

イレウスで発症した続発性消化管アミロイドーシスの1例

町立野村病院外科¹⁾, 興生総合病院外科²⁾

廣瀬 昌博^{1,2)} 難波 康男²⁾ 村上 努士²⁾ 山本 吉浩²⁾
井上 禎三²⁾ 漆畑 貴行²⁾ 藤原 恒弘²⁾

消化管アミロイドーシスは、消化管にアミロイドが沈着し、腹痛、嘔吐・下痢、さらには、手術の必要なイレウス、穿孔、消化管出血などを惹起する。その多くは、慢性関節リウマチや腎不全などの慢性消耗性疾患に続発する。

今回、われわれは62歳の女性の慢性関節リウマチに続発した消化管アミロイドーシスの急性経過例を経験し、その診断と治療に難渋したが、臨床経過や腹部単純X線写真における大量ガス像などから、経験と知識があれば、その診断は比較的容易で、速やかな治療が望まれた症例であった。

慢性関節リウマチや長期透析患者などの急性腹症診療の際には、手術の適否も含めて消化管アミロイドーシスを念頭に置くことが必要であり、また、手術を要しない場合、時機を逸することなく速やかに専門医に委ねる決断も必要であることを忘れてはならない。

緒言

アミロイドーシスは異常蛋白であるアミロイドが全身に沈着する代謝性疾患で、厚生省認定の特定疾患である。消化管はこのアミロイド蛋白の好沈着臓器の1つで、機能障害を呈した場合、消化管アミロイドーシスと呼ばれる。外科では消化管穿孔^{1)~4)}、イレウス^{1,5)}、出血⁶⁾などが治療の対象となる。これら急性腹症診療に際し、医師、とくに消化器外科医は消化管アミロイドーシスを念頭に置かねばならない。

また、消化管アミロイドーシスの診断は徐々に確立されてきてはいるが、その診断に基づいた治療法は、いまだ確立されていないのが現状である。

今回、われわれは手術歴と腹部単純X線写真における大量ガス像から、イレウスの診断で紹介されたが、保存的加療中に急激な経過で死亡した続発性消化管アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。

症例

患者：62歳、女性

主訴：発熱、腹痛、嘔吐・下痢

既往歴：59歳時より慢性関節リウマチ（以下、RAと略す）にて治療中であった。61歳時子宮癌の診断で子宮全摘。

現病歴：1997年8月下旬より腹痛と下痢をくり返すため、近医に精査目的にて入院した。上部および下部

消化管内視鏡検査で異常なしとして退院した。同年9月7日さらに発熱および嘔吐も出現したため、同医に再入院した。腹部単純X線写真と手術歴からイレウスの診断で当科紹介された。

入院時現症：身長151cm、体重50kg。脈拍108/min、血圧98/62mmHg、体温39.0

腹部所見：自発痛、圧痛を認めるが筋性防禦は認めなかった。腸雑音は微弱であった。

入院時検査成績：5,100/mm³と白血球数は正常であるものの、65/114mmと血沈の高度亢進、CRP 20.7mg/dlと高度の炎症反応を認め、RA(2+)であった。また、軽度の貧血と低蛋白血症を認めた (Table 1)。

入院時腹部単純X線写真：大量のガスによる胃お

Table 1 Laboratory data on admission

Hematological examination		Blood chemistry	
WBC	5,100 /mm ³	T.Prot	5.4 g/dl
RBC	387 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	15 IU/l
Hb	10.6 g/dl	GPT	9 IU/l
Ht	32.0 %	LDH	270 IU/l
Plt	32.0 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	78 IU/l
ESR	65/114 mm	γ GTP	9 IU/l
CRP	(6+)20.7 mg/dl	Amyl	97 IU/l
RA	(2+)	BUN	20.4 mg/dl
CEA	1.9 ng/ml	Creat	0.79 mg/dl
		Na	137.0 mEq/l
		K	3.40 mEq/l
		Cl	104.5 mEq/l

<1999年10月26日受理> 別刷請求先：廣瀬 昌博

〒723 8686 三原市皆実3 3 28 興生総合病院外科

Fig. 1 An abdominal plain X-ray film revealed remarkable gaseous dilatation of the stomach and small intestine.



