

尿道アミロイドーシスの1例

渡辺 隆太¹, 宇田 尚史^{1*}, 稲田 浩司¹山下与企彦¹, 岡 明博¹, 山中 望²¹市立宇和島病院泌尿器科, ²山中医院

AMYLOIDOSIS OF THE URETHRA: A CASE REPORT

Ryuta WATANABE¹, Takashi UDA¹, Kouji INADA¹,Yokihiko YAMASHITA¹, Akihiro OKA¹ and Nozomu YAMANAKA²¹The Department of Urology, Uwajima City Hospital, ²Yamanaka Hospital

A 26-year-old man was introduced to our hospital with a complaint of macrohematuria. Endoscopic examination showed a small tumor in the anterior urethra. Microscopic examination of a biopsy specimen taken under lumbar anesthesia showed amyloid deposition in the urethral submucosa. On Congo red staining, amyloid was visualized as orange material, showing characteristic birefringence under polarized light. Amyloidosis of the urethra was diagnosed. Because the patient refused to undergo duodenal or rectal biopsy, the possibility of systemic amyloidosis could not be completely excluded. No recurrence has been noted since the endoscopic examination, and no further symptoms have been reported.

(Hinyokika Kiyo 59 : 41-45, 2013)

Key words : Amyloidosis, Urethra

緒 言

アミロイドーシスは線維構造を持つ特異なアミロイド蛋白が各種臓器に沈着し、多彩な臨床症状を呈する全身性疾患であるが、局所に限局性に発生する場合があります。限局性アミロイドーシスと分類されている。泌尿器領域では、膀胱・腎盂・尿管・尿道などへの発生が報告されているが、比較的稀な疾患である。今回われわれは、尿道に発生したアミロイドーシスを経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：26歳，男性

主訴：血尿

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：2010年8月，血尿を主訴に当科を紹介受診された。膀胱鏡にて前部尿道に隆起性病変を認めたため，腰椎麻酔下に生検を行う方針となった。

入院時現症：意識清明，身長 170.4 cm，体重 55.0 kg，体温 36.4℃，血圧 118/66 mmHg，脈拍 76/min，腹部平坦・軟，陰茎・陰嚢に異常所見なし，鼠径リンパ節触知せず。

検査所見：血沈 0 mm/2 mm. CRP <0.01，末梢血液像；異常所見なし。血液生化学検査；蛋白分画含め異常なし。免疫学的検査；IgG・IgA・IgM 正常範囲内，RF（-）。

* 現：松山市民病院泌尿器科

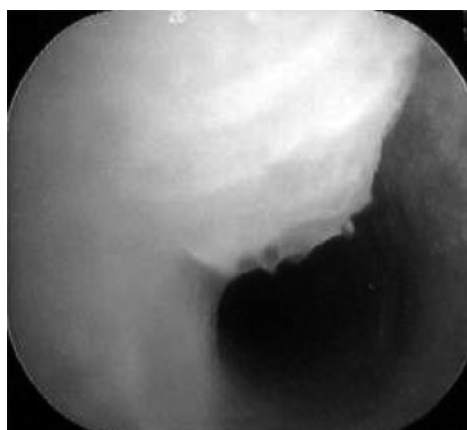


Fig. 1. Cystoscopy revealed a non-papillary tumor on the right wall of the urethra.

尿沈渣はRBC 0.6/HPF，WBC 0.6/HPFであった。尿中 Bence-Jones 蛋白；陰性。尿細胞診；陰性。

画像所見：膀胱鏡にて，外尿道口から1～2 cm の前部尿道9時方向に隆起性病変あり（Fig. 1）。CT，MRIにて，特記所見を認めた。

臨床経過：前部尿道に発生した隆起性病変に対して，尿道腫瘍，慢性炎症，尿道アミロイドーシスなどを想定し，腰椎麻酔下に cold cup にて病変部の生検を行った。病理組織学的検査で，尿道移行上皮間質や尿道の線維性筋層に無構造で顆粒上の好エオジン性沈着物を認め（Fig. 2A），コンゴレッド染色で橙赤色に染まったため（Fig. 2B），アミロイドの沈着と考えられた。コンゴレッド染色標本の偏光下観察では，apple green 色の複屈折を確認できた（Fig. 2C）。さら

