

## 膀胱アミロイドーシスの1例

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

小山内 裕 昭・山内 薫  
森川 満・中田 康 信  
徳中 荘 平・稲田 文 衛  
八 竹 直

## A CASE OF BLADDER AMYLOIDOSIS

Hiroaki OSANAI, Kaoru YAMAUCHI, Mitsuru MORIKAWA,  
Yasunobu NAKATA, Sohei TOKUNAKA,  
Fumie INADA and Sunao YACHIKU*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College  
(Director: Prof. S. Yachiku)*

Herein we report a case of bladder amyloidosis treated successfully with TUR & DMSO bladder instillation. A diagnosis was made by a biopsy of the bladder epithelium. Amyloid fibrils were confirmed in the biopsy specimen with polarization and electron-microscopy. The patient was treated with TUR. The residual lesion had disappeared with DMSO bladder instillations for 4 months (12X) without side effects after TUR.

Thus DMSO bladder instillation with surgical resection seems to be an excellent therapy for bladder amyloidosis.

**Key words:** Bladder amyloidosis, DMSO

## 緒 言

アミロイドーシスは1855年 Virchow ら<sup>1)</sup>により概念が確立されて以来、多数の報告<sup>2,5-8)</sup>があるが、局所性膀胱アミロイドーシスはまれな疾患とされ、治療法に関してもまだはっきりと確立されていないのが現状である。

最近、われわれは、局所性膀胱アミロイドーシスの1例を経験し、それに対して TUR 後 dimethyl sulfoxide (DMSO)<sup>9)</sup> を使用し、良好な結果を得たので報告する。

## 症 例

患者：M. T., 59歳，女性 (009321)  
初 診：1984年6月28日  
家族歴・既往歴：特記事項なし  
現病歴：1984年5月頃より肉眼的血尿，頻尿が出現

し、近医にて膀胱腫瘍を疑われ、1984年6月28日、当科受診し、7月3日入院となった。

現 症：身長 154 cm, 体重 54 kg, 栄養状態良好, 血圧 110/70 mmHg, 脈拍 80/min 整, 腹部理学的所見で異常を認めず, 泌尿生殖器系でもとくに異常は認められなかった。

一般検査所見・尿所見；蛋白 (-), 糖 (-), 沈査；WBC 2-3/視野, RBC 10-15/視野, 細菌 (-), 尿中 Bence-Jones 蛋白 (-)

血液生化学的所見；WBC 3,500/mm<sup>3</sup> (Seg 59%, Band 1%, Eos 2%, Lymph 25%, Mono 10%), RBC 422×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 13 g/dl, Ht 38%, BSR 13/24 mm, TP 7 g/dl (alb 62%, α<sub>1</sub>-gl 4%, α<sub>2</sub>-gl 11%, β-gl 10%, γ-gl 13%), TTT 1 Mu, ZTT 4 ku, T. Bil 0.3 mg/dl, D. Bil 0.1 mg/dl, T. chol 243 mg/dl, ch-E 0.83 Δ ph, Al-P 5.2 K, GOT 14 ku GPT 8 ku, LDH 377 wu, γ-GPT 8 ku, LAP 103

GR, BUN 10 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, UA 3.3 mg/dl, Na 141 mEq/dl, K 3.7 mEq/dl, Cl 104 mEq/dl, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26 mM/l, Ca 8.4 mg/dl, P 3.7 mg/dl, Ccr 125 l/day, CRP(-), ASLO 166 X, LEtest (-) 血清梅毒反応 (-), 尿細胞診 (-), 免疫グロブリン IgG 1,010 mg/dl, IgA 305 mg/dl, IgM 119 mg/dl, IgE 53 ng/dl, IgD 20 mg/dl 以下, 心電図. 呼吸機能は正常.

膀胱鏡所見; 三角部から後壁全体を占める広基性, 黄白色, 浮腫状の腫瘤がみられ, 易出血性であり, 両側尿管口は正常であった (Fig. 1).

