

bers have not been clarified in patients with type 2 DM. The GK rat is a widely accepted, genetically determined rodent model for human type 2 DM.⁸⁻¹⁰ This rat is characterized by nonobesity, early and mild insulin resistance, later abnormalities in insulin secretion and modest hyperglycemia.¹¹

Previous studies in GK rat bladders revealed that contractile responses to CCh, adenosine-5'-triphosphate and EFS changed significantly under age dependent conditions.^{12,13} Another study was done of functional, structural and molecular changes in the peripheral (sciatic) nerve and dorsal root ganglion in GK rats.¹¹ However, to our knowledge no investigation has focused on bladder afferent nerve function in this type 2 DM rat model. Therefore, we investigated longitudinal changes in lower urinary tract function, especially sensory function, using GK rats as the type 2 DM model.

METHODS

Experimental Animals and Design

We used adult male rats, including 16 Wistar rats as controls and 16 GK rats. The rats were maintained under standard laboratory conditions with a 12:12-hour light-dark cycle, and free access to food pellets and tap water. The protocol was approved by the University of Tokyo Graduate School of Medicine animal ethics committees.

Eight rats per group (CLEA Japan, Tokyo, Japan) were obtained at 4 weeks old. Every 3 weeks until age 14 weeks and every 6 weeks from ages 14 to 44 weeks body weight and every 6 weeks FV data were measured. In addition, at around 1:00 p.m. the rat was placed in a warm (38°C) restraint cage, and heart rate and blood pressure were measured while conscious by tail cuff plethysmography using a BP-98A-L device (Softron, Tokyo, Japan). Subsequently, the blood glucose level was determined in blood obtained from the tail vein using the Glu-Test Every dis-

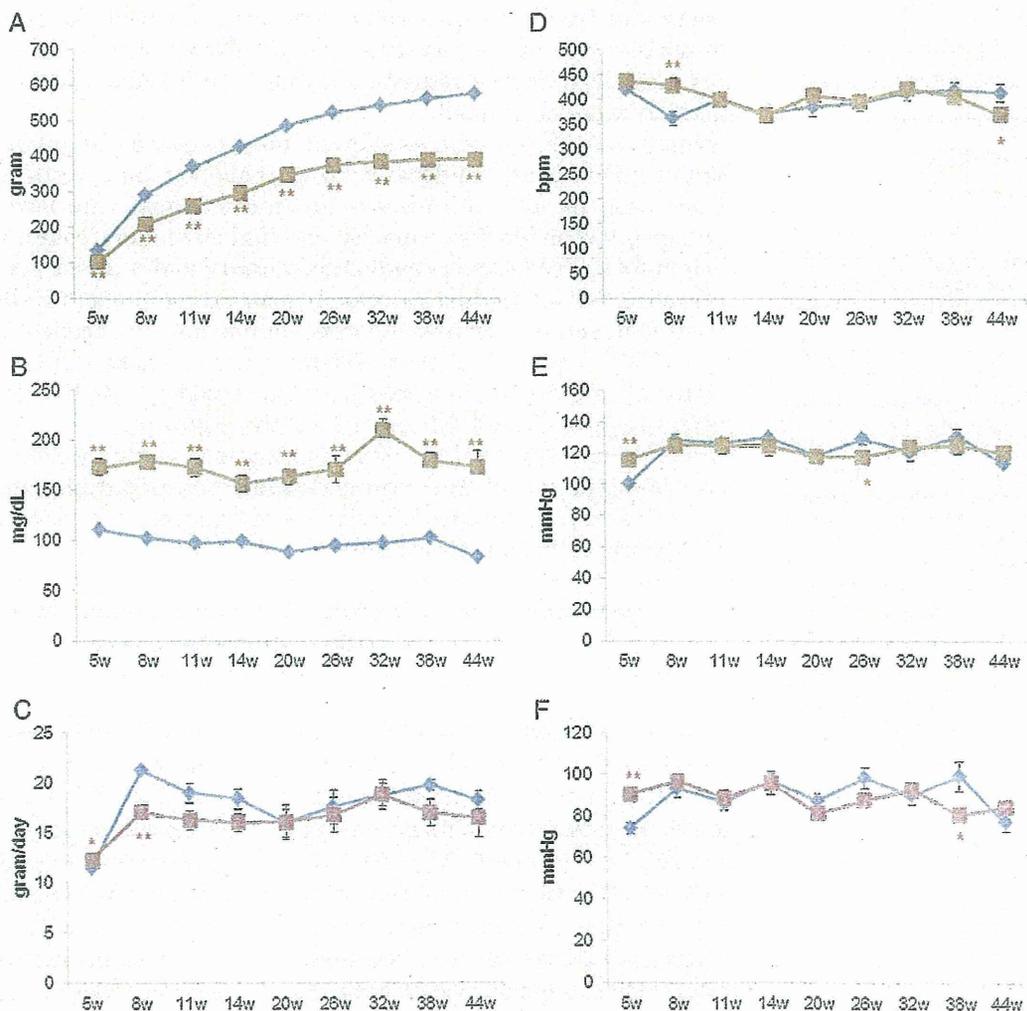


Figure 1. Changes in body weight (A), blood glucose (B), 24-hour food intake (C), heart rate (D), and systolic (E) and diastolic (F) blood pressure during development from ages 5 to 44 weeks (w). Blue curves indicates 8 Wistar rats. Red curves indicates 8 GK rats. Single asterisk indicates significantly different vs Wistar rats (unpaired Student t test $p < 0.05$). Double asterisks indicate significantly different vs Wistar rats (unpaired Student t test $p < 0.01$). bpm, beats per minute.

posable glucose test sensor (Sanwa Kagaku Kenkyusho, Tokyo, Japan). At age 46 weeks CMG was done and CV was measured.

After the rats were sacrificed by an overdose of anesthesia, the bladder was isolated and bladder weight was measured. Isolated DSM contractile function was evaluated.

Another 8 rats per group were obtained at age 8 weeks. At age 10 weeks all mentioned experiments were performed in these animals.

Measurement

Frequency-volume. The rat was placed without any restraint in an MCM/TOA-UF001-006 metabolic cage (Mitsubishi Chemical Medience, Tokyo, Japan) for 24 hours to adapt to the environment. Due to a specially designed net, this metabolic cage can pass urine separately from feces, enabling precise measurement of voided urine volume. After 24-hour adaptation voided volume, voiding frequency and water intake volume were recorded using a PowerLab® data acquisition system continuously for 24 hours starting at 9:00 a.m. The rat had free access to water and food during recording.

Cystometry. The rat was anesthetized with 30 mg/kg pentobarbital sodium intraperitoneally. A PE-50 catheter (Clay-Adams, Parsippany, New Jersey) was inserted in

the bladder through the dome and secured. Continuous CMG was performed in conscious rats 4 days after surgery. Each rat was placed in an MCM/TOA-UF001-006 metabolic cage for at least 2 hours to adapt to the environment. The bladder catheter was connected to a DX-100 pressure transducer (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) and a KDS100 microinjection syringe pump (Muromachi, Tokyo, Japan) via a 3-way tap. Room temperature saline was continuously instilled in the bladder at 0.08 ml per minute. Intravesical pressure and voided volume were recorded continuously using PowerLab. All cystometric parameters were averaged for 60 minutes after pressure curves stabilized.

Conduction velocity. After CMG, the rat was anesthetized with urethane (1.2 gm/kg intraperitoneally). The left pelvic nerve was dissected from surrounding tissue proximal to the major pelvic ganglion and placed on a pair of silver electrodes. Fine filaments were dissected from the left L6 and S1 dorsal roots, and placed across shielded bipolar silver electrodes after laminectomy. Clearly different unitary action potentials of afferent fiber originating from the bladder after pelvic nerve electrical stimulation were recorded. They were identified by the Spike2 impulse shape recognition program (Cambridge Electronic Design,