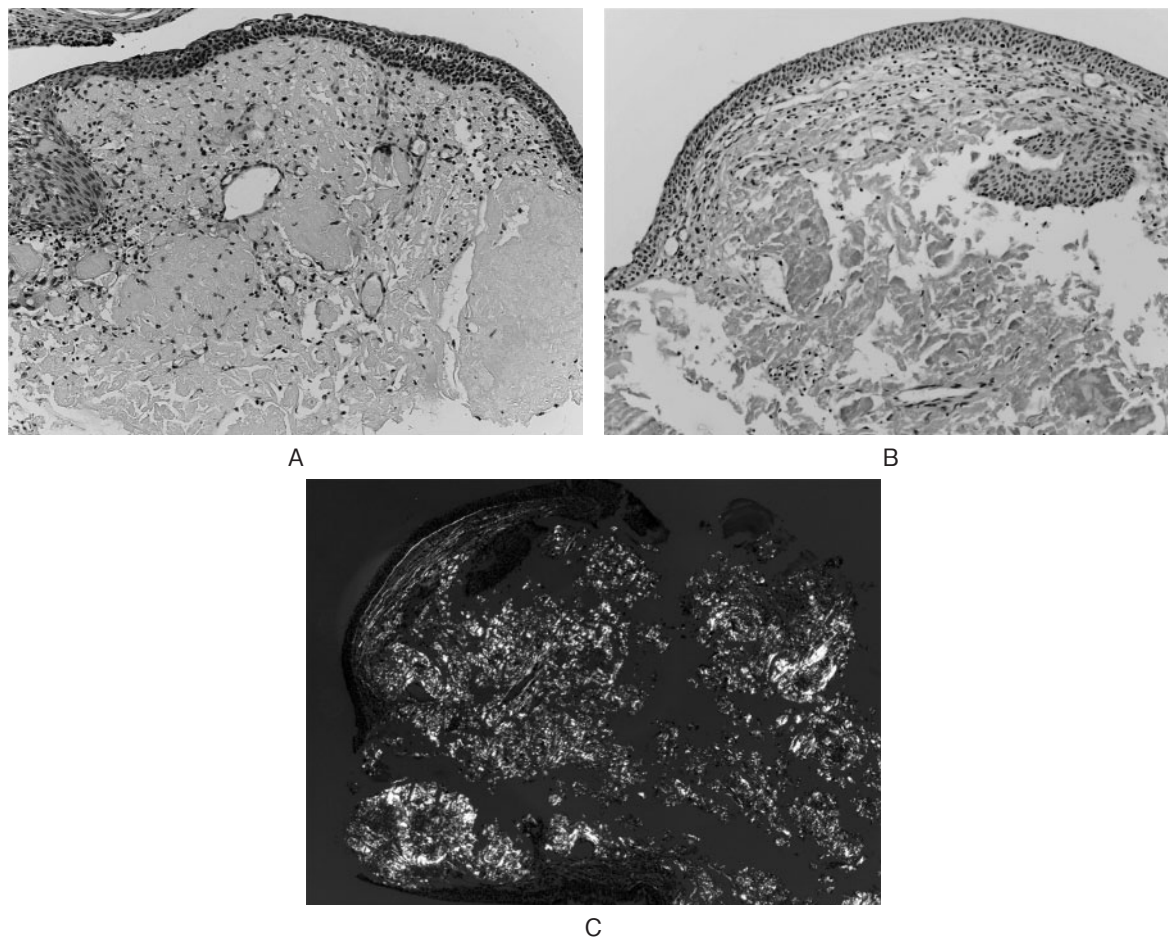


Fig. 2. A: Microscopic appearance of the tumor (HE stain). B: Microscopic examination in Congo Red stain. C: Microscopic examination in Congo Red stain under polarized light microscope.

に免疫組織化学的検査として、AA amyloid, (immunoglobulin) kappa light chain, lambda light chain に対する免疫染色を行い、AA amyloid (－), kappa (+), lambda (+)であったため、AL amyloid との診断を得た。悪性所見はなかった。全身性アミロイドーシスの否定のため、十二指腸第二部や直腸の生検を患者に説明したが、すでに症状は改善しており患者の同意が得られなかったため施行しなかった。現在経過観察中であるが、再発を認めていない。

