

別紙 1

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

間質性膀胱炎の患者登録と
診療ガイドラインに関する研究

平成 30 年～令和 2 年度 総括研究報告書

研究代表者 本間 之夫

令和 3 (2021) 年 5 月

別紙2 目次

1. 総括研究報告

間質性膀胱炎の患者登録と

診療ガイドラインに関する研究……1～9

(資料1-1) 班会議資料……10～11

(資料1-2) 中間解析結果……12～66

(資料1-3) 班会議議事録……67～68

(資料2) 研究班ホームページ……69～72

(資料3) e-PRO の概要……73～74

(資料4) 新版診療ガイドライン……74～153

(資料5) 東アジアガイドライン……154～165

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

総合研究報告書

間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究

研究代表者 本間 之夫 日本赤十字社医療センター院長

研究要旨：間質性膀胱炎患者のデータベースを作成し、その解析を行うことでハンナ病変の診断方法、重症度基準、診療・治療の実態を明らかにし、診療ガイドラインを作成する。

研究分担者

研究者名	研究施設	職名
後藤百万	名古屋大学医学部 附属病院泌尿器科	教授
武田正之	山梨大学医学部 泌尿器科学講座	病院長
横山 修	福井大学医学部 附属病院泌尿器科	教授
井川靖彦	東京大学大学院医学系研究 科コンチネンス医学	特任教授
山西友典	独協医科大学 排泄機能センター泌尿器科	教授
巴ひかる	東京女子医科大学 東医療センター泌尿器科	教授
柿崎秀宏	旭川医科大学病院 腎泌尿器外科	教授
酒井英樹	長崎大学病院泌尿器科	教授
石塚 修	信州大学医学部泌尿器科	教授
松原昭郎	広島大学病院泌尿器科	教授
舂森直哉	札幌医科大学医学部附属病 院泌尿器科	教授
長岡 明	山形大学医学部附属病院 泌尿器科	非常勤講 師
榎本 裕	三井記念病院泌尿器科	部長
新美文彩	国立国際医療研究センター 病院	医長
野宮 明	国立国際医療研究センター 病院	医長
秋山佳之	東京大学医学部附属病院 泌尿器科	講師
前田大地	大阪大学・大学院医学系研究 科・特任教授	特任教授
古田 昭	慈恵医科大学・医学部附属病 院・准教授	准教授
松原宣久	名古屋大学医学部 附属病院泌尿器科	講師

A 研究目的

間質性膀胱炎 (Interstitial cystitis : IC) は、膀胱痛、膀胱不快感、頻尿などの特有の症状を呈する原因不明の疾患で、日常生活に著しい支障をきたす。病型としては、膀胱内にハンナ病変のあるハンナ型 IC (HIC) と、ハンナ病変はなく拡張術後粘膜出血を認める非ハンナ型 (NHIC) の2亜型に分類される。ハンナ病変とは、膀胱鏡所見における特有の膀胱粘膜の発赤部位である。2015年にはHICが指定難病に認定された。

本疾患についてのガイドラインは、2007年に日本間質性膀胱炎研究会から、2008年に欧州泌尿器科学会から、2011年にアメリカ泌尿器科学会から発行されている。わが国を含む東アジアの泌尿器科医によるガイドラインも2011年に発行され、2016年に改訂された。しかし、これらのガイドラインの間は診断基準や分類基準が異なり、高い推奨度を有する治療法を提示するまで至っていない。また、前回の改定以降に複数の新しい知見があったため、それを含めてアップデートした内容のガイドラインに改訂する必要がある。

診断における問題としては、ハンナ病変の診断は検査者間の変動が大きく、病理所見を含めた HIC の診断法を標準化する必要がある。また、重症度では、症状の程度や生活への影響度に客観的な指標を加えた基準が必要である。治療法では、HIC に対するハンナ病変の電気焼灼の手法が施設や医師によっ

て異なり、殆どの治療法は高いエビデンスがなく、診療や治療の実態も明確でない。病態およびエビデンスに基づいた標準治療の確立が喫緊の課題である。

我々の研究班はH28～29年度の厚生労働省科学研究補助費（以下厚労科研）に採択と同時に発足した。まずは本邦における正確な患者把握を行うことを目標とし、全国規模のオンライン患者レジストリシステムを構築し、登録を軌道に乗せた。前回の研究期間は研究期間が短かったため、目標登録数にはまだ不十分であったが、今回の研究期間中に登録患者数をさらに増やし、適切な間質性膀胱炎患者のデータベースを作成することを第一の目標とした。症例が蓄積したところで、解析を行い、上記の不明点を明らかにし、現行の指定難病の診断基準の適正評価および最新の科学的知見に基づいた診療ガイドラインの確立を行うことを目的とする。

また、同時に今まで重要視されてこなかった患者および国民、更には一般臨床医に対する啓発活動をホームページ開設という形で行いたい。

そのために、①患者データベースへの登録数の増加をまず行い、これで得られたデータをもとに、②ハンナ病変の確定方法の標準化、③重症度判定の標準化、④診療・治療の実態調査、を行うことを分担課題とした。

年次計画としては、2018（H30）年度はデータベースの登録患者数の増加、および患者・研究班用のホームページを開設する。2019（H31）年度はデータベースの解析を行いつつ現行の重症度判定の validation を行う。2020年（H32）に診療ガイドライン作成し、年度末にはガイドラインを上梓することを計画する。以前に作成された診療ガイドラインは2007年に発行されたが、今回で約10年ぶりの改訂となる予定である。

本疾患の全国規模のデータベースは本邦だけでなくアジアでも前例がなく、これを用

いて客観的事実に基づいてガイドラインを作成するという点で、独創性が高い。

期待される成果としては、間質性膀胱炎の診断基準、特に病型診断の標準化が可能となり、重症度判定の客観性が担保される。また、患者の症状・困窮度、治療成績などの実態が明らかになる。その結果、将来的には、間質性膀胱炎の的確な分類による診断・治療・研究が可能となる。厚生労働行政においては、間質性膀胱炎の病型別による難病の指定範囲の妥当性や基準の明確化を図ることができ、より適正な難病に対する施策が可能となるであろう。

B. 研究方法

今回の研究では、診断法および重症度の妥当性の解析を目指し、まず基礎資料として、①患者データベースの登録数の増加を目的とする。それを利用して、②研究班ホームページ開設、③ハンナ型 IC の診断方法の標準化、④重症度判定の標準化、⑤治療成績の実態調査、を行う。更に⑥ガイドラインの改訂も合わせて行う。

具体的には下記の通りである。

2018年度

患者レジストリに登録されたデータを用いて以下のとおり研究を行う。

① レジストリ登録症例数の増加

前研究期間である2016年度末から2017年にかけて開発したオンラインレジストリシステムへの登録を2017年8月より開始し、2017年度末に80例の症例登録を得たが、研究機関が短かったため、十分な登録を得られなかったため、今期に持ち越すこととなった。今回の研究期間で本邦の想定患者数の1割を超える500例を目標症例とし、班員にさらなる登録を奨励した。オンラインレジストリシステムへの登録数を統計解析に耐えうる人数

まで増加させる。

② 研究班ホームページ開設

本研究班の活動内容の公開および患者・一般臨床医に対する啓蒙を目的としたホームページを開設・管理する。患者教育はもとより、一般臨床医が本疾患の見逃しを減らすことを目的とした内容にする予定である。また、患者サイドからの e-PRO (electronic Patient Reported Outcome:患者報告アウトカムシステム) を用いて、レジストリに自覚症状の登録ができるように調整を行う。

