

## 穿孔性腹膜炎を発症した消化管アミロイドーシスの2例

社会保険鳴和総合病院外科, 金沢大学医学部付属病院病理部\*

二宮 致 西村 元一 橋本 之方 野々村昭孝\*

穿孔性腹膜炎を発症した2例の消化管アミロイドーシスを経験した。症例1は56歳の男性で、慢性腎不全のため19年間週3回の血液透析を受けていたが、穿孔性腹膜炎を併発し緊急手術が行われた。大腸壁は薄く結腸ヒモは肥厚し白色を呈し、S状結腸に径約1cmの穿孔を認めた。病理学的検索では、S状結腸粘膜下の血管壁および筋層の一部に $\beta_2$ -ミクログロブリン由来のアミロイドの沈着が認められ、大腸穿孔の原因を長期透析による続発性消化管アミロイドーシスと診断した。症例2は68歳の男性であり、慢性腎不全精査中に発見された右腎癌に対し右腎臓摘除術施行された。術後穿孔性腹膜炎を併発開腹手術施行された。Treitz 靱帯より約1mの空腸に径約5mm大の穿孔を1か所認めた。病理学的検索では、穿孔部周囲の空腸の粘膜下の血管壁および腎内の小血管壁に免疫グロブリン $\kappa$ 鎖由来のアミロイドの沈着を認めた。空腸穿孔の原因は原発性全身性アミロイドーシスであると考えられた。

**Key words:** amyloidosis, perforation of gastrointestinal tract

### はじめに

全身性アミロイドーシスにおいては、消化管に高率にアミロイドが沈着することが知られている<sup>1)</sup>。しかし消化管アミロイドーシスによる消化管穿孔は比較的まれとされ、その報告例は少ない。最近我々は消化管穿孔を発症したアミロイドーシスの2例を経験したので症例を呈示し、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例1 : 56歳, 男性

主訴 : 腹痛, 腹部膨満

既往歴 : 昭和45年8月ネフローゼ症候群に罹患, 昭和46年8月慢性腎不全にて腹膜透析開始し, 昭和47年11月血液透析に移行した。昭和48年6月心不全にて入院加療, 昭和50年気管支喘息と診断された。昭和62年2月右手手根管症候群 (carpal tunnel syndrome : 以下, CTS と略記) にて手術。昭和63年4月心房細動と診断, 治療開始された。平成元年9月左手CTSにて手術。平成2年10月左被殻出血を認め以後右半身不全麻痺となった。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴, 現症 : 慢性腎不全のため19年間週3回の血液透析を受けていた。また元来強い便秘傾向を認めていた。平成3年11月18日午前3時30分頃強い腹痛を認

め, 午前9時頃当院受診した。腹部は膨満し全体に圧痛および筋性防御を認めた。腹部単純X線写真にて free air を認め穿孔性腹膜炎と診断, 当日緊急開腹手術施行した。

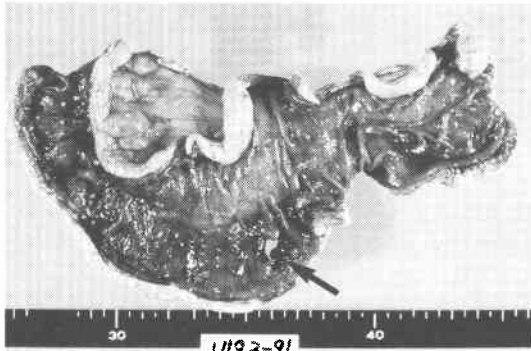
入院時検査結果 : 赤血球数 $555 \times 10^4/\text{mm}^3$ , ヘモグロビン11.4g/dl と軽度の貧血を呈していた。白血球数は $4,300/\text{mm}^3$ であった。生化学的検査は ALP 29.3IU/l と上昇 UA 6.6mg/dl, BUN 54.2mg/dl, Cre 7.6mg/dl と腎機能障害を認めた。また平成3年11月5日の採血にて血中 $\beta_2$ -microglobulin (以下,  $\beta_2$ -MG と略記) は $22.5\mu\text{g}/\text{ml}$  と異常高値を示していた。