考 察

アミロイドーシスはアミロイドと呼ばれる β シート構造を有する特殊な線維蛋白が各種臓器の細胞外に病的に沈着し、多彩な臨床症状を呈する全身性代謝疾患である。アミロイドーシスは1853年に Virchow が概念を確立して以来、さまざまな分類がされてきた。現在アミロイドーシスは全身性、限局性アミロイドーシスの2種類に大別され、さらに、近年アミロイド蛋白の化学的性格が詳細に分かってきたものが多く、沈着するアミロイドの前駆物質の違いにより、それぞれが細分されている (Table 1)。AL 蛋白は原発性アミロイドーシスや骨髄腫に伴うアミロイドーシスの本態

蛋白で、AA 蛋白は関節リウマチ、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患に続発する続発性アミロイドーシス、家族性地中海熱に伴うアミロイドーシスの本態蛋白であるというように蛋白の同定が分類の補助となる場合がある¹⁾。限局性アミロイドーシスは、アミロイドーシス全体の2.8～9.0%程度と非常に稀である。全身性のアミロイドーシスは一般に予後不良で、2年以内に70%が死亡すると言われている²⁾。

限局性アミロイドーシスは、局所で産生されたアミロイド前駆蛋白が炎症などの刺激を受け、皮膚・舌・上気道・結膜・尿路などの細胞周囲にアミロイド線維が形成されて生じるといわれている³⁾。限局性アミロイドーシスの診断には、Malek⁴⁾ らによれば、1) 続発性アミロイドーシスの否定、2) Bence-Jones 蛋白陰性、3) 血液蛋白分画正常、4) 直腸生検で異常を認めないこと、の4点で十分で、それ以上の検査は必要ないと言われている。全身性アミロイドーシスの否定のためには、十二指腸第二部、直腸、小唾液腺 (口唇)、皮膚のうち少なくとも1カ所の生検による検討が必要であると言われており、患者の負担を考慮し、十二指腸第二部の生検が最も一般的に行われている。本症例は、AA amyloid (－), immunoglobulin kappa light chain

Table 1. Classification of amyloidosis of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, 2010

アミロイド蛋白	前駆蛋白	臨床病名
I. 全身性アミロイドーシス		
1. 非遺伝性		
AA	血清アミロイド A	続発性/反応性 AA アミロイドーシス
AL	免疫グロブリン L 鎖	原発性あるいは骨髄腫合併 AL アミロイドーシス
AH	免疫グロブリン H 鎖	原発性あるいは骨髄腫合併 AH アミロイドーシス
A β_2 M	β_2 -ミクログロブリン	透析アミロイドーシス
ATTR	トランスサイレチン	老人性全身性アミロイドーシス (SSA)
AApoAIV	(アポ) リポ蛋白 AIV	(加齢関連)
ALect2	Leukocyte chemotactic factor 2	(主に腎アミロイドーシス)
2. 遺伝性		
ATTR	トランスサイレチン	家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) I, II ほか
AApoAI	アポリポ蛋白 AI	FAPIII
AApoAII	アポリポ蛋白 AII	家族性アミロイドーシス
AGel	ゲルゾリン	FAPIV
ALys	リゾチーム	家族性腎アミロイドーシス
AFib	フィブリノーゲン α 鎖	家族性腎アミロイドーシス
AA	(アポ) SAA	家族性地中海熱, Muckle-Wells 症候群
II. 限局性アミロイドーシス		
1. 脳アミロイドーシス		
1) 非遺伝性		
A β	A β 前駆蛋白 (A β PP)	Alzheimer 病, 脳アミロイドアンギオパチー (CAA)
APrP	プリオン蛋白 (PrP)	Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) (孤発性, 獲得性)
2) 遺伝性		
A β	A β PP	家族性 Alzheimer 病, 遺伝性 CAA (オランダ型ほか)
APrP	プリオン蛋白 (PrP)	遺伝性プリオン病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病ほか)
ACys	シスタチン C	遺伝性 CAA (アイスランド型)**
ABri	ABri 前駆蛋白	家族性英国型認知症**
ADan***	ADan 前駆蛋白	家族性デンマーク型認知症**
2. 内分泌アミロイドーシス		
ACal	(プロ) カルシトニン	C 細胞甲状腺腫瘍 (甲状腺髄様癌) に関連
AIAPP	IAPP (アミリン)	II 型糖尿病, インスリノーマに関連
AANF	心房ナトリウム利尿因子	限局性心房アミロイド
APro	プロラクチン	脳下垂体のエイジング, プロラクチノーマに随伴
AIns	インスリン	医原性
3. 限局性結節性アミロイドーシス		
AL	免疫グロブリン L 鎖****	呼吸器, 消化管ほかにみられる結節性アミロイド沈着
4. 角膜ほかのアミロイドーシス		
AKer	ケラトエピセリン	角膜アミロイドーシス, 家族性
ALac	ラクトフェリン	角膜アミロイドーシス
AMed	ラクタヘドリン	高齢者の大動脈および動脈中膜
AOapp	OAPP*****	菌原性腫瘍に随伴
ASmel	セメノゲリン I	高齢者の精囊

