

原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例

安城更生病院泌尿器科（部長：和志田裕人）

和 志 田 裕 人
渡 辺 秀 輝
神 野 浩 彰PRIMARY LOCALIZED AMYLOIDOSIS OF THE BLADDER:
A CASE REPORT

Hiroto WASHIDA, Hideki WATANABE and Hiroaki JINNO

*From the Department of Urology, Anjo Kosei Hospital**(Chief: H. Washida, M. D.)*

A case of primary localized amyloidosis of the bladder in a 63-year-old man is described. The initial symptom was painless gross haematuria. Cystoscopy revealed a solid, elevated and "beefy" tumor with haemorrhage in the right lateral wall of the bladder near the right ureteral orifice. An excretory urogram showed moderate right upper urinary tract dilatation. Pelvic arteriography showed a small hypervascularized area on the right side of the bladder. As in the majority of previous-reported cases, carcinoma was highly suspected, and transurethral biopsy with resection and fulguration of the lesion was therefore performed. Histologically, the biopsied specimen showed deposition of amyloid material mainly in the tunica propria and the absence of any carcinoma or specific inflammatory findings. Electron microscopic examination proved the existence of amyloid fibril. Serum electrophoresis pattern showed a normal pattern and urinary Bence-Jones protein was negative. Rectal biopsy revealed no amyloid deposits in the rectal wall. By these examinations, generalized, primary or secondary, amyloidosis were excluded. The remaining amyloid tumor of the bladder was thoroughly resected and fulgurated transurethrally. After the second resection, haematuria stopped and the dilatation of right upper urinary tract was improved. Primary localized amyloidosis of the bladder is rare and only 3 cases are reported in the domestic literature. Our case seems to be the fourth case in Japan.

緒 言 症 例

膀胱アミロイドーシスはきわめてまれな疾患で、本邦では1964年に高柳¹⁾が、結核による続発性の腎・膀胱アミロイド沈着症の1例を報告したのが最初である。それ以後、伊藤²⁾、高本³⁾、中嶋⁴⁾により3例の原発性限局性の膀胱アミロイドーシスが報告されているにすぎない。膀胱アミロイドーシスは肉眼的血尿を主訴とすることが多く、その膀胱鏡所見上、膀胱の悪性腫瘍との鑑別が困難である場合が多い。最近われわれは、無症候性血尿を主訴とする原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例を経験したので報告する。

患者：Z.M., 63歳，男性。
主訴：無症候性肉眼的血尿。
家族歴および既往歴：特記事項なし。
現病歴：1979年6月23日，突然の無症候性肉眼的血尿を認め，当科を受診した。
現症：身長 159 cm，体重 60 kg，栄養中等度，脈拍 72/min. 整，血圧 128/80 mmHg，体温 36.0°C。胸部および腹部の理学的所見異常なく，表在リンパ節の腫脹は認めない。
検査成績：Table 1 に示すごとく，血沈，CRP 正

Table 1. Laboratory findings

WBC	5,800	
RBC	445 × 10 ⁴	
Hb	15.3	g/dl
Ht	45.2	%
Platelet	28.3 × 10 ⁴	
BSR (1°)	3	mm
CRP	(-)	
BUN	15	mg/dl
Creatinine	1.0	mg/dl
Na	140	mEq/l
K	3.8	mEq/l
Cl	102	mEq/l
Ca	8.9	mEq/l
P	3.9	mEq/l
Fe	70	g/dl
UIBC	222	g/dl
T. Cholesterol	160	mg/dl
FBS	94	mg/dl
TTT	1.5	U
ZTT	58	U
ALP	92	mU/ml
TSAP	3.0	U
GOT	35	mU/ml
GPT	26	mU/ml
LDH	215	mU/ml
Wa-R	(-)	
RA test	(-)	
Immunoglobulin A	231	mg/dl
M	129	mg/dl
G	2,230	mg/dl
E	63	mg/dl
Total protein	7.50	gm %
Albumin	57.9	%
α ₁ -G	2.2	%
α ₂ -G	9.9	%
β-G	11.4	%
γ-G	18.7	%
CEA	1.5	ng/ml
α-Fetoprotein	undetectable	
Fibrinogen	499	mg/dl