手術所見 : 開腹すると腹腔内には混濁した腹水が貯留していた。下行結腸からS状結腸内には硬便の貯留を認め, S状結腸に径約1cmの穿孔を認めた。Hartmann法により穿孔部を含めたS状結腸を, 全長25cmにわたり部分切除し, 人工肛門造設術施行した。腹腔内洗浄後, ドレーンを留置して手術を終了した。

切除標本肉眼所見 : 腸管壁は全件に薄く, 結腸ヒモは著明に肥厚白色化していた。S状結腸穿孔部は径約1cmであった (Fig. 1)。

病理組織学的所見 : 穿孔部周囲の筋層に壊死性的変化を認め, 炎症細胞の浸潤を認めた。粘膜下層の血管壁およびその周囲また筋層の一部に硝子様好酸性物質の沈着を認めた (Fig. 2A)。この沈着物は Congo red 染色にて燈赤色を呈し (Fig. 2B), アミロイドと診断した。この沈着物は酵素抗体法により $\beta_2$ -MG に対す

**Fig. 1** Macroscopic picture of resected sigmoid colon of case 1. The arrow indicates the perforating site.



る抗体により陽性に染色されており (Fig. 2C),  $\beta_2$ -MG の沈着が考えられた。

症例2: 68歳, 男性

主訴: 腹部膨満

家族歴および既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴および現症: 平成3年8月上旬より食思不振, 下痢を認め平成3年8月19日当院受診, 慢性腎不全の診断にて同年8月22日入院となった。諸検査にて右腎癌を指摘され, 9月18日右腎臓摘除術施行された。術後3日目より次第に肝腎機能の増悪を認めるとともに腹部膨満を認めたが, 腹部は軟で圧痛など認めず麻痺性イレウスとして加療していた。9月24日腹部CT検査施行したところ free air を認め穿孔性腹膜炎と診断, 当日緊急開腹手術を施行した。

検査結果(9月24日): 赤血球数 $291 \times 10^4/\text{mm}^3$ , ヘモグロビン8.9g/dl, ヘマトクリット28.2%と高度の貧血を認めた。白血球数は $4,300/\text{mm}^3$ であった。生化学的検査は, GOT 167IU/l, GPT 290IU/l, ALP 12.6IU/l, T. bil 3.2mg/dl, BUN 72.4mg/dl, Cre 6.0mg/dl と肝腎機能障害を認めた。CRP 32.8mg/dl と上昇, 総蛋白5.1g/dl, ChE 0.3IU/l と低下していた。

手術所見: 腹腔内には混濁した腹水が多量に貯留しており腸管壁は発赤していた。Treitz 靱帯より約1mの空腸に径約5mm大の穿孔を1か所認め, 穿孔部周囲の空腸壁を楔状切除し縫合した。腹腔内洗浄し, ドレーンを留置して手術を終了した。

