

下部消化管穿孔を合併した全身性透析アミロイドーシスの一例検例

岡 英明* 三井島 渚 吉富 亮太
溝渕 剛士 上村 太朗 菅原 宏治
増田 隆伸** 飛田 陽*** 原田 篤実*

要 旨

透析アミロイドーシス (DRA) は β_2 マイクログロブリン (β_2 MG) を前駆蛋白とする全身性のアミロイドーシスで、長期透析患者の骨関節組織に好発するが進行すると全身諸臓器を障害し得る。我々は DRA に合併した下部消化管穿孔で死亡し、剖検で全身への透析アミロイド沈着を認めた一例を経験したので報告する。症例は 63 歳男性で透析歴は 23 年。DRA による骨関節痛のコントロール目的で入院した。鎮痛補助薬を使用するも効果が無くオピオイド投与を要した。経過中に血便と腹部膨満が出現し CT で腹腔内遊離ガス像が疑われた。また同時期に下肢に紫斑と皮膚潰瘍が出現したことから血管炎による消化管穿孔を疑った。緊急手術を施行したが消化管穿孔は認めなかった。術後も血便と腹部膨満が持続し、カテーテル関連血流感染による敗血症を合併し死亡した。剖検では大腸に多発性穿孔を伴う汎発性腹膜炎の所見で、穿孔部位周囲の血管壁には抗 β_2 MG 抗体陽性のアミロイド沈着を認め、DRA による消化管穿孔の可能性が考えられた。その他、肺や心臓、食道、十二指腸、膵臓、膀胱、副腎にもアミロイド沈着を認めた。長期透析患者の消化管穿孔の原因として DRA は考慮すべき病態である。

緒 言

透析アミロイドーシス (dialysis-related amyloidosis; DRA) は β_2 マイクログロブリン (β_2 MG) を前駆蛋白とし全身諸臓器に沈着し臓器障害を生じる全身性アミロイドーシスの一種である。長期透析患者の骨関節組織に好発し、主に手根管症候群や破壊性脊椎関節症、嚢胞性骨病変などを生じることで透析患者の ADL を損なうことが問題となっている。更に進行するとその他の全身諸臓器にも沈着し臓器障害を来することが知られている。今回我々は下部消化管穿孔により死亡し、剖検で穿孔部位を含む上下部消化管や心臓、肺など全身への透析アミロイド沈着を認めた一例を経験したので報告する。

I. 症 例

症 例：63 歳，男性

主 訴：右肩痛，両下肢痛

現病歴：1997 年 12 月に血液透析を導入された（原疾患の詳細は不明）。2007 年 12 月より両下肢痛が出現し整形外科で透析アミロイドーシス (DRA) と診断されたが、手術リスクが高いとの判断で鎮痛薬による保存的治療の方針となっていた。2009 年 1 月より両下肢痛の増悪を認め鎮痛薬でのコントロールが困難となったため 3 月下旬に精

