

膀胱原発 AA 型アミロイドーシスの 1 例

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 並木幹夫教授)

河野 眞範, 小松 和人, 長坂 康弘, 並木 幹夫

PRIMARY AA TYPE AMYLOIDOSIS OF THE URINARY BLADDER:
A CASE REPORT

Masanori KONO, Kazuto KOMATSU, Yasuhiro NAGASAKA and Mikio NAMIKI

From the Department of Urology, Kanazawa University School of Medicine

Primary amyloidosis of the urinary bladder is a rare disease entity. A total of 61 cases have been reported in the Japanese literature, and most of them were AL type amyloidosis. We report here a case of primary AA type amyloidosis. A 52-year-old man presented with a chief complaint of asymptomatic gross hematuria. Cystoscopy revealed yellowish elevated lesions, transurethral mucosal biopsies were performed, and the histopathological diagnosis indicated a primary AA type amyloidosis of the urinary bladder. Systemic amyloidosis was clinically eliminated. The yellowish lesions in the bladder through cystoscopy disappeared spontaneously one year later without any specific treatment, but periodical work-up may be necessary to rule out recurrence of the disease or bladder tumor.

(Acta Urol. Jpn. 46: 197-199, 2000)

Key words: Primary amyloidosis, Urinary bladder, AA type amyloidosis

緒 言

アミロイドーシスはアミロイドと呼ばれる蛋白が様々な要因により組織に沈着し機能異常を生じる疾患群であり, 沈着するアミロイドの種類により様々に分類されている。膀胱原発のアミロイドーシスは AL 型が多いといわれているが, 今回われわれは膀胱原発の AA 型アミロイドーシスを経験したので報告する。

症 例

患者: 52歳, 男性

主訴: 無症候性肉眼的血尿

既往歴: 1980年に高血圧, 1984年に糖尿病を指摘され, それぞれ内服治療中。1989年に下壁心筋梗塞による発作があり, 以降内服治療中。

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1992年4月17日無症候性肉眼的血尿を訴え当科受診。DIP 上膀胱底部に辺縁不整の陰影欠損が認められた。尿細胞診陰性。膀胱鏡にて内尿道口 0° から 3° にかけて浮腫状変化が認められたため入院の上, 膀胱生検が施行された。生検の結果は Congo red 染色陰性で慢性の炎症のみであり, 外来にて経過観察となった。以降, 数回にわたり無症候性の肉眼的血尿を認めた。尿細胞診は一度だけ陽性を示した。膀胱鏡所見では変わらず浮腫状変化が認められるのみであった。

1997年12月19日, 膀胱鏡にて左側壁全体に浮腫状変化およびその中に隆起性病変が認められたため, 膀胱腫瘍を疑い, 1998年2月27日, 精査加療目的にて入院となった。

入院時所見: 身長 172 cm, 体重 73 kg, 血圧 142/90 mmHg, 脈拍 78/分, 整。頸部, 胸腹部理学的所見で特に異常を認めなかった。

入院時検査成績: 血液生化学正常。蛋白分画正常で M 蛋白血症を認めない。尿所見では糖 (±), 蛋白 (±), Bence-Jones 蛋白 (-), 沈渣にて RBC 多数/hpf, WBC 1 以下/hpf。尿細胞診 class I。心電図で II, III, aVF にて異常 Q 波が認められ, 心エコー上, 心駆出分画 28% と著明な低下を認めた。

画像診断: DIP にて膀胱底部に辺縁不整な陰影欠損が認められた (Fig. 1)。造影 MRI では膀胱壁の不整, および肥厚像が認められたが, 造影効果はなく, 積極的に膀胱腫瘍を疑わせる所見はなかった (Fig. 2)。

手術所見: 1998年3月16日, 経尿道的に膀胱粘膜生検を施行した。三角部と後壁を除いた膀胱のほぼ全面の粘膜下に黄色の隆起性病変があり, 左壁には結石が付着していた。同部位を切除し, 左壁 2 カ所, 右壁, 後壁, 三角部の計 5 カ所の膀胱粘膜を生検した。

病理組織学所見: HE 染色にて, ほぼすべての標本で上皮下間質あるいは血管壁に好酸性無構造物質の沈着が認められ (Fig. 3), Congo red 染色で橙赤色に



Fig. 1. DIP showing irregular contour of the bladder.



