症例報告

血液透析患者の剖検にて発見された 全身性 AA アミロイドーシスの 1 例

大島 直紀^{*1} 目黒 真理子^{*1} 三上 修治^{*2} 北村 直人^{*1}
関 守信^{*1} 村上 円人^{*1}
日野市立病院内科^{*1} 慶應義塾大学病理学教室^{*2}

key words : AA アミロイドーシス, 慢性腎不全, 血液透析, 結腸潰瘍
〈要旨〉

血液透析歴 3 年の 85 歳, 女性. 透析中に吐血, 上部消化管内視鏡検査で出血性胃潰瘍を認め入院となった. 症状は一時改善したが, その後腹部膨満が出現, 腹部 CT を施行したところイレウス所見を認めた. 以後, 水様性の下痢便が出現し, 持続した. 4 週間後に再度施行した腹部 CT で大腸の拡張, 直腸壁の肥厚を認めたため, 下部消化管内視鏡検査を施行, 肉眼的所見より潰瘍性大腸炎と診断された. 治療としてプレドニゾロン 40 mg/日を点滴静注したが症状の改善はなく, 全身状態は悪化し, 永眠した. 剖検による病理診断では結腸をはじめとする全身性 AA アミロイドーシスであったが, 先行する慢性炎症性疾患は認めなかった. 抗生剤に反応しない, 持続する下痢症ではアミロイドーシスを疑うことの重要性が示唆され, また, 透析患者の原因が同定できなかった AA アミロイドーシスの合併例はまれと考えられた.

A case of systemic AA amyloidosis by pathological examination in a hemodialysis patient

Naoki Oshima^{*1}, Mariko Meguro^{*1}, Shuji Mikami^{*2}, Naoto Kitamura^{*1}, Morinobu Seki^{*1},
Marohito Murakami^{*1}

Department of Internal Medicine, Hino Municipal Hospital^{*1}; Department of Pathology, Keio University Hospital^{*2}

An 85-year-old woman with a 3-years history of hemodialysis (HD) was admitted to our hospital because of hematemesis. She was diagnosed as having hemorrhagic gastric ulcer by gastrosocopy. Although her condition soon improved, her abdomen became distended. Therefore, abdominal CT scan was performed and ileus was detected. Watery diarrhea appeared and persisted. Four weeks later, we performed abdominal CT scan again. The result was colonic dilation and thickening of the colonic wall. On colonoscopy, she was diagnosed as having ulcerative colitis based on macroscopic findings. Prednisolone (40 mg/day) was injected intravenously every day, but there was no response. The condition worsened and the patient died. On pathological examination, we diagnosed systemic AA amyloidosis. The cause of AA amyloidosis was not identified and the patient did not have an ante mortem history of chronic inflammatory disease. It is important to consider amyloidosis when we encounter a patient with diarrhea that is not improved by antibiotic therapy. This is a rare case involving a patient on HD with idiopathic systemic AA amyloidosis.

緒 言

慢性腎不全で血液透析歴3年の症例で下痢、腹痛症状を呈し、下部消化管内視鏡検査で大腸の広汎な潰瘍所見を認めた1例を経験した。下部消化管内視鏡検査で潰瘍性大腸炎と診断されたが、剖検にて全身性AAアミロイドーシスと判明した。本例では先行する慢性炎症性疾患がなく、骨髄腫および類縁疾患がなく、家族歴もなく、透析歴も短いことよりアミロイドーシスは比較的思考にくい疾患であった。透析患者の下痢症における鑑別疾患として示唆に富む症例と思われる。

I. 症 例

症例：85歳、女性。

主訴：吐血。

既往歴：81歳より甲状腺機能低下症。

家族歴：家系内にアミロイドーシスの人は存在せず。

現病歴：昭和61年4月、高血圧(180/82 mmHg)を主訴に当院を受診となった。受診時の血清クレアチニン(Cr)値は1.4 mg/dL、検尿で尿蛋白は(一)～(±)程度であり、以後、高血圧の治療のため、当科外来に通院となった。その後、腎機能が増悪したため、腎硬化症による腎不全の診断で平成13年2月に血液透析の開始となった。以後、近医で維持透析を受けていた。平成16年4月に右股関節痛を自覚し当院整形外科を受診、右股関節炎と診断された。症状は軽度であったが、歩行による通院透析が困難とのことで、4月25日に他院に介護入院した。5月20日より上腹部痛が出現