X線学的検査; 胸部写真正常で, KUB で異常なく, IVP で両腎の機能形態に異常を認めず, 膀胱部にやや壁不整像を認める (Fig. 2). 血管造影では, 動脈相は正常で静脈相に造影剤の停滞像が認められた (Fig. 3).

以上の結果より膀胱腫瘍を疑うも, 診断を確定させるために, 経尿道的に腫瘤の生検を施行した.

病理組織; H-E 染色では, 粘膜下, 血管壁, 一部筋層に無構造な硝子様物質の沈着があり, 悪性像や特異性炎症像は見られず, アミロイドーシスが疑われた (Fig. 4).

Congo-Red 染色をおこなったところ, 橙赤色に染まり, 偏光顕微鏡による観察でアミロイド特有の黄白色の複屈折がみられ (Fig. 5), 透過型電子顕微鏡では, 直径約 10-15 nm のアミロイドフィブリルが集積し, 線維に方向性がなく錯走していることが確認された (Fig. 6).

以上の所見より, 膀胱アミロイドーシスと診断が確定した. 全身性アミロイドーシスの有無の検索をおこなったが, 理学的には, 巨舌症や嘔声はなく, 肝, 脾, リンパ節の腫大もなかった. 神経学的にも正常であり, 皮膚にもとくに異常所見を認めず, 直腸生検, 食道生検においてもアミロイドの沈着はみられなかった. 免疫学的にも, 前述のように異常を認めなかった. したがって, 局所性膀胱アミロイドーシスと診断した.

治療: 経尿道的腫瘍切除をおこなったが, 易出血性のため十分な切除ができず, 残存病変を認めたため, アミロイド蛋白を融解させることを目的として DMSO の膀胱内注入を施行した. DMSO の使用法は, 間質性膀胱炎に対する Stewart ら<sup>4)</sup>の方法に準じ, 1%キシロカイン 40 ml を膀胱内注入し, 30分後に排液し, 50% DMSO 50 ml 注入後, 30分以上たってから排尿するように指示した. 2週間ごとに DMSO の注入を続けたところ, 5カ月 (12回注入) で肉眼的には残存病変は消失し, 膀胱粘膜の生検でもアミロイド線維の蓄積はほとんど認められなかった.

## 考 察

アミロイドーシスは, アミロイド蛋白が全身の各種臓器に異常沈着する原因不明の代謝性疾患で, 本邦では特定疾患として厚生省により研究班が設置されている<sup>5)</sup>.

アミロイドーシスの分類は, 1935年 Reiman<sup>6)</sup>以来, King<sup>7)</sup>, Symmer<sup>8)</sup>, Cohen ら<sup>9)</sup>により種々の分

