日消外会誌　33（12）：1890～1894，2000年

症　例

十二指腸潰瘍出血にて発症した続発性消化管アミロイドーシスの１例

医療法人手稲渓仁会病院外科[1)]，北海道大学第２外科[2)]

押切　太郎[1)2)]　中村　文隆[1)]　道家　　充[1)]　宮崎　恭介[1)2)]
金古　裕之[1)2)]　成田　吉明[1)]　樫村　暢一[1)]　松波　　己[1)]
近藤　　哲[2)]　加藤　紘之[2)]

慢性関連リウマチ（rheumatoid arthritis：以下，RA と略記）に続発し，十二指腸潰瘍出血にて発症した AA 型消化管アミロイドーシスの急性経過例を報告する．患者は25年来の RA の既往のある60歳の女性で十二指腸潰瘍出血にて入院した．RA に対する steroid，NSAID 投与を原因と考え，数回の内視鏡的止血を施行するも奏功せずショックに陥ったため，緊急に幽門側胃切除術を施行した．病理組織学的に切除標本の潰瘍部を中心に Congo red 染色に陽性の AA 型アミロイドの沈着を認めた．術後多臓器不全が進行し死亡したが，剖検にて全身臓器にアミロイドーシスの所見を認めた．続発性アミロイドーシスの原疾患として約60％を占める RA では治療薬として steroid，NSAID が多用されるが，その経過中に消化管潰瘍出血がみられた場合，これら薬剤性潰瘍以外に続発性アミロイドーシスに伴う潰瘍発生の可能性を念頭に置き，診断・治療を行う必要がある．

はじめに

アミロイドーシスは消化管をはじめ全身の各種臓器に，異常蛋白である線維性アミロイドが沈着して生じる疾患であり，多臓器の機能障害を生ずる予後不良の疾患である．外科的にはイレウス，消化管穿孔，出血などが治療の対象となる．なかでも，２次性アミロイドーシスは RA に多く続発することが知られている．今回，われわれは RA に対するステロイド，NSAID 投与経過中に発症した難治性の十二指腸潰瘍出血例を経験した．本症例では繰り返し施行した内視鏡的止血術が奏功せず，ショックに陥ったため，緊急的に幽門側胃切除を施行した．切除胃の組織所見および剖検にて続発性アミロイドーシスと最終診断された．

症　例

患者：60歳，女性

主訴：吐血，腹痛

既往歴：1975年より慢性関節リウマチに罹患し，10年前より steroid（prednisolone 7.5mg）を内服していた．

現病歴：平成11年11月15日 RA の治療目的に入院していた前医より，十二指腸潰瘍出血として紹介があり，当院外来にて内視鏡的に止血した．２日後に再吐血し，再び内視鏡的に止血した．しかし，その６日後に再々吐血し，内視鏡的に止血を試みるも奏功せず出血性ショックとなったため緊急開腹術を施行した．手術前に施行された血液検査結果にて WBC 19,600/mm^3，CRP（6＋），Hb 6.6mg/dl と高度の炎症反応と貧血を認めた．また，rheumatoid factor（以下，RF と略記）151 IU/ml と高値で RA に矛盾しない所見であった（**Table 1**）．胃内視鏡検査では十二指腸粘膜には微細顆粒状隆起がみられ，球部前壁に露出血管を伴う凹凸不整な潰瘍底を認めた（**Fig. 1**）．

手術所見：開腹すると十二指腸に穿孔所見はなかった．十二指腸球部を含め幽門側胃切除術を施行し，Billroth II 法にて再建した．胆石があり胆嚢も同時に摘出した．

切除標本肉眼所見：十二指腸球部前壁に糜爛と露出血管を伴った潰瘍を認めた（**Fig. 2**）．

病理組織学的所見：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が，特に潰瘍部で所見が強かった（**Fig. 3a**）．この沈着物は Congo red 染色にて燈赤色を呈しアミロイドと診断した（**Fig. 3b**）．また，過マンガン酸カリウム処理

