

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 syndrome¹⁾”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、あわせて考えう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。

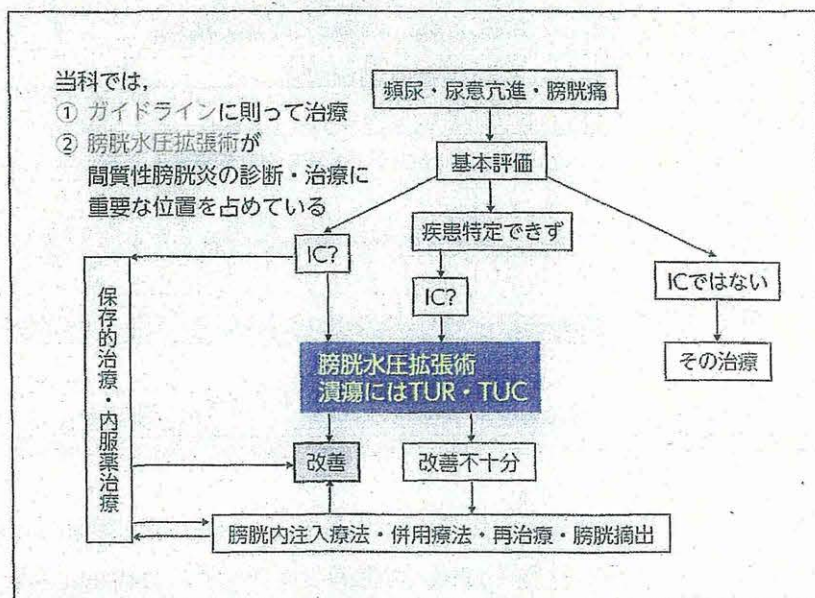


図1 診療の基本的な流れ (文献2より引用改変)

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	子宮内膜症	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	陰炎	
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ヵ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

● 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。

- 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 & 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□にシを入れてください。

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

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)瘢痕(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。

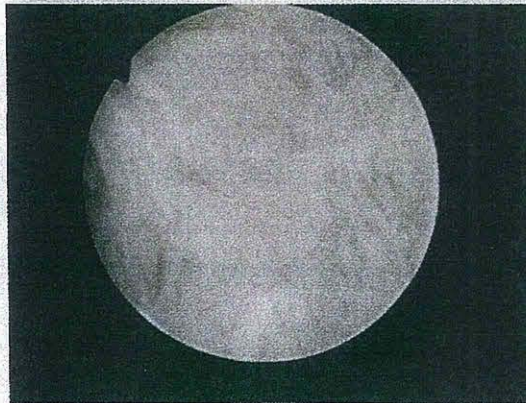


図3 癒痕部

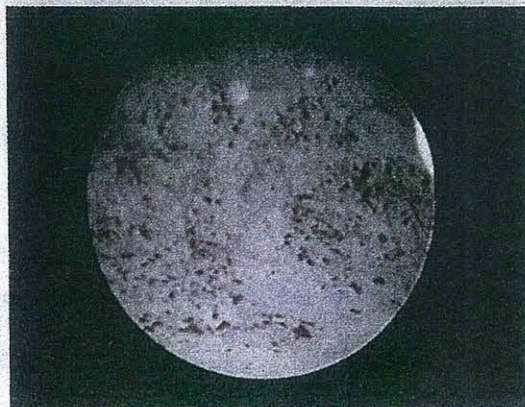


図4 点状出血



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80cmH₂O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80cmH₂O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。

- ① ハンナー潰瘍を認める場合、経尿道的潰瘍切除術 (TUR: transurethral resection) を行うと症状の改善に有効である。これは、炎症反応が起こっている潰瘍部位を切除することで炎症促進因子が除去されることによると考えられている。逆に潰瘍を認めた場合は、可及的に潰瘍を切除すべきであり、これを残して治療を終えると症状が術後も遺残する一因となる。
- ② 有効性については、本治療を実施した約50%の症例で症状が改善し、その効果は約6ヵ月で消失する。
- ③ 作用機序としては、膀胱壁の血流や神経末端への影響が推測されており、さらには拡張によって膀胱粘膜における成長因子が調整され、症状改善に繋がっていると考えられている。

