

膀胱アミロイドーシスに対し Dimethyl sulfoxide (DMSO) 貼付療法が有効であった 1 例

長谷川嘉弘, 神田 英輝, 三木 学*
舩井 覚, 吉尾 裕子, 山田 泰司
曾我倫久人**, 有馬 公伸, 杉村 芳樹
三重大学医学部泌尿器科

EFFECTIVE DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO) OCCLUSIVE DRESSING TECHNIQUE FOR AMYLOIDOSIS OF THE URINARY BLADDER

Yoshihiro HASEGAWA, Hideki KANDA, Manabu MIKI,
Satoru MASUI, Yuko YOSHIO, Yasushi YAMADA,
Norihito SOGA, Kiminobu ARIMA and Yoshiki SUGIMURA
*Mie University Graduate School of Medicine Institute of Medical Life Science Division
of Reparative and Regenerative Medicine Nephrourologic Surgery and Andrology*

A 48-year-old married woman complaining of macroscopic hematuria and cystitis symptom was admitted to our institute. Flexible cystoscopy revealed many yellowish, nodular masses at the paries posterior of the urinary bladder, and cold-punch biopsy proved it to be amyloidosis. Serum amyloid protein A (SAA) was high, and suggested systemic amyloidosis. Renal biopsy and colon fiberscopy did not reveal any abnormalities. We therefore diagnosed a primary localized amyloidosis of the urinary bladder. Transurethral resection and dimethyl sulfoxide (DMSO) infusion therapy are used to treat amyloidosis of the urinary bladder. However there is no definite cure for amyloidosis of the urinary bladder. Therefore we selected DMSO occlusive dressing technique therapy. After 5 years of therapy, there was no evidence of a recurrence of amyloidosis.

(Hinyokika Kiyo 59 : 673-676, 2013)

Key words : Amyloidosis of bladder, DMSO

緒 言

アミロイドーシスは線維構造をもつ蛋白であるアミロイドが臓器に沈着することにより機能障害を引き起こす一連の疾患群である。尿路に限局したアミロイドーシスは比較的稀な疾患であるが、今回われわれは膀胱原発の限局性アミロイドーシスに対して dimethyl sulfoxide (DMSO) 貼付療法を長期間施行し、病勢のコントロールが良好な症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 48歳, 女性, 既婚。
家族歴 : 特記すべき事項なし。
既往歴 : 28歳時 ; 気管支喘息, 40歳時 ; 子宮筋腫に対して子宮全摘除術, 48歳時 ; IgA 腎症, 高血圧症。

現病歴 : 2004年6月中旬頃より難治性の排尿時痛と肉眼的血尿を認めたために近医を受診したところ、膀胱腫瘍を疑われて当科に紹介となった。

検査所見 : 尿沈渣にて白血球の増加を認めた。また尿細胞診は class I であった。尿中 Bence Jones 蛋白は陰性であった。

血液生化学的検査では血清アミロイド蛋白 A (SAA) が 88.1 $\mu\text{g/ml}$ (0~8 $\mu\text{g/ml}$) と高値を示した。各種自己抗体も陰性であった。血清の蛋白分画についても異常所見は認められなかった。

膀胱鏡検査 : 膀胱粘膜の全体的な発赤と、三角部から後壁にかけて黄色の結節性病変が認められた (Fig. 1)。

画像所見 : CT 検査では水腎症や、水尿管は認められなかった。骨盤部 MRI においては膀胱後壁の肥厚を認めるものの、明らかな腫瘍性病変は認められなかった (Fig. 2)。

病理診断 : 膀胱粘膜の生検では、粘膜固有層に血管壁および間質に好酸性無構造物の結節状沈着が認めら

* 現 : 四日市社会保険病院

** 現 : 愛知県がんセンター中央病院

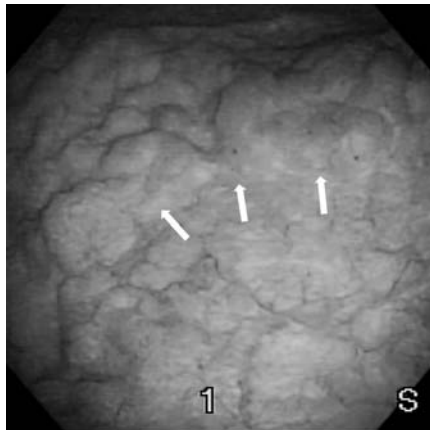


Fig. 1. Flexible cystoscopy revealed yellowish nodules at the posterior wall of the urinary bladder (arrows).

