

first week, all the parameters showed slight improvement, yet not at a significant level, whereas Parsons and Welk reported quicker responses to the therapy. The reason for the difference might be because of the difference in the study design; the previous two studies gave the solution three times per week, whereas ours was given weekly. We designed the interval according to the capacity of our outpatients' clinic and patients' convenience. However, almost all of the parameters reached a significant level of improvement at the fourth instillation. No specific backgrounds were identified as predictive factors, although patients with the ulcer type of IC, younger onset age and smaller bladder volume at primary hydrodistension were likely to be better off earlier. As these factors are related to the ulcer type of IC, the subtyping might be responsible for the responsive difference. During the post-instillation period, the response rate was maximized (90.0%) at 1 month, 46.7% at 2 months and 16.7% at 6 months; the therapeutic effect lasted an average of 4.1 months after the last therapy. Other parameters similarly showed slight deterioration. These facts suggest that repeated administration of the solution could recover the damaged GAG layer of the bladder mucosa, and that the recovery deteriorates in due time. In other words, the current therapy would not be a curative, but palliative, treatment for IC. Also suggested is the necessity for regular maintenance therapy, with 1–4 months as a possible interval.

The therapy was well tolerated. A common side-effect was bladder discomfort after instillation, which occurred to 60.0% of patients after every instillation. Two patients discontinued the therapy because of worsening symptoms, amplified with instillation. The bladder discomfort might be explained by catheterization, alkalinity of the solution, stimulation of bladder mucosa by agents and/or natural course of the disease. Though discomfort itself might not affect the therapeutic effect, it should be solved by further study. Another adverse event was gross hematuria; however, it was self-limited and observed only on the day of instillation.

The limitations of the present study should be mentioned. It was a single-armed, open-label trial with a small number of patients. The efficacy of a single agent, heparin or lidocaine, remained unevaluated; heparin instillation alone might be effective.<sup>13</sup> In addition, the therapeutic outcomes were assessed by subjective questionnaires, but not by objective measures, such as urine NGF level.<sup>14</sup> Further studies should be explored to determine: (i) composition of the solution; (ii) duration of induction therapy; (iii) interval of maintenance therapy; and (iv) therapeutic assessment by objective outcome measures.

Twelve weekly intravesical instillations of heparin combined with alkalized lidocaine safely achieved symptom relief in most IC patients, which diminished in 6 months post-treatment. Younger age and the presence of ulcers are predictive of a quicker response. Further studies are required

to optimize the patient selection, the number of instillations and the maintenance interval to maximize the therapeutic potential of this therapy in controlling IC symptoms.

## Conflict of interest

None declared.

## References

- Abrams P, Cardozo L, Griffiths D *et al.* The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.* 2002; **21**: 167–78.
- Homma Y, Ueda T, Tomoe H *et al.* Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int. J. Urol.* 2009; **16**: 597–615.
- Hill JR, Isom-Batz G, Panagopoulos G, Zakariassen K, Kavalier E. Patient perceived outcomes of treatments used for interstitial cystitis. *Urology* 2008; **71**: 62–6.
- Ito T, Ueda T, Homma Y, Takei M. Recent trends in patient characteristics and therapeutic choices for interstitial cystitis: analysis of 282 Japanese patients. *Int. J. Urol.* 2007; **14**: 1068–70.
- Hanno PM, Wein AJ. Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin. Urol.* 1991; **9**: 143–7.
- Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans: a human epithelial permeability barrier. *Surg. Gynecol. Obstet* 1990; **171**: 493–6.
- Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br. J. Urol.* 1994; **73**: 504–7.
- Henry R, Patterson L, Avery N *et al.* Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J. Urol.* 2001; **165**: 1900–3.
- Parson CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urol.* 2005; **65**: 45–8.
- Proper KJ, Mayer R, Nickel JC *et al.* Followup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J. Urol.* 2008; **179**: 552–5.
- Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y *et al.* The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J. Urol.* 1999; **161**: 553–7.
- Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology* 2008; **71**: 67–70.
- Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol. Int.* 2005; **74**: 361–4.
- Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU Int.* 2009; **104**: 1476–81.

