

## 下部尿路症状を伴う限局性膀胱アミロイドーシスに DMSO 膀胱内注入療法が奏功した 1 例

川崎 芳英<sup>1</sup>, 方山 博路<sup>2</sup>, 加藤慎之介<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>雄勝中央病院泌尿器科, <sup>2</sup>仙台市立病院泌尿器科

### EFFECTIVENESS OF DMSO INTRAVESICAL THERAPY FOR LOWER URINARY SYMPTOMS OF PRIMARY AMYLOIDOSIS LOCALIZED IN THE URINARY BLADDER : A CASE REPORT

Yoshihide KAWASAKI<sup>1</sup>, Hiromichi KATAYAMA<sup>2</sup> and Shinnosuke KATO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Ogachi Central Hospital

<sup>2</sup>The Department of Urology, Sendai City Hospital

Primary amyloidosis localized in the urinary bladder is comparatively rare, and 40% of the patients complain of lower urinary tract symptoms (LUTS). Although standard management for amyloidosis localized in the urinary bladder is not established, transurethral resection (TUR) is performed in most of the cases to diagnose the disease and to control bleeding. TUR is not considered as radical therapy for amyloidosis localized in the urinary bladder because of frequent recurrence. Dimethyl sulfoxide (DMSO) administered through intravenous, percutaneous or intravesical route has been shown to be effective for treating and preventing recurrence of the disease, but its effect on LUTS due to amyloidosis localized in the urinary bladder has not been demonstrated. We report a case showing improvement of LUTS and in which recurrence of amyloidosis localized in the urinary bladder was prevented for 18 months by intravesical DMSO therapy.

(Hinyokika Kiyō 59 : 453-456, 2013)

**Key words :** Localized bladder amyloidosis, LUTS, DMSO intravesical therapy

#### 緒 言

膀胱に限局したアミロイドーシスは比較的稀であり、その40%に下部尿路症状を伴うとされる。治療については定まったものではなく、診断と出血コントロールを目的に transurethral resection (TUR) が施行される。dimethyl sulfoxide (DMSO) の経静脈的もしくは経皮的、経膀胱的投与が治療および再発予防に有用との報告がある。今回、DMSO の膀胱内注入療法により、限局性膀胱アミロイドーシスの下部尿路症状における改善効果が認められたので報告する。

#### 症 例

患者 : 75歳, 男性  
主訴 : 肉眼的血尿, 頻尿, 排尿困難  
既往歴 : 2型糖尿病 (薬物療法にてコントロール良好), 慢性硬膜下血腫, 胃潰瘍  
家族歴 : 特記すべき事項なし  
現病歴 : 2008年8月, 肉眼的血尿を主訴に近医受診し, 膀胱癌疑いにて当科紹介となった。超音波検査にて上部尿路に異常所見は認められなかったが, 膀胱鏡にて膀胱頸部に出血を伴う非乳頭状腫瘍を認め, 頻尿および排尿困難の下部尿路症状を強く訴え, 精査加療