Fig. 2. Gd-DTPA enhanced MRI demonstrating irregular mass lesions of the bladder wall.

染まり、緑色の偏光を示しアミロイド線維と考えられた。また、過マンガン酸カリウム処理にて偏光は著明に減少し、AA型アミロイドーシスと考えられた¹⁾

経過：術後、内科にて心筋、胃、直腸、腎の生検を行ったが、アミロイドの沈着を認めず、血清蛋白分画正常、尿中 Bence-Jones 蛋白陰性、RA などの慢性炎症性疾患も否定的であるため、病変は膀胱に局限すると考えられ、原発性膀胱アミロイドーシスの診断で退院となった。以降、外来にて経過観察しているが、肉眼的血尿はなく、1999年1月に施行した DIP にて膀胱壁の陰影欠損像は消失しており、膀胱鏡でも粘膜の浮腫状変化は消失していた。今後も外来にて経過

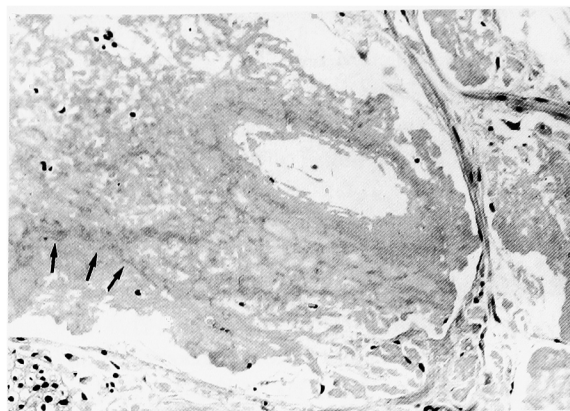


Fig. 3. Microscopic examination showing eosinophilic homogeneous substance in submucosal layer (→). Hematoxylin and eosin $\times 100$.

追ってゆく予定である。

考 察

アミロイドーシスは、線維蛋白の組織への沈着による臓器機能障害により臨床症状が出現する疾患群であり、沈着するアミロイド線維の種類、場所などにより10種類以上のアミロイドーシスが存在する²⁾。いずれのアミロイドでも組織標本において、光顕で Congo red 染色陽性、偏光レンズで複屈折、電顕で約 10 nm の線維がみられる。

臨床的に、本邦で報告されている膀胱アミロイドーシス62例を検討してみると、年齢は24～83歳、平均55.4歳に発症し、男性35例、女性27例であり、初発症状は無症候性肉眼的血尿が52例、血尿と膀胱刺激症状が認められたものが7例、膀胱刺激症状のみが2例、顕微鏡的血尿が1例である³⁾。膀胱鏡所見では淡黄色の浮腫状隆起粘膜がみられる。このため、膀胱腫瘍の診断で TUR が施行され、病理組織検査にて初めてアミロイドーシスと診断されることが多い。治療法としては、TUR 後経過観察をしている症例が半数以上を占める。他に膀胱部分切除、膀胱全摘が選択されることもあるが、最近は保存的な治療が主流となっている。DMSO (dymethyl sulfoxide) の膀胱内注入やセファランチン®内服がアミロイドの溶解と沈着阻止を目的として行われる事もあるが^{4,5)}、確立した治療法ではない。DMSO 膀胱内注入は膀胱刺激症状が出現することもあるが、同治療法により水腎症が改善したとの報告もあり^{4,6)}、臨床所見が改善しない症例に試してみる価値はあると思われる。本症例のように自然に軽快する事もあり、また再発を繰り返した症例⁷⁾も報告されているので、経過観察が重要となる。

従来、アミロイドーシスは厚生省特定疾患研究班により、6つの型に分類されていた⁸⁾。これまで原発性限局性膀胱アミロイドーシスとして報告されてきた症

Table 1. New classification of amyloidosis and amyloid fibril proteins

I 全身アミロイドーシス	
1. 免疫細胞性アミロイドーシス	AL, AH
2. 反応性 AA アミロイドーシス	AA
3. 家族性アミロイドーシス	ATTR, AA _{po} AI, Agel, AA
4. 透析アミロイドーシス	A β 2M
5. 老人性 TTR アミロイドーシス	ATTR
II 限局性アミロイドーシス	
1. 脳アミロイドーシス	A β , Acys, AScr
2. 内分泌アミロイドーシス	Acal, AIAPP, AANF
3. 皮膚アミロイドーシス	AD
4. 限局性結節性アミロイドーシス	AL (A λ , A κ)

(厚生省アミロイドーシス調査研究班 1993).