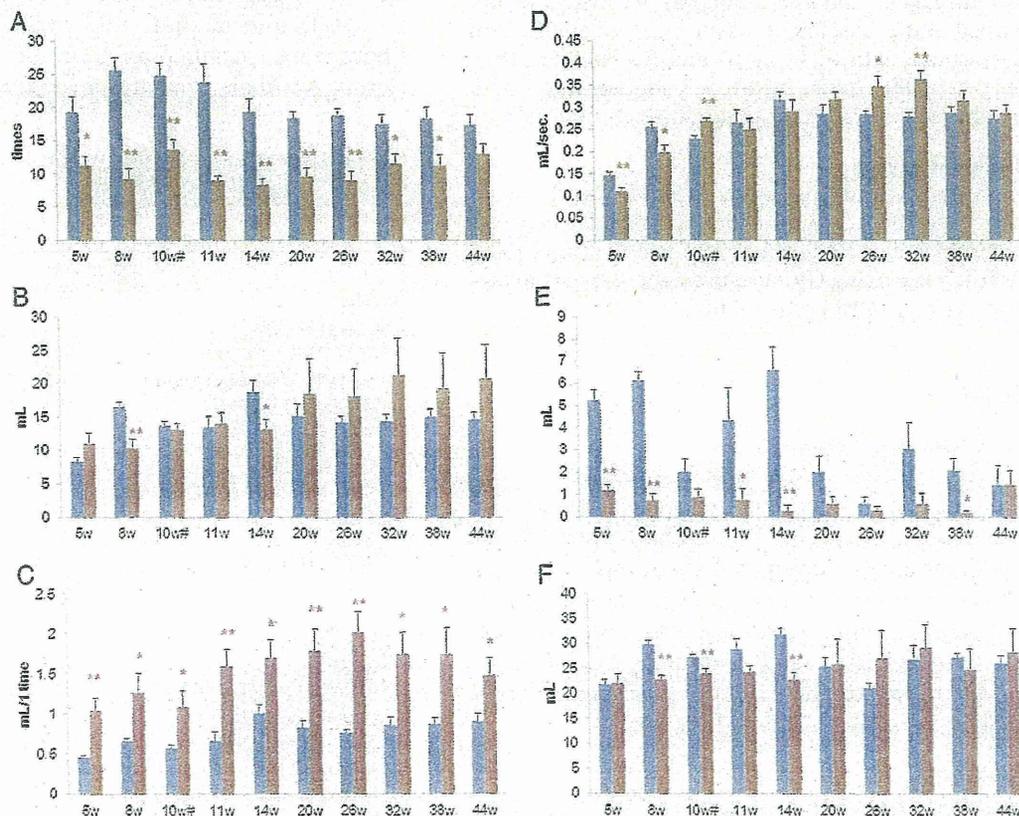


Figure 2. Changes in 24-hour voiding frequency (A), 24-hour total voided volume (B), 24-hour mean voided volume (C), 24-hour mean urinary flow rate (D), water intake volume during 9:00 a.m. to 9:00 p.m. light cycle (E) and 24-hour mean water intake (F) during development from ages 5 to 44 weeks (w). Blue bars indicate 8 Wistar rats. Red bars indicate 8 GK rats. Pound sign indicates additional 8 Wistar and 7 GK rats. Single asterisk indicates significantly different vs Wistar rats (unpaired Student t test $p < 0.05$). Double asterisks indicate significantly different vs Wistar rats (unpaired Student t test $p < 0.01$).

Cambridge, United Kingdom). CV was calculated from the response latency to electrical stimulation and the conduction distance between the stimulation and recording sites. Fibers with a CV of more than 2.5 m per second were designated A δ fibers and those with a CV of less than 2.5 m per second were designated C fibers.¹⁴

Isolated DSM contractile function. The rat was sacrificed and the bladder was removed. After measuring bladder weight, bladder strips were separated equally (approximately 1 × 1 × 5 mm) from the bladder body longitudinally. Isolated DSM strips were transferred to 5 ml organ baths containing Krebs solution, composed of 118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 12.5 mM NaHCO₃, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄, and 5.55 mM glucose. This was maintained at 37°C, and bubbled with a mixture of 95% oxygen and 5% CO₂ to achieve pH 7.4. The strip was attached at one end to a tissue holder and at the other end to a Type 7923 force displacement transducer (NEC San-Ei Instruments, Tokyo, Japan). Data were recorded and analyzed by PowerLab. The strip was stretched until 1 gm stable tension was achieved. After the 2-hour equilibration period, the experiment was started by exposing the strips to high K⁺ (62 mM) Krebs solution. The K⁺ Krebs solution was washed out and contraction was evoked using the muscarinic agonist CCh (10⁻⁸ to 10⁻³ M) (Wako Chemical, Tokyo, Japan). The final concentration of CCh was added and the strip was washed and left undisturbed until baseline tension was regained. Frequency-response data at 2, 5, 10 and 20 Hz were then recorded with EFS (pulse width 0.8 millisecond, 50 V, 5-second duration and 1-minute stimulation interval).

Statistical Analysis

All data are shown as the mean ± SEM. Results were analyzed using the unpaired Student t test for between group comparisons and the chi-square test to compare the A δ -to-C fiber ratio using CV measurement. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

RESULTS

General Characteristics

Compared to Wistar rats, GK rats showed lower body weight and higher blood glucose throughout the observation period (fig. 1, A and B). Food intake did not significantly differ between the 2 groups throughout the observation period after age 11 weeks, although slight variation was noted during the first 8 weeks (fig. 1, C). Mean heart rate and blood pressure parameters did not significantly differ between the groups (fig. 1, D to F).

Measurement

Frequency-volume. Upon analysis of FV measurement during the total of 24 hours, voiding frequency was significantly lower in GK than in Wistar rats. In contrast, mean voided volume was significantly greater in GK rats throughout the whole observation period. Total voided volume, mean urinary flow rate and water intake volume during the total of 24

hours did not significantly differ between the groups, although in each these values tended to increase with age (fig. 2). Similar tendencies were observed when the corresponding values were divided by light and dark cycles, except water intake volume during the light cycle, which was significantly less in GK rats (fig. 2, E and data not shown).

Cystometry. No cystometric parameter analyzed showed a significant difference between the 2 groups at age 10 weeks. At age 46 weeks peak pressure in GK rats was significantly lower than in Wistar rats, while GK rats had significantly larger bladder capacity and voided volume, and greater bladder compliance than Wistar rats (see table). Post-void residual volume was minimal in each group at ages 10 and 46 weeks.

Conduction velocity. A total of 3,877 single unit afferent fibers were isolated in a total of 28 rats, including 3,028 units from the L6 and 849 from the S1 dorsal root. CV did not differ between GK and Wistar rats at age 10 weeks (mean 4.48 ± 0.16 vs 4.47 ± 0.20 and median 2.20 vs 2.10). However, it was significantly slower in GK than in Wistar rats at age 46 weeks (mean 3.64 ± 0.17 vs 7.13 ± 0.37, $p < 0.001$ and median 1.62 vs 2.15, fig. 3, A). When fibers were classified as A δ and C fibers, the proportion of A δ fibers was significantly lower in GK than

CMG parameters and bladder weight in conscious Wistar and GK rats at ages 10 and 46 weeks

	Wistar	GK
Age 10 wks		
No. rats	8	7
Mean ± SEM CMG:*		
Basal pressure (cm H ₂ O)	5.84 ± 0.61	5.10 ± 0.57
Micturition threshold (cm H ₂ O)	12.58 ± 0.77	10.72 ± 0.60
Peak pressure (cm H ₂ O)	47.06 ± 2.93	41.57 ± 3.56
Bladder capacity (ml)	1.27 ± 0.10	1.15 ± 0.07
Voided vol (ml)	1.29 ± 0.07	1.28 ± 0.08
Bladder compliance (ml/Δ cm H ₂ O)	0.108 ± 0.008	0.115 ± 0.010
Bladder wt:		
No. rats	8	8
Mean ± SEM (gm)	0.146 ± 0.005	0.192 ± 0.026
Age 46 wks		
No. rats	7	8
Mean ± SEM CMG:*		
Basal pressure (cm H ₂ O)	6.00 ± 0.47	5.39 ± 0.43
Micturition threshold (cm H ₂ O)	13.13 ± 0.44	11.14 ± 0.56†
Peak pressure (cm H ₂ O)	47.62 ± 2.50	36.66 ± 1.83‡
Bladder capacity (ml)	1.67 ± 0.11	2.47 ± 0.17‡
Voided vol (ml)	1.77 ± 0.12	2.63 ± 0.27†
Bladder compliance (ml/Δ cm H ₂ O)	0.131 ± 0.011	0.226 ± 0.015‡
Bladder wt:		
No. rats	8	8
Mean ± SEM (gm)	0.245 ± 0.017	0.220 ± 0.015

* Bladder capacity = intercontraction interval × saline instillation rate and bladder compliance = bladder capacity/(micturition threshold - basal pressure).

† Significantly different vs Wistar (unpaired Student t test $p < 0.05$).

‡ Significantly different vs Wistar (unpaired Student t test $p < 0.01$).

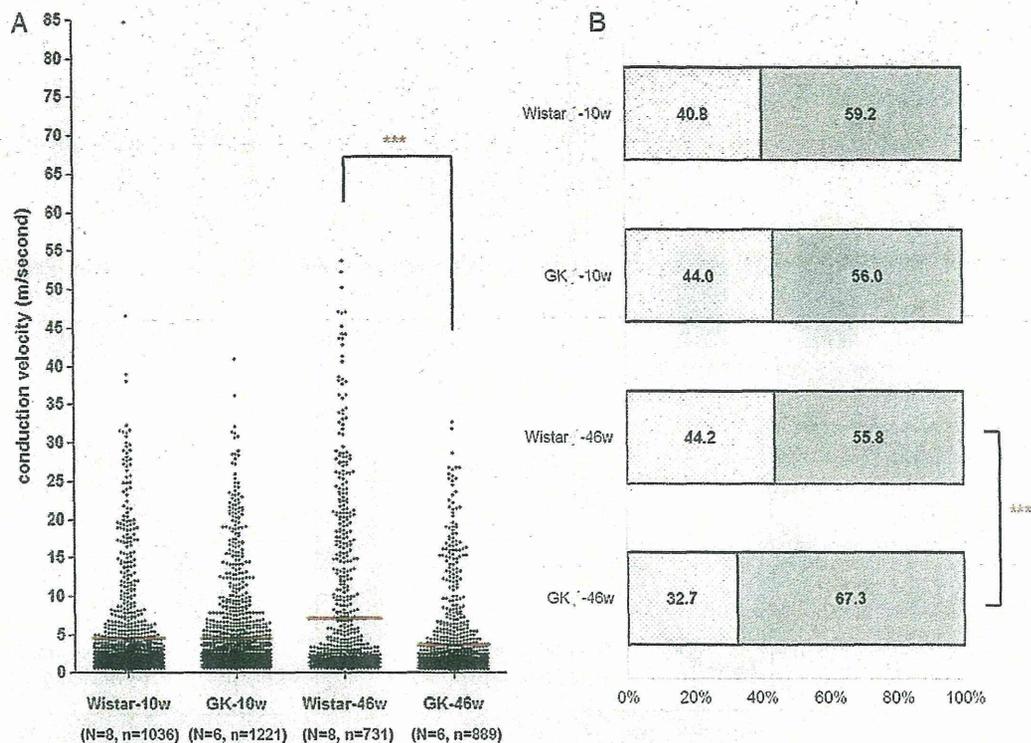


Figure 3. CV results (A), and ratio of A δ (light gray bars) and C (dark gray bars) fibers (B) in each group. w, weeks. Asterisks indicate significantly different vs age matched Wistar rats (unpaired Student t test $p < 0.001$).

in Wistar rats at age 46 weeks (32.7% vs 44.2%, $p < 0.001$) but not at 10 weeks (44.0% vs 40.8%, fig. 3, B).

