被嚢性腹膜硬化症を合併し、剖検にて消化管を中心とする透析アミロイドーシスと診断し得た血液透析患者の1例

中島 志織¹ 忠地 一輝¹ 米田 真也¹ 下田 次郎¹
 石田 和之² 小塩 弘樹³ 渋谷 俊介³ 鈴木 雄³
 那須 崇志⁴

¹岩手県立胆沢病院泌尿器科 ²岩手医科大学医学部病理診断学講座

³岩手県立胆沢病院外科 ⁴特定医療法人社団清和会奥州病院泌尿器科

キーワード：透析アミロイドーシス、被嚢性腹膜硬化症

〈要旨〉

症例は57歳の男性。既往歴は慢性C型肝炎、慢性糸球体腎炎。慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため42年間血液透析、途中5か月間の腹膜透析を施行した。近医で維持血液透析施行中に腸閉塞を発症した。Computed tomography (CT) 検査で胆石、膵管拡張、腹水貯留を認め、血液検査ではトリプシン、膵ホスホリパーゼA2は高値であったが、他院消化器内科での精査で膵炎は否定された。以降の精査加療目的に、当院紹介となった。CT検査で腹腔内膿瘍、free air を認めたため、緊急開腹手術を施行した。術中に敗血症性ショックをきたしたため、腹腔内膿瘍の原因検索は行わず、腹腔内洗浄のみ施行し手術を終了した。人工呼吸器管理、持続的血液濾過透析 (CHDF) を用いての集中治療を施行したが、代謝性アシドーシス、播種性血管内凝固症候群 (DIC) が進行し、術後第13病日に死亡した。病理解剖の結果、消化管・肝・膵・心の透析アミロイドーシス、被嚢性腹膜硬化症 (EPS)、腹腔内膿瘍の診断に至った。

A hemodialysis patient with dialysis-related amyloidosis that mainly affected the digestive tract and encapsulating peritoneal sclerosis at autopsy: a case study

Shiori Nakajima¹, Kazuki Tadachi¹, Shinya Maita¹, Jiro Shimoda¹, Kazuyuki Ishida², Hiroki Oshio³, Syunsuke Shibuya³, Yu Suzuki³, Takashi Nasu⁴

¹Department of Urology, Iwate Prefectural Isawa Hospital; ²Department of Molecular Diagnostic Pathology, Iwate Medical University School of Medicine; ³Department of Surgery, Iwate Prefectural Isawa Hospital;

⁴Department of Urology, Seiwakai Oshu Hospital

Keywords: dialysis-related amyloidosis, encapsulating peritoneal sclerosis

〈Abstract〉

This case involved a 57-year-old male with a history of chronic hepatitis C and chronic glomerulonephritis. He had undergone hemodialysis for 42 years and peritoneal dialysis for 5 months for end-stage renal failure caused by chronic glomerulonephritis. During maintenance hemodialysis at a nearby clinic, he developed intestinal obstruction. Computed tomography (CT) revealed gallstones, pancreatic duct dilation, and ascites, and blood tests showed high levels of trypsin and pancreatic phospholipase A2. However, a close examination performed at the Department of Gastroenterology of another hospital excluded pancreatitis, and he was referred to our hospital for further scrutiny and treatment. An emergency laparotomy was performed because an abdominal abscess and free air were found on CT. However, as septic shock occurred during the operation, the cause of the abdominal abscess was not investigated. Instead, intraperitoneal irrigation was performed, and the operation was

completed. Despite intensive care, involving mechanical ventilation and continuous hemodiafiltration, metabolic acidosis and disseminated intravascular coagulation progressed, and the patient died on the 13th postoperative day. A histopathological examination led to a diagnosis of dialysis-related amyloidosis of the gastrointestinal tract, liver, pancreas, and heart; encapsulating peritoneal sclerosis; and a peritoneal abscess.

