線維 (C) の間に、金コロイドで標識されたアミロイド線維 (A) が認められる (X12,000)。  
 b a の四角の部分の拡大写真 (X85,000)。

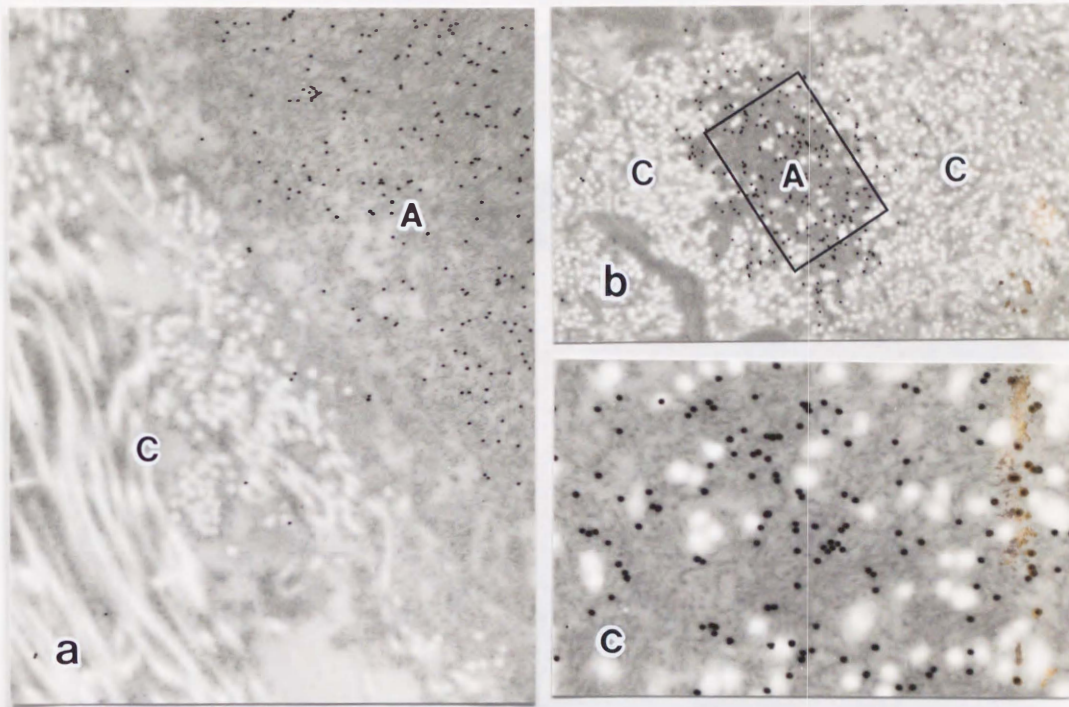


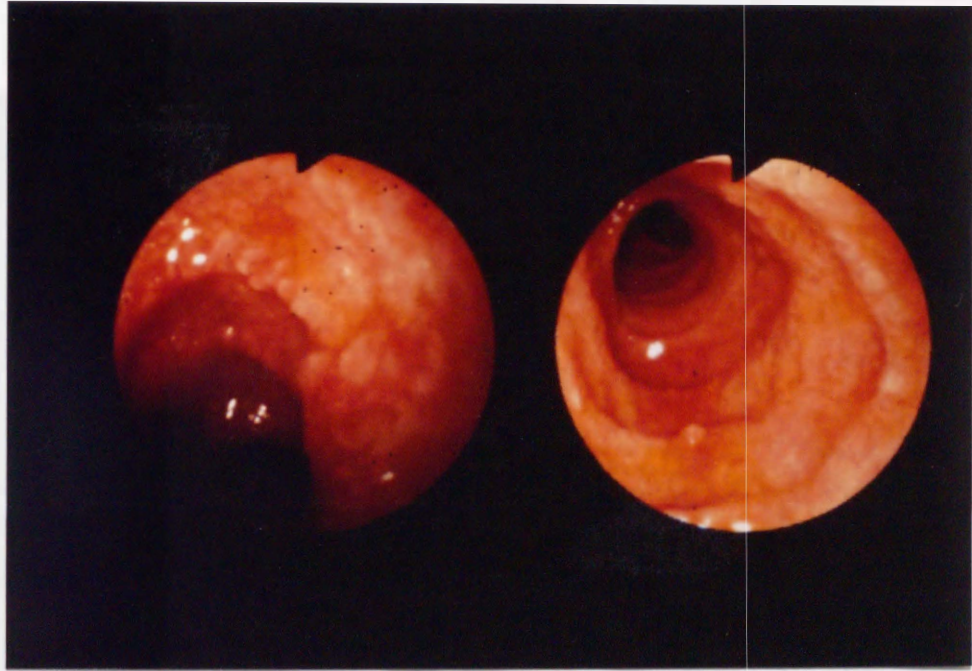
図 9 a 十二指腸の粘膜固有層の免疫電顕写真。  
 アミロイド線維 (A) は膠原線維 (C) 束  
 の外側に認められる (X22,000)。  
 b 直腸の粘膜固有層の免疫電顕写真。  
 アミロイド線維は膠原線維束の内側に認め  
 られる (X18,000)。  
 c b の四角の部分の拡大写真。金コロイドで  
 標識されたアミロイド線維が、膠原線維と  
 交錯する様に認められる (X55,000)。