* 用語は国際アミロイドーシス学会用語委員会 (2010年4月, Rome) による (Amyloid 17: 101-104, 2010).

** 主に中枢神経系に沈着するが, それ以外にも沈着する.

*** ADan は ABri と同じ遺伝子 (BRI) に由来する.

**** 限局性結節性アミロイドーシスの場合は, アミロイド原性免疫グロブリン L 鎖は血中にはなく, 沈着部位で形質細胞クローンによって産生される.

***** OAAP: odontogenic ameloblast-associated protein (菌原性エナメル芽細胞関連蛋白).

(+), lambda light chain (+) であることより, AL 型アミロイドーシスと判断した. AL 型アミロイドーシスは全身性では多発性骨髄腫に合併するが, Bence-Jones 蛋白陰性, 血液蛋白分画正常であり, 否定的で

あった. 患者が直腸・十二指腸生検を拒否したため, 生検による全身性アミロイドーシスの否定はできなかった. 過去の報告をみると, 尿路で発見されたアミロイドーシスを精査した結果, 全身性であったという

Table 2. Amyloidosis of urethra in Japan

	報告者	報告年	年齢	性別	主訴	部位	治療
1	松下ら	1976	27	♂	血尿	前部尿道	TUR
2	奥村ら	1979	42	♂	血尿, 排尿困難	前部尿道	陰茎切断術
3	Fujime ら	1981	50	♂	尿道分泌物, 排尿困難, 陰茎腫瘍	前部尿道	尿道切除
4	Fujime ら	1981	63	♂	尿道腫瘍, 膿尿, 排尿困難	前部尿道	尿道切除
5	山内ら	1981	78	♂	排尿困難, 頻尿	前部尿道	TUR
6	小川ら	1987	42	♂	尿道分泌物, 尿道腫瘍	舟状窩	経過観察
7	丸岡ら	1989	73	♂	血尿	前部尿道	Cryosurgery
8	Miyamoto ら	1991	27	♂	排尿傷害, 陰茎腫瘍	前部尿道	内尿道切開 + DMSO
9	遠藤ら	1992	48	♂	血尿	前部尿道	TUR
10	三枝ら	1993	33	♂	排尿困難, 陰茎腫瘍	前部尿道	尿道切除
11	Tsujimura ら	1993	54	♂	排尿困難, 陰茎腫瘍	前部尿道	経過観察
12	山下ら	1996	33	♂	血尿, 排尿困難	前部尿道	TUR
13	Sakuma ら	1996	65	♂	血尿, 頻尿, 陰茎腫瘍	前部尿道	尿道ブジー
14	Kageyama ら	1998	39	♀	血尿, 尿道痛	尿道-外尿道口	腫瘍切除
15	自験例		26	♂	血尿	前部尿道	経過観察

例は本邦で2011年に1例報告されているのみである⁴⁾。全身性アミロイドーシスの可能性も完全には否定できなかったが、患者の希望通り、全身性アミロイドーシスの精査は行わなかった。

アミロイドーシスは泌尿器科領域では特に稀な疾患で、尿道に発生するものはさらに稀である。尿道アミロイドーシスの本邦での報告は自験例を含め15例のみである。Table 2 にその概要を示す^{1,2,5-11)}。年齢は26〜78歳と広範囲にわたり、自験例が本邦最年少発症例であった。性別は1例女性で残り14例が男性であった。主訴としては、排尿障害、血尿、尿道・陰茎腫瘍が多く認められる。部位としては15例中13例が前部尿道に発生している。治療に関しては、1例が癌の診断の下陰茎切断が施行されたが、それ以外の症例では陰茎を温存できている。

