
消化管を中心とする透析アミロイドーシスに 被嚢性腹膜硬化症を合併した血液透析患者の一例

青山 有、忠地一輝、喜早祐介、樋口知見、米田真也、下田次郎、
中島志織*、石田和之**、渋谷俊介***、鈴木 雄***、那須崇志****
岩手県立胆沢病院 泌尿器科、秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座*、
獨協医科大学 病理診断学**、岩手県立胆沢病院 外科***、
医療法人清和会奥州病院 泌尿器科****

A case of hemodialysis patient with dialysis-related amyloidosis centered on digestive tract and encapsulation peritoneal sclerosis

Yu Aoyama, Kazuki Tadachi, Yusuke Kiso, Tomomi Higuchi, Shinya Maita,
Jiro Shimoda, Shiori Nakajima*, Kazuyuki Ishida**, Shunsuke Shibuya***,
Yu Suzuki****, Takashi Nasu****

Department of Urology, Iwate Prefectural Isawa Hospital,
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine*,
Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University**,
Department of Surgery, Iwate Prefectural Isawa Hospital***,
Department of Urology, Oshu Hospital****

<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の癒着によって生じる、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、腹膜透析期間3年以前は0.3%、5年で0.6%と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EPSが生じると報告されている^{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1例⁴⁾と、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が合併した症例報告⁵⁾があるが、私達が調べ得た限りでは、他にアミロイドーシスと被嚢性腹膜硬化症を合併した症例の報告は無く、今回経験した症例は貴重な例と考えられるため報告する。

<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で、43年前に腹膜透析導入となった。その1ヶ月後に血液透析併用を開始し、導入から5ヶ月後に腹膜透析を終了して、血液透析を行っていた。慢性C型肝炎、胆石症の既往がある。

常用薬：アスピリン、エクセラゼ、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、ジメチコン。

現病歴：

透析開始から約43年後、血液維持透析中に腹部膨満を訴えたため前医透析病院で精査したところ、腹部単純X線写真で腸閉塞の所見が認められた。経鼻胃管による減圧治療でも腹部膨満は改善しなかった。6日後の腹部CT検査で胆石、膵管拡張、腹水貯留が認められ、血液検査でトリプシンと膵ホスホリパーゼA2が高値のため、急性膵炎が疑われた。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⁶⁾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MRIで膵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、腸閉塞と難治性腹水に対する治療の目的で、初発から19日目に当院紹介入院となった。

入院時現症：

体温 38.9℃、血圧 90/29mmHg、脈拍 147回/分、腹部膨満、軟、圧痛は軽度で、僅かな反跳痛が認められた。

検査所見：

血液検査ではWBC 6240/ μ Lであったが、CRP 26.24mg/dLと高値であった（表1）。血液培養ではすべての検体から *Bacteroides Uniformis* 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が認められた（図1）。

表1 入院時検査所見

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	6240	/ μ L
ALP	230	IU/L	RBC	371	$\times 10^4$ / 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	$\times 10^4$ / 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>	

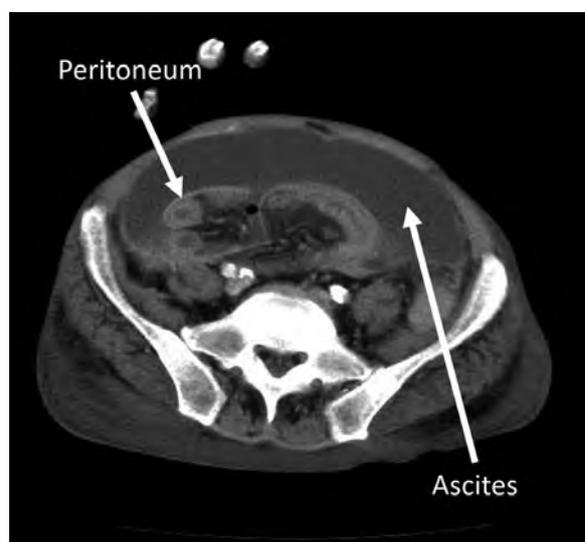


図1 腹部CT
(肥厚した腹膜、多量の腹水があった。)

入院後経過：

臨床経過やCT検査から腹腔内膿瘍が考えられ、その原因として腸管穿孔が疑われたため、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に貯留しており、腹水培養の結果は*Bacteroides Uniformis*であった。腸は一塊となって癒着しており（図2）、明らかな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、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、腹腔内洗浄してドレーンを留置して閉腹し、手術終了となった。



