

透析アミロイドーシスによる小腸穿孔の 1 例

長崎大学医学部第 1 外科, 長崎大学医学部付属病院病理部*

辻 孝 澤井 照光 柴崎 信一 七島 篤志
地引 政晃 山口 広之 安武 亨 中越 享
綾部 公懿 安倍 邦子*

慢性透析患者において透析アミロイドーシスによる小腸穿孔を経験した。症例は 56 歳の女性。23 年間の透析歴があり, 両側手根管症候群および破壊性脊椎関節症の手術歴を有していた。下痢で発症し, 4 か月後に穿孔性腹膜炎を生じて緊急手術を行った。小腸中央部に 16 × 8mm 大の穿孔を認め, 小腸部分切除術, 端々吻合を行った。病理学的検索で粘膜下層の血管壁にアミロイドの沈着を認め, β 2-microglobulin 染色陽性であることから透析アミロイドーシスと診断された。術後早期に縫合不全をきたしたが, 最終的には敗血症により術後 5 か月目に死亡した。

はじめに

慢性腎不全患者において, 透析期間が長期間におよぶと全身の諸臓器に β 2-microglobulin (以下, β 2MG と略記) 由来のアミロイド沈着が生じることが知られている¹⁾。アミロイド沈着が消化管におよぶと, 下痢や虚血性腸炎を呈することがあるが, 穿孔例の報告はまれである。最近, 我々は透析アミロイドーシスにより小腸穿孔を来した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例: 56 歳, 女性

主訴: 腹痛

既往歴: 34 歳時より慢性腎不全のため週 3 回の血液透析を導入された。47 歳および 50 歳時に左右の手根管症候群, 51 歳および 55 歳時に破壊性脊椎関節症の手術既往がある。56 歳時, 左卵管瘤膿症破裂による汎発性腹膜炎のため左付属器切除とドレナージ術を当科で施行した。

現病歴: 1999 年 2 月より下痢が続き, 当院内科に入院し精査を受けていた。1999 年 6 月 20 日より右下腹部痛が出現し, 翌日には腹膜刺激症状を呈するようになった。

検査所見: 血液検査では Hb 8.4g/dl, 白血球 6,200/mm³, CRP 8.67mg/dl, 総蛋白 4.7mg/dl, アルブミン 2.2mg/dl で, 貧血, 炎症反応亢進, 低栄養状態が認められた。血中 β 2MG は 23.3mg/l (基準値 < 1.89), 血清

アミロイド A 蛋白は 60.5 μ g/ml (基準値 < 8) と上昇していた。腹部 CT 検査では少量の腸管外ガス像を認めた。なお, 内科入院中に下痢の精査として, 大腸内視鏡検査および上部消化管内視鏡検査を施行されていたが, 生検ではアミロイド沈着は認めていない。

手術: 1999 年 6 月 21 日, 穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術を施行した。小腸の浮腫・癒着が高度であり, 骨盤内で小腸・S 状結腸・大網が一塊となっていた。これを剥離していくとトライツからおよそ 150cm 肛門側の小腸に穿孔を認め, 同部は S 状結腸により被覆され膿瘍を形成していた。小腸を 17cm 切除し端々吻合を施行した。

病理所見: 腸間膜側と腸間膜対側の中央部に 16 × 8 mm 大の穿孔した潰瘍を認め (Fig. 1), 周辺小腸壁には強い浮腫と炎症細胞浸潤を伴っていた。H-E 染色および Congo-Red 染色にて粘膜下層の血管壁にびまん性にアミロイド物質の沈着を認めた (Fig. 2)。アミロイド A 蛋白染色は陰性で, β 2MG 染色陽性 (Fig. 3) であることより, 沈着したアミロイドは β 2MG 由来であると診断された。

術後経過: 術後 5 日目に吻合部の縫合不全をきたしたが, 腹壁創の哆開と落ち込みにより同部は経過とともに外腸瘻化した。透析時には β 2MG 吸着器を併用したが, 生体非適合 (血圧低下) のため継続使用が不可能であった。1999 年 8 月, 乾性咳嗽が著明になり胸部 CT で肺実質結節型のアミロイド沈着を認めた。1999 年 11 月 8 日, 腹部 CT にて胃大彎側下方に膿瘍を形成し, 他部位での消化管の再穿孔が疑われたが, 全身状

< 2001 年 10 月 31 日受理 > 別刷請求先: 辻 孝
〒852 8501 長崎市坂本町 1 7 1 長崎大学医学部
第 1 外科

Fig. 1 Macroscopic picture of the resected small intestine. The arrow indicates the perforating site.

