

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

泌尿器科紀要 (2000.06) 46巻6号:421～424.

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

加藤祐司, 須江洋一, 藤井敬三, 沼田篤, 八竹直

受付番号 91203

限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対する
DMSO の経皮的吸収療法が奏効した一例

北見赤十字病院泌尿器科（科長 藤井 敬三）
加藤 祐司、須江 洋一、藤井 敬三

旭川医科大学泌尿器科学教室
（主任 八竹 直教授）
沼田 篤、八竹 直

Running title

加藤,ほか：限局性アミロイドーシス, dimethyl
sulfoxide (DMSO), occlusive dressing technique(ODT)

Title

**LOCALIZED AMYLOIDOSIS OF THE URETER AND BLADDER
TREATED EFFECTIVELY BY OCCLUSIVE DRESSING TECHNIQUE
THERAPY USING DIMETHYL SULFOXIDE: A CASE REPORT**

Yuji Kato, Youichi Sue, Hiromitsu Fujii

From the Department of Urology, Kitami Red-Cross Hospital

Atsushi Numata, Sunao Yachiku

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

***Key words:* localized amyloidosis, dimethyl sulfoxide (DMSO),
occlusive dressing technique (ODT)**

Abstract

We report here the first case of localized amyloidosis of the ureter and bladder to be treated effectively by occlusive dressing technique therapy using of dimethyl sulfoxide. The patient was a 48-year-old woman whose chief complaint was macrohematuria and right back pain. Ultrasound sonography demonstrated right hydronephrosis and the intravesical mass in the region of the right ureteral orifice. Retrograde pyelography revealed severe stricture of the right lower ureter. Cystoscopy demonstrated a yellow submucosal tumor around the right ureteral orifice. We suspected urinary tract amyloidosis, and transurethral biopsy and resection of the intravesical mass were performed under right ureteral stenting. Histopathological diagnosis was amyloidosis. There was no evidence of systemic amyloidosis.

To treat residual amyloidosis of the ureter and bladder, occlusive dressing technique therapy using dimethyl sulfoxide was performed every day. After 6 months of the therapy, right hydronephrosis disappeared, and there was no evidence of a recurrence of amyloidosis. We concluded that this therapy was very effective and safe for urinary tract amyloidosis.

《 英 文 和 訳 》

我々は dimethyl sulfoxide の ODT 療法が奏効した限局性尿管、膀胱アミロイドーシスの 1 例目を報告する。患者は 48 歳、女性、主訴は肉眼的血尿と右背部痛である。超音波検査では右水腎症および右尿管口部に膀胱内腫瘍を認めた。逆行性腎盂造影では、右下部尿管の高度の狭窄を認めた。膀胱鏡検査では、右尿管口周囲に黄色調の粘膜下腫瘍を認めた。我々は尿路アミロイドーシスを疑い、膀胱内病変の経尿道的生検および切除術を右尿管ステント留置下で施行した。病理組織学的にはアミロイドーシスの診断であった。全身性アミロイドーシスの徴候はなかった。尿管アミロイドーシスと残存する膀胱アミロイドーシスに対し、dimethyl sulfoxide による ODT 療法を連日施行した。治療 6 ヶ月後、右水腎症は消失し、アミロイドーシス再発の徴候は認められなかった。本治療法は尿路アミロイ

ドーシスに対して非常に効果的かつ安全なものであると考えられた。

緒 言

限局性尿管・膀胱アミロイドーシスは比較的稀な疾患であり、膀胱アミロイドーシスに対しては内視鏡的切除術や dimethyl sulfoxide (以下 DMSO) の膀胱内注入療法が施行されているが、尿管アミロイドーシスは診断が難しく、尿管腫瘍として手術的に治療されていることが多い。今回われわれは限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対し、DMSO の経皮的吸収療法を行い、奏効例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

【患者】 48歳、女性

【主訴】 右背部痛、肉眼的血尿

【現病歴】 1997年1月23日、下腹部不快感を主訴に当科初診。尿沈査にて軽度の膿尿

を認め、急性膀胱炎として治療。以後受診せず。1998年1月13日、右背部鈍痛および肉眼的血尿を主訴に当科を受診した。尿沈査にて血膿尿を認めた。右急性腎盂腎炎を疑い、当科入院となった。膀胱鏡検査にて右尿管口周囲に黄色の隆起性病変を認め、膀胱アミロイドーシスを疑い粘膜生検を施行するも、組織学的には確定診断には至らなかった。その後、外来にて経過観察していたが、9月10日の膀胱鏡検査にて隆起性病変の増大傾向を、IVPにて右水腎症を認めたため、10月5日当科再入院となった。

