

# マルホ皮膚科セミナー

2022年3月14日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ⑩

教育講演60-2 アミロイドーシス」

北里大学 皮膚科  
診療講師 小原 宏哉

## はじめに

アミロイドとはβシート構造を有する線維蛋白を指しますが、アミロイドが全身諸臓器の細胞外に沈着することによって機能障害を引き起こす一連の疾患群をアミロイドーシスといいます。その中で、皮膚にアミロイドが沈着する疾患は、多臓器症状の一部として皮膚にアミロイド沈着をきたしている全身性アミロイドーシスと、アミロイドの沈着が皮膚のみに限局する限局性皮膚アミロイドーシスの二つに大別されます。この回では、主にアミロイドーシスの診断に必要な知識について皮膚科の観点からお話しさせていただき、またその中で日常診療において遭遇しうる疾患をいくつか簡単に概説していきたいと思えます。

## アミロイドーシスの皮膚症状

### (図1)

まず我々がアミロイドーシスを疑って皮膚症状を診察する際は、全身をくまなく観察することから始まります。全身性アミロイドーシスでは、発疹として紫斑、皮下結節、丘疹、水疱、巨大舌など多様な所見が知られてはいますが、発疹を認めない場合も少なくはありません。また全身性アミロイド

図1 アミロイドーシスの皮膚症状



ーシスは心臓、末梢神経など他の臓器障害を合併するため、それに付随して四肢の浮腫や発汗低下、色素沈着、皮膚萎縮などを認める場合もあります。一方、限局性皮膚アミロイドーシスはそれぞれ特徴的な発疹を呈します。例えばアミロイド苔癬では、下腿前面に好発し、毛包に一致しない灰褐色半米粒大の硬い孤立性角化性丘疹で、しばしば密集して強い搔痒を伴います。しかしアミロイドーシスにおいて発疹の視診のみで確定診断に至ることは不可能であり、必ず皮膚生検まで行って病型まで決定することが重要になります。


## アミロイドーシスにおける皮膚生検

アミロイドーシスの診断は、生検によって組織にアミロイドの沈着を証明することが必要です。特に全身性アミロイドーシスは多彩な臓器症状を呈することから、心不全症状がみられれば心筋生検、蛋白尿が検出されれば腎生検、下痢がみられれば胃生検などが行われてきました。そのような病変がはっきりしなければ、胃十二指腸生検、直腸生検が望ましいとされていますが<sup>1)</sup>、それらの生検は患者への侵襲が大きいことが問題となります。それに対し、皮膚生検は安全で、患者の負担も軽く、アミロイドーシスに対する組織検査において勧められる手段の一つになります。アミロイドの沈着を思わせる発疹が存在する場合はその部位を生検することは無論ではありますが、時に発疹のない全身性アミロイドーシスの症例に

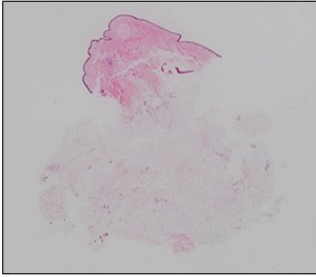
においても皮膚にアミロイドの沈着をみることがあります。無疹部に対する組織検査は、パンチ生検で上背部、腹部、仙骨部、下腿前面、前腕伸側など5か所ほど脂肪を含め生検する方法が挙げられており<sup>2)</sup>、積極的に実践していく価値は高いものと考えます(図2)。

### 図2 全身性アミロイドーシスの無疹部皮膚生検

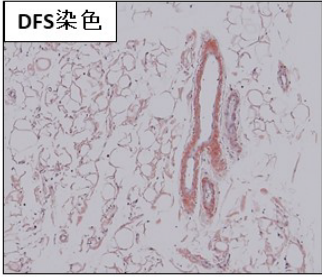
- パンチ生検で5か所ほど(上背部, 腹部, 仙骨部, 下腿前面, 前腕伸側など)脂肪を含め生検する<sup>1)</sup>。
- アミロイド沈着は**膠原線維間, 汗腺, 毛包周囲, 血管周囲, 脂肪細胞周囲**などに認める。
- 続発性全身性アミロイドーシスの8症例でアミロイド沈着は腎臓で100%, 直腸で87.5%, 皮膚では頭部85.7%, 上腕83.3%, **腹部87.5%**, 大腿66.7%, 足趾66.7%であった<sup>2)</sup>。
- 原発性または多発性骨髄腫に伴った全身性アミロイドーシスの患者34例で無疹部(主に前腕)から皮膚生検を施行し, 16例(**47%**)でアミロイド沈着を証明している<sup>3)</sup>。