図2 術中所見
(腸管が癒着し一塊となっていた。)

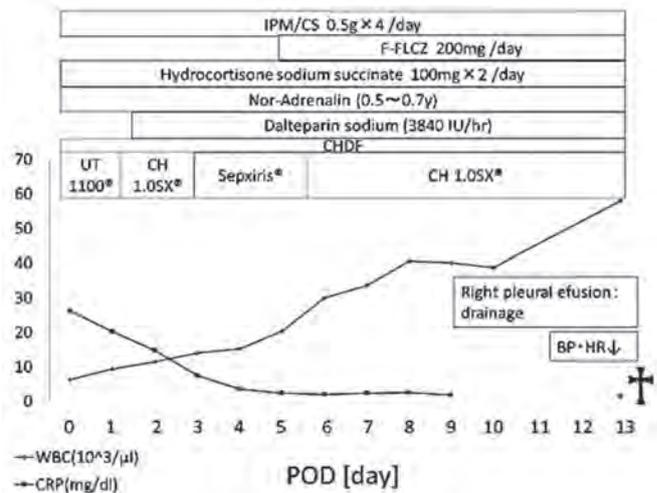


図3 術後経過

帰室後、人工呼吸器管理下で持続的血液濾過透析（CHDF）を施行しつつ、ノルアドレナリン持続投与、大量輸液、イミベネム・シラスタチン（IPM/CS）0.5g × 4/日、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルNa 100mg × 2/日持続静注で治療を開始した（図3）。術後第2病日にDICとなりダルトパリン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・病理解剖が行われた。

剖検結果：

腹膜はびまん性に肥厚しており、腸管は肥厚したフィブリン膜の中で一塊となっていた。腹水はほとんどなく、膿瘍は骨盤内で顕著であった（図4）。

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、アミロイド沈着による心筋細胞破壊が認められた。



図4 剖検所見
(腹膜は肥厚し、腸管はフィブリン膜に包まれていた。)

消化管は胃から小腸、大腸にかけてアミロイドの沈着があり、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、広範な間質線維化およびアミロイド沈着があった（図5）。

その他、両肺、膵臓、肝臓の間質、血管壁にアミロイド沈着が認められた。

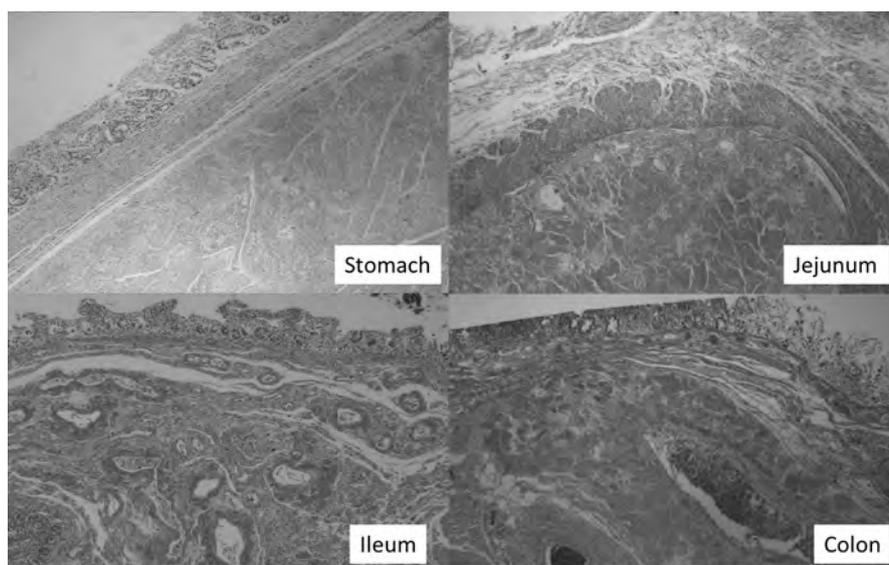


図5 消化管 HE 染色検体
(胃～大腸の広範囲にアミロイド沈着があった。)

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、膵臓、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、肝線維症、肺うっ血、脾腫、過形成性骨髄が認められた。

<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、 $\beta 2$ ミクログロブリンが前駆蛋白となる⁴⁾。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高く、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と報告されており⁷⁾、その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例であった。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が認められており、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が更に悪化したと推察される。

