

直腸穿孔をきたした透析アミロイドーシスの1例

東京慈恵会医科大学外科

吠村 泰樹 野尻 卓也 小川 匡市
三澤 健之 池内 健二 山崎 洋次

症例は71歳の女性。22年間の血液透析歴がある。以前より左側腹部を中心とした腹痛が時にあり、大腸憩室および虚血性腸炎と診断されていた。1997年に大腸鏡下生検を施行し消化管アミロイドーシスと診断された。本年1月、下腹部痛のため緊急入院翌日に下部消化管穿孔と診断し緊急手術を施行した。直腸 Ra 後壁に径約1cmの穿孔があり、同部には径約3cmの硬便が存在していた。穿孔部を含む大腸部分切除および人工肛門造設術を施行した。粘膜下の小血管壁などにびまん性に β_2 -microglobulin染色陽性のアミロイドの沈着を認めた。穿孔機序としては憩室炎、硬便による機械的圧迫の他に、アミロイドによる腸壁虚血の関与が示唆された。長期透析患者では、透析アミロイドーシスを消化管穿孔の危険因子として認識する必要がある。

はじめに

アミロイドーシスは、アミロイド蛋白が全身臓器の細胞外に沈着し、組織や臓器の障害を引き起す疾患である。慢性腎不全による長期透析症例においても β_2 -microglobulinを前駆蛋白とするAH型アミロイドが沈着することがあり¹⁾、これは透析アミロイドーシス(Dialysis-related amyloidosis; 以下、DRA)としてよく知られている。近年の透析技術の発展による長期透析患者の増加に伴いこのような患者は増加傾向にあり、重大な合併症として問題となっている²⁾。

消化管はアミロイド沈着の好発部位とされており、合併症として消化管穿孔を来することがある。しかし、国内外の報告も少なく、穿孔はまれな病態と考えられる。われわれは長期透析患者に発生したアミロイドーシスの直腸穿孔例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳、女性

主訴：下腹部痛

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴および既往歴：慢性腎炎を原疾患とする慢性腎不全のため、1977年から約22年間、週3回の血液透析歴を有している。1988年に2次性上皮小体機能亢進症のため上皮小体摘出術、1995年に左手根管症候群の

ため手根管開放術を受けている。左側腹部を中心とした腹痛が時にあり、大腸憩室および透析に伴う虚血性腸炎と診断されていた。1996年夏頃より下痢と便秘および少量の下血を繰り返すようになったため、1997年1月に大腸鏡下生検を施行、消化管アミロイドーシスと診断された。また、慢性便秘のため緩下薬を常用していた。2000年1月29日朝より下腹部痛が出現したため当院を救急受診した。

入院時現症：身長150cm、体重38kg、血圧170/92 mmHg、体温35.8。意識清明。眼瞼結膜や貧血様、眼球結膜黄染なし。胸部に異常を認めない。腹部は平坦だが下腹部中央を中心とした圧痛と筋性防御および軽度の反跳痛を認め、憩室炎を疑い内科に緊急入院した。来院時の胸腹部単純X線では遊離ガス像を認めなかったが、翌日になり39度の発熱がみられた。また、下腹部痛が増強し、腹膜刺激症状が著明となった。腹部CTを施行したところ、小骨盤腔を中心とした遊離ガス像および異常陰影が認められた(Fig. 1)。下部消化管穿孔性腹膜炎と診断し、緊急手術を施行した。

入院時検査所見：白血球数 $9,200/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $349 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量12.0g/dl、血小板数 $23.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、CRP 0mg/dlと炎症反応は軽度であったが、翌日手術前には白血球数 $3,600/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $323 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量10.9g/dl、血小板数 $16.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、CRP 34.2mg/dlと重複感染症への移行を示唆する所見を呈していた。

手術所見：下腹部腹腔内には便汁が中等量貯留して

<2000年10月31日受理> 別刷請求先：吠村 泰樹
〒105 8461 東京都港区西新橋3 25 8 東京慈恵会
医科大学外科学講座第1

Fig. 1 Preoperative CT. Free air and abnormal fluid collection are seen in pelvic cavity.