2

症状コントロールのための治療～疼痛～

- ① 膀胱痛に対して鎮痛剤を用いているが、最もよく用いられるのが即効性のあるジクロフェナクやロキソプルフェンをはじめとした非ステロイド系鎮痛剤である。
- ② 疼痛コントロール不良の場合、癌性疼痛のようにコデインなどの弱オピオイド、さらには強オピオイド (モルヒネ製剤、ペンタゾシンなど) を用いることがあるが、実際には膀胱刺激症状に対しては効果が低く、期待するほどの鎮痛効果が得られない場合が多い。
- ③ コントロール困難な痛みを伴う場合、多くは潰瘍型間質性膀胱炎であり、その場合にはTUR・TUCを含めて膀胱水圧拡張術を検討したほうがよい場合が多い。

処方例

- 1) ロキソニン (60) 3錠 分3 症状の程度により調整
- 2) ボルトレン座薬 (25, もしくは50mg, 症状の程度と患者の状態で選択) 1～3回肛門内挿入
- 3) ترامセツト 2カプセル 分2

なお、症状詳記を記載する必要があるが、上記にても症状コントロール不良の場合、トラマールや麻薬を用いることもある。

③ 症状コントロールのための治療～頻尿・尿意切迫感～

- ① 間質性膀胱炎は膀胱粘膜の原因不明の炎症の結果として頻尿・膀胱痛などの膀胱刺激症状をきたしているため、炎症を除去しないで抗コリン剤を用いると排尿筋の収縮力を低下させるばかりでむしろ症状を悪化させる。
- ② したがって、当科では少なくとも初療から頻尿の治療目的に抗コリン剤を用いることはしていない。
- ③ 疼痛がコントロールされているものの頻尿症状が遺残している場合、半減期の短い抗コリン剤もしくは、膀胱平滑筋弛緩薬を用いる。

処方例

- 1) ステープラOD錠 (0.2) 1錠分1もしくは2錠分2 (症状の程度で選択)
- 2) ブラダロン (200) 3錠分3 (症状の程度で調整可)

④ 仮説に基づいた治療

(1) トシル酸スプラダスト

- ① IgE産生、ヘルパーT細胞によるIL-4やIL-5の産生を抑える働きがあり、本邦では喘息などのアレルギー性疾患に対する抗アレルギー薬として用いられている。
- ② 間質性膀胱炎の治療でも応用され、症状の改善が報告されている。

処方例

- 1) IPDカプセル (100) 3カプセル 分3

(2) 三環系抗うつ薬

- ① うつ病を合併した患者に amitriptyline を用いたところ、間質性膀胱炎の症状が改善したことから、間質性膀胱炎の治療への応用がなされた。
- ② 機序としては、amitriptyline は serotonin や noradrenaline の再取り込みを抑制し、中枢神経の痛み刺激の伝導を抑えるとともに

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

histamineH1 受容体をブロックして肥満細胞の活動を抑制し、間質性膀胱炎症状の改善に寄与していると考えられる。

処方例

- 1) トリプタノール (30 ~ 75mg) 分3 (状態に応じて適宜調整)

(3) シメチジン

- ① histamineH2 受容体阻害薬で、肥満細胞の増加と cimetidine に対する反応性との間に関連を認めなかったが、6 ヶ月の内服による症状の改善が報告されている。

(4) ステロイド

- ① 副作用の問題から一般的には用いられていないが、Soucyらは難治性の間質性膀胱炎患者にステロイド療法を行い、有意な疼痛コントロールが得られたと報告している。
- ② 重症例に限ってではあるがステロイド療法介入の余地が示唆されており、当科でも潰瘍型の中でも症状増悪を繰り返している症例についてステロイド療法を導入している。ただし、副作用の問題があるので長期処方望ましくないことを念頭に治療を行う必要がある。