③ ハンナ型 IC の診断方法の妥当性検討および標準化

ハンナ型 IC の頻度分布を解析する。特に頻度の高い施設と低い施設の診断基準が異なることが想定されるので、それらの施設の研究者を含む研究班を構成して、内視鏡診断の標準化をはかる。また、病理所見での判別が可能かどうか併せて検討し、内視鏡と病理所見を合せた総合的なハンナ型 IC の診断基準を作成する。

2019 年度

④ 重症度判定の妥当性評価および標準化

困窮度スコアを最終的な目的変数として、症状 (症状スコアや疼痛スコア) や QOL スコアの他、排尿記録の指標、内視鏡所見、病理所見など、客観的な項目も説明変数に加え、もっとも合理的で実際的な重症度判定基準を作成する。

⑤ 治療成績の実態調査

現在行われている治療について、治療別に効果の大きさや治療上の問題点などを検討し、実際の治療の有効性・安全性を明確にする。前向きにもしくは臨床試験のように治療効果をみることは難しいので、有効性・安全性の判定は主治医の判断とする。

2018 年度～2020 年度

⑥ 間質性膀胱炎の診療ガイドラインの改訂

間質性膀胱炎の診療ガイドラインは 2007 年に世界に先駆けてわが国で発刊された。その後の世界での研究の進歩を文献収集し、それに今回の研究の成果を組み入れ、ガイドラインを改訂する。ガイドラインの作成は Minds の指針に従い、日本泌尿器科学会等の関連学会の承認と協力のもとに実施する。

倫理面への配慮

本研究は、難治性の間質性膀胱炎患者を対象とした研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行う。

C. 研究結果および D. 考察

本邦における、間質性膀胱炎患者の実態を把握する目的で、平成 27 年に日本間質性膀胱炎研究会主導で日本間質性膀胱炎研究会会員に対してアンケート調査を行った。これにより本邦で約 4000 人程度の症例がアクティブに加療を受けていることが判明したが、実数を評価したものではなく、主治医の主観に基づいたアンケート調査であったため、今回の研究においては具体的な患者登録を行い、より正確な患者像を把握し、その上で解析を行うことを目標としている。

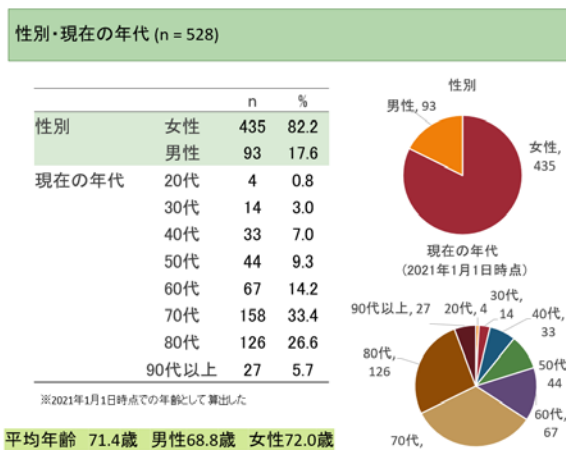
① レジストリ登録症例数の増加

前研究期間で構築したオンラインレジストリシステムを用い、2017 年 8 月より患者登録を開始した。まず 2017 年度末に 80 例の症例登録を得た。2018 年に班員にさらなる登録を症例し、2019 年末の時点で 280 例の登録を得た。当初の目標である 500 例の症例集積を目指し、その後も班員を中心に積極的に症例登録を行った。また本邦唯一の間質性膀胱炎に特化した学術研究会である間質性膀胱炎研究会会員にも登録の協力を要請し、複数の開

業医を中心とした会員からレジストリ登録に賛同を得た。その結果2020年12月までに550名の登録を得ることができた。そのうち、初回のデータセットの入力が完了している528例を用いて解析を行い、2021年1月に開催された班会議にて情報共有が行われた。(資料1)

登録された症例の内、データ登録中の症例を除き、データ入力完了した528名について、患者背景および既往症の有無について解析したところ、平均年齢についてはこれまでの報告とほぼ同等であったが、性差については既報告と比較して男性の比率が17.6%とやや高かった。

(図1 性別および年齢)



(図2 既往症)

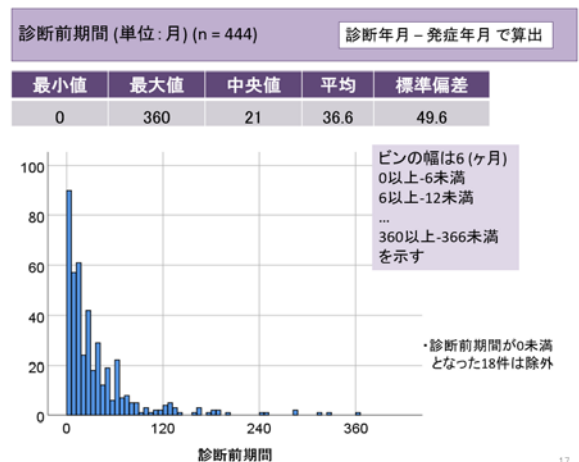
既往歴有無 (n=528)

	全体(n=528)		男性(n=93)		女性(n=435)	
	n	%	n	%	n	%
過活動膀胱	72	13.6%	7	7.5%	65	14.9%
腹圧性尿失禁	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
尿路結石	5	0.9%	3	3.2%	2	0.5%
尿路感染症	63	11.9%	7	7.5%	56	12.9%
骨盤臓器脱	-	-	-	-	20	4.6%
尿道狭窄	14	2.7%	4	4.3%	10	2.3%
膀胱頸部硬変症	1	0.2%	1	1.1%	0	0.0%
前立腺肥大症	-	-	20	21.5%	-	-
線維筋痛症	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
慢性疲労症候群	0	0%	0	0%	0	0%
自己免疫性疾患	52	9.8%	8	8.6%	44	10.1%
炎症性腸疾患	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
過敏性腸症候群	8	1.5%	2	2.2%	6	1.4%
脊性疾患	41	7.8%	14	15.1%	27	6.2%
神経疾患	33	6.3%	6	6.5%	27	6.2%
うつ病	30	5.7%	4	4.3%	26	6.0%
アレルギー	45	8.5%	8	8.6%	37	8.5%
癌	38	7.2%	5	5.4%	33	7.6%
該当なし	176	33.3%	34	36.6%	142	48.5%

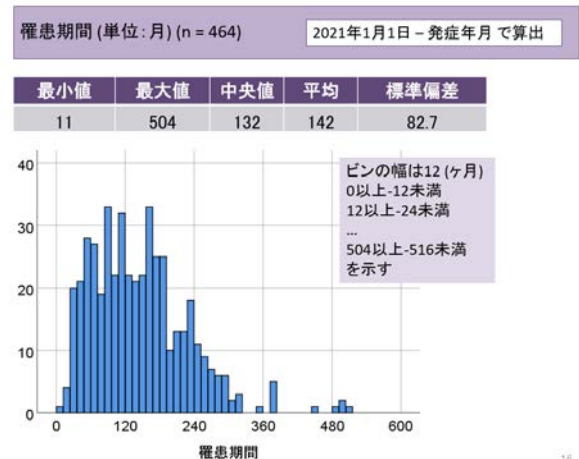
罹患期間については平均で13.2ヶ月であ

るが、診断までに要した期間は平均36.6ヶ月となっている。過去に報告された文献と比較すると、近年は診断まで要する時間が短縮している可能性がある。かつては泌尿器科専門医の間でも間質性膀胱炎の認知度は低かったが、ここ数年の疾患についての学会内での啓発活動の効果があったものと考えられる。今後は泌尿器科医だけでなく、一般臨床医に広く本疾患が認知されるように啓発を継続する。

