

尿中に青紫色浮遊物を認めた膀胱白板症の一例

国立長寿医療研究センター 泌尿器外科

伊藤 有香*・西井 久枝・野宮 正範

(受付日: 2021 年 9 月 13 日, 受理日: 2021 年 12 月 9 日)

抄録:

症例は 83 歳, 女性。排尿時痛と尿に青紫色の浮遊物が混じることを主訴に受診した。膀胱鏡で観察すると, 膀胱後壁を中心に広範囲に境界明瞭な白色調の粘膜隆起性変化があり, その表面を青紫色の沈着物が絨毯のように覆う病変が認められた。画像診断では, 尿路結石や明らかな腫瘍性病変を認めなかった。脊椎麻酔下に経尿道的生検 (TUR) を施行し, 病理学的に keratinizing squamous metaplasia (KSM) による膀胱白板症と診断した。文献的には長期膀胱カテーテル留置患者における purple urine bag syndrome (PUBS) と同様に, カテーテル留置の既往のない細菌尿を有する高齢患者の尿中にも, インジカン由来の青紫色針状結晶が存在していることがある。尿中インジカンは腸内環境の乱れを示唆する指標として近年注目されている。治療として, 腸内環境の改善を目的とした整腸剤服用と食事指導を行っている。また, 膀胱白板症は扁平上皮癌の発現リスクであるとも言われているが, 自験例は高齢で自覚症状に乏しいことから広範囲の経尿道的全切除ではなく, 定期的な膀胱鏡と尿細胞診による経過観察を行っている。今回, 膀胱カテーテル留置の既往がないにも関わらず, 尿中に青紫色の浮遊物を自覚し, 青紫色を呈した膀胱白板症の一例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿, 84: 302-307, 2022)

キーワード: 青紫色結晶, インジゴ, 膀胱白板症

緒 言

長期膀胱カテーテル留置患者において, 青紫色に蓄尿バッグが着色される PUBS は数多く報告されている。膀胱カテーテル留置の既往がないのにも関わらず, 尿中の青紫色の浮遊物を自覚し青紫色を呈した膀胱白板症の症例を経験したので報告する。

症 例

患者 83 歳, 女性

主訴 排尿時痛, 尿に青紫色の浮遊物が混じる

家族歴 特記事項無し

生活歴 喫煙・飲酒歴なし

既往歴 高血圧症, 不整脈, 便秘症

海外渡航歴 なし

現病歴 2020 年 9 月から排尿時痛を自覚した。同年 10 月から尿中に青紫色の浮遊物が混じるようになり近医を受診したが, 症状が改善しないため同年 11 月に精

査加療目的に当科紹介受診となった。膀胱鏡検査で, 膀胱壁に白色調の境界明瞭な粘膜変化があり, その表面に青紫色の沈着物が認められた。両側尿管口は保たれていた。尿培養でペニシリン系やセフェム系に対し感受性良好の *Escherichia coli* が 10^6 /ml, *Aerococcus urinae* が 10^5 /ml 検出された。セフジニルカプセルを 1 週間内服したが下痢が生じ, その後はクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物による抗菌化学療法と耐性乳酸菌製剤内服にて排尿時痛は改善した。同年 12 月に脊椎麻酔下経尿道的生検を目的に入院となった。

入院時現症 身長 144.8 cm, 体重 64.4 kg, BMI 30.7 kg/m^2 , 体温 35.9°C , 血圧 125/86 mmHg, 脈拍 75/min 整, MMSE 26 点, 日常生活自立度 J-2 (生活自立), 残尿量 50 ml 未満

入院時血液検査所見 WBC $60 \times 10^2/\mu\text{L}$, RBC $386 \times 10^4/\mu\text{L}$, Hb 12.1 g/dL, Plt $26.4 \times 10^4/\mu\text{L}$, TP 6.8 g/dL, Alb 3.8 g/dL, T-Bil 0.8 mg/dL, AST 21 IU/L, ALT 18 IU/L, LDH 194 IU/L, γ -GTP 23 IU/L, ALP 231 IU/L, BUN 16 mg/dL, Cre 0.77 mg/dL, eGFR 53.9 ml/分/1.73 m², CRP 0.33 mg/dL, Glu 89 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 101 mEq/L,