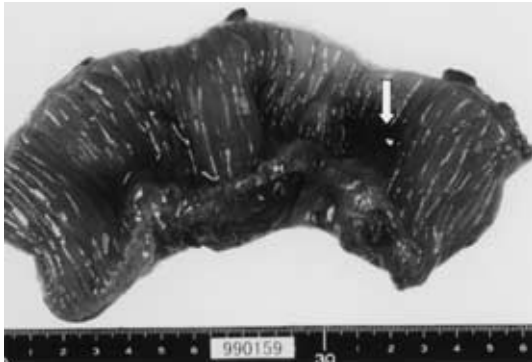
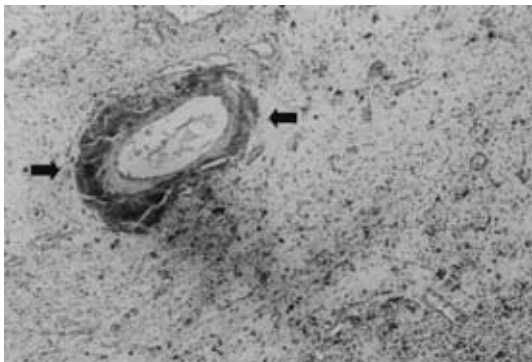


Fig. 2 Microscopic examination of the resected small intestine. Amyloid deposits are observed in the vessel wall of the submucosa (arrow, Congo-Red staining x 400)



態不良のため手術はできず 1999年 11月 17日、最終的に敗血症により死亡した。なお、病理解剖の同意は得られなかった。

考 察

透析アミロイドーシスは慢性腎不全患者の予後を左右する重大な合併症であり、血液透析により除去できないβ2MGが血液中に高濃度に存在し、これにadvanced glycation endproducts(AGE)化などの修飾が加わってアミロイド線維が形成され各種臓器に沈着すると考えられている¹⁾。透析アミロイドーシスのリスクファクターとして、透析開始年齢が高い(40歳以上)、透析年数が長い(10年以上)、透析膜の生体非適応性や中大分子透過性が低いなどが考えられてい

Fig. 3 Immunohistochemical staining for β2-microglobulin. Positive staining is observed in the vessel walls of the submucosa (arrow)

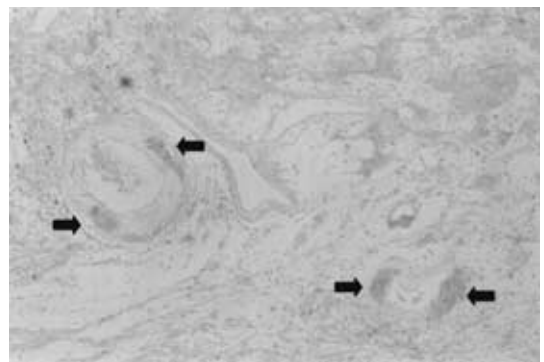


Table 1 Case reports of digestive tract perforation due to dialysis-related amyloidosis

	Age	Sex	Duration of Hemodialysis (years)	Perforation Site	Deposit	Operation	Prognosis
Case 1 ⁶⁾	45	M	13	esophagus	perivascular in sm	(-)	dead
Case 2 ⁷⁾	73	M	12	cecum	perivascular in sm	(-)	dead
Case 3 ⁸⁾	63	F	3	transvers colon	perivascular in sm	right hemicolectomy	dead
Case 4 ⁹⁾	56	M	19	sigmoid colon	perivascular in sm, muscular propria	sigmoidectomy	alive
Case 5 ¹⁰⁾	56	M	19	sigmoid colon	perivascular in sm, muscular propria	Hartmann operation	unknown
Case 6 ¹¹⁾	49	M	21	descending colon	perivascular in sm, muscular propria	Hartmann operation	alive
Case 7 ¹²⁾	62	M	14	rectum	perivascular in sm	Hartmann operation	alive
Case 8	56	F	22	small intestine	perivascular in sm	partial resection	dead