(図3 診断までの期間)

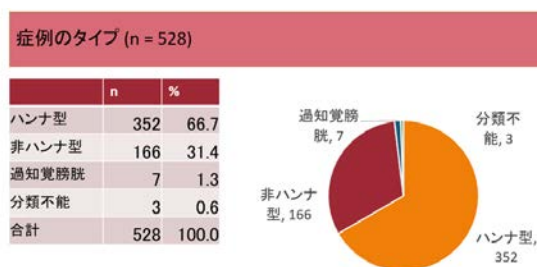


(図4 罹患期間)



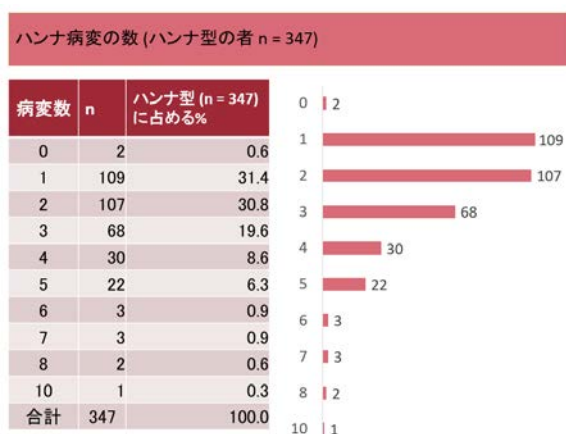
登録された528例のうち、ハンナ型と診断されたものについて詳細を検討した。ハンナ型は全体の66.7%であった。

(図5 病型分類の内訳)



ハンナの数および部位については複数部位にハンナ病変を認めるものが約70%であった。昨年度の中間解析でも60%が複数の病変を伴っており、単発の症例のほうが少ないということがより一層明確となった。(図6)

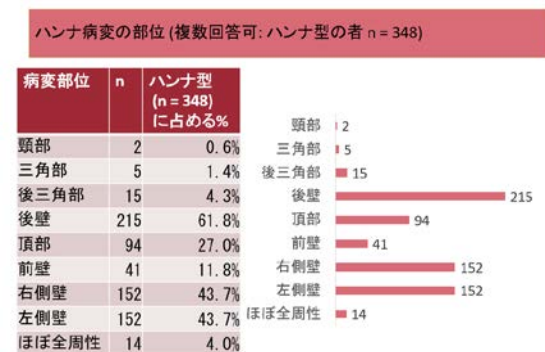
(図6 ハンナ病変の数)



また、昨年度の解析と同様、ハンナ病変の好発部位は後壁から側壁にかけてであった。

(図7) これまで三角部にはまず認められないと言われていたハンナ病変であるが、1.4%で三角部に認められた。

(図7 ハンナ病変の好発部位)



② 研究班ホームページ開設

今回の研究の目標の1つとして、国民および一般臨床医へ広く啓発を行うことを目的とした研究班のホームページ開設を行うこととしていた。令和元年7月付でホームページ (<https://icjapan-nationwidesurvey.org/>) を開設した。(資料2) 元来疾患の説明や班会議についての一方向性のサイトであったが、患者サイドからの e-PRO (electronic Patient Reported Outcome: 患者報告アウトカムシステム) を用いて、レジストリに自覚症状の登録ができるように調整を行っている。ePROについてはすでに構築済み(資料3)であり、これにより将来的にはオンタイムで症状を適切に把握し、タイムリーなデータ収集や効果的なコミュニケーションが可能となることが期待される。国外ではAIを用いたりリアルタイムでの症状管理なども計画され始めており、本疾患についても、e-PROを用いて症状増悪時に早めの受診を促すなどの対応が出来るのではないかと考えられる。また、次期の研究期間でより一層の啓発を促進する目的で、膀胱鏡所見および病理所見のアトラスをホームページ上で公開したい。

③ ハンナ型ICの診断方法の妥当性および標準化

ハンナ型ICの病理学的診断基準の標準化については現在秋山、前田を中心として病理学的な解析が行われ、昨年度も論文で報告された。(別紙4文献3,4) 本邦および東アジアを中心としたガイドラインにおいて多数の画像所見の見本を提示しており、これにより各医師の画像診断能力の均霑化がはかれることを期待する。(別紙4文献1)

④ 重症度判定の妥当性についての検討および標準化

レジストリの中でハンナ型のみ解析を行っ

た。現在の指定難病では重症度分類で重症にあたる症例のみ難病と指定されている。現行の重症度分類（図8）の妥当性（最大排尿量 100ml 以下、疼痛スコア 7 点以上）について患者の分布など、解析結果について令和3年1月25日に開催される班会議において報告し、現行の重症度判定基準を調整すべきか班員と意見交換をおこなった。（資料1-2）

重症度判定基準において、重症度を決定する因子は疼痛と最大1回排尿量である。このため、この2つの因子がどのように関連し、どの程度の割合で、患者が重症・中等症・軽症に分類されるのかを評価した。

（図8 現行の重症度基準）
重症度基準

重症度	基準
重症	膀胱痛の程度*が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が100ml以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度*が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が200ml以上

*膀胱痛の程度（0～10点）の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

昨年度はハンナ型間質性膀胱炎においては最大膀胱容量と1回排尿量には良好な相関関係が認められたにも関わらず、疼痛と最大膀胱容量には相関性が認められなかったことを報告したが、登録症例数がほぼ倍となった本年度の解析においても同様の結果であった。（図9）

（図9 症状および他覚的所見の相関性）

ハンナ型における相関(n=347)

	ハンナ病変の数	ハンナ病変割合	最大膀胱容量	最大1回排尿量	PainScale	OSSI合計	OSP合計	QOLScore	昼間排尿回数	夜間排尿回数	24時間排尿回数
ハンナ病変の数	1.00	0.60	-0.23	-0.14	0.14	0.14	0.17	0.02	0.26	0.19	0.22
ハンナ病変割合		1.00	-0.30	-0.11	0.05	0.22	0.23	0.17	0.26	0.26	0.23
最大膀胱容量			1.00	0.57	-0.18	-0.32	-0.22	-0.11	-0.43	-0.43	-0.47
最大1回排尿量				1.00	-0.25	-0.43	-0.24	-0.16	-0.46	-0.50	-0.61
PainScale					1.00	0.45	0.50	0.33	0.27	0.18	0.15
OSSI合計						1.00	0.71	0.42	0.54	0.48	0.59
OSP合計							1.00	0.53	0.51	0.24	0.50
QOLScore								1.00	0.31	0.21	0.20
昼間排尿回数									1.00	0.44	0.89
夜間排尿回数										1.00	0.66
24時間排尿回数											1.00

重症度については、現行の診断基準では解析対象となった347名のうち、重症と判定されるものは35例のみであり、ハンナ型間質性膀胱炎患者の9割は、現行の基準では重症扱いにはならず、難病の指定を受けることができないことが判明した。

また、間質性膀胱炎の診断で基準となるOSSIは重症度基準の判定項目に含まれていないが、現状の重症度基準ではOSSI17点相当がカットオフ値となることが分かった。これはOSSIでは非常に高い値であり、前述の結果同様、多くの症例が中等症以下と判定されていると考えられる。