するも、右股関節痛は改善したとのことで同月24日に同院を退院となった。同日、近医で血液透析を受けたが、透析中に嘔吐、吐血を認めた。精査治療のため当院を紹介され、同日受診、緊急で上部消化管内視鏡検査を施行したところ幽門部に露出血管を伴うA1 stageの潰瘍を認めたため露出血管にクリッピングを施行して入院となった。

入院時現症：体温37.4℃、血圧150/70 mmHg、心拍数86/分、SpO₂ 98%。意識清明、肺野清、腹部平坦軟、圧痛なし、下腿浮腫なし。

入院時検査所見(表1)：血液検査で白血球数の上昇、CRPの軽度上昇を認め、炎症を疑わせた。腎不全患者としてはHb、Htが高値であり、吐血による貧血は認めなかった。Pltは正常範囲、肝機能等に著明な異常は認めなかった。

入院時の投薬内容：入院時、H₂受容体拮抗薬等の消化性潰瘍治療薬の内服はなかった。甲状腺機能低下症に対してレボチロキシンナトリウム50 μgを連日内服していた。

入院時の血液透析に関する透析条件、合併症：週に3回、1回4時間の透析が施行され、CU膜が使用されていた。ドライウエイトは37.5 kg、心胸比は55.8%であった。血液透析による合併症は認めなかった。

上部消化管内視鏡検査：5月24日に上部内視鏡検査が施行された。幽門部大彎側にA1 stage潰瘍、小彎側にH1 stage潰瘍を認めた。A1 stage潰瘍に露出血管が認められ、同部にクリッピングが施行された。生検は、潰瘍からの出血を促進させる可能性を考慮して施行しなかった。

入院後経過(図1)：入院後、吐血もなく症状は安定していたが、5月27日より腹部膨満が出現、CRP 25.6 mg/dL、WBC 10,100/μLと炎症反応の上昇を認めた。同日施行した腹部CT(図2)ではイレウスの所見が得られたため、禁食を継続として抗生剤(IPM/CS, GM)、輸液で経過観察とした。その後、腹痛はなく、普通便の排便もあり腹部膨満も改善、6月7日には、CRP 6.9 mg/dL、WBC 5,500/μLと炎症所見も改善傾向にあった。食事摂取も可能となり経過は良好であったが、10日より水様性の下痢便が出現、多量に認められるようになった。MRSA腸炎、偽膜性腸炎を疑いバンコマイシン等を使用するも症状は改善なく、3回施行した便培養検査の結果はいずれも陰性で、CDトキシシンAも陰性であった(表2)。その後、整腸剤、止痢剤を投与するも下痢症状は改善なく衰弱が進行した。25日の血液検査でCRP 14.8 mg/dL、WBC 8,400/μLと炎症所見は増悪、22日の腹部CT(図3)

表1 入院時検査所見

(末血)		TP	6.5 g/dL
WBC	12,800/μL	Alb	3.6 g/dL
Band	3.0 %	BUN	40.3 mg/dL
Seg	92.0 %	Cr	4.3 mg/dL
Mono	2.0 %	UA	3.8 mg/dL
Lympho	3.0 %	TC	226 mg/dL
Hb	13.1 g/dL	Na	141 mEq/L
Ht	39.5 %	K	3.8 mEq/L
Plt	19.7×10 ⁴ /μL	Cl	105 mEq/L
(生花)		Ca	9.4 mg/dL
TB	0.8 mg/dL	IP	3.2 mg/dL
GOT	27 IU/L	CRP	1.3 mg/dL
GPT	8 IU/L	FBS	91 mg/dL
LDH	289 IU/L	Fe	35.0 μg/dL
γ-GTP	12 IU/L	フェリチン	216.0 ng/mL
AMY	194 IU/L	(ECG)	
		心房細動