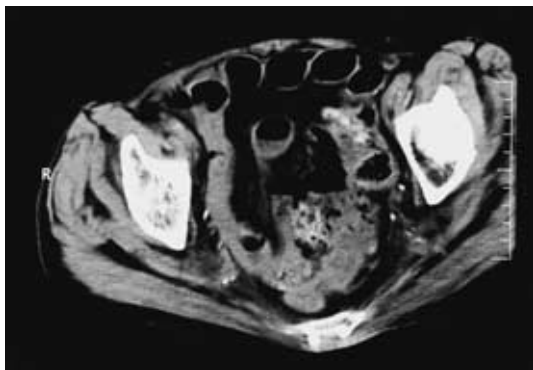
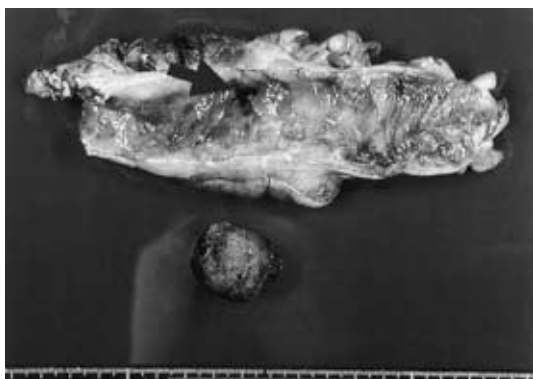


Fig. 2 Resected specimen. Perforated site is posterior wall of Ra of the rectum (arrow), 1cm in diameter, and a hard 3cm stool mass was impacted there.



いた。同部を検索すると直腸 Rs の漿膜に小孔があり、直腸穿孔による腹膜炎と判明した。直腸を肛門側に剥離したところ、腸管自体の穿孔部位は Ra 後壁であることが確認された。左側結腸には多数の硬便が貯留していた。穿孔部を含む結腸直腸を約15cm 切除、ドレーンを留置し閉腹した後に人工肛門を造設した。

切除腸管を含む左側結腸の腸壁は肥厚し、その内腔は全体に著明に狭小化しており、示指の通過が困難なほどであった。穿孔部の径は約1cm であり、同部には直径約3cm の硬便が存在していた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：随所に憩室が認められ、また direct Fast Scarlet 染色により粘膜固有層内の小血管壁や粘膜筋板にびまん性にアミロイドの沈着を認めた (Fig. 3)。この無構造物質は β_2 -microglobulin 染色陽性であり (Fig. 4)、透析アミロイドーシスの所見として

Fig. 3 Histopathological findings by Direct Fast Scarlet stain ($\times 30$). Amyloid deposits are diffusely recognized on such as submucosal small vascular walls and others.

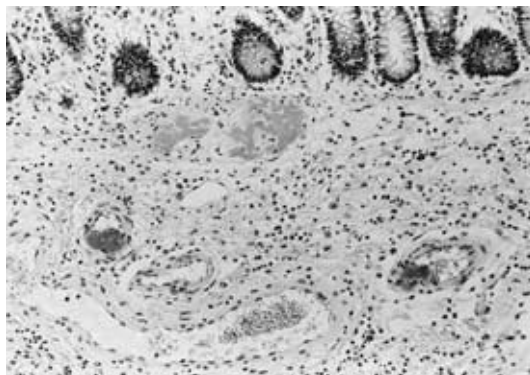
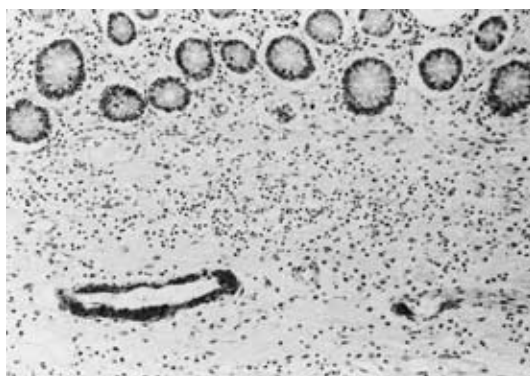


Fig. 4 Findings of anti β_2 -microglobulin antibody stain ($\times 35$). Amyloid deposits are positive for this stain.



矛盾しないものであった。

術後経過は概ね良好であり、4月8日に退院した。現在外来にて経過観察中である。

考 察

アミロイドーシスで認められるアミロイド蛋白は、臨床病型とともに分類されており、前述のように DRA では AH 型アミロイドが認められる。自験例の組織は β_2 -microglobulin 染色陽性であり、DRA と考えられる。AH 型アミロイドの主たる沈着部位は関節滑膜であり、DRA の代表的徴候である手根管症候群は透析期間15年の患者の30~50%に発生するといわれている³⁾。自験例も1995年に左手根管症候群に対する手術既往がある。

Table 1 Intestinal perforation with amyloidosis ; Japanese 29 cases.