図 10 高度にアミロイド沈着を認めた症例1の  
胃体部小弯の内視鏡写真。  
白色調の不規則な肥厚粘膜が認められる。





a

b

図 1 1 高度にアミロイド沈着を認めた症例 1 の十二指腸球部 ( a ) および下行部 ( b ) の内視鏡写真。

- a 白色調の不規則な一部結節状の肥厚粘膜が認められる。
- b 白色調の肥厚粘膜がみられ、襞が不明瞭になっている。

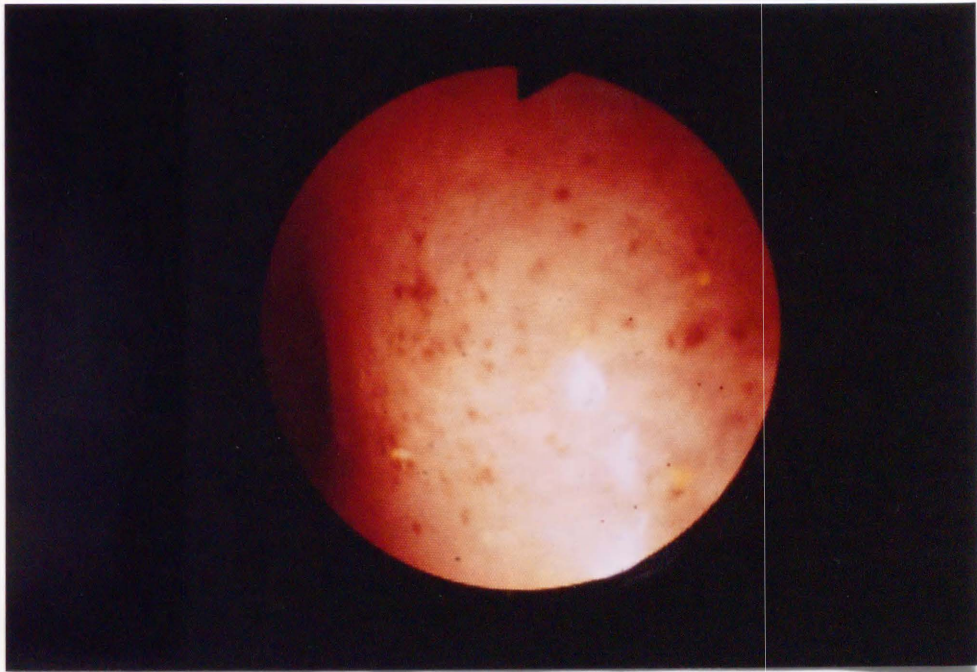