図1 入院後の臨床経過

図2 5月27日の腹部CT所見。腸管は拡張し、左側腹部下行結腸に少量の腸液の貯留を認めた。周囲の脂肪組織濃度の上昇あり、同部の炎症が疑われた。腸管の拡張はあるものの明らかな閉塞機転はみられず、左側腹部下行結腸の所見と併せて、麻痺性イレウスが疑われた。

表2 入院後検査所見

(血清)	
抗ヘリコバクターピロリ IgG 抗体	0.7 EV
TSH	6.74 $\mu\text{IU/mL}$
FT3	0.93 pg/mL
FT4	0.6 ng/dL
CEA	5.4 ng/mL
β_2 -ミクログロブリン	33.5 mg/L
(静脈血液培養)	細菌発育を認めず
(便培養検査 3回施行 6月10, 15, 18日)	
<i>Shigella, Salmonella</i>	陰性
<i>Campylobacter, Vibrio</i>	陰性
病原性大腸菌	陰性
(CDトキシンA 2回施行 6月11, 15日)	
<i>Clostridium difficile toxin A</i>	陰性

成変化を認めた。アミロイドの沈着は認めなかった。

剖検での病理組織学的所見：直腸から結腸全長にかけて著明な腸管拡張(最大径13 cm)と粘膜襞の消失を認め、また、結腸の全長にわたって、びらん、潰瘍形成を認めた。腹膜表面はやや塑像で、腹水貯留(膿性腹水100 mL)を伴った。結腸粘膜筋板、粘膜下層および漿膜下層の小血管にアミロイド沈着を認めた。結腸以外に、十二指腸の粘膜下層の小血管、脾内小血管、大動脈硬化部、腰椎周囲結合組織、心筋内小血管にもアミロイド沈着を認めた。腎は両側とも萎縮し、組織学的に透析腎に合致する所見であったが、アミロイド沈着は認めなかった。腎の細動脈硬化は高度であり、動脈硬化が慢性腎不全の一因と考えられた。アミロイドは、過マンガン酸カリウムの前処理により Congo red の染色性が失われたことから AA 蛋白と同定された。

以上の結果より、結腸潰瘍、腹膜炎により死亡したものと診断された。また、本例は、先行する慢性炎症

で、大腸の拡張に加えて直腸壁の肥厚が指摘されたこともあり、28日に下部消化管内視鏡検査を施行とした。検査の結果(図4)、肉眼的所見により、潰瘍性大腸炎の特徴的所見(細顆粒状を呈する粘膜、易出血性、偽ポリポース)を有しないものの、他に該当する疾患が考えられないとの理由により潰瘍性大腸炎の診断となった。潰瘍性大腸炎に対する治療として29日よりステロイドの使用(点滴静注：プレドニゾロン40 mg/日)を試みたが症状の改善は認めなかった。その後も全身衰弱が進行し、7月4日に永眠した。翌5日に病理解剖が施行された。

下部消化管内視鏡検査での病理組織所見：潰瘍部の生検組織で、軽度の炎症細胞浸潤、上皮の再生性過形

図 3 6月22日の腹部CT所見. 直腸壁の著明な肥厚像を認めた. また, 直腸の周囲脂肪組織濃度上昇を認め, 同部の炎症が疑われた.

図 4 6月28日の大腸内視鏡所見. 直腸のみ観察され, 肛門から連続性に全周性の潰瘍の多発を認めた. また, 所々に深掘れの潰瘍所見も認めた. 潰瘍部および潰瘍端部より生検施行し, 組織学的には潰瘍底組織, 軽度の炎症細胞浸潤, 上皮の再生性過形成変化を認めたが, アミロイドの沈着は認めなかった.

疾患を伴わず, 原因の同定できない全身性 AA アミロイドーシスと診断された.

II. 考 察

透析患者に全身性 AA アミロイドーシスを合併した 1 例である. 本例では上部および下部消化管内視鏡検査が施行されたが, 上部内視鏡検査で生検は施行されず, 下部内視鏡検査では肉眼的所見で潰瘍性大腸炎

図 5 剖検後の結腸のヘマトキシリン・エオジン染色. 粘膜下層にアミロイド蛋白の沈着(矢印)を認めた.