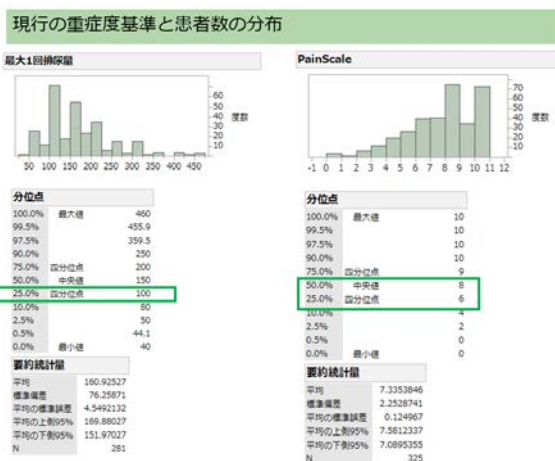
基準値である最大1回排尿量と疼痛スコアを調整することにより、重症、すなわち「難病」と判断される症例数に大きな変動があることがわかった。改訂については慎重な判断が求められるが、将来的に基準値を緩和する提言を検討する方針となった。（図12）

（図10 カットオフ値についての検討）

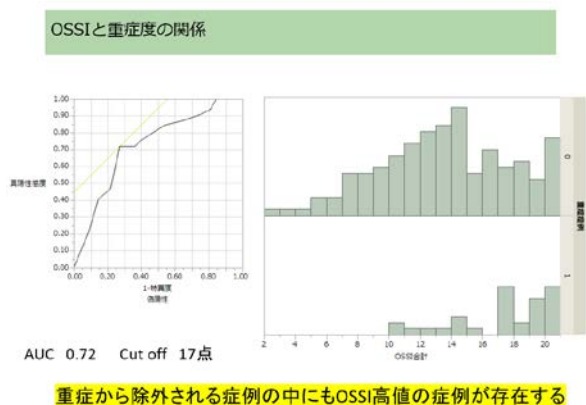
現行の診断基準での各因子のROC曲線

最大1回排尿量(MVV)100ml以下 かつ
Pain Scale 7以上を「重症」のアウトカムと規定

現行の診断基準を用いると、難病に指定されるであろう「重症」ハンナ型症例 N=55
指定されない症例(軽症・中等症) N=235



(図 1 1 現行の重症度分類と OSSI の関係)



(図 1 2 診断基準の因子の変更に伴う患者数の変化)

重症度基準を調整した際の患者数の比較

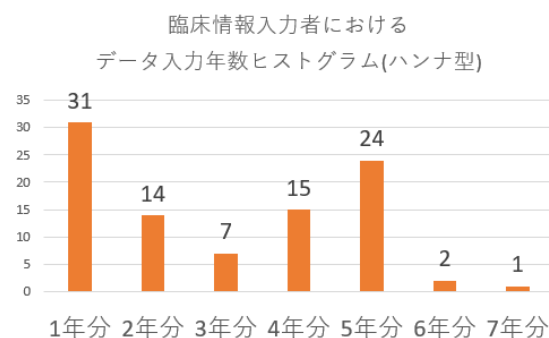
	最大1日尿流量 (mVVE/g)	Pain Scale (ps)	重症例 (75歳以上)	軽症・中等症 (非75歳以上)	
現行の指定基準 (重症の限)	100以下	7以上	55	235	現在の診断基準
案1 (MVE甘)	150以下	7以上	109	179	重症例が増え、重症例数>軽・中等症例数になる
案2 (ps甘)	100以下	6以上	60	227	やや重症例が増加
案3 (ps厳)	100以下	8以上	45	248	ほとんど現基準と変わらない
案4 (MVE甘・ps厳)	150以上	8以上	91	200	重症例に合致する症例の増加
案5 (MVE厳)	100未満	8以上	23	271	ほとんどの症例が除外されてしまう

④ 治療成績の実態調査

現在行われている治療について、治療別に効果の大きさや治療上の問題点などを検討し、実際の治療の有効性・安全性を明確にすることを目的としている。本邦における間質性膀胱炎患者は 4000 名程度と想定されると先行研究で報告されているが、そのうちの 1 割にあたる 400 名程度の症例が集まった時点で最終解析を行う予定である。レジストリには初診時および初回治療時のデータおよび初回治療後 5 年分のフォローアップデータの登録を行う予定となっているが、本データの登録が現時点では 148 名（うちハンナ型間質性膀胱炎 94 名）に留まっている。（図 1 3）

次期研究期間でも継続して登録を行う予定であり、これについては次期研究期間に持ち越し、症例数が蓄積次第解析を行う予定である。データベースの解析にあたり、疫学・統計の専門家として東京大学大学院医学系研究科成瀬昂講師および自治医科大学杉原亨講師が研究協力を行う予定である。

(図 1 3 フォローアップデータ登録者数)



⑦ 間質性膀胱炎の診療ガイドラインの改訂

間質性膀胱炎の診療ガイドラインは 2007 年に世界に先駆けてわが国で発刊された。初版の発刊から既に 10 年以上が経過したため、その間に報告された研究の進歩を文献収集し、それに今回の研究の成果を組み入れ、ガイドラインを改訂した。ガイドラインの作成は Minds の指針に従い、日本泌尿器科学会等の関連学会の承認と協力のもとに 2018 年度より改訂に着手した。順調に進み、2019 年 4 月に「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン」を出版した。（資料 4）更にそのガイドラインをたたき台とし、東アジアにおける国際的なガイドラインを 2020 年 6 月に International Journal of Urology 上で発表

した。(資料5)

E. 結論

本研究班の活動の最終的な目標は患者登録を通じて、全国レベルでの診断体制の標準化、診断基準や重症度スケールの再評価を行うことにあるが、令和元年度初頭に大きな目標の一つである、ガイドラインの改訂を完了させることができた。また、本年度は同ガイドラインを基盤として作成した東アジアのガイドラインを International Journal of Urology 上で発表し、本研究の目的であるガイドラインの作成という目標を達成した。

診断基準と重症度判定基準の再評価については解析の結果を班員間で評価し、実際は重症と考えられる症例であっても、診断基準上は中等症と判断されている可能性が高く、基準の改訂については慎重な判断が求められるものの、基準値の変更の検討を提言する意見が複数出た。

研究班のアウトリーチ活動として、患者および一般医家向けのウェブサイトの開設がすでに行われており、難病患者の e-PRO (患者報告アウトカム電子システム) を立ち上げ使用を開始した。将来的には患者サイドから報告した症状がリアルタイムでデータベースに反映できるようにする予定である。

今後の展望として、ハンナ型間質性膀胱炎以外の膀胱痛症候群 (旧 非ハンナ型間質性膀胱炎および過知覚膀胱) についても解析を行い、本邦での臨床像の把握に努めること、また、次期の研究期間でより一層の啓発を促進する目的で、膀胱鏡所見および病理所見のアトラスをホームページ上で公開しつつ、病理所見をレジストリに登録し、更なる解析を行い、病理診断基準を確立させることが期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Homma, Yukio, et al. "Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome." International Journal of Urology 27.7 (2020): 578-589.
- 2) Akiyama, Y., Luo, Y., Hanno, P. M., Maeda, D., & Homma, Y. (2020). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. International Journal of Urology, 27(6), 491-503.
- 3) Akiyama Y, Hanno P. Phenotyping of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. International Journal of Urology, 2019, 26: 17-19.
- 4) Akiyama Yoshiyuki, Homma Y, Maeda D. "Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review." Histol Histopathol 34 (2019): 25-32.
- 5) Homma, Y., Akiyama, Y., Niimi, A., Nomiya, A., & Igawa, Y. (2019). Classification, Characterization, and Sub-Grouping of Interstitial Cystitis. Current Bladder Dysfunction Reports, 14(4), 294-300.
- 6) Akiyama Y, Maeda D, Katoh H, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Homma Y. (2019). Molecular taxonomy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on whole transcriptome profiling by next-generation RNA sequencing of bladder mucosal biopsies. The Journal of urology, 202(2), 290-300.
- 7) Homma, Y. (2019). Interstitial

cystitis, bladder pain syndrome,
hypersensitive bladder, and
interstitial cystitis/bladder pain
syndrome-clarification of definitions
and relationships. International
Journal of Urology, 26, 20-24.