## 膀胱のボツリヌス毒素療法

野宮 明

東京大学助教 (泌尿器科)

本間 之夫

東京大学教授 (泌尿器科)

### はじめに

ボツリヌス毒素 (ボツリヌストキシン, Botulinum toxin: BTX) は自然界で最も高い生物活性を有するとされる神経毒であり, ごく少量の摂取で呼吸筋麻痺による死を招きうることが知られ, 第二次大戦中は生物兵器として研究された歴史をもつ。1980年に Alan B. Scott が斜視に対するボツリヌス毒素療法の治療成績を報告<sup>1)</sup>してから, その臨床応用は広がりを見せ, 近年では神経因性および非神経因性の過活動膀胱, 間質性膀胱炎など泌尿器科領域でもその有用性が報告されつつある。

過活動膀胱 (尿意切迫症状を主症状として頻尿, 切迫性尿失禁を伴うことのある症候群) はさわめて一般的な病態で, 本邦でも患者数が 810 万人に上るとされている<sup>2)</sup>。治療として抗コリン薬が第一選択とされているが, 十分な量の抗コリン薬を用いても症状が改善しない, もしくは口内乾燥などの副作用により内服の継続が困難な症例もある。

間質性膀胱炎は, 膀胱痛, 頻尿, 尿意切迫感, 下腹部違和感などを主徴とする原因不明の膀胱の慢性炎症疾患で, 疾患の定義が確立されていない。そのためにその患者数などの実態は明らかになっていないが, 類似の症状を呈するのは人口の 5% 程度という報告もあり, 決してまれな疾患ではない。しかし, 有効な治療法が少ないのが現状である<sup>3)</sup>。

これらの難治症例に対する治療の一選択肢として, 近年ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が注目されている。本稿では, 自験例での経験も交えて, 膀胱のボツリヌス毒素療法について説明する。

### ボツリヌス毒素 (BTX)

BTX は 1987 年に *Clostridium botulinum* の産物として同定された<sup>4)</sup>。ヒトに対する薬理学的活性を有する A, B, E, F, G 型と非活性型の C, D 型が存在する。現在, A 型ボツリヌス毒素 (BTX-A) と B 型ボツリヌス毒素 (BTX-B) が臨床で利用されている<sup>5)</sup>。BTX-A 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作用により神経筋伝達を阻害し, 筋弛緩作用をもたらす。BTX-A は 2 つの Heavy chain, Light chain から成る。Heavy chain はシナプス前領域で protein receptor (synaptic vesicle protein) と ganglioside coreceptor の認識にかかわる。Light chain は神経終末にある SNARE (N-ethylmaleimide sensitive attachment protein receptors) の 1 つである SNAP25 (synaptosome-associated protein 25 kDa) に結合する<sup>6)</sup>。

排尿の知覚に関する神経線維としては, A 線維, C 線維が知られている。A 線維は主に膀胱壁の伸展知覚に関与する。C 線維は正常の排尿状態では顕著な働きを示さないが, 侵害刺激の知覚に重要な役割を果たす。C 線維に発現している受容体としては, 神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) に対する trk-A 受容体, サブスタンス P とニューロキニン A に対するニューロキニン受容体, カプサイシンに対するパニロイド受容体, ATP に対するプリン受容体が知られている<sup>7)</sup>。BTX-A は, 知覚神経からのグルタミン酸, サブスタンス P, NGF の放出を抑制する, 膀胱上皮細胞からの ATP 分泌を抑制するなどの作用を有し, C 線維からの知覚神経路を遮断するとされている<sup>8)</sup>。

医療用の BTX としては BOTOX (Allergan Inc.,

Irvine, California, USA), Dysport (Ipsen Inc., Slough, UK), Xeomin (Metz Inc., Frankfurt, Germany) などの商品名で販売されている。本邦ではボトックス® (グラクソ・スミスクライン株式会社が販売) が眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症の治療にすでに保険適用となっており、臨床の場で痙攣、筋硬直を取り除く目的で使用されている。なお、本薬の所持には「二種病原体等の所持等における必要な手続き等」として厚生労働省に書類を提出する必要がある。