常。末梢血数、血液像、血清電解質、肝機能、腎機能のいずれもすべて正常であり、免疫系の検査結果では、Ig G が 2,230 mg/dl と高値を示した以外は、Ig A, M, E, 血清蛋白分画、血清補体価ともに正常。α-fetoprotein, CEA および LDH isozyme でも異常なく、また、血清梅毒反応、RA test はともに陰性。フィブリノーゲン値 (499 mg/dl) は60歳以上の正常上限であった。

尿検査では、蛋白 (卅)、糖 (-)、潜血反応陽性、pH 6 であり、沈渣では赤血球を無数に認めた。尿細胞診、尿中一般細菌および尿中結核菌の検索結果はすべて陰性であった。

胸部レ線像では異常所見は認めなかったが、心電図上 1° の A-V block が見られた。

X線学的検査：KUB では異常なく、IVU 上、右

側の軽度の水腎症を認めた (Fig. 1, A)。膀胱造影では腫瘍陰影は見られず、膀胱壁の伸展性も良好であった。骨盤動脈造影で、膀胱内の腫瘍性病変に一致して、悪性腫瘍を想わせる血管像を認めた (Fig. 2)。リンパ管造影ではとくに異常所見は認められなかった。

膀胱鏡所見：右尿管口外側上方に、周囲粘膜の発赤を伴う直径約 6 mm 程の、非乳頭状、広基性、出血性の隆起性病変を認めた (Fig. 3)。他部位の粘膜には異常なく、両側尿管口の形態および運動性は正常であり、両側の腎尿は清澄であった。生検を兼ね、経尿道的腫瘍切除を行なった。

病理組織学的所見：H.E. 染色では、浮腫状の粘膜固有層内の軽度の eosin 好性を示す、均一な無定形物質の不規則な沈着が見られ (Fig. 4)、また小血管とくに小動脈壁にも同物質の沈着がみられ、著明な肥厚を示していた。上皮は限局性の squamous cell metaplasia が見られる以外はほぼ正常で、悪性像や、特異性炎症像は見られず、アミロイドーシスが最も疑われた。そこで Congo red 染色を行なったところ、この物質は赤染し、さらに電子顕微鏡による観察によって、粘膜固有層内に不規則な走行を示す直径約 50~100 Å の amyloid fibril の集まりを認めた (Fig. 5) ため、アミロイドーシスと確定した。

入院経過：生検により、アミロイドーシスとの診断を得たため、ただちに全身性アミロイドーシスの有無についての検索を行なった。理学的検査では巨舌症や、肝、脾、リンパ節の腫脹はみられず、直腸生検の結果でもアミロイドーシスの沈着はなく、また尿中 Bence-Jones 蛋白、カオリン凝集反応はともに陰性、さらに骨髓生検による myelogram でも異常はなく、これらの諸結果および臨床経過から原発性限局性の膀胱アミロイドーシスと診断した。

生検後の膀胱鏡検査で、残存病変を認めたため、さらにその膀胱内残存病変部を経尿道的に完全に切除し、電気凝固を加えた。なお、この時の切除病変部の光顕的、電顕的所見も、前回と同様であった。術後の DIU で右水腎の改善が見られ (Fig. 1, B)、血尿も完全に消失した。現在、経過観察中である。

考 察

アミロイドーシスは eosin 好性を示す、均一な硝子様物質であるアミロイドが全身の各種臓器に異常沈着する疾患で、Virchow (1855) の提唱以来、未だその本態が究明されていない代謝病の1つである。Osserman⁵⁾ は、患者の尿および血清の分析から、アミロイドは γ-globulin を含むと結論し、また Glenner⁶⁾



Fig. 1. Excretory urogram reveals moderate dilation of right upper urinary tract (A), and 1 month after TUR of the lesion, showing the reduction in degree of dilatation of right upper urinary tract (B).