処方例

- 1) セレスタミン 1~6錠 分3
- 2) 通常は用いないが、症例によってはプレドニンを用いる。

(5) 抗ヒスタミン薬

- ① 強力な炎症性メディエーターを含む肥満細胞の活性化を抑制することで間質性膀胱炎の症状を改善していると考えられている。

(6) Pentosan polysulfate (経口剤)

- ① 経口摂取でその3~6%が尿中に排泄され膀胱粘膜のバリアであるGAG層の欠損を修復し、効果を示すと考えられている。
- ② 海外ではその有用性が示されているが、本邦ではPentosan polysulfateは未承認で、変形性膝関節症治療薬として第I相臨床試験が開始されたところである。

なお、これらの薬剤で明確な効果の示されたものはPentosan polysulfateに限られ、しかも、その効果に疑問を呈する研究もある。したがって、内服治療は効果の不確定な治療のひとつとして、あくまでも補助的に用いるべきである。

5

膀胱内注入療法・膀胱壁内注入療法

- ・膀胱内注入療法・膀胱壁内注入療法は直接膀胱内/膀胱壁内に薬剤を注入し、直接的な効果を期待した治療法である。
- ・いずれも現時点ではエビデンスレベルの高い治療ではないため、膀胱水圧拡張術などで治療しても症状の寛解が得られない難治症例を対象としている。
- ・また保険適応となっていないため行う場合は施設の倫理委員会の審査を経た形で行うことが望ましい。

(1) ムコ多糖類(ヘパリン, ヒアルロン酸, 硫酸コンドロイチン, Pentosan polysulfate)

- ① 尿路上皮表面の破壊されたGAG層の修復を目的にムコ多糖類の膀胱内注入。
- ② Parsonsらは56%の患者で症状の軽減を認めたと報告しているが、まだヘパリンを含め、いずれのムコ多糖類でも有効性の確証が得られていないのが実情である。
- ③ 疼痛の軽減を目的として局所麻酔薬であるリドカインを膀胱内に注入することもあるが、短時間で効果が期待できる半面、効果が持続しないため、一般的には行われていない。
- ④ 筆者らの施設では、ヘパリンとリドカイン双方の長所を生かす目的でヘパリン・リドカイン混合液膀胱内注入療法を行っているが79%の患者で症状の改善を認めており、その有効性が期待される。

(2) DMSO (Dimethyl sulfoxide)

- ① 当科では現在用いていないが、間質性膀胱炎の治療に古くから用いられている。作用機序は不明であるが、炎症抑制、筋弛緩、鎮痛、コ

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

ラーゲンの分解, 肥満細胞の脱顆粒などの作用があるとされる。

(3) A型ボツリヌス毒素

- ① 末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し筋弛緩作用を示す。
- ② 泌尿器科領域では過活動膀胱の治療に用いられているが, 最近インターロイキン1を抑制することでNGF分泌を抑制することが判明し, 症例は少ないが間質性膀胱炎での応用が報告されている。

⑥ 外科的手術(膀胱拡大術, 膀胱全摘除術・尿路変向術)

- ① 種々の保存的治療で症状のコントロールがつかない症例は特に明確な適応基準や定められた術式はないが, 膀胱摘除術・尿路変更術もしくは膀胱部分切除術・回腸利用膀胱拡大術の適応となる。
- ② ただし, 膀胱拡大術に関しては膀胱三角部を残すことから賛否が分かれており, 術式の選択においては症状遺残の可能性などを含めて勘案し, 慎重に検討を進める必要がある。
- ③ なお, 近年の報告では膀胱摘除術・回腸導管造設術が最も選択されている術式となっている。
- ④ 治療効果は, Rossbergerらによると潰瘍型の間質性膀胱炎患者では82%で症状の寛解が得られたのに対して非潰瘍型の間質性膀胱炎ではわずか23%であった。ほかにもPeckerらも同様の報告をしており, 治療効果は潰瘍の有無によって規定されており, この点においても間質性膀胱炎は潰瘍の有無で病態が異なる可能性が示唆されている。