Cause		Surgical therapy*	
Primary	6	Yes	21
Multiple myeloma	5	No	4
Secondary	8	Unknown	6
Rheumatoid arthritis or Ankylosing spondylitis	7	Outcome of surgery	
Tuberculosis	1	Live	8
Hemodialysis	6	Dead	6
		Unknown	7
Perforated site			
Stomach	2		
Duodenum	1		
Small bowel	12		
Jejunum	2		
Ileum	7		
Unknown	3		
Large bowel	16		
Appendix	1		
Transverse colon	3		
Descending colon	1		
Sigmoid colon	6		
Rectum	2		
Unknown	3		

* two cases ; repeated perforation

消化管へのアミロイドの沈着は原発性アミロイドーシスの約70%、続発性アミロイドーシスの55%程度に発生するとされるが⁴⁾⁻⁶⁾、症候のないものも含めると全身性アミロイドーシスの90%以上に消化管への沈着を認めるともいわれている⁷⁾⁻⁹⁾。DRA患者では原発性のもとは異なり、滑膜や骨、関節などの支持組織を中心にアミロイドが沈着するため、その他の臓器や血管壁への沈着は少ないとの報告もあるが¹⁰⁾、直腸への沈着が高頻度に認められるとする意見もあり¹¹⁾、DRAにおいても基本的には他のアミロイドーシスと同様の病態や臨床徴候を呈するものと考えられる。

消化管におけるアミロイドは、粘膜の各層の小さい中等大の動脈血管壁を中心に沈着し、特に粘膜下層の血管壁には最も高頻度に沈着する。また、沈着量が多くなると、血管壁のほかに固有層の間質、粘膜筋板、固有筋層など壁内の随所で認められる¹²⁾。血管壁の肥厚・脆弱化あるいは血管内腔の狭小化・閉塞は出血、潰瘍や腸管壁の虚血を来すとされており、このためアミロイドーシスの重篤な合併症として、消化管出血、梗塞および穿孔が挙げられている。われわれが渉猟した消化管穿孔例の報告は、会議録をも含め本邦では

28例、国外報告例を含めても約50例に過ぎず¹³⁾⁻¹⁹⁾、比較的まれな合併症と考えられる。自験例を含めた本邦報告29例のうち明確な記載のあるものについて検討すると(Table 1)、臨床病型としては原発性アミロイドーシス6例、多発性骨髄腫に合併したアミロイドーシス5例、慢性関節リウマチや強直性脊椎炎などに伴う続発性アミロイドーシス8例、透析アミロイドーシス6例と、いずれもほぼ同様の頻度であった。穿孔部位は胃・十二指腸3、小腸12、大腸16と大腸にやや多いが、直腸の穿孔例は2例にすぎない。また、国外においては食道穿孔の報告例がみられる¹⁴⁾。外科的処置は21例に施行され、うち生存例は8例、死亡例は6例であった(転帰不明7例)。すなわち、少なくとも約30%が術後に死亡している。アミロイドの心、腎など重要臓器への沈着による臓器障害は術後経過に影響を及ぼし、また腸壁内微小血管の内腔狭窄は腸切除後の吻合部の血行障害を招くため縫合不全の危険性も高いとされる¹³⁾。

一方、消化管穿孔を来したDRAは国内外で8例の報告例があるが、穿孔部位はS状結腸以下の下部消化管が4例と多い。透析歴はいずれも10年以上を有している。長期透析患者では、元来虚血や便秘、憩室などの大腸の異常を呈することが多く、本症例も便秘、左側結腸憩室は以前から指摘されていた。また穿孔部には硬便が存在しており、これによる腸管壁圧迫も本症例の穿孔の原因として関与していると考えられる。DRAはこれらの病態を修飾し、穿孔を来す要因になっていることが推測される。

以上のように、DRAは消化管穿孔を来す危険因子と考えられるが、その重症度の判定は比較的困難とされている。最近では血清ヒアルロン酸濃度²⁰⁾や¹³¹I- β_2 -microglobulinを用いたシンチグラム²¹⁾などにより重症度を評価する試みがなされているが、これらの結果と消化管穿孔との関連性については明らかにされていない。したがって現状では、便秘傾向のある長期透析患者にはDRAやこれに伴う消化管病変の有無の検索を心がけるべきである。また、DRAの存在を消化管穿孔発症の危険因子と認識し、日常生活の指導などを強化する必要があるものとする。