【既往歴】20歳代に慢性関節リウマチの診断。プレドニゾロン 3mg/日、メソトレキセート 50mg/週の内服をしている。1996年、子宮筋腫の診断で子宮および左卵巣摘出術を受けている。

【入院時現症】身長 151.6cm、体重 55.8kg、血圧 107/68mmHg、脈拍 66/分、整。巨舌症、関節の変形などを認めず。

【一般検査所見】末梢血生化学検査：WBC
6270/ μ l, RBC 431 \times 10⁴/ μ l, Hb 13.1g/dl, Ht
40.5%, Plt 30.2 \times 10⁴/ μ l, TP 7.5g/dl, GOT
31 IU/l, GPT 27 IU/l, ALP 160 IU/l,
LDH 358 IU/l, T-Bil 0.7mg/dl, BUN
12.3mg/dl, Cr 0.5mg/dl, Na 140meq/l, K
4.0meq/l, Cl 102meq/l, CRP 2.75mg/dl(2+)
蛋白分画 Alb 58.8%, α_1 2.5%, α_2 8.0%, β
8.5%, γ 22.2%, A/G 比 1.43。軽度の炎症所
見以外に異常を認めない。尿所見：比重 1.022、
pH 6.5、蛋白(－)、糖(－)ケトン体(－)、
尿潜血(±)赤血球 1~4/Hpf,白血球 1~4/Hpf,
上皮 1~4/Hpf。尿細胞診：class I

【画像診断】

胸部 X 線上異常を認めず。超音波検査：右水
腎症を認め、右下部尿管の肥厚と膀胱内に連
続する隆起性病変を認めた(Fig 1)。IVP：右
水腎症を認め、右下部尿管は描出されなかつ
た(Fig 2)。以上の検査所見より尿管・膀胱
アミロイドーシスを疑い、1998年10月6日、

右逆行性腎盂造影、右尿管ステント留置、経尿道的膀胱生検及び切除術を行った。

【手術所見】右逆行性腎盂造影では、右尿管口から腸骨動脈交叉部までおよぶ尿管内腔の高度な狭窄を認めた（Fig 3）。膀胱鏡検査では右尿管口周囲から膀胱三角部の正中を越えて易出血性、黄色の隆起性病変を認めた。右尿管ステントを留置後、膀胱病変を採取し、右尿管口を温存するかたちで隆起性病変を可及的に切除した。

【病理組織学的所見】HE染色では膀胱粘膜下を中心に好酸性物質が広汎に沈着しており、Congo Redで陽性に染色された。偏光顕微鏡にてCongo Red陽性部の一部に明瞭な黄緑色の偏光像を認めた（Fig 4）。腫瘍性病変は認めなかった。以上より膀胱アミロイドーシスと診断された。右下部尿管の病変も膀胱病変と連続性があり、尿管・膀胱アミロイドーシスと診断した。

【臨床経過】組織学的にアミロイドーシスと

診断されたため、全身性変化の有無を検索した。前述のごとく巨舌症などのアミロイドーシスの身体所見に乏しく、尿中 Bence Jones 蛋白も陰性であった。胃・十二指腸の粘膜生検も施行したが、アミロイドの沈着を認めず、全身性アミロイドーシスは否定的であった。

残存する尿管及び膀胱アミロイドーシス病変に対し、十分なインフォームドコンセントのもと、1998年10月21日よりDMSOによる密封包帯療法（occlusive dressing technique 以下ODT療法）を開始した。方法は、連日就寝前に50%DMSO溶液約7mlをガーゼに浸し、大腿に貼布、その上からラップで約60分間覆う。この手技を患者に指導し、退院後も自宅でODT療法を継続した。皮膚の軽い発赤、掻痒感の訴えはあったが、治療を中止するほどではなかった。血液検査上も特に異常を認めなかった。ODT療法開始後約6ヶ月を経過し、右下部尿管の通過性評価のため、1999年3月9日当科入院し、右尿管

ステントを抜去し、逆行性腎盂造影を施行した。右尿管口から腸骨動脈交叉部まで狭窄は残存するが、治療前と比較して不整像は改善し、尿の通過性も良好であった。また膀胱鏡上、病変切除部位に再発を疑わせる所見はなく、右尿管口の形態もほぼ正常に復していたので、尿管ステントを再留置せず退院した。ステント抜去後のDIPでは、右水腎症を認めず下部尿管の通過性は良好であった(Fig 5)。ODT療法開始後、約1年を経過した現在も隔日でODT療法を継続中だが、尿所見は正常で右水腎症の再発はない。

考 察

アミロイドーシスは線維構造をもつ特異な蛋白‘アミロイド’の細胞外沈着を本態とする原因不明の代謝疾患である。本邦においてアミロイドーシスは、1993年に厚生省特定疾

