

限局性膀胱アミロイドーシスの1例

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

藤広 茂・斉藤 昭宏・土井 達朗

県立岐阜病院泌尿器科（部長：清水保夫博士）

徳山 宏基・清水 保夫

岐阜大学医学部第1病理学教室（主任：高橋正宜教授）

川井 俊郎・高橋 正宜

A CASE OF LOCALIZED AMYLOIDOSIS OF THE BLADDER

Shigeru FUJIIRO, Akihiro SAITO and Tatsuro DOI

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. T. Nishiura, M.D.)

Hiroki TOKUYAMA and Yasuo SHIMIZU

From the Department of Urology, Gifu Prefectural Hospital

(Chief: Y. Shimizu, M.D.)

Toshiro KAWAI and Masayoshi TAKAHASHI

From the Department of First Pathology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. M. Takahashi, M.D.)

A 25-year-old man was hospitalized with the complaints of gross hematuria and pain on urination.

Cystoscopic examination revealed dark-red, nodular-surfaced tumors and dark-red edematous swelling with hemorrhage in the left lateral and basal epithelium of the bladder. Excretory urogram showed normal upper urinary tract. CT scan did not realize the infiltration to the bladder wall.

Preoperative diagnosis was non-papillary bladder cancer. Partial cystectomy was performed on April 21, 1981. Histological examination revealed amyloid deposited in the submucosa, vessel walls and inner muscular layer. Amyloid deposits were positively stained with Congo-red and amyloid fibrils were observed by electron microscopy.

Serum electrophoresis was normal and urinary Bence-Jones protein was negative. Amyloid deposits were not found by rectal and skin biopsy. From these findings, localized amyloidosis of the bladder was confirmed. Our case is the eleventh in the Japanese literature. No recurrence was detected for 7 months after operation.

Key words: Localized amyloidosis, Bladder

緒 言

アミロイドーシスは、線維構造を有する特異な蛋白である「アミロイド」が全身の各臓器に異常沈着し、病的状態をひきおこす原因不明の代謝病で、その発生頻度はまれで、本態、病因等は不明な点が少ない。

基礎疾患を有さず、ほかの臓器にアミロイド沈着がみられないものを限局性アミロイドーシスといいこのうち尿路系に発生するものはきわめてまれといわれている。最近われわれは、膀胱に発生した限局性アミロイドーシスの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