無疹部の腹壁より生検



脂肪組織を十分につけて検体採取



DFS染色  
血管壁, 脂肪細胞に陽性

1) 柳原 誠. 最新皮膚科学大系. 東京: 中山書店; 2003. p32-34.  
 2) Westermark P. Acta Pathol Microbiol Scand A 80: 718-20, 1972  
 3) Rubinow A, et al. Ann Intern Med 88: 781-5, 1978

### アミロイドーシスの診断手順 (図3)

病理組織学的にアミロイドはヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin Eosin : HE) 染色ではエオジンに染まる無構造物質として観察されるのみで、肉眼的には同定が困難で

す。そのためアミロイドーシスを疑った場合、必ずアミロイド染色として、コンゴレッド (Congo red) 染色やダイレクト・ファースト・スカーレット (Direct Fast Scarlet :

DFS) 染色を合わせて行うことが必要で、ともにアミロイド沈着部位に一致して橙赤色に染色されます。また他の方法として偏光顕微鏡下では緑色の偏光を呈する物質として同定され、電子顕微鏡では幅 8~15nm の分枝のない線維構造として観察されます。組織学的にアミロイドの沈着が認められた場合には、皮膚における沈着部位を確認していきます。アミロイド沈着が真皮上層に局限している場合限局性皮

膚アミロイドーシスを考慮

す。そのためアミロイドーシスを疑った場合、必ずアミロイド染色として、コンゴレッド (Congo red) 染色やダイレクト・ファースト・スカーレット (Direct Fast Scarlet :

DFS) 染色を合わせて行うことが必要で、ともにアミロイド沈着部位に一致して橙赤色に染色されます。また他の方法として偏光顕微鏡下では緑色の偏光を呈する物質として同定され、電子顕微鏡では幅 8~15nm の分枝のない線維構造として観察されます。組織学的にアミロイドの沈着が認められた場合には、皮膚における沈着部位を確認していきます。アミロイド沈着が真皮上層に局限している場合限局性皮

膚アミロイドーシスを考慮

す。そのためアミロイドーシスを疑った場合、必ずアミロイド染色として、コンゴレッド (Congo red) 染色やダイレクト・ファースト・スカーレット (Direct Fast Scarlet :

DFS) 染色を合わせて行うことが必要で、ともにアミロイド沈着部位に一致して橙赤色に染色されます。また他の方法として偏光顕微鏡下では緑色の偏光を呈する物質として同定され、電子顕微鏡では幅 8~15nm の分枝のない線維構造として観察されます。組織学的にアミロイドの沈着が認められた場合には、皮膚における沈着部位を確認していきます。アミロイド沈着が真皮上層に局限している場合限局性皮