と診断された. 下部内視鏡下の生検でアミロイド蛋白沈着部位が採取されなかったため, 上部および下部内視鏡検査ではアミロイドーシスの診断には至らず, 剖検の組織所見で, 結腸を主病変とする全身性アミロイドーシスの診断となった. 腸管アミロイドーシスは, 他疾患 (特に潰瘍性大腸炎) との鑑別が肉眼的に困難であり, アミロイドーシスを疑ってかかることが重要とされる¹⁾. 腸管アミロイドーシスの内視鏡所見は, 小潰瘍, 不整形潰瘍, 縦走潰瘍の多発, 介在粘膜の出血斑, 血腫, びまん性発赤など多彩な所見を示し²⁾, いずれも非特異的とされる. 本例では, 下部内視鏡所見が多発する潰瘍を伴うものの, 潰瘍性大腸炎にあまり特徴的でない³⁾と判断された時点でアミロイドーシスを鑑別診断とすべきであったと思われる.

全身性 AA アミロイドーシスの好発部位に肝, 脾, 腎, 心⁴⁾などがあげられるが, 本例では腎不全は有したものの, 腎にアミロイド沈着は認めなかった. 全身性 AA アミロイドーシスでも, 腎にアミロイド沈着を認めないものは 20%程度⁴⁾との報告があり, 比較的にまれと思われる. また, 本例では心房細動を認め, 心筋内小血管にアミロイド沈着を認めたが, 透析開始時 (平成 13 年 2 月) に, すでに心房細動が存在し, その際の心エコー所見では弁肥厚, 左房拡大を有するものの, 心アミロイドーシスに特徴的な壁内の顆粒状の輝度増加 (granular sparkling) を認めなかったため, 本例の心房細動は心アミロイドーシスによるものではないと

思われた。

アミロイドーシスは沈着するアミロイド蛋白の前駆物質により分類され、AL アミロイドーシス、AA アミロイドーシス、家族性 (ATTR) アミロイドーシス、長期透析患者 (10 年以上)⁶⁾に合併する透析 (A β_2 M) アミロイドーシスがあげられる。また、高齢者 (平均年齢 90.2 歳の報告あり⁶⁾) には心機能不全を生じやすい⁷⁾老人性 TTR アミロイドーシスも考慮される。本例では骨髄腫および類縁疾患はなく、先行する慢性炎症性疾患、家族歴、長期の透析歴などいずれも該当する要素はなく、高齢ではあるが心機能不全を主症状としないため、アミロイドーシスは考えにくい疾患であった。

剖検所見で AA アミロイドーシスの診断となったが、AA アミロイドーシスは慢性炎症疾患 (関節リウマチ、結核、クローン病等) に引き続いて生じる続発性アミロイドーシスとされる。しかし、原疾患が同定できない AA アミロイドーシスの存在の報告も散見される^{8,9)}。本例では当院へ入院前に右股関節炎の診断を受けてはいるが、当院整形外科の検査所見は異常なく、症状を有した期間が 1 か月程度であることより AA アミロイドーシスの原因とは考えにくいものと思われた。また、下部内視鏡検査で肉眼的所見より潰瘍性大腸炎の診断となったが、剖検で実際は結腸アミロイドーシスと判明しており、潰瘍性大腸炎を先行する炎症性疾患とすることは否定される。入院時に血清 CRP 陽性であったが、それも結腸アミロイドーシスをはじめとする全身性アミロイドーシスによる炎症反応と考えられた。それ以外にも先行する慢性炎症性疾患がなく、本例は原因の同定できない全身性 AA アミロイドーシスと考えられた。透析患者に原因の同定できない AA アミロイドーシスを合併した報告例はまれであり、筆者らの検索する限りでは会議録で認めるにとどまる¹⁰⁾。AA アミロイドーシスは、沈着するアミロイドは AA (アミロイド A 蛋白) で炎症や組織破壊に伴って肝細胞で産生される前駆蛋白 (血清アミロイド A : SAA) から、網内系細胞で作られると考えられる¹¹⁾。また、SAA は高比重リポ蛋白 (HDL-C) 中にアポ蛋白として存在する^{12,13)}。血清中の SAA 上昇 (基準値 10 μ g/mL 以下) がアミロイドーシスの進行につながる¹⁴⁾。治療として SAA の減少が必要となり、続発性のものでは、原病の治療が最も重要となる。血液透析患者における SAA については興味深い報告がある。SAA は種々の炎症の際に IL-6 の刺激により産生が増加する急性反応蛋白であり¹⁵⁾、血液と透析膜の接触により IL-6 が放出され、SAA の産生が増加す