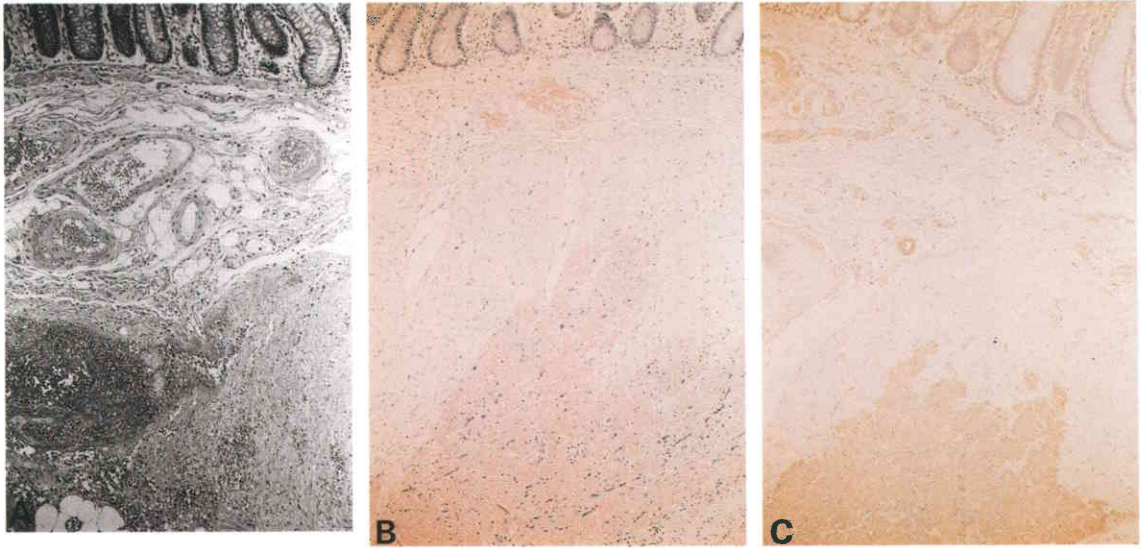
病理組織学的所見: 切除した空腸の HE 染色標本では粘膜下の血管壁に硝子様好酸性物質の沈着を認めた (Fig. 3A)。Congo red 染色ではこの沈着物は燈赤

色を呈しアミロイドと診断した (Fig. 3B)。この沈着物を酵素抗体法により免疫グロブリン  $\kappa$  鎖に対する抗体により染色すると一部の血管壁は弱陽性に染色された (Fig. 3C)。また同様に, 先に摘除された右腎の血管壁にも Congo red 染色で燈赤色を呈し酵素抗体法により免疫グロブリン  $\kappa$  鎖に対し陽性に染色されるアミロイドの多量の沈着を認めた (Fig. 4)。これらのアミロイドは免疫グロブリン L 鎖由来の AL 蛋白と考えられた。