- 8) 日本間質性膀胱炎研究会・日本泌尿
器科学会編集、間質性膀胱炎・膀胱痛症
候群診療ガイドライン、リッチ・ヒルメ
ディカル、2019年4月
ISBN-13: 978-4903849409

2. 学会発表 本年度該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 本年度該当無し
2. 実用新案登録 本年度該当無し
3. その他 本年度該当無し

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本間之夫、 巴ひかる、 秋山佳之、 前田大地	該当なし	日本間質性 膀胱炎研究 会・日本泌 尿器科学会 編	間質性膀胱 炎・膀胱痛症 候群診療ガイ ドライン	リッチヒ ルメディ カル	東京	2019	該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Homma, Yukio, Akiyama Y, et al.	Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome	International Journal of Urology	27(7)	578-589	2020
Akiyama Y, Luo Y, Hanno, PM, Maeda D, Homma Y.	Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives.	International Journal of Urology,	27(6)	491-50	2020
Y Akiyama, D Maeda, H Katoh, T Morikawa, A Niimi, A Nomiya, Y Sato, T Kawai, A Goto, T Fujimura, H Fukuhara, T Nakagawa, Y Iigawa, S Ishikawa, M Fukayama, H Kume, and Y Homma	Molecular taxonomy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on whole transcriptome profiling by next-generation RNA sequencing of bladder mucosal biopsies.	The Journal of urology,	202	290-300	2019
Homma, Y., Akiyama, Y., Niimi, A., Nomiya, A., & Iigawa, Y	Classification, Characterization, and Sub-Grouping of Interstitial Cystitis.	Current Bladder Dysfunction Reports	14	294-300	2019
A Yoshiyuki, Y Homma, and D Maeda.	Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review."	Histol Histopathol	34	25-32	2019

Akiyama, Yoshiyuki, and Philip Haino	Phenotyping of interstitial cystitis/bladder pain syndrome	International Journal of Urology	26	17-19	2019
--------------------------------------	--	----------------------------------	----	-------	------



平成 30-令和 2 年度 厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

「間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究」

令和 2 年度 第1回 班会議 プログラム

2021 年 1月 24 日 (日) 10:00~12:00

東京駅セントラルカンファレンスセンターおよび WEB ハイブリッド開催

TEL : 03-5800-8753 (東京大学医学部泌尿器科教室内)

主任研究者 本間 之夫



09 : 30	開場・受付	
10 : 00～10 : 05	開会の挨拶	本間之夫
		総合司会 本間之夫
10 : 05～10 : 35	ハンナ型間質性膀胱炎 経尿道的手術の新規保険術式申請について	
		秋山佳之、本間之夫
10 : 35～11 : 00	質疑応答および討議	
11 : 00～11 : 30	登録状況の中間報告（ハンナ型を中心に）	新美文彩
11 : 30～11 : 55	質疑応答および討議	
11 : 55	閉会の挨拶	本間之夫

* 交通費などでお問い合わせや領収書などございましたら、閉会の後に新美または大澤までお声がけくださいませ。

間質性膀胱炎レジストリ 収集データ基本集計

2021年1月24日 班会議資料

対象データ: 2020年12月25日時点までに入力されたデータ

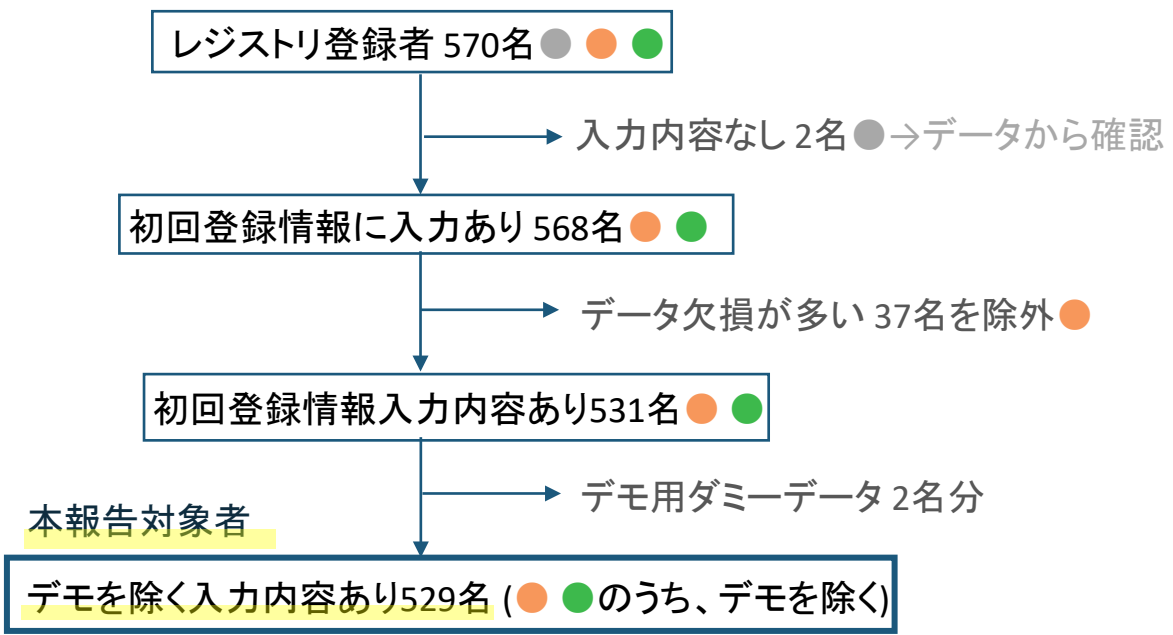
登録人数: 間質性膀胱炎レジストリに登録された570名

分析対象: 回答の入力のある529名

※欠損値を除外して集計したため、合計は529にならないことがある

対象者抽出の流れ –システム画面での説明–

症例一覧ページ
この列で
● 入力なし (n = 2)
● 入力途中 (n = 306)
● 確定済み (n = 262)
が確認可能



間質性膀胱炎レジストリ

「厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業」 間質性膀胱炎患者登録と診療ガイドラインに関する研究班