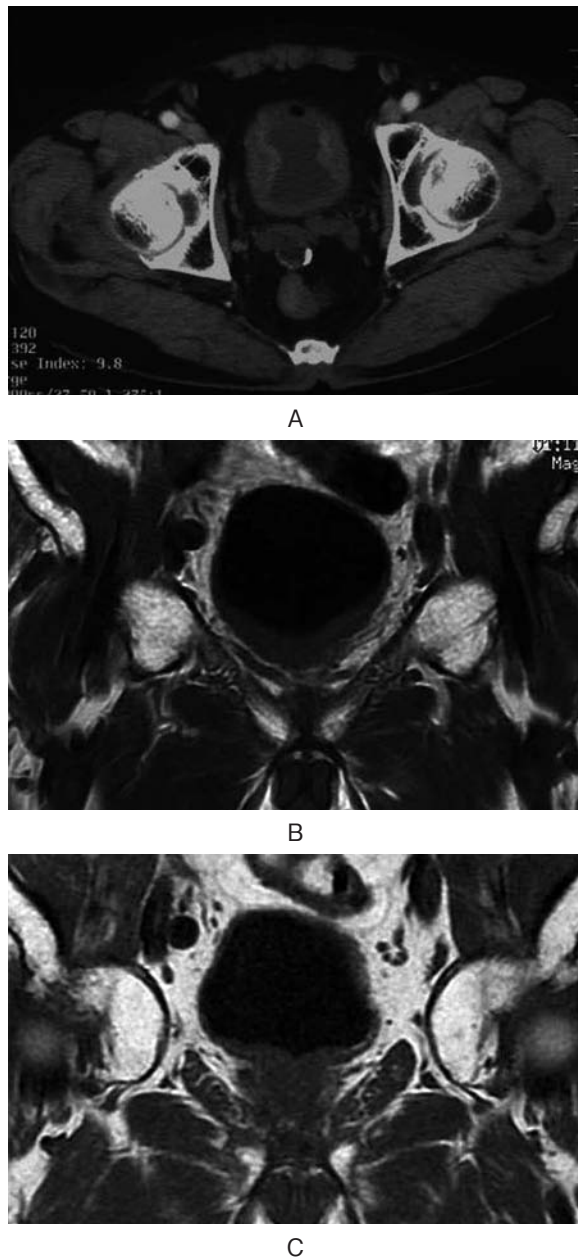
目的に入院となった。

入院時現症 : 意識清明, 身体所見に特記すべき所見なく, 直腸診にて胡桃大で弾性軟の前立腺を触知し, 圧痛は認められなかった。

入院時検査所見 : CRP 0.21 mg/dl と軽微の上昇を認めるが, その他血液生化学検査上, 特記すべき所見なく, 尿沈渣にて WBC 5~9/HPF, RBC >100/HPF の血尿を認めた。尿細胞診は class II であった。

CT では 膀胱三角部および後壁から両側壁に肥厚した膀胱壁が認められるが (Fig. 1A), 他臓器に特記すべき所見は認められず, 膀胱鏡でも同様の部位に肥厚した膀胱壁を認めた (Fig. 2A)。

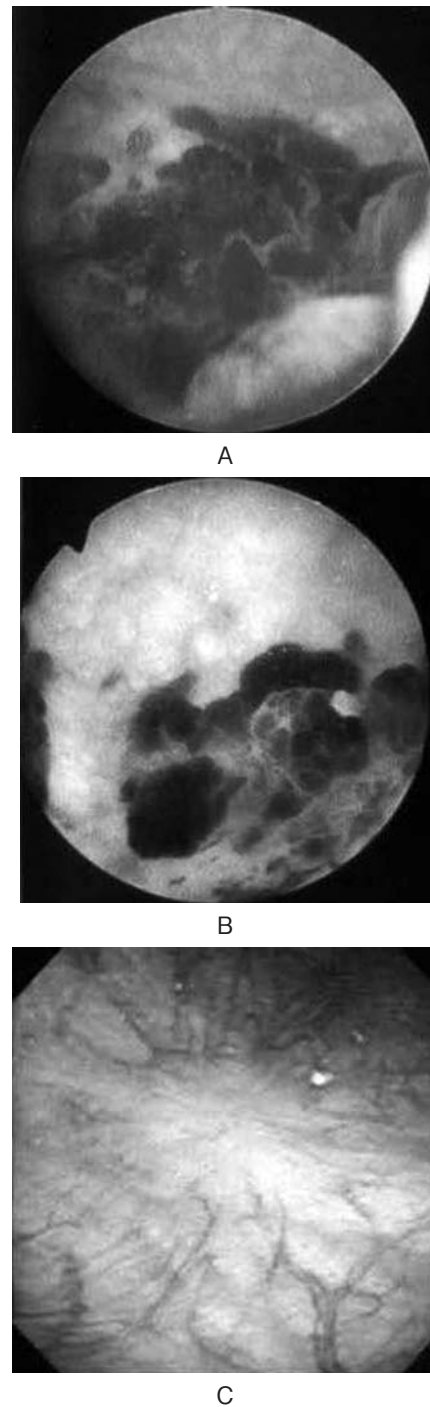
入院後経過 : 同年8月, 全身麻酔下に TUR を施行した。広基性の非乳頭状, かつ, 易出血性の褐色調の腫瘍が, 後壁から両側壁にわたり広範囲に認められた。出血している腫瘍を主に切除し, 病理組織診断を確実にするための姑息的切除となった。術後3病日目に尿道カテーテルを抜去し, 4病日目に肉眼的血尿と下部尿路症状が軽快したことを確認し退院となった。病理組織診断では, 尿路上皮下にアミロイド様物質の沈着を伴う変性の著明な細胞を認めるものの悪性を疑わせる異型を認めず, アミロイドの特殊染色において過マンガン酸処理で褪色する AA 型の膀胱アミロイ