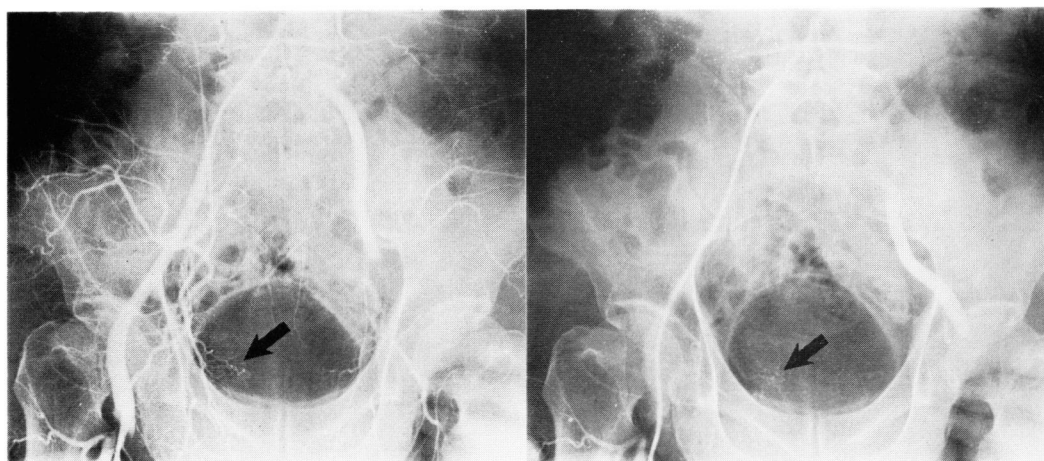


Fig. 2. Pelvic arteriography. A: Early arterial phase, in the right part of the bladder there is a moderate increase of the number and tortuosity of the arteries (arrow). B: Venous phase, showing the pooling of contrast medium (arrow).

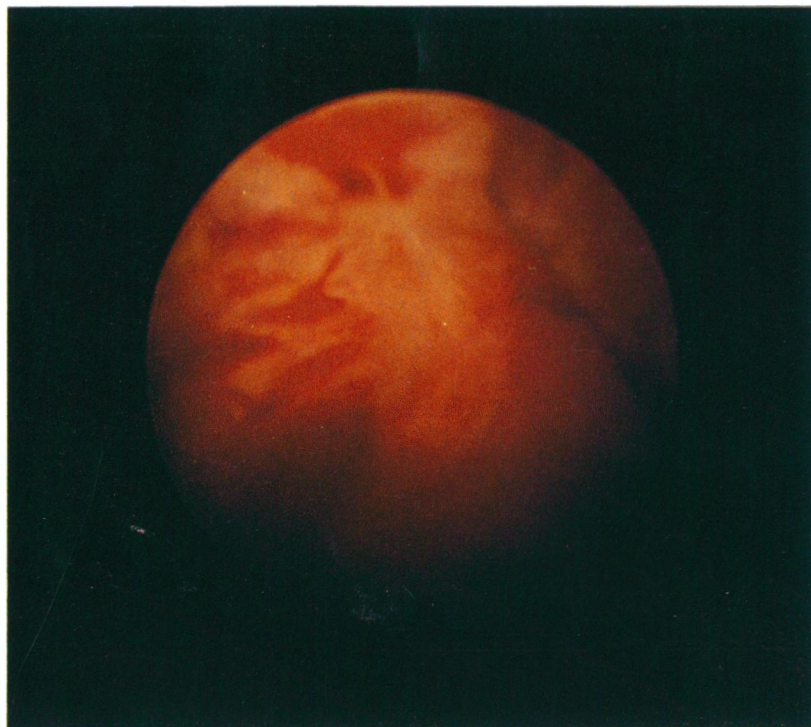


Fig. 3. Cystoscopy revealed a solid, elevated and "beefy" tumor with haemorrhage in the right lateral wall of the bladder near the right ureteral orifice.