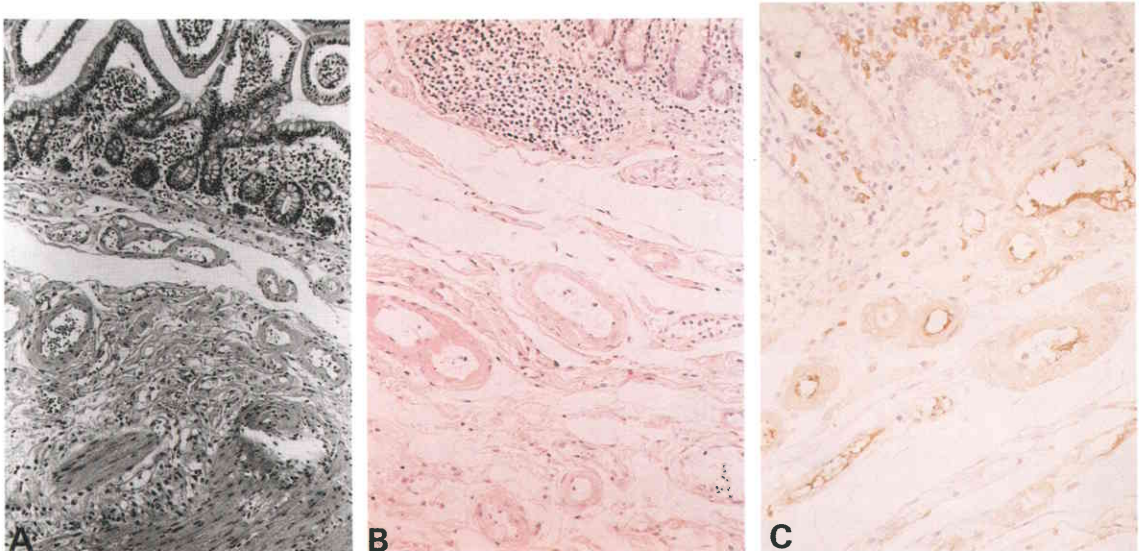
### 考 察

アミロイドーシスは全身の諸臓器にアミロイドが沈着する代謝性疾患である。その病因や発症機序にはいまだ不明な点が多い。アミロイドの沈着臓器は腎臓, 肝臓, 心臓, 脾臓, 舌, 筋肉, 皮膚, リンパ節, 甲状腺, など多岐にわたり, そのために引き起こされる臓器障害や臨床症状も多彩である。消化管もまたアミロイドの好沈着部位として知られている<sup>1)</sup>。消化管アミロイドの沈着は主に粘膜下層を中心とする各層の小さい大血管の血管壁に起こり, 沈着量が多くなると血管壁は肥厚する<sup>8)</sup>。血管壁のほか, 固有層の間質, 粘膜上皮や腺上皮の基底膜, 粘膜筋板と筋層の平滑筋細胞間への沈着が指摘されている<sup>1)</sup>。アミロイド沈着による消化器症状として腹痛, 便秘, 下痢, 食欲不振, 腹部膨満があり, 消化管出血, 吸収不良, 閉塞, 蠕動障害, 梗塞, 蛋白漏出, などの報告があるが<sup>2)-8)</sup>。消化管穿孔例の報告は少ない。我々の調べた限りでは, アミロイドーシスによる消化管穿孔例は自験例も含めて14例である。穿孔部位では小腸が最も多く, 1960年に Castleman ら<sup>9)</sup>が Malignant lymphoma に続発する消化管アミロイドーシスの回腸穿孔例を報告して以来, Akbarian ら<sup>10)</sup>, Griffel ら<sup>11)</sup>, Gupta ら<sup>5)</sup>, 宮川ら<sup>12)</sup>, 高木ら<sup>13)</sup>, 青木ら<sup>14)</sup>の報告が見られ, 自験例(症例2)は8例目にあたる。小腸以外では, Heitzman ら<sup>15)</sup>の食道, Gilat ら<sup>3)</sup>の直腸, Ganzoni ら<sup>16)</sup>の胃, Sanchez ら<sup>17)</sup>の下行結腸, 佐々木ら<sup>18)</sup>の S 字状結腸穿孔例の報告がある。アミロイドーシスによる消化管穿孔の原因は, アミロイドの血管壁への沈着が局所の血流減少を来し梗塞を引き起こすためと考えられているが, アミロイド沈着による筋層の破壊, 腸管内容物の増大による内圧の上昇なども関与しているものと思われる。近年アミロイドを構成するアミロイド線維の組成は病型によって異なることが明らかとなってきた。そのためアミロイドーシスは沈着したアミロイド蛋白の組成により (AL, AA, AF, AH) のように病型分類されるよ

**Fig. 2** Microscopic examination of the resected colon of case 1. Necrotic and inflammatory change is seen in the tunica muscularis beside the perforated site. Amyloid deposits are observed in the tunica muscularis and vessel walls of the submucosa (A, H.E. staining  $\times 200$ ). This amyloid reveals an orange-red color by congo red staining (B,  $\times 200$ ) and positively stained by immunohistochemical staining using the antisera against  $\beta_2$ -microglobulin (C,  $\times 200$ )



**Fig. 3** Microscopic examination of the jejunum of case 2. Amyloid deposits are seen in the perivascular tissue of the submucosa (A, H.E. staining  $\times 100$ ). This amyloid reveals an orange-red color by congo red staining (B,  $\times 200$ ). Weakly positive staining is observed by immunohistochemical staining using the antisera against the light chain of immunoglobulins (C,  $\times 200$ ).



**Fig. 4** Microscopic examination of the kidney of case 2; H.E. staining  $\times 200$ . Amyloid deposits are seen in the vessel walls.



