

症例報告

## 小腸憩室穿孔で発病した続発性消化管アミロイドーシスの1例

帯広第一病院外科

坂田 直昭      和田 靖      森川 孝則  
有明 恭平      富永 剛

患者は慢性関節リウマチで治療中の72歳の女性で、食思不振のため入院中。上腹部痛が出現し、腹部CTにて、Free air像と著明な腹水がみられ、さらにショック状態を呈した。消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断、開腹手術を施行した。上部空腸に穿孔を認め、空腸部分切除術を施行した。術後、全身状態は徐々に悪化し、第6病日に多臓器不全のため死亡した。血清アミロイドA蛋白(SAA)の著明な上昇と、組織学的に切除小腸の粘膜筋板と血管平滑筋などにアミロイド沈着があった。小腸憩室に穿孔を認め、慢性関節リウマチに続発したアミロイドーシスの消化管穿孔と診断した。アミロイドーシスによる消化管穿孔はまれであるが、慢性関節リウマチの増加に伴い、今後増加することが予想される。慢性関節リウマチの既往のある急性腹症では、消化管アミロイドーシスの鑑別を念頭におく必要があると考えられた。

### はじめに

アミロイドーシスとは全身の各種臓器に異常蛋白であるアミロイドが沈着し、機能障害を起こす代謝性疾患である。消化管はアミロイド沈着部位の一つで、腹痛、下痢、腹部膨満などの症状が見られるが、外科的処置が必要な、消化管穿孔、イレウス、出血などの発症は少ない。続発性アミロイドーシスは慢性関節リウマチに続発するものが過半数であり、近年、増加傾向にある。

今回、我々は慢性関節リウマチの治療中に小腸穿孔を来し、汎発性腹膜炎に陥った続発性アミロイドーシスの1手術例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：72歳、女性

主訴：腹痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：平成14年に慢性関節リウマチを発症し、近医にて抗リウマチ薬やステロイド（プレドニゾロン5mg/日、のちに10mg/日に増量）の投薬を受けていた。

現病歴：平成16年11月頃、食思不振を主訴に近医を受診した。内服治療を受けたが症状は改善せず、12月下旬に当院内科を受診し、精査加療目的で入院となった。腹部CT、腹部エコー、上腹部内視鏡検査が施行されたが、食思不振の原因は不明であった。慢性関節リウマチに対しては前医からの治療を継続し、プレドニゾロン10mgの連日内服投与とNSAIDs（ジクロフェナクナトリウム25mg）の投与を行った。平成17年1月下旬より、圧痛を伴う限局した上腹部痛が出現した。筋性防御、反跳痛などは認められなかった。また、CRPの上昇（20.46mg/dl、正常値0.05mg/dl以下）も認められた。上部消化管内視鏡検査を施行したが、胃・十二指腸には明らかな異常所見は指摘されなかった。この時に胃・十二指腸の粘膜生検を行っている。腹痛は改善せず、ショック状態となったため、緊急で腹部CTを施行した。腹腔内全体にわたる著明な腹水の貯留とfree air像、および腸管拡張がみられ、臨床症状と合わせ消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断し、外科に転科して、緊急手術を施行した。

転科時の現症：身長145cm、体重50kg、血圧126/90mmHg、脈拍138回/分、体温37℃。腹部

Table 1 Patient's preoperative laboratory data

WBC	8,670 /mm <sup>3</sup>	BUN	43.8 mg/dl
RBC	243×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cr	0.57 mg/dl
Hb	7.2 g/dl	Na	131 mEq/l
Ht	22.1 %	K	4.6 mEq/l
PLT	30.5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cl	96 mEq/l
CRP	31.41 mg/dl	PT	56 %
TProt	5.0 g/dl	APTT	34.1 sec
Alb	1.4 g/dl	HPT	52.1 %
T-Bil	2.9 mg/dl	SAA*	430.6 µg/ml
AST	31 IU/l	RF	2,140 IU/l
ALT	20 IU/l		
ALP	259 IU/l		
LDH	116 IU/l		
γ-GTP	46 IU/l		
Amyl	152 IU/l		

Note that level of serum amyloid A protein (SAA) was only examined on the sixth postoperative day.

