

症例報告

AA型アミロイドーシスを合併した高齢発症のCrohn病の一例

播磨陽平¹⁾, 橋本一夫¹⁾, 檜垣真吾²⁾, 三谷伸之³⁾, 権藤俊一⁴⁾, 坂井田功^{1, 2)}山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野 (内科学第一)¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)山口大学医学部附属病院光学医療診療部²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)長門総合病院内科³⁾ 長門市東深川85 (〒759-4194)山口大学医学部附属病院病理部⁴⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : AA型アミロイドーシス, Crohn病, 腎障害

和文抄録

AA型アミロイドーシスを合併したCrohn病の一例を経験した。症例は73歳女性。発熱、下痢症状の改善がないため紹介入院となった。入院時の腹部単純X線写真では著明な大腸拡張像を認め、腹部骨盤CTでも回腸から結腸にかけての浮腫状の壁肥厚と腸管周囲に膿瘍の形成、回腸の拡張像を認めた。十二指腸粘膜の内視鏡下生検を施行したところ、組織学的にAA型アミロイドーシスと診断された。大腸内視鏡検査では異常所見はなかった。小腸X線二重造影検査にて、小腸の管状狭窄と拡張、潰瘍瘢痕、類円形の潰瘍が多発していた。AA型アミロイドーシスを合併したCrohn病の診断のもとに入院・加療を行った。絶食と抗生剤点滴で腸管安静をはかると下痢などの症状は改善し、食事を流動食から固形食に変えると症状の増悪を認めた。Crohn病は栄養療法で寛解導入され、その後維持された。消化管アミロイドーシスの消化器症候もなく4年間経過良好である。

はじめに

今回われわれは、原因不明の腹痛、下痢を主症状とした症例で十二指腸にAA型アミロイド蛋白の沈

着がみられ、その原因として小腸Crohn病と診断された一例を経験した。消化器症状の下痢、腹痛は、栄養療法とステロイド療法で消失した。Crohn病に合併するAA型アミロイドーシスは、腎障害を合併することが多い¹⁾。しかし、本症例はAA型アミロイドーシスを合併するCrohn病であったが、尿蛋白などの腎障害が合併しないまれな症例であった。

症 例

患者：73歳，女性。

主 訴：下痢。

既往歴：変形性関節症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：タバコ，アルコール歴なし。

現病歴：2001年頃から下痢，鮮血便を繰り返すようになり近医に通院していた。2006年3月中旬から下痢症状が増悪し近医に入院したが，症状が改善しなかったため，精査のため山口大学医学部附属病院に紹介となった。前医にて大腸内視鏡検査を施行されているが，大腸には狭窄などの器質性病変はなく回腸末端に潰瘍が認められていた。紹介後当科の外来にて精査したが，4月になり発熱，食欲不振が高度となり入院となった。

入院時現症：身長147.0cm，体重36.5kg，体温37.6度，血圧108/67mmHg，脈拍100回/分，整。眼瞼結膜は貧血様。眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節

は触知せず。心肺に異常なし。腹部は平坦で軟く、肝臓や脾臓の腫大なし。右下腹部に圧痛あり。腸雑音は正常。四肢に浮腫なし。

血液尿検査所見 (表1) : 血液検査では、RBC 347x10⁴/μl, Ht 25.2%, Hb 7.6g/dl, MCV 72.6fl, MCH 21.9pg, MCHC 30.2%, PLT 57.8x10⁴/μl, WBC 5680/μl (Neutrophil 86.0%, Eosinophil 0.5%, Basophil 0.0%, Lymphocyte 6.0%, Monocyte 7.5%) と低球性、低色素性貧血で、かつ血小板増多を認めた。血清Fe 15 μg/dlと低値であり、鉄欠乏性貧血であった。TP 5.8g/dl, Alb 1.8g/dl, A/G 0.45と低アルブミン血症があったが、血清蛋白分画にM蛋白は認めなかった。肝機能、腎機能に異常はなく、電解質も正常範囲にあった。尿検査は正常範囲であった。炎症反応は、CRP 20.74mg/dlと高値であったが、抗核抗体やリウマチ因子は陰性であり、本患者が関節リウマチに罹患している可能性は低かった。ツベルクリン反応は陰性であり、糞便や胃液の抗酸菌培養も陰性であったため、腸結核の可能性も低かった。