るとされる。しかし、IL-6 の増加に伴う SAA の影響は明らかでなく合成膜 (EVAL 膜、PMMA 膜、PS 膜) で透析後軽度低下し、透析終了 2 時間後に増加する傾向があった¹⁶⁾。また、CU 膜では透析後の低下はなく、2 時間後の増加が認められた¹⁶⁾。SAA の大部分は HDL-C に結合しているが^{12,13)}、HDL-C は透析後に増加し、SAA の動きとは一致しなかったとされる¹⁶⁾。本例では入院前は CU 膜、入院後は EVAL 膜が使用されており、透析膜の影響による SAA の蓄積の可能性もあり、AA アミロイドーシスと血液透析の関係を考慮する上で興味深い症例と思われる。また、イレウス、下痢症状が出現後、腹部 CT での直腸壁肥厚が比較的速く進行したと思われ、病態の進行速度においても AA アミロイドーシスと血液透析の関心に興味をもたれる。しかし、一方で透析膜を使用して SAA の除去を試みたとの報告もあり¹⁷⁾、透析膜の SAA への関与に関しては今後の報告を待ちたい。

治療は対症療法が主体となり、アミロイドーシスに対しては確立したものはないが、DMSO (dimethyl sulphoxide)^{9,18)}、ステロイド療法、オクトレオチド (ソマトスタチンアナログ)¹⁹⁾が推奨され、なかでもステロイド療法、オクトレオチドによる効果が報告されている。また、近年、AA アミロイドーシスに対して LDL 吸着療法を施行し SAA の低下を認めたとの報告²⁰⁾もある。本例では、ステロイド剤使用としたが効果なく、剖検後に、腹膜炎の存在が指摘され、ステロイド治療による悪化の可能性もあったものと考えられ、アミロイドーシスの治療の困難さが感じられた。本例の死亡原因としては、慢性腎不全、全身性アミロイドーシスに加え、腹膜炎の合併と推察された。血清 CRP 上昇の原因は結腸アミロイドーシスおよび腹膜炎によるものと考えられた。腹膜炎に関しては、腸管穿孔は認められておらず原因が特定できないが、結腸潰瘍からの炎症が波及することによって合併した可能性が考えられた。非穿孔性の腹膜炎の合併はまれではあるが、報告例は散見される^{21,22)}。また、剖検所見より、入院時の胃潰瘍はアミロイドーシスの影響はないものと思われた。他院へ入院中、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs : ロキソプロフェンナトリウム) を頓服で内服していたとのことであったが、服用量は入院期間中で合計 2 錠とのことで NSAIDs 潰瘍の原因としては疑わしく、胃潰瘍の原因は確定できなかった。

結 語

本例では、下痢症状、血液検査で WBC、CRP 上昇

などの検査異常値の出現後に、全身状態の増悪、腹部CTでの直腸壁肥厚の急速な進展など、比較的急速に病状が進行したと思われ、血液透析患者に発症したAAアミロイドーシスの病態を考慮する上で示唆に富む症例であり、また、血液透析患者とAAアミロイドーシスの関係を考える上でも価値ある症例と考えられた。また、腸管アミロイドーシスは、内視鏡所見では特徴的所見を有さないため、本例のように、抗生剤に反応しない、持続する下痢症状を有する場合はアミロイドーシスの存在を念頭に入れて検査、治療を行うことが重要と考えられた。