膚アミロイドーシスを考慮

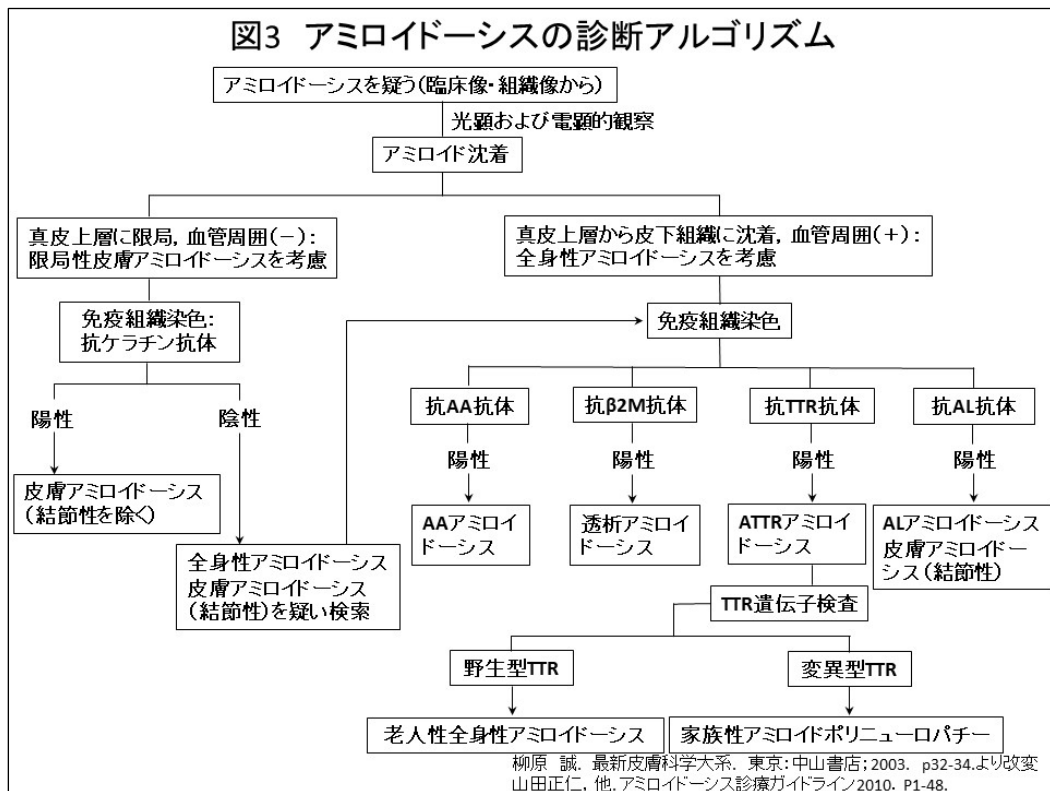
す。そのためアミロイドーシスを疑った場合、必ずアミロイド染色として、コンゴレッド (Congo red) 染色やダイレクト・ファースト・スカーレット (Direct Fast Scarlet :

DFS) 染色を合わせて行うことが必要で、ともにアミロイド沈着部位に一致して橙赤色に染色されます。また他の方法として偏光顕微鏡下では緑色の偏光を呈する物質として同定され、電子顕微鏡では幅 8~15nm の分枝のない線維構造として観察されます。組織学的にアミロイドの沈着が認められた場合には、皮膚における沈着部位を確認していきます。アミロイド沈着が真皮上層に局限している場合限局性皮

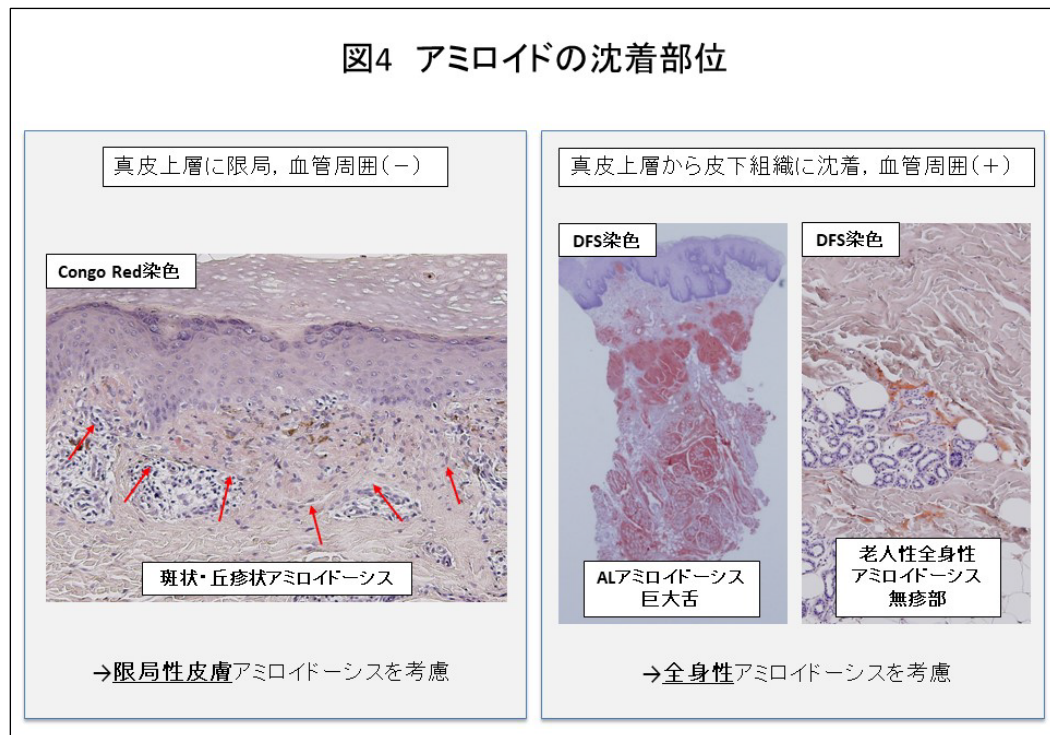
膚アミロイドーシスを考慮

す。そのためアミロイドーシスを疑った場合、必ずアミロイド染色として、コンゴレッド (Congo red) 染色やダイレクト・ファースト・スカーレット (Direct Fast Scarlet :