胸部単純X線所見 : 異常所見を認めなかった。CTRは51%であった。

心電図所見 : 異常所見を認めなかった。

腹部単純X線写真 : ニポー像は認めないが、著明な大腸拡張像を認めた (図1)。

上部消化管内視鏡検査所見 : 胃体上部のひだに竹の節様所見を認めた (図2)。十二指腸第二部は全体的に粘膜粗糙で、一部ではノッチ形成を認めた (図3)。同病変は、インジゴカルミン散布にて粗糙な顆粒状粘膜が明らかになった (図3)。十二指腸粘膜ひだのノッチ形成部位よりの生検標本にて、粘膜

筋板および一部粘膜下層の血管周囲にアミロイドの沈着を認めた。免疫組織化学染色にてAA型アミロイドーシスと同定された (図4 ; a, b, c)。

小腸X線二重造影検査 : 腸管におけるアミロイドの沈着範囲とAA型アミロイドーシスの原因検索の目的で小腸X線二重造影検査を施行した。回腸に管状狭窄を認め、狭窄部に敷石像を認めた。狭窄部の口側では腸の拡張を認め、拡張部位では襞の消失と潰瘍瘢痕を思わせる壁の伸展不良を認めた。また口側の回



図1



図2

表1 入院時検査所見

<血液生化学>		<血算>		<血清蛋白分画>	
TP	5.8 g/dl	RBC	347 万/μl	Alb	42.8%
ALB	1.8 g/dl	Ht	25.2 %	γグロブリン	28.4%
ChE	119 mg/dl	Hb	7.6 mg/dl	α1	7.2%
Cho	139 mg/dl	Plt	57.8 万/μl	α2	12.5%
BS	86 mg/dl	WBC	5680 /μl	β	9.1%
CRP	20.7 mg/dl	Neutro	75 %	<その他>	
AST	12 IU/l	Lymph	6.0 %	Fe	15μg/dl
ALT	11 IU/l	Mono	7.5 %	Ferritin	105.1ng/dl
LDH	141 IU/l	Eosino	0.5 %	<尿検査>	
ALT	290 IU/l	Baso	0.0 %	pH	8.0
γ-GTP	9 IU/l	<凝固能>		比重	1.007
BUN	11 mg/dl	PT%	71.2 %	潜血	(-)
Cre	0.51 mg/dl	<免疫血清>		WBC	(-)
UA	4.6 mg/dl	IgG	1504.0 mg/dl	蛋白	(-)
Na	143 mmol/l	IgA	327.0 mg/dl	糖	(-)
K	3.9 mmol/l	IgM	87.0 mg/dl		
Cl	106 mmol/l	IgE	1078 mg/dl		

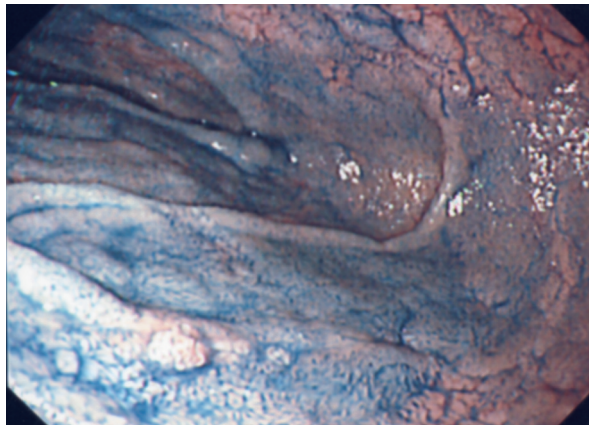
腸には不整形(類円型)潰瘍を認めた(図5)。腹部骨盤CTでも同様に消化管に異常が捉えられ、小腸下部から結腸にかけて腸管壁の浮腫と周囲脂肪組織濃度の著明な上昇を認め腹膜内全体に炎症が及んでいた。骨盤腔の小腸は拡張しており、回腸周囲の膿瘍の形成と回盲部周囲のリンパ節の腫脹を認めた。