および小腸の拡張像を認めた (Fig. 1)。

入院経過：近医よりイレウスの診断で紹介されたが、腹部所見から保存的治療を開始した。入院後も発熱、嘔吐・下痢が持続したが手術に至る所見はなく、しかも、経口摂取不能による低栄養が続くため、第4病日中心静脈栄養法を開始した。発熱は第6病日より解熱傾向に転じたが、病歴から慢性関節リウマチに続発する消化管アミロイドーシスの可能性が高く、直腸および胃生検を実施した (Fig. 2)。

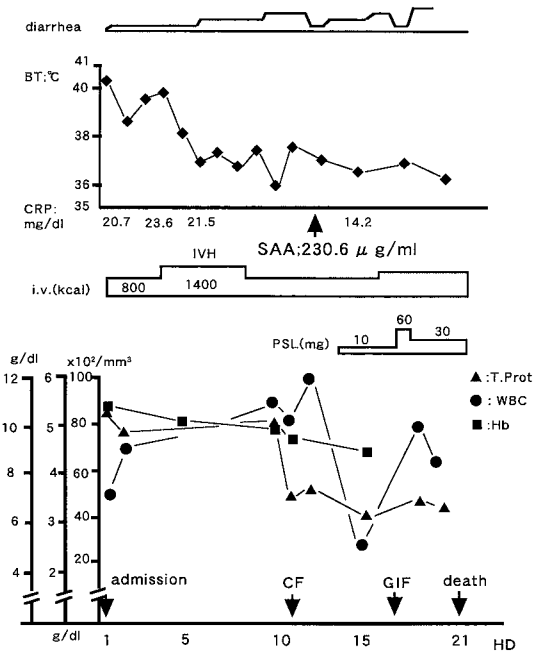
上部・下部消化管内視鏡所見：消化管粘膜には、発赤・糜爛・点状出血などをともなう凹凸不整の粗造な粘膜を認めた。十二指腸およびS状結腸粘膜には顆粒状所見を認めた (Fig. 3)。

胃生検：HE染色では、粘膜固有層物質や粘膜筋板にエオジンで淡赤色に染色される均質無構造の領域を認め、congo-red染色でこの部位に一致して赤色を認め (Fig. 4a)、これがアミロイドの沈着であることが確認された。さらに、これを偏光下で観察すると緑色調に光ることが確認された (Fig. 4b)。

直腸生検の所見も同様であった。

以上の臨床経過、congo-red染色陽性所見やさらには抗アミロイド抗体陽性所見などの病理組織学的所見、そして serum amyloid A (SAA) が230.6μg/ml

Fig. 2 Clinical course



BT:body temperature, CRP:C reactive protein, SAA:serum amyloid A
 i.v.:intravenous injection, IVH:intravenous hyperalimentation,
 PSL:prednisolone, T.Prot:total protein, WBC:white blood cell count,
 Hb:hemoglobin, CF:colono-fiberscopy, GIF:gastrointestinal fiberscopy

と異常高値を示したことから RA に続発する amyloid protein(AA)型の消化管アミロイドーシスと確定診断した。

以後、アミロイドーシスの診断でパルス療法や dimethyl sulfoxide(以下、DMSO と略す)の経口投与など治療の効果なく、第21病日多臓器不全にて死亡した (Fig. 2)。

考 察

アミロイドーシスは Bonet により初めて報告され⁷⁾、全身諸臓器の間質に異常蛋白であるアミロイド蛋白が沈着し、機能障害を惹起する疾患である^{8,9)}。現在では、アミロイドーシスの病型、アミロイド蛋白および前駆体蛋白が同定されている⁹⁾。1975年におけるアミロイドーシスの病型分類には原発性、続発性、家族性など6種に分類されるが、1985~89年の5年間における日本剖検報からの検討ではアミロイドーシスは197,716例中1,330例・0.67%、続発性アミロイドーシスは1515例・0.26%を占める¹⁰⁾。このうち続発性アミロイドーシスは、1993年度の新分類では、全身性アミロイドーシスの反応性アミロイドーシスに分類される。その原疾患の大部分が RA や呼吸不全、腎不全などの

Fig. 3 Endoscopic pictures (a : stomach, b : duodenum, c : sigmoid, d : rectum); a and d showed irregular surface with redness, erosion spotted bleeding on the mucosa, and in addition to this finding b and c showed granular appearance.