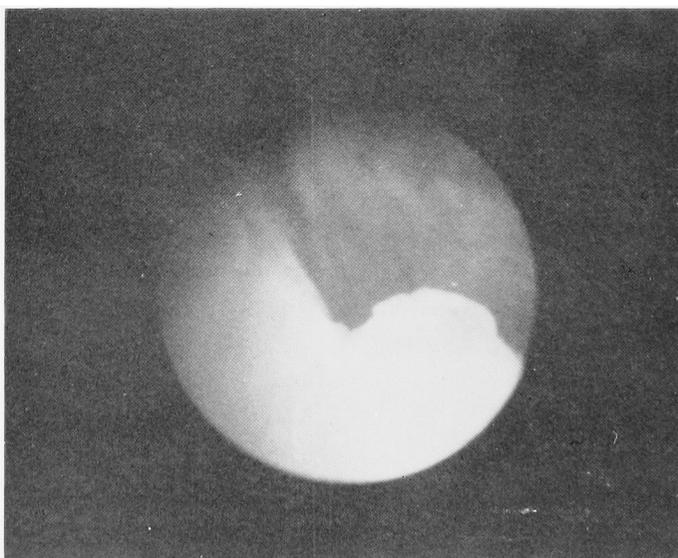


Fig. 1. 膀胱鏡写真: 隆起性広基性病変を認める

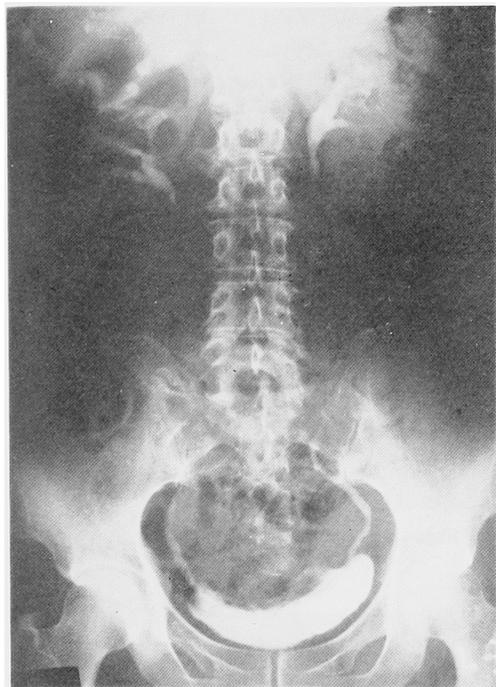


Fig. 2. IVP：膀胱壁の不整以外は正常の所見

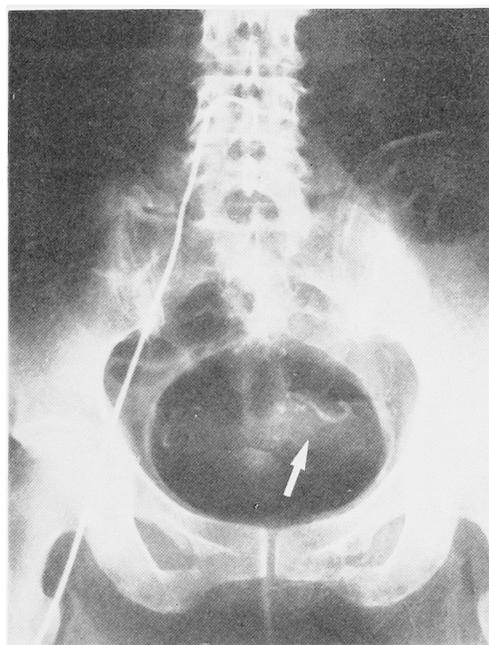


Fig. 3. 左内腸骨動脈造影：静脈相に造影剤の停滞を認める（矢印）

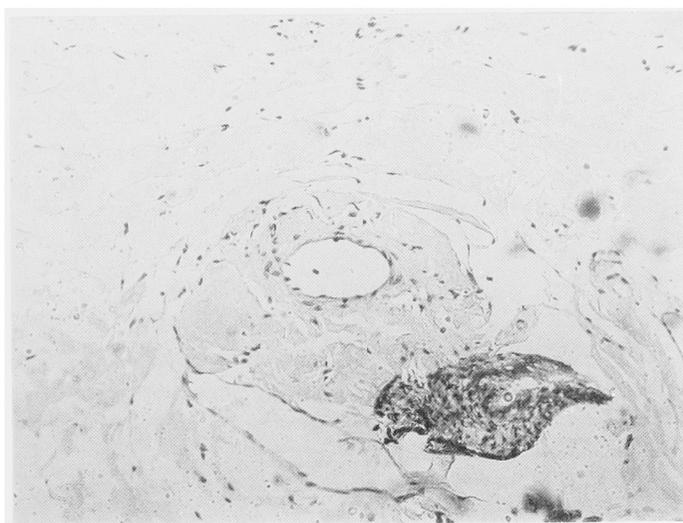


Fig. 4. H-E 染色：無構造な硝子様物質の沈着を認める

類が提唱されているが、わが国では、厚生省特定疾患アミロイドーシス研究班により6型に分類されており、われわれは、この分類に従った (Table 1).