入院後経過：上記検査所見より小腸Crohn病、腸管周囲膿瘍、AA型アミロイドーシスと診断し内科的加療が行われた。入院時より腸管麻痺があったため、絶食して補液を施行した。CRP 20.74mg/dlの強い炎症反応は、菌血症の合併が疑われたため、抗生剤のセファゾリンNa(セファメジン[®])の点滴静脈注射を1g/日で開始した。入院後3日目には、CRP 8.95mg/dlまで改善し、腹部単純X線写真上も腸管拡張像は改善した。また発熱、下痢といった臨床症状もしだいに改善し、かつ入院後7日目にCRPは4.26mg/dlとさらに下がったので流動食を開始した。12日目には、CRP 0.36mg/dlまで改善したが、

食事を流動食から3分粥とするとCRPは再び8.81mg/dlまで上昇し、発熱、下痢も増悪した。再度絶食としたところCRPは1.00mg/dlまで前回と同様に速やかに改善し、臨床症状も改善した。その後低残渣、低脂肪食を再開し、再燃のないことを確認

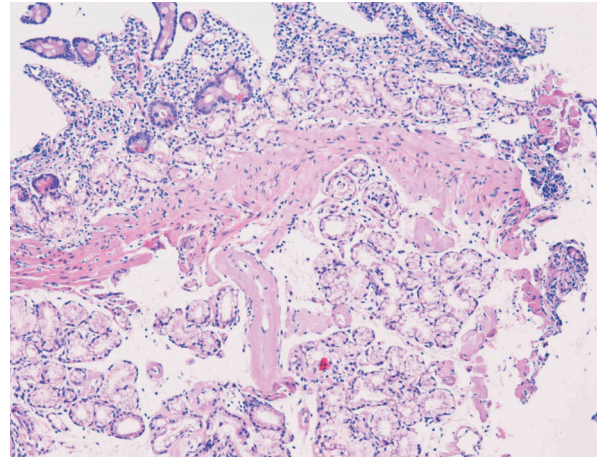


十二指腸第2部

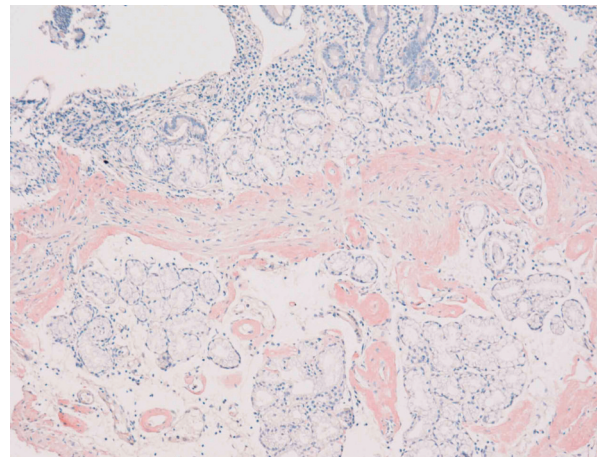


インジゴカルミン散布後

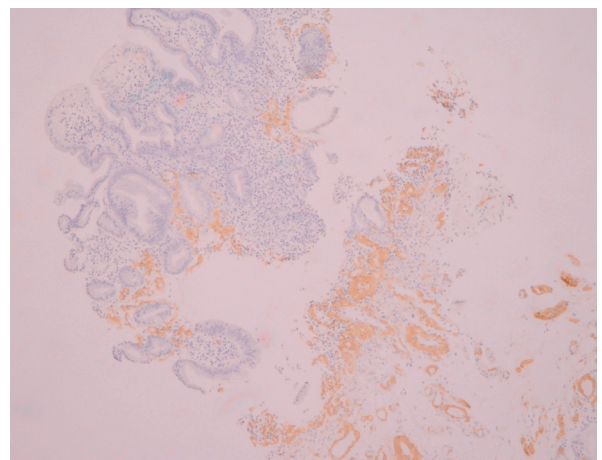
図3



a, HE染色



b, コンゴレッド染色



c, 抗AA抗体染色

図4

の上、食事を流動食から漸時5分粥として入院46日目に退院となった。入院加療中、尿蛋白はあられわず腎機能も正常であった。退院後一時下痢が増悪したが、ステロイド30mg/日の内服で下痢、腹痛が軽快した。

