

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 & 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

- 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。
- 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)癍痕(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。

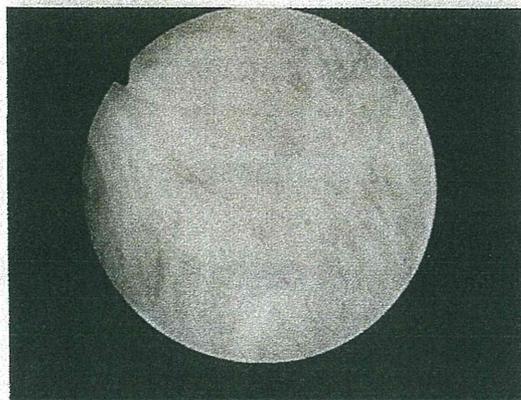


図3 癒痕部



図4 点状出血

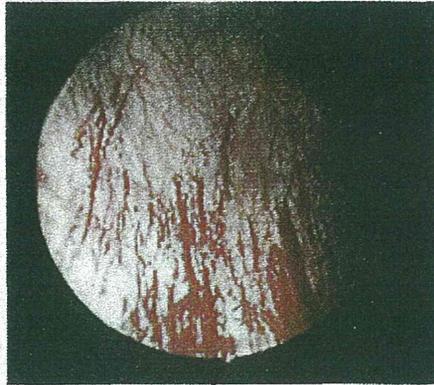


図5 五月雨状出血

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。

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

- 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) ボルタレン座薬 (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

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

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。

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) Honma 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, さらに薬剤を用いた鎮痛, 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ほ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

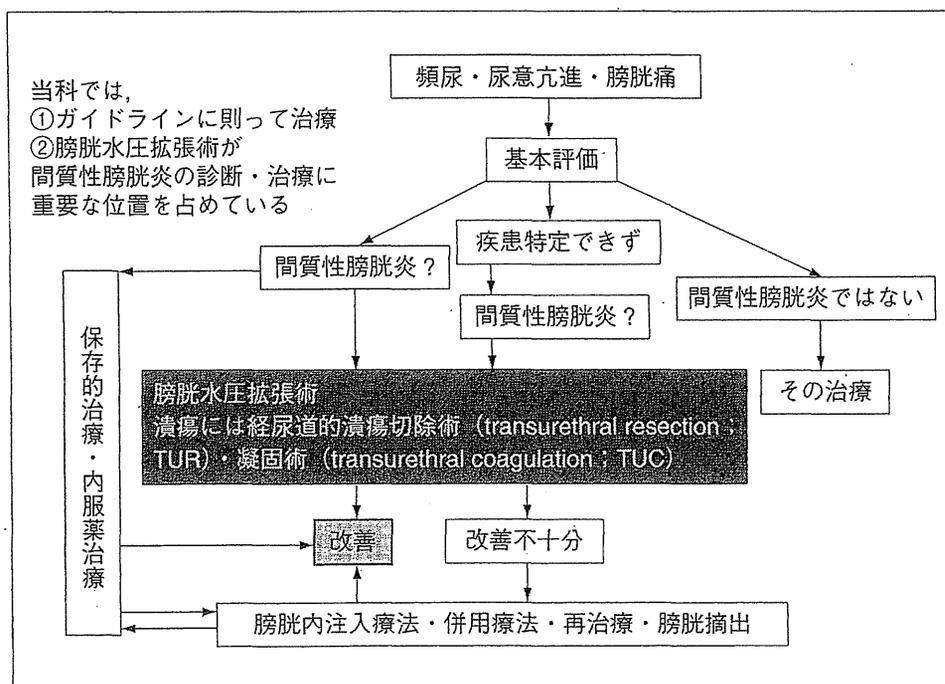


図1 東京大学泌尿器科における間質性膀胱炎の診療アルゴリズム

(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ため、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、眼前に内服していることが多い。
スプラタストシル酸塩	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