本邦の局所性膀胱アミロイドーシスの報告例は、Table 2 に示すごとく、1975年の伊藤ら<sup>10)</sup>の報告以来、自験例を含め、12例<sup>10-19)</sup>、欧米を含めると63例の報告がある<sup>20-22)</sup>。これら症例を、男女別、年齢別にま

とめると、Fig. 7のごとく年齢は、28歳~80歳で、男性31例、女性32例と性差はなかった。男性は40代、女性は50代にピークが見られ、平均年齢は男性49.1歳、女性57.4歳と女性のほうが高齢であった。ほとんどの症例が肉眼的血尿 (90%) を主訴として来院している。他の症状に、膀胱刺激症状 (22%)、排尿困難 (6.3%)、などが見られる。発生部位は、三角部

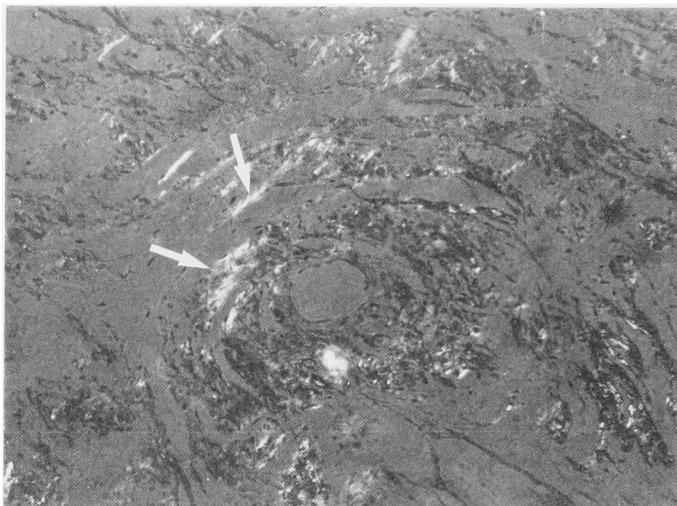


Fig. 5. 偏光顕微鏡写真 (Congo-Red) 染色: 矢印はアミロイドの複屈折を示す

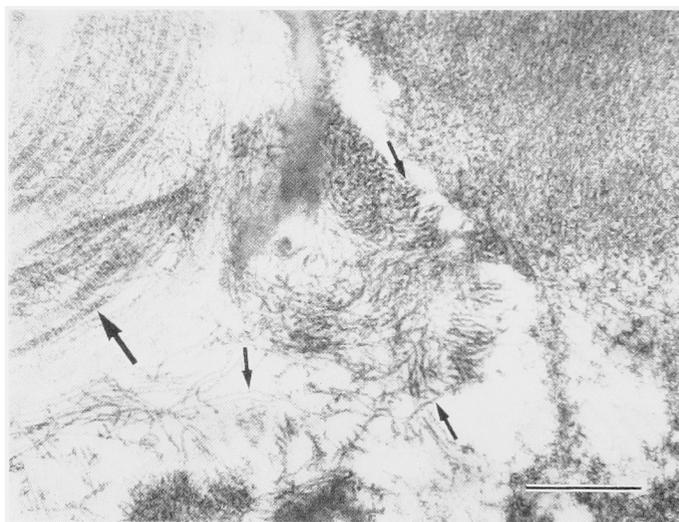


Fig. 6. 電子顕微鏡写真 細胞間隙に多数のアミロイドフィブリルを認める Amyloid fibril (small arrow), Collagen fiber (large arrow). scale bar=0.5  $\mu$ m

Table 1. アミロイドーシスの分類 (厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班, 1980年度)

- |                     |
|---------------------|
| 1) 原発性アミロイドーシス      |
| 2) 骨髄腫に合併するアミロイドーシス |
| 3) 続発性アミロイドーシス      |
| 4) 家族性アミロイドーシス      |
| 5) 局所性アミロイドーシス      |
| 6) 老人性アミロイドーシス      |

(26.5%) と後壁 (14.7%) が多く見られた。

診断は、症状、発生部位、膀胱鏡の所見だけで確定させることは難しく、組織生検に頼らなければならない。病理組織像で、Congo-Red 染色にて複屈折の確認、電子顕微鏡を用いてアミロイドフィブリルの確認をすれば、診断は確定する<sup>23,24)</sup>。また、局所性と診断するためには、他臓器へのアミロイドの沈着の有無を確認しなければならないが、全身臓器の生検は、実際問題として不可能であり Malek ら<sup>20)</sup>は、続発性アミロイドーシスの否定、Bence-Jones 蛋白陰性、血清蛋白分画が正常、直腸生検で異常を認めないことが確認

