

201231184A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

micro RNA解析による  
間質性膀胱炎病態の解明

平成24年度 総括研究報告書

主任研究者 本間 之夫

平成25 (2013) 年 5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

micro RNA解析による  
間質性膀胱炎病態の解明

平成24年度 総括研究報告書

主任研究者 本間 之夫

平成25 (2013) 年 5月

目 次

|                                   |         |
|-----------------------------------|---------|
| I. 総括研究報告                         |         |
| micro RNA解析による間質性膀胱炎病態に関する研究----- | 1       |
| 本間 之夫                             |         |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表                | ----- 6 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷                  | ----- 8 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書  
micro RNA解析による間質性膀胱炎病態の解明に関する研究

主任研究者 本間 之夫 東京大学医学部附属病院泌尿器科 教授

### 研究要旨

原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎の病態を潰瘍の有無に着目して、その病態を解明することを目的に、間質性膀胱炎患者から採取した膀胱粘膜組織のmessenger RNAを解析した。結果、潰瘍の有無で一部のTransient Receptor Potential channelのmessenger RNAの発現に差を認めた。今後は、その発現を制御しているmicro RNAの解析を進めていく予定である。

### 分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

野宮 明  
東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教  
西松寛明  
東京大学医学部附属病院泌尿器科 准教授  
鈴木基文  
東京大学医学部附属病院泌尿器科 講師  
新美文彩  
東京大学医学部附属病院泌尿器科 助教

### A 研究目的

間質性膀胱炎は、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈し、患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。しかし、その疾患概念は世界的にも確立されておらず、また病態が不明であるため根治的治療も確立していないのが現状であり、有効な治療法の開発にその病態の解明が強く求められている。

そこで、我々は病態の一端に迫る研究として、間質性膀胱炎患者から採取した膀胱粘膜組織のmessenger RNA（以下、mRNAと略す。）を解析している。今回は特に潰瘍病変の有無に着目して、間質性膀胱炎の病態を解明することを企図し、本研究を計画した。

本研究の特色としては、①国際的にも極めて多数例（200例以上）の膀胱粘膜標本を使用する研究であること、それらを利用して、②今まで蛋白レベルでは発見し得なかった変化を、rapid turnover phaseでの変化を読み取れるmR

NAの解析で間質性膀胱炎の病態を迫ること、さらに、③臨床的兆候からも差異を認める、膀胱潰瘍性病変の有無では病態が異なる可能性があり、潰瘍の有無で比較検討すること、の3点が挙げられる。

さらに、本研究では、潰瘍型と非潰瘍型のmRNAの発現を比較するのみでなく、mRNAの発現を制御するmicro RNA（以下、miRNAと略す。）にまで解析を進めていき、その臨床像も含めた発現と症状の程度、排尿状態などとの関連性も合わせて解析することを目的としている。

これまでの研究で、潰瘍の有無で間質性膀胱炎の病態が異なる可能性が示唆されている。例えば、潰瘍の有る症例で一般に症状は重症で、膀胱粘膜でのCXCL9、ASIC1などのmRNAの発現が大きく異なる（J Urol 183:1206-12, 2010）。

しかし、潰瘍の有無に着目した病態研究はきわめて限られている。また、国内外の間質性膀胱炎の研究は、この疾患が比較的稀であるために、少数例の検討に終わっていることが多い。当教室では先行研究として急性ならびに慢性炎症性疾患をきたす因子の解析を様々なmRNAで評価してきた。

本研究では、これの検討結果を踏まえて更に症例を追加して、膀胱粘膜組織におけるmRNAの発現を調節しているmiRNA解析を通じた研究を行うことで、潰瘍の有無による病態の差異をより明ら

かに出来るか検討している点が特色である。

## B. 研究方法

本研究は、当科で膀胱水圧拡張術を行い、間質性膀胱炎と診断された患者から説明・同意の上で採取した膀胱粘膜組織検体のmRNAを抽出・測定し、その潰瘍の有無をはじめ、患者の臨床情報を含めて解析することで間質性膀胱炎の病態に迫るものである。

なお、予算上の制約から評価するmiRNAを絞り込む目的でそれらがターゲットとするmRNAの発現を検討し、それらの中で対照に比して発現が増加もしくは低下しているmRNAに影響を及ぼすmiRNAを作成し、研究を進めることと最終的な目標と定めた。

2年計画の1年目として、平成24年度は、サンプルの採取と保管、膀胱粘膜生検サンプルからのRNA抽出手技の確立、mRNAの解析から影響を及ぼす因子の選定、データベースの作成を行った。

膀胱水圧拡張術に際して患者の同意を得た上で膀胱粘膜の一部を採取し、-80℃にて凍結保管している。また、膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術に際しても同様に正常膀胱粘膜の一部を採取、凍結保管している。

試行の結果、膀胱粘膜生検サンプルからRNAの抽出手技は以下の通りとした。①サンプルは水圧拡張術の拡張前に生検鉗子で膀胱粘膜を採取し、直後に氷温のRNA laterに浸漬、その後-80℃にて凍結保存し、②RNA抽出時に解凍し、total RNAの抽出を行い、③品質確認後にcDNAを逆転写合成、④続いてmRNAの変動量をqRT-PCR法にて網羅的に解析する。PrimerセットはすべてPerfect Real Time Primerサポート(タカラバイオ)から入手し、LightCycler (Roche Diagnostics) およ