Isolated DSM contractile function and bladder weight. The contractile response to high K^+ or EFS did not significantly differ between the 2 groups at age 10 or 46 weeks. The response to CCh in GK rat bladders was significantly weaker than in Wistar rat bladders at age 46 weeks but not at age 10 weeks (figs. 4 and 5). No significant difference in bladder weight was found between Wistar and GK rats at ages 10 and 46 weeks (see table).

DISCUSSION

GK rats had higher blood glucose and smaller body weight than age matched Wistar control rats throughout the observation period, although food intake did not differ significantly between the groups after age 11 weeks. These findings are consistent with previous observations.¹¹⁻¹³ The groups did not significantly differ in cardiovascular function. Previous studies revealed mild cardiomyopathy in GK rats,¹⁵⁻¹⁷ which is generally in line with our data.

We investigated lower urinary tract function in GK rats. For FV measurements the most remarkable differences between the groups were larger

voided volume per micturition and less voiding frequency in GK rats. Voiding frequency in the Wistar group was more than that reported previously.^{12,18} This contradictory result may have occurred due to the different experimental setup. We used a metabolic cage with a special net that allows urine to pass separately from feces, thus, enabling more precise measurement of voided urine volume. On the other hand, neither total voided volume nor water intake volume significantly differed. These results suggest that bladder sensation in response to bladder distention may be impaired in GK rats.

To clarify this speculation, further experiments were performed using CMG and CV measurements. Although we found no significant differences in any CMG parameters analyzed between the groups at age 10 weeks, at age 46 weeks GK rats had larger bladder capacity and voided volume, and greater bladder compliance than age matched controls. In accordance with these CMG findings, GK rats showed significantly slower CV of pelvic afferent nerve fibers at age 46 weeks but not at age 10 weeks. There were large variations in CV data but such variations were also observed in our previous reports.¹⁹⁻²³ These CMG and CV measurements in GK rats further indicate the progression of sensory dysfunction associated with type 2 DM.

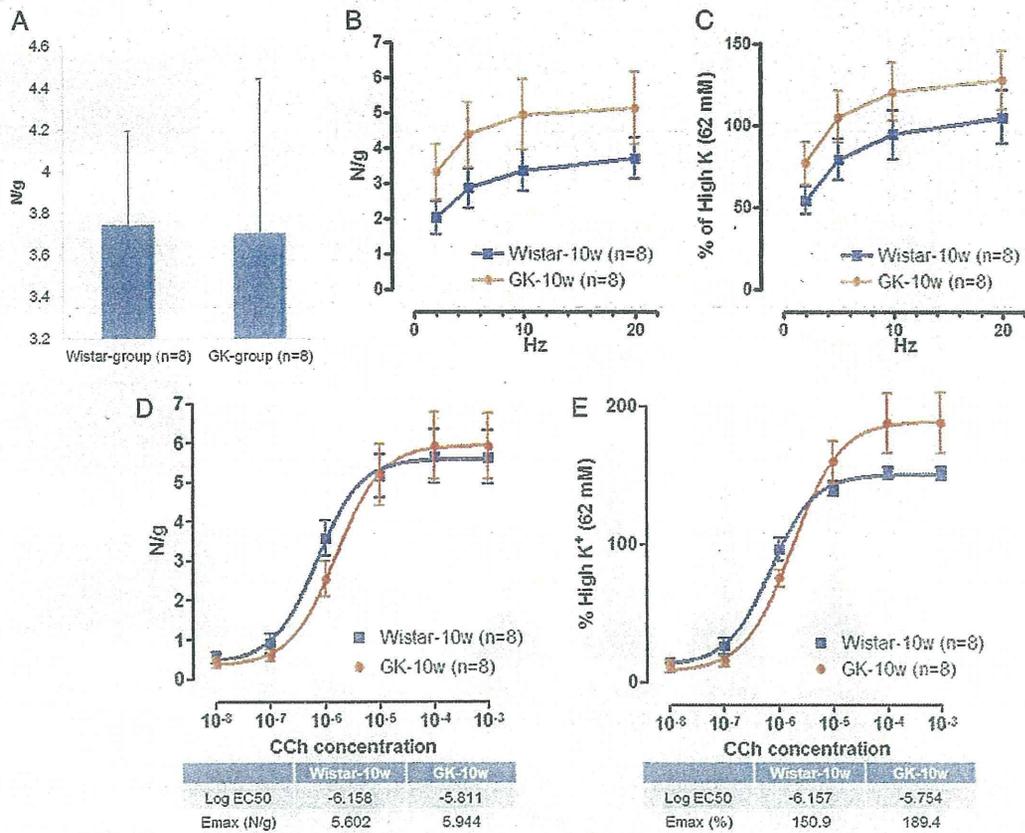


Figure 4. Contractile response to high 62 mM K⁺ (A), 2, 5, 10 and 20 Hz EFS (B and C), and 10⁻⁸ to 10⁻³ M CCh (D and E) at age 10 weeks (w). N/g, N, gm. Emax, maximum relaxation. EC50, concentration needed to produce 50% response. No significant difference was found between 2 groups (unpaired Student t test).

There was a discrepancy between FV measurements, and CMG and CV results in 10-week-old rats, ie we found a significant difference in FV but not in CMG or CV. Possibly the artificial conditions during CMG and CV measurements, such as inserted catheters, intravesical saline instillation and urethane anesthesia, affected the results and obscured the difference detected by FV measurements, which was done under more natural conditions.

Previous studies in STZ induced DM rats showed increased bladder capacity, voided volume, contraction duration and post-void residual volume, suggesting bladder sensory impairment and detrusor underactivity.^{24,25} We found similar findings suggestive of bladder sensory impairment in GK type 2 diabetic rats, as mentioned. However, we also found significantly lower peak pressure during voiding in 46-week-old GK rats. This may represent detrusor underactivity, although no significant increase in mean post-void residual volume or decrease in mean urinary flow rate was detected. Murakawa et al reported that 2-month-old GK rats showed normal nerve CV and no morphometric abnormalities in the sciatic motor nerve, while in 18-month-old GK rats CV was decreased to 76% of control values and there were

loss of small myelinated fibers, atrophy and loss of unmyelinated axons, and an increased frequency of regenerating fibers.¹¹ In agreement with this previous report, our CV measurements revealed that bladder afferent nerve CV was decreased and the proportion of myelinated fibers was decreased in aged GK rats.

In *in vitro* functional studies contractility in response to a high K⁺ concentration or to EFS showed no significant difference between the 2 rat bladder groups at ages 10 and 46 weeks. On the other hand, the response to CCh was significantly lower in GK than in Wistar rats at age 46 weeks but not at age 10 weeks. Yono et al observed that the maximum contractile response to CCh was similar in GK and Wistar rat bladders until age 8 weeks, while at age 16 weeks the contractile response to CCh was increased in GK rats.¹³ Saito et al reported that CCh induced detrusor contractility was significantly increased in GK rats at ages 12 and 70 weeks.¹² We could not determine the reasons for such contradictory results between our and previous studies. To speculate, differences in experimental procedures between the previous and current series, such as rat age, vendor and experimental setup, may have influenced this discrepancy. In the current CMG measurement