Table 2. 局所性膀胱アミロイドーシスの本邦例

報告者	発表年	年齢	性	主 訴	部 位 (膀胱)	治療法
1) 伊藤 <sup>10)</sup>	1975年	43歳	F	膀胱炎症状		T U R
2) 高本 <sup>11)</sup>	1977年	43歳	M	肉眼的血尿	頂部	膀胱部分切除
3) 宍戸 <sup>12)</sup>	1979年	33歳	M	肉眼的血尿	頂部左側	膀胱部分切除
4) 中島 <sup>13)</sup>	1979年	65歳	M	肉眼的血尿	左尿管口上方	T U R
5) 和志田 <sup>14)</sup>	1980年	63歳	M	肉眼的血尿	右尿管口外側	T U R
6) 高木 <sup>15)</sup>	1980年	68歳	F	肉眼的血尿	頂部	膀胱部分切除
7) 森田 <sup>16)</sup>	1981年	42歳	F	肉眼的血尿	三角部～左側壁 内尿道口	T U R
8) 河東 <sup>17)</sup>	1981年	59歳	M	肉眼的血尿	左尿管口外側	膀胱全摘除
9) 河東 <sup>17)</sup>	1981年	60歳	M	肉眼的血尿	後壁～前壁	膀胱全摘除
10) 能登 <sup>18)</sup>	1983年	56歳	F	肉眼的血尿	左側壁	保 存 的
11) 福田 <sup>19)</sup>	1983年	74歳	M	肉眼的血尿	頂部～後壁	膀胱部分切除
12) 自験例	1984年	59歳	F	肉眼的血尿	三角部～後壁	T U R

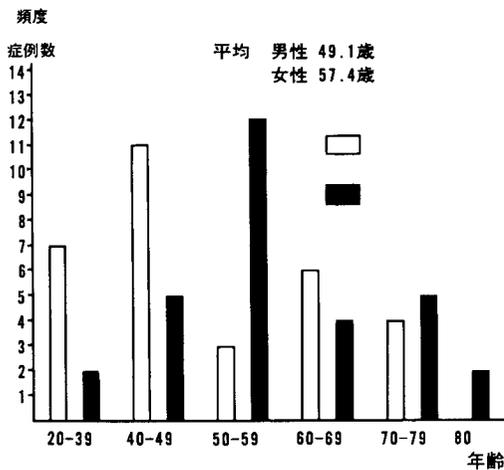


Fig. 7. 現在までの報告例の男女別年齢別頻度

Table 3. 現在までの報告例の治療法

T U R	32 例
partial cystectomy	21 例
total cystectomy	6 例
suprapubic fulguration	2 例
保 存 的	2 例

されれば、それ以上の検索は必要ないと述べている。

治療は、外科的切除が主流を占めている。その内訳は Table 3 に示すごとく、TUR が 32 例 (53%) を占めている。治療法の選択については、Malek ら<sup>20)</sup>

は、腫瘤状のものは TUR にて、び慢性浸潤性の所見がみられた症例では、膀胱部分切除または、膀胱全摘除をすべきと述べている。しかし、Hofer ら<sup>21)</sup> のように余りひどい症状がなければ保存的にみてかまわないという意見もある。また再発再燃例は、10 例 (15%) にみられ、とくに TUR では、9 例 (28%) にみられている。

最近、家族性アミロイドーシス、原発性アミロイドーシスに対して、DMSO が、内服、静注、湿布などで使用され、その有効性が報告されつつある<sup>25,26)</sup>。DMSO は、構造式 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> SO で、分子量 78.13 の無色透明の溶媒で、古くより工業用の溶媒として使用されていた。薬理作用は、浸透促進作用、抗炎症作用、局所麻酔作用、冷却作用などが知られている。臨床的にも、欧米においては、変形性関節症、関節リュマチ、関節周囲炎など整形外科の疾患に、湿布などにて、一時期使用されていた。