びLightCycler FastStart DNA Master SYBR Green I PCR reaction mix (Roche Diagnostics)を使用する。各サンプル中のcopy数は、濃度をふったcDNA溶液による検量線から求めた。

なお、これに先行する形で、同様の組織を用いて、同様の手法で膀胱粘膜におけるTransient receptor potential channel (TRPチャンネル)の発現を検討しており、この研究を通じて本研究における研究手法を確立した。

平行して、症例のデータベース作成

を行った。データベースには、患者の診断時年齢、発症時年齢、性別、既往症・依存症、1日排尿回数、夜間排尿回数、1回平均排尿量、1回最大排尿量、拡張時膀胱容量、潰瘍の有無、潰瘍の程度、間質性膀胱炎の自覚症状の程度を評価するO'Leary and Santの症状スコア・問題スコア、疼痛スコア、国際前立腺症状スコア、下部尿路主要症状スコア、過活動膀胱スコアをそれぞれ記入した。

(倫理面への配慮)

本研究については膀胱組織を用いた臨床研究としてすでに倫理委員会の承認を経ており、研究介入に際して予め患者に文書を用いて説明の上、同意を得ている。

## C. 研究結果

### 1. mRNA 解析

今年度はサンプルの採取・保管、ならびに予備実験を経てmicroRNAの抽出・測定方法の確立を行った。

miRNA解析に先行する形で膀胱粘膜におけるTransient receptor potential channel のmRNA分析を前年度から行っていたが、この先行した研究によって膀胱粘膜生検標

本からの一連の分析方法が確立された。

TRPチャンネルの検討では、対照と比して潰瘍型でTRPA1、TRPM2、TRPM8、TRPV1、TRPV2、の有意な発現増加、TRPV4の有意な発現低下を認めた。非潰瘍型ではTRPV2のみ有意に発現が増加していた(表1)。また、TRPM2が間質性膀胱炎の症状の指標と相関していることも確認された(表2)。平成25年度はこの研究結果に基づいて発現に変化を認めているmRNAの発現を調整しているmicroRNAの発現の解析を実施していく予定である。

さらに、余裕があれば、同様の手法で慢性炎症に関与しているmRNA、miRNAの解析も行う予定である。

【表1】間質性膀胱炎組織におけるTRPチャンネルのmRNA発現

|       | 非潰瘍型間質性膀胱炎  |                | 潰瘍型間質性膀胱炎   |                |
|-------|-------------|----------------|-------------|----------------|
|       | Fold change | p-value (n=17) | Fold change | p-value (n=22) |
| TRPA1 | 1.18        | 0.611          | 2.20        | 0.014*         |
| TRPM2 | 1.26        | .0578          | 3.71        | 0.007**        |
| TRPM7 | 0.85        | 0.225          | 0.92        | 0.560          |
| TRPM8 | 0.64        | 0.487          | 1.51        | 0.021*         |
| TRPV1 | 1.40        | 0.059          | 2.03        | 0.000**        |
| TRPV2 | 1.39        | 0.037*         | 2.07        | 0.000**        |
| TRPV4 | 1.04        | 0.547          | 0.68        | 0.036*         |

\*p<0.05, \*\*p<0.01 versus control

【表2】間質性膀胱炎膀胱粘膜におけるTRPチャンネルの発現と症状の関係

|       | OSSI   |         | OSPI   |         | VAS    |         |
|-------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|
|       | r      | p value | r      | p value | r      | p value |
| TRPA1 | 0.035  | 0.776   | 0.178  | 0.143   | 0.228  | 0.060   |
| TRPM2 | 0.331  | 0.005** | 0.363  | 0.002** | 0.316  | 0.008** |
| TRPM7 | -0.032 | 0.791   | 0.068  | 0.582   | 0.003  | 0.983   |
| TRPM8 | 0.017  | 0.888   | 0.156  | 0.202   | 0.130  | 0.288   |
| TRPV1 | 0.162  | 0.183   | 0.289  | 0.016*  | 0.185  | 0.128   |
| TRPV2 | 0.266  | 0.027*  | 0.339  | 0.004** | 0.516  | 0.000** |
| TRPV4 | -0.291 | 0.015*  | -0.273 | 0.023*  | -0.233 | 0.055   |

r: Pearsonの相関係数

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

## 2. データベース

サンプルを採取した症例については、膀胱水圧拡張術を行う前に患者の診断時年齢、発症時年齢、性別、既往症・依存症、1日排尿回数、夜間排尿回数、1回平均排尿量、1回最大排尿量、拡張時膀胱容量、潰瘍の有無、潰瘍の程度、間質性膀胱炎の自覚症状の程度を評価するO'Leary and Santの症状スコア・問題スコア、疼痛スコア、国際前立腺症状スコア、下部尿路主要症状スコア、過活動膀胱スコ