例は局所性アミロイドーシスに分類され, AL 型アミロイドーシスが多いといわれてきた⁹⁾ 実際, 今まで報告されてきた症例でアミロイドの型が判明している21例のうち, AA 型は自験例のほかには1例のみであり⁵⁾, 残りは非 AA 型7例, AL 型12例であった. このうち非 AA 型7例は過マンガン酸カリウム処理により偏光は減少しなかったが, アミロイド蛋白解析未実施のものである.

近年, アミロイド物質の研究が進み, 第6回国際アミロイドーシス シンポジウムの分類に基づき, 本邦でも1993年に新分類が発表された (Table 1)¹⁰⁾ これは沈着するアミロイド蛋白の種類により分類されており, AL 型原発性限局性膀胱アミロイドーシスは, II 限局性アミロイドーシスの4. 限局性結節性アミロイドーシスに分類される. 本症例には AA 型アミロイドーシスであり, 新分類にあてはめれば, I 全身性アミロイドーシスの2. 反応性 AA アミロイドーシスとなる. 反応性 AA アミロイドーシスには, 旧分類の続発性アミロイドーシスの大部分, 家族性地中海熱に伴うアミロイドーシス, 一部の原発性アミロイドーシスが含まれるとされており⁹⁾, 本症例もこれに矛盾しない. ただ, アミロイドーシスの臨床症状はアミロイドの沈着する臓器に依存するため, AA アミロイドーシスと AL アミロイドーシスで臨床症状に大差はない.

本症例では診断が確定する以前に尿細胞診が一度陽性であった. これまで膀胱アミロイドーシスで尿細胞診陽性の報告はなく, 膀胱腫瘍を合併した膀胱アミロイドーシスの報告も未だ見当たらない. ただし, 膀胱

腫瘍と尿道アミロイドーシスが同時に存在していた症例は報告されており¹¹⁾, 今後も悪性腫瘍を除外するために定期的な経過観察が必要と思われた.

結 語

原発性膀胱アミロイドーシスの1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告した.

本論文の要旨は, 第384回日本泌尿器科学会北陸地方会において報告した.

文 献

- 1) Wright JR, et al.: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. a histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* **36**: 274, 1977
- 2) 磯部 敬: AL アミロイドーシスと AA アミロイドーシス. *BIO Clinica* **9**: 554-559, 1994
- 3) 大橋康人, 松井 隆, 朴 寿展, ほか: 限局性膀胱アミロイドーシスの1例. *西日泌尿* **60**: 544-547, 1998
- 4) 仮屋 知, 八木静男, 永山一浩, ほか: 原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. *西日泌尿* **58**: 827-831, 1996
- 5) 妹尾博行, 小野 豊, 坂上和弘, ほか: 原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. *臨泌* **51**: 560-562, 1997
- 6) Kurt AM, Alan NL, Richard PM, et al.: Intravesical dimethyl sulfoxide for primary amyloidosis of the bladder. *Urology* **52**: 1136-1138, 1998
- 7) 高木康治, 金井 茂, 田中純二: 再発をくり返した原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. *泌尿紀要* **38**: 333-335, 1992
- 8) 松崎博充, 高月 清: アミロイドーシスの概念と分類. *日臨* **49**: 753-757, 1991
- 9) Shigeyoshi Y and George GG: Primary amyloidosis of the genitourinary tract. *Lab Invest* **44**: 55-60, 1981
- 10) 石原得博, 河野裕夫, 星井嘉信: アミロイドーシスの総論と分類. *病理と臨* **14**: 1466-1473, 1996
- 11) Biyani CS, Fitzmaurice RJ and Upsdell SM: Localized amyloidosis of the urethra with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* **83**: 722-723, 1999

(Received on June 18, 1999)

(Accepted on December 13, 1999)