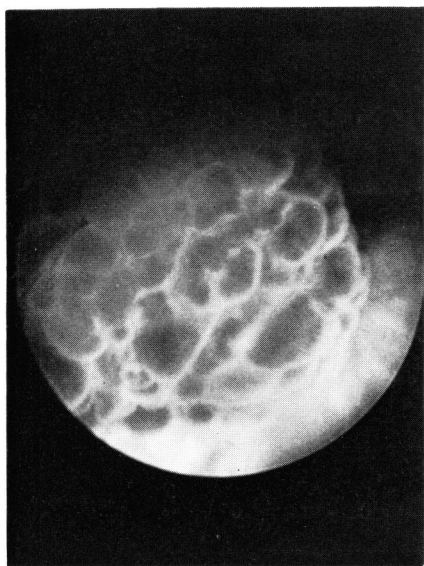


Fig. 1. Cystoscopy show dark-red, nodular surfaced tumor



Fig. 2. CT scan shows tumor shadow in the lateral wall

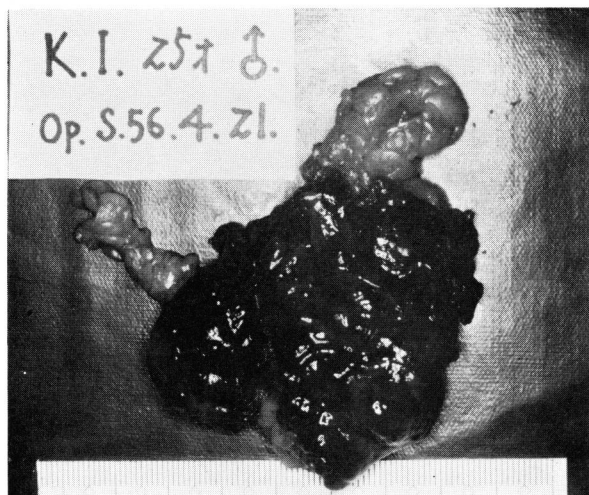


Fig. 3

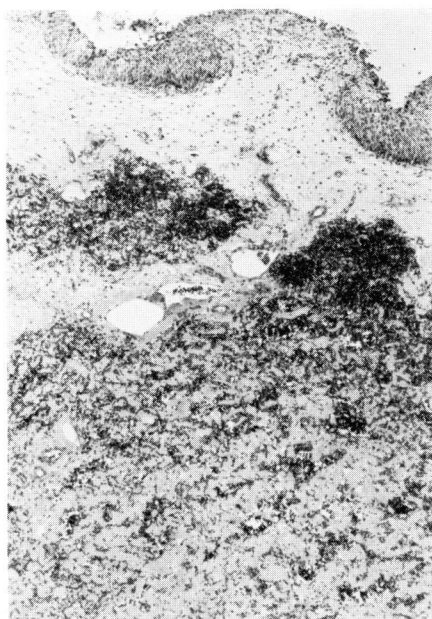


Fig. 4. Microscopic examination revealed that eosinophilic homogenous substance deposited in the submucosa and vessel walls

症 例

患者：K.I., 25歳，男性，会社員.
初診：1981年4月14日
主訴：肉眼的血尿および排尿時痛

既往歴：小児期に喘息

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：約2年前より，ときどき残尿感に気づいていたが放置していた。1981年4月12日，突然，肉眼的血尿および排尿時痛が出現したため，某泌尿器科医を

受診し、膀胱鏡検査にて異常を指摘され当科を紹介された。残尿感を軽度認めるものの、頻尿、排尿困難、発熱および腰痛は認めなかった。

現症：体格中等度、栄養良好、血圧 138/86 mmHg、脈拍 76/分、整。胸部打聴診上異常を認めず、腹部は膀胱部に軽度の圧痛を認める以外異常を認めなかった。外陰部および前立腺は正常で、表在リンパ節は触知せず、神経学的にも異常は認めなかった。

入院時検査成績：末梢血液所見：WBC 7,300/mm³, RBC 550×10⁴/mm³, Hb 16.5, g/dl Ht 49.2%, 血小板 22.5×10⁴/mm³。血液生化学所見：Na 142 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 13 mg/dl, クレアチニン 0.9 mg/dl, 尿酸 5.8 mg/dl, T.P. 7.7 g/dl, A/G 1.82, Alb 64.4%, α_1 -G 3.2%, α_2 -G 7.2%, β -G 9.5%, γ -G 15.4%, GOT 28 IU/l, GPT 25 IU/l, LDH 347 IU/l, ALP 218 IU/l, FBS 78 mg/dl, IgG 1335 mg/dl, IgA 263 mg/dl, IgM 101 mg/dl 赤沈 5 mm (1 時間値), 13 mm (2 時間値), CRP (－), RA (－), 梅毒反応 (－)。尿所見：pH 7.0, 蛋白 (±), 糖 (－), 赤血球 (＋), 白血球 0～1/HPF, 細菌 (－)。尿細胞診, Class I. PSP 排泄試験：35% (15分), 80% (120分)。Fishberg 濃縮試験：最高比重 1,030。胸部レ線および心電図に異常を認めなかった。

膀胱鏡検査所見：左側壁から底部にかけて拇指頭大有茎性および示指頭大広基性の暗赤色の腫瘍を認め、表面は小結節状で充血し、一見野イチゴ状の外観を呈していた。ほかに大豆半球状で暗赤色の隆起性病変を数個認めた。周囲粘膜は軽度充血し、ところどころに出血を認めた (Fig. 1)。

レ線学的検査：DIP にて上部尿路に異常は認めら

れず、膀胱造影では左側壁に腫瘍に一致して壁の不整がみられたが、伸展性は良好であった。CT スキャンでは左側壁から底部にかけて膀胱内に突出する腫瘍を認めるものの壁内浸潤の有無は不明瞭であった (Fig. 2)。

以上の所見より、血管増生を伴う多発性膀胱腫瘍と診断し、1981年4月21日膀胱部分切除術を施行した。

摘出標本所見：腫瘍表面およびそれ以外の粘膜は、暗赤色に充血し、表面は不整でところどころに出血を認めた。腫瘍は暗赤色充実性、弾性軟で、断面は粘膜下から筋層にかけて暗赤色ゼリー状の物質がみられた (Fig. 3)。