アのデータをそれぞれ採取し、データベースに記載した。

詳細は次年度の研究報告に委ねるが、患者の診断時の平均年齢は潰瘍型が70.6歳(36-83歳)、非潰瘍型が56.1歳(20-73歳)で昨今の報告でも言われているように潰瘍型のほうが有意に高齢であった。またO'Leary and Santによる間質性膀胱炎の質問表によると症状スコア・問題スコア、疼痛スコアが潰瘍型でそれぞれ14.1点、12.4点、7.5点であったのに対し、非潰瘍型で13.1点、11.5点、5.25点で潰瘍の有無を問わず、間質性膀胱炎の症状が対照(それぞれ2.73点、2.73点、0.55点)に比して有意に強く、患者の生活の質にも影響していることが示された(表3)。

【表3】患者背景と臨床像

| Variables         | BC                | 非潰瘍型 I            | 潰瘍型 IC            |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 症例数 (男/女)         | 11 (8/3)          | 17 (6/11)         | 22 (2/20)         |
| 診断時年齢 (Range)     | 69.7±12.3 (48-82) | 56.1±18.5 (20-73) | 70.6±10.6 (36-83) |
| OSSI <sup>1</sup> | 2.73±1.01         | 13.1±3.15*        | 14.1±4.06*        |
| OSPI <sup>2</sup> | 2.73±1.27         | 11.5±3.37*        | 12.4±3.24*        |
| VAS <sup>3</sup>  | 0.55±0.69         | 5.25±2.77*        | 7.55±1.85*        |

BC: 膀胱癌症例(対照), IC: 間質性膀胱炎

\*: p < 0.05 versus control

1: O'Leary & Santによる症状スコア

2: O'Leary & Santによる問題スコア

3: 疼痛スコア(0-10)

## D. 考察

現時点では、予備研究としておこなった間質性膀胱炎の膀胱粘膜組織におけるmRNAの発現を検討したのみで途中経過の報告となるが、TRPチャンネルのmRNAの解析結果だけでもその発現様式に潰瘍の

有無で違いを認めている。

miRNAの機能は遺伝子発現を制御することであり、一部のmRNAと相補的な塩基配列を有し、これらが結合することで翻訳を阻害しており、潰瘍形成に代表される慢性的な炎症性疾患の病態に深く影響していることが考えられている。違う血管床では細動脈レベルでの血管炎や潰瘍の治癒過程においてmiRNAが深く関与していることが示唆されており、間質性膀胱炎における潰瘍性病変の有無でmiRNAの発現や抑制の形態も異なるために、我々の検討したmRNAの発現に変化が出た可能性が示唆される。

以前より潰瘍の有無で間質性膀胱炎の臨床像が異なることが論じられていたが、今回の研究成果は、その病態の違いの一端に迫る手がかりになると考えられる。

平成25年度の研究事業においては、平成24年度に蓄積したデータならびに検体の解析を進め、間質性膀胱炎の病態解明を進めていく予定である。

具体的には、平成24年度研究で明らかになったmRNAのデータをもとに、その発現を調整しているmiRNAを解析し、潰瘍の有無での発現の差異などを明らかにしていく。

## E. 結論

2年度研究の1年目の報告のため、現時点では最終結論ではないが、予備研究の結果、潰瘍の有無でTRPチャンネルのmRNAの発現に差異を認めており、それらの発現を調整しているmiRNAの発現にも違いがある可能性が示された。

平成25年度はこのmiRNAの発現について解析・検討していく予定である。

## F. 健康危険情報

本研究では特記すべき健康危険情報は存在しない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 野宮 明、本間之夫：後期研修医がおさえおきたい泌尿器疾患TOP30 間質性膀胱炎 女性泌尿器科的な視点から 泌尿器外科 26：246-260、2013
2. Nomiya A, Naruse T, Niimi A, Nishimatsu H and Homma Y. On- and post-treatment

symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. Int J Urol. 2013 Epub

3. Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Nakamura M, Nomiya A, Nishimatsu H, Matsuda S, Homma Y: Admissions related to interstitial cystitis in Japan: an estimation based on the Japanese diagnosis procedure combination database. Int J Urol. 19: 86-9. 2012

4. Aizawa N, Wyndaele JJ, Homma Y, Igawa Y: Effects of TRPV4 cation channel activation on the primary afferent activities of the rat. NeuroUrol Urodyn. 31: 148-155, 2012

5. Homma Y, Kakizaki H, Yamaguchi O, Yamanishi T, Nishizawa O, Yokoyama O, Takeda M, Seki N and Yoshida M: Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. Urology. 77: 60-4, 2011.

6. Nomiya A, Nishimatsu H and Homma Y: Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse: The first Japanese case. Int J Urol. 18: 735, 2011.

7. 野宮 明、本間之夫：【女性泌尿器科入門】間質性膀胱炎 女性泌尿器科的な視点から 泌尿器外科 24：983-994、2011

8. Suzuki M, Liu M, Kurosaki T, Suzuki M, Arai T, Sawave M, Kusuya Y, Kato M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Ishikawa A, Kume H, Homma Y and Kitamura T: Association of rs6983561

polymorphism at 8q24 with prostate cancer mortality in a Japanese population. Clin Genitourin Cancer 9: 46-52, 2011

9. Okamura K, Nojiri Y, Ameda K, Namiya T, Suzuki M, Inoue K, Ogawa T, Gotoh M and Homma Y: Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: Early outcomes. Int J Urol. 18: 483-487, 2011.

10. Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, Nomiya A, Liu M, Kume H and Homma Y: Adrenomedullin mediates adipose tissue-derived stem cell-induced restoration of erectile function in diabetic rats. J Sex Med, 2011 Epub

11. Ogawa T, Homma T, Igawa Y, Seki S,

Ishizuka O, Imamura T, Akahane S, Homma Y and Nishizawa O: CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 over expression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. J Urol. 183: 1206-12, 2010.

12. 野宮 明、本間之夫: 【Annual Review 2010 腎臓】間質性膀胱炎:最新の知見. 御手洗哲也ら編集. 東京:中外医学社; 2010

## 2. 学会発表

1) 間質性膀胱炎の病態に迫る 間質性膀胱炎に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 治療を通じて見えてきたもの 第100回日本泌尿器科学会総会、2012年4月、野宮明、横浜

2) 間質性膀胱炎に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の治療成績 第100回日本泌尿器科学会総会、2012年4月、野宮明、横浜

3) 間質性膀胱炎に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性・安全性に関する検討 第19回日本排尿機能学会総会、2012年8月、名古屋

4) Interstitial cystitis associated with Sjogren syndrome 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the International Continence Society, October 2012, Akira Nomiya, Beijing, China

5) Relationship between penile / urethral pain and pathological change in IC /PBS male patients' urethra. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the International Continence Society, October 2012, Aya Niimi, Beijing, China

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記事項なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

## 書籍

| 著者氏名     | 論文タイトル名        | 書籍全体の編集者名 | 書籍名                  | 出版社名           | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|----------|----------------|-----------|----------------------|----------------|-----|------|---------|
| 本間之夫ら    | 間質性膀胱炎診療ガイドライン | 本間之夫      | 間質性膀胱炎診療ガイドライン       | ブラックウェルパブリッシング | 東京  | 2007 |         |
| 野宮明、本間之夫 | 間質性膀胱炎：最新の知見   | 御手洗哲也ほか   | Annual Review 腎臓2010 | 中外医学社          | 東京  | 2010 | 234-244 |

## 雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                        | 巻号                | ページ     | 出版年  |
|---|--|-----------------------------|-------------------|---------|------|
| Homma Y   | Hypersensitive bladder: Towards clear taxonomy surrounding interstitial cystitis   | Int J Urol                  | Epub              | Epub    | 2013 |
| 野宮明、本間之夫  | 後期研修医がおさえておきたい泌尿器疾患TOP30：間質性膀胱炎  | 泌尿器外科                       | 26 特別号            | 246-260 | 2013 |
| Nomiya A, Niimi A, Nishimatsu H and Homma Y         | On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis.       | Int J Urol.                 | Epub              | Epub    | 2013 |
| Sugihara T, Nomiya A, Nishimatsu H, Homma Y, et al. | Admissions related to interstitial cystitis in Japan: an estimation based on the Japanese diagnosis procedure combination database | Int J Urol.                 | 19                | 86-89   | 2012 |
| Aizawa N, Homma Y, et al.                           | Effects of TRPV4 cation channel activation on the primary afferent activities of the rat.  | Neurourol Urodyn.           | 31                | 148-155 | 2012 |
| 野宮明   | 医歯健康 間質性膀胱炎  | TMDC MATE (東京医師歯科医師共同組合組合報) | 第273号 (2012年11月号) | 24      | 2012 |

|                                    |  |                        |           |           |      |
|------------------------------------|--|------------------------|-----------|-----------|------|
| Homma Y, et al.                    | Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score.      | Urology                | 77        | 60-64     | 2011 |
| Nomiya A, Nishimatsu H and Homma Y | Interstitial cystitis symptoms associated with ketamine abuse: The first Japanese case.                                      | Int J Urol.            | 18        | 735       | 2011 |
| 野宮明、本間之夫                           | 【女性泌尿器科入門】間質性膀胱炎 女性泌尿器科的な視点から  | 泌尿器外科                  | 24巻6号     | 983-994   | 2011 |
| 本間之夫                               | 知って得する！新名医の最新治療 間質性膀胱炎 名医のセカンドオピニオン  | 週刊朝日                   | 116巻30号   | 108-110   | 2011 |
| Suzuki M, Homma Y, et al.          | Association of rs6983561 polymorphism at 8q24 with prostate cancer mortality in a Japanese population.                       | Clin Genitourin Cancer | 9         | 46-52     | 2011 |
| Ogawa T, Homma Y, et al.           | CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 over expression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. | J Urol.                | 183       | 1206-1212 | 2010 |
| 鈴木基文 本間之夫                          | 【初診外来における初期診療】排尿痛、排尿障害   | 診断と治療                  | 98巻Suppl. | 265-271   | 2010 |
| 本間之夫                               | 泌尿器科における各種ガイドラインの読み方 (第7回) 間質性膀胱炎診療ガイドライン  | 泌尿器外科                  | 22巻12号    | 1549-1552 | 2009 |

**Perspectives in Urology****Hypersensitive bladder: Towards clear taxonomy surrounding interstitial cystitis**

Yukio Homma

Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan



**Correspondence:** Yukio Homma M.D., Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Email: homma-uro@umin.ac.jp

Received 6 January 2013;  
accepted 18 February 2013.