緒 言

被嚢性腹膜硬化症 (encapsulation peritoneal sclerosis: EPS) は, 国際腹膜透析学会では『びまん性に肥厚した腹膜によって生じる, 持続的, 間欠的, または反復的な腸管閉塞症状』と定義される¹⁾. 特に腹膜透析患者に発症が多い. 腹膜透析患者における EPS 発症のリスク因子は透析期間であり, 3~5 年では発症リスクが低いものの, 8 年間では 2.3% の腹膜透析患者に生じ, リスクが高くなる^{2,3)}.

過去の報告では, monoclonal paraproteinemia による原発性アミロイドーシスに被嚢性腹膜硬化が合併した例の症例報告が 1 件存在する⁴⁾. また, 9 年間の腹膜透析歴を有する例で, 全身アミロイドーシスと被嚢性腹膜硬化症の合併した例の症例報告も 1 件存在する⁵⁾. 調べた限りでは, 他にアミロイドーシスと被嚢性腹膜硬化症を合併した例の症例報告はなく, 当科で経験した症例は極めて貴重であったと考えられるため, ここに報告する.

I. 症 例

患者: 57 歳, 男性, 無職.

主訴: 腹部膨満.

既往歴: 慢性糸球体腎炎による末期腎不全. 43 年前に腹膜透析導入, その 1 か月後に血液透析併用開始,

導入から 5 か月後に腹膜透析終了. 慢性 C 型肝炎 (新犬山分類 F2/A1), 胆石症.

常用薬: アスピリン, エクセラーゼ, レボカルシトニン, シメチジン, アルファカルシドール, 沈降炭酸カルシウム, 葛根湯, クラリスロマイシン, ジメチゴン.

現病歴: 近医で維持血液透析中に腹部膨満を認め, 同院で精査したところ腹部単純 X 線写真で腸閉塞を認めた. 経鼻胃管による減圧治療を行ったが, 腹部膨満は改善しなかった. 6 日後の computed tomography (CT) 検査で胆石, 臍管拡張, 腹水貯留を認め, 血液検査ではトリプシン, 臍ホスホリパーゼ A2 が高値であり, 急性膵炎発症が疑われた. しかし 12 日後に他院消化器内科で精査を行ったところ, 急性膵炎の診断基準である『上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある』『血中または尿中に膵酵素の上昇がある』『超音波, CT または magnetic resonance imaging (MRI) で臍に急性膵炎に伴う異常所見がある』の 3 項目中 2 項目以上を満たさず, 急性膵炎は否定された⁶⁾. 以降の腸閉塞, 難治性腹水に対する治療を当院で行うことを患者が希望され, 初発から 19 日後に当院紹介となった.

入院時現症: 体温 38.9°C, 血圧 90/29 mmHg, 脈拍 147 回/分, 腹部: 膨満, 軟. 圧痛軽度, 反跳痛わずかにあり.

検査所見: 血液検査では WBC 6,240/ μ L であったが, CRP 26.24 mg/dL と高値であった (表 1). 血液培養では 2 セット中 2 セットから *Bacteroides uniformis*

表 1 Table 1 shows the blood test at admission.

AST	26 IU/L	TP	6.0 g/dL
ALT	13 IU/L	CRP	26.24 mg/dL
T-Bilirubin	0.5 mg/dL	Alb	2.4 g/dL
GGT	27 IU/L	WBC	6,240/ μ L
ALP	230 IU/L	RBC	371×10^4 / μ L
LDH	200 IU/L	Hgb	10.1 g/dL
BUN	18.9 mg/dL	Hct	30.7%
Cre	3.60 mg/dL	Plt	16.8×10^4 / μ L
Na	135.2 mEq/L	Neut	75.1%
K	3.45 mEq/L	PT	21.8 seconds
Cl	101.8 mEq/L	APTT	58.8 seconds
Ca	8.2 mg/dL	PT-INR	1.78
AMY	106 IU/L	Blood culture	<i>Bacteroides uniformis</i>

CRP was as high as 26.24 mg/dL.