泌尿器領域のアミロイドーシスは、膀胱に発生する場合が約半数を占め最多で、ついで、腎・尿管である。その他に、前立腺・精囊・精管、精巣などにも報告がある。悪性腫瘍との鑑別も必要である。理学的所見、尿道造影、膀胱鏡のみでの鑑別診断は困難で、生検やTURによる組織診断が不可欠である。限局性アミロイドーシスの中には淋菌性尿道炎の既往歴との関連性を疑う症例も見られる⁵⁾。本症例では尿道炎やその他の尿道疾患や交通事故の既往はなく、原因は不明である。尿路上皮癌に対して局所治療の既往のある患者に発生した報告もあり、TURによる炎症性の反応により発生が増加すると予想されている¹²⁾。

限局性アミロイドーシスの予後は良好とされており、腫瘍の増大や尿道狭窄の再発を認めた報告はあるが、全身性のアミロイドーシスに進展したとの報告はない²⁾。本症例では、十二指腸第二部や直腸の生検ができていないため、厳重な全身フォローが必要と考え

られる。全身性アミロイドーシスの臨床像はきわめて多彩で特異性に乏しい。体重減少・浮腫などの全身症状のほか、消化器症状や神経症状、心症状、関節症状、巨舌などが出現する可能性もあり注意する。

アミロイド蛋白の発生機序はいまだ完全に解明されていないため、通常限局性アミロイドーシスに対する特別な治療はなく、狭窄がある場合は切開を行うなどして対応する¹³⁾。また、再発の可能性は54%と報告されており¹⁴⁾、増大や再発の可能性を考慮して、最大2年間の経過観察が必要であるとの報告がある¹⁵⁾。現在外来経過観察中であるが、再発を認めておらず、また全身性アミロイドーシスを疑う症状も出現していない。

結 語

尿道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した。

文 献

- 1) 三枝道尚, 橋本英昭, 荒巻謙二, ほか: 限局性尿道アミロイドーシスの1例. 泌尿器外科 **6**: 333-336, 1993
- 2) 山下康洋, 新村研二, 大城吉則, ほか: 尿道アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **58**: 22-24, 1996
- 3) 三宅 修, 細見昌弘, 松宮清美, ほか: 原発性膀胱アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **35**: 343-347, 1989
- 4) Malek RS, Green LF and Farrow GM: Amyloidosis of the urinary bladder. Br J Urol **43**: 189-200, 1971
- 5) 宮崎 有, 神波大己, 清水洋祐, ほか: 原発性マクログロブリン血症による尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **57**: 185-188, 2011
- 6) 小川隆敏, 上門康成, 藤永卓治, ほか: 限局性尿道アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **33**, 101-

- 105, 1987
- 7) 丸岡正幸, 宮内武彦, 永山忠雄, ほか : 尿道限局アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **51** : 891-893, 1989
- 8) Miyamoto S, Tamiya T, Takatsuka K, et al. : Primary localized amyloidosis of urethra. Urology **37** : 576-578, 1991
- 9) 遠藤勝久, 東陽一郎, 五十嵐宏, ほか : 限局性尿道アミロイドーシス. 臨泌 **46** : 427-429, 1992
- 10) Tsujimura A, Nishimura K, Matsumiya K, et al. : A case of primary localized amyloidosis of urethra. Acta Urol Jpn **39** : 483-486, 1993
- 11) Sakuma S, Miyazaki T and Hirata H : A case of primary localized amyloidosis of the penile urethra. Int J Urol **3** : 163-164, 1996
- 12) Kageyama S, Suzuki K, Ushiyama T, et al. : Primary localized amyloidosis of the urethra in a woman. Br J Urol **81** : 918-919, 1998
- 13) Merrimen JLO, Alkudair WK and Gupta R : Localized amyloidosis of the urinary tract : case series of nine patients. Urology **67** : 904-909, 2006
- 14) Stillwell TJ, Segura JW and Farrow GM : Amyloidosis of the urethra. J Urol **141** : 52-53, 1989
- 15) Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, et al. : Primary localized amyloidosis of the urinary bladder : a case series of 31 patients. Mayo Clin Proc **75** : 1264-1268, 2000
- 16) Crook TJ, Koslowski M, Dyer JP, et al. : A case of amyloid of the urethra and review of this rare diagnosis, its natural history and management, with reference to the literature. Scand J Urol Nephrol **36** : 481-486, 2002

(Received on May 9, 2012)

(Accepted on July 30, 2012)