D

ここが診療のポイント

- ① 間質性膀胱炎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。

- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

セルフアセスメント

問題

70歳女性、頻尿と膀胱痛を主訴に受診。これまでに同様の症状を訴えて複数の医療機関を受診し、治療を受けるも改善が無かったとのこと。前医では抗コリン剤を処方されたが、症状は改善するどころか排尿回数は変わらずに、むしろ膀胱の違和感が悪化したという。

1日排尿回数は30回前後、1回平均排尿量は50ml。尿は漏れないが、我慢すると違和感や痛みが強くなり、排尿すると軽快するという。尿検査、超音波検査では明らかな異常を認めず。尿培養は陰性、尿細胞診はClass2であった。

この症例の診断において最も重要と思われる検査はどれか。

- (a) 尿流動態測定検査
- (b) CT
- (c) 外来での膀胱鏡
- (d) 膀胱粘膜生検
- (e) 尿流測定検査

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

<p>解説 蓄尿で、膀胱痛を訴える典型的な潰瘍型の間質性膀胱炎の症例である。 患者は蓄尿で痛みを感じるため、経験的に痛みを感じる前に排尿するようにし、そのために頻尿となることが多い。ただし、過活動膀胱と違い、膀胱粘膜の炎症によって膀胱知覚が過敏となっているため、抗コリン剤など蓄尿を促す薬剤を用いるとむしろ症状の増悪をもたらすことが多い。 また、頻尿と膀胱痛を訴える場合の鑑別疾患としては、女性の場合、膀胱結石、膀胱癌などがあげられる。とくに膀胱上皮内癌との鑑別は重要である。 以上を総合すると、間質性膀胱炎に類似する疾患は大方除外され、間質性膀胱炎を考えるが、その診断においては①膀胱粘膜の観察と②病理組織学的な悪性疾患の否定が最終的に重要である。 この点を勘案して検査を計画すると良い。</p>	
a. 尿流動態検査	× 間質性膀胱炎診断においてはそれほど重要な意味を持たない。また検査自体が侵襲的であり、通常は行わない。
b. CT	× 全く不要な検査ではないが、すでに超音波検査で尿路のスクリーニングをしており、プライオリティの高い検査ではない。
c. 外来での膀胱鏡検査	× 間質性膀胱炎では痛みを訴えることが多く、また悪性疾患の否定のため生検が推奨されることも勘案すると麻酔下での膀胱鏡検査、粘膜生検を行うことが望ましい。なお、間質性膀胱炎を疑う場合は、膀胱水圧拡張術の手順に準じて検査を進めるとよい。(注水→内部観察→排水時の粘膜変化の観察→生検)
d. 膀胱粘膜生検	○
e. 尿流測定検査	× 排尿状態を知る補助的な検査ではあるが、「最も」重要な検査ではない。

解答 (d)

文献

- 1) Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al: Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. Int J Urol 16: 597-615. 2009
- 2) 日本間質性膀胱炎研究会ガイドライン作成委員会編: 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株式会社, 東京, 2007

野宮 明, 本間之夫
東京大学医学部泌尿器科学教室

特集

Bladder pain
syndrome

(膀胱痛症候群)

間質性膀胱炎の治療と その限界

東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学

野宮 明 新美文彩 山田幸夫 本間之夫

Key Words 間質性膀胱炎, 慢性炎症, 膀胱水圧拡張術, 鎮痛, 頻尿治療

間質性膀胱炎は膀胱の慢性炎症性疾患であり膀胱痛, 尿意切迫感, 頻尿などの多彩な症状によって患者の日常生活における QOL を著しく毀損する。原因が不明であり, 根治療法が存在せず, 対症療法がもっぱら行われているのが現状である。現在, 間質性膀胱炎に対して, 膀胱水圧拡張術による診断・治療が中心に行われており, さらに薬剤を用いての鎮痛, 仮説に基づく新しい治療の試みが行われている。しかし, 本疾患は診断が難しく, また尿中マーカーなどによる客観的な治療効果の判定が困難であることが相俟って, いずれの治療についてもエビデンスの確立が困難であることが, この間質性膀胱炎の治療に立ちはだかる最大の問題点である。