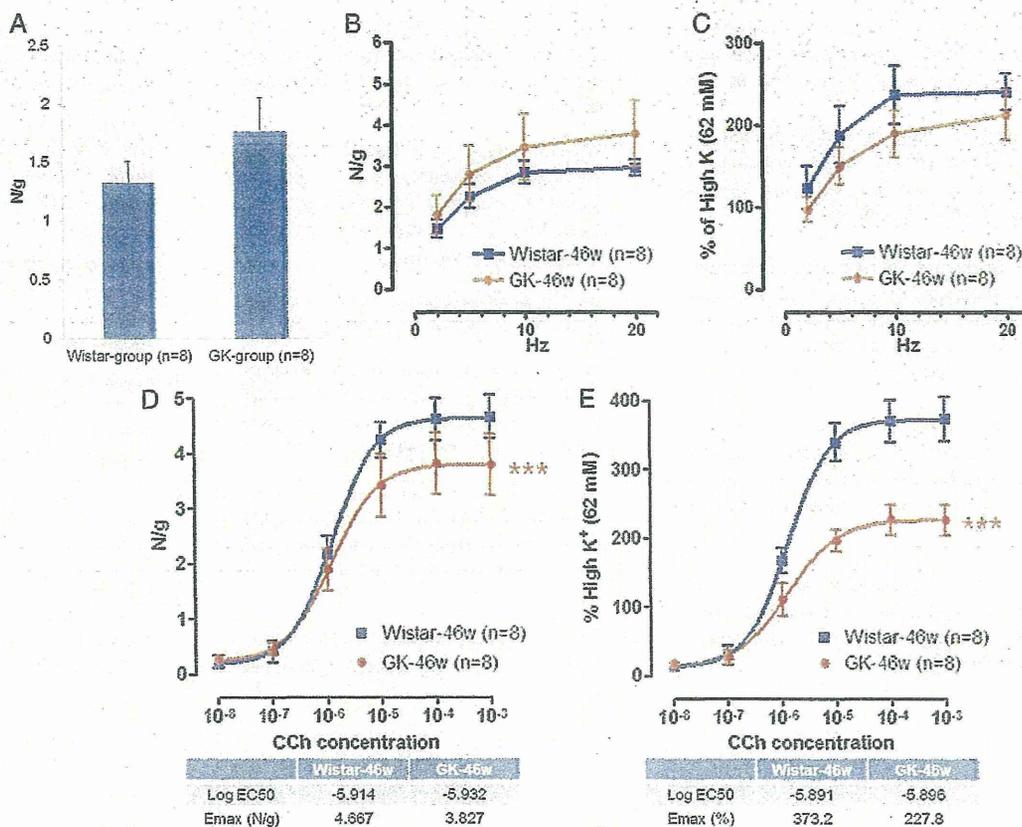


Figure 5. Contractile responses to high 62 mM K⁺ (A), 2, 5, 10 and 20 Hz EFS (B and C), and 10⁻⁸ to 10⁻³ M CCh (D and E) at age 46 weeks (w). N/g, N, gm. Emax, maximum relaxation. EC50, concentration needed to produce 50% response. Asterisks indicate significantly different vs age matched Wistar rats (unpaired Student t test p < 0.001).

decreased peak pressure was noted in GK rats at age 46 weeks. This may be linked to the decreased contractile response to CCh, suggesting that acetylcholine mediated bladder contractile mechanisms during voiding may be impaired in GK rats at age 46 weeks.

Together, these findings suggest that type 2 DM may induce impaired bladder sensation and bladder contractility during voiding in rats. Further investigation is needed to determine the natural history of lower urinary tract dysfunction in this experimental rat model of type 2 DM.

CONCLUSIONS

The results of our longitudinal study in GK rats indicate that type 2 DM induces bladder sensory dysfunction, represented as slower conduction velocity of bladder afferents, and greater bladder capacity and bladder hypocontractility to acetylcholine. To our knowledge this is the first direct demonstration of bladder afferent dysfunction in type 2 diabetic GK rats. GK rats can serve as a model for investigating the sensory dysfunction and detrusor underactivity associated with type 2 DM.

REFERENCES

- Daneshgari F and Moore C: Diabetic uropathy. *Semin Nephrol* 2006; **26**: 182.
- Gomez CS, Kanagarajah P and Gousse AE: Bladder dysfunction in patients with diabetes. *Curr Urol Rep* 2011; **12**: 419.
- Daneshgari F, Leiter EH, Liu G et al: Animal models of diabetic uropathy. *J Urol, suppl.*, 2009; **182**: S8.
- Fukamoto Y, Yoshida M, Weiss RM et al: Reversibility of diabetes- and diuresis-induced alterations in rat bladder dome muscarinic receptors. *Diabetes* 1994; **43**: 819.
- Latifpour J, Gousse A, Kondo S et al: Effects of experimental diabetes on biochemical and functional characteristics of bladder muscarinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; **248**: 81.
- Latifpour J, Nishimoto T, Marian MJ et al: Differential regulation of bladder beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in experimental diabetes. *Diabetes* 1991; **40**: 1150.
- Nadelhaft I and Vera PL: Reduced urinary bladder afferent conduction velocities in streptozocin diabetic rats. *Neurosci Lett* 1992; **135**: 276.
- Goto Y, Kakizaki M and Masaki N: Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. *Tohoku J Exp Med* 1976; **119**: 85.
- Goto Y and Kakizaki M: The spontaneous-diabetes rat: a model of noninsulin dependent diabetes mellitus. *Proc Jpn Acad* 1981; **57**: 381.

10. Galli J, Fakhrai-Rad H, Kamel A et al: Pathophysiological and genetic characterization of the major diabetes locus in GK rats. *Diabetes* 1999; **48**: 2463.
11. Murakawa Y, Zhang W, Pierson CR et al: Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK-rat causes peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**: 473.
12. Saito M, Okada S, Kazuyama E et al: Pharmacological properties, functional alterations and gene expression of muscarinic receptors in young and old type 2 Goto-Kakizaki diabetic rat bladders. *J Urol* 2008; **180**: 2701.
13. Yono M, Latifpour J, Yoshida M et al: Age-related alterations in the biochemical and functional properties of the bladder in type 2 diabetic GK rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2005; **25**: 147.
14. Sengupta JN and Gebhart GF: Mechanosensitive properties of pelvic nerve afferent fibers innervating the urinary bladder of the rat. *J Neurophysiol* 1994; **72**: 2420.
15. El-Omar MM, Yang ZK, Phillips AO et al: Cardiac dysfunction in the Goto-Kakizaki rat. A model of type II diabetes mellitus. *Basic Res Cardiol* 2004; **99**: 133.
16. Vahtola E, Louhelainen M, Merasto S et al: Forkhead class O transcription factor 3a activation and Sirtuin1 overexpression in the hypertrophied myocardium of the diabetic Goto-Kakizaki rat. *J Hypertens* 2008; **26**: 334.
17. Fein FS and Sonnenblick EH: Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **27**: 255.
18. Lee WC, Chuang YC, Chiang PH et al: Pathophysiological studies of overactive bladder and bladder motor dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *J Urol* 2011; **186**: 318.
19. Aizawa N, Igawa Y, Andersson KE et al: Effects of intravesical instillation of ATP on rat bladder primary afferent activity and its relationship with capsaicin-sensitivity. *Neurourol Urodyn* 2011; **30**: 163.
20. Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O et al: Effects of CL316,243, a beta 3-adrenoceptor agonist, and intravesical prostaglandin E2 on the primary bladder afferent activity of the rat. *Neurourol Urodyn* 2010; **29**: 771.
21. Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O et al: Effects of nitric oxide on the primary bladder afferent activities of the rat with and without intravesical acrolein treatment. *Eur Urol* 2011; **59**: 264.
22. Aizawa N, Iijima K, Rosenbaum JS et al: Comparison of the effects of oestrogen deficiency and old age on primary bladder afferent activity and voiding behaviour in the ageing female rat. *BJU Int* 2011; **108**: E10.
23. Aizawa N, Wyndaele JJ, Homma Y et al: Effects of TRPV4 cation channel activation on the primary bladder afferent activities of the rat. *Neurourol Urodyn* 2012; **31**: 148.
24. Liu G, Lin YH, Yamada Y et al: External urethral sphincter activity in diabetic rats. *Neurourol Urodyn* 2008; **27**: 429.
25. Christ GJ, Hsieh Y, Zhao W et al: Effects of streptozotocin induced diabetes on bladder and erectile (dys)function in the same rat in vivo. *BJU Int* 2006; **97**: 1076.



間質性膀胱炎

新美 文彩・本間 之夫 東京大学医学部泌尿器科

Key words : 間質性膀胱炎, 潰瘍型, 非潰瘍型, 治療

はじめに

膀胱痛, 会陰部痛, 尿道痛, 頻尿や尿意亢進を呈する間質性膀胱炎 (以下 IC と略す) は社会的活動が可能な中年女性に発症することが多く, 疼痛と頻尿により QOL を著しく低下させる原因不明の疾患である。

本疾患はかつて専門医の中でも認知度が低い疾患であった。患者が頻尿や疼痛を強く訴える割には他覚的所見が乏しく, 正しく認識されていなかったため, 心因性反応や精神疾患として半ばおざなりに対応されていた症例が多かったのも歴史的な事実である。

本邦の泌尿器科医の間で広く認識され始めたのは 2006 年に間質性膀胱炎研究会から間質性膀胱炎ガイドライン¹⁾が発行されたことが大きな契機となっている。以降テレビや新聞などのマスコミを通じた啓蒙活動やインターネットを通じた患者会の活動もあり, 一般にも認知度が高まりつつある。

IC そのもの歴史は古く, 1887 年には Skene らが初めて interstitial cystitis (間質性膀胱炎) という名称で筋層までの炎症細胞浸潤を伴う膀胱炎を報告した²⁾。1914 年には Hunner が難治性の頻尿や尿意切迫感などの症状に膀胱潰瘍 (現在の Hunner's lesion) を伴う疾患を報告し,

これが現在の潰瘍型間質性膀胱炎の疾患概念を確立した報告と言われている³⁾。

これらの報告から約 100 年がたった現在でも, 本疾患の病因はまだ解明されていない。

ここでは現在までに研究された内容も含めて概説する。

I. 間質性膀胱炎の定義

間質性膀胱炎は明確な定義や世界的に共通して合意の得られている診断基準はない。本邦のガイドラインでは「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い, 頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」として定義されている。

II. 呼称についての変遷

かつて NIDDK は研究目的に IC を非常に厳しいクライテリアで定義していた⁴⁾ (表 I)。しかしながらこの方法では実臨床で対応する約 60% の患者が除外されてしまうことが報告され⁵⁾, 現在は臨床での診断基準としては使用されなくなっている。

また, 後述の様に病態が徐々に明らかになるにつれ, 「間質性」膀胱炎という名称が病態を反映していないという意見に基づき 1987 年には Holm-Bentzen らが「Painful Bladder Syndrome