は全体的に膨満し、自発痛、強い圧痛と筋性防御、および反跳痛を認めた。打診上鼓音で、腸雑音は減弱していた。

転科時の検査所見：白血球数は8,670/mm<sup>3</sup>と正常範囲内であったが、CRPは31.41mg/dlと著明に上昇していた。また、尿素窒素が43.8mg/dlと高値で、脱水状態が示唆された。著明な貧血と凝固能の低下も認められた (Table 1)。

転科時の腹部CT所見：多量の腹水の貯留の他、肝前面に free air 像があり、腸管は小腸、大腸とも拡張していた (Fig. 1)。

手術所見：腹部正中切開にて開腹したところ、腹腔内は多量の膿性腹水で充満していた。大量の温生理食塩水で腹腔内を洗浄し、消化管の検索を行ったところ、Treitz 靭帯より10cm および20cm 肛門側の空腸の腸間膜側に穿孔を認めた。特に後者では腸間膜も穿孔し、この部位から腸管内容が腹腔内に漏れたものと考えられた。小腸全体を通して、肉眼的に憩室形成は認められなかった。穿孔部を含めて約15cmほど空腸を切除し、空腸空腸端々吻合術を施行した。

標本所見：腸間膜側に2か所の穿孔部が認められ、pin-hole 状に粘膜が陥没していた (Fig. 2)。

病理標本所見：術前内視鏡検査で胃および十二指腸の生検が行われたが、これらの粘膜下層の血

管壁はいずれも Congo red 染色陽性で、アミロイド沈着が確認された。切除標本では、小腸の粘膜筋板および全層に存在する血管平滑筋などにダイロン染色陽性のアミロイド沈着が確認された (Fig. 3A, B)。また、腸間膜側に空腸の仮性憩室があり、その先端で炎症性組織崩壊を来し、穿孔していた (Fig. 3C, D)。組織学的にこの炎症性変化はアミロイドーシスによる変化と診断された。

術後経過：手術終了時より人工呼吸管理下での集中治療を開始したが、全身状態は改善せず、多臓器不全のため第6病日に死亡した。剖検は施行しなかった。

## 考 察

アミロイドーシスは全身の各臓器に異常蛋白であるアミロイドが沈着し、さまざまな機能障害を来す代謝性疾患である。6種に病型分類されるが<sup>3)</sup>、中でも続発性の頻度が最も高く<sup>2)</sup>、その基礎疾患の60%が慢性関節リウマチであり<sup>2,3)</sup>、近年増加している<sup>3)~5)</sup>。また、続発性、特に慢性関節リウマチに続発するアミロイドーシスのほとんどで、アミロイド A 蛋白 (AA 蛋白) が沈着することがわかっており<sup>4)</sup>、これに関しては、リウマトイド炎症により、肝細胞で serum amyloid A (SAA) 蛋白が産生され、これが血中を巡り、水解することで AA 蛋白として標的臓器に沈着するという機序が考えられている<sup>5)~8)</sup>。

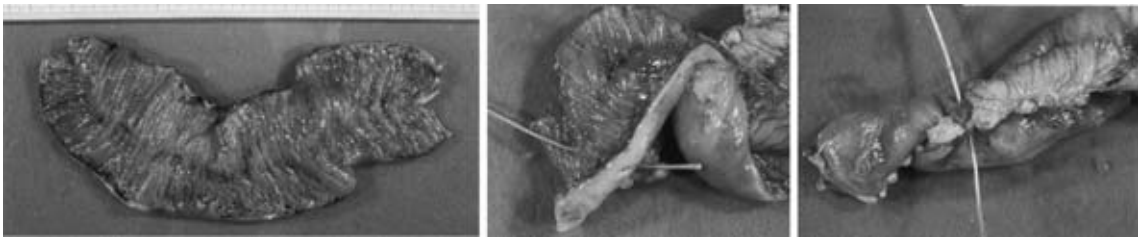
消化管はアミロイドーシス好発臓器の一種であり、その臨床症状として、腹部膨満、下痢、悪心嘔吐、腹痛などがあげられる。一方で、出血、イレウス、穿孔などの緊急手術を要する症例は少ない。消化管穿孔に関しては、アミロイドの血管壁の沈着により腸管壁が慢性の虚血状態となるために潰瘍を発症し、これに麻痺性イレウスによる腸管内圧の上昇が加わることで穿孔するという機序が考えられている<sup>5)8)9)</sup>。