**Fig. 1.** (A) There was wall thickness around the trigon of the bladder on contrast-enhanced CT and MRI before undergoing first treatment with TUR. (B) Bladder wall thickness especially at the trigon is revealed on MRI at the first DMSO intravesical therapy after 3 total TUR procedures. (C) Findings show improvement on MRI at 18 months after DMSO initiation.

ドーシスとされた (Fig. 3)。アミロイドーシスと診断されたため、あらためて消化管を含めた全身検索を施行したが、他の臓器にアミロイド沈着を疑わせる所見なく、尿中 Bence Jones 蛋白は陰性、蛋白分画で異常所見を認めなかった。以上により、限局性膀胱アミロイドーシスと診断した。

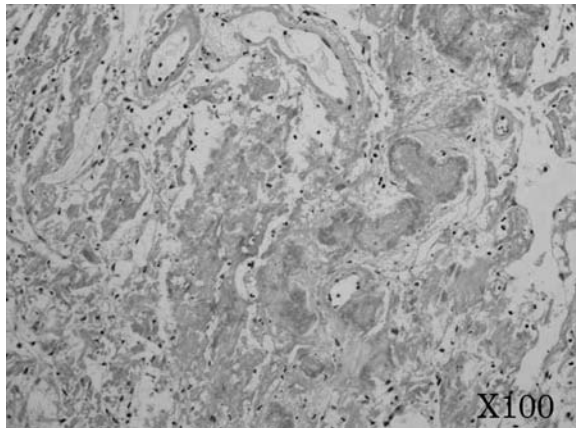
退院後、下部尿路症状のさらなる改善は乏しく、アミロイドの膀胱内への残存もあるため、同年9月に2



**Fig. 2.** (A) Shows TUR findings on cystoscopy before therapy which shows bladder wall thickness occupying the trigon and the bladder neck. (B) and (C) show cystoscopic findings at DMSO initiation and at 18 months respectively.

度目のTURを施行し、アミロイドの根治的切除を試みた。

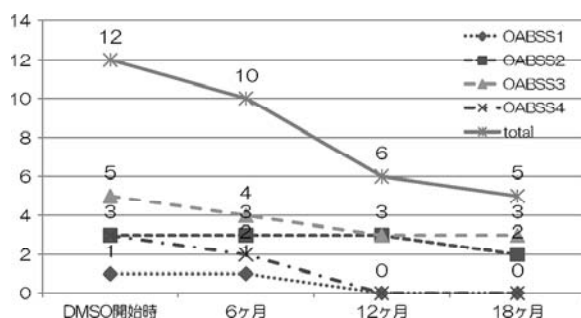
その後、3カ月に1度の膀胱鏡および画像検査による外来経過観察とした。定期外来受診時の膀胱鏡では、アミロイド沈着と考える微小な浮腫状の発赤した粘膜が消失することはなかったが、肉眼的血尿もなく、下部尿路症状の増悪もないため、塩酸タムスロシ