表 1 NIDDK の診断基準

診断項目	ハシナ、潰瘍、点状出血、かつ膀胱部痛が尿意切迫感
除外項目	18歳未満、 罹病9カ月未満 夜間排尿1回未満 昼間排尿8回未満 膀胱内圧検査：膀胱容量350 mL以上、150 mL以下でも強い尿意を感じない、不随意収縮 抗菌薬・抗コリン薬での症状軽減 3か月以内の下部尿路の感染、下部尿路の結石、陰部ヘルペス、膀胱癌、尿道癌、婦人科癌、尿道憩室、膣炎、結核性膀胱炎、放射線性膀胱炎、シクロフォスファミド膀胱炎

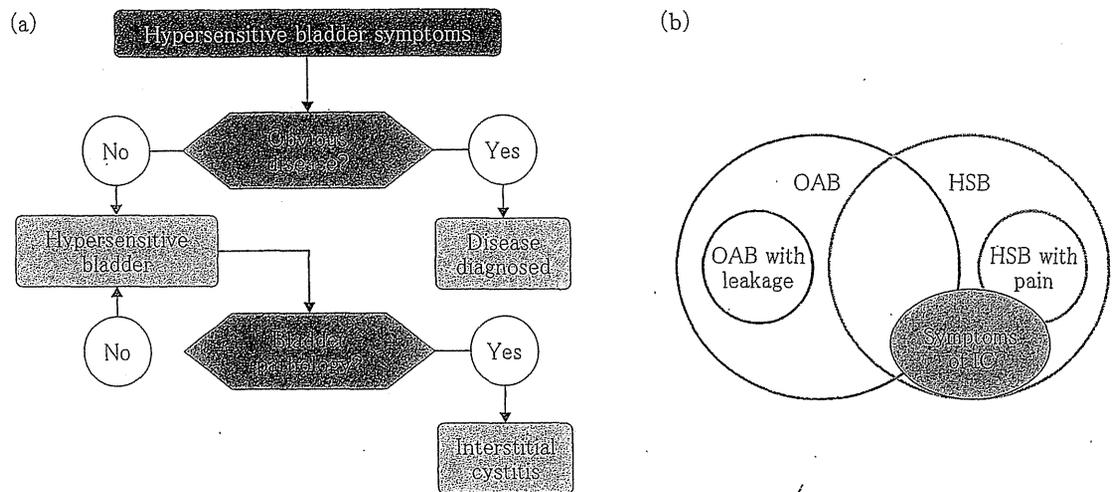


図 1 過知覚膀胱 (HSB) (a) 膀胱過知覚症状 (頻尿、夜間頻尿を伴う尿意亢進 疼痛の有無は問わない) を呈した場合で明らかな他疾患が除外されれば HSB の診断となる。HSB で病理所見を伴うものが IC として定義される。(b) OAB (過活動膀胱) と HSB の症状は一部オーバーラップする。IC の症状は主に HSB 症状 (疼痛を伴うのが典型的) であるが、時に OAB 症状との鑑別が困難な場合もある。

(PBS)」という名称を提案し⁶⁾、現在では欧米を中心に PBS として呼称されている。国際禁制学会の PBS の定義は「膀胱充満に関連する恥骨上部の疼痛があり昼間頻尿・夜間頻尿などの症状を伴う症候群で感染や他の病的状態が認められないもの」とされている。この包括的な PBS の定義によって、より多くの患者が PBS として認識されるようになったが、症状症候群であるが故にさまざまな患者が1つの疾患名に定義されてしまい、却って病因・病態の研究・解明に支障を来しているのも事実である。

わが国を含めた東アジア地域の泌尿器科学会では特徴的な膀胱鏡所見や病理所見を伴う狭義の間質性膀胱炎と、それを含んだ広義の間質性膀胱炎といえる膀胱の知覚過敏を症状症候群で

ある過知覚膀胱 hypersensitive bladder (HSB) が本態であると考え⁷⁾、2009年に“Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome”⁸⁾を発表し、本邦の多くの専門家はこれに準拠して診断、治療を行っている (図1)。

III. 間質性膀胱炎の疫学

1975年のOravistoらの報告では10万人に18人の罹患率と言われていたが⁹⁾、疾患の認知度が高まるにつれ認識されている患者数も増加しており、2005年にはLeppilahtiらが10万人に300人の罹患率と報告している¹⁰⁾。本邦でも2003年に行われた大規模調査でも1日に1回以上の頻繁な膀胱痛を自覚する人口が1%もい

ることが判明し、潜在的な患者数が思いのほか多いことが示唆された¹¹⁾。

性差については1949年の報告では男女比は1:11と圧倒的に女性に多い疾患であったが、2004年の本邦での報告では男女比は1:5.6であったと報告されている¹²⁾。

IV. 間質性膀胱炎の病因

膀胱の上皮にはGlycosaminoglycan-layer (GAG レイヤー) と呼ばれる尿に対するバリア機構が存在するが、このGAG レイヤーの破綻による透過性亢進、自己免疫疾患、アレルギー、神経障害やC線維の活性化などが病因として報告されているが、決定的なものはない。

V. 間質性膀胱炎の診断

ICの診断のポイントは下記のごとく3つに分かれる。

1. 自覚症状：頻尿、尿意切迫感、膀胱痛、骨盤痛など
2. 他覚的所見：膀胱粘膜所見：膀胱拡張に伴う粘膜からの出血(点状出血, 五月雨状出血), 潰瘍, 潰瘍からの滝状出血, 潰瘍の治癒に伴う瘢痕, 粘膜の引きつれなど
3. 除外診断：同様の症状を呈する尿路感染症, 膀胱結石症, 過活動膀胱, 膀胱癌(特に上皮内癌)などの疾患の否定

筆者らの施設では、この診断基準に準拠して間質性膀胱炎の診断を行っている。まずは自覚症状の聴取および鑑別診断の否定を行う。間質性膀胱炎が疑わしい場合は麻酔下での膀胱水圧拡張術を行って確定診断を行っている。

1. 自覚症状

主な症状としては、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・不快感は排尿後に軽減・消失することが多く、症状の改善を目的として患者が排尿を繰り返していることが多く、頻尿の原因の一つとなっている。この尿意亢進や膀胱痛・不快感は本疾患に最も特徴的な症状であり、膀胱の過知覚性を反映していると考えられる⁷⁾。本

疾患では残尿感、排尿困難、排尿時痛などの排尿に随伴する症状、下腹部・骨盤部・会陰部・尿道・外尿道口の痛みや違和感、性交痛、腰痛なども症状として発現することがある。

1) 質問票

自覚症状の定量化については現在最も汎用されているものはO'Leary & Santによる間質性膀胱炎の症状スコア(OSSI)と問題スコア(OSPI)(表2)である¹³⁾。疼痛の判定にはVAS(Visual Analog Scale)、頻尿の判定にはOABSS(overactive bladder symptom score)も併せて使用されている。

2) 排尿日誌(FVC)

実際の頻尿の有無については、患者による排尿日誌の記載による判定が最も重要である。主要な評価項目としては昼間排尿回数、夜間排尿回数、1回排尿量、最大1回排尿量、24時間尿量があり、ICでは頻尿および1回排尿量の低下を認める。この際に飲水量の記載も併せて行うと患者が飲水過多になっていないかの判定を行うことも可能である。

2. 他覚的所見

1) 尿定性沈査

特異的所見はない。症状が強い場合は無菌性膿尿を呈することもあるが、細菌感染を伴っていることも多く、抗生剤治療後の症状残存症例として発見されることが少なくない。

2) 尿細胞診：悪性所見(特にCIS)を否定するために必須の検査である。

3) 画像所見(腹部超音波検査, KUBなど)：ICに特異的所見はないが、結石や腫瘍の除外に必須の検査である。

4) 膀胱鏡所見：ICの診断に必須の検査である。ICに特徴的な所見としてはHunner's lesion(ハンナー潰瘍)がある(図2)。また、潰瘍の治癒後と考えられる瘢痕を認めることもある(図3)。これらの所見を伴わない一見正常膀胱粘膜に見える症例でも、水圧拡張を行うと点状出血や五月雨状出血などの所見が現れることで、診断を付けることが可能である。本検査は無麻酔で行うことも可能ではあるが、無麻酔で

表 2 O'Leary and Sant's Symptom Index and Problem Index (OSSI & OSPI)

OSSI		OSPI	
この1カ月のご自身の排尿・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。		この1カ月、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。	
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?		5) 起きている間に何度も尿をすること	
0. <input type="checkbox"/>	全く無い	0. <input type="checkbox"/>	困っていない
1. <input type="checkbox"/>	5回に1回の割合より少ない	1. <input type="checkbox"/>	ほんの少し困っている
2. <input type="checkbox"/>	2回に1回の割合より少ない	2. <input type="checkbox"/>	少し困っている
3. <input type="checkbox"/>	2回に1回の割合くらい	3. <input type="checkbox"/>	困っている
4. <input type="checkbox"/>	2回に1回の割合より多い	4. <input type="checkbox"/>	ひどく困っている
5. <input type="checkbox"/>	ほとんどいつも	6) 尿をするために夜起きること	
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. <input type="checkbox"/>	困っていない
0. <input type="checkbox"/>	全く無い	1. <input type="checkbox"/>	ほんの少し困っている
1. <input type="checkbox"/>	5回に1回の割合より少ない	2. <input type="checkbox"/>	少し困っている
2. <input type="checkbox"/>	2回に1回の割合より少ない	3. <input type="checkbox"/>	困っている
3. <input type="checkbox"/>	2回に1回の割合くらい	4. <input type="checkbox"/>	ひどく困っている
4. <input type="checkbox"/>	2回に1回の割合より多い	7) 急に尿を我慢できなくなる	
5. <input type="checkbox"/>	ほとんどいつも	0. <input type="checkbox"/>	困っていない
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?		1. <input type="checkbox"/>	ほんの少し困っている
0. <input type="checkbox"/>	0回	2. <input type="checkbox"/>	少し困っている
1. <input type="checkbox"/>	1回	3. <input type="checkbox"/>	困っている
2. <input type="checkbox"/>	2回	4. <input type="checkbox"/>	ひどく困っている
3. <input type="checkbox"/>	3回	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	
4. <input type="checkbox"/>	4回	0. <input type="checkbox"/>	困っていない
5. <input type="checkbox"/>	5回もしくはそれ以上	1. <input type="checkbox"/>	ほんの少し困っている
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?		2. <input type="checkbox"/>	少し困っている
0. <input type="checkbox"/>	まったくない	3. <input type="checkbox"/>	困っている
2. <input type="checkbox"/>	だまたま	4. <input type="checkbox"/>	ひどく困っている
3. <input type="checkbox"/>	しばしば	OSPI 合計 _____ 点	
4. <input type="checkbox"/>	だいたいいつも		
5. <input type="checkbox"/>	ほとんど常に		
OSSI 合計 _____ 点			