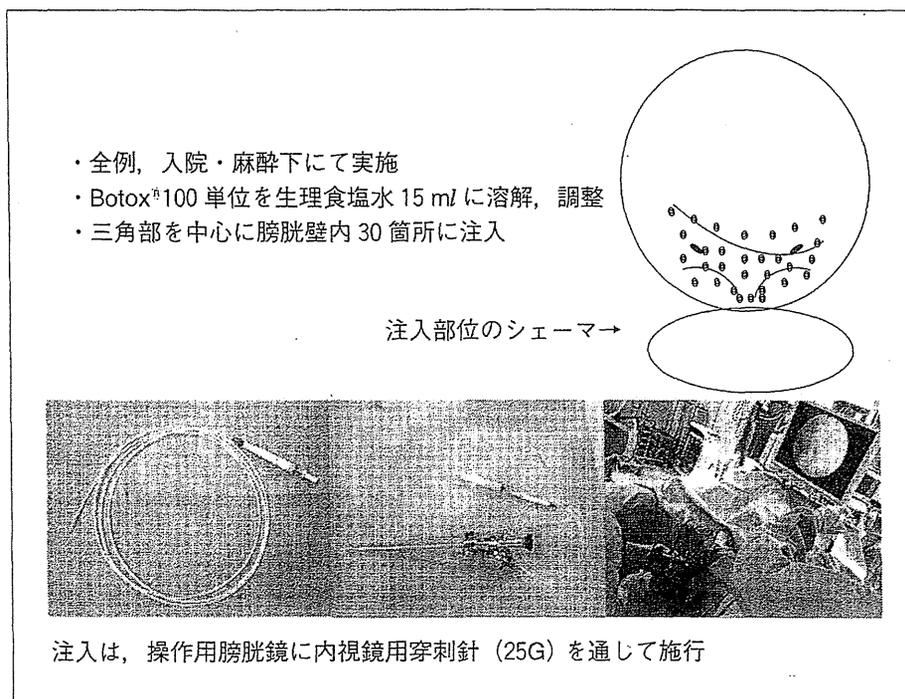


図2 東京大学におけるボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法手技

評価で93%が改善を認め、ある程度の有効性が示されている²⁵⁾。また最近では、カプサイシンやレジニフェラトキシンといった神経毒を用いて求心線維を脱感作させることで、間質性膀胱炎の疼痛を緩和する治療の試みも報告されている^{26,27)}。

4 生活指導

間質性膀胱炎の症状は、食事や周囲の環境、ストレスなどの要因によっても左右される。症状のコントロールには、上に挙げた各種治療法はもちろんであるが、それと並んで症状を左右する要因をうまく調整することが重要である²⁸⁻³⁰⁾。

間質性膀胱炎の病態のひとつに、膀胱粘膜の機能障害で尿が膀胱粘膜に浸透し、そのために慢性炎症が引き起こされていることが考えられる。したがって、障害された膀胱粘膜を浸透してくる尿が濃縮尿であったり、膀胱粘膜に発現しているTRP (transient receptor potential) チャンネルを刺激するような物質が尿中に多く含まれれば当然、症状の増悪を来す。

経過が長いほど、患者は濃縮尿が症状を悪化させたり、特定の食品が症状の悪化をもたらすことを自覚し、こまめに飲水を行ったり、刺激になる食品を回避することである程度の症状のコントロールを得ているが、自覚していない場合もあり、排尿日誌やこまめな問診を行うことで患者にフィードバックし、今後の生活で注意してもらうようにアドバイスしている。刺激となる食品は症例によって若下の差異はあるようであるが、よく聴取されるのは膀胱粘膜の透過性を亢進させるカリウムを多く含む食品(生野菜や果物)や唐辛子などの香辛料、オレンジなどのかんきつ類などTRPチャンネルのagonistを含む食品が多いようである³¹⁾。他に、コーヒーなどカフェインを多く含む飲料、酢の物なども刺激物としてよく聴取される³²⁾。

他の症状を悪化させる環境因子としては、低温環境が最もよく聴取される。多くの場合、四肢の冷えて膀胱症状の悪化を自覚しており、患者は適宜冷えを防ぐために着重ねや懐炉を用いるなどしているが、中には飲料・生薬(生姜や香辛料を含むもの)で体を温めようとして、かえって症状の悪化を来している場合もあり、注意が必要である。

最後に、生活指導で欠かせないものとしては患者のストレスコントロールが挙げられる。間質性膀胱炎はストレスで症状が悪化することが報告されており³³⁾、ストレスの軽減を図ることが症状のコントロールのうえで重要であることが示唆されている²⁹⁾。

5 外科治療(膀胱部分切除術、膀胱全摘・尿路変更術)

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。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。なお、アメリカでは膀胱摘除術・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³⁴⁾。治療効果は、Rossbergerらによると潰瘍を有する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、潰瘍を有さない間質性膀胱炎ではわずか23%であった³⁵⁾。他にもPeckerらも同様の報告をしており³⁶⁾、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。

Ⅲ 間質性膀胱炎の治療の問題点と課題

このように、現在間質性膀胱炎に行われている治療は対症療法がほとんどであり、わが国ではガイドラインに基づいて診断を兼ねた膀胱水圧拡張術を中心に、内服治療や膀胱内注入治療を組み合わせることで症状のコントロールを図っているのが現状である。