が検出された。胸部単純 X 線写真では両側胸水貯留, 左下肺野無気肺の所見があった。腹部単純 X 線写真は gasless abdomen であった。腹部造影 CT 検査では肥厚した腹膜と, 多量の腹腔内液体貯留を認めた (図 1)。

入院後経過: 臨床経過や CT 検査から, 腹腔内膿瘍と考えられ, その原因として腸管穿孔が疑われた。当院外科で緊急試験開腹術を施行した。腹腔内には無臭の膿性腹水が大量貯留していた (図 2a)。この膿性腹水の培養結果は *Bacteroides uniformis* であった。腸は一塊となって癒着していた (図 2b)。消化管穿孔部位は確認できなかった。術中に頻回の血圧低下があり敗血症性ショックの併発が考えられた。膿性腹水の原因は不明であったが可及的速やかに手術を終了することを優先し, 膿性腹水を吸引洗浄し, ドレーンを留置し閉腹, 手術終了となった。

帰室後, 人工呼吸器管理下で持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) 施行, ノルアドレナリン持続投与, 大量輸液, IPM/CS 0.5 g×4/日, ヒドロコルチゾンコハク酸エステル Na 100 mg×2/日持続静注で治療を開始した (図 3)。術後第 2 病日に disseminated intravascular coagulation (DIC) となりダルテパリン Na の持続静注を開始した。第 9 病日に胸水増加を認め胸腔ドレーンを留置した。第 12 病日より血圧, 脈拍の低下が進行し, 第 13 病日に死亡した。死後, 剖検・病理解剖が行われることとなった。

剖検結果: 腹膜はびまん性の肥厚があり, 腸管は肥厚したフィブリン膜の中で一塊となっていた。腹水はほとんど認めず少量であり, 膿瘍は骨盤内で顕著にみられた (図 4a, b)。

心筋細胞はコンゴレッド染色で赤橙色に染まり, ア

ミロイドーシスを示唆する所見であった。心臓全体にアミロイドが沈着していた。アミロイド沈着による心筋細胞破壊がみられた (図 5)。

消化管は胃から小腸, 大腸にかけてアミロイド沈着を認めた (図 6)。コンゴレッド染色陽性であった。また横行結腸に付着した大網は脂肪萎縮し, 広範な間質線維化がみられた。強拡大ではアミロイド沈着がみられた (図 7)。

左右の両肺, 脾臓, 肝臓の間質, 血管壁にアミロイド沈着を認めた。

以上から, 主所見は透析アミロイドーシス (消化管, 心臓, 肺, 肝臓, 脾臓, 大網, 副腎, 大動脈), EPS, 腹腔内膿瘍であった。副所見として, 粥状硬化症, 肝

図 1 Abdominal CT showed a thickened peritoneum and a large amount of ascites in the peritoneal cavity.

図 2 a: Large amount of odorless purulent ascites was stored in the abdominal cavity. The culture result of this purulent ascites was *Bacteroides uniformis*.
b: The intestine was united and adhered.

図 3 Figure 3 shows the postoperative course.

図 4 a: Figure shows the macro histology. Fibrin film formation on the surface of the peritoneum with thickened fibrosis was observed. b: The peritoneum was diffusely thickened, and the intestinal tract was clustered in the thickened membrane.

図 5 Cardiomyocytes stained red-orange with Congo red staining. Amyloid was deposited throughout the heart, and cardiomyocyte destruction due to amyloid deposition was observed.

図 6 In the gastrointestinal tract, amyloid deposits were observed from the stomach to the small and large intestines.

図 7 Omentum had fat atrophy and extensive interstitial fibrosis was observed. Amyloid deposition was seen at high magnification.