＜2000年７月25日受理＞別刷請求先：押切　太郎
〒060-8648　札幌市北区北14条西５丁目　北海道大学医学部付属病院第２外科医局

後に Congo red 染色性が消失したこと，抗アミロイド蛋白 A 抗体を用いた免疫染色法にて陽性を呈したことより AA アミロイドと考えられた．

術後経過：術後徐々に肝不全・腎不全が進行した．また， steroid の長期投与にて易感染性となっており，感染のコントロールに難渋した．心不全兆候も出現し，UCG 上，左室壁の著明な肥厚とエコー輝度の亢進がみられ，心アミロイドーシスに矛盾しない所見であった．その後全身状態が悪化し，平成12年 2 月 8 日死亡した．

剖検肉眼所見：消化管では十二指腸に潰瘍と周囲の粘膜の発赤を認めた．また，回腸末端に粘膜の不規則な欠損がみられたが，大腸粘膜は比較的よく保たれて

Table 1 Laboratory data on admission

Hematological examination		Serological examination	
WBC	19,600 /mm³	CRP	(6＋)
RBC	329 × 10⁴ /mm³	RF	151 IU/ml
HB	6.6 g/dl	RA/Q	20 (18＞)
PLT	17.1 × 10⁴ /mm³	RAPA	40 (40＞)
Blood chemistry		DNA-PHA	20＞
TP	5.3 g/dl	P-ANCA	10＞
ALP	317 IU/L	ANA	20＞
GOT	25 IU/L	C3	60 mg/dl
GPT	15 IU/L	C4	52 mg/dl
LDH	432 IU/L	CH50	35 mg/dl
γ-GTP	23 IU/L	IgG	1,305 mg/dl
LAP	64 IU/L	IgA	268 mg/dl
CHE	1,838 IU/L	IgM	81 mg/dl
BUN	23.2 mg/dl		
CRE	1.3 mg/dl		
Na	131 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	96 mEq/l		

Fig. 2 Macroscopic picture of resected garsto-duodenum. The arrow indicates the ulcer.

a
b

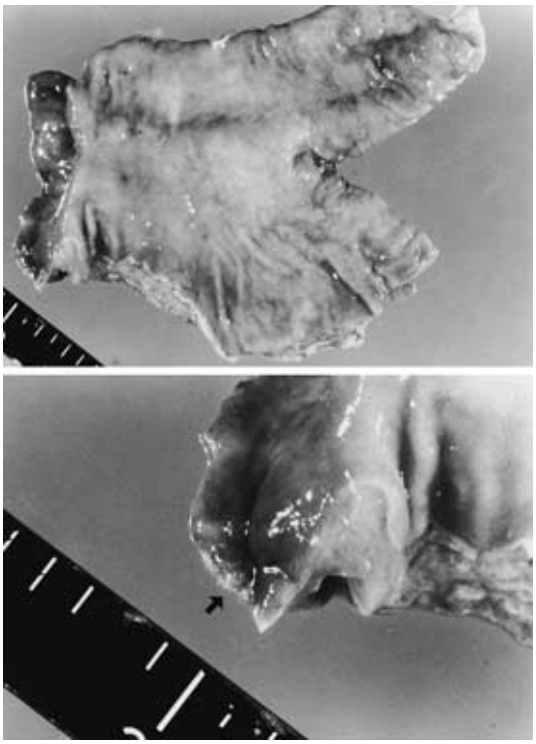


Fig. 1 Endoscopic finding of the duodenum. Innumerable fine granular elevations were seen (a, admission day). Ulcer with exposed vessel was noted in the anterior wall of the bulb (b, operation day).