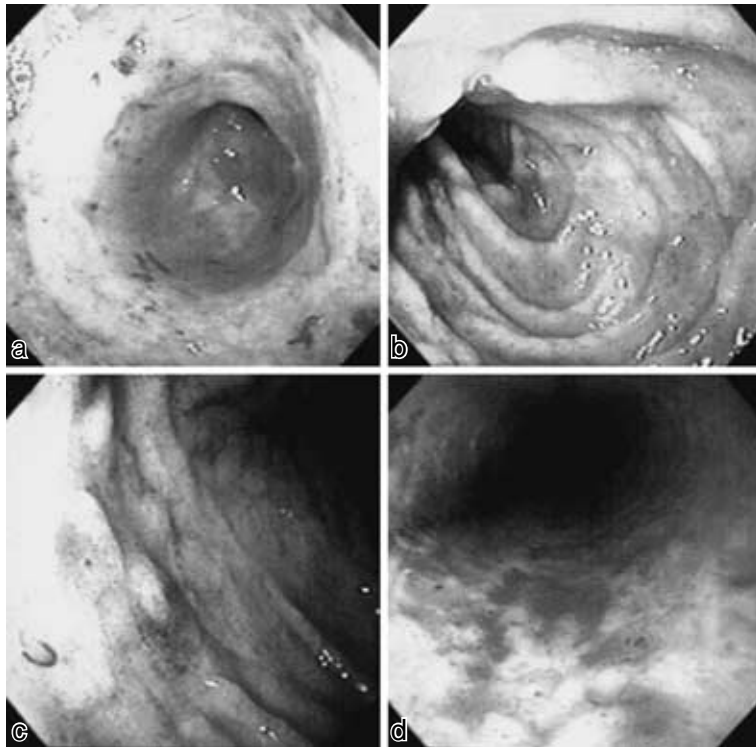
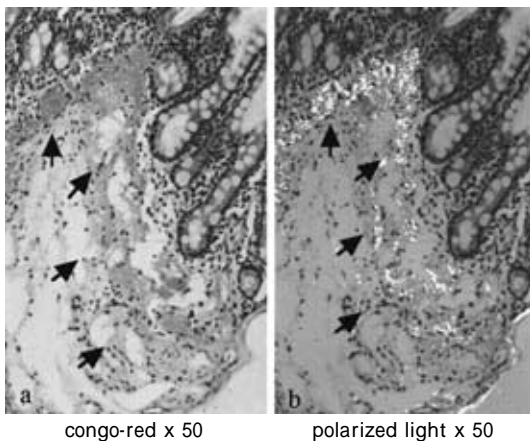


Fig. 4 Histologically amyloid protein deposits were observed in the lamina propria mucosae and the muscularis mucosae. These amyloids revealed an orange-red color by congo-red staining (a : arrows) and they were observed shining under the polarized light (b : arrows)



congo-red x 50

polarized light x 50

慢性消耗性疾患である。最近では、RA に続発するアミロイドーシスが増加しており、続発性アミロイドーシスの60.1%がRA であるという報告¹⁰⁾がある。そして、RA および腎不全に続発するアミロイドーシスにおける沈着蛋白は、それぞれ amyloid A protein (AA) および light chain protein (AL) であることが判明している。

アミロイドーシスの症状は初診時愁訴として、原発性アミロイドーシスは浮腫、胸・腹水などの心・血管系症状を、続発性アミロイドーシスは発熱や関節痛などを呈する。これはRA に続発するものが多く、リウマチ性炎症によると思われる¹¹⁾。そのほか続発性アミロイドーシスにおいては、発熱、悪心・嘔吐、血沈亢進、貧血などの症状は、原発性や家族性アミロイドーシスに比較して高率に認められている。

アミロイドーシスは前述の症状のほかに、消化器症状として吸収不良・蛋白漏出・出血・梗塞・蠕動障害や穿孔を認めるものもある。それは主に血管壁にアミロイド蛋白が沈着し、壁が肥厚する。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にも沈着が認められる。血管壁に沈着する場合, 血管の脆弱性が増加し易出血性となり, 消化管出血を引き起こす。また, 自律神経障害によって消化不良性の下痢も起る。しかも, 蛋白の種類によって沈着する層が明らかにされており, 粘膜固有層には, AA型が, 粘膜筋板, 粘膜下層, 固有筋層にはAL型が多く沈着するという¹²⁾。したがって, これにより症状も悪心・嘔吐は, AL, AH (β_2 -microglobulin protein)型に多く, 下痢や消化管出血はAA型に多い¹³⁾。自験例も含め, RAに続発するアミロイドーシスにおいては一般に異常アミロイド蛋白はAA蛋白である¹⁴⁾⁵⁾ことと矛盾しない。