考 察

アミロイドーシスは、 β 構造を有した線維蛋白を主成分とするアミロイド物質が全身の諸臓器に沈着し機能障害を来す疾患群である²⁾。従来、原発性や続発性、家族性などの分類が行われていたが、近年アミロイド蛋白の種類によって沈着する臓器・組織の親和性が異なっていることが明らかになり蛋白別の病型分類が確立されている²⁾。原発性のものと続発性のものにおいては、前者ではAL型が多く、後者ではAA型が多い事が知られている²⁾。AL型アミロイドーシスは原発性アミロイドーシスや骨髄腫に伴うものであり³⁾、続発性アミロイドーシスの主な基礎疾患は、関節リウマチ、悪性腫瘍、結核、Crohn病などである^{4, 5)}。

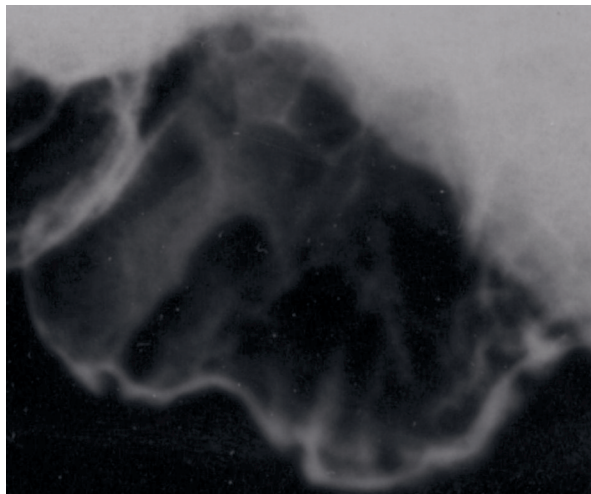


図5

AA型アミロイドーシスの臨床像は、先行する基礎疾患により様々な臨床徴候が認められる。消化器症状では、嘔気、嘔吐、食思不振、下痢、体重減少、消化管出血などがみられる⁶⁾。内視鏡検査では、黄白色調の微細顆粒状隆起が多発する粗糙な粘膜が特徴的とされ、消化管のどの部位にも観察されるが、十二指腸・空腸で頻度が高い⁶⁾。上部消化管内視鏡検査では、特に十二指腸第二部で顆粒状変化として高率に観察される⁷⁾。組織学的には粘膜固有層と粘膜下層に認めることが多い。これはAA型アミロイドーシスが消化管へ沈着する場合に、この蛋白の親和性が粘膜固有層と粘膜下層の血管壁にあるためである⁷⁾。

全身性AA型アミロイドーシスは、慢性炎症性疾患の6%に認められるが⁸⁾、Crohn病に伴うAA型アミロイドーシスは、比較的まれである。Greensteinらは、病悩期間が平均15年間の1709人のCrohn病患者の中でアミロイドーシスの合併があったのは15人と頻度として少なかったことを報告している。また、その15例と、過去の症例報告も合せた22例のCrohn病に合併したAA型アミロイドーシスのうち、18例が腎アミロイドーシスによるネフローゼ症候群か腎不全を合併していたと報告している¹⁾。Lowdellらは、5年以上の病悩期間のある79人のCrohn病患者に直腸生検と腎機能検査を施行し、AA型アミロイドーシスの合併率を検討したが、アミロイドーシスの合併は1例も認めなかったと報告している。彼らは、過去に2例のCrohn病に伴うAA型アミロイドーシスを経験しているが、いずれも腎アミロイドーシスを合併していた⁹⁾。

今回のわれわれの症例は、Crohn病の発症年齢としては極めてまれな高齢者であった。本症例は、小腸の狭窄や、敷石像、小腸潰瘍の存在や、竹の節様所見といった胃病変の存在からCrohn病と診断した。今回の症例はAA型アミロイドーシスを合併したCrohn病の稀な1症例であった。腎障害が現れなかったのは、短い病悩期間のためか内科的治療が奏功して寛解期間が長かったためと推定された。