I 間質性膀胱炎治療の現状

間質性膀胱炎は, 膀胱痛・違和感, 頻尿, 尿意切迫などを主徴とする原因不明の尿路上皮の慢性炎症性疾患である。病因病態が解明されていないこと, 診断基準が確立されていないこと, 病勢を把握する客観的な指標に乏しいことなどから, 現在, 間質性膀胱炎に対する治療は対症療法がもっぱらである^{1,2)}。

筆者らの施設では全国的に見ても数少ない間質

性膀胱炎専門外来を開設しており, 多数例の治療経験を有するが, 対症療法といえどもなべてすべての患者に有効な治療がない, というのが正直な実感である。本稿の趣旨からは逸れるが, 病因・病態の違いによって治療に対する反応性が異なっている可能性があり, 経験を積み重ねて, 個々の症例のプロファイリングをこまめに行っていくことが, この謎の多い間質性膀胱炎の核心に迫ると同時に, よりよい治療を患者に提供する鍵となると思われる。

Akira Nomiya, Aya Niimi, Yukio Yamada, Yukio Homma (教授)

II 治療の実際

当科では、図1に示すアルゴリズムに従って、間質性膀胱炎の診療に当たっている。間質性膀胱炎の診断には膀胱粘膜所見の観察、膀胱上皮内癌などの類似症状を示す疾患の除外が非常に重要であるため、問診、経過から間質性膀胱炎を疑う場合は、まず膀胱水圧拡張術を行っている。膀胱水圧拡張術で間質性膀胱炎の診断が下された後は、基本的に無治療で経過を追跡し、症状が再燃してきた時点で治療の追加を検討している。

1 膀胱水圧拡張術

膀胱粘膜の観察と組織的検索を同時にできるため、1930年に報告³⁾されて以来、現在に至るまで全世界で間質性膀胱炎の診断・治療の中心的な役割を果たしている⁴⁾。一般的な手法は①生理食塩水を恥骨上80 cmH₂O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膀胱内が80 cmH₂Oに達したら3分間前後水圧を維持して膀胱を拡張し、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。水柱圧の高さや拡張時間に根拠が十分あるわけではない。ちなみに、ハンナー潰瘍を認める場合、経尿道的潰瘍切除術(transurethral resection; TUR)を行うと症状の改善に有効である⁵⁾。これは炎症反応が起こっている潰瘍部位を切除することで、炎症促進因子が除去されることと、膀胱壁の血流や神経末端への影響が起こることが根拠として推測されており、さらには拡張によって膀胱粘膜における成長因子が調整され、症状改善につながっていると考えられている⁶⁾。したがって、潰瘍型の間質性膀胱炎においては潰瘍の十分な観