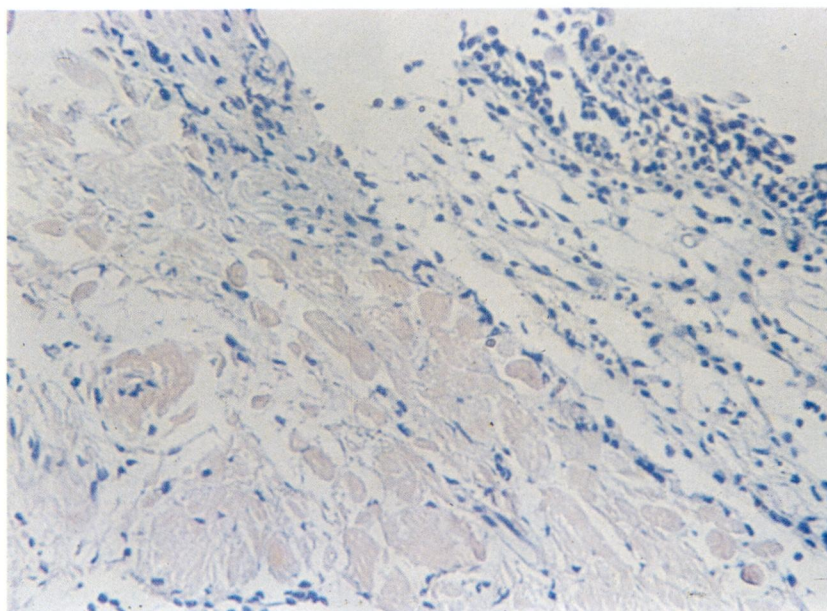


Fig. 4. Microscopic view shows eosinophilic, homogenous substance in submucosal layer of bladder.
H&E, $\times 50$.

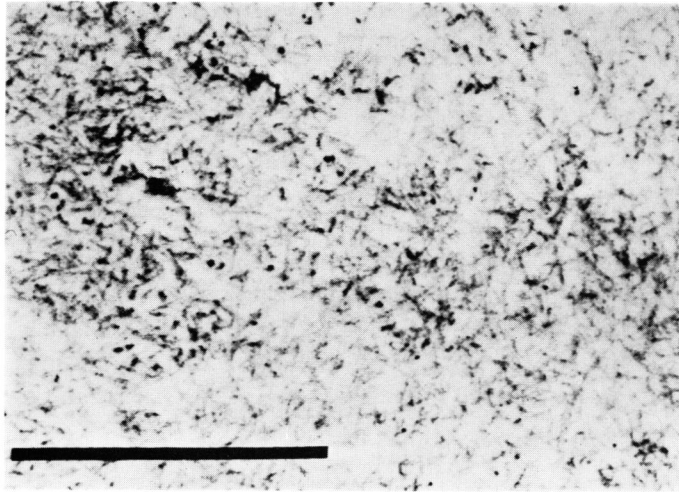


Fig. 5. The characteristic picture of amyloid, with fine extracellular fibrils running in different directions, is seen electronmicroscopically.

は、アミロイド線維は免疫グロブリンのL鎖ポリペプチドを含む蛋白からなることを発見している。色疫血清学的には、原発性アミロイドーシスや骨髄腫に関連するアミロイドーシス症例の血清に単一クローン性免疫グロブリン、Bence-Jones 蛋白が高率に認められ、さらに原発性アミロイドーシスが無 γ グロブリン血症の患者にまれに見られることがあり、また動物実験において免疫抑制によってアミロイドの沈着を促進することなどの事実により、すべてのタイプのアミロイドーシスで、免疫学的機序が病因の基礎をなすものと考えられている⁷⁾。

アミロイドーシスの分類については Reimann ら⁸⁾が、(1) 原発性、(2) 続発性、(3) 腫瘍形成性、(4) 骨髄腫に伴うアミロイドーシスの4型に分類して以来、King⁹⁾、Dahlin¹⁰⁾、Symmers¹¹⁾などの分類が提唱されており、病型分類についてもまだ統一されていないが、ここではつぎに示すような Cohen¹²⁾の分類にしたがった。

1) primary, systemic or localized amyloidosis

原因不明で前駆疾患を欠き、中胚葉性組織(心・血管系、筋肉、舌など)をおかしやすいのが特徴である。局所性のものは、腫瘍形成性(tumefactive)とも呼ばれるもので、皮膚、膀胱、眼、上・下気道などにみられる。