自験例では、術前には慢性関節リウマチの治療に用いられていた NSAIDs による潰瘍性消化管穿孔を疑ったが、開腹所見で胃・十二指腸には全く問題がなく、NSAIDs の影響による消化管穿孔としては非典型的であった。手術後に、術前に施行した上部消化管内視鏡検査の粘膜生検の結果が

Fig. 1 An abdominal enhanced computed tomography scan revealed free air (triangle) over the liver and ascites fluid (arrow). Remarkable dilatation of the small and large intestine was also detected.



Fig. 2 Photo of the resected jejunum. Two sites of perforation were detected.

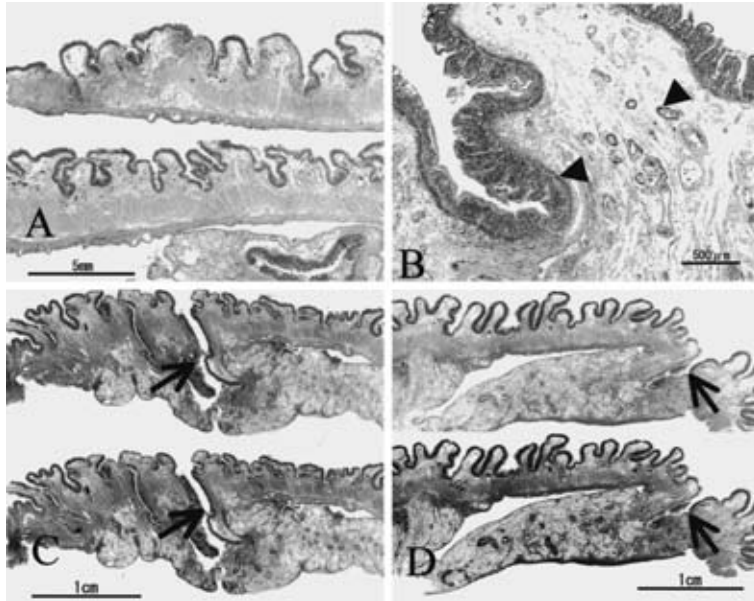


判明し、慢性関節リウマチに続発したアミロイドーシスの消化管穿孔が強く疑われた。最終的には、SAA が  $430.6\mu\text{g/ml}$  (正常  $8.0\mu\text{g/ml}$  以下) と著明な高値であり、標本所見にて空腸の粘膜筋板および血管平滑筋にダイロン染色陽性のアミロイド沈着が証明され (Fig. 3A, B), 確定診断に至った。空腸憩室にアミロイド沈着による炎症がおり脆弱化していたことが病理診断で明らかとなり、アミロイドーシスによる消化管機能の低下から麻痺性イレウスが生じ、上部消化管内視鏡検査で腸管内圧が亢進したことで空腸憩室穿孔を来したと推測された。さらには、小腸憩室が一般的にまれであることから、憩室の成因そのものにもアミロイドーシスが関与したと考えられ、これについて我々と同様の症例を経験した Kuang ら<sup>10)</sup> は、アミロイド沈着による腸管壁の虚血・脆弱化により、小腸憩室が形成され、穿孔を来したという機序を報告している。以上より、自験例の病態はアミロイド沈着により腸管壁の虚血・脆弱化により、小腸憩室が形成され、穿孔を来したという機序が最も妥当ではないかと考察する。なお、小腸憩室より穿孔した消化管アミロイドーシスは極めてまれ