EPS発症の背景としては腹膜透析歴が有名だが、腹膜透析歴の無いEPSの報告も複数あり、原因としては 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、卵胞出血、サルコイドーシス、アスベスト曝露、大網脂肪織炎治癒後、結核、先天異常などが挙げられる^{8,9,10)}。また発症の一因として、腹腔内炎症やフィブリン析出亢進の関与も示唆されている²⁾。腹膜透析患者におけるEPS発症には2-hit理論があり、1st hitとしては非生理的透析液への曝露などにより起きる腹膜損傷、2nd hitとしては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EPS発症に、腹膜炎は比較的短期的なEPS発症に関わる¹¹⁾。本症例では、腹膜透析から血液透析に移行した理由は不明であるが、極めて短い期間で腹膜透析を終了している。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が、いずれも9年¹²⁾、6年¹³⁾と、比較的長期の腹膜透析歴を持ってお

り、本症例での腹膜透析歴5ヶ月という期間がEPS発症に直接寄与した可能性は低いと考えられる。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か月前であったことが述べられている¹⁴⁾。本症例では、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、腹膜炎がEPSに関与した可能性はある。

本報告の問題点として、腹膜透析治療開始が45年前で、詳細な診療記録がなく、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挙げられる。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。また、透析アミロイドーシスでは前述の通り β 2ミクログロブリンを前駆蛋白とするA β 2Mアミロイドが沈着するとされるが、本症例の病理解剖では免疫組織学的染色をしておらず、アミロイドのサブタイプに関しては同定ができていない。そのため、A β 2Mアミロイドーシスのほか、腹膜透析や腹膜炎等の炎症性刺激への反応として生じたAAアミロイドーシスの可能性も否定できない。

以上から本症例の経過を考察すると、長期血液透析により消化管を中心とする多くの臓器にA β 2Mアミロイド沈着が生じたことで麻痺性イレウスを発症し、Bacterial translocationや消化管穿孔(micro perforation)によって腹膜炎が生じ、そこにEPSが発生したことで腸閉塞が更に悪化して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来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性透析アミロイドーシス、EPSと診断した。アミロイドーシス、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がある。

<利益相反の開示>

特になし

<参考文献>

- 1) Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, et al.: 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. 20: 43-55, 2000.
- 2) Christopher J Danford, Steven C Lin, Martin P Smith, et al.: Encapsulating peritoneal sclerosis. World J. Gastroenterol. 24: 3101-3111, 2018.
- 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.* 34: 766-774, 2014.
- 4) Jones J, VanRosendaal G, Cleary C, et al.: Primary amyloidosis presenting as small bowel encapsulation. *Can. J. Gastroenterol.* 18: 169-172, 2004.
 - 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嚢性腹膜炎を合併した透析患者の1剖検例、*透析会誌* 32：121-127、1999.
 - 6) 急性膵炎診療ガイドライン2010改訂出版委員会 編：急性膵炎診療ガイドライン2010 第3版、金原出版：41-46、2009.
 - 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 38：619-627、2003.
 - 8) Kaklamanis P, Vayopoulos G, Stamatelos G, et al.: Chronic lupus peritonitis with ascites. *Ann. Rheum. Dis.* 50：176-177, 1991.
 - 9) 板谷喜朗、朴 泰範、河本和幸、他：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* 42：311-316、2009.
 - 10) 米永吉邦、三瀬昌宏、矢田 善、他：大網脂肪織炎治癒後に発症した被嚢性腹膜硬化症の1例、*日臨外会誌* 76：1515-1520、2015.
 - 11) K Honda, H Oda: Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 25: 19-29, 2005.
 - 12) Morishita K, Otomo Y, Aiboshi J, et al.: Encapsulating Peritoneal Sclerosis Complicated by an Intra-abdominal Abscess. *Am. J. Kidney Dis.* 58: 325-328, 2011.
 - 13) Culpepper RM, Gore S, Rutecki GW: An intra-abdominal abscess or "rind" as a consequence of peritoneal dialysis-associated pseudomonas peritonitis. *Clin. Nephrol.* 26: 1-6, 2013.
 - 14) Caldwell J, Dyer A: Sclerosing encapsulating peritonitis (cocoon bowel) presenting after laparotomy for splenic abscess. *J Radiol.* 7: 17-23, 2013.