2) secondary amyloidosis

最も多い型で慢性に持続する感染症や組織崩壊が続いた結果と考えられ、その基礎疾患としては、慢性関節リウマチ、梅毒、結核、対麻痺、慢性骨髄

炎、クローン病や、悪性腫瘍、褥創などの消耗性疾患などがあげられる。

3) heredofamilial amyloidosis

4) amyloidosis associated with multiple myeloma

上記の分類に従うと、本症例は、既往に続発性アミロイドーシスを起こすような基礎疾患はなく、また多発性骨髄腫を思わせる症状や他覚的所見もなく、家族歴にも何ら特記事項はないことより primary amyloidosis と考えられ、さらに巨舌症は認めず、直腸生検ではアミロイド沈着はなく、血清蛋白分画も正常であるなどの諸結果より、最終的に原発性限局性の膀胱アミロイドーシスと診断した。本邦での原発性限局性膀胱アミロイドーシスは、伊藤ら²⁾、高本ら³⁾、中嶋ら⁴⁾の報告した3例を数えるのみで、本症例は第4例目のものとする(Table 2)。

原発性限局性膀胱アミロイドーシスは稀な疾患ではあるが、最も多く見られる症候が肉眼的血尿であるために臨床上問題となり^{13,14)}、その膀胱鏡所見でのアミロイド沈着による病変が、浸潤性の悪性腫瘍の所見と似ており^{14,15)}、さらには骨盤動脈造影での血管像も悪性腫瘍のそれと酷似している¹⁶⁾。これらの特徴は本症例においても同様に認められ、診断や治療を行なう上で大いに問題となった。Au ら¹⁵⁾は、膀胱鏡所見として、易出血性で不整な淡黄色の表面を有する、固い境界明瞭な隆起性、広基性の腫瘍と表現しており、浸潤性腫瘍との鑑別以外に、endometriosis, cavernous hemangioma, cystitis cystica, cystitis glandularis などとの鑑別も必要であると述べている。また Malek

Table 2. Summary of the reported cases of primary localized amyloidosis of the urinary bladder in Japan.

No.	Age	Sex	Urological symptoms	Treatment	Authors
1	43	female	bladder sign	TUR	Itoh et al. (1975)
2	43	male	asymptomatic gross haematuria	partial cystectomy	Takamoto et al. (1977)
3	65	male	gross haematuria pain on urination	TUR	Nakajima et al. (1979)
4	63	male	asymptomatic gross haematuria	TUR	Present case

ら¹⁷⁾は膀胱内のアミロイドーシス好発部位として右壁に見られることが多い(31%)とし、悪性腫瘍の好発部位である膀胱三角部や後壁を侵すことは稀であるとのべ、この点は悪性腫瘍との鑑別に一助となろうと報告している。一方、腫瘍とアミロイド沈着の合併については、非常に稀れにはあるが皮膚の squamous papilloma や basal cell carcinoma の間質にアミロイドが見られることが報告されている¹¹⁾が、Hofer ら¹⁶⁾の調べたところでは膀胱腫瘍組織中にアミロイドの発生を見たとの報告はないとしている。

原発性限局膀胱アミロイドーシスは一般に予後は良いとされ、肉眼的血尿の程度も続発性の膀胱アミロイドーシスでしばしば見られる^{18,19)}ような生命を脅かすほどのものではなく、治療としては主として経尿道的切除術と電気凝固が行なわれ、病変の十分な切除を行なうことで完全な治療が可能であるとされている^{13,14,17)}。しかし特殊な例として、アミロイドの沈着部位が尿管口付近であり、アミロイド腫瘍による尿管の圧迫により、水腎尿管をきたし、腎機能障害を起こすような場合には、尿路変更を伴う膀胱全摘出術や膀胱部分切除術をよぎなくされることもある^{17,20,21)}。このような特殊な場合を除いて、良性の疾患と考えられる原発性限局性膀胱アミロイドーシスであるが、その病因についてはほとんど解明されていない。そのなかで Strong ら⁷⁾の報告した再発例についての考察のなかで、原発性限局性アミロイドーシスは、真の意味で“isolated”なものではなく、subclinical disease の存在を示唆するものかもしれないと述べていることは興味深く、長期にわたる厳重な経過観察の必要性が強調されている^{14,19)}。