* 〒474-8511 愛知県大府市森岡町 7-430
TEL 0562-46-2311, FAX 0562-44-8518

Ca 8.8 mg/dL

尿検査 pH 6.0, 尿蛋白定量±, RBC 20-29 /HPF, WBC > 100/HPF, 扁平上皮細胞 10-19/HPF, 移行上皮細胞 1 未満/HPF, 硝子円柱数 1-4/HPF, 細菌 (1+)

尿培養 Escherichia coli 106, Aerococcus urinae 106

尿細胞診 陰性 多数の細菌と好中球を認める

青紫色結晶を認める

画像所見

上下腹部 CT: 膀胱憩室を認めるが, その他の尿路に結石や腫瘍性病変を認めなかった。

骨盤部 MRI (Fig. 1): 膀胱憩室以外の変化を認めず, 膀胱粘膜および筋層に不整はなく, 膀胱内腔に突出する腫瘍性病変も認めなかった。

手術所見 (Fig. 2) TUR を施行した。膀胱後壁を中心に全体の 3 分の 1 以上に白色調の境界明瞭な粘膜隆起性変化があり, その表面を広範囲に青紫色の沈着物が絨毯のように覆う病変が認められた。沈着物は擦過で容易に剥がれた。粘膜が変化している病変の一部を筋層まで切除し病理に提出した。

病理組織所見 (Fig. 3) 高度の角化をみる扁平上皮化生《KSM: epidermization》を認め, 角層内および角化沈

着物内に青紫色の結晶物質を豊富に伴っていた。図には示されていないが球菌や真菌様の microorganism も少数観察された。この microorganisms は, PAS 染色 (+), Giemsa 染色 (+), Grocott 染色 (-), Gram 染色 (-), Kossa 染色 (-) であった。結晶物質は, PAS 染色 (-), Giemsa 染色 (-), Grocott 染色 (-), Gram 染色 (-), Kossa 染色 (-) であった。虫卵は認めなかった。

術後経過 術後経過は良好であり, 問題なく退院した。術後 7 カ月経過した現在, 膀胱鏡検査では依然として青紫色を呈する KSM が認められ, 無症候性細菌尿も持続している。長期的な抗菌化学療法を行わずに, 生活指導と整腸剤内服にて経過観察している。

考 察

今回われわれは, 青紫色の尿中浮遊物を自覚し受診した高齢女性の膀胱白板症の症例を経験した。自験例は, 膀胱留置カテーテルの既往がないのにも関わらず尿中に青紫色結晶が存在し, 青紫色を呈した KSM が認められた非常に稀なケースと思われる。

PUBS では, 以下の機序により青紫色結晶が産生され蓄尿バッグを染色していると考えられている。①摂取し



Fig. 1 MRI (T2)

There is a bladder diverticulum, the margin of the bladder mucosa is well-organized, and there are no tumors protruding into the bladder.

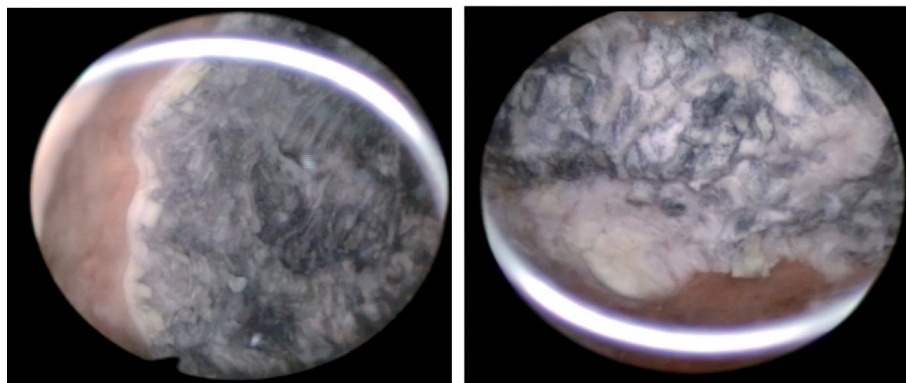


Fig. 2 Cystoscopic appearance of blue-purple crystals on a white patch.