稿を終るにあたり、病理学的検索にご尽力頂きました二村 聡先生(東京慈恵会医科大学病院病理部)に感謝いたします。

文 献

- 1) Gejyo F, Yamada S, Odani S et al : A new form of

- amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129 : 1029-1032, 1985
- 2) 下条文武 : 透析アミロイドーシス . 日内会誌 84 : 1673-1677, 1995
 - 3) 本間則行, 下条文武, 荒川正昭 : 透析アミロイドーシス . 越川昭三編 . 透析療法における合併症 . 医薬ジャーナル社, 大阪, 1994, p418-424
 - 4) Symmers WStC : Primary amyloidosis : a review. *J Clin Pathol* 9 : 187-211, 1956
 - 5) 吉田隆亮 : 腸管アミロイドーシス, 腸管アミロイド colitis . 別冊日本臨床 消化管症候群 (下巻) . 日本臨床社, 大阪, 1994, p397-400
 - 6) Dahlin DC : Secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* 31 : 105-119, 1949
 - 7) Gilat T, Revach M, Sohar E : Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract. *Gut* 10 : 98-104, 1969
 - 8) 沓掛文子, 山根敏子, 原 弘ほか : 全身性アミロイドーシスにおける消化管病変 . 広島医 31 : 543-548, 1978
 - 9) Yamada M, Hatakeyama S, Tsukagoshi H : Gastrointestinal amyloid deposition in AL (primary of myeloma-associated) and AA (secondary) amyloidosis : Diagnostic value of gastric biopsy. *Hum Pathol* 16 : 1206-1211, 1985
 - 10) Noel LH, Zingraff J, Bardin T et al : Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 27 : 175-178, 1987
 - 11) 高橋幸雄, 尾方文雄, 鈴木正司ほか : 長期透析患者にみられるアミロイド症 . 日透析療会誌 19 : 827-833, 1986
 - 12) 内野文彌, 権藤俊一, 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
 - 13) 東根達也 : 回腸穿孔を来した多発性骨髄腫合併アミロイドーシスの1例 . 日臨外医会誌 54 : 995-999, 1993
 - 14) Heitzman EJ, Heitzman GC, Elliott CF : Primary esophageal amyloidosis. Report of a case with bleeding, perforation, and survival following resection. *Arch Intern Med* 109 : 595-600, 1962
 - 15) 二宮 到, 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
 - 16) 望月智博, 幸田久平, 久我 貴ほか : アミロイドーシスによる消化管穿孔を来した多発性骨髄腫の1例 . 旭川赤十字病医誌 9 : 104-108, 1995
 - 17) 立山義朗, 松浦博夫, 大野 聡ほか : まれな原因疾患による腸管の潰瘍穿孔性腹膜炎の2剖検例 . 剖検所見を中心に . 社保広島病院誌 13 : 102-109, 1997
 - 18) Araki H, Muramoto H, Oda K et al : Severe gastrointestinal complications of dialysis-related amyloidosis in two patients on long-term hemodialysis. *Am J Nephrol* 16 : 149-153, 1996
 - 19) 橋本 通, 神宮政男, 吉河康二ほか : 若年性関節リウマチ, 慢性関節リウマチに続発した小腸アミロイドーシスの2例 . リウマチ 35 : 100-106, 1995
 - 20) 安藤亮一, 土肥まゆみ, 井田 隆ほか : 透析患者におけるアミロイドーシスの指標としての血清ヒアルロン酸濃度 . 日透析療会誌 26 : 1419-1423, 1993
 - 21) 長谷川伸, 下条文武, 本間則之ほか : ^{131}I - β_2 -microglobulin を用いたシンチスキャンニングによる透析アミロイド骨関節症の検討 . 腎と骨代謝 7 : 381-389, 1994

A Case Rectal Perforation in Dialysis-related Amyloidosis

Yasuki Unemura, Takuya Nojiri, Masaichi Ogawa, Takeyuki Misawa,
Kenji Ikeuchi and Yoji Yamazaki

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

A 71-year-old woman treated by hemodialysis for 22 years occasionally suffered from abdominal pain, especially in the left lower abdomen. She was examined for diverticula of sigmoid colon and ischemic colitis. In 1997, endoscopic biopsy of the rectal mucosa revealed intestinal amyloidosis. Last January, she was admitted as an emergency case due to lower abdominal pain. The next day, she was diagnosed with bowel perforation and underwent emergency surgery. The posterior wall of the upper rectum had a perforation 1 cm in diameter accompanied by a hard 3 cm stool mass. We conducted partial rectosigmoidectomy including the perforation site and a colostomy. Anti- β_2 -microglobulin antibody-positive amyloid deposits were diffusely recognized on the submucosal small vascular walls, among other sites. Ischemia of the rectal wall following amyloidosis appeared to have initiated the perforation, in addition to diverticulitis and mechanical compression by the hard stool. Dialysis-related amyloidosis should thus be recognized as a risk factor in bowel perforation in long-term hemodialysis patients.

Key words : dialysis-related amyloidosis, rectal perforation, generalized peritonitis

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 142-145, 2001]

Reprint requests : Yasuki Unemura Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461 JAPAN