結 語

無症候性肉眼的血尿を主訴として来院した63歳男子の原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例を報告

し、文献的考察を加えた。

膀胱内腫瘍性病変部の生検標本の光顕的、電顕的観察によりアミロイドーシスとの診断を得、さらに既往歴、血清蛋白分画、尿中 Bence-Jones 蛋白、直腸生検などの検査結果より、全身性アミロイドーシスの存在を否定した。

膀胱内病変部の経尿道的切除により血尿は消失し、現在経過観察中である。

自験例は、本邦第4例目と考えられる。

本論文の要旨は、第126回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した。

文 献

- 1) 高柳十四男：高度の血尿を来した腎膀胱アミロイド沈着症。日泌尿会誌，55：399，1964。
- 2) 伊藤 坦・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，66：712，1975。
- 3) 高本 均・藤井 浩・浅野聰平・井口琇吉：原発性膀胱アミロイドーシスの1例。西日泌尿，39：825，1977。
- 4) 中嶋和喜・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。
- 5) Osserman, E. F., Takatsuki, K. and Talal, N.: Multiple myeloma. I. The pathogenesis of "Amyloidosis". Seminars Hemat., 1: 3, 1964.
- 6) Glenner, G. G., Terry, W., Harada, M., Isersky, C. and Page, D.: Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. Science, 172: 1150, 1971.
- 7) Strong, G. H., Kelsey, D. and Hoch, W.: Primary amyloid disease of the bladder. J.

- Urol., **112** : 463, 1974.
- 8) Reimann, H. A., Koucky, R. F. and Eklund, C. M.: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin. *Am. J. Path.*, **11** : 977, 1935.
 - 9) King, L. S.: Atypical amyloid disease, with observations on a new silver stain for amyloid. *Am. J. Path.*, **24** : 1095, 1948.
 - 10) Dahlin, D. C.: Classification and general aspects of amyloidosis. *Med. Clin. North Am.*, **34** : 1107, 1950.
 - 11) Symmers, W. St. C.: Primary amyloidosis : A review. *Am. J. Med.*, **9** : 187, 1956.
 - 12) Cohen, A. S.: Amyloidosis. *New Engl. J. Med.*, **277** : 522, 1967.
 - 13) Grace, D. A. and Walton, K. N.: Primary localized amyloidosis of the bladder. *J. Urol.*, **92** : 655, 1964.
 - 14) Bergqvist, D. and Westermarck, P.: Primary isolated amyloidosis of the urinary bladder. Report of a case. *Acta Chir. Scand.*, **137** : 287, 1971.
 - 15) Au, K. K. and Gilbaugh, J. H.: Primary amyloidosis of the bladder. *J. Urol.*, **114** : 786, 1975.
 - 16) Hofer, P. A., Winblad, B., Andersson, L., Schonebeck, J., Lingardh, G. and Hietala, S. O.: Primary localized amyloidosis of the bladder. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **8** : 193, 1974.
 - 17) Malek, R. S., Green, F. G. and Farrow, G. M.: Amyloidosis of the urinary bladder. *Brit. J. Urol.*, **43** : 189, 1971.
 - 18) Missen, G. A. K. and Tribe, C. R.: Catastrophic haemorrhage from the bladder due to unrecognised secondary amyloidosis. *Brit. J. Urol.*, **42** : 43, 1970.
 - 19) Montie, J. E. and Stewart, B. H.: Massive bladder hemorrhage after cystoscopy in a patient with secondary systemic amyloidosis. *J. Urol.*, **109** : 49, 1973.
 - 20) Kley, K. H.: Ein sogenannter Paramyloidtumor der Harnblase. *Z. Urol.*, **49** : 183, 1956.
 - 21) Blath, R. A. and Bucy, J. G.: Localised primary amyloidosis of the bladder. *Brit. J. Urol.*, **48** : 219, 1976.

(1980年4月14日受付)