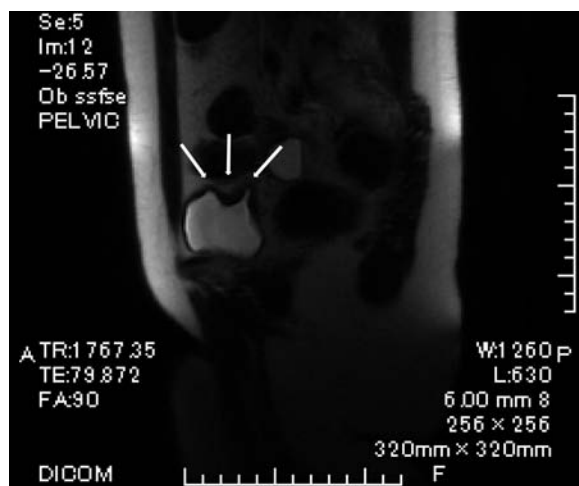


Fig. 2. Magnet resonance imaging shows only thickening of the bladder wall.

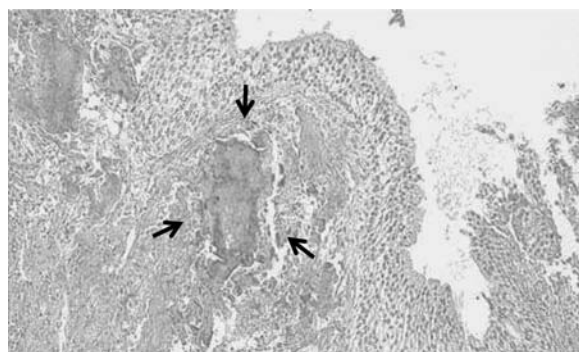


Fig. 3. Microscopic histopathological examination revealed deposition of homogeneous amyloid (arrows).

れ、Congo red 染色では橙赤色に染色された (Fig. 3)。

SAA が高値であったため、全身性アミロイドーシスの可能性を考慮し、アミロイド腎症の確認のため腎生検を行った。また、消化管精査においてもアミロイドの検出は認められなかった。

以上より膀胱原発限局性結節性アミロイドーシスと診断した。

治療法として経尿道的膀胱腫瘍切除術を提案したが、家庭の事情で入院ができず、外来治療が可能なDMSO 貼付療法を行うこととした。

治療経過：2005年11月より DMSO 貼付療法 (occlusive dressing technique ; ODT 療法) を開始した。治療は加藤¹⁾の報告に従い、ガーゼに 7 ml の 90% DMSO を浸して大腿部に貼付し、その上からラップで60分間覆った後に剥がすという方法で行った。治療開始後、皮膚掻痒感やアレルギー反応は認められず、血液生化学所見にも明らかな異常所見は認められなかった。治療開始6カ月後の2006年5月には尿沈渣で異常所見が消失し、軟性膀胱鏡では黄色の結節も縮小し、発赤を1カ所認めるのみとなった。

2008年1月に降圧薬が原因と考えられる全身のアレルギー性皮膚炎が出現したため、DMSO 貼付療法も一時中断した。2008年4月に肉眼的血尿が突然出現し、明らかな病変増悪を認めた。皮膚病変増悪の可能性の十分なインフォームド Consentのもと ODT 療法を再開したところ、1カ月後には症状が改善した。治療再開に伴う皮膚病変の増悪も認められなかった。貼付する間隔を徐々に延長し、2010年3月以降は3日に1回の貼付として施行しているが、現在のところ明らかな病勢の進行は認めていない。

考 察

アミロイドーシスは、線維構造をもつ蛋白であるアミロイドが各種臓器に沈着することにより、機能障害を引き起こす一連の疾患群であるが、尿路、特に膀胱限局性アミロイドーシスは稀な疾患である。