うになった<sup>19)</sup>。自験例における症例2は、摘出腎および空腸壁に認められたアミロイドが免疫組織染色により免疫グロブリン $\kappa$ 鎖に対する抗体により陽性に染色されたことによりALアミロイドーシスに属すると思われる。臨床的には腎癌で腎臓摘除術をうけているが、癌巣が2.4 $\times$ 2.3cmと小さく転移も認められなかったことよりアミロイドーシスの原因となったとは考えにくい、入院時認められた腎機能障害は、アミロイドーシスによる2次的なものと考えられる。その他の基礎疾患も認められず、家族歴にアミロイドーシスは認められないため、原発性全身性アミロイドーシスと考えている。空腸粘膜下の血管壁へのアミロイド沈着による血行障害が、穿孔の原因と考えられる。近年透析患者において、主根管症候群(CTS)をはじめとする2次性アミロイドーシス(AHアミロイドーシス)が問題となっている<sup>20)</sup>。このアミロイドは透析では除去しにくい $\beta_2$ -MGに由来し<sup>21)</sup>、アミロイド沈着は全身の種々の臓器におこることが分かってきた<sup>18)</sup>。AHアミロイドーシスの消化器病変としては、谷口ら<sup>22)</sup>のイレウス、佐々木ら<sup>18)</sup>のS状結腸穿孔の報告があり、いずれの症例も手術をうけ、腸管壁への $\beta_2$ -MGの沈着が確認されている。 $\beta_2$ -MG沈着の原因としては長期にわたる短時間透析による透析不足が示唆されている<sup>22)</sup>。自験例における症例1は、両側CTSに対する手術歴を持ち、週3回19年間の透析歴があった。切除した腸管の血管壁および筋層には $\beta_2$ -MGの沈着を認めており、AHアミロイドーシスであると考えられる。 $\beta_2$ -MG沈着が腸管の血流減少および筋層の破壊を引き起こし、硬便貯留による内圧の上昇により穿孔が引き起こされたものと考えられる。透析患者における消化管穿孔は、下部

消化管に発生しやすく、原因としては虚血性腸炎が多い<sup>23)</sup>。特異性大腸穿孔の報告もみられるが、その原因としてアミロイドーシスが関与していた可能性もある。自験例では血中 $\beta_2$ -MG値は高値を示したが、血中 $\beta_2$ -MG値と $\beta_2$ -MG沈着との間にはあまり相関がないとされ<sup>21)</sup>、アミロイドーシス発症の予測は難しい。透析患者においては消化管アミロイドーシスの合併を考慮に入れて、規則正しい排便を促すよう心がける必要があると思われる。全身性アミロイドーシスでは、原発性、続発性を問わず高頻度に消化管へアミロイドが沈着する。これまでアミロイドーシスによる消化管穿孔の報告は少ないが、特異性消化管穿孔と考えられていた症例にアミロイドーシスの関与する症例が含まれていた可能性もある。切除標本におけるCongo red染色によるアミロイド沈着の検索ならびに免疫組織染色による沈着アミロイドーシスの組成分析が、特異性消化管穿孔症例の原因解明に重要な意味を持つものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 内野文弥, 近藤俊一, 岩田隆子: 消化管アミロイドーシスの病理. 胃と腸 22: 1239-1245, 1987
- 2) Herskovic T, Brthlomew LG, Green PA: Amyloidosis and malabsorption syndrome. Arch Intern Med 114: 629-633, 1964
- 3) Gilat T, Spiro HM: Amyloidosis and the gut. Am J Dig Dis 13: 619-633, 1968
- 4) Jarnum S: Gastrointestinal hemorrhage and protein loss in primary amyloidosis. Gut 6: 14-18, 1965
- 5) Gupta OK, Tandon RK: Intestinal malabsorption, Obstruction, bleeding and perforation in primary amyloidosis. J Assoc Physicians India 24: 395-398, 1976
- 6) Levy DJ, Granklin GO, Rosenthal WS: Gastrointestinal bleeding and amyloidosis. Am J Gastroenterol 77: 422-426, 1982
- 7) Battle WM, Rubin MR, Cohen S et al: Gastrointestinal-motility dysfunction in amyloidosis. N Engl J Med 301: 24-25, 1979
- 8) Gilat T, Revach M, Sohar E: Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract. Gut 10: 98-104, 1969
- 9) Castleman B, Kibbee BU: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 263: 647-651, 1960
- 10) Akbarian M, Fenton J: Perforation of small bowel in amyloidosis. Arch Intern Med 109: 815-821, 1964