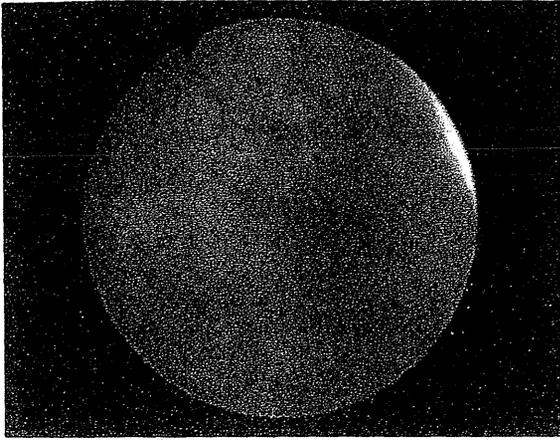


図 2 Hunner's Lesion

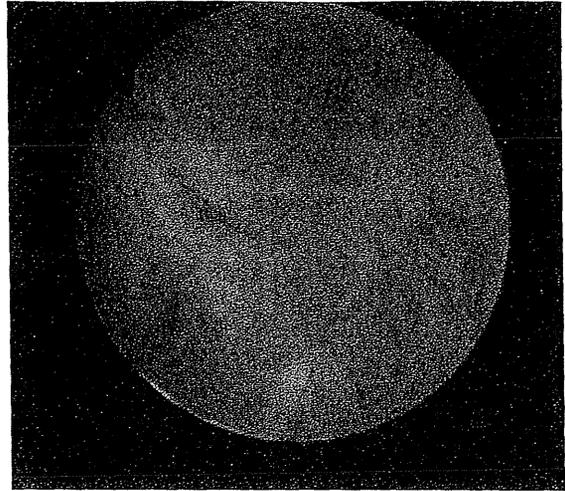


図 3 瘢痕

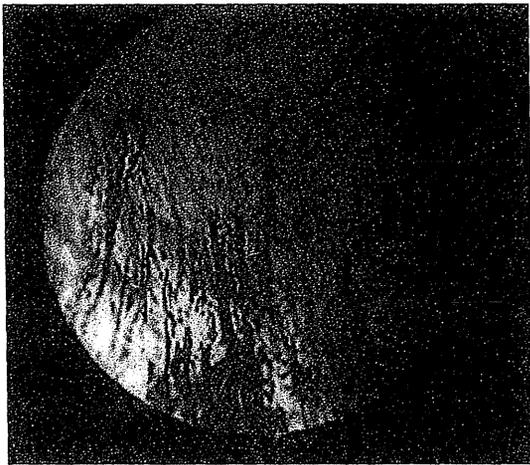


図 4 五月雨状出血



図 5 点状出血

は患者に大きな苦痛を強いることが多いこと、および膀胱容量が少ない症例では疼痛のため十分な観察ができず診断に支障をきたすことがままある為、麻酔下での水圧拡張と一期的に行う膀胱鏡での観察が推奨される。

5) 水圧拡張術所見：1930年にBumpsらによって報告¹⁴⁾されて以来、現在に至るまで全世界で間質性膀胱炎診断の中心的な役割を果たしている¹⁵⁾。膀胱粘膜の観察と膀胱粘膜生検を一期的に行うことが可能であり、前述のように麻酔下で行う必要である。

一般的な手法を下記に述べる。

① 生理食塩水（またはソルビトール溶液）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 Hunner's lesion の有無を確認しつつ膀胱を拡張する。

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

③ 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

④ 病変部からの膀胱生検

⑤ (治療としての Hunner's Lesion の焼灼や切除を行う場合はこの時点で行う)

⑥ 止血を確認し尿道カテーテルを留置

6) 膀胱生検：IC に特異的な組織所見はなく、生検を行う主な目的は上皮内癌を除外することである。しかしながら非特異的とは言え、IC では表皮剥離や炎症細胞浸潤、排尿筋への

表3 水圧拡張時の膀胱鏡所見と生検所見に基づいたPBSの分類

	Cystoscopy with hydrodistention			
	Not done	Normal	Glomerulations	Hunner's lesion
Biopsy				
Not done	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3A
Inconclusive	XB	1B	2B	3B
Positive ^c	XC	1C	2C	3C

^aCystoscopy : glomerulations grade 2-3.
^bWith or without glomerulations.
^cHistology showing inflammatory infiltrates and/or detrusor mastocytosis and/or granulation tissue and/or intrafascicular fibrosis.

(文献⁶⁾より)

肥満細胞浸潤などが多く認められ、このような組織学的所見と膀胱鏡所見を合わせ持つ症例については临床上、狭義のICとして扱うことになる。

欧州の間質性膀胱炎研究会 (ESSIC) では表2のように膀胱鏡所見と生検所見で分類を行っている¹⁶⁾。

VI. 間質性膀胱炎の治療

間質性膀胱炎の原因はいまだ解明されておらず、確立された根治療法はない。もっぱら症状の緩和を目指した対症療法が行われているのが現状である。

本邦では間質性膀胱炎に対して保険収載された治療法は後述する膀胱水圧拡張術のみである。疼痛や頻尿に対する対症療法は「慢性疼痛」や「過活動膀胱」などの包括的な病名で取り扱うことで対応されていることが一般的であり、保険収載されていないが故に、後に述べるような高度の疼痛に対しての特殊な治療やオピオイドの使用が困難になるケースも散見され、患者に大きな負担を強いているのが本邦の現状である。

現在、間質性膀胱炎の治療として膀胱水圧拡張術、内服治療、膀胱内注入療法が一般的な治療法であり、Hunner's Lesionを有する場合は、同部位の経尿道的焼灼や経尿道的切除を水圧拡張

術に引き続いて行うことが一般的である。

筆者らの施設では Hunner's lesion を持つ間質性膀胱炎 (潰瘍型) と持たない間質性膀胱炎 (非潰瘍型) では病態が異なるという仮説に基づきそれぞれに治療戦略を立てているが、いずれの場合も膀胱水圧拡張術が治療の重要な位置を占めている (図6)。

1. 膀胱水圧拡張術および経尿道的潰瘍切除術

水圧拡張術は診断のみでなく、治療としての側面を持ち、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カ月で消失すると言われている¹⁷⁾。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¹⁹⁾。

Hunner's Lesionを認める場合、同部位の経尿道的切除術もしくは経尿道的焼灼術を行うと症状の改善に有効である¹⁸⁾。Peekerらの報告では Hunner's Lesion を切除した103例中92例で症状改善され、うち40%で3年以上の症状消失が得られたとしている²⁰⁾。作用機序は解明されていないが、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。

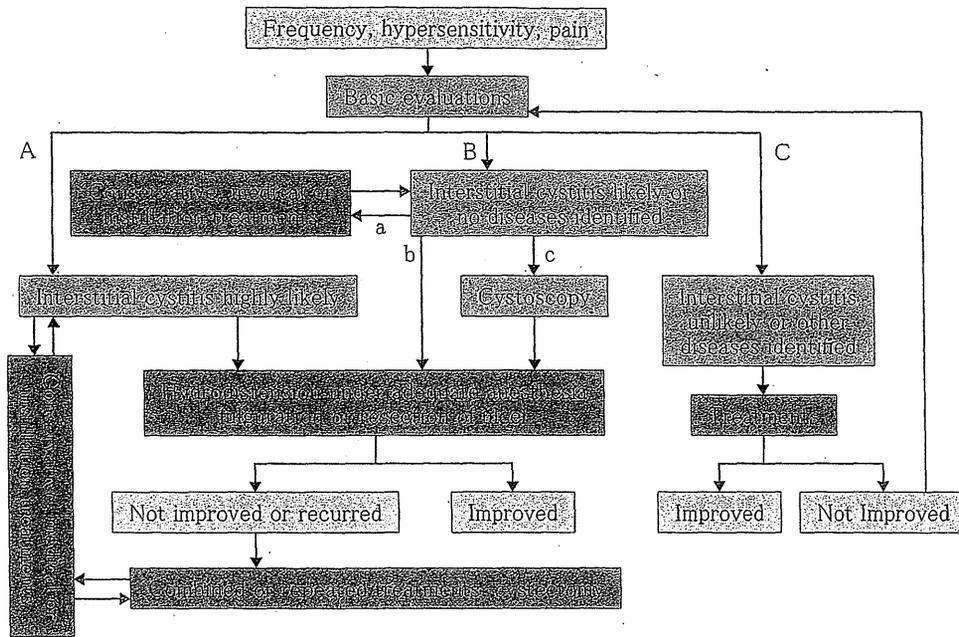


図 6 間質性膀胱炎患者の治療カスケード

(文献⁸⁾より)