a b

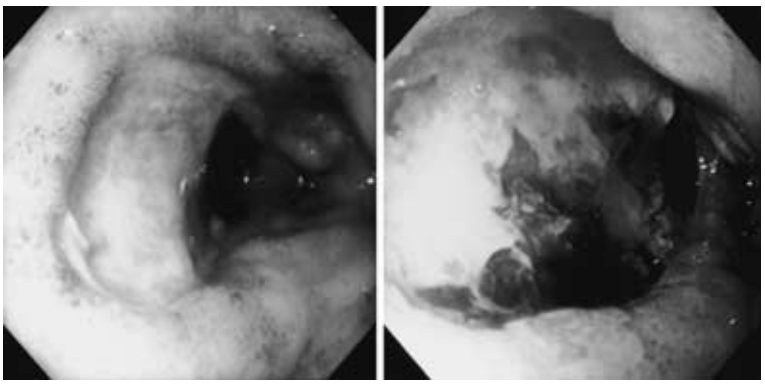
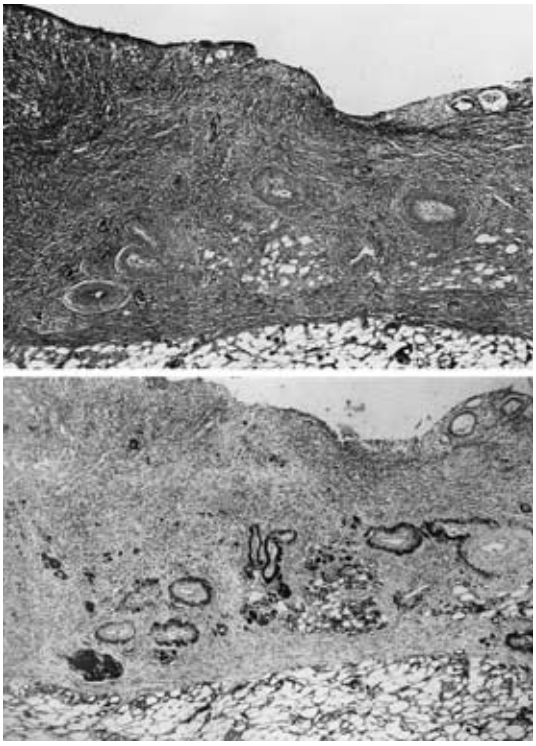


Fig. 3　Microscopic examination of the resected duodenum.
Amyloid deposits are observed in the tunica muscularis and vessel walls of the submucosa (a, H.E.staining　×200). This amyloid reveals an orange-red color by congo red staining (b, ×200).
a
b



いた．心臓は左室に求心性の肥大を認め，内腔はほとんどみられなかった．肝・腎臓は暗赤色で光沢を認めアミロイドーシスの所見であった．

剖検組織所見：消化管では十二指腸，胃，回腸，大腸の粘膜下層を中心に amyloid deposit を認めた（**Fig. 4**）．特に，十二指腸で沈着が著明であった．心・肝・腎臓にも amyloid の著明な沈着を認め，全身性アミロイドーシスの所見であった．

考　察

アミロイドーシスは全身の諸臓器に異常蛋白であるアミロイドが沈着する疾患で，臨床症状も多彩である．その病型は原発性，続発性，家族性など 6 種類に分類され，このうち続発性アミロイドーシスは全身性アミロイドーシスのうちの反応性アミロイドーシスに分類される．その基礎疾患としてはさまざまな慢性消耗性疾患があるが，近年では慢性関節リウマチの占める割合が著明に増加しており60%に及ぶとされる[1)2)]．