病理学的所見：H-E 染色では、粘膜はびらんを伴うが残存部は肥厚傾向がみられ、上皮は過形成を示した。粘膜固有層および粘膜下層の結合織、血管壁ならびに筋層に、淡好酸性、無構造物質の沈着がいくちじるしくみられ、筋層ではとくに筋線維束周辺に強く沈着がみられた。また、粘膜固有層および粘膜下層には単状の出血およびこれらを取りまく線維細胞の増生がみられた (Fig. 4)。上記沈着物は PAS 陽性、methyl violet 染色で赤染され、Van Gieson 染色で灰黄色に染色され、さらに thioflavin T で黄色蛍光が認められた。congo-red 染色では赤紅色に染まり、偏光顕微鏡下で黄緑色の複屈折を示し、(Fig. 5)、その超微形態像は不規則な束状配列を示す直径 70～100 Å の細線維からなり、いわゆる Felt 構造を認め (Fig. 6)、同物質はアミロイドと同定された。

以上の病理学的所見から、膀胱内腫瘍はアミロイドの沈着によるものと判明したため、ほかのアミロイドーシス疾患の検索をおこなった。家族歴、既往歴に特記すべきことなく、免疫グロブリン正常、尿中 Bence-

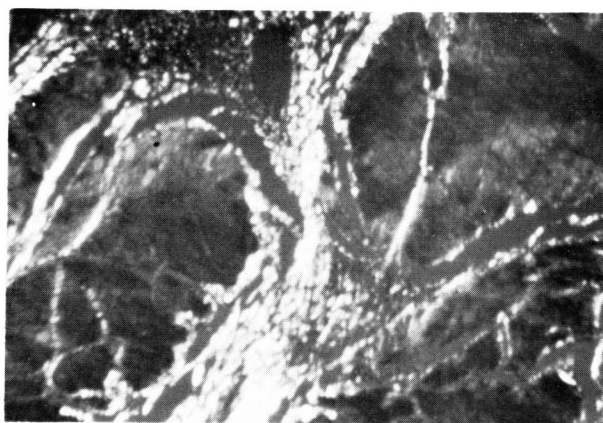


Fig. 5. Congo-red 染色を偏光顕微鏡下に観察
(白くみえるのがアミロイド)

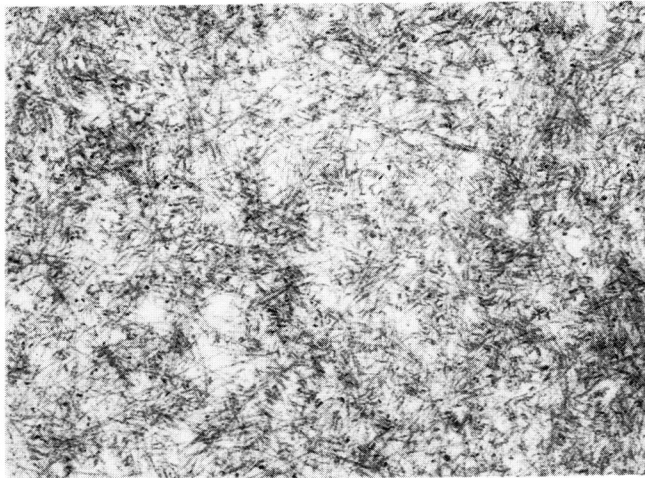
Fig. 6. Electromicroscopy (amyloid fibril $\times 35000$)

Table 1. 限局性膀胱アミロイドーシス (本邦報告例)

No.	報告者 (年度)	年齢	性別	症 状	術前診断	治 療	経 過
1.	伊藤ら (1976)	43	女	膀胱炎様症状	膀胱腫瘍	TUR (2回)	再発(+)
2.	高木ら (1977)	43	男	無症候性肉眼的血尿	膀胱腫瘍	部分切除	術後1年 再発(-)
3.	穴戸ら (1979)	33	男	無症候性血尿	膀胱腫瘍	部分切除	
4.	中嶋ら (1979)	65	男	肉眼的血尿 排尿障害 排尿時痛		TUR	再発(-)
5.	森田ら (1979)	42	女	肉眼的血尿 膀胱刺激症状	膀胱腫瘍	TUR	再発(-)
6.	高木ら (1980)	68	女	無症候性血尿 腰痛	肉芽腫性炎症	TUR	術後4カ月 再発(-)
7.	和志田ら (1980)	63	男	無症候性肉眼的血尿	膀胱腫瘍	TUR (2回)	切除後残存(+)
8.	河東ら (1980)	59	男	無症候性血尿	膀胱腫瘍	全 摘	
9.	河東ら (1980)	60	男	膀胱タンポナーデ	膀胱腫瘍	全 摘	
10.	滝原ら (1980)	24	男	無症候性肉眼的血尿		部分切除	術後10カ月 再発(-)
11.	自験例	25	男	肉眼的血尿 排尿時痛	膀胱腫瘍	部分切除	術後7カ月 再発(-)