*松山赤十字病院 腎センター

**松山赤十字病院 外科

***松山赤十字病院 病理診断科

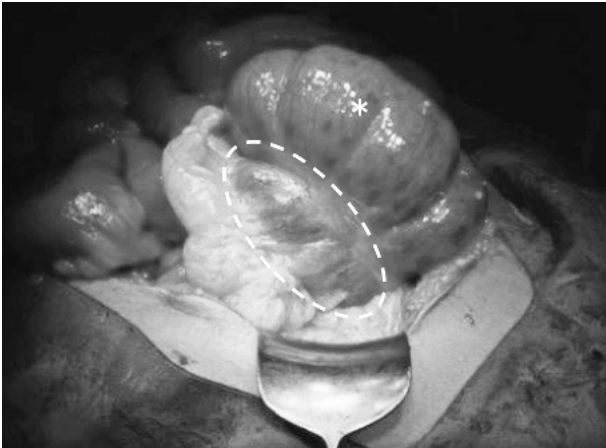


Fig. 2 開腹所見

拡張したS状結腸(*)と腸間膜気腫(点線)を認めるも、穿孔部位を同定出来ず。

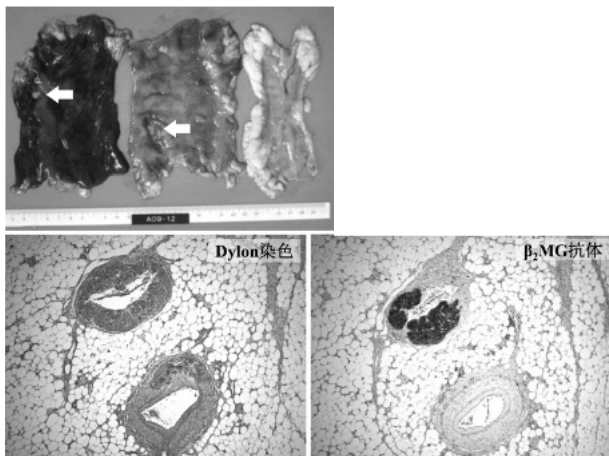


Fig. 3 大腸の病理所見

多発性の穿孔を認め、穿孔部周囲の血管壁にDylon染色陽性、 β_2 MG抗体陽性のアミロイド沈着を認める。

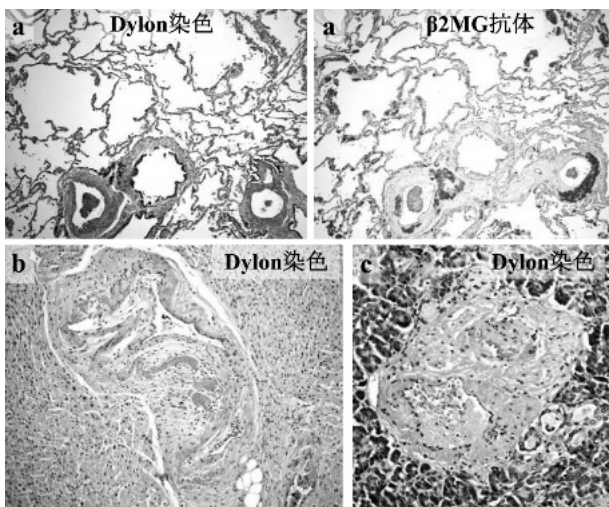


Fig. 4 各種臓器の病理所見

肺の肺胞壁や血管壁(a), 心筋(b), 脾臓(c)へのアミロイド沈着を認める。

剖検所見：開腹したところ泥状腹水を認め、大腸に多発性の穿孔を伴っていることから穿孔性腹膜炎と診断し、主な死因と考えられた。穿孔部位周囲の血管壁にはDylon染色陽性で抗 β_2 MG抗体陽性のアミロイド沈着を認め(Fig. 3)、腸管壁の循環障害への関与が示唆された。また死因への直接的な関与は乏しいものの肺の肺胞壁や血管壁(Fig. 4a)、心筋(Fig. 4b)、食道、十二指腸、脾臓(Fig. 4c)、膀胱、副腎の血管壁にもアミロイド沈着を認め、全身性透析アミロイドーシスと診断した。

II. 考 察

透析アミロイドーシス(DRA)は1975年に透析患者での手根管症候群で報告された¹⁾のが初めてで、その10年後にアミロイドの前駆蛋白が β_2 マイクログロブリン(β_2 MG)であることが証明された²⁾。10年以上の長期透析患者に骨・関節・腱組織の障害を主症状として発症することが多いが、剖検例での検討では透析開始後2~3年で20~30%の患者の骨・関節に透析アミロイド沈着が証明されており、臨床症状が出現するよりもかなり早くからアミロイド沈着が始まっていることが知られている³⁾。本邦からの報告では最短で1年7ヶ月の透析歴で透析アミロイドが検出されている⁴⁾。一方、透析歴が長期になるに従って臨床症状が重篤化し、沈着する臓器も心臓や消化管など多岐に渡ってくることも知られており⁵⁾、全身アミロイド沈着を呈した本症例も透析歴22年と長期の透析歴であった。

2010年に本邦より「アミロイドーシス診療ガイドライン2010」⁶⁾が発刊されDRAの診断基準も示されている。本症例では手根管症候群と透析脊椎症の主要症状2項目を認め、更に病理学的に抗 β_2 MG抗体陽性のアミロイド沈着を証明出来ており病理学的確定診断例にあたる。