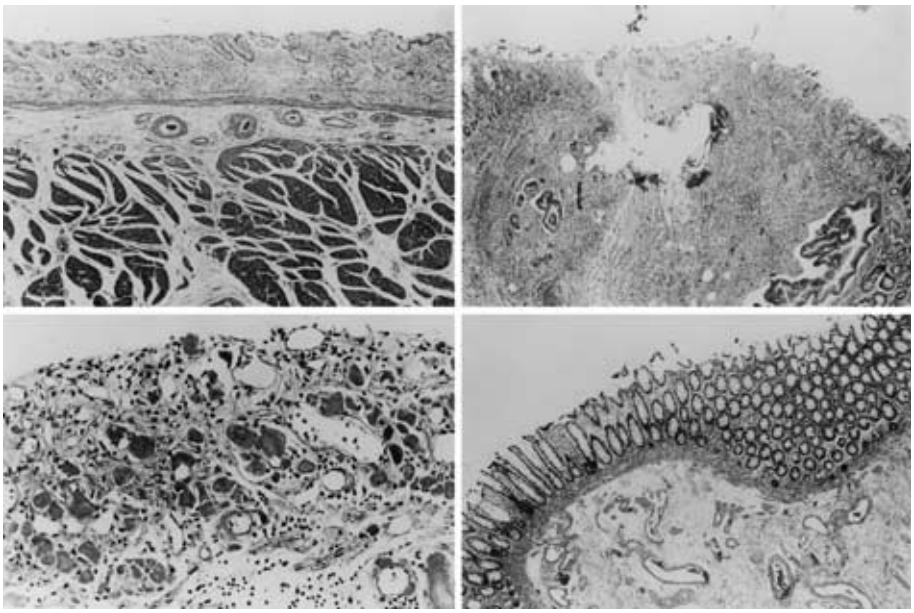
アミロイドの沈着臓器は腎臓，肝臓，心臓，脾臓，舌，筋肉，皮膚など多岐にわたり，臨床症状も多彩である．これらの臓器以外に消化管も好沈着部位として知られ[3)]，その症状としては消化管潰瘍の発生，便通異常，発熱，体重減少，全身倦怠感，食欲不振といった比較的軽度のものから出血，イレウス，穿孔といった重篤なものまでみられる．その機序はアミロイドが血流豊富な粘膜下層の血管壁に沈着することによる局所の虚血[4)]，固有層，粘膜上皮，粘膜筋板への沈着によるこれらの脆弱化で，その結果上記のようなさまざまな消化器症状を呈する．

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り，免疫染色にて AL，AA，AF，AH と病型分類される[5)]．消化管アミロイドーシスでは AA 型が最も多く52.6%を占めるとされる[6)]．また，RA に続発するアミロイドーシスにおいても一般にアミロイド蛋白は AA 蛋白とされる[7)]．本症例でも免疫染色で抗 AA アミロイド抗体に反応が見られ，RA に続発した AA 型消化管アミロイドーシスと診断された．

診断に関しては，北村らは AA 型消化管アミロイドーシスの 8 例について，消化管における部位別生検所見を検討し，十二指腸下行脚で有意にアミロイドの沈着量が多かったと報告している．さらに，AA 型は十二指腸粘膜において粘膜固有層に多量に沈着し特徴的な微細顆粒状隆起を呈するため，本症を疑う有力な判断材料となり，生検の際にも粘膜下層を含まなくても見逃しが少ないとしている[8)]．本症例でも術前の内視鏡所見にて十二指腸粘膜の微細顆粒状隆起を認め，アミロイドーシスを疑うべき所見を呈していた．また，剖検所見では十二指腸に最も多くアミロイドの沈着があり，これと一致した所見であった．

Amyloidosis に対する根本的な治療法はなく，続発性アミロイドーシスにおいては基礎疾患に対する治療が重要である．RA に続発するアミロイドーシスでは RA の活性化に伴う SAA 蛋白の関与が明らかになりつつあり，steroid で RA の炎症を抑えるとともに chlorambucil，methotrexate といった薬剤による SAA 蛋白の産生阻害が有効である[7)]．また，早期の AA 型アミロイドーシスにおいて dimethylsulfoxide（DMSO）や副腎皮質ホルモンの投与が有効であった

Fig. 4 Histologically amyloid protein deposits are observed in the lamina propria and the muscularis mucosae（a：stomach, b：duodenum, c：ileum, d：colon）.