sm : submucosal layer, Case 8 : this case

る²⁾。通常、骨・関節組織を中心にアミロイド沈着が始まり、進行すると尿路、皮下組織、消化管、舌、心臓、肝臓など全身の諸臓器に及び³⁾、手根管症候群・破壊性脊椎関節症・骨嚢腫、皮下結節、難治性下痢や虚血性腸炎、腎結石、巨舌、心不全などの症状をきたすことが知られている⁴⁾。また、消化管筋層へアミロイドが沈着した場合にはイレウスの原因となることも報告されている⁵⁾。自験例は、透析導入後13年を経過した時期から手根管症候群・破壊性脊椎関節症を発症しており、小腸穿孔を生じる4か月前には下痢症状が認められていた。

透析アミロイドーシスで消化管穿孔をきたすことはまれであり、検索しえたかぎりでは報告例は自験例を含め8例である⁶⁾⁻¹²⁾(Table 1)。7例は10年以上の長期透析患者であるが1例は透析導入後3年で横行結腸の穿孔が生じている。穿孔部位では大腸が6例と多いが、食道穿孔により重篤な経過をたどった症例の報告もある⁶⁾。小腸穿孔の報告は自験例がはじめてである。消化管壁におけるアミロイド沈着部位は粘膜下層の血管壁が主体であり、穿孔機序としては消化管壁の虚血を生じ、これに内圧の負荷が加わって穿孔にいたると推測される。6例で手術が行われており、S状結腸切除・端々吻合の1例では救命できているものの、その他の救命例では腸瘻造設術が行われている。消化管アミロイドーシスでは粘膜下層の血流不全により創傷治療が障害されて縫合不全の危険が高いと考えられ、Stelznerら¹³⁾は消化管吻合を避け腸瘻造設を選択すべきであるとしている。自験例では端々吻合を行ったが、術後早期に縫合不全を生じており、やはり吻合は避けるべきであったと考えている。

自験例の経過中に明らかであったアミロイド沈着臓器は両側手根管、頸椎関節、小腸、および肺である。また、最終的には他部位での消化管再穿孔により死亡したと考えられ、アミロイドが沈着した臓器を把握することは重要である。全身臓器のアミロイド沈着に対する非侵襲的な検査法としては、serum amyloid P component(以下、SAPと略記)シンチグラフィがある。これはアミロイドの沈着部位には血清由来のSAPが存在することを応用したもので、SAPを¹²⁵Iで標識して使用する。透析アミロイドーシスでは骨関節領域での有用性が報告されている¹⁴⁾。しかしながら、特殊な核種を必要とすること、およびその解像度では腹腔内での沈着臓器の特定は困難であると思われ、本例では施行していない。

透析アミロイドーシスの治療に関して、血中 β 2MG濃度を低下させる目的で β 2MG吸着療法の併用が検討されている¹⁵⁾。しかしながら、いったん沈着してしまったアミロイドを除去する効果は期待できない。また、自験例のように吸着器の生体非適合性の問題も残されている。透析アミロイドーシスに対する唯一の根本的治療は腎移植であり、移植後には骨関節症状の軽快と血中 β 2MGが正常化するといわれている¹⁶⁾。透析アミロイドーシスの治療・予防という観点からは、自験例のようにアミロイド沈着が全身の諸臓器に進行する以前の段階で腎移植が行われることが望ましい。最近アミロイドーシスの動物モデルにおいて、単核球系の細胞表面に存在するRAGE(receptor for advanced glycation endproduct)がアミロイドーシスの形成と発症病理に関わっていることが示唆されており、アミロイドーシスの病態解明と新たな治療ターゲットとしての可能性に期待が寄せられている¹⁷⁾。

23年間の慢性透析患者において、消化管壁へのアミロイド沈着により小腸穿孔を来した1例を報告した。透析アミロイドーシスで消化管穿孔をきたすことはまれであるが、透析患者の腹膜炎に遭遇した場合、本病態も念頭に置いておくべきである。本症の外科的治療にあたっては縫合不全および再穿孔のリスクがあることを考慮しておく必要がある。