ログインユーザーID: researcher

症例一覧 データ出力

症例一覧

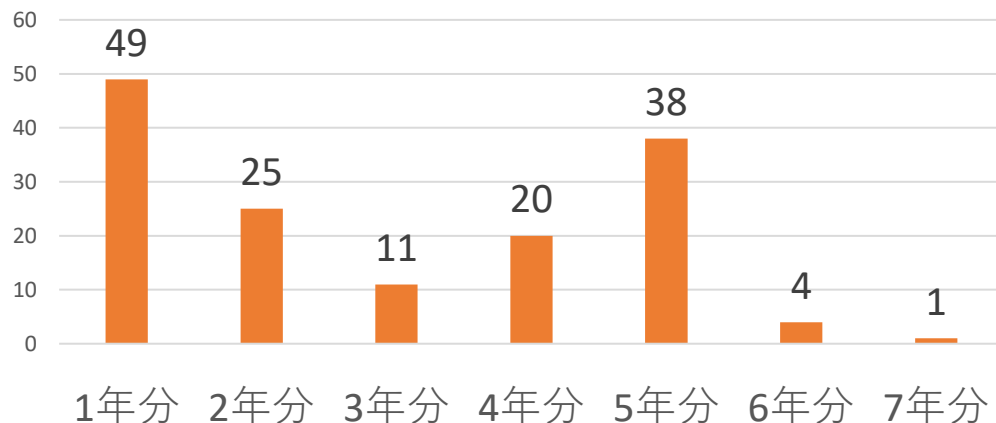
キーワード 試験状況 指定しない ▾ 検索

+ 症例新

施設名	症例番号	試験状況	初回登録	生年月	性別	症例のタイプ	Visit	中止日

臨床情報の入力状況概観 入力年数の分布 (n = 148)

臨床情報入力者における
データ入力年数ヒストグラム



529名中、148名のデータが入力された。
148名が何年分入力しているかの状況をグラフに示した。
最頻値は1年分の49名、ついで5年分38名、2年分25名であった。

臨床情報の登録有無は
症例一覧上では
この列で確認可能



間質性膀胱炎レジストリ

"厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業" 間質性膀胱炎患者登録と診療ガイドラインに関する研究班

症例一覧

データ出力

ログインユーザーID: researcher

症例一覧

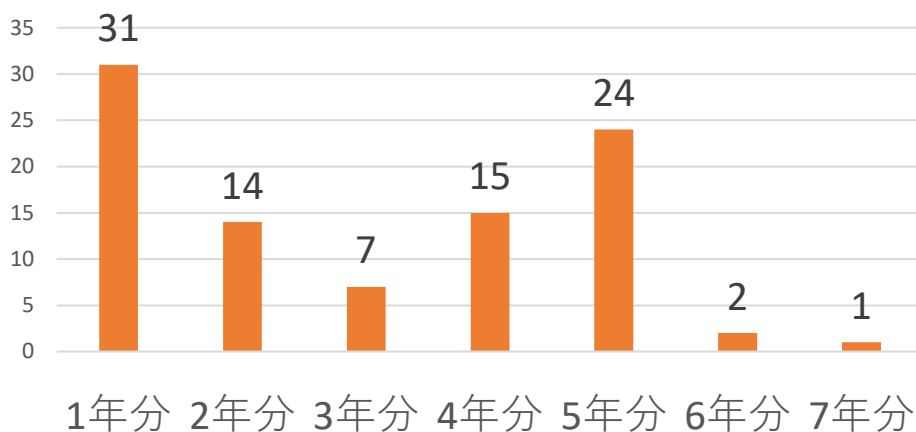
キーワード 試験状況 指定しない

+ 症例新

施設名	症例番号	試験状況	初回登録	生年月	性別	症例のタイプ	Visit	中止日
-----	------	------	------	-----	----	--------	-------	-----

臨床情報の入力状況概観(ハンナ型) 入力年数の分布 (n = 94)

臨床情報入力者における
データ入力年数ヒストグラム(ハンナ型)



ハンナ型352名中、94名のデータが入力された。
94名が何年分入力しているかの状況をグラフに示した。
最頻値は1年分の31名、ついで5年分24名、4年分15名であった。

臨床情報の登録有無は
症例一覧上では
この列で確認可能



間質性膀胱炎レジストリ

"厚生労働省 難治性疾患等政策研究事業" 間質性膀胱炎患者登録と診療ガイドラインに関する研究班

症例一覧

データ出力

ログインユーザーID: researcher

症例一覧

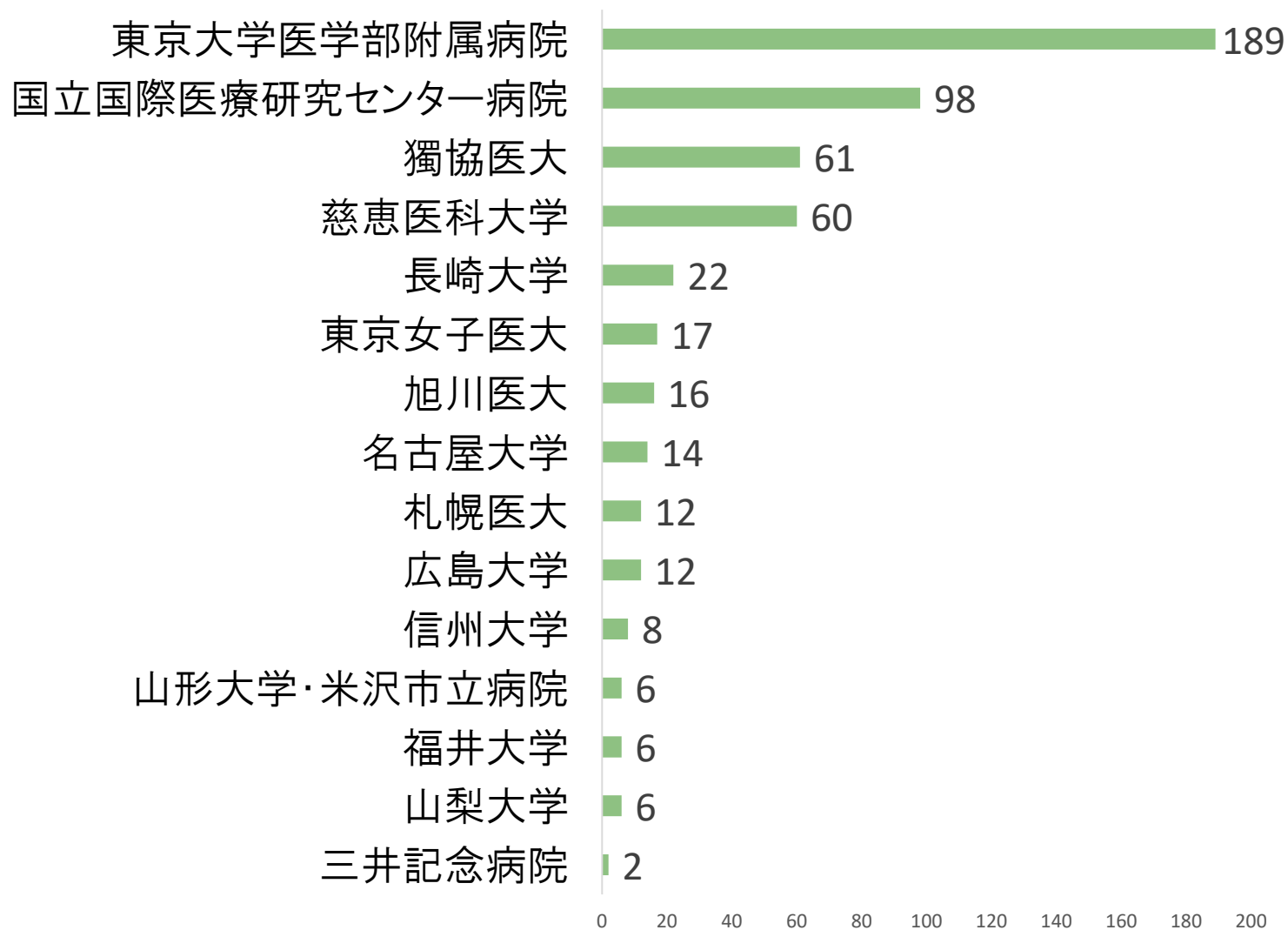
キーワード 試験状況 指定しない

+ 症例新

施設名	症例番号	試験状況	初回登録	生年月	性別	症例のタイプ	Visit	中止日
-----	------	------	------	-----	----	--------	-------	-----