患調査研究班により発表された新分類で全身性と限局性に大別され、更に各々が細分されている¹⁾。自験例は慢性関節リウマチに合併して発症しており、反応性AAアミロイドーシス（旧分類では続発性アミロイドーシス）に分類される。しかし、胃・十二指腸粘膜生検ではアミロイドの沈着を認めず、全身性変化は否定され、限局性アミロイドーシスとした。アミロイドーシスの診断には免疫染色が有用であるが、自験例では抗体が入手できず免疫染色は行わなかった。しかし、AA蛋白質は過マンガン酸カリウムで前処理するとCongo Redによる染色性を失うという性質があり¹⁾、反応性AA（続発性）アミロイドーシスの診断は可能である。同処理をしなかったのは反省すべき点である。

尿路限局性に発症するアミロイドーシスは比較的稀であり、その大部分は膀胱に発症する。限局性膀胱アミロイドーシスは、本邦では45例報告されている²⁾。一方、限局性尿

管アミロイドーシスも稀である。過去に粟倉ら³⁾が集計した21例とその後報告された5例^{4~8)}を自験例も含めて集計し表にした(Table 1)。尿管アミロイドーシスの多くは、肉眼的血尿、側腹部痛を主訴とすることが多く、大半が尿管腫瘍と診断されている。術前の正診例は27例中6例にすぎず、診断の難しさが示唆される。しかし、尿管鏡を用いた生検例や術中迅速病理による診断例もあり、悪性所見に乏しい症例では粘膜生検、術中迅速病理検査を積極的に行うべきと考えられた。

尿管アミロイドーシスの治療は、腎尿管全摘が施行された症例が約半数を占める。他に尿管部分切除術とその再建方法として尿管端々吻合、膀胱尿管新吻合が多く、自家腎移植⁹⁾、回腸尿管造設¹⁰⁾などの報告もある。

DMSOは分子量78.13のdipolarな溶媒である。薬理作用として浸透促進作用、局所麻酔作用、鎮静作用、抗炎症作用などがある。その浸透作用は特徴的で皮膚barrierから迅

速に高濃度で通過するが、組織障害はないとされる。90% DMSO 溶液をヒト皮膚に塗布した場合、5分後に血中に認め、4～6時間で最高血中濃度が得られ、この plateau は36～72時間続くと言われている¹¹⁾。

1976年 Osserman、Isobeらにより、アミロイドーシスに対するDMSOの有効性が報告されて以来¹²⁾、内服、皮膚への塗布療法、注腸療法などが試みられ、その有用性が認められている。尿路アミロイドーシスに対するDMSOのODT療法の報告は調べ得た範囲では皆無である。ODT療法を施行する際、DMSOのdoseの設定は、ガーゼが十分にDMSOで浸される量を適量とした。この量は約7mlであり、高杉らの報告¹³⁾とほぼ同じであった。DMSO療法の副作用としては一般に内服では嘔気、嘔吐や肝機能障害など、塗布療法では塗布部位の発赤、水疱、搔痒感などを認める¹⁴⁾。また、その特有なガーリック様の臭気のため患者が敬遠してしまう場合もある。塗布

療法 の 利 点 は 、 副 作 用 が 軽 微 で あ る こ と で 、
自 験 例 も 治 療 の 中 断 を 余 儀 な く さ れ る よ う な
副 作 用 は な か っ た 。 長 期 間 の 治 療 を 要 す る 本
疾 患 で は こ れ は 非 常 に 重 要 な 意 味 を 持 つ 。

膀 胱 ア ミ ロ イ ド ー シ ス に 対 し て は 、 す で に
本 邦 に お い て も D M S O の 膀 胱 内 注 入 療 法 が 確
立 さ れ て い る が ¹⁵⁾、手 技 の 煩 雑 さ は 欠 点 と 思
わ れ る 。 O D T 療 法 は 膀 注 療 法 よ り も 手 技 的 に
簡 便 で あ り 、 患 者 自 身 が 毎 日 施 行 で き る と い
う 利 点 が あ る 。 単 純 塗 布 療 法 (刷 毛 な ど を 用
い 直 接 皮 膚 に 塗 布 す る) は 一 見 O D T 療 法 よ り
も 手 技 は 簡 便 に 思 え る が 、 そ の 特 有 の 臭 気 の
問 題 と D M S O 塗 布 後 、 溶 液 が 乾 燥 す る ま で 衣
服 を 着 用 で き な い と い う 欠 点 が あ る 。 O D T 療
法 で は そ の よ う な 問 題 は 生 じ ず 、 自 験 例 で も
患 者 に 不 快 感 を 与 え る こ と も な く 、 治 療 コ ン
プ ラ イ ア ン ス は 良 好 で あ っ た 。