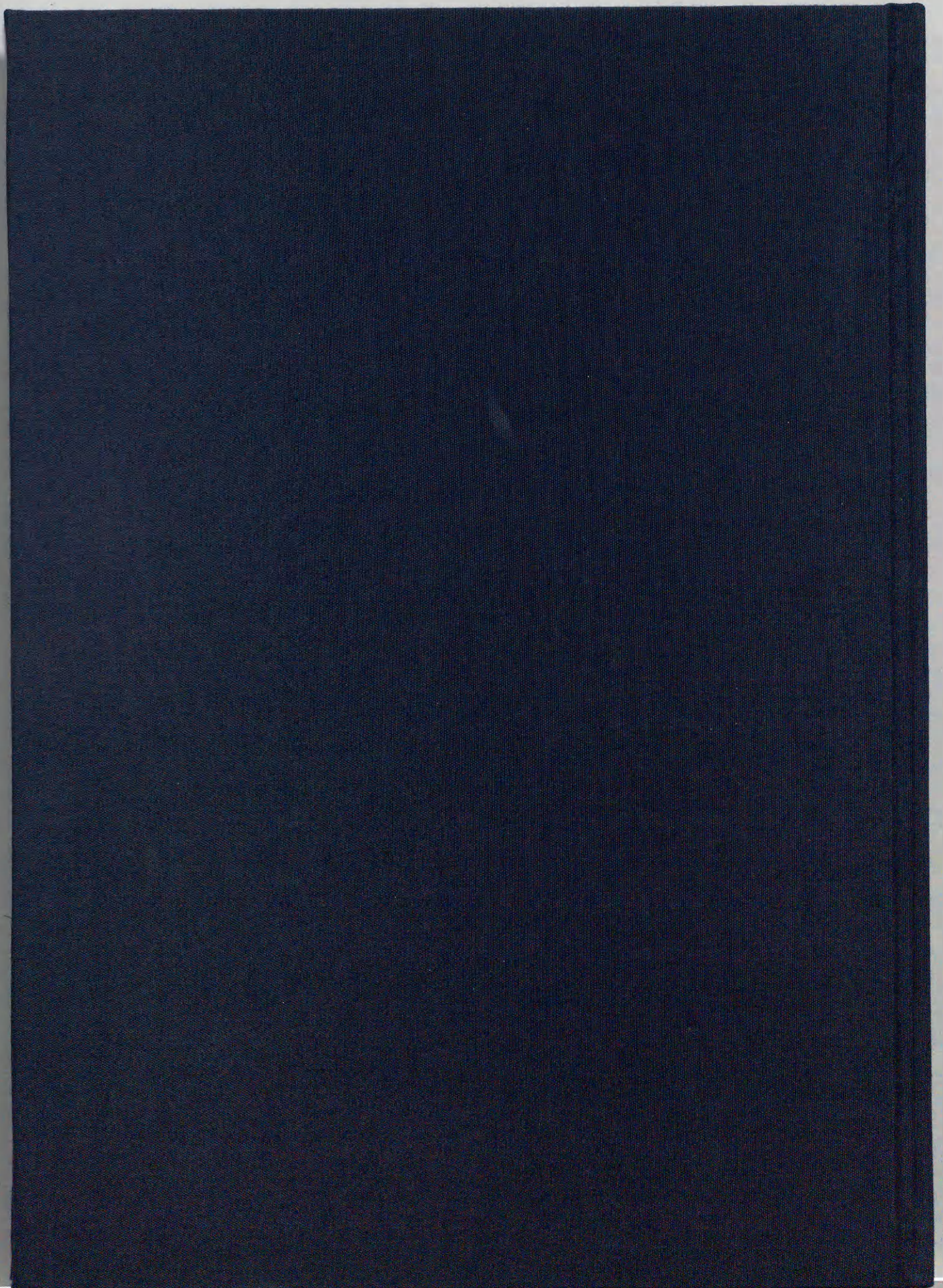
図 1 2 高度にアミロイド沈着を認めた症例 1 の  
S 状結腸の内視鏡写真。  
点状の発赤および易出血性の所見が認めら  
れる。粘膜の凹凸や肥厚はみられない。





図 1 3 中等度にアミロイド沈着を認めた症例 2 の  
胃前庭部の内視鏡写真。  
微細顆粒状の粘膜が認められる。







Inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