基本属性・手術歴・家族歴

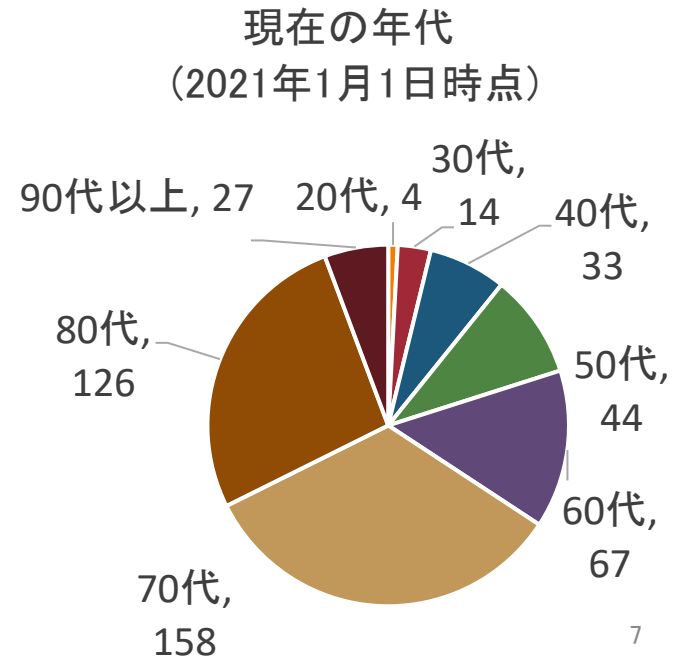
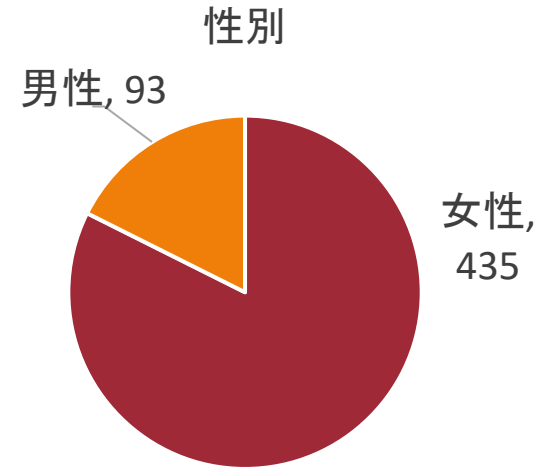
登録時情報回答済み対象者数 (n = 529)



性別・現在の年代 (n = 528)

		n	%
性別	女性	435	82.2
	男性	93	17.6
現在の年代	20代	4	0.8
	30代	14	3.0
	40代	33	7.0
	50代	44	9.3
	60代	67	14.2
	70代	158	33.4
	80代	126	26.6
	90代以上	27	5.7

※2021年1月1日時点での年齢として算出した



平均年齢 71.4歳 男性68.8歳 女性72.0歳

既往歴有無 (n=528)

	全体(n=528)		男性(n=93)		女性(n=435)	
	n	%	n	%	n	%
過活動膀胱	72	13.6%	7	7.5%	65	14.9%
腹圧性尿失禁	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
尿路結石	5	0.9%	3	3.2%	2	0.5%
尿路感染症	63	11.9%	7	7.5%	56	12.9%
骨盤臓器脱	-	-	-	-	20	4.6%
尿道狭窄	14	2.7%	4	4.3%	10	2.3%
膀胱頸部硬化症	1	0.2%	1	1.1%	0	0.0%
前立腺肥大症	-	-	20	21.5%	-	-
線維筋痛症	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
慢性疲労症候群	0	0%	0	0%	0	0%
自己免疫性疾患	52	9.8%	8	8.6%	44	10.1%
炎症性腸疾患	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
過敏性腸症候群	8	1.5%	2	2.2%	6	1.4%
脊椎疾患	41	7.8%	14	15.1%	27	6.2%
神経疾患	33	6.3%	6	6.5%	27	6.2%
うつ病	30	5.7%	4	4.3%	26	6.0%
アレルギー	45	8.5%	8	8.6%	37	8.5%
癌	38	7.2%	5	5.4%	33	7.6%
該当なし	176	33.3%	34	36.6%	142	48.5%

複数回答可能、ただし該当なしとは排反。割合は回答者人数のうち該当する人数を示す

既往歴 自由記載より(n=167)

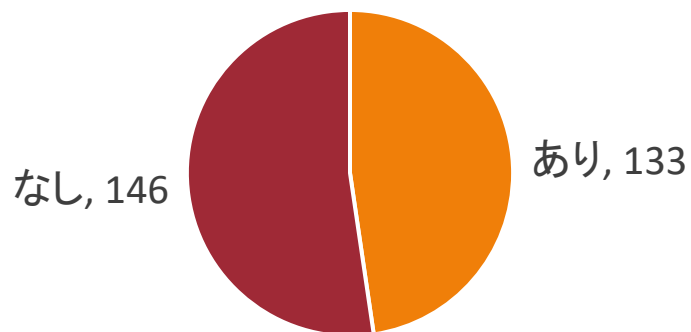
- 既往歴自由記載欄より、テキストを機械的に抽出し度数順に並べた(2例以上を抜粋)

既往歴_自由記載	度数	既往歴_自由記載	度数	既往歴_自由記載	度数	既往歴_自由記載	度数
高血圧	31	緑内障	3	TUR-P後	3	睡眠時無呼吸症候群	2
糖尿病	16	卵巣嚢腫	3	C型肝炎	3	痔ろう	2
脂質代謝異常症	16	夜尿症	3	COPD	3	子宮腺筋症	2
虫垂炎	15	白内障	3	不眠症	2	腰痛	2
高脂血症	12	胆嚢炎	3	不整脈	2	甲状腺腫	2
子宮筋腫	10	心房細動	3	脳梗塞	2	間質性肺炎	2
子宮内膜症	7	痔核	3	乳がん	2	化膿性脊椎炎	2
骨粗鬆症	5	甲状腺機能亢進症	3	内痔核	2	メニエール病	2
狭心症	4	甲状腺機能低下症	3	突発性難聴	2		
喘息	3	逆流性食道炎	3	胆石	2		

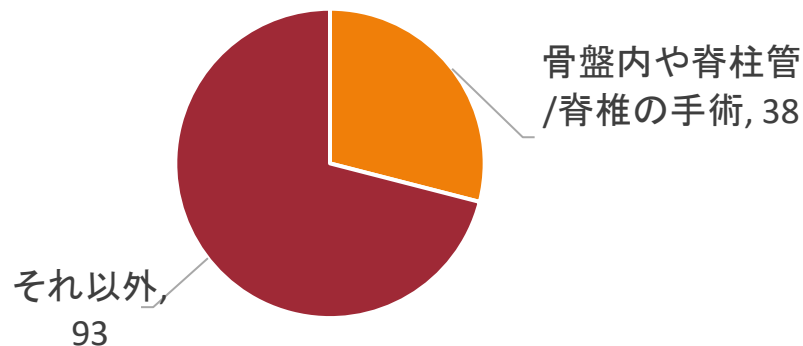
手術歴有無

	n	%
あり	133	35.7
ありのうち、骨盤内や脊柱管/脊椎の手術	38	10.2
ありのうち、上記以外の手術	93	24.9
ありのうち、不明	2	0.5
なし	146	39.1
不明	94	25.2
合計	373	100.0