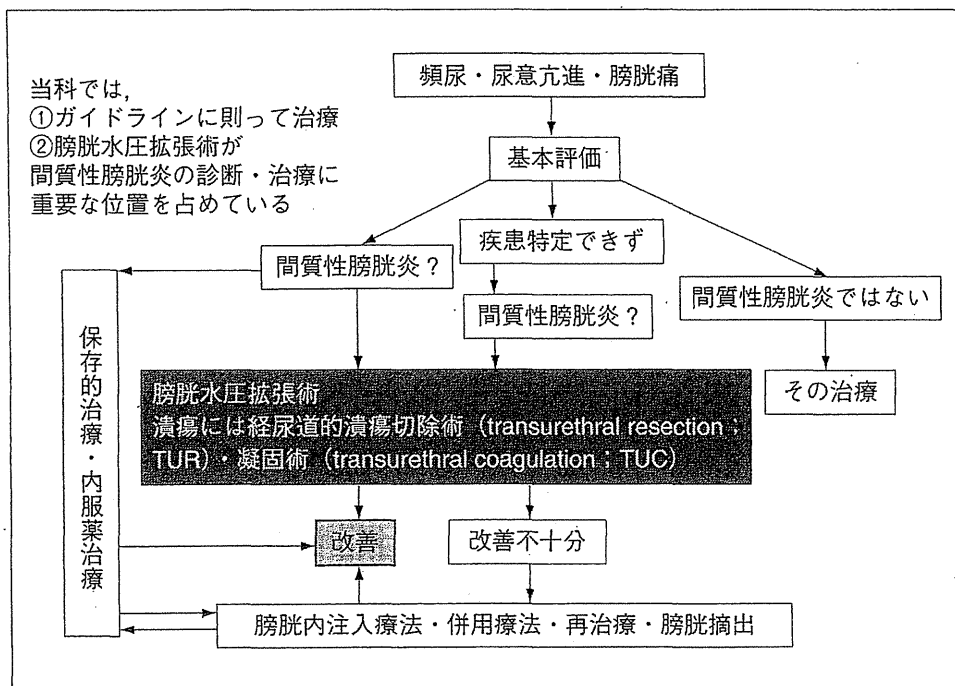


図1 東京大学泌尿器科における間質性膀胱炎の診療アルゴリズム

(日本間質性膀胱炎研究会ガイドライン作成委員会(編): 間質性膀胱炎診療ガイドライン. Blackwell publishing, 東京, 2007の診療アルゴリズムを元に作成)

察・同定と、その切除などの治療が非常に重要である。

有効性については、本治療を実施した約50%の症例で症状の改善を認めるが、その効果は約6カ月で消失するといわれており⁷⁾、潰瘍型では潰瘍が再発するたびに膀胱水圧拡張術・粘膜切除/焼灼術を行うことが多い。なかには1年と効果もたない症例もあり、1回の手術の効果を持続させる工夫も必要である。当科では行っていないが、膀胱水圧拡張術とステロイドの併用例⁸⁾や、ボツリヌストキシン膀胱粘膜下注入療法の併用例⁹⁾など、その有効性を示唆する報告があり、他の治療法を併用することでより治療の有効性が高まることが期待される。

2 内服治療

内服治療には2つの目的がある。1つは、対症療法による症状コントロールであり、もう1つが仮説に基づいた病態の改善（の試み）である。いずれの治療もエビデンスが確立されたものはないため、当科では原則、膀胱水圧拡張術後に症状が安定している間は、定時で薬剤を用いずに経過を観察している。

1) 対症療法

主に対象となるのは膀胱痛・下腹部違和感と頻尿・尿意切迫感などの膀胱刺激症状である。

下腹部の疼痛・違和感に対して鎮痛薬を用いているが、最もよく用いられるのが即効性のあるジクロフェナクナトリウムやロキソプロフェンナトリウムをはじめとした非ステロイド系鎮痛薬である。これらは、経尿道的手術の際のテネスマスに対する効果からもわかるように、膀胱刺激症状や尿意切迫感に対しても一定の効果がある。また、疼痛コントロールが不良の場合、癌性疼痛のようにコデインリン酸塩などの弱オピオイド、さらには強オピオイド（モルヒネ製剤、ペンタゾシンな

ど）を用いることがあるが、実際には膀胱刺激症状に対しては効果が低く期待するほどの鎮痛効果が得られない場合が多く、それら単独というよりは、非ステロイド系鎮痛薬と併用して補助的に用いることが多い。ただし、これほどの痛みは潰瘍型間質性膀胱炎にみられることが多く、疼痛コントロールが悪い潰瘍型間質性膀胱炎症例ではTUR・TUCを含めて膀胱水圧拡張術の検討も薦められる。

一方、頻尿に対してであるが、現時点では間質性膀胱炎の頻尿をコントロールする優れた治療薬はほとんどない。間質性膀胱炎は、膀胱粘膜の原因不明の炎症の結果として頻尿・膀胱痛などの膀胱刺激症状を来しているの、炎症を除去せずに抗コリン薬を用いると排尿筋の収縮力を低下させるばかりで、むしろ症状を悪化させる。したがって、当科では少なくとも初療から抗コリン薬を用いていない。ただし、疼痛がコントロールされて頻尿が遺残している場合は、半減期の短い抗コリン薬を用いることがある。さらに当科では、昨今発売された選択的 β_3 受容体作動薬を頻尿遺残例に用いているが、排尿回数を大幅に減らすに至らないものの尿意切迫感など間質性膀胱炎に伴う膀胱違和感などの改善を認めており、今後のさらなる臨床研究による効果の検証が期待される。