今 後 は 尿 管 の み な ら ず 膀 胱 ア ミ ロ イ ド ー シ
ス に 対 し て も O D T 療 法 を 適 用 し て み る 価 値
が あ る と 考 え て い る 。 な お D M S O 療 法 を い つ

終了するかについての定説はない。自験例では現在隔日で治療中だが、今後アミロイドーシス再発の有無を検討しながら、治療間隔を徐々に延ばしていく予定である。

尿路限局性のアミロイドーシスは、1例のみ再発の報告があるが、生命予後は比較的良好である。尿路アミロイドーシスの保存的治療としてDMSOのODT療法は手技も簡便かつ安全であり、手術治療に踏み切る前にまず試みるべき有効な治療法であると思われた。

結 語

尿管・膀胱アミロイドーシスに対しDMSOによる経皮的吸収療法を行い奏効した症例を、文献的考察を加え報告した。

(本論文の主旨は第345回日本泌尿器科学会北海道地方会において発表した。)

文 献

- 1) 厚生省特定疾患,アミロイドーシス調査研究班 (班長 石原得博) : 1995年度研究報告書. 厚生省,pp13-23, 1996
- 2) 森川弘史,村田浩克,小田裕之,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 44:509-512, 1998
- 3) 栗倉康夫,水谷陽一,笈 善行,ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 42: 135-138, 1996
- 4) 常 義政,松木孝和,絹川敬吾,ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 臨泌 52:953-955, 1998
- 5) 山田泰司,日置琢一,杉村芳樹,ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 44: 219, 1998
- 6) Hayashi T, Kojima S, Sekine H,et al.: Primary localized amyloidosis of the ureter. Int J Urol 5: 383-385, 1998
- 7) 八尾昭久,乃美昌司,原 勲,ほか: 原発性限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 45:513-514, 1999
- 8) 中達弘能,藤田次郎,岡 夏生,ほか: 原発性限局性尿管アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 61: 648-650, 1999
- 9) 宇佐美隆利,須床 洋,鈴木和雄,ほか:自家腎移植術を施行した限局性尿管アミロイドーシスの1例. 日泌尿会誌 79:2031-2036, 1988
- 10) Tuji Y, Michinaka S, Ariyosi A.: Ileal ureter: Another option for the treatment of localized amyloidosis of the upper urinary

tract. J Urol 151: 999-1000, 1994

- 11) 磯部 敬:DMSO とアミロイドー新しい治療の試みー. 日本臨牀 37: 3278-3284,1979
- 12) Osserman E.F, Isobe T, Farhangi M.: Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of amyloidosis. In: Amyloidosis. Edited by O. Wegelius and A. Pasternack. New York: Academic press, pp.553-564, 1976
- 13) 高杉 潔: アミロイドーシスの診断と治療. 医学のあゆみ 182:647-651, 1997
- 14) 荒木淑郎,永田仁郎,池川真一,ほか: DMSO の使用状況と効果に関する追跡調査. 厚生省特定疾患.原発性アミロイドーシス研究班 (班長 螺良 英郎) : pp429-433,1984
- 15) Tokunaka S, Osanai H, Morikawa M, et al.: Experience with dimethyl sulfoxide treatment for primary localized amyloidosis of the bladder. J Urol 135: 580-582, 1986

図表の説明

Fig 1

Ultrasound sonography reveals a intravesical mass in the region of the right ureteral orifice.

Fig 2

Intravenous pyelography shows right hydronephrosis.

Fig 3

Retrograde pyelography shows severe stricture of the right lower ureter.

Fig 4

Polarized light microscopic observation on the Congo-Red stained specimen shows specific green birefringence in the submucosal deposit.

Fig 5

DIP. Right hydronephrosis disappeared after 6 months of the therapy.

Table 1

Localized amyloidosis of the ureter in Japan.

Table 1

性別	: 男性 9 例, 女性 18 例
年齢	: 19~82 歳 (平均 56.9 歳)
患側	: 右 10 例, 左 17 例
発生部位	: 上部 3 例, 中部 5 例, 下部 18 例, 全域 1 例
主訴	: 血尿 12 例, 側腹部・背部痛 13 例, 発熱 1 例 下肢の腫脹 1 例
術前診断	: 尿管腫瘍 16 例, 尿管狭窄 5 例 アミロイドーシス 6 例
治療法	: 腎尿管全摘除術 11 例, 尿管部分切除術 12 例 生検のみ 1 例, 尿管ステント留置 1 例 DMSO 局注 1 例, DMSO ODT 療法 1 例