DFS) 染色を合わせて行うことが必要で、ともにアミロイド沈着部位に一致して橙赤色に染色されます。また他の方法として偏光顕微鏡下では緑色の偏光を呈する物質として同定され、電子顕微鏡では幅 8~15nm の分枝のない線維構造として観察されます。組織学的にアミロイドの沈着が認められた場合には、皮膚における沈着部位を確認していきます。アミロイド沈着が真皮上層に局限している場合限局性皮



### 図4 アミロイドの沈着部位





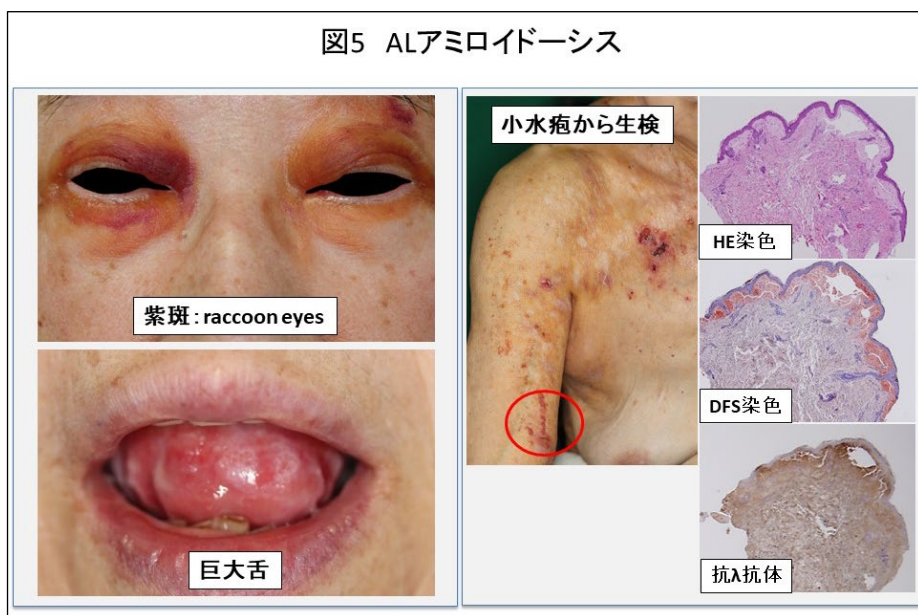
膚アミロイドーシスを考え、一方真皮上層から脂肪織や血管周囲に沈着している場合全身性アミロイドーシスを考えます (図 4)。この結果を基に、病態関与が予想されるアミロイド蛋白に対してそれぞれ免疫組織学的染色を行うことで、各種アミロイドーシスの診断に至ることとなります。

### 全身性アミロイドーシス

それではここから各論として、まず全身性アミロイドーシスで最も頻度の高いALアミロイドーシスについてお話していきます。ALアミロイドーシスはALといわれるアミロイド蛋白が臓器に沈着することによって発症する疾患です。ALは免疫グロブリン軽鎖であるκ鎖あるいはλ鎖が前駆蛋白になります。基礎疾患として多くが多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症などを伴いますが、合併しない場合を原発性ALアミロイドーシスと呼びます。ALアミロイドーシスの臓器病変として、腎臓、心臓、消化管、肝臓へのアミロイド沈着が多くみられます。またアミロイド沈着による発疹は他の全身性アミロイドーシスより多くみられ、原発性ALアミロイドーシスでは65%に認められると報告され

ています<sup>3)</sup>。それは紫斑、色素斑、丘疹、小結節、腫瘤、皮下結節、皮膚萎縮、巨大舌、多形皮膚萎縮 (ポイキロデルマ) 様皮膚変化、強皮症様皮膚硬化など様々です<sup>2)</sup>

(図 5)。特に紫斑は約 40% の症例に認められ<sup>2)</sup>、また巨大舌は約 20% の症例に認められるといわれています<sup>1)</sup>。その中で眼瞼に紫斑が生じると Raccoon-eyes、アライグマの目と呼ばれる特異な所見を呈します。