このような多彩な消化器症状が進行すると, その終末像として自律神経系障害の蠕動停止によるイレウスが報告されている。イレウス症状を呈するものは予後不良とされ, 消化管穿孔の報告例の大部分がその前駆症状として麻痺性イレウスを呈していたと報告されている³⁾。消化管穿孔の機転は, アミロイドの血管壁への沈着による慢性の虚血状態から潰瘍を形成する。そして, イレウス時には, 腸管内圧の上昇が加わり潰瘍部に穿孔が起きやすい¹⁶⁾。アミロイドーシスにおいては, このイレウスや異常ガス集積像も高率に認められており, 45例の検討例中異常ガス集積像を呈したものが20例・44%, そのうち16例がイレウス症状を呈したとの報告¹³⁾もある。この異常ガス集積像は麻痺性イレウスの前兆で偽性イレウスとして扱われている。Tadaら¹⁴⁾の研究によれば, AA型の場合はTPNなどによって13例中12例が改善している。しかし, 検討例のなかには評価以前に診断から3週間で死亡した症例や異常ガス集積像が改善したにもかかわらず2か月で死亡した症例も認められる。また, 年光ら⁵⁾の症例もイレウスで発症し, 的確な手術所見もなく, 術後2週, 入院後4週で死亡している。

したがって, 心不全, 慢性腎不全, 貧血, 赤沈亢進などの多彩な臨床像に悪心・嘔吐, 腹部膨満, 腹痛, 下痢などの非特異的な消化器症状やイレウスまたは腹部単純写真における異常ガス集積像を認めた場合, 消化管アミロイドーシスあるいは全身性アミロイドーシスの診断の一助になりえるものと思われる。

アミロイドーシスの診断には消化管とくに胃・十二指腸や直腸などが生検臓器として適しており, 十二指腸100%, 空腸94.4%, 直腸88.6%, 結腸77.8%, 回腸50%に検出された¹⁷⁾と報告している。しかし, 診断の際に

は粘膜表層にはアミロイドの沈着が認められない場合があるため, Gafniら¹⁸⁾は, 粘膜下組織まで採取する必要があり, また, 塚越ら¹⁹⁾も胃では粘膜筋板まで採取すると直腸生検と同程度の診断率を得られるとしている。

RAに続発する本症の発症機転は明らかにされつつある。つまり, リウマチ性の炎症にともない種々のサイトカインが産生され, この影響で肝細胞からSAA蛋白が産生される。これが血液中を循環し, 標的臓器で水解し, AA蛋白として沈着する。この機転のうち, リウマチ性炎症を可能な限り抑制し, SAAの産生を抑える治療法が成果を上げてきている。SAAの産生の指標として, CRP測定が有用であり, これを陰性化するよう薬物療法を実施する¹⁵⁾。薬剤としてアルキル化剤であるchlorambucil, 免疫抑制剤であるazathioprine, methotrexateなどが予後改善に有効である。また, アミロイド蛋白の溶解作用のあるDMSOの有効例の報告もある²⁰⁾。しかし, 沈着したアミロイドを完全に除去することは不可能に近く, その基礎疾患の治療が必要であり, 腎不全などを合併した場合には透析療法などが必要である。自験例はRAの進行症例と考えられ, DMSOシロップの服用を試みたが, その効果は不明で, その病態の早期発見が何より重要であると考えられた。

文 献

- 1) 西脇巨記, 片岡 誠, 桑原義之ほか: 緊急開腹手術を必要としたアミロイドーシスの2例。日消外会誌 30: 881-885, 1997
- 2) 二宮 致, 西村元一, 橋本之方ほか: 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。日消外会誌 27: 2471-2475, 1994
- 3) 増山喜一, 清水哲朗, 野本一博ほか: アミロイドーシスによる小腸潰瘍穿孔により汎発性腹膜炎をきたした1例。日臨外医会誌 54: 2112-2115, 1993
- 4) 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
- 5) 年光宏明, 下田宏二, 足立 淳ほか: イレウスで発症したアミロイドーシスの一例。日消外会誌 31: 773, 1998
- 6) 佐田美和, 勝又伴栄, 五十嵐正広ほか: アミロイドーシスに合併した出血性大腸炎。消内視鏡 9: 1743-1748, 1997
- 7) 内野文彌, 高橋睦夫: アミロイドーシス研究の歴史と現況。病理と臨 3: 125-129, 1985
- 8) Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis: The β -fibrilloses. N Engl J Med 302: 1283