**Fig. 3.** Histopathological findings of AA type amyloid protein which is dyed brown by Congo red staining.

ンおよびソリフェナシンにて経過観察をした。しかし、2010年11月、再び肉眼的血尿が出現し、MRIにて三角部および後壁から側壁にかかる膀胱壁の再肥厚を認めた (Fig. 1B)。血尿コントロールとアミロイドの根治切除目的に3度目のTURを施行したが、その後も、膀胱鏡を施行するたびに浮腫状の隆起病変を認め (Fig. 2B)、下部尿路症状の訴えも強くなった。TURでの加療は限界と考え、DMSOの投与について本人に説明し、同意のうえ、2011年2月より、2週に1度の外来通院による膀胱内注入療法を施行することとした。

DMSO膀胱内注入療法は蒸留水で50%に希釈したDMSO液を50ml投与し、膀胱内に1時間保持するものとした。DMSO投与開始から6カ月経過した時点で、アミロイド沈着と考える隆起病変を認めず、過活動膀胱症状問診票 (OABSS) により、頻尿を含めた



**Fig. 4.** Improvement by DMSO intravesical therapy for lower urinary tract symptoms evaluated by overactive bladder symptoms score (OABSS). OABSS is a domestic interview sheet which still requires international validation but is commonly used in Japan to screen patients with or without OAB and to evaluate symptomatic improvement by treatments. A total score of over 12 points indicates severe symptoms and a score under 5 points indicates mild symptoms.

下部尿路症状の改善を認めた (Fig. 4)。12カ月経過した時点で塩酸タムスロシンおよびソリフェナシンを中止し、4週に1度の膀胱内注入とした。DMSO投与開始から18カ月の時点で限局性膀胱アミロイドーシスの再発なく (Fig. 1C, 2C)、症状スコアはさらに改善した (Fig. 4)。

## 考 察

限局性アミロイドーシスは、アミロイドーシス全体の6~9%とされる。限局する部位として、呼吸器、皮膚、泌尿生殖器、喉頭に沈着する事が知られ、泌尿生殖器においては、半数以上は膀胱、約4分の1が尿管と報告される<sup>1,2)</sup>。中年以降で50~60歳台に好発する<sup>3,4)</sup>。アミロイドーシスは幅8~12mmの細線維構造を呈するアミロイド蛋白が、身体諸臓器の間質に沈着した結果起こる原因不明の代謝性疾患であり、全身性または限局性のいずれかの形態をとり、化学組成、病因などにより分類される。アミロイド蛋白のサブタイプについての1993年の厚生省特定疾患調査研究班による分類によると<sup>5,6)</sup>、限局性アミロイドーシスは慢性的な炎症によって生じたアミロイドの前駆物質である免疫グロブリンL鎖が蓄積することで生じると考えられているため、AL型の報告は数多くある。しかし、急性反応蛋白である血清アミロイド蛋白Aが組織に沈着して生じ、全身性の炎症反応 (リウマチ、感染、結核、慢性炎症性腸疾患、強直性脊椎炎など) と関連している場合が多いAA型の限局性アミロイドーシスの報告は稀で、検索しえた限り4例のみであった<sup>3)</sup>。

症状については、無症候性肉眼的血尿 (80%)、排尿障害 (40%) と報告され<sup>4)</sup>、好発部位は後壁から頂部にかけての部位が多く (30%)、次いで左右側壁、三角部の順とされる<sup>3,5,6)</sup>。

アミロイド線維を分解する作用があるDMSOの経皮的、経膀胱的投与が症状改善、再発予防に有用であったと報告され、これまで経口投与や、静脈投与が用いられたが、ニンニク様の口臭が副作用として認められていた。近年は経皮および経膀胱的投与についての報告が散見される。経皮的投与は入浴後に50% DMSO液7mlをガーゼに浸して大腿に貼付し、ラップで数時間覆うことを1カ月間連日施行する経皮的密封吸収療法の有効性が報告され<sup>3)</sup>、自宅で患者本人が施行でき、治療のために頻回の外来通院が不要であることがメリットであり、明らかな副作用の報告もない。経膀胱的投与は尿道カテーテルを用いて50% DMSO溶液50mlを膀胱内に注入し30分間程度保持した後に排尿するというものである。膀胱鏡所見、症状の改善の程度で継続期間が決定され、2週間に1回程度、1年間継続した膀胱内注入療法が有効であった