で、本邦報告例は確認されなかった。

アミロイドーシスにおいては、緊急手術に至る症例はまれであるが、2005年現在、本邦では自験例を含め、31例報告されている (Table 2)<sup>2) (4) (8) (9) (11) ~ (31)</sup> (文献検索は医学中央雑誌刊行会の医中誌 WEB ver.3 および Pub Med でキーワードを「アミロイドーシス」、「手術」とし、1999~2003年までの検索を行った。2004~2005年分については当院の図書室で検索した。それ以前のもの (12) をもとに東北大学附属図書館医学分館より取り寄せた)。その内訳は穿孔が18例、腸閉塞が7例、出血が4例、その他2例であった (腸管壊死と腹膜炎が各1例、穿孔の有無は不明)。穿孔例は、すべてが小腸もしくは大腸の穿孔で、小腸憩室を伴った症例は自験例のみであった。そのほとんどに腸切除が施行されているが、死亡率は50% (9/18) で、著しく予後不良である。発症年齢は、50~80代の中老年が多数を占めるが (平均  $65.8 \pm 2.4$  歳)、50~60代の比較的若年層での死亡報告も散見される。アミロイドーシスの存在する消化管穿孔例では、術前より播種性血管内凝固症候群に至っている場合が多い。また、すでに心・腎・肝などといった主要臓器にアミロイド蛋白が

**Fig. 3** Microscopic examination of resected jejunum (A and B: amyloid staining, C and D: hematoxylin and eosin staining (above) and elastica-Masson staining (below)). Amyloid deposits within the muscularis mucosae layer and vascular smooth muscle (triangle) and perforation in small bowel diverticula (arrow) can be seen.



沈着し、臓器障害に陥っていることも推測され、これらが予後不良の一因となっている可能性がある<sup>9)11)12)</sup>。

自験例も同様に、緊急手術前のレントゲンが施行されていなかったため、穿孔時期の同定は困難だが、経過より上部消化管内視鏡検査の前後と推測され、術直前には、播種性血管内凝固症候群に至りつつあり (Table 1), また、全身的にアミロイド沈着が認められたかどうかは不明だが、消化管のみに限局していたとは考えがたく、手術時にはすでに主要臓器は障害されていたものと推測される。以上が、緊急手術を施行しながらも救命できなかった最大の要因ではないかと考えている。

アミロイドーシスは、慢性関節リウマチの死因の上位にあり<sup>3)</sup>。アミロイドーシスが判明した場合、その早期治療が非常に重要であるが、根治療法は現在のところ確立していない。現在行われている消化管アミロイドーシスの治療法は、中心静脈下での高カロリー輸液による腸管の安静化<sup>12)</sup>に加え、慢性関節リウマチが原疾患である場合、抗

リウマチ薬や免疫抑制剤、ステロイド剤<sup>6)7)</sup>の投与があげられるが、いまだ一定の見解を得ていない。慢性関節リウマチに合併した消化管アミロイドーシス穿孔症例はまれではあるが、慢性関節リウマチの増加に伴い、今後増加してくることが予想される。慢性関節リウマチの既往のある急性腹症例では続発性アミロイドーシスの可能性を念頭におくことが重要である。

稿を終えるにあたり、病理組織診断においてご指導いただいた日本病理研究所 玉橋信彰先生に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 荒木淑郎, 平井俊策: アミロイド蛋白とアミロイドーシス. 日内会誌 82: 106-110, 1993
- 2) 高橋 祐, 長谷川洋, 小木曾清二ほか: 続発性アミロイドーシスによる小腸出血の1例. 日臨外会誌 61: 2979-2983, 2000
- 3) 豊島 元, 草葉公宏, 山口雅也: 剖検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
- 4) 押切太郎, 中村文隆, 道家 充ほか: 十二指腸潰瘍出血で発症した続発性消化管アミロイドーシ