線維症, 肺うっ血, 脾腫, 過形成性骨髄がみられた。

II. 考 察

本症例の病理剖検結果の主所見は, 消化管を中心とした多臓器の透析アミロイドーシスであった。透析ア

ミロイドーシスは10年以上の長期透析患者に多く, β_2 ミクログロブリンが前駆蛋白となる。透析アミロイドーシスによる消化管アミロイド沈着の頻度は多く, 透析アミロイドーシス剖検例52例の検討では, 81%にあたる34例に消化管アミロイド沈着が生じていた。うち症候性となった例は, 麻痺性腸閉塞3例, 虚血性大

腸炎3例, 低栄養2例と報告されている⁷⁾. 本症例でも消化管は胃から小腸, 大腸にかけてアミロイド沈着を認めており, これにより消化管の運動が低下し麻痺性腸閉塞が生じていたと考えられる. 加えて, EPS が合併し, アミロイドーシスとの相乗効果で腸閉塞はさらに悪化したと考えられる.

EPS 発症の要因として, 腹腔内炎症やフィブリン析出亢進の関与がある²⁾. EPS 発症の背景としては腹膜透析歴が有名だが, 腹膜透析歴のない EPS の症例報告も複数ある (β 遮断薬, SLE, 肝硬変による特発性細菌性腹膜炎, 腹腔静脈シャントカテーテル, 卵巣出血, サルコイドーシス, アスベスト曝露, 大網脂肪織炎治療後, 結核, 先天異常)⁸⁻¹⁰⁾. 腹膜透析患者における EPS 発症には 2-hit 理論があり, first hit として非生理的透析液への曝露などにより起きる腹膜損傷, second hit として腹膜炎などの炎症性刺激がある. これらの刺激が腹膜病変の閾値を超えたところで EPS が発症するが, 特に腹膜損傷は長期的な, 腹膜炎は比較的短期的な EPS 発症に関わる¹¹⁾. 本症例では, 中断の原因は不明であるが極めて短い期間で腹膜透析を終了した. 腹膜透析患者で EPS と腹腔内膿瘍を合併した例は2例の症例報告があるも, いずれも9年¹²⁾, 6年¹³⁾と, 比較的長期の腹膜透析歴を持つ. そのため, 本症例での腹膜透析歴5か月間が EPS 発症に直接寄与した可能性は考えにくい. また, 臍膿瘍のため開腹術を受けた血液透析患者で EPS が合併していた1例の症例報告では, EPS 発症は臍膿瘍発症の少なくとも1か月前であった¹⁴⁾. 当科症例では, 腹膜炎による膿性腹水増加は約2週間の短期的経過で生じており, 腹膜炎自体が EPS に関与した可能性はある.

血液培養・腹水膿汁からは *Bacteroides uniformis* が検出された. *Bacteroides* 属はヒト腸内細菌叢の中で最も豊富に存在するグラム陰性桿菌で, *Bacteroides uniformis* はそのうちの一種である¹⁵⁾. 腹腔内膿瘍形成において *Bacteroides* 属は重要な菌であり, ラット腹膜炎発症モデルの実験では, 腹腔内膿瘍を形成したラットから多くの *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* が検出されたと報告されている¹⁶⁾. 本症例では, 腸閉塞による Bacterial translocation, 穿孔等を機に腸内の *Bacteroides* が血液内・腹腔内に移行し敗血症・腹腔内膿瘍をきたしたと考えられる. さらに, 心臓全体にアミロイドが沈着していたことにより拘束性障害となり, 循環不全は致命的に悪化したことも考えられる.

本報告の問題点として, 腹膜透析治療開始が1972年であり詳細な診療記録が得られず, 腹膜透析液の性状

や濃度, 腹膜透析離脱理由, 腹膜透析関連腹膜炎の既往や起因菌などの重要な情報が得られなかったことがある. 腹膜透析液の詳細は不明であるが, 治療開始時の年代を考慮すると中性化腹膜透析液は使用しておらず, 酸性透析液を使用していたものと推測される.