2) 仮説に基づいた治療

現在、当科で最もよく用いているのは、スプラタストトシル酸塩、三環系抗うつ薬、ステロイドである。主な用法用量を表1に示す。

スプラタストトシル酸塩はIgE産生、ヘルパーT細胞によるIL-4やIL-5の産生を抑える働きがあり、わが国では喘息などのアレルギー性疾患に対する抗アレルギー薬として用いられている。間質性膀胱炎の治療でも応用されており、Uedaらの報告では12カ月の使用で87.5%の症例で症状

表1 当科での各種薬剤の処方例

一般名	商品名	一般的な用法・用量	備考
三環系抗うつ薬	トリプタノール [®] 、トフラニール [®] 、アナフラニール [®]	10～75 mg/日	眠気を伴うことが多く、眠前に内服していることが多い。
スプラタストトシル酸塩	アイピーディー [®] カプセル	300～600 mg 分3	
ステロイド	プレドニン [®] セレスタミン [®] (ベタメタゾン 0.25 mg/T を含有)	15 mg 分3～ 5 mg 分1 (プレドニン [®] として)	潰瘍型のみ処方。 通常 15 mg より開始し、 症状をみながら漸減。

の改善を認めた¹⁰⁾。

三環系抗うつ薬は Hanno らがうつ病を合併した患者に amitriptyline を用いたところ、間質性膀胱炎の症状が改善したことから、間質性膀胱炎の治療への応用がなされた¹¹⁾。理論的には、amitriptyline はセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを抑制し、中枢神経の痛み刺激の伝導を抑えるとともにヒスタミン H₁ 受容体をブロックして肥満細胞の活動を抑制するとされており、間質性膀胱炎症状の改善に寄与していると考えられる。前向き二重盲検試験では amitriptyline を用いたグループは 42 % で症状の改善を認め、プラセボグループでは 13 % であった¹²⁾。

ステロイドは副作用の問題から一般的には用いられていないが、Soucy らは難治性の間質性膀胱炎患者にステロイド療法を行い、有意な疼痛コントロールが得られたと報告しており、重症例に限ってではあるがステロイド療法介入の余地が示唆されており¹³⁾、当科でも潰瘍型の中でも症状増悪を繰り返している症例についてステロイド療法を導入している。

そのほか、当科ではあまり用いていないが文献的には抗ヒスタミン薬^{14, 15)}、シメチジン¹⁶⁾、pentosan polysulfate^{17, 18)} の治療効果が報告されている。

3 膀胱内注入療法・膀胱壁内注入療法

膀胱内注入療法・膀胱壁内注入療法は直接膀胱

内/膀胱壁内に薬剤を注入し、直接的な効果を期待した治療法である。当科では現在、膀胱内注入療法薬としてヘパリン・リドカイン混合液、膀胱壁内注入療法薬として A 型ボツリヌス毒素を用いている。もちろんエビデンスが確立されておらず、膀胱水圧拡張術などで症状寛解をみない難治症例を対象としている。また保険適応となっていないため、学内の倫理委員会の審査を経た自主臨床試験の形で実施している。

尿路上皮表面の破壊された glycosaminoglycan (GAG) 層の修復を目的にムコ多糖類 (ヘパリン¹⁹⁾、ヒアルロン酸²⁰⁾、コンドロイチン硫酸²¹⁾、pentosan polysulfate²²⁾) の膀胱内注入も提唱されている。Parsons らは 56 % の患者で症状の軽減を認めたと報告している¹⁹⁾ が、まだヘパリンを含め、いずれのムコ多糖類でも有効性の確証が得られていないのが実情である。