- 1292, 1980
- 9) 荒木淑郎, 平井俊策: アミロイド蛋白とアミロイドーシス アミロイドーシスの分類. 日内会誌 82: 1410 1414, 1993
- 10) 豊島 元, 草場公宏, 山口雅也: 剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因 とくにアミロイドーシスとの関連から . リウマチ 33: 209 214, 1993
- 11) 吉田隆亮, 坂本英典, 原口靖昭ほか: 消化管アミロイドーシスの診断過程 . 胃と腸 22: 1229 1237, 1987
- 12) 多田修治, 飯田三雄, 青柳邦彦ほか: 消化管アミロイドーシス . 胃と腸 32: 489 496, 1997
- 13) 多田修治: 消化管アミロイドーシスの診断に関する研究 特にアミロイド線維蛋白との関係について . 福岡医誌 82: 624 647, 1991
- 14) Tada S, Iida M, Yao T et al: Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein. Gut 34: 1412 1417, 1993
- 15) 松村竜太郎, 鏡味 勝, 富岡玖夫ほか: 難治性リウマチ 診断と治療の進め方 アミロイドーシス . Med Pract 15: 2060 2061, 1998
- 16) 小田義直, 香月一朗, 南島広治ほか: 慢性関節リウマチに続発した全身性アミロイドーシスにより腸管穿孔を来した1例 . 九州リウマチ 9: 232 236, 1990
- 17) 岩下明德, 飯田三雄, 淵上忠彦ほか: 消化管アミロイドーシスの生検診断 . 胃と腸 22: 1287 1299, 1987
- 18) Gafni J, Sohar E: Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. Am J Med Sci 240: 332 336, 1960
- 19) 塚越 廣, 山田正仁, 畠山 茂: 全身性アミロイドーシスの消化管病変 口腔, 胃, 直腸におけるアミロイドの沈着の分布 . 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59年度研報: 73 80, 1985
- 20) 内海広貴, 後藤祐大, 森田秀祐ほか: DMSO (dimethyl sulfoxide) が著効した続発性消化管アミロイドーシスの1例 . 日消病会誌 95: 1362 1366, 1998

A Rash Case of Secondary Gastrointestinal Amyloidosis Sent to Our Hospital Under a Diagnosis of Bowel Obstruction

Masahiro Hirose^{1,2}, Yasuo Nanba², Tsutoshi Murakami², Yoshihiro Yamamoto², Teizou Inoue², Takayuki Urushihata² and Yasuhiro Fujiwara²

¹)Department of Surgery, Nomura Town Hospital

²)Department of Surgery, Kousei General Hospital

Gastrointestinal amyloidosis is a metabolic disease characterized by the deposition of amyloid proteins in the wall of the gastrointestinal tract, and causes symptoms such as abdominal pain, vomiting, and diarrhea. Surgical treatment is indicated for acute bowel obstruction, perforation and hemorrhage, and so on. This disease arises secondarily to chronic wasting diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), renal failure, and so on. We recently encountered the case of a 62-year-old woman with gastrointestinal amyloidosis secondary to RA, in which diagnosis and treatment were difficult. Retrospectively, this case is now considered a typical gastrointestinal amyloidosis judging from clinical history and abdominal X-ray films showing many gaseous shadows, in which diagnosis was relatively easy and prompt treatment was desired. When we diagnose a patient who has acute abdomen or gastrointestinal symptoms with clinical histories of RA and/or hemodialysis, etc., we must consider secondary gastrointestinal amyloidosis, and if surgical treatment is not indicated, we must make a quick decision to refer the patient to a specialist for amyloidosis without delay.

Key words: acute abdomen, secondary gastrointestinal amyloidosis, rheumatoid arthritis

[Jpn J Gastroenterol Surg 33: 377 381, 2000]

Reprint requests: Masahiro Hirose Department of Surgery, Kousei General Hospital
3 3 28 Minami, Mihara-shi, 723 8686 JAPAN