### 膀胱疾患のボツリヌス毒素療法

近年、諸外国では泌尿器科領域において基礎・臨床の両面で BTX-A の膀胱壁内注入療法の有用性・安全性が報告されている<sup>6-18)</sup>。2011年には米国食品医薬品局 (FDA) によって BOTOX が脊髄疾患などに伴う神経因性膀胱への適応を追加承認されているが、2013年5月現在、本邦では膀胱疾患に対する保険適用はないのが現状である。

#### 1. 用量設定

BTX-A の致死量は 2,000~3,000 単位であるとされるが、膀胱疾患における使用量の 100~300 単位は、重篤な副作用の報告がなく、安全性には問題ないと考えられる。

BTX-A の膀胱壁内注入療法は 1999 年より行われ、BTX-A 100~300 単位の投与量が一般的となっている。2000~2007 年までの論文で発表されている副作用としては、870 例のうち一過性の尿閉により間欠的自己導尿が必要になった症例 9%、排尿困難 7.6%、尿路感染症 4.9%、血尿、局所痛、排尿痛などの局所症状が 4.3%、その他として発熱、てんかん発作、風邪様症状、混乱がそれぞれ 1 例に認められている。

臨床での有効性・安全性は動物実験データから勘案しても妥当と考えられる。たとえば、ラット (200~300 g) に BTX-A を 2~3 単位 (10 単位/kg) 膀胱内注入した実験において、膀胱容量は対照群に比べ 1~1.5 倍になり効果は 2 カ月間継続し、また BTX-A に起因する合併症は認めなかった<sup>11)</sup>。同様に、ラット

(250~300 g) に BTX-A を膀胱内に 50 単位 (200 単位/kg)、尿道に 30 単位 (100 単位/kg) 注入しアセチルコリン放出能を調べた実験においても副作用を認めていない<sup>12)</sup>。また、薬物動態についてであるが、ラットに <sup>125</sup>I-BTX-A を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2 時間後に最高値として投与量の 3% が認められ、24 時間後には 1% であった。筋肉内には 84% を認めたが、24 時間後には 5% に減少し、消失半減期は約 10 時間と推定された。また、投与後 24 時間以内に 60% が尿中排泄された。

相互作用として筋弛緩薬 (ツボクラリン、ダントロレンナトリウム)、筋弛緩作用を有する薬剤 (スペクチノマイシン、アミノグリコシド、ポリペプチド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、抗コリン薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、ベンザミド系薬剤) が筋弛緩作用を増強するおそれがあり、併用注意となっている。

#### 2. 治療にあたって

膀胱疾患に対するボツリヌス毒素療法は、内視鏡下に膀胱壁内に注入する方法がもっぱら行われている。施設によるが、東京大学泌尿器科では、2泊3日の入院のうえで手術室で麻酔下にて行っている。治療については保険適用外の治療であるため、倫理委員会の審査・承認を受けたうえで原則自費診療の形で行う。また、BTX-A は適用外使用となるため海外からの輸入が必要である。なお、残った薬剤の廃棄に際しては、アンプルや BTX と接触した機器を含めて 0.5% 次亜塩素酸ナトリウム溶液と混和して失活させる必要がある。

注入にあたって、専用の器械があるわけではなく、施設によって用いている器械は異なる。当科では、操作用膀胱鏡にコラーゲン注入針 (23G) を用いていた。過活動膀胱の場合はさほど問題にはならなかったが、間質性膀胱炎の場合、組織が脆弱で穿刺に伴う出血で視野の確保が困難になることから、最近では 27G の内視鏡穿刺針を用いている (図 1)。

BTX-A は、治療直前に調製して投与する。東京大学では BTX-A 100 単位を生理食塩水 15 mL に溶解して投与しているが、薬剤自体が無色透明のため、そのままと注入部位が判然としない。そのため、調