DRA発症のリスクとしては、透析歴が長いこと、導入時年齢が高いこと、透析液の純度が低いこと、生体適合性の低い膜の使用などがあり^{7,8)}、その他の因子としてはApoE4遺伝子やMCP-1GG遺伝子型を有することが挙げられている⁸⁾。DRAの発症と血清 β_2 MG値の間には相関はないが、 β_2 MG高値が発症の必要条件と考えられている⁹⁾。従って予防

法は、透析液純度を高くすること、生体適合性の高い膜の使用、血液濾過透析や β_2 MG吸着カラムの使用により β_2 MGの除去効率を上げることとされている⁸⁾。

DRAによる消化器症状としては無症状のものから、食欲不振や便秘、下痢、更には消化管出血、腸閉塞、消化管穿孔などの重症な消化管障害に至るものまで多彩である¹⁰⁾。同じ消化管アミロイドーシスの中でもタイプによって沈着部位、症状が異なることが知られている。AA型の消化管アミロイドーシスでは沈着部位が粘膜固有層主体で症状としては下痢や吸収不良症候群を呈する¹¹⁾。AL型では粘膜筋板や粘膜下層、固有筋層へのアミロイド沈着が主体で便秘や腸閉塞を呈することが多い¹¹⁾。一方DRAでのアミロイド沈着は粘膜固有層には少なく固有筋層と漿膜下層への沈着が主体で、大量に沈着することで管腔の弛緩性拡張や腸管穿孔を来す¹²⁾。本症例では大量ではなかったものの穿孔部位周囲の血管壁へのアミロイド沈着を認めており、腸管壁の循環障害へ関与した可能性が示唆された。

本症例はDRAに合併した大腸多発穿孔例であるが、DRAで消化管穿孔を来した症例は自験例を含めて22例の報告があった(**Table 2**)。平均年齢は62.5歳、平均透析歴は21.2年、男女比は13:9であった。穿孔部位は食道が1例(4.5%)、小腸が6例(27.2%)、大腸が15例(68.2%)であった。転帰に関しては食道穿孔例は手術適応とならずに死亡

した。小腸穿孔例は全例生存と予後良好であったのに対して、大腸穿孔例では15例中4例死亡と予後不良であった($p < 0.05$)。この予後の差は一般的な消化管穿孔に関する過去の報告とも合致する。小腸穿孔は1980年代には死亡率40%と報告されていたが、最近では死亡率19%との報告がある¹³⁾。一方の大腸穿孔に関しては原因疾患が癌であるか憩室炎であるか、また穿孔部位が右側結腸か左側結腸かによって多少異なるが死亡率26~44%と報告されている¹⁴⁾。大腸穿孔の方が予後不良である理由としては、腸管内容物の漏出による腹腔内の汚染の程度が大腸穿孔で強いことが考えられる。

尚、本症例の下血に関して生前には血管炎の関与を疑っており、これに対してステロイドパルス療法を施行した。剖検では血管炎の所見を認めなかったがステロイドパルス療法後であり所見が消失した可能性も考えられる。従って本症例の大腸穿孔には血管炎による大腸潰瘍が関与していた可能性が十分に考えられる。

結 語

DRAに下部消化管穿孔を合併し救命し得なかった一例を経験した。長期透析患者の消化管穿孔の原因としてDRAも考慮すべき病態である。

文 献

- Warren DJ, Otieno LS.: Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent Haemodialysis. *Postgrad Med J* **51**: 450-452, 1975.
- Gejyo F. *et al.*: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* **129**: 701-706, 1985.
- Jadoul M. *et al.*: Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int.*, **51**: 1928-1932, 1997.
- Ohashi K. *et al.*: Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column. *Kidney Int.*, **41**: 1646-1652, 1992.
- Jimenez RE. *et al.*: Development of gastrointestinal beta 2-microglobulin amyloidosis correlates with time on dialysis. *Am J Surg Pathol.*, **22**: 729-735, 1998.