Jones 蛋白陰性，骨髓像に異常なく，直腸および皮膚生検でもアミロイドの沈着は認められなかった．またほかの諸検査にても限局性以外のアミロイドーシス疾患を思わせる所見は認められなかったため，膀胱に発生した限局性アミロイドーシスと診断した．

術後7カ月，外来にて嚴重に経過観察をおこなっているが，再発を思わせる所見は認めていない．

考 察

アミロイドーシスは，線維構造を有する特異な蛋白である「アミロイド」が全身の各種臓器に異常沈着し，

病的状態をおこす原因不明の代謝病である．Virchow (1855) が初めて疾病概念を提唱して以来，種々の分野での研究がなされているが，まだその本態は解明されていない．病理学的特徴として，アミロイドはH-E染色により無構造で均一に好エオジン性に染色され，congo-red 染色で赤紅色に染まり，これを偏光顕微鏡下に観察すると黄緑色の複屈折を示し，thioflavin T染色にて蛍光を発し，さらに，電子顕微鏡下では細線維が錯綜し，Felt 構造を呈することがあげられている．また，生化学的および免疫学的研究から，アミロイド蛋白の主要蛋白として免疫グロブリンの light

chain に属するものおよびアミロイド A (AA) 蛋白といわれるものがわかっており、前者は原発性アミロイドーシスと多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシスにみられ、後者は続発性アミロイドーシスや一部の家族性アミロイドーシスにみられる。さらに、アミロイド蛋白の前駆物質として、それぞれ light chain, SAA (AA 蛋白の血中成分) が考えられている²⁾。したがって、アミロイドーシスの発生病因として、これらの前駆物質を処理するものと考えられている免疫細胞や網内系の異常が存在するため、前駆物質がアミロイド蛋白に変換するのではないかと考えられている³⁾。

アミロイドーシスの分類は、Reinmann ら⁴⁾により(1)原発性、(2)続発性、(3)骨髄腫合併、(4)局所的腫瘍形成の4型に分類され、その後 Dahlin ら⁵⁾、Symmers ら⁶⁾および Cohen ら⁷⁾により試みられているが、本質的な差はみられず、Reinmann ら⁴⁾の4型に遺伝性、家族性を加えて5型に分類するのが実際的といわれている。また、我国では、これらの特徴を加味し、厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班により、(1)原発性、(2)多発性骨髄腫に合併するもの、(3)続発性、(4)分類困難なもの、(5)限局性、(6)遺伝性の6型に分類されており⁸⁾、今回われわれは、この分類に従うこととした。いっぽう、アミロイド蛋白の主要成分による分類も試みられており、今後の研究が期待されている^{2,3)}。

限局性アミロイドーシスは、皮膚、気道系、尿路系、中枢神経系、関節などに孤立性に発症するもので、限局性であるということ以一括されているが、それぞれ異なる成立機序によると考えられている。診断は、病理組織学的にアミロイド沈着が証明された場合に、ほかのアミロイドーシスを否定することが重要とされる。すなわち、基礎疾患となりうる既往歴の有無、家族歴の有無、血清蛋白および免疫グロブリンの異常の有無、尿中 Bence-Jones 蛋白の有無および直腸、皮膚、舌、甲状腺などの生検が必要である(特に直腸生検は最も信頼性が高く重要といわれている⁹⁾)。自験例でもこれらの検索をおこない、限局性以外のアミロイドーシス疾患を否定しえたので限局性膀胱アミロイドーシスと診断した。

尿路系に限局性に発生するアミロイドーシスは、腎盂より尿道までのどの部分にもみられ、文献上、腎盂、尿管で約20例^{10,11)}、尿道で約10例¹²⁾の報告がみられる。また、膀胱は尿路系の中でもっとも多くみられるが、Malek ら¹³⁾が、46例を集計し、その後 Caldamore ら¹⁴⁾が全身性および続発性と考えられる報告例を除外し集計した46例の報告がみられるにすぎず、尿路系の