アミロイドーシスに関する調査研究班によるアミロイドーシス診療ガイドライン²⁾によればアミロイドーシスは全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスに分類され、アミロイド蛋白の型によりさらに細かく分類される。尿路のアミロイドーシスとして考慮すべきは、全身性に分類される続発性アミロイドーシスと、限局性に分類される限局性結節性アミロイドーシスが挙げられる。アミロイド蛋白の代表的なものとしては、免疫グロブリン L 鎖由来の AL 型と、serum amyloid A (SAA) 由来の AA 型がある。続発性アミロイドーシスの場合は AA 型が、限局性結節性アミロイドーシスの場合は AL 型が多いとされている²⁾。

臨床的に限局性アミロイドーシスと診断するには、①自己免疫疾患などに伴う続発性アミロイドーシスの否定、②尿中 Bence Jones 蛋白陰性、③血清蛋白分画が正常、④消化管粘膜の生検にてアミロイドの沈着を認めない、以上の4項目をみたとされている³⁾。本症例ではこの4項目があてはまり、限局性の

アミロイドーシスと診断した。

本症例は SAA が高値のため続発性アミロイドーシスが考えられたが, 上述のように全身検索の結果, 限局性結節性アミロイドーシスと診断した。これまで AA 型を呈した膀胱限局性結節性アミロイドーシスはわれわれが調べた限りで本邦 1 例, 海外 2 例の報告がある⁴⁻⁶⁾。

また, アミロイド蛋白が AA 型でありながらその約 11% に限局性結節性アミロイドーシスが存在するとの報告⁷⁾もあり, 注意が必要と思われた。

われわれが調べた本邦における限局性膀胱アミロイドーシスの報告例は 52 例あり, 男性 23 例, 女性 29 例, 年齢は 24~83 歳で, 臨床症状としては 80% で肉眼的血尿を認めている。発生部位の特徴はなく, 治療法としては経尿道的切除術が最も多いが, 膀胱部分切除術や DMSO 膀胱内注入療法, それらの組み合わせなど様々な治療法が選択されていた。アミロイド蛋白に関する記載は少なかった (Table 1)。

Isobe と Osserman ら⁸⁾が 1972 年にアミロイドーシスに対する DMSO の有用性を報告して以来, 膀胱内注入や経口投与などが試みられてきた。DMSO の膀胱内注入は Tokunaka ら⁹⁾が初めて施行し, 経尿道的膀胱腫瘍切除後に DMSO を注入して 5 カ月間再発を認めなかったとしている。Malek ら¹⁰⁾は膀胱原発限局性アミロイドーシスに対して DMSO を用いた 6 症例について報告している。6 例中 2 例は 1 年以内に再発を

きたしており, 1 例は 3 カ月後に膀胱全摘除術を施行され, 1 例は 6 カ月後にレーザー治療を受けている。

1 年以上再発のなかった 4 例のうち 2 例が追加の DMSO 注入療法を施行され, 1 例がレーザー治療を施行された。この報告からは, DMSO 注入療法単独, 単回では根治は困難と思われた。

膀胱アミロイドーシスに対する ODT 療法はこれまで 5 例が報告されているのみであるがその方法は加藤ら¹⁾が 2000 年に初めて報告して以来, すべて同じ方法が用いられている。すなわち 7 ml の 90% DMSO をガーゼに浸して大腿部に貼付し, ラップで覆い 60 分後に剥がすというものである。貼付期間は一定ではなく, おおよそ 1 年前後で終了しているようである (Table 2)。

膀胱原発アミロイドーシスに対する ODT 療法の利点は, ①簡便, ②低侵襲, ③治療効果が高いことであり, 欠点としては, ①治療期間が明らかでない, ②投与方法に定まったものがない, ③中止後に増悪する可能性がある, などが考えられる。

本症例では入院ができないという患者の事情があり, 外来通院可能な ODT 療法を十分に説明の上で選択した。

外来通院可能な治療としては, 経口投与や膀胱内注入療法が選択肢となりうる。経口投与は貼付療法と比較しても簡便であると考えられるが, 肝障害発現のリスクや薬剤の臭気などが治療継続のうえで問題になると考えられた。膀胱内注入療法は経尿道操作が必要であり, 貼付療法よりも煩雑であると考ええる。また, 注入後に膀胱刺激症状が出現することを考慮して本症例では選択しなかった。

現在治療間隔を徐々にのばしてきているが再発は認められていない。貼付をやめざるを得なかった際に病勢の進行を認めた経緯があり, 治療中止にする時期を見極めるのが困難であるが, 今後も本治療を継続していく予定である。