There is confusion surrounding the taxonomy of interstitial cystitis (IC) and its related symptom syndromes, painful bladder syndrome (PBS), bladder pain syndrome (BPS) and overactive bladder (OAB) syndrome.<sup>1</sup>

IC is a disease name long used in medical and consumer societies, but it lacks clear definition.<sup>2</sup> PBS is defined by the International Continence Society (ICS) as “suprapubic pain related to bladder filling, accompanied by other symptoms, such as increased daytime and night-time frequency, in the absence of proven urinary infection or other obvious pathology”,<sup>3</sup> PBS<sup>4,5</sup> and BPS<sup>6</sup> definitions by other societies all share two requirements: symptoms including pain and lack of identifiable diseases explaining the symptoms. Chimeric terms combining IC and syndromes, IC/PBS (IC/BPS), apparently indicate conditions presenting the symptom complex in the absence of obvious diseases with the possible presence of IC. However, these terms are used interchangeably. In addition, PBS and BPS contain “pain”, creating a misunderstanding that the patient must complain of pain, although a substantial proportion of patients do not. Complaints commonly heard are not directly linked to pain; that is, incessant need to void due to discomfort, loss of normal urinary sensation and an irritable sensation with only little urine in the bladder. These symptoms suggest increased sensation of the bladder or urothelium, a highly sensitive sensory tissue,<sup>7</sup> and an adequate term for such a condition is lacking.

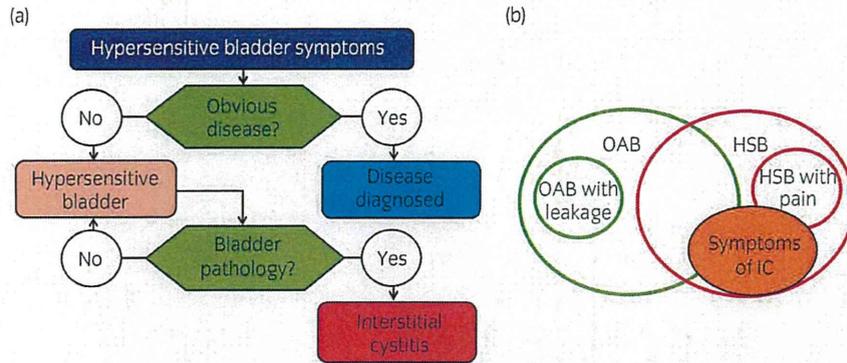
I should therefore like to propose hypersensitive bladder (HSB)<sup>8</sup> (although “hypersensitive” can be replaced by other words implying increased sensation). HSB syndrome is a condition with HSB symptoms with no obvious diseases. HSB symptoms are defined as “increased bladder sensation, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without bladder pain”. They are similar to OAB symptoms; urinary urgency, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without urgency incontinence.<sup>3</sup> Increased bladder sensation is described as “early and persistent desire to void”.<sup>3</sup> IC is defined as a disease requiring: (i) HSB symptoms; (ii) no obvious diseases; and (iii) bladder pathology, such as Hunner’s ulcer or mucosal bleeding after overdistension (Fig. 1a). Symptoms of OAB and HSB substantially overlap, whereas OAB with leakage and HSB with pain are readily separated. The compelling need to void in OAB is characterized by the sudden onset and/or fear of leakage, whereas that in HSB is of a persistent unpleasant sensation and/or fear of pain.<sup>9</sup> IC is a representative disease causing HSB symptoms, most typically with pain, but might be painless and indistinguishable from OAB (Fig. 1b).

With these definitions, the following make sense: (i) a woman complaining of HSB symptoms proved to have carcinoma *in situ* of the bladder; (ii) a woman with HSB symptoms was diagnosed as HSB because no obvious diseases were apparent, but now she is diagnosed with IC based on cystoscopic abnormality; and (iii) a man with HSB showed no definite findings for IC at hydrodistension, so he remained as HSB.

Introducing HSB, the counter concept of OAB, into bladder dysfunction taxonomy will clarify the current confusion surrounding IC.

**Conflict of interest**

None declared.



**Fig. 1** Relationship of hypersensitive bladder (HSB) and its related terms. (a) Hypersensitive bladder symptoms (increased bladder sensation, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without bladder pain) are to be explored for the causes. When there is no obvious disease, the condition is called HSB. Furthermore, when bladder pathology (such as Hunner’s ulcer or mucosal bleeding after overdistension) is identified in HSB, the diagnosis of interstitial cystitis (IC) is made. When there is no such bladder abnormality, the condition remains as HSB. (b) Symptoms of overactive bladder (OAB; urinary urgency, usually associated with urinary frequency and nocturia, with or without urgency incontinence) and HSB are substantially overlapping, although OAB with leakage and HSB with pain can be readily discriminated. Symptoms of IC mostly present as HSB symptoms (typically with pain), but occasionally can be indistinguishable from OAB.