限局性アミロイドーシスの発生頻度はきわめて少ないものと思われる。本邦では、伊藤ら¹⁵⁾が最初に報告して以来、10例^{16~23)}の報告例がみられ、自験例を含めると11例と思われる。これらの報告例はとくに最近の数年に集中し、アミロイドーシスに対する関心と診断技術の向上が窺われる(Tabel 1)。年齢は24歳から68歳までで、平均年齢47歳、男女比は8:3で男性に多くみられる。Caldamore ら¹⁴⁾は、平均年齢53歳、男性20例、女性26例と女性にやや多いものの、50歳以下の若年者層では男性が70%を占め、男性に多いと述べており、本邦でも若年者層では同様の傾向を示している。しかし、50歳以上の症例は5例すべてが男性であり、Caldamore ら¹⁴⁾の報告と特徴を異にしている。

症状は、無症候性肉眼的血尿が圧倒的に多く、Caldamore ら¹⁴⁾は80%にみられたと述べており、本邦でも肉眼的血尿は11例中10例(90%)にみられている。そのほかに、血尿に随伴し、膀胱刺激症状や排尿困難がみられ、病変が尿管口付近に存在するものは、尿管の通過障害をきたし腰痛、仙痛発作、発熱などの上部尿路の症状がみられる。

膀胱鏡検査所見は特徴的なものはないが、Au ら²⁴⁾は、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、Malek ら¹³⁾および Caldamore ら¹⁴⁾も指摘するように、浸潤性膀胱腫瘍と類似した所見を呈することが多い。また、尿路造影、血管造影などのレ線学的特徴を有しない¹⁴⁾といわれており、術前に臨床所見からアミロイドーシスと診断されるものは少ない。Caldamore ら¹⁴⁾は、術前にアミロイドーシスと診断されたものは15%にすぎず、65%のものは膀胱腫瘍と診断されていると述べている。本邦でも11例中8例が術前に膀胱腫瘍と診断されており、生検または摘出標本の病理所見によりはじめてアミロイドーシスと診断されている。好発部位は、Malek ら¹³⁾によると右側壁にもっとも多く(31%)、前壁および三角部には少ないと述べているが、Caldamore ら¹⁴⁾の集計ではこれに反し、三角部および前壁にも多くみられ、ほぼ均一にみられると述べている。本邦でも、側壁に発生するものがやや多いもののほかの部位にも同程度にみられ、好発部位といえるものはないようである。また、本邦報告例の中で、膀胱鏡検査所見の記載の明らかなものについて特徴をまとめると、表面は暗赤色で、非乳頭状広基性または浮腫状隆起性病変を示し、ときに出血や潰瘍を伴うこともあり多発性のものも約半数にみられる。

診断は、膀胱鏡検査所見の特徴から膀胱腫瘍以外に、endometriosis, cystitis, cystitis glandularis, cystitis

cystica, trigonitis, malakoplakia, tuberculous ulcer, cavernous hemangioma など^{13,14)}と鑑別した上で、最終的には病理学的にアミロイドの沈着を証明することと思われる。さらに、限局性膀胱アミロイドーシスと診断するには、ほかのアミロイドーシスを検索し否定することが重要であり、Malek ら¹³⁾は Bence-Jones 蛋白尿が陰性で、血清の電気泳動にてタンパク分画に異常がなく、直腸生検にてアミロイド沈着がみられなければ十分であり、これ以上の検索は不要であると述べている。

治療としては、最近 DMSO (dimethyl sulfoxide) による治療²⁵⁾が試みられているが、泌尿器科領域での使用はまだみられず、外科的治療が中心と思われる。Caldamore ら¹⁴⁾によると、経尿道的手術、48%、部分切除術、41%、膀胱全摘術9%であったと述べており、本邦でも11例中、それぞれ5例、4例、2例におこなわれており、同様の傾向を示している。Caldamore ら¹⁴⁾は経尿道的手術によりほとんどの症例が治療可能であり、まず第一に、経尿道的手術により治療をおこなうべきであり、その後多発性に再発してくるものに対して部分切除術または膀胱全摘術をおこなうべきであると述べている。しかし、病変が広範囲のものや高度の膀胱出血をきたすものもあり²²⁾、最初の治療として部分切除術や膀胱全摘術を必要とするものもあると思われる。