### 限局性皮膚アミロイドーシス

続いて限局性皮膚アミロイドーシスについてお話します。限局性皮膚アミロイドーシスの前駆蛋白として結節型以外の病型ではケラチン由来の蛋白質と考えられています。ケラチンによるアミロイドーシスは、擦過や圧迫など局所の機械的刺激によることが多く、特徴的な臨床像により病名がつけられています。病型別にみると斑状アミロイドーシス 58%、斑状・丘疹状アミロイドーシス 17%、アミロイド苔癬 14%、肛門・仙骨部皮膚アミロイドーシス 11%といった報告があり<sup>4)</sup>、斑状アミロイドーシスが最も多くみられます

(図6)。治療は一般的にステロイド外用と抗ヒスタミン薬・アレルギー薬内服が行われますが、治療に難渋することが多く、難治例にはステロイド外用薬の密封療法<sup>5)</sup>、活性型ビタミンD3外用、光線療法や最近では高分子ヘパリノイドの密封療法による有効性が報告されています。一方、結節性皮膚アミロイドーシスは、免疫グロブリン軽鎖が前駆蛋白となるALが皮膚のみ局所的に沈着することで発症します。臨床所見は紅褐色の扁平結節が顔面、頭部や体幹に単発あるいは多発する所見を認めます(図7)。治療としてステロイド外用は効果が乏しく、外科的切除や炭酸ガスレーザーが有効といわれています。

図6 斑状アミロイドーシス/斑状・丘疹状アミロイドーシス

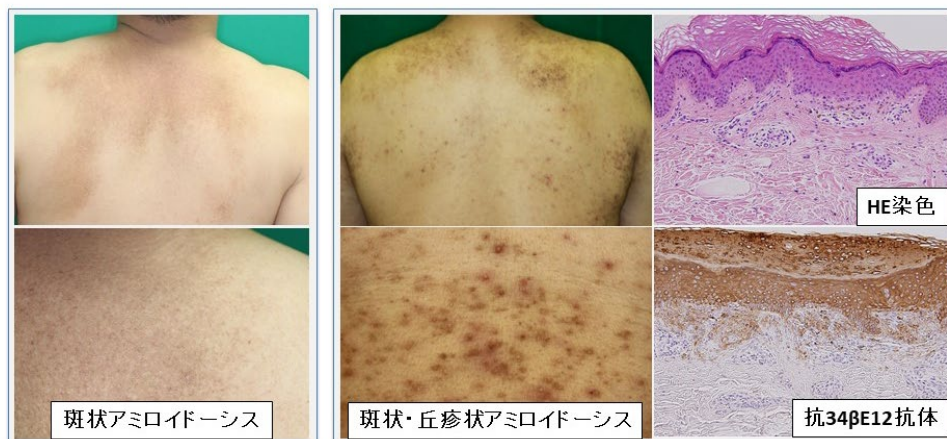


図7 結節性皮膚アミロイドーシス



### おわりに

以上から我々皮膚科医は、アミロイドーシスにおいて発疹の臨床所見から疾患を疑い、さらに皮膚生検を行うことで病理組織学的に診断、病型分類が可能であることから、アミロイドーシス診療の一躍を担っているといたします。今回お話した内容を理解して頂くことで、さらに本症が早期診断、早期治療につながる機会が増えることを期待したいと思います。

## ●文献

- 1) 山田正仁, 池田修一, 樋口京一ほか: アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 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 (研究代表者 山田正仁)
- 2) 柳原誠: アミロイドーシス, 玉置邦彦ほか, 編: 最新皮膚科学大系, 10 巻, 1 版, 東京, 中山書店, 2003, 32-43
- 3) 柳原誠: 皮膚とアミロイドーシス, 荒木淑郎, 編: 内科 MOOK 35 アミロイドーシス, 東京, 金原出版, 1987, 119-126
- 4) 引田岳志, 松本義也, 萩山幸子ほか: 名古屋大学皮膚科における最近 10 年間の原発性皮膚アミロイドーシスの統計的観察, 皮膚臨床 35 (1): 77-80, 1993.
- 5) Shimoda Y, Sato Y, Yamazaki Y, et al.: Lichen amyloidosis as a sweat gland/duct-related disorder: resolution associated with restoration of sweating disturbance, Br J Dermatol 176 (5): 1308-1315, 2017.