最近、Isobe & Osserman<sup>27,28)</sup> は、DMSO が蛋白ポリペプチドの非共価結合を解離することに注目し、実験的に、DMSO がアミロイド蛋白を解離させることを証明した。この DMSO のアミロイドに対する薬理作用は、その後、内野ら<sup>29)</sup> 荒木ら<sup>30)</sup> により追試確認され、臨床的にも、家族性アミロイドーシス、原発性アミロイドーシス、皮膚アミロイドーシスなどに、内服、静注、湿布などで使用され、かなりの効果が期待されている。副作用は、ほぼ全例にガーリック様の口腔内臭気があり、他に味覚異常、皮膚症状、消化器症状などがある。荒木ら<sup>31)</sup> による家族性アミロイドーシス 29 例に対する DMSO 使用の副作用調査では、内服、湿布、注腸、いずれにおいても半数以上

が、皮膚症状、消化器症状、などにより中断をよぎなくされている。

泌尿器科的疾患に対しては、1968年 Stewart<sup>4)</sup>らが、間質性膀胱炎に対して、DMSOの膀胱内注入を施行して以来、Fowler<sup>3)</sup>により使用され、間質性膀胱炎に対して、有効性は証明されている。また、本邦では、岡村ら<sup>32)</sup>が、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎、萎縮膀胱、間質性膀胱炎に対して使用し、良好な結果を得たと報告しているのみで、また一般的には、ほとんど使用されていないようである。

従来、局所性膀胱アミロイドーシスの治療としてTURを主体とする外科的切除が多かったが、外科的切除は、あくまでも集積したアミロイドを除去するのみで、あらたなアミロイドの沈着を防止するわけではないので、切除後の残存病変や再発の可能性、あるいは病変が膀胱全体に広がっている場合の対処の仕方など、種々の問題点があると思われる。

われわれは、今回、全身性アミロイドーシスの治療にDMSOが有効なことに基づき、間質性膀胱炎におけるDMSOの膀胱内注入療法に準じて、アミロイド蛋白を直接融解させることを目的として膀胱内注入を試み、副作用がほとんどなく、残存病変消失を認めた。DMSOの膀胱内注入療法を限局性膀胱アミロイドーシスに用いたのは、本邦、欧米を含めて、われわれがはじめてである。本法は、今後、TURなどの病変の外科的切除とともに試みられてよい方法と思われた。

## 結 語

局所性膀胱アミロイドーシスは、まれな疾患であり、治療法も確立されていない。今回、われわれは、内科的に全身性アミロイドーシスに対してDMSOが効果のあることに注目し、局所性膀胱アミロイドーシス症例において、経尿道的病変部切除とDMSOの膀胱内注入を併用し、良好な結果を得たので、報告した。