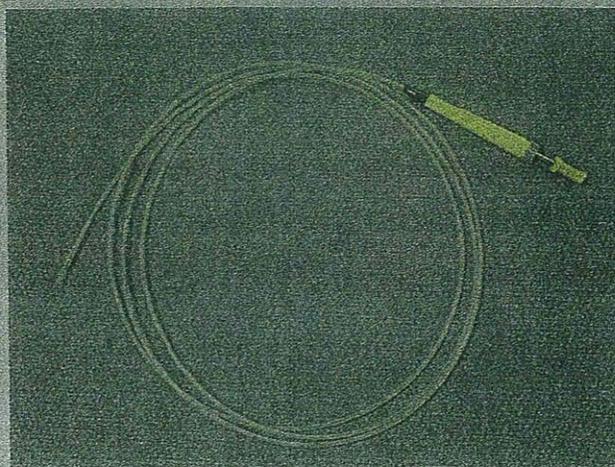


図1 ボツリヌス毒素注入用器具

当科では左の内視鏡用穿刺針 (25G) を右のように操作用膀胱鏡の操作用チャンネルに通して、ボツリヌス毒素を注入している。

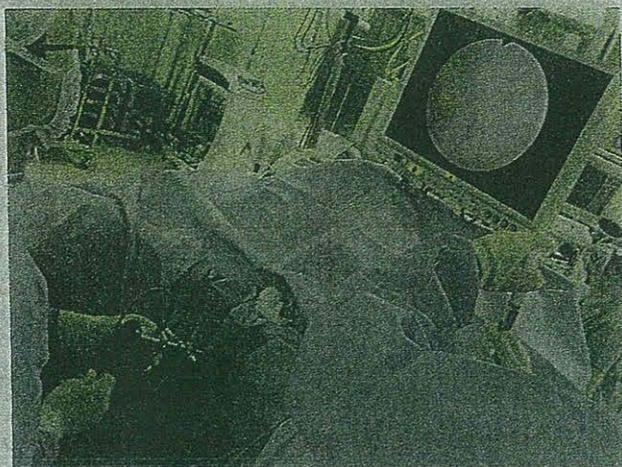


図2 ボツリヌス毒素の注入

写真ではわかりにくいですが、注入部位は粘膜下がインジゴカルミンの青色で周囲と判別しやすくなる。

製した BTX-A 溶液に 0.1 mL 程度のインジゴカルミンを添加して青色とし、注入部位が判然とするようにしている (図 2)。

注入部位については、決められた方法はないが、通常は膀胱全体に満遍なく注入し、排尿筋に十分薬剤が行き渡るようにする (図 3)。ただし、間質性膀胱炎の場合は、排尿筋の弛緩より疼痛などの知覚を抑制することが重要であり、骨盤神経叢に近い膀胱三角部を中心に注入するようにしている<sup>18)</sup> (図 4)。

治療に際して特別な処置を患者に行う必要はないが、尿閉のリスクが高い症例については、尿閉となった場合の対応 ( $\alpha_1$  ブロッカー、自己導尿など) をあらかじめ考慮する必要がある。

## 神経因性膀胱に対する治療効果

神経因性膀胱に対する最初の BTX-A 膀胱壁内注入療法は、2000 年 Schurch らにより報告されている<sup>19)</sup>。最近の比較的症例数の多い 200 例の神経因性膀胱に対する BTX-A 300 単位膀胱壁内注入療法の結果では、最大膀胱容量の増大、73% の症例で自己導尿の離脱、抗コリン薬併用不要などの効果を認め、約 6 カ月間効果の持続を認めた。

国内では最近、仙石、岡村らの報告がある<sup>20)</sup>。対象は脊髄損傷患者 9 例 (男:女=7:2) で、BTX-A 200 単位を膀胱に 30 カ所注入した。最大膀胱容量は 126 mL から 263 mL、不随意収縮圧は 83.5 cmH<sub>2</sub>O から 23.8 cmH<sub>2</sub>O、1 日尿失禁回数は 4.9 回から 1.1 回、1 日導尿回数は 10 回から 7.9 回、1 回導尿量は 97.7 mL から 184 mL、ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form) での尿失禁による生活困窮度 (0~10) が 7.1 から 1.1 と著明な改善を認めている。BTX-A による有害事象も認めていない。