以上から, 本症例では, 長期血液透析により消化管を中心とする多くの臓器に β_2 アミロイド沈着が生じたことで麻痺性イレウスが生じ, 腸閉塞や腹膜炎が生じ, そこに EPS が発生したことで腸閉塞がさらに悪化し, 敗血症性ショックを発症し死に至ったと考えられる.

結 語

腸閉塞・腹腔内膿瘍を機に, 敗血症性ショックをきたした長期血液透析患者を経験した. 臨床経過・剖検・病理所見から, 消化管を中心とした全身アミロイドーシス, EPS と診断した. アミロイドーシスと EPS の直接的因果関係は不明だが, アミロイドーシスによる麻痺性腸閉塞が Bacterial translocation, または消化管穿孔の誘因となり, 腹膜炎が発症し, EPS 発症につながった可能性はある.

利益相反 (COI) に関する開示: 本症例報告に関して, 開示すべき利益相反 (COI) は一切ない.

文献

- 1) Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int 2000; 20: 43-55.
- 2) Danford CJ, Lin SC, Smith MP, Wolf JL. Encapsulating peritoneal sclerosis. World J Gastroenterol 2018; 24: 3101-11.
- 3) Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions: the NEXT-PD study. Perit Dial Int 2014; 34: 766-74.
- 4) Jones J, VanRosendaal G, Cleary C, Urbanski S, Woodman RC. Primary amyloidosis presenting as small bowel encapsulation. Can J Gastroenterol 2004; 18: 169-72.
- 5) 木村まり, 田中一誠, 住元一夫, 他. 全身アミロイドーシスに硬化性被囊性腹膜炎を合併した透析患者の1剖検例. 透析会誌 1999; 32: 121-7.
- 6) 急性臍炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会編. 急

- 性膀胱炎診療ガイドライン 2010 第 3 版. 東京: 金原出版, 2009; 41-6.
- 7) 小林正明, 森田俊, 宮崎滋, 他. 透析アミロイドーシス. 胃と腸 2003; 38: 619-27.
 - 8) Kaklamanis P, Vayopoulos G, Stamatelos G, Dadinas G, Tsokos G. Chronic lupus peritonitis with ascites. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 176-7.
 - 9) 板谷喜朗, 朴泰範, 河本和幸, 伊藤雅, 小笠原敬三. 腹膜透析に関連しない特発性被嚢性腹膜硬化症の 1 例. 日消外会誌 2009; 42: 311-6.
 - 10) 米永吉邦, 三瀬昌宏, 矢田善弘, 他. 大網脂肪織炎治療後に発症した被嚢性腹膜硬化症の 1 例. 日臨外会誌 2015; 76: 1515-20.
 - 11) Honda K, Oda H. Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 19-29.
 - 12) Morishita K, Otomo Y, Aiboshi J, Kaji M. Encapsulating Peritoneal Sclerosis Complicated by an Intra-abdominal Abscess. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 325-8.
 - 13) Culpepper RM, Gore S, Rutecki GW. An intra-abdominal abscess or “rind” as a consequence of peritoneal dialysis-associated pseudomonas peritonitis. *Clinical Nephrology Case Studies* 2013; 26: 1-6.
 - 14) Caldwell J, Dyer A. Sclerosing encapsulating peritonitis (cocoon bowel) presenting after laparotomy for splenic abscess. *J Radiol Case Report* 2013; 7: 17-23.
 - 15) Zitomersky NL, Coyne MJ, Comstock LE. Longitudinal analysis of the prevalence, maintenance, and IgA response to species of the order Bacteroidales in the human gut. *Infect Immun* 2011; 79: 2012-20.
 - 16) Onderdonk AB, Weinstein WM, Sullivan NM, Bartlett JG, Gorbach SL. Experimental intra-abdominal abscesses in rats: quantitative bacteriology of infected animals. *Infect Immun* 1974; 10: 1256-9.