Table 2 Japanese cases of emergency surgery for gastrointestinal amyloidosis

No.	Author	Year	Age	Gender	Type	RA	Location	Diagnosis	Operation	Outcome
1	Miyakawa <sup>13)</sup>	1986	55	M	primary		small intestine	perforation	resection	survived
2	Takagi <sup>14)</sup>	1988	56	F	secondary	16	small intestine	perforation	resection	died
3	Sasaki <sup>15)</sup>	1988	53	M	HD		colon	perforation	stoma	unknown
4	Shinozaki <sup>16)</sup>	1989	66	M	primary		colon	perforation	resection	died
5	Aoki <sup>17)</sup>	1990	82	F	secondary	12	small intestine	perforation	resection	survived
6	Oda <sup>18)</sup>	1990	65	F	secondary	14	colon	perforation	stoma	died
7	Yasunaga <sup>19)</sup>	1991	66	M	primary		small intestine	obstruction	exploration	died
8	Taniguchi <sup>20)</sup>	1991	54	M	HD		colon	obstruction	resection	survived
9	Ishizaki <sup>21)</sup>	1991	65	M	primary		colon	perforation	resection	died
10	Miki <sup>22)</sup>	1992	72	F	secondary	1	small intestine	bleeding	resection	died
11	Shimizu <sup>23)</sup>	1993	62	M	HD		rectum	perforation	resection	survived
12	Masuyama <sup>24)</sup>	1993	77	F	secondary	1	small intestine	perforation	resection	died
13	Inoue <sup>25)</sup>	1993	71	F	HD		colon	perforation	resection	died
14	Ninomiya <sup>26)</sup>	1994	56	M	HD		colon	perforation	resection	unknown
15	Ninomiya <sup>26)</sup>	1994	68	M	primary		small intestine	perforation	resection	unknown
16	Hashimoto <sup>27)</sup>	1995	21	F	secondary	12	small intestine	bleeding	resection	survived
17	Hashimoto <sup>27)</sup>	1995	83	M	secondary	14	small intestine	perforation	resection	died
18	Nishiwaki <sup>9)</sup>	1997	53	M	secondary	5	small intestine	necrosis	resection	died
19	Nishiwaki <sup>9)</sup>	1997	72	M	secondary	5	small intestine	obstruction	stoma	died
20	Kawai <sup>28)</sup>	1997	43	F	HD		small intestine	obstruction	exploration	survived
21	Ohshiro <sup>11)</sup>	1998	82	F	secondary	11	small intestine	obstruction	resection	died
22	Shindo <sup>29)</sup>	2000	49	M	HD		colon	perforation	resection	survived
23	Shindo <sup>29)</sup>	2000	55	F	secondary	17	colon	perforation	resection	died
24	Kitada <sup>8)</sup>	2000	68	F	secondary	5	small intestine	obstruction	resection	died
25	Takahashi <sup>2)</sup>	2000	51	F	secondary	5	small intestine	bleeding	resection	survived
26	Oshikiri <sup>4)</sup>	2000	60	F	secondary	25	duodenum	bleeding	resection	died
27	Unemura <sup>30)</sup>	2001	71	F	HD		rectum	perforation	resection	survived
28	Hirose <sup>12)</sup>	2001	64	F	secondary	12	small intestine	obstruction	exploration	survived
29	Hirose <sup>12)</sup>	2001	57	F	secondary	5	small intestine	peritonitis	resection	survived
30	Ida <sup>31)</sup>	2002	79	F	secondary	39	small intestine	perforation	resection	survived
31	Our case		72	F	secondary	3	small intestine	perforation	resection	died

HD : hemodialysis

スの1例. 日消外会誌 33 : 1890—1894, 2000

- 5) 廣瀬昌博, 難波康男, 村上努士ほか: 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. 日消外会誌 33 : 377—381, 2000
- 6) 高杉 潔: 慢性関節リウマチに合併する疾患とその対策 アミロイドーシス. 内科 78 : 240—243, 1996
- 7) 高杉 潔: アミロイドーシスの診断と治療. 医のあゆみ 182 : 647—651, 1997
- 8) 北田正博, 中山一雄, 小久保拓ほか: 腸管アミロイドーシス穿孔例の経験. 外科 62 : 1194—1196, 2000
- 9) 西脇巨記, 片岡 誠, 桑原義之ほか: 緊急開腹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
- 10) Kuang L, Sun W, Gibson MF et al : Gastrointestinal amyloidosis with ulceration, hemorrhage, small bowel diverticula, and perforation. Dig Dis Sci 48 : 2023—2026, 2003
- 11) 大城望史, 板本敏行, 藤高嗣生ほか: イレウスを