## 非神経因性膀胱に対する治療効果

1999 年より過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が報告されている。症例数 30~200 の報告において BTX-A の使用量 200~300 単位で、術前排尿量との比較にて 1 回排尿量が 70~80% 増加する、尿意切迫感の消失 (70%)、昼間排尿回数の減少率約 50%、夜間平均排尿回数減少 (4 回から 1.5 回)

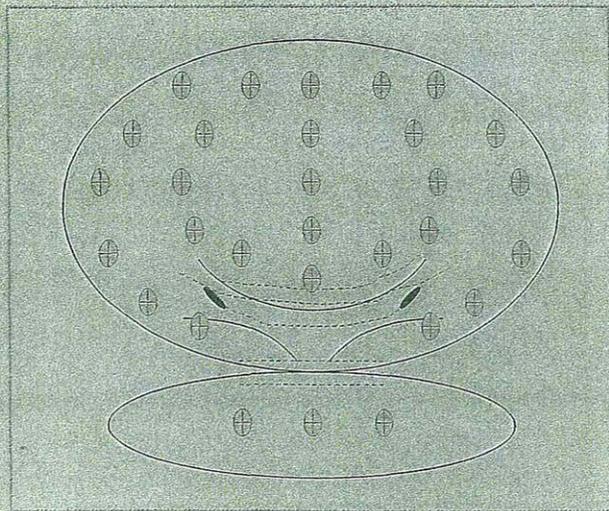


図3 神経因性膀胱, 非神経因性膀胱におけるボツリヌス毒素の注入部位

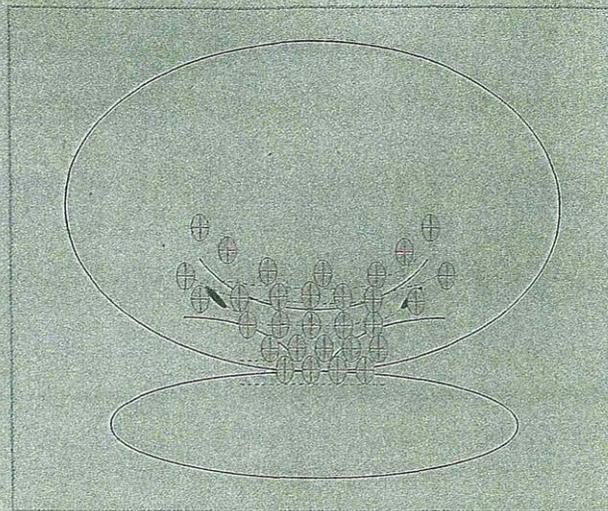


図4 間質性膀胱炎におけるボツリヌス毒素の注入部位

などの効果を認めている。効果持続期間は3~6カ月とされている。最近の無作為化二重盲検比較対照試験<sup>21)</sup>では、抗コリン薬に対して治療抵抗性の過活動膀胱患者で、1日尿失禁量が100g以上の22症例(プラセボ群7例, BTX-A群15例)が対象となった。治療群には、BTX-A 200または300単位を三角部を除く8~10カ所に注入した。BTX-A治療群は1日尿失禁回数が7.9回から3.4回、1日パッド使用数は4.4回から2.2回、1日尿失禁量は346gから190gと改善したのに対し、プラセボ群では著変が認められなかった。副作用として血尿、尿路感染症、残尿量の増加(25mLから107mL)を認めている。

東京大学でも難治性過活動膀胱患者に対してボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法を行っており、術後1カ月において77%の症例で尿失禁の改善を認め、主要下部尿路症状質問票、過活動膀胱症状質問票でも有意な改善を認めている。