2. 保存的療法

保存的療法には主に内服療法と電気刺激、行動療法などがあるが、いずれも根治的治療ではなく症状緩和を目的としている。

1) 内服療法

① 疼痛および下腹部違和感に対する対症療法

患者が最も苦痛を訴えるのは膀胱痛・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。疼痛に対しては一般的な慢性疼痛と同様に鎮痛剤を用いているが、アセトアミノフェンは効果が低く、筆者らの施設では診察の初期の段階よりジクロフェナクやロキソプロフェンをはじめとした非ステロイド系鎮痛剤を使用している。これらの古典的なNSAIDsは消化管潰瘍などの副作用もあるため、長期投与が必要となる本疾患のような慢性疼痛性疾患にはミソプロストールなどの抗潰瘍剤を併用することが推奨される。また副作用の少ないCOX-2阻害薬なども発売されているが、当科での経験ではジクロフェナクやロキソプロフェンに比べて効果が劣るため積極的には使用されていない。

NSAIDsによる疼痛コントロールが不良の場合、WHOのpain ladderに基づいてトラマドール

塩酸塩などの弱オピオイドを使用する。鎮痛の機序が異なるためオピオイドはNSAIDsと併用することもしばしある。

さらには強オピオイド（オキシコドン、フェンタニル、モルヒネ製剤）を用いることも稀にあるが、疼痛に対しては一定の効果があるものの、違和感や尿意切迫感などの膀胱刺激症状に対しては満足な効果が得られない場合も多い。強オピオイドを連投するような強い痛みを伴う場合は潰瘍が形成されている場合は多く、オピオイドの内服で経過観察を行うよりも膀胱水圧拡張術およびHunner's Lesionがある場合はその経尿道的焼灼・切除を検討したほうがよい場合が多い。またこれらの治療に抵抗性ですでに萎縮膀胱となっている「末期」の間質性膀胱炎の場合は最終的な手術療法として後述の膀胱拡大術や膀胱全摘除術を検討することも重要である。

② 頻尿に対する対症療法

専門医に受診する前には多くの患者が過活動膀胱という診断のもとに抗コリン剤を処方されるが、そのほとんどで施用後に症状の不変もしくは悪化を経験している²¹⁾。そもそも、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ため、当科では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 仮説に基づいた治療

A. ステロイド剤：ステロイドは強力な抗炎症作用を持つ薬剤であり、炎症性疾患や自己免疫疾患やアレルギー疾患など様々な疾患に対して使用されている。間質性膀胱炎に対してはプレドニゾンを15 mg 1週間投与後に漸減する治療法で76%の患者で症状の改善をみた報告がある²²⁾。著者らの施設では抗ヒスタミン効果も合わせ持つベタメタゾンとd-クロルフェニラミンの合剤であるセレスタミンを汎用している。

B. 抗ヒスタミン剤：間質性膀胱炎の想定される病因の一つに、膀胱壁内の肥満細胞数が増加し、それらの脱顆粒により各種症状が引き起こされているとの報告がある。抗ヒスタミン剤は肥満細胞の活性化とセロトニンの分泌を阻害する作用があるため、治療として本剤を用いた報告は多数あり、40%に症状の改善を見たとの報告もある²³⁾が、Santらの無作為比較試験ではプラセボと比較して有効の傾向は認められたものの有意差は認められなかった²⁴⁾。

アトラックス P 25 mg 眠前1回の内服から開始する。

C. 三環系抗うつ薬（おもに Amitriptyline）：セロトニンやノルアドレナリンの再吸収を抑制して中枢神経の疼痛伝達路を抑制することが主な作用である。無作為化試験では25 mg から最大100 mg の投与量で4カ月間の治療を行ったところ、実薬群では42%で改善が認められた²⁵⁾。副作用として眠気を伴うことが多いため、まずは眠前10 mg の投与から開始する。

D. pentosan polysulphate：本剤は本邦では発売されておらず、個人輸入でしか入手することはできない。作用機序として膀胱粘膜の gly-

cosaminoglycan (GAG) 層の欠損部位を修復する効果やヒスタミンの遊離を阻害すると言われており、米国では汎用されている。

E. プレガバリン：過剰に興奮した興奮性神経系において、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより、神経障害性疼痛による痛みを軽減させることが主な作用機序である。間質性膀胱炎では前向き試験などはまだないが、線維性筋痛症などの神経障害性疼痛を伴う疾患では良好な結果が出ているため、疼痛コントロールに有望な薬剤の一つとして考えられている²⁶⁾。

2) 膀胱内注入療法

膀胱内注入療法はいずれも未承認の治療で当然保険適応はない。使用時には各施設での倫理審査などでの承認が必要であり、患者に対しても未承認薬であることの十分な説明と同意取得が必須である。

A. DMSO：間質性膀胱炎の膀胱注入療法で使用されている薬剤としては最も古典的な薬剤であり、炎症抑制作用や鎮痛、筋弛緩などの効果があると言われている。無作為化試験では頻尿と疼痛の有意な改善を認めている²⁷⁾。生理食塩水でDMSOを50%に希釈し、膀胱内に注入する。週1回を8週間程度行う事が多いが、注入頻度の至適頻度などはわかっていない。注入後一時的に膀胱のテネスムスや疼痛を訴える事がある。

B. ヘパリン：ヘパリンはGAG層の類似物質であり、ヘパリンの膀胱内注入により欠損したGAG層の修復が期待できる。56%で症状の改善を得た報告がある²⁸⁾。通常はヘパリン10,000単位週2~3回を数カ月間にわたり注入する。

C. ヘパリド：20,000単位のヘパリンと4%リドカイン5 mL と7%重炭酸ナトリウム25 mLを混合した薬液であり、ヘパリンによる膀胱粘膜保護作用とリドカインによる局所麻酔作用による症状の改善を期待されている。Nomiyaの報告によれば週1回の投与を12週間行った場合80%の患者で症状改善が得られて

おり、治療終了後6カ月後も30%弱の患者で効果が認められている²⁹⁾。

3) Neuromodulation

仙骨のS3またはS4神経根を電気刺激することで膀胱痛に主に関与するC線維の求心性伝達路を抑制し、これにより疼痛の改善や排尿筋過活動を促す治療法である。Comiterらは難治性間質性膀胱炎症例に対する前向きな試験を行い、94%で症状の改善が得られたと報告している³⁰⁾。本邦では保険適応がなく、施術可能な施設は少ない。

4) Botox 膀胱粘膜注入療法

A型ボツリヌス毒素(Botox)は、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、筋弛緩作用を示す薬剤である。Botoxは知覚神経も遮断する作用があることが知られるようになり、間質性膀胱炎患者を対象としたBotoxを用いた膀胱壁内注入療法の試みがなされ、2004年から2010年に260例の使用例の報告がある^{31)~33)}。Botoxの使用量は、当初200単位とされることが多かったが、KuoらはBotox100単位投与群と200単位投与群で治療効果を比較し、治療後3カ月において200単位投与群で80%、100単位投与群で72%の症例で間質性膀胱炎の自覚症状の改善を認め、100単位でも十分に患者の満足のいく間質性膀胱炎症状の改善をもたらすことを示している³³⁾。

5) 手術療法(膀胱切除および膀胱拡大術、膀胱全摘除術および尿路変向)

主な病巣である膀胱の大部分を切除もしくは、膀胱を全摘出する治療法で、前述した全ての治療方法に抵抗する場合、初めて治療の選択肢となりうる方法である。

術式としては膀胱三角部以外の膀胱を切除し、温存した三角部と腸管を用いて膀胱拡大術を行う方法と膀胱癌で行う術式に準拠した膀胱全摘除術と尿路変向を行う方法がある。

手術成績は良好との報告が多いが^{34)~36)}、術後骨盤痛が残存する症例もあり注意を要する。

行う場合は患者には最終的な手段であること

をよく説明する必要がある。

膀胱拡大術症例では長期的には症状が再発する症例も多いため^{34)~35)}、筆者の施設では尿道摘出も含めた膀胱全摘除術を標準術式として行っている。

おわりに

間質性膀胱炎には数多くの病因が複雑に関与し、アレルギーや膠原病、繊維性筋痛症などとの関与も示唆される症候群疾患である。

他の疾患と混同され見過ごされているケースや心因的なものと主治医に判断され無治療のまま放置されているケースも少なくない。まずは先入観を捨て患者の主訴を傾聴し、間質性膀胱炎の疑いを持ち、適切な専門医および専門施設に紹介することが治療への第一歩である。

治療に関しては未だ確立されていない疾患ではあるが、本疾患を熟知した泌尿器科専門医と病理医の協力のもと適切な診断を下し、専門的な治療へ結びつけることが重要であり、それが将来的に患者の利益へとつながると考えられる。

文 献

- 1) Homma Y, Ueda T, Ito T, Takei M, Tomoe H. Clinical Guidelines for Interstitial Cystitis. Blackwell Publishing, Tokyo, 2007
- 2) Skene AJC. Disease of the Bladder and Urethra in Women. William Wood, New York, 1887
- 3) Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of rare cases. Boston Med Surg J 172: 660-664, 1915
- 4) Hanno PM et al: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. J Urol 161: 553-557, 1999
- 5) Sant GR, Hanno PM. Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. Urology 57: 82-88, 2001
- 6) Holm-Bentzen M et al: Painful bladder disease: Clinical and pathoanatomical differences in 115 patients. J Urol 138: 600-502, 1987
- 7) Homma Y. Hypersensitive bladder: Towards