た蛋白質が加水分解されトリプトファンとなり、②腸内細菌叢の一部、大腸菌などが産生するトリプトファナーゼにより腸内でトリプトファンをインドールへと代謝、③インドールが腸管から吸収され肝臓でインジカンへと変換（硫酸抱合）、④インジカンが尿中へと排泄、⑤尿中の細菌によるインドキシルへの変換、⑥インドキシルの酸化重合を経た不溶性色素インジゴ（青紫色）およびインジルビン（赤紫色）への変化をたどりカテーテルを染色する¹⁾。八木ら²⁾は膀胱カテーテル留置の有無に関わらず、高齢者の尿中に青紫色結晶が存在する可能性があり、その青紫色結晶産生の機序は PUBS と同様と報告している。自験例の結晶産生の機序も同じと思われるが、膀胱内では KSM 病変のみが青紫色を呈していた。その理由を推察するために染料としてのインジゴ染色の過程について考察すると、①インジカンが細菌によりインドキシルに分解される。その後、繊維などに吸着されたインドキシルは酸化され、インジゴやインジルビンとなり発色する。もしくは、②インジカンから生成されていた尿中のインジゴが、アルカリ環境下で細菌により還元されることでロイコ体インジゴとなり、繊維などに吸着する。それが酸化されることで再びインジゴとなり発色するという2つの染色機序が考えられている³⁾。インドキシルはタンパク質性の繊維に吸着しやすいという特徴があることから³⁾、KSM の角質部に含まれる繊維状タンパク質であるケラチンにインドキシルやロイコ体インジゴが吸着し、KSM のみが青紫色を呈したと推測した。上記の青紫色結晶産生と着色の機序についての仮説を、Fig. 4 に示す。これらの機序に関係する尿中インジカンは、腸管運動異常で大腸菌などが増加し産生される腸内腐敗生産物の有力な指標とみなされるインドールの代謝

産物であり、近年では尿中インジカン量を測定し腸内環境の指標とする考えも提案されている⁴⁾。インジカンから産生される青紫色結晶の存在もまた、腸内環境の乱れを示唆している可能性がある。自験例及び八木らが報告した全ての症例において便秘の既往があったことは興味深い。今回、自験例でも尿中インジカンの値を測定している。健常人であっても尿中にインジカンは存在すると考えられる。尿中インジカンの基準値は複数の論文で概ね 5-100 mg/日と報告されているが、確立した基準値はない⁵⁾。自験例での尿中インジカン定量は随時尿の結果であり、1日当たりの補正值ではないため、多寡について他の論文と比較することはできず今後の課題である。

治療としては便秘の改善や腸内環境の是正は尿中インジカンを低下させることが報告されていることから、整腸剤内服と水溶性食物繊維の摂取などの食事指導を行っている⁶⁾⁷⁾。自験例では細菌尿も認められていたが、複数回の排尿後残尿測定を行い残尿量はいずれも 50 ml 未満であり、明らかな排出症状もなく問題となる下部尿路機能障害はなかった。細菌尿を治療する必要性については、感染制御ガイドライン⁸⁾では、PUBS は抗菌薬投与を必要とせず、無症候性細菌尿として対応すべきであるとされている。また、無症候性細菌尿は細菌尿を認めるが、発熱や膀胱刺激症状などの尿路感染症を示唆する症状がない場合とされており⁹⁾、女性の場合は2回連続して 10^5 /ml 以上の菌を認める場合を細菌尿と定義されている¹⁰⁾。自験例は排尿時痛があった初診時に施行した尿培養では *Escherichia coli* が 10^6 /ml, *Aerococcus urinae* が 10^5 /ml 検出され、2種ともペニシリン系やセフェム系に対し感受性は良好であり、抗菌化学療法後の排尿時痛は改善していた。その後、外来で再度尿培養を行っ

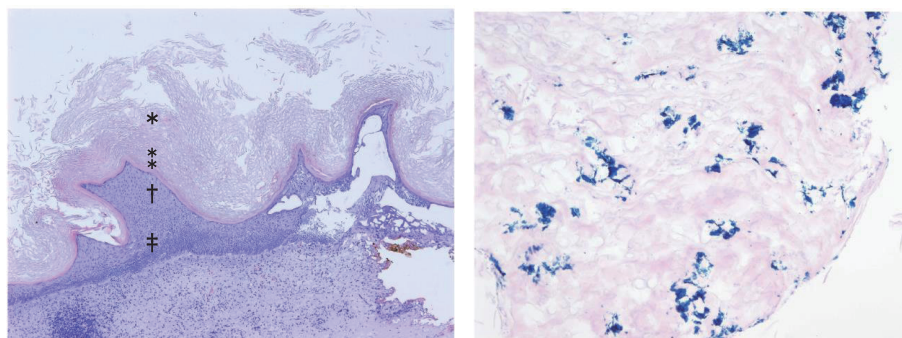


Fig. 3 Left: Keratinizing squamous metaplasia: KSM

KSM shows 4 layers, like epidermis. (Asterisk shows a cornified layer. Double asterisk shows a granular layer. Dagger shows a spinous layer. Double dagger shows a basal layer.) Right: Blue-purple crystals are absorbed not only in the cornified layer but also in the keratin deposits.