**References**

- 1 Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: its definition and confusion. *Int. J. Urol.* 2008; **15**: 35–43.
- 2 Teichman JM, Parsons CL. Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology* 2007; **69**: 41–7.
- 3 Abrams P, Cardozo L, Fall M *et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.* 2002; **21**: 167–78.
- 4 Hanno P, Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol. Urodyn.* 2009; **28**: 274–86.
- 5 Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ *et al.* AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J. Urol.* 2011; **185**: 2162–70.
- 6 van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P *et al.* Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur. Urol.* 2008; **53**: 60–7.
- 7 Birder LA, Ruggieri M, Takeda M *et al.* How does the urothelium affect bladder function in health and disease? *Neurourol. Urodyn.* 2012; **31**: 293–9.
- 8 Homma Y, Ueda T, Tomoe H *et al.* Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int. J. Urol.* 2009; **16**: 597–615.
- 9 Diggs C, Meyer WA, Langenberg P, Greenberg P, Horne L, Warren JW. Assessing urgency in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2007; **69**: 210–14.

# 14

## 間質性膀胱炎

Interstitial cystitis/Hypersensitive  
bladder syndrome (IC/ HBS)

- ・ 間質性膀胱炎は、原因不明の膀胱の慢性炎症性疾患で、その症状はバリエーションに富んでおり、その診断は基本的には同様の症状をきたしうる疾患の除外診断を行いながら行っていく。その中で要となるのは問診である。
- ・ 併存症としての膠原病や抗がん剤などの使用が間質性膀胱炎症状を引き起こしている場合があり、既往症や薬剤使用歴の聴取は重要である。
- ・ 現在、間質性膀胱炎の診断基準、治療方針に関して確立されたものは無いが、わが国では、日本間質性膀胱炎研究会が刊行した「間質性膀胱炎診療ガイドライン」に基づいた診療が行われている。
- ・ 最終的な診断は、治療を兼ねて行う膀胱水圧拡張術での膀胱粘膜所見による。  
すなわち、膀胱水圧拡張術が現時点では、間質性膀胱炎診療の要となる医療行為である。
- ・ 膀胱水圧拡張術後は基本的に患者の状況に応じて適宜薬剤を調整し、症状が自制内で無くなった場合において次の侵襲的な治療を検討する。

## A 病態

- ① 間質性膀胱炎は頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛・骨盤痛などの症状を呈する原因不明の尿路の慢性炎症性疾患である。
- ② 間質性膀胱炎はいまだ病態・病因が解明されず、診断・治療ともに難しいのが現状である。
- ③ 以前は、わが国では比較的稀な疾患と考えられていたが、近年の調査では決して稀ではないことが示唆されている。
- ④ 病因としては、1) 肥満細胞の活性化、2) 尿路上皮機能不全・尿路上皮バリア(グリコサミノグリカン[GAG]層の破綻)、3) 尿路上皮の機能障害、細胞増殖の障害、4) 自己免疫、5) 感染、6) 神経原性炎症、7) 一酸化窒素代謝、8) 毒性物質、9) 低酸素状態があげられる。
- ⑤ 間質性膀胱炎は、これらの病因のいくつかが原因となって間質性膀胱炎の病態を形成していくものと考えられている。具体的には、(1) 尿中に毒性物質、免疫担当細胞(Tリンパ球など)免疫活性物質(サイトカイン、成長因子)が存在し、(2) 膀胱上皮に免疫活性物質が発現、(3) 膀胱間質に肥満細胞などの免疫担当細胞が浸潤、(4) 膀胱間質に成長因子が過剰発現、(5) 膀胱間質に血管新生が亢進する、といった病態である。間質性膀胱炎は(1)～(5)の現象が継続することで通常は消褪していくはずの炎症反応が亢進・持続することで過剰な治癒反応をきたした状態であると言え、その理由としては尿路上皮の防御因子の欠損・低下が最も考えられる。
- ⑥ 間質性膀胱炎にはハンナー潰瘍を有するものとそうでないものがあり、近年それらの病態が異なる可能性も示唆されており、各種バイオマーカーの解析が進むことで、更なる病態の解明に繋がることが期待される。

## B 診断のポイント

- ① 間質性膀胱炎の診断基準については現時点で広く合意の得られたものは存在しないが、「間質性膀胱炎診療ガイドライン」に加え、わ

14 間質性膀胱炎  
Interstitial cystitis/Hypersensitive bladder syndrome (IC/HBS)

が国を含めた東アジア地域では2009年に“Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome<sup>1)</sup>”が発表され、多くの専門家はこれに準拠して診断、治療を行っている(表1)。

表1 間質性膀胱炎の診断基準 (文献1より引用)

1. Lower urinary tract symptoms such as bladder hypersensitivity, urinary frequency, bladder discomfort and bladder pain
2. Bladder pathology such as Hunner's ulcer and mucosal bleeding after over-distension
3. Exclusions of confusable diseases such as infection, malignancy and calculi of the urinary tract.