文献

- 吉田隆亮, 坂本英典: アミロイドーシス, サルコイドーシスと消化器病変. *MB Gastro* 2: 97-102, 1992
- 河南智晴: アミロイドーシス, 電子コロノスコーピー(長廻 紘編), p 350-357, 南江堂, 東京, 1993
- 石原得博, 河野裕夫, 星井嘉信: アミロイドーシスの総論と分類. *臨床と病理* 14: 1466-1473, 1996
- 中川定明: 甲状腺, 変性・壊死・萎縮. *現代病理学大系* 17A, p 293-300, 中山書店, 東京, 1988
- 北岡建樹: 透析アミロイドーシス. 透析療法の合併症対策(北岡建樹著), p 211-216, 永井書店, 大阪, 2005
- Pitkanen P, Westermarck P, Cornwell III GG: Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol* 117: 391-399, 1984
- 原喜与一, 松本敏昭, 池田善彦, 油谷親夫, 桂 栄孝: 持続的心臓液貯留を伴った心臓アミロイドーシスの1剖検例. *日臨細胞誌* 38: 98-102, 1999
- Demirtas M, Uluhan A, Paydas S, Gonlusen G, Usal A, Tuncer I, Birand A: AA-amyloidosis presenting with chronic diarrhea and cardiac manifestation. *Jpn Heart J* 35: 695-699, 1994
- Okada K, Takahashi S, Horiuchi K, Nagura Y, Hatano M: A case of primary systemic amyloidosis with AA protein. *Jpn J Nephrol* 33: 529-531, 1991
- 角田さやか, 福島達夫, 小林伸哉, 藤本荘八, 進藤彰久, 渡辺佳樹, 佐々木環, 榎村信介, 柏原直樹: アミロイドーシス(AA)により腸閉塞を呈した, 長期透析患者の一剖検例. *透析会誌* 33(Suppl 1): 859, 2000
- Cohen AS, Connors LH: The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *J Pathol* 151: 1-10, 1987
- Benditt EP, Eriksen N: Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc Natl Acad Sci* 74: 4025-4028, 1977
- Eriksen N, Benditt EP: Isolation and characterization of the amyloid-related apoprotein (SAA) from human high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci* 77: 6860-6864, 1980
- Maury CP, Wegelius O: Clinical value of serum amyloid A reactive protein measurements in secondary amyloidosis. *Tissue React* 7: 405-407, 1985
- 吉崎和幸, 緒方 篤, 嶋 良仁: IL-6による急性期蛋白の誘導と炎症性疾患におけるIL-2の意義. *治療* 30: 39-47, 1996
- 加藤政雄, 倉橋さおり, 堀 秀生, 榊原未知, 杉浦美宏, 川口和紀, 新 典雄, 宮本晃子, 三浦信彦, 大橋 篤, 村上和隆, 長谷川寛, 鹿野昌彦, 川島司郎: IL-6および血清アミロイドA(SAA)による透析膜の生体適合性の評価. *ハイパフォーマンスマンブレン'98, 腎と透析* 45(別冊): 153-157, 1998
- 大貫忠男, 岡井隆広, 片山真樹子, 国府田静生, 田所昌夫, 米山美佐夫: アミロイドA蛋白の血液透析除去能—クローン病症例について—. *透析会誌* 35(Suppl 1): 965, 2002
- Ravid M, Kedar I, Sohar E: Effect of a single dose of dimethyl sulphoxide on renal amyloidosis. *Lancet* 2: 730-731, 1977
- Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, Fukushima K, Ishii W, Kaneko K, Yazaki M, Nakamura A, Tokuda T, Matsuda M, Furuya R, Ikeda S: Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 12: 48-53, 2005
- 菅沼信也, 木暮照子, 小俣正子, 佐藤昌志, 西海孝男, 古田凱亮: LDL吸着療法により著明なアミロイドA蛋白濃度(SAA)の低下を認めたAAアミロイドーシスの一例. *日腎会誌* 47: 710, 2005
- 馬庭和弘, 白石 好, 磯部 潔, 森 俊治, 西海孝男, 古田凱亮: 汎発性腹膜炎を呈した宿便による非穿孔性閉塞性腸炎の1例. *日臨外会誌* 64: 1934-1938, 2003
- 飯塚美伸, 中牧慎太郎, 空戸昌一郎, 宗像源之, 玉川和亮, 斎藤美和子, 石橋克之, 菅家道人, 黒沢正喜, 新妻一直, 浜田明子: 連続携行式腹膜透析(CAPD)患者に起きた大腸ポリペクトミー後の非穿孔性腹膜炎と考えられた1例. *県立会津総合病院雑誌* 19: 15-21, 2003