たところ同様の薬剤感受性を示す *Escherichia coli* が 10^6 /ml 検出されたが、発熱や膀胱刺激を示唆する症状が認められなかったため、無症候性細菌尿として抗菌化学療法は施行していない。

次に、膀胱白板症について述べる。膀胱白板症は、病理学的に扁平上皮に顆粒層や hyperkeratosis を呈する状態とみなされている¹¹⁾。要因としては、感染または膀胱結石や膀胱カテーテルなど他の機械的刺激物による膀胱の慢性刺激によって生じると考えられており¹²⁾、アフリカではビルハルツ住血吸虫症の関連も報告されている¹³⁾。自験例では膀胱内に機械的刺激物は認められず、海外渡航歴や虫卵の存在も認めなかったことから、慢性膀胱炎が誘因と考えられた。膀胱白板症は膀胱扁平上皮癌との関連が問題となり、前癌病変とするか否かについては意見が分かれ¹¹⁾¹⁴⁾、その取り扱いについてはまだ確立された方針はない。しかしながら KSM を有する症例の膀胱内発癌率は 21 - 42% と高く、さらに広範囲に KSM が認められる症例では限局的な症例と比較して有意に発癌率が高いと報告されている¹¹⁾。Clouston ら¹⁵⁾ は広範囲に KSM が認められる症例での KSM 病変の経尿道的全切除を推奨している。自験例でも KSM 病変が

膀胱粘膜の広範囲にわたって認められていたことから、病変部の経尿道的全切除も検討された。しかしながら患者の尿細胞診は陰性であり、MRI でも膀胱粘膜面の不整や隆起性病変などの扁平上皮癌を疑う所見がなかった。また、経尿道的全切除を選択した場合、高齢の患者にとっては、術後に膀胱萎縮などをきたしてしまう不利益の方が大きいと判断された。そのため、今後発癌しうる可能性と、手術を行った場合の合併症リスクについて患者に十分な説明をしたうえで、半年毎の膀胱鏡と尿細胞診による経過観察を行っている。

膀胱留置カテーテルの既往のない患者であっても尿中に青紫色結晶は産生されることがある。この青紫色結晶の存在は、腸内環境の乱れと関連している可能性があり、われわれ泌尿器科医は尿沈渣結果から腸内環境の重要な情報を知ることができる。尿路と腸内環境との関連性について、今後さらなる検討が必要であると思われる。また、広範囲の KSM を有する症例では膀胱内発癌率が高いと報告されており留意が必要である。

結 語

尿中に青紫色の浮遊物を認め、膀胱粘膜の広範囲に青

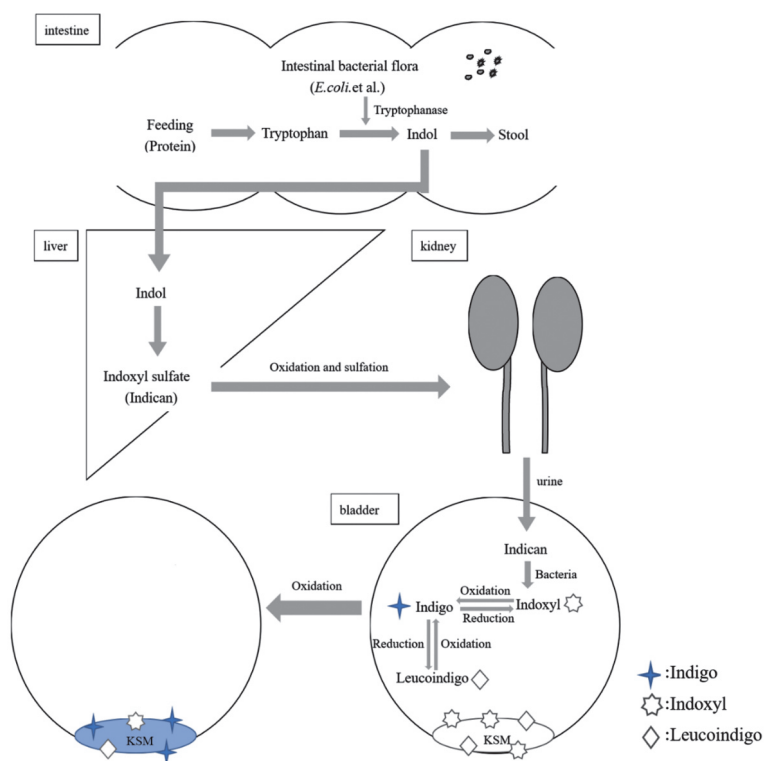


Fig. 4 Hypothesis regarding the mechanism by which indigo, indoxyl and leucoindigo were absorbed on KSM and oxidized to indigo, which became bluish purple.