② 自覚症状の聴取を行い、あわせて考える鑑別疾患の否定を行い、いよいよ間質性膀胱炎が疑わしい場合、麻酔下での膀胱水圧拡張術を行って最終診断を行う(図1)。すなわち、間質性膀胱炎の診断は患者の症状・経過と検査所見を総合的に診ながら判断していく必要がある。鑑別疾患は(表2)に示す。

なお、IPSSやOABSSでは拾えない膀胱痛・違和感などのスクリーニングには主要下部尿路症状スコア(CLSS, 表3)の活用が有効である。

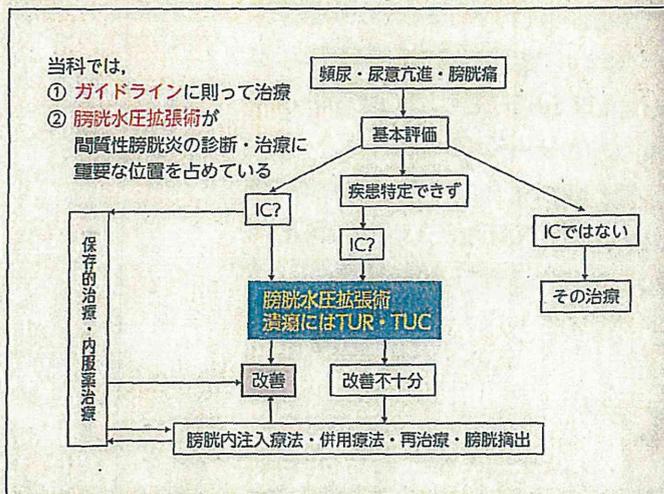


図1 診療の基本的な流れ (文献2より引用改変)

表2 間質性膀胱炎の鑑別疾患

| 膀胱疾患    | 尿道疾患   | 尿路性器感染症 | 婦人科疾患 | その他   |
|---------|--------|---------|-------|-------|
| 過活動膀胱   | 尿道憩室   | 細菌性膀胱炎  | 子宮内膜炎 | 神経性頻尿 |
| 神経因性膀胱  | 尿道狭窄   | 膀胱結核    | 子宮筋腫  | 尿崩症   |
| 膀胱癌     | 前立腺肥大症 | 尿道炎     | 膣炎    |       |
| 膀胱結石    |        | 前立腺炎    | 更年期障害 |       |
| 放射線性膀胱炎 |        |         |       |       |

表3 主要下部尿路症状スコア

この1カ月の状態にあてはまる回答を1つだけ選んで、数字に○をつけてください。

| 何回くらい、尿をしましたか          |                     | 0    | 1    | 2      | 3     |
|------------------------|---------------------|------|------|--------|-------|
| 1                      | 朝起きてから寝るまで          | 7回以下 | 8~9回 | 10~14回 | 15回以上 |
| 2                      | 夜寝ている間              | 0回   | 1回   | 2~3回   | 4回以上  |
| 以下の症状が、どれくらいの頻度でありましたか |                     |      |      |        |       |
|                        |                     | なし   | たまに  | 時々     | いつも   |
| 3                      | 我慢できないくらい、尿がしたくなる   | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 4                      | 我慢できずに、尿がもれる        | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 5                      | セキ・クシャミ・運動の時に、尿がもれる | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 6                      | 尿の勢いが弱い             | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 7                      | 尿をするときに、お腹に力を入れる    | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 8                      | 尿をした後に、まだ残っている感じがする | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 9                      | 膀胱(下腹部)に痛みがある       | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 10                     | 尿道に痛みがある            | 0    | 1    | 2      | 3     |

1から10の症状のうち、困る症状を3つ以内で選んで番号に○をつけてください。

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |       |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 0該当なし |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|

上で選んだ症状のうち、最も困る症状の番号に○をつけてください(1つだけ)。

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |       |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 0該当なし |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-------|

現在の排尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか?

| 0     | 1  | 2    | 3       | 4    | 5   | 6      |
|-------|----|------|---------|------|-----|--------|
| とても満足 | 満足 | やや満足 | どちらでもない | 気が重い | いやだ | とてもいやだ |

- ③ 間質性膀胱炎の症状は多彩で、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿意亢進、膀胱不快感、膀胱痛などがある。膀胱痛は患者の約半数程度しか自覚しておらず、痛みを訴えない症例が存在することも念頭に入れるべきである。

## 14 間質性膀胱炎 Interstitial cystitis/Hypersensitive bladder syndrome (IC/HBS)

- ④ 症状の程度を評価するためにO'Leary & Santによる間質性膀胱炎の症状スコア(表4)と問題スコア(表5)と排尿日誌が用いられるが、これらは症状の程度を評価するためのものであって、診断をするためのものではない。