疼痛の軽減を目的として局所麻酔薬であるリドカインを膀胱内に注入することもあるが、短時間で効果が期待できる半面、効果が持続しないため、一般的には行われていない。筆者らの施設では、ヘパリンとリドカイン双方の長所を生かす目的でヘパリン・リドカイン混合液膀胱内注入療法を行っている (表 2) が 12 回投与後、79 % の患者で症状の改善を認めており、その有効性が期待されるが、効果の維持には定期的な投与が必要と

思われる²³⁾。

A型ボツリヌス毒素は末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し筋弛緩作用を示す。泌尿器

科領域では過活動膀胱の治療に用いられているが、最近インターロイキン1を抑制することでNGF (nerve growth factor) 分泌を抑制することが判明し、症例は少ないが間質性膀胱炎での応用が報告されており(図2)^{9,24)}、疼痛をはじめとした間質性膀胱炎症状のコントロールに一定の効果が示されている。ただし、効果持続期間は4.1カ月程度と短く、投与に膀胱内操作を必要とする煩雑さ、さらに保険適応外治療であることなどを勘案すると、普及するにはまだ課題の多い治療である。

他に膀胱内注入療法治療薬として、DMSO (dimethyl sulfoxide) が間質性膀胱炎の治療に古くから用いられている。作用機序は不明であるが、炎症抑制、筋弛緩、鎮痛、コラーゲンの分解、肥満細胞の脱顆粒などの作用があるとされる。Perez-Marreroらの非無作為対照試験では、主観的評価で53%が症状の著明な改善を認め、客観的

表2 ヘパリン・リドカイン混合液膀胱内注入療法

適応	水圧拡張術、内服薬治療にて症状コントロールが不良な症例
プロトコル	週1回、12回外来にて膀胱内注入
注入液組成	20,000 Uヘパリン 5 ml 4%リドカイン 25 ml 7%炭酸水素ナトリウム 1回注入量50 mlとして調整
治療効果の評価	O'Leary & Sants' symptom and problem score Global response assessment Visual analogue pain scale Frequency volume chart

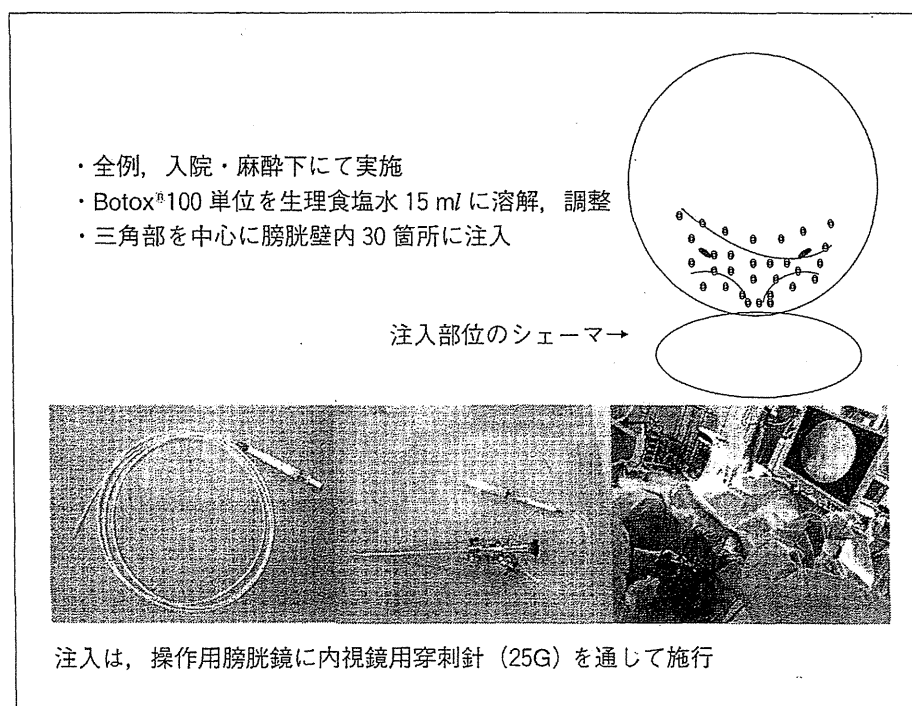


図2 東京大学におけるボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法手技