- 11) Griffel B, Man B, Kraus L: Selective massive amyloidosis of small intestine. Arch Surg 110: 215-217, 1975
- 12) 宮川智幸, 瀬木和子, 桜井 勇ほか: 腸管 Amyloidosis と消化管穿孔. 臨病理 34: 839-844, 1986
- 13) 高木雄二, 山田卓史, 岡田代吉ほか: 小腸穿孔を来した続発性消化管アミロイドーシスの1例. 日臨外医会誌 49: 527-531, 1988
- 14) 青木久恭, 三浦誠司, 三重野寛治ほか: 小腸穿孔をおこしたアミロイドーシスの1例. 日消外会誌 23: 2683-2686, 1990
- 15) Heitzman EJ, Heitzman GC, Elliot CF: Primary esophageal amyloidosis. Arch Intern Med 109: 595-600, 1962
- 16) Ganzoni A, Schneider J: Magenperforation bei generalisierter primärer amyloidose. Schweiz Med Wochenschr 111: 1479-1487, 1981
- 17) Sanchez JAG, Molinero RM, Sayans JD et al: Colonic perforation by amyloidosis. Dis Colon Rectum 32: 437-440, 1989
- 18) 佐々木優理, 太田和夫, 堀田 茂ほか: 透析患者における二次性アミロイドーシス. 透析会誌 21: 407-411, 1988
- 19) Skinner M, Cohen AS: Amyloidosis. Clinical and biological characteristics. Edited by Wagner BM, Fleischmajer R, Kaufman N. Connective tissue. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1983, p97-119
- 20) Schwartz A, Keller F, Seyfert S et al: Carpal tunnel syndrome: a major complication in long-term hemodialysis patients. Clin Nephrol 22: 133-137, 1984
- 21) Gejyo F, Yamada T, Odani S et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 129: 701-706, 1985
- 22) 谷口敏夫, 大谷卓司, 新明豊次郎ほか: 長期透析患者の消化管アミロイドーシスによるイレウスの1例. 大阪透析研会誌 9: 107-113, 1991
- 23) 西谷 博, 金 昌雄, 山川 眞ほか: 下部消化管疾患, 血液浄化療法下巻. 日臨 50: 733-737, 1992

### Two Cases of Gastrointestinal Tract Perforation in Amyloidosis

Itasu Ninomiya, Genichi Nishimura, Hidenori Hashimoto and Akitaka Nonomura\*

Department of Surgery, Naruwa General Hospital

\*Pathology Section, Kanazawa University Hospital

We encountered two cases of gastrointestinal tract perforation due to amyloidosis. The first patient was a 56-year-old man who had been treated by hemodialysis three times a week for 19 years for chronic renal failure. An emergency laparotomy, performed under a diagnosis of perforating peritonitis, revealed perforation of about 1 cm in the sigmoid colon. The sigmoid colon including the perforated site was resected. Histopathological examination showed severe deposition of  $\beta_2$ -microglobulin as amyloid protein in the tunica muscularis and vessel walls of the submucosa. This amyloid protein deposition may be caused by long-term insufficient hemodialysis. The second patient was a 68-year-old man who was diagnosed with perforating peritonitis 6 days after nephrectomy because of a right small renal cell carcinoma. An emergency operation revealed a spontaneous perforation of about 5 mm in the jejunum. Histopathological examination showed deposition of the light chain of immunoglobulin as amyloid protein in the perivascular tissue of the kidney and the jejunum. A post operative general examination suggested primary amyloidosis.

**Reprint requests:** Itasu Ninomiya Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 JAPAN