表4 O'Leary & Sant's symptom score

この1ヵ月のご自身の排尿・尿漏れの状況を思い出して該当する□にレを入れてください。

1) 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか？

0.  全く無い

1.  5回に1回の割合より少ない

2.  2回に1回の割合より少ない

3.  2回に1回の割合くらい

4.  2回に1回の割合より多い

5.  ほとんどいつも

2) 尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありますか？

0.  全く無い

1.  5回に1回の割合より少ない

2.  2回に1回の割合より少ない

3.  2回に1回の割合くらい

4.  2回に1回の割合より多い

5.  ほとんどいつも

3) 夜寝てから朝起きるまでに、普通何回、尿をするために起きましたか？

0.  0回

1.  1回

2.  2回

3.  3回

4.  4回

5.  5回もしくはそれ以上

4) 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか？

0.  全く無い

2.  たまたま

3.  しばしば

4.  だいたいいつも

5.  ほとんど常に

OSSI合計 \_\_\_\_\_点

表5 O' Leary &amp; Sants' problem score

この1ヵ月、以下のことでどのくらい困っていますか。該当する□にレを入れてください。

5) 起きている間に何度も尿をすること

0.  困っていない  
 1.  ほんの少し困っている  
 2.  少し困っている  
 3.  困っている  
 4.  ひどく困っている

6) 尿をするために夜起きること

0.  困っていない  
 1.  ほんの少し困っている  
 2.  少し困っている  
 3.  困っている  
 4.  ひどく困っている

7) 急に尿を我慢できなくなる事

0.  困っていない  
 1.  ほんの少し困っている  
 2.  少し困っている  
 3.  困っている  
 4.  ひどく困っている

8) 膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ

0.  困っていない  
 1.  ほんの少し困っている  
 2.  少し困っている  
 3.  困っている  
 4.  ひどく困っている

OSPI合計 \_\_\_\_\_点

5) いよいよ間質性膀胱炎が疑わしい場合、膀胱水圧拡張術を行い膀胱粘膜の観察を行う。

なお、間質性膀胱炎を疑う場合、疼痛などを伴うことを勘案して通常は入院・麻酔下で行うことが推奨される。

6) 間質性膀胱炎における粘膜所見は(1)ハンナー潰瘍(図2)、(2)癒痕(図3)、(3)出血(点状出血 - 図4、五月雨状出血 - 図5)、(4)亀裂がある。いずれの所見も間質性膀胱炎と診断できる重要な客観的根拠であるが、間質性膀胱炎でない場合でも出血を認めるとの報告もあり、感度・特異度は完全ではない。とくに膀胱上皮内癌との

14 間質性膀胱炎  
Interstitial cystitis/Hypersensitive bladder syndrome (IC/ HBS)

肉眼的な鑑別が困難な場合が多く、膀胱水圧拡張術の際には膀胱粘膜生検を行うことが勧められる。

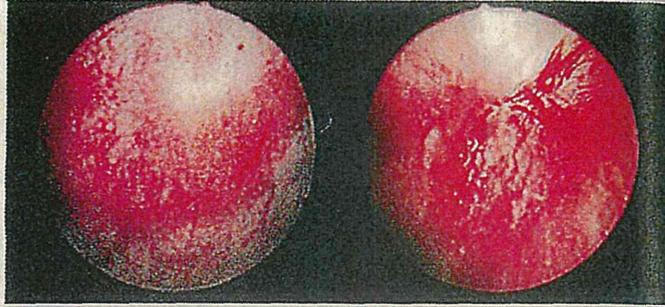


図2 ハンナー潰瘍

左が拡張前の所見。右が拡張後の所見。拡張に伴い、潰瘍から出血している（滝状出血）。なお、拡張前に出血が明らかでない場合も多い。



図3 瘢痕部

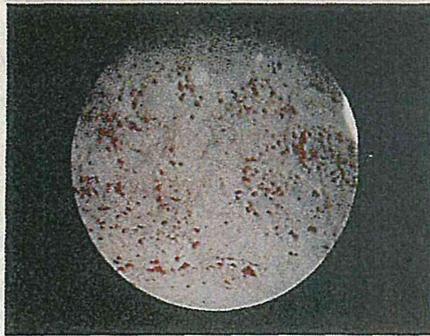


図4 点状出血



図5 五月雨状出血

## C 治療法

- ・病態・病因が解明されていないため、本疾患の治療は対症療法が中心である。
- ・現在、間質性膀胱炎に対して保険収載された治療法は膀胱水圧拡張術のみである。
- ・間質性膀胱炎の治療として、膀胱水圧拡張術、内服治療、膀胱内注入療法が最もよく行われている。

### ① 膀胱水圧拡張術・経尿道的潰瘍切除／凝固術

膀胱粘膜の観察と組織的検索を同時にできるため、全世界で間質性膀胱炎治療の中心的な役割を果たしている。無麻酔で行う場合もあるが、もともと疼痛を訴えていることが多く、また潰瘍を認める場合にはその切除・凝固を行うことが望ましいため、麻酔下で行うことが理想である。

- 方法**
- [1] 生理食塩水を恥骨上80cmH<sub>2</sub>Oの高さから自然落下させ、膀胱鏡で膀胱内を観察しつつ膀胱を拡張し、
  - [2] 膀胱内圧が80cmH<sub>2</sub>Oになるまで膀胱を拡張し、その後は膀胱粘膜所見を確認しつつ排水し、拡張時膀胱容量を確認、
  - [3] 最後に膀胱粘膜生検を行い、止血後に尿道カテーテルを留置して一連の操作を終了している。