一般にAA型アミロイドーシスは、基礎疾患が治療されないかぎり予後が不良である。Crohn病の場合、ネフローゼ症候群や腎不全が予後に影響する。しかしながら、Crohn病の罹患腸管の切除により、他臓器に沈着したアミロイドが減少し、予後が改善

したとする報告がある⁹⁾。今回の症例もCrohn病を食事療法で寛解維持することによって消化器症状がなくなり、同時に消化管AA型アミロイドーシスも軽快して良い経過をたどっているものと考えられた。今後、腎障害の出現に注意を払った経過観察が必要と考えられた。

参考文献

- 1) Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, Gumaste V, Werther JL, Janowitz HD. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992 ; 71 : 261-70.
- 2) 磯部 敬. アミロイドーシス. 医学書院, 東京, 1997, 6-34.
- 3) 厚生省特定疾患代謝系疾患調査研究班アミロイドーシス分科会1998年度研究報告書. 石原得博編, 1999, 7-161.
- 4) Kobayashi H, Tada S, Fuchigami T, Okuda Y, Takasugi K, Matsumoto T, Iida M, Aoyagi K, Iwashita A, Daimaru Y, Fujishima M. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis : diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 44-49.
- 5) 山本淳也, 宇野博之, 平井郁仁, 松本主之, 瀧上忠彦, 小林広幸, 岡田安吾, 富永雅也, 畠山定宗, 八尾恒良, 蒲池紫乃, 岩下明德. Crohn病に合併した続発性アミロイドーシス11例の臨床的検討. *胃と腸* 1999 ; 34 : 1255-1266.
- 6) Tada S, Iida M, Yao T, Okada M, Fukushima M. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine : clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* 1994 ; 40 : 45-50.
- 7) 多田修治, 飯田三雄, 檜沢一興, 八尾隆史, 小林広幸, 青柳邦彦, 原口 修, 須古博信, 瀧上忠彦, 岡田光男, 八尾恒良, 藤島正敏. アミロイドーシスにおける上部消化管病変の特徴. *胃と腸* 1994 ; 29 : 1357-1368.
- 8) Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 1362-1365.
- 9) Lowdell CP, Shousha S, Parkins RA. The incidence of amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. A prospective survey of 177 patients. *Dis Colon Rectum* 1986 ; 29 : 351-354.

A Case of Crohn's Disease with AA Amyloidosis. in Advanced Age

Yohei HARIMA¹⁾, Kazuo HASHIMOTO¹⁾, Shingo HIGAKI²⁾, Nobuyuki MITANI⁴⁾, Toshikazu GONDO³⁾ and Isao SAKAIDA^{1, 2)}

1) Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Department of Gastroenterological Endoscopy, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 3) Division of Internal Medicine, Nagato General Hospital, 85 Higashi Fukawa, Nagato, Yamaguchi 759-4194, Japan 4) Department of Surgical Pathology, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

We report a rare case of Crohn's disease with AA amyloidosis without renal involvement. A 73-year-old woman was admitted to our hospital with fever and diarrhea. We observed severe distension of the colon by the abdominal X-ray on hospitalization. Abdominal CT revealed edematous wall thickening from the ileum to the colon, and extension of the ileum. AA amyloidosis was diagnosed histologically by duodenal endoscopic biopsy specimen. We did not find any

lesions in the colon by colonoscopy. Intestinal radiographic examination revealed many areas of stenosis and distension, longitudinal ulcer, and aphthoid lesions in the small intestine.

Medical treatment was carried out by the diagnosis of Crohn's disease with amyloidosis. Symptoms such as the diarrhea were improved with bowel rest by fasting and antibiotic intravenous injections, but her symptoms exacerbated when the diet was changed to per os.

Patients with AA amyloidosis in Crohn's disease often have renal dysfunction such as nephrotic syndrome due to renal amyloidosis, but we did not observe any signs of renal dysfunction such as proteinuria in the clinical course of this patient. By maintaining her Crohn's disease in remission, this patient has remained in good condition without any exacerbation symptoms of gastrointestinal amyloidosis for four years.