- clear taxonomy surrounding interstitial cystitis. *Int J Urol* doi : 10. 1111/iju.12143
- 8) Homma Y et al : Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol* **16** : 597-615, 2009
 - 9) Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* **64** : 75-77, 1975
 - 10) Leppilahti M et al : Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women : a population based study in Finland. *J Urol* **174** : 581-583, 2005
 - 11) 本間之夫ら. 排尿に関する疫学的研究. *日排尿機能会誌* **14** : 266-277, 2003
 - 12) 伊藤貴章ら. 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
 - 13) O'Leary MP, et al : The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* **49** (Suppl 5A) : 58-63, 1997
 - 14) Bumpus HC Jr, et al : Interstitial cystitis, its treatment by overdistension of the bladder. *Med Clin North Am* **13** : 1495-1498, 1930
 - 15) Rabe HH, et al : 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
 - 16) Van de Merwe JP et al : Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis : and ESSIC proposal. *Eur Urol* **53** : 60-67, 2008
 - 17) Hanno PM, et al : Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin Urol* **9** : 143-147, 1991
 - 18) Greenberg E, et al : Transurethral resection of Hunner's ulcer. *J Urol* **111** : 764-766, 1974
 - 19) Ueda T, et al : 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
 - 20) Peeker R. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J pelvic Floor Dysfunct* **11** : 290-295, 2000
 - 21) Minaglia S et al : Increased prevalence of interstitial cystitis in women with detrusor overactivity refractory to anticholinergic therapy. *Urology* **66** : 702-706, 2005
 - 22) Badenoch AW Chronic interstitial cystitis. *Br J Urol* **163** : 1685-1688, 2000
 - 23) Theoharides TC. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* **49** (suppl 1) : 108-110, 1997
 - 24) Sant GR A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* **170** : 810-815, 2003
 - 25) van Ophoven et al : A prospective, randomized placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* **172** : 533-536, 2004
 - 26) Freyhagen R et al : Efficacy of pregabalin neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebocontrolled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* **115** : 254-263, 2005
 - 27) Peeker R Intravesical bacillus Calmette-Guerin and fimehyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis : a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* : 1912-1916, 2000
 - 28) Parsons CL et al : Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* **73** : 504-507, 1994
 - 29) Nomiya A et al : On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol*. 2013 doi : 10. 1111/iju.12120. [Epub ahead of print]
 - 30) Comiter CV et al : Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis : a prospective study. *J Urol* **169** : 1369-1373, 2003
 - 31) Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urol* **64** : 871-875, 2004
 - 32) Giannatoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome : 1-year followup. *J Urol* **179** : 1031-1034, 2008
 - 33) 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*. 2009
 - 34) Konutturi MJ et al : Colocystoplasty for the

treatment of severe interstitial cystitis. Urol Int 46 : 50-54, 1991

- 35) Nielsen KK et al : Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileocecocolostomy in intractable interstitial cystitis : is histology and

mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? J Urol 144 : 255-259, 1990

- 36) Gershbaum D et al : Practice trends for the management of interstitial cystitis. Urology 57 : 119, 2001

*

*

*

I. 膀胱の異常 2. 間質性膀胱炎^{*1)}

野宮 明^{*2)}, 本間 之夫^{*2)}

Keyword 間質性膀胱炎, 過活動膀胱, 頻尿

要旨 間質性膀胱炎は、尿路上皮の慢性炎症性疾患で、炎症に伴う頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、膀胱痛、違和感、排尿時痛などを主徴としており、基本的には過活動膀胱と病態を異にするものと考えられている。しかし、間質性膀胱炎と過活動膀胱は、頻尿・尿意切迫感が共通しており、またともに客観的な評価が難しいことから、時として両者の鑑別に苦慮する場合がある。特に、痛みをあまり訴えない間質性膀胱炎といわゆる難治性過活動膀胱は、間質性膀胱炎と過活動膀胱のオーバーラップする部分でもあるが、基本は問診・検査の手順を踏んで診断を進め、それでも診たてが立たない場合は診断的治療で最終的な診断に至る場合もある。

1 はじめに

頻尿、尿意切迫感や夜間頻尿は、泌尿器科医が日常診療でしきりに遭遇する症候の1つである。それらの症候の原因となる主な疾患が、間質性膀胱炎(IC)と過活動膀胱(OAB)である。典型的な症例であれば、それぞれを鑑別することは容易である。

しかし、実際にはICとOABが、オーバーラップしたような症状を呈する症例もあり、そういった場合、ICに明確な診断基準がないことや、双方で客観的所見に乏しいことが災いして、鑑別に苦慮することが多い。

ICといえば、海外ではpainful bladder syndrome (PBS)やbladder pain syndrome (BPS)とも称されるように、頻尿よりもまず膀胱痛を連想するかもしれないが、実際に膀胱痛を自覚しているのは患者の半数程度に過ぎず、むしろ頻尿や尿意切迫を自覚している割合のほうが高い¹⁾。頻尿や尿意

切迫を訴え、膀胱痛を訴えない場合、大抵の泌尿器科医はOABと診断して治療するはずであり、いわゆる難治性OABとされている症例の中に占める割合は現状では知るよしもないが、おそらくそういった“IC”症例が含まれている可能性がある。

本稿においては、ICとOABの鑑別点に焦点をあて、ICとOABの鑑別の実際について述べる。読者諸氏の日々の診療の一助となれば幸いである。

2 間質性膀胱炎とは

ICは、尿路上皮の慢性炎症性疾患で、炎症に伴う頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、膀胱痛、違和感、排尿時痛などを主徴とし、場合によっては、残尿感、排尿困難感などの排尿に関連した症状や、下腹部、骨盤部、会陰部、尿道などの痛みや不快感、性交痛などを伴うことがある²⁾。その病因としては、肥満細胞の活性化³⁾、尿路上皮におけるグリ

*1) Discrimination of the overlap between interstitial cystitis and overactive bladder

*2) Akira Nomiya and Yukio Homma: 東京大学医学部泌尿器科学教室 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

表 1 間質性膀胱炎の鑑別疾患

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

コサミノグリカン層の異常に伴う尿路上皮における防御因子の破綻⁴⁾、尿路上皮の細胞増殖の障害⁵⁾、自己免疫⁶⁾、感染⁷⁾、虚血⁸⁾、尿中の毒性物質による尿路上皮の障害⁹⁾などが想定されており、これらの複数の因子が交絡して、その結果、尿路上皮における免疫活性物質の発現、間質における肥満細胞などの免疫担当細胞の浸潤、それに引き続いて成長因子や血管新生因子の過剰発現や、炎症反応の亢進・持続が起こり、ICの病態を作り上げているものと考えられる¹⁰⁾。このように、ICの病態はOABのそれに比べると解明が進んでいないのが現状である。

3 間質性膀胱炎の診断の概要

ICの診断は、その症候が一律でなく多彩を極めており、また診断基準自体が世界的にも確立されていないことから¹¹⁾、本疾患の診療に慣れていないと泌尿器科医であってもなかなか診断できないことが多い。

診断を難しくしている理由としては、①病因・病態が特定されていないこと、②癌などの悪性疾患のように疾患に特異的な組織像やケミカルマーカーがないこと、さらに、③前立腺肥大症のように超音波検査などの画像検査で臓器の状態を簡単に定量的に表現できないことなどが挙げられ、本疾患の診断は除外診断を行っていくことが基本である。ただし、前述のとおり、OABとオーバーラップする症例もあり、その鑑別は困難を極めることもある。

ICの診断は、2007年に刊行された『間質性膀胱炎診療ガイドライン』¹²⁾に加え、わが国を含めた東アジア地域では、2009年に発表された“Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome”¹³⁾に準拠して、診断と治療を行っている。それによると主に3つのポイント

がある。

①患者の自覚症状：頻尿、尿意切迫感、膀胱痛、骨盤痛など

②膀胱粘膜所見：膀胱拡張に伴う粘膜からの血（点状出血、五月雨状出血）、潰瘍、潰瘍から滝状出血、潰瘍の治癒に伴う瘢痕、粘膜の引きれなど

③除外診断：同様の症状を呈する尿路感染症、膀胱結石症、過活動膀胱、膀胱癌（特に上皮内癌）などの疾患の否定（鑑別疾患は表1に示す）

筆者らの施設では、この診断基準に準拠して『間質性膀胱炎の診断を行い、『間質性膀胱炎診療ガイドライン』に則って診療を行っている。診療の本質的なアルゴリズムは、図1に示すとおりである。まずは自覚症状の聴取を行い、併せて考えられ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っている。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。診断に至るプロセスは、OABもICのそれに類似している。

4 患者の自覚症状—症状把握のポイント

間質性膀胱炎の主症状としては、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。この中で間質性膀胱炎に最も特徴的なものは、膀胱知覚の亢進状態を反映していると考えられる膀胱痛・不快感であり、排尿後に軽減・消失することが多い。そのほか、残尿感、排尿困難、排尿時痛などの排尿に伴う症状、下腹部・骨盤部・会陰部・尿道の痛みや性交痛、腰痛などがあるが、症状は極めて多彩であり、限られた時間の中ですべてを聞き出すのは困難な場合も多い。間質性膀胱炎に限らず、下部尿路症状を