文 献

- 1) Miyata T, Oda O, Inagi R et al : β 2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92 : 1243-1252, 1993
- 2) 宮崎 滋, 甲田 豊 : 透析アミロイドーシス 透析アミロイド前駆蛋白 . *腎と透析* 47 : 773-777, 1999
- 3) Gal R, Korzets A, Schwartz A et al : Systemic distribution of β 2-microglobulin-derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis. Report of seven cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 118 : 718-721, 1994
- 4) 磯部 敬 : アミロイドーシス . *医学書院*, 東京, 1997, p99-104
- 5) 河合秀二, 井関 恒, 西山 瑩ほか : イレウスを発症した消化管透析アミロイドーシスの1例 . *消外* 20 : 1283-1286, 1997
- 6) Khan GA, Lewis FI, Dasgupta M : β 2-microglobulin amyloidosis presenting as esophageal perforation in a hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 17 : 524-527, 1997
- 7) Zhou H, Pfeifer U, Linke R : Generalized amylo-

- dosis from β 2-microglobulin, with caecal perforation after long-term haemodialysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 419 : 349-353, 1991
- 8) Min CH, Park JH, Ahn JH et al : Dialysis-related amyloidosis (DRA) in a patient on CAPD presenting as haemoperitoneum with colon perforation. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 2761-2763, 1997
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 進藤久和, 石川 啓, 三根義和ほか : 消化管アミロイドーシスによって大腸穿孔をきたした2例. 日臨外会誌 61 : 702-705, 2000
- 12) 清水忠夫, 吉松和彦, 森 正樹ほか : 透析アミロイドーシスに発生した直腸穿孔の1例. 日本大腸肛門病会誌 46 : 768-771, 1993
- 13) Stelzner M, Krug B : Gastrointestinal amyloidosis : differential diagnosis and indications for surgical therapy (Germany). *Chirurg* 62 : 493-499, 1991
- 14) Nelson SR, Hawkins PN, Richardson S et al : Imaging of haemodialysis-associated amyloidosis with 125 I-serum amyloid P component. *Lancet* 338 : 335-339, 1991
- 15) 下条文武, 川口良人, 原 茂子ほか : 透析アミロイドーシスに対する直接灌流型 β 2-ミクログロブリン吸着器「リクセル」の臨床効果 : 前向き多施設コントロール β 2-ミクログロブリン吸着器スタディ (β MACS). 腎と透析 46 : 547-560, 1999
- 16) 齋藤和英, 高橋公太 : 透析アミロイドーシス 予防と治療 肝移植. 腎と透析 47 : 837-841, 1999
- 17) Yan SD, Zhu H, Zhu A et al : Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis. *Nat Med* 6 : 643-651, 2000

A Case Report of Intestinal Perforation Causing by Dialysis-Related Amyloidosis

Takashi Tsuji, Terumitsu Sawai, Shinichi Shibasaki, Atsushi Nanashima,
Masaaki Jibiki, Hiroyuki Yamaguchi, Tohru Yasutake, Tohru Nakagoe,
Hiroyoshi Ayabe and Kuniko Abe*
First Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
Department of Pathology, Nagasaki University Hospital*

We experienced a case with an intestinal perforation resulting from dialysis-related amyloidosis. A fifty-six-year old woman who had been receiving hemodialysis for twenty-three years underwent an operation for bilateral carpal tunnel syndrome and destructive spondyloarthropathy. She had experienced the onset of diarrhea four months earlier, and was operated on for perforative peritonitis. The middle part of the small intestine contained a 16 × 8 mm hole. Partial resection of the small bowel and end-to-end anastomosis was performed. A pathological examination revealed an amyloid deposit in a perivascular area of the submucosal layer, and immunohistochemistry for β 2-microglobulin was positive. She was diagnosed as having dialysis-related amyloidosis. Anastomotic leakage occurred early during the post-operative day. She was died five months later because of a sepsis.

Key words : dialysis-related amyloidosis, intestinal perforation, β 2-microglobulin

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 176-179, 2002]

Reprint requests : Takashi Tsuji First Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
1-7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki City, 852-8501 JAPAN