これですべての症例で完全に症状がコントロールできているわけではない。1回の膀胱水圧拡張術であたかも完治したかのように症状が改善するケースもあれば、さまざまな治療を行っても症状のコントロールがつかず、最終的に膀胱全摘・尿路変更に至るケースもある。さらにいえば、現在間質性膀胱炎の症状と相関することが示されている客観的な指標（尿中マーカーなど）が存在しないため、治療効果自体の評価が患者の主観によって左右されている現状がある。これらを勘案すると個々の症例にとって、どの治療についても受けるに当たって効果があるのかないのか予測できないことがほとんどで、それが間質性膀胱炎の治療における限界といえる。

「間質性膀胱炎」の疾患名で、あたかも単一の病因病態を有する疾患と錯覚しがちだが、潰瘍の有無をはじめ、さまざまな病因病態の帰結として間質性膀胱炎となっているのが間質性膀胱炎患者を多く診てきたものなら抱く実感である。治療に対する反応性の違いもすなわち、実は異なる病態の証左なのかもしれない。

将来的には、病因病態に応じて病型が分類され、それぞれの病型にカスタマイズされた治療法でエビデンスが確立され、より多くの間質性膀胱炎患者にスムーズな治療効果をもたらすことが期待される。

文 献

- 1) 伊藤貴章, 上田朋宏, 武井実根雄, 本間之夫: 本邦における間質性膀胱炎 282 例の臨床統計と最近の動向. 間質性膀胱炎研究会誌 2 : 19-23, 2004
- 2) Goldman HB : Interstitial cystitis-the great enigma. J Urol 164 : 1921, 2000
- 3) Bumpus HC Jr : Interstitial cystitis, its treatment by overdistension of the bladder. Med Clin North Am 13 : 1495-1498, 1930
- 4) Rabe HH, Gotoh M, Momose H : The place of cystoscopy and hydrodistension in the diagnosis of interstitial cystitis : a potpourri of opinions emanating from an International Consultation on IC in Kyoto, Japan, March 28-30, 2003. Int J Urol 10 (Suppl) : S16-S18, 2003
- 5) Greenberg E, Barnes R, Stewart S, Furnish T : Transurethral resection of Hunner's ulcer. J Urol 111 : 764-766, 1974
- 6) Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yoshimura N : Over expression of platelet-derived endothelial cell growth factor /thymidine phosphorylase in patients with interstitial cystitis and bladder carcinoma. J Urol 167 : 347-351, 2002
- 7) Hanno PM, Buehler J, Wein AJ : Conservative therapy of interstitial cystitis. Semin Urol 9 : 143-147, 1991
- 8) Badonoch AW : Chronic interstitial cystitis. Br J Urol 158 : 703-708, 1997
- 9) Kuo HC, Chancellor MB : Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistension with hydrodistension alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. BJU Int 104 : 657-661, 2009
- 10) Ueda T, Tamaki M, Ogawa O et al : Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. J Urol 164 : 1917-1920, 2000
- 11) Hanno PM, Wein AJ : Medical treatment of interstitial cystitis (other than Rimso-50/Elmiron). Urology 29 : 22-26, 1987
- 12) van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A et al : A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. J Urol 172 : 533-536, 2004

- 13) Soucy F, Gregoire M : Efficacy of predonisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* **173** : 841-843, 2005
- 14) Theoharides TC, Sant GR : Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* **49** (Suppl1) : 108-110, 1997
- 15) Sant GR, Probert KJ, Hanno PM et al : A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* **170** : 810-815, 2003
- 16) Lewi H : Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* **45** : 1088, 1995
- 17) Barrington JW, Stephenson TP : Pentosanpolysulfate for interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* **8** : 293-295, 1997
- 18) Parsons CL et al : Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* **168** : 289-292, 2002
- 19) Parsons CL et al : Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* **73** : 504-507, 1994
- 20) Morales A, Emerson L, Nickel JC et al : Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* **156** : 45-48, 1996
- 21) Steinhoff G, Ittah B, Rowan S : The efficacy of chondroitin sulfate 0.2 % in treating interstitial cystitis. *Can J Urol* **9** : 1454-1458, 2002
- 22) Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg LT et al : A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulfate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* **79** : 168-171, 1997
- 23) Nomiya A, Naruse T, Niimi A et al : On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol* 2013 Feb 22. doi : 10.1111/iju.12120. [Epub ahead of print]
- 24) Giannantoni A, Porena M, Costantini E et al : Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome : 1-year follow up. *J Urol* **179** : 1031-1034, 2008
- 25) Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT et al : A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* **140** : 36-39, 1988
- 26) Chancellor MB, de Groat WC : Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy : spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* **162** : 3-11, 1999
- 27) Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB et al : Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis : a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* **173** : 1590-1594, 2005
- 28) Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST : Behavioural therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* **149** : 1445-1448, 1993
- 29) Whitmore KE : Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* **21** : 121-130, 1994
- 30) Rovner E, Probert KJ, Brensinger C et al : Treatments used in women with interstitial cystitis : the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) study experience. *Urology* **56** : 940-945, 2000
- 31) Webster DC, Brennan T : Self-care effectiveness and health outcomes in women with interstitial cystitis : implications for mental health clinicians. *Issue Ment Health Nurs* **19** : 495-519, 1998
- 32) Webster DC, Brennan T : Use and effectiveness of physical self-care strategies for interstitial cystitis. *Nurse Pract* **19** : 55-61, 1994
- 33) Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM : The natural history of interstitial cystitis ; a survey of 374 patients. *J Urol* **149** : 465-469, 1993
- 34) Gershbaum D, Moldwin R : Practice trend for the management of interstitial cystitis. *Urology* **57** : 119, 2001
- 35) Rossberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R : Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis : subtyping is imperative. *Urology* **70** : 638-642, 2007
- 36) Peeker R, Aldenborg F, Fall M : Treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty : difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J Urol* **159** : 1479-1482, 1998