本論文の要旨は第 232 回日本泌尿器科学会東海地方会において発表した。

Table 1. Localized amyloidosis of the bladder in Japan

性差	男性: 女性 = 29 例: 23 例, 年齢 24-83 歳 (平均 56.4 歳)
臨床症状	肉眼的血尿; 42 例 (80%), 膀胱炎症状; 4 例 (8%), 排尿時痛; 2 例 (4%), 顕微鏡的血尿; 1 例 (2%), 頻尿; 1 例 (2%), 水腎症; 1 例 (2%), 乏尿; 1 例 (2%)
発生部位	後三角部-頂部; 15 例 (29%), 三角部; 13 例 (25%), 左側壁; 8 例 (15%), 右側壁; 8 例 (15%), 前壁; 1 例 (2%), 膀胱全周; 1 例 (2%), 不明; 6 例 (12%)
アミロイド蛋白	AL 型; 7 例, AA 型; 1 例, 不明; 43 例
治療法	TUR; 29 例 (56%), 膀胱部分切除; 6 例 (12%), DMSO 膀胱注; 5 例 (9%), 膀胱全摘除; 4 例 (8%), DMSO 貼付; 4 例 (8%), TUR + DMSO 膀胱注; 3 例 (5%), 膀胱部分切除 + DMSO 膀胱注; 1 例 (2%)

Table 2. ODT therapy for localized amyloidosis of the bladder in Japan

報告者	報告年	アミロイド蛋白	治療継続年数, 投与方法	治療効果
加藤ら	2000年	不明	1 年 (隔日)	再発なし
武田ら	2005年	AL 型	14 カ月 (6 カ月後に隔日, 8 カ月後に 2 回/週)	再発なし
武田ら	2005年	AL 型	治療継続中 (6 カ月後に隔日, 8 カ月後に 2 回/週)	再発なし
森山ら	2008年	不明	治療継続中 (2 カ月後に 2 回/週)	再発なし
有村ら	2010年	不明	治療継続中 (連日)	再発なし
自験例		AA 型	治療継続中 (51 カ月後に 3 日に 1 回)	再発なし

文 献

- 1) 加藤祐司, 須江洋一, 藤井敬三, ほか: 限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対する Dimethyl sulfoxide (DMSO) の経皮的吸収療法が奏効した1例. 泌尿紀要 **46**: 421-424, 2000
- 2) 山田正仁: アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班: 3, 2010
- 3) Malek RS, Green LF and Farrow GM: Amyloidosis of the urinary bladder. Br J Urol **43**: 189-200, 1979
- 4) Boorjian S, Choi BB, Loo MH, et al.: A rare case of painless gross hematuria: primary localized AA-type amyloidosis of the urinary bladder. Urology **59**: 137, 2002
- 5) 河野眞範, 小松和人, 長坂康弘, ほか: 膀胱原発 AA 型アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **46**: 197-199, 2000
- 6) Akram CM, Al-Marhoon MS, Mathew J, et al.: Primary localized AA type amyloidosis of urinary bladder: case report of rare cause of episodic painless hematuria. Urology **68**: 1343 e15-16, 2006
- 7) 岩田隆子, 石原得博: AA および AL アミロイドーシスの病理. 病理と臨 **3**: 141-151, 1985
- 8) Isobe T and Osserman EF: Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on Bence Jones proteins, amyloidosis fibrils, and casein-induced amyloidosis. In: Amyloidosis. Edited by Wegelius O and Pasternack A. New York: Academic Press, pp 247-257, 1976
- 9) Tokunaka S, Osanai H, Morikawa M, et al.: Experience with dimethyl sulfoxide treatment for primary localized amyloidosis of the bladder. J Urol **135**: 580, 1886
- 10) 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
- 11) 武田利和, 小堺紀英, 池内幸一: Dimethyl sulfoxide (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
- 12) 森山浩之, 沖 真実, 梶原 充, ほか: Dimethyl sulfoxide (DMSO) 経皮的吸収療法が奏功した原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **70**: 443-446, 2008
- 13) 有村博史, 加治木邦彦, 横山 巖, ほか: 限局性尿管膀胱アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **72**: 324-328, 2010

(Received on June 15 2011)
(Accepted on June 14, 2013)