### 間質性膀胱炎に対する治療効果

間質性膀胱炎に対するBTX-A注入療法の報告は、2004年にSmithらが13例に対するBTX-A 200~300単位の注入療法をはじめて報告している<sup>7)</sup>。それによると、間質性膀胱炎の症状スコア・問題スコア(Interstitial Cystitis Symptom Index, Interstitial Cystitis Problem Index)、および疼痛スコア(Visual Analogue Scale)の改善、最大排尿量の増加を認めている。近年の間質性膀胱炎に対するボツリヌス毒素療法の結

果もおおむね同様の結果を示し<sup>15,16)</sup>、また、Kuoらは治療が有効であった症例では治療前に比べて治療後の尿中のNGF値が有意に低下していることを報告しており<sup>22)</sup>、間質性膀胱炎の症状をコントロールする一つの有効手段と考えられる。

東京大学でも2011年より間質性膀胱炎患者を対象に本治療を行っており、有効例では自覚症状の改善、排尿回数の有意な減少を認めている。ただし、過活動膀胱の場合と同様、治療効果は平均5カ月程度であり、今後は反復投与についても検討していく必要がある。

### 副作用とその対応

副作用および使用上の注意であるが、2000~2007年半に「非神経因性過活動膀胱に対するBTX-A膀胱壁内注入」に関して発表されている論文上での副作用は、332例のうち間欠導尿が必要になった症例は18例(5.4%)、排尿困難・排尿痛・血尿などの手術に伴う一過性の症状が46例(13.8%)、尿路感染症が29例(8.7%)であった。膀胱の筋肉の収縮力低下により排尿困難を生じる可能性がある。

他の疾患でBTX-Aを使用した場合は、嘔気、頭痛、などがそれぞれ1~3%に認められている。また、まれな重篤な合併症として、呼吸困難および筋無力症や、因果関係が不明な心筋梗塞、死亡例の報告がある。全世界では、現在までに数百万例に及ぶBTX-Aの治療が行われているが、2008年1月23日付けで米

国の消費者団体 Public Citizen が「さまざまな疾患に対して BOTOX を使用した結果 658 例の有害事象が報告され、そのうち 12 症例（うち 1 例が膀胱壁内注入）が嚥下障害、誤嚥性肺炎により死亡したとの記録が米国 FDA にある」と発表した。しかし、これまでの調査では BTX-A による治療と死亡との因果関係ははっきりしているわけではない。

一方、本邦においては、痙性斜頸の治療時に死亡例が 1 例報告されている。また、眼瞼痙攣 6,526 例、片側顔面痙攣 8,457 例、痙性斜頸 2,132 例における使用成績調査の結果では、本剤との因果関係が完全には否定されない死亡例が 3 例報告されている。しかし、いずれの症例も情報不足などにより被疑薬と死亡との因果関係は評価できていない。

泌尿器科領域で BTX-A を用いる場合、誤嚥の可能性のある症例を除外基準に設ければ、米国の消費者団体が指摘しているような嚥下障害、誤嚥性肺炎になる可能性はきわめて低いと考えられる。

## おわりに

かいつまんでではあるが、膀胱疾患のボツリヌス毒素療法の概要について述べさせていただいた。また、泌尿器科領域では保険適用となっておらず、治療を行ううえでは制約が多く、また基本的に対症療法であることには変わらないが、抗コリン薬抵抗性の過活動膀胱や間質性膀胱炎のなかには本治療で QOL が著しく改善する場合があるのも事実である。適応症例を十分に吟味し、適正に治療を行えば、安全な優れた治療法であると考えられる。