## 文 献

- 1) Virchow R. Zer Cellulose-Frage. Virchow Arch Pathol Anat **8**: 140~144, 1855
- 2) Kyle RA and Bayrd ED: Amyloidosis Review of 236 cases. Medicine **54**: 271~299, 1975
- 3) Martin H, van Rijswijk, Ruinen L, Donker AJM, de Blecourt JJ and Mandema E: Ann New York Acad Sci USA **411**: 67~83, 1983
- 4) Stewart BH and Shirley SW: Further experience with intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis. J Urol **116**: 36~38, 1976
- 5) 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班, S 51年度~S 58年度 研究報告書
- 6) Reimman HA, Koncky RF and Eklund CM: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin. Am J Path **11**: 977~988, 1935
- 7) King LS: Atypical amyloidosis disease with observations on a new silver stain for amyloid. Am J Path **24**: 1095~1115, 1948
- 8) Symmer W: Primary amyloidosis a review. J Clin Path **9**: 187~211, 1956
- 9) Cohen AS: Amyloidosis. New Engl J Med **277**: 522~530, 1967
- 10) 伊藤 担・高山秀則・日江井鉄彦・小松洋輔: 膀胱アミロイドーシスの1例. 日泌尿会誌 **66**: 712~713, 1975
- 11) 高木 均・藤井 浩・漁野聰平・井口秀吉: 原発性膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **39**: 825~827, 1977
- 12) 宍戸 悟・千野武裕・工藤 潔・小池六郎・千野一郎: 限局性膀胱アミロイドーシスの1例. 日泌尿会誌 **70**: 432, 1979
- 13) 中島和喜・村山和夫・久住治男・松原藤継・河崎屋三郎: 膀胱の primary amyloidosis の1例. 日泌尿会誌 **70**: 739, 1979
- 14) 和志田裕人・渡辺秀輝・神野浩影: 原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **26**: 1131~1137, 1980
- 15) 高木隆治・鈴木利光: 膀胱に発生した原発性限局性アミロイドーシスの1例. 臨泌 **34**: 461~465, 1980
- 16) 森田 肇・寺島光行・徳中莊平・丸 彰夫・工藤哲夫: 限局性膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **43**: 323~327, 1981
- 17) 河東鈴春・黒田昌雄・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・古武敏彦: 原発性膀胱アミロイドーシスの2例. 日泌尿会誌 **72**: 387, 1981
- 18) 能登宏光・坂本文和・佐藤貞幹・山中雅夫: 原発性局所性膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **44**: 1447~1451, 1982
- 19) 福田和夫・後藤 甫・宮川征男・大野弘幸: 膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **46**: 219,

- 1983
- 20) Malek RS, Green LF and Farrow GM : Amyloidosis of the urinary bladder Brit J Urol **43**: 189~200, 1971
- 21) Hofer PA, Winblad B, Andersson L, Schonebeck J, Lingardh G and Hietala SO Primary localized amyloidosis of the bladder. Scand J Urol Nephrol **8**: 193~194, 1974
- 22) Anthony AC, Ahmad E, Ali M, Irwin NF : Primary localized amyloidosis of urinary bladder. Urology **12**: 174~181, 1980
- 23) Missmal HP: Palarisation optischer Beitrag zur kongorot farbung des Amyloid. Z Wiss Mikrobiol **63**: 133~139, 1956
- 24) Cohen AS and Calkins E : Electron microscopic observation on a fibrous component in amyloid of diverse origin. Nature (Lond) **183**: 1202~1203, 1959
- 25) 鬼頭昭三・神谷研二・糸賀淑子・岸田健伸・山村安弘・竹川 亨・臼井美津子：家族性アミロイドーシスの Dimethyl Sulfoxide (DMSO) による治療。厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班 昭和53年度報告書：173~184
- 26) 磯部 敬：アミロイド症に対する DMSO 療法。厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班 昭和55年度報告書：247~250
- 27) Osserman EF and Isobe T: Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on Bence Jones proteins, amyloid fibrils and casein-induced amyloidosis. Amyloidosis 1976, Wegelius O and Pasternack A, 247, Academic Press, London, 1976
- 28) 磯部 敬：DMSO とアミロイド。日本臨床 **37**: 138~144, 1979
- 29) 内野文弥・石原得博・亀井敏明・中村英典・花井陳雄・西条 敬：アミロイド吸収に対する薬剤の効果について一特に DMSO について一。厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班 昭和53年度報告書：271~278
- 30) 荒木淑郎・俵 哲・年森清隆・長嶺元久：アミロイド線維に対する DMSO の, in vitro における作用。厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班 昭和55年度報告書：265~272
- 31) 荒木淑郎・永田仁郎・池川真一・山中信和・竹追良雄・中島 昭：DMSO の使用状況と効果に関する追跡調査。厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班 昭和58年度報告書：429~433
- 32) Jackson E and Fowler JR: Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. Urology **18**: 21~26, 1981
- 33) 岡村廉晴・水永光宏・有馬 滋・徳中荘平・稲田文衛・高村孝夫・八竹 直：難治性頻尿に対する, DMSO 膀胱内注入療法。泌尿紀要 **31**: 627~631, 1985

(1985年5月13日受付)