紫色の KSM を呈した高齢女性における膀胱白板症の一例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 宗岡克政・他：認知症病棟で発生した紫色蓄尿バッグ症候群 (PUBS) 6 例の生化学的および細菌学的検討. 日老医誌 **45**: 511-519, 2008.
- 2) 八木優太・他：青色針状結晶が認められた尿路感染症患者 4 症例の検討. 日医検会抄集 **68**: 414, 2019.
- 3) 牛田 智：藍の生葉染めの活用. 繊維機械学会誌 **56**: 30-35, 2003.
- 4) 中西 守・他：腸内環境を反映する尿中インドキシル硫酸の簡易測定法の開発. 日未病システム会誌 **23**: 1-5, 2017.
- 5) 中村 広：インジカン. 日臨 **67**: 161-164, 2019.
- 6) Patel, K. P. et al.: The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. CJASN **7**: 982-988, 2012.
- 7) 田中隆一郎・他：Bifidobacterium の Implantation に関する研究—幼児および成人に対する B. bifidum4007 と B. breve4006 の投与成績. 小児臨 **33**: 2483-2492, 1980.
- 8) 松本哲朗・他：泌尿器科領域における感染制御ガイドライン. 日泌会誌 **100**: 1-27, 2009.
- 9) 山本新吾・他：JAID/JSC 感染治療ガイドライン 2015 - 尿路感染症・男性性器感染症 -. 日化療会誌 **64**: 1-30, 2016.
- 10) Nicolle, L. E. et al.: Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteria in adults. Clin. Infect. Dis. **40**: 643-654, 2005.
- 11) Khan, M. S. et al.: Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience: Eur. Urol. **42**: 469-474, 2002.
- 12) Bell, C. et al.: Keratinising squamous metaplasia of the bladder. BMJ Case Rep. 1-3, 2018.
- 13) 長谷川嘉弘・他：ビルハルツ住血吸虫症の 1 例. 泌紀 **60**: 91-94, 2014.
- 14) 入谷純光・他：特異な肉眼像および組織像を呈した膀胱白板症 “verrucous leukoplakia” の 1 例. 泌紀 **30**: 803-808, 1984.
- 15) Clouston, D. and Lawrentschuk, N.: Metaplastic conditions of the bladder. BJU Int. **112**: 27-31, 2013.

LEUKOPLAKIA OF THE BLADDER WITH BLUE-PURPLE CRYSTALS

YUKA ITO, HISAE NISHII AND MASANORI NOMIYA

Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology Department of Urology, Aichi, Japan

Abstract :

We herein report a case of leukoplakia of the bladder showing blue-purple, which indicated the presence of blue-purple floating fragments in the urine. An 83-year-old woman presented to our department with painful urination and blue-purple floating fragments in the urine. She had been living independently and had no history of indwelling urethral catheter. Cystoscopy revealed a widespread, well-defined mucosal ridge on the posterior wall of the bladder, with lesions covered by blue-purple deposits. Diagnostics imaging showed no urinary stones and no lesions suggestive of urothelial malignancy. We performed a transurethral biopsy of the bladder lesions. Histological examination showed keratinizing squamous metaplasia (KSM). The mechanism of blue-purple crystal formation is similar to that of purple urine bag syndrome (PUBS) in patients with a long-term indwelling urethral catheter. Recently, urinary indican produced in the process may suggest disturbance of the intestinal condition. It is interesting that the presence of blue-purple crystals in the urine may also be an indicator of disturbance of the intestinal condition. We prescribed this patient probiotics and diet manipulation in order to improve her intestinal condition. Although leukoplakia of the bladder could be a risk of squamous epithelial carcinoma, considering her age and few subjective symptoms, careful surveillance with cystoscopy and urine cytology every 6 months rather than radical transurethral resection were planned as the current course of

management.

(Nishinohon J. Urol. 84: 302-307, 2022)

key words: blue crystals, indigo, leukoplakia of the bladder