## 文献

- 1) Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044-1049
- 2) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万 ほか. 排尿に関する疫学的研究. 日本排尿機能学会誌 2003; 14: 266-277
- 3) Homma Y, Ueda T, Tomoe H et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol* 2009; 16: 597-615
- 4) Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997; 40: 317-327
- 5) Ilie CP, Chancellor MB. Perspective of Botox for treatment of male lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 20-25
- 6) Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004; 350: 786-799
- 7) da Silva CM, Cruz F. Has botulinum toxin therapy come of age: what do we know, what do we need to know, and should we use it? *Curr Opin Urol* 2009; 19: 347-352
- 8) Rapp DE, Lucioni A, Katz EE et al. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 2004; 63: 868-872
- 9) Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004; 63: 1071-1075
- 10) 岡村菊夫. 高齢者排尿障害に対する患者・介護者、看護師向きの排泄ケアガイドライン作成、一般内科医向きの評価基準・治療効果判定基準の確立、普及と高度先駆的治療法の開発、一般内科医向きの評価基準・治療効果判定基準の確立と普及一診療所に通院する人々の排尿障害と QOL 調査. 平成 16-18 年度総合研究報告書, 2007
- 11) Çayan S, Coşkun B, Bozlu M et al. Botulinum toxin type A may improve bladder function in a rat chemical cystitis model. *Urol Res* 2003; 30: 399-404
- 12) Smith CP, Franks ME, McNeil BK et al. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003; 169: 1896-1900
- 13) Petronijevic V, Lazovic M, Vljakovic M et al. Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding. *J Urol* 2007; 178: 2599-2603
- 14) Akbar M, Abel R, Seyler TM et al. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int* 2007; 100: 639-645
- 15) Tirumuru S, Al-Kurdi D, Lathe P. Intravesical botulinum toxin A injections in the treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 1285-1300
- 16) Chung SD, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical onabotulinumtoxinA injections for refractory painful bladder syndrome. *Pain Physician* 2012; 15: 197-202
- 17) Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A et al. Botulinum toxin has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004; 64: 871-875
- 18) Chuang YC, Kuo HC, Chancellor MB. Botulinum toxin for the lower urinary tract. *BJU Int* 2010; 105: 1046-1058
- 19) Schurch B, Stöhrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692-697
- 20) 仙石淳, 小川隆敏, 浪間孝重 ほか. 脊髄損傷による神経因性排尿筋過活動に対する A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の多施設臨床試験. 第 18 回日本排尿機能学会, 2011
- 21) Flynn MK, Amundsen CL, Perevich MA et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; 181: 2608-2615
- 22) Liu Ht, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU Int* 2009; 104: 1476-1481

## 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 間質性膀胱炎ははまだ病態・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の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。

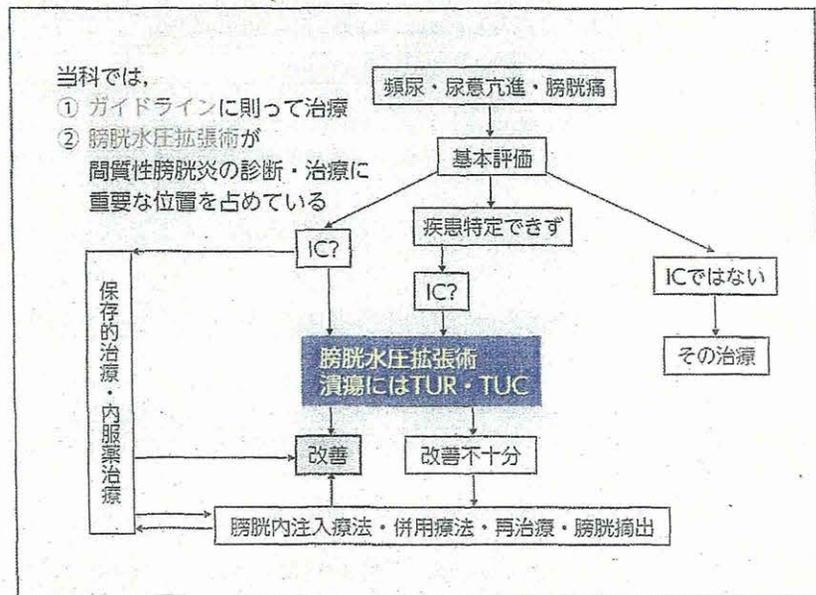


図1 診療の基本的な流れ (文献2より引用改変)

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、尿をしましたが		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。