発症した続発性アミロイドーシスの1例. 日臨外会誌 60 : 1837—1841, 1999

- 12) 広瀬邦弘, 権藤 寛, 浜口 純ほか: 続発性消化管アミロイドーシスが誘因となって緊急手術が必要となった2症例. 日腹救急医学会誌 22 : 573—578, 2002
- 13) 宮川智幸, 瀬木和子, 桜井 勇ほか: 腸管 Amyloidosis と消化管穿孔—Amyloidosis による空腸穿孔の1例. 臨病理 34 : 839—844, 1986
- 14) 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. 日臨外医学会誌 49 : 527—531, 1988
- 15) 佐々木優里, 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. 日透析療学会誌 21 : 407—411, 1988
- 16) 篠崎史郎, 本郷 実, 平井一也ほか: S状結腸穿孔を来した原発性アミロイドーシスの1例. 日内会誌 78 : 1603—1604, 1989
- 17) 青木久恭, 三浦誠司, 三重野寛治ほか: 小腸穿孔を起こしたアミロイドーシスの1例. 日消外会誌

- 23 : 2683—2686, 1990
- 18) 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
- 19) 安永親生, 井上文夫, 森 康昭ほか: イレウスで発症し腹腔内リンパ節生検で消化管アミロイドーシスと確診した1例. 日消外会誌 24 : 2266—2270, 1991
- 20) 谷口敏雄, 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
- 21) Ishizaki Y, Nobori M, Tanaka N et al : Perforation and tumor formation of intestine in primary amyloidosis. Am J Gastroenterol 86 : 363—366, 1991
- 22) 三木康彰, 宗田滋夫, 大島正人ほか: 消化管出血を来した続発性アミロイドーシスの1例. 日生病医誌 20 : 105—108, 1992
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 井上聖士, 吾妻真幸, 藤田嘉一: 透析アミロイドーシスが認められた結腸破裂の1症例. 日透析療会誌 26 : 403—405, 1993
- 26) 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
- 27) 橋本 通, 神宮政男, 吉川康二ほか: 若年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
- 28) 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
- 29) 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来した2例. 日臨外会誌 61 : 702—705, 2000
- 30) 畠村泰樹, 野尻卓也, 小川匡市ほか: 直腸穿孔を来した透析アミロイドーシスの1例. 日消外会誌 34 : 142—145, 2001
- 31) 位田歳晴, 吉田正史, 飯塚 恒ほか: リウマチに続発するアミロイドーシスによる小腸穿孔の1救命例. 日消外会誌 35 : 1698—1702, 2002

### A Case of Small Bowel Perforation in Diverticula due to Secondary Amyloidosis Complicated with Rheumatoid Arthritis

Naoaki Sakata, Yasushi Wada, Takanori Morikawa,  
Kyohei Ariake and Tsuyoshi Tominaga  
Department of Surgery, Obihiro Daiichi Hospital

We report a rare case of small bowel perforation in secondary amyloidosis in a 72-year-old Japanese woman under going treatment for rheumatoid arthritis. The patient developed severe abdominal pain during hospitalization for appetite loss. C-reactive protein was elevated. Abdominal computed tomography (CT) showed free air over the liver and ascites and intestinal dilation, necessitating emergency surgery for diffuse peritonitis secondary to 2 jejunal perforations. We conducted partial resection and reconstructive end-to-end jejunostomy. Despite post-operative intensive care, her general condition failed to improve and she died of multiple organ failure on postoperative day 6. Postmortem diagnosis was gastrointestinal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis based on histological findings such as amyloid deposits within the muscularis mucosae layer and vascular smooth muscle and perforation in small bowel diverticula, and a marked increase in serum amyloid A (SAA) protein. Although gastrointestinal diverticula and perforation due to amyloidosis is very rare—this is, to our knowledge, the first such report in Japan—we assume the incidence will increase together with recent increases in rheumatoid arthritis. The prognosis of gastrointestinal perforation due to amyloidosis is dismal. Gastrointestinal amyloidosis should be considered a probable diagnosis in patients with acute abdomen and a history of rheumatoid arthritis.

**Key words** : amyloidosis, rheumatoid arthritis, gastrointestinal perforation

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 702—707, 2006]

**Reprint requests** : Naoaki Sakata Department of Surgery, Obihiro Daiichi Hospital  
15-17-3 Nishi 4-Jo Minami, Obihiro, 080-0014 JAPAN

**Accepted** : December 16, 2005