とする報告も散見される[9)10)]．本症例ではRAに対しpulse療法を含めsteroidの投与量を漸増していったが肝不全，心不全，腎不全が進行し死亡した．剖検の結果消化管全般，心，腎，肝に著明なアミロイドの沈着を認め，全身性アミロイドーシスの所見であった．以上より，RAなどの慢性炎症性の基礎疾患を持つ症例で消化器症状がみられたら，内視鏡所見を参考にしつつ十二指腸下行脚からの生検を施行し早期診断するとともに，局所に対する手術療法を含めアミロイドーシスに対する適切な治療を開始することが肝要と思われる．

文　献

1）荒木淑郎, 永田仁郎, 池川真一ほか：最近5年間における日本内科学会雑誌発表のアミロイドーシスの調査．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年度研究報告書：61―61, 1985
2）豊島　元, 草場公宏, 山口雅也：剖検からみた慢性関節リウマチの死因―特にアミロイドーシスとの関連から―．リウマチ　**33**：209―214, 1993
3）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
4）Gilat T, Revach M, Sohar E：Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract. Gut **10**：98―104, 1969
5）Skinner M, Cohen AS：Amyloidosis. Clinical and biological characteristics. Edited by Wagner BM, Fleischemajar R, Kaufman M. Connective tissue. The Williams & Wilikins Co, Baltimoe 1983, p97―119
6）石原得博, 内野文彌：アミロイドの病理形態．日臨　**49**：758―765, 1991
7）松村竜太郎, 鏡味　勝, 冨岡玖夫ほか：難治性リウマチ―診断と治療の進めかた―アミロイドーシス．Med Pract **15**：2060―2061, 1998
8）北村玲子, 富永静男, 斉藤紀文ほか：AA型消化管アミロイドーシスにおける上部および下部内視鏡像の検討．Gastroenterol Endosc **39**：2386―2395, 1997
9）大熊葉子，黒田聖仁，橋本長吉ほか：Dimethylsulfoxideにより難治性下痢の改善をみたAA型続発性アミロイドーシスの1例．日内会誌　**78**：698―699, 1989
10）池田秀雄，松隈則人，権藤和久ほか：IVHおよびDMSO併用により，下部消化管X線所見が改善を示した続発性アミロイドーシスの1例．Gastroenterol Endosc **28**：2068―2080, 1986

A Case of Secondary Gastrointestinal Amyloidosis with Bleeding of Duodenal Ulcer

Taro Oshikiri[1)2)], Fumitaka Nakamura[1)], Mitsuru Dohke[1)], Kyousuke Miyazaki[1)2)], Hiroyuki Kaneko[1)2)], Yoshiaki Narita[1)], Nobuichi Kashimura[1)], Osamu Matsunami[1)], Satoshi Kondo[2)] and Hiroyuki Katoh[2)]
Department of Surgery, Teine Keijinkai Hospital[1)],
Second Department of Surgery, Hokkaido University Hospital[2)]

In a case of AA gastrointestinal amyloidosis with duodenal ulcer bleeding secondary to rheumatoid arthritis (RA), a 60-year-old woman who had suffered from RA for over 25 years was admitted to our institute due to bleeding from a duodenal ulcer. Several attempts at endoscopic hemostasis failed, necessitating an emergency distal gastrectomy. Histologically, the gastric specimen showed amyloid deposition confirmed by Congo-red staining and immunostaining for amyloid A protein. The patient died postoperatively due to multiple organ failure (MOF). Autopsy revealed a total amyloid lesion. RA accounts for 60% of all disease involving secondary amyloidosis. NSAIDs, often used to treat RA, are well known to cause gastroduodenal ulcers. Our case thus suggests that secondary amyloidosis be considered as a cause when gastroduodenal ulcer bleeding is seen in patients of RA.

Key words：secondary gastrointestinal amyloidosis, acute bleeding of duodenal ulcer, rheumatoid arthritis

〔Jpn J Gastroenterol Surg 33：1890—1894, 2000〕

Reprint requests：Taro Oshikiri　Second Department of Surgery, Hokkaido University Hospital
N-14, W-5, Sapporo, 060-8648 JAPAN