Table 2 DRAによる消化管穿孔例

報告者	年齢	性別	透析歴	穿孔部位	手術	転機	報告年
赤坂	61	女	36	小腸	人工肛門	生存	2011
石黒	68	女	30	小腸	腸切+回腸瘻	生存	2008
辻	56	女	23	小腸	腸管切除	生存	2002
王	76	男	33	小腸	腸管切除	生存	2007
板津	79	女	17	小腸	腸管切除	生存	2011
吉沢	58	男	17	小腸	腸管切除	生存	1991
Khan GA	45	男	13	食道	なし	死亡	1997
奥野	65	女	33	上行結腸	腸管切除	生存	2009
Min CH	63	女	3	横行結腸	腸管切除	死亡	1997
織田	54	男	20	横行結腸	人工肛門	生存	2001
進藤	49	男	21	脾彎曲部	人工肛門	生存	2000
新木	73	男	30	下行結腸	人工肛門	死亡	2006
平野	63	男	20	下行結腸	人工肛門	生存	2010
Toyama	56	男	20	S状結腸	人工肛門	生存	2005
二宮	56	男	19	S状結腸	人工肛門	生存	1994
井上	71	女	15	S状結腸	人工肛門	死亡	1993
Araki	56	男	19	S状結腸	腸管切除	生存	1996
佐藤	75	女	18	S状結腸	腸切+結腸瘻	生存	2009
水上	56	男	20	S状結腸	人工肛門	生存	2004
畝村	71	女	22	直腸	人工肛門	生存	2001
清水	62	男	14	直腸	人工肛門	生存	1993
自験例	63	男	23	結腸	なし	死亡	

- 6) アミロイドーシスに関する調査研究班：「アミロイドーシス診療ガイドライン2010」
- 7) van Ypersele de Strihou C. *et al.*: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int.*, **39**: 1012-1019, 1991.
- 8) Gejyo F, Narita I.: Current clinical and pathogenetic understanding of beta 2-m amyloidosis in long-term hemodialysis patients. *Nephrology* **8**: S45-S49, 2003.
- 9) Gejyo F. *et al.*: Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloidosis protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med.*, **314**: 585-586, 1986.
- 10) 赤坂尚三, 塩崎隆博, 藤山敏行: 回腸穿孔を生じた透析アミロイドーシスの1例. *日臨外会誌* **72**: 384-387, 2011.
- 11) Hokama A. *et al.*: Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc.*, **3**: 157-61, 2011.
- 12) 蔵原晃一ほか: 血管変性(1)アミロイドーシス (AA型, AL型, 他). *INTESTINE* **16**: 441-446, 2012.
- 13) Tan KK, Bang SL, Sim R.: Surgery for small bowel perforation in an Asian population: predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.*, **14**: 493-499, 2010.
- 14) Tan KK. *et al.*: Right colonic perforation in an Asian population: predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.*, **13**: 2252-2259, 2009.

An autopsy case of systemic dialysis-related amyloidosis with colon perforation

Hideaki OKA*, Nagisa MIISHIMA, Ryota YOSHITOMI, Takeshi MIZOBUCHI, Taro KAMIMURA,
Koji SUGAWARA, Takanobu MASUDA**, Akira HIDA*** and Atsumi HARADA*

*Kidney center, Matsuyama Red Cross Hospital

**Department of surgery, Matsuyama Red Cross Hospital

***Department of pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

Dialysis-related amyloidosis is characterized by amyloid deposition of beta2-microglobulin (β_2 MG) into multiple organs, especially bone and joint, in patients undergoing long-term dialysis. We report an autopsy case of systemic DRA with colonic perforation. A 63-year-old male had a 23-year history of hemodialysis. He was admitted to our hospital because of bilateral leg pain due to DRA. We used opioid drugs for the refractory pain which persisted against adjuvant analgesics. In the course of the treatment he had gross hematochezia and marked abdominal distension. Following a CT scan, a large amount of pneumoperitoneum was detected. We performed an emergency surgery, but there was no perforated site. Hematochezia and abdominal distension persisted after surgery. The patient died complicated by catheter-related blood stream infection. Based on autopsy findings, the major cause of death was multiple colonic perforations, in which amyloid of β_2 MG deposited in the walls of small vessels, with muddy ascites. β_2 MG deposited in many other organs such as the lung, myocardium, esophagus, duodenum, pancreas, bladder and adrenal gland. DRA should be considered as a cause of intestinal perforation in dialysis patients.