報告がある<sup>7)</sup>。TUR で改善せず、DMSO が投与された限局性膀胱アミロイドーシス4例のうち1例に膀胱内注入が施行され、平均観察期間3.5年で膀胱が温存でき、明らかな副作用は認めなかったとの報告がある<sup>8)</sup>。

自験例では、DMSO の膀胱内注入により、症状スコアによる下部尿路症状の改善が得られ、DMSO 投与開始後12カ月で、症状スコアはさらに改善されていた。DMSO により、膀胱炎症状が軽快した報告が存在し、近年、間質性膀胱炎 (interstitial cystitis: IC) の下部尿路症状に DMSO が61%奏功し<sup>9)</sup>、IC 患者の膀胱容量を増加させた<sup>10)</sup>など炎症と下部尿路症状の改善効果の報告があり、IC の治療の first line とする報告もみられる<sup>11)</sup>。しかしながら、限局性膀胱アミロイドーシスに対する DMSO の膀胱内注入療法が、IPSS や OABSS などの症状スコアにて下部尿路症状を評価した報告はなく、膀胱内注入療法以外の DMSO の投与方法によっても症状スコアが改善するかどうかは、不明である。

DMSO の膀胱内注入の継続期間や、長期投与の安全性は不明であり、治療を終了するタイミングに迷うところである。膀胱アミロイドーシスは、長期予後は比較的良好とされるが、再発例も多く、引き続き経過観察が必要であると考えられる。

## 結 語

30カ月間、コントロール不良であった限局性膀胱アミロイドーシスに対し、DMSO の膀胱注入療法が奏功し、18カ月間の無再発期間と同時に症状スコアによる下部尿路症状の改善を得た症例を経験した。

## 文 献

- 1) Kato H, Toei H, Furuse M, et al.: Primary localized amyloidosis of the bladder. *Eur Radiol* **13**: 109-112,

2003

- 2) 武田利和, 小堺紀英, 池内幸一: DMSO 経皮的吸収療法が奏功した膀胱アミロイドーシスの2例. *日泌尿会誌* **96**: 705-708, 2005
- 3) 奥田英伸, 鄭 則秀, 志水清紀, ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. *泌尿紀要* **54**: 419-422, 2008
- 4) 森川弘史, 村田浩克, 小田裕之, ほか: 原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. *泌尿紀要* **44**: 509-512, 1998
- 5) 松ヶ角透, 鴨井和実, 針貝俊治, ほか: 限局性膀胱アミロイドーシスの1例. *泌尿紀要* **57**: 439-443, 2011
- 6) 厚生省特定疾患, 原発性アミロイドーシス調査研究班: アミロイドーシスの新しい分類と診断の手引き. 1992年度研究報告書 厚生省, 1993
- 7) Malek RS, Wahner-Roedler DL, Gertz MA, et al.: Primary localized amyloidosis of the bladder: experience with dimethyl sulfoxide therapy. *J Urol* **168**: 1018-1020, 2002
- 8) Merrimen JL, Alkhdair WK and Gupta R: Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology* **67**: 904-909, 2006
- 9) Stav K, Beberashvili I, Linder A, et al.: Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. *Urology* **80**: 61-65, 2012
- 10) Gafni-Kane A, Botros SM, Du H, et al.: Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* **24**: 303-311, 2013
- 11) Hung MJ, Chen YT, Shen PS, et al.: Risk factors that affect the treatment of interstitial cystitis using intravesical therapy with a dimethyl sulfoxide cocktail. *Int Urogynecol J* **23**: 1533-1539, 2012

(Received on October 8, 2012)

(Accepted on March 12, 2013)