Characteristics of Lower Urinary Tract Dysfunction and Bladder Afferent Nerve Properties in Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats

Naoki Aizawa, Yukio Homma* and Yasuhiko Igawa†,‡

From the Departments of Continence Medicine and Urology (YH), University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Abbreviations and Acronyms

CCh = carbachol
CMG = cystometry
CV = conduction velocity
DM = diabetes mellitus
DSM = detrusor smooth muscle
EFS = electrical field stimulation
FV = frequency-volume
GK = Goto-Kakizaki
STZ = streptozotocin

Accepted for publication October 18, 2012.

Study received approval from the University of Tokyo Graduate School of Medicine animal ethics committees.

Supported by a Kanzawa Medical Research Foundation Grant (NA), Ono Pharmaceutical Co., Ltd., and Grants-in-Aid for Scientific Research 40159588 (YI) and 80595257 (NA) from the Ministry of Education, Culture, Sport, Science and Technology of the Japanese Government.

* Financial interest and/or other relationship with Astellas, Taiho, Daiichi Sankyo, Asahi Kasei and GlaxoSmithKline.

† Correspondence: Department of Continence Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan (telephone and FAX: +81-3-5800-9792; e-mail: yigawa-jua@umin.ac.jp).

‡ Financial interest and/or other relationship with Astellas, Pfizer, Kyorin, Ono, Kissei, Asahikasei Pharmed, Mochidad, RaQualia, Daiichi Sankyo and Taiho.

Purpose: We investigated longitudinal changes in lower urinary tract function, especially sensory function, in the type 2 diabetes mellitus model of Goto-Kakizaki rats.

Materials and Methods: We used 16 Wistar and 16 Goto-Kakizaki rats. Body weight, blood glucose, 24-hour voiding frequency-volume data and cardiovascular system data were measured every 3 weeks starting at age 5 weeks until age 14 weeks and then every 6 weeks until age 44 weeks. At ages 10 and 46 weeks conscious cystometry was done, pelvic afferent nerve fiber conduction velocity was measured using urethane anesthesia and isolated detrusor smooth muscle function was determined.

Results: Goto-Kakizaki rats showed lower body weight, higher blood glucose and mean voided volume, and less voiding frequency than Wistar rats throughout the observation period. In 46-week-old Goto-Kakizaki rats lower peak micturition pressure, larger bladder capacity and higher bladder compliance were noted on cystometry, while slower conduction velocity and a lesser proportion of A δ fibers were observed on conduction velocity measurement. Goto-Kakizaki rats showed a lower contractile response to carbachol but not to electrical field stimulation or high K⁺ in isolated detrusor smooth muscle. These differences between the 2 groups of rats at age 46 weeks were not noted at age 10 weeks. Cardiovascular system results did not differ between the 2 groups.

Conclusions: The results of this longitudinal study in Goto-Kakizaki rats indicate that type 2 diabetes induces bladder sensory dysfunction, manifesting as slower bladder afferent conduction velocity, larger bladder capacity and greater hypocontractility to acetylcholine.

Key Words: urinary bladder; diabetes mellitus; neurons, afferent; diabetic neuropathies; rats

DIABETIC uropathy is found in more than 80% of individuals with diabetes, more often than widely recognized complications such as neuropathy and nephropathy, which affect fewer than 60% and 50% of patients, respectively.^{1,2} However, little is known about the natural history of these common, troublesome complications. Animal models have the potential to reveal mechanisms and aid

in the development of treatment strategies for diabetic uropathy.³

The STZ induced DM rat model is the most commonly used experimental model for type 1 DM. STZ induced DM results in bladder hypertrophy⁴⁻⁶ and decreased CV.⁷ However, the exact mechanisms involved in the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction related to changes in bladder afferent fi-