予後は一般に良好といわれ、本邦報告例では1例に再発がみられているにすぎない。しかし、Caldamore ら¹⁴⁾は、17%に再発がみられこのうち60%は部分切除術や膀胱全摘術が必要であると述べており、注意深い観察が必要と思われる。また、再発をくり返すものの中には膀胱腫瘍を合併したり^{13,26)}、ほかのアミロイドーシスが経過中に顕性化してくることもあり、これらに対する観察も重要と思われる。

結 語

肉眼的血尿および排尿時痛を主訴とした25歳、男性の限局性膀胱アミロイドーシスの1例を報告し若干の文献的考察を加えた。

自験例は、本邦文献上11例目と考えられる。

(本論文の要旨は、第134回東海地方会で発表した。稿を終るにあたり、御校閲を賜った恩師、西浦常雄教授および病理学的御指導を賜った県立岐阜病院検査部長、笠岡郁乎博士に深謝いたします。)

文 献

- 1) 内野文弥・ほか：アミロイドの基本構造としてのアミロイド線維。日本臨床 37：3149～3157, 1979
- 2) 俵 哲：蛋白と前駆物質。日本臨床 37：3158～3164, 1979
- 3) 荒木俊郎：特集アミロイドーシス序論。日本臨床 37：3142～3148, 1979
- 4) Reinmann HA, Kouchy RF and Eklund CM: Primary amyloidosis limited to tissue of mesenchymal origin. Am J Path 11: 977, 1935
- 5) Dahlin DC: Primary amyloidosis, with report of six cases. Am J Path 25: 105, 1949
- 6) Symmers WSC: Primary amyloidosis: a review. J Clin Path 9: 187, 1956
- 7) Cohen AS: Amyloidosis. New Engl Med 277: 522, 1967
- 8) 厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班：昭和50年度研究報告書 5～12, 1976
- 9) 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51年度報告書
- 10) Gardner KD, Caetellins RA, Kempson R, Young BW and Stamey TA: Primary amyloidosis of the renal pelvis. N Eng J Med 289: 1196～1198, 1971
- 11) Mariani AJ, Barrett DM, Kurtz SB and Kyle RA: Bilateral localised amyloidosis of the ureter presenting with anuria. J Urol 120: 757～758, 1978
- 12) Craig K et al: Amyloidosis of the lower genitourinary tract. J Urol 115: 423～426, 1976
- 13) Malek RS, Green LF and Farrow GM: Amyloidosis of the urinary bladder. Brit J Urol 43: 189～200, 1971
- 14) Caldamore AA, Elbadawi A, Moshtagi A and Frank IN: Primary localised amyloidosis of urinary bladder. Urology 15: 174～181, 1980
- 15) 伊藤 担・ほか：膀胱アミロイドーシスの1例。日泌尿会誌 66: 712～713, 1975
- 16) 高本 均・ほか：原発性膀胱アミロイドーシスの1例。西日泌尿 39: 825～828, 1977
- 17) 穴戸 悟・ほか：限局性膀胱アミロイドーシスの1例。日泌尿会誌 70: 432, 1979
- 18) 中嶋和喜・ほか：膀胱の primary amyloidosis の1例。日泌尿会誌 70: 739, 1979

- 19) 森田 肇・ほか：膀胱アミロイドーシスの1例.
日泌尿会誌 **71**: 979, 1980
- 20) 高木隆治・ほか：膀胱に発生した原発性局所性ア
ミロイドーシスの1例. 臨泌 **34**: 461~465,
1980
- 21) 和志田裕人・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 **26**: 1131~1137, 1980
- 22) 河東鈴春・ほか：原発性膀胱アミロイドーシスの
2例. 日泌尿会誌 **72**: 387, 1981
- 23) 瀧原博史・ほか：原発性限局性アミロイドーシス
の1例. 西日泌尿 **43**: 1219~1224, 1981
- 24) Au KK and Gilbaugh JH: Primary amyloidosis
of the bladder. J Urol **114**: 786~787, 1975
- 25) 磯部 敬・ほか：DMSO とアミロイドー新しい
治療の試み一. 日本臨床 **37**: 3278~3284, 1979
- 26) Koss LG: Tumors of the urinary bladder
(Fasc. 11) Atlas of Tumor Pathology, Second
Series, Washington, D.C., AFIP 1975
(1982年3月10日受付)