手術の有無



手術有のうち、手術内容



手術内容

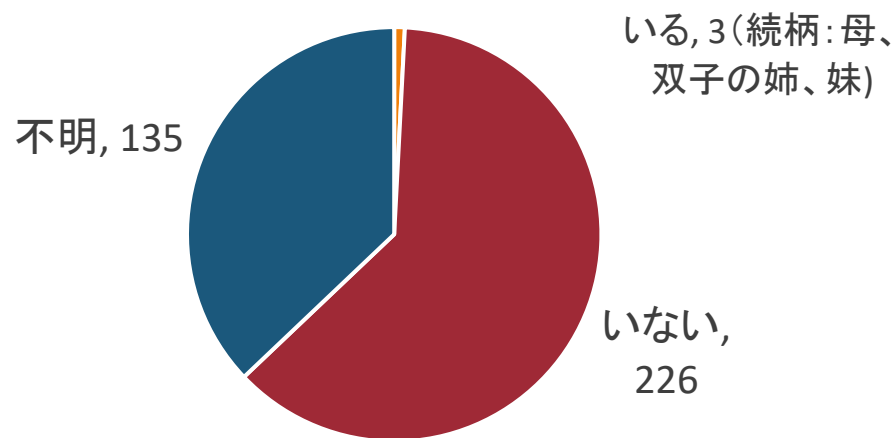
(手術歴あり、かつ骨盤内や脊柱管/脊椎の手術ありの者 n = 38)

	n
大腸癌手術(特にS状結腸直腸の手術)	9
婦人科癌手術	18
骨盤臓器脱手術(TVM, LSC)	7
脊柱管_脊椎の手術	6

複数回答可能、割合は回答者人数のうち該当する人数を示す

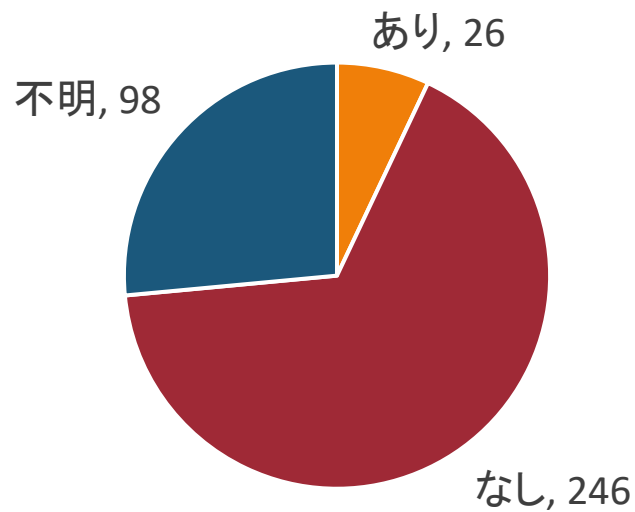
間質性膀胱炎の家族の有無

	n	%
いる	3	0.8
いない	226	62.1
不明	135	37.1
合計	364	100.0



間質性膀胱炎を悪化させる食物の有無

	n	%
ある	26	7.0
なし	246	66.5
不明	98	26.5
合計	529	100.0



間質性膀胱炎を悪化させる食物ありと答えた方の記載食物名

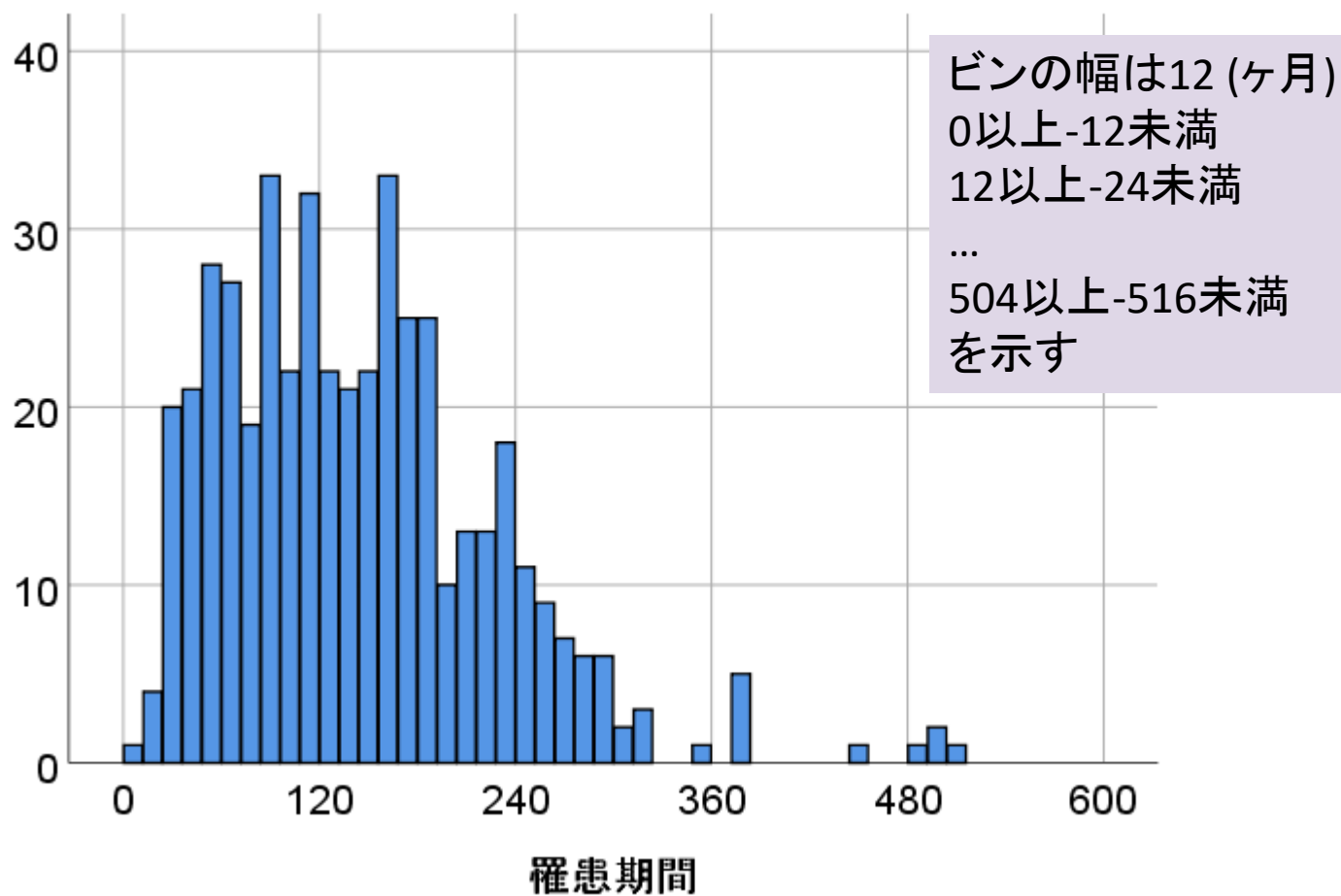
食物名		
みかん(2名)	コーヒー(2名)	
アルコール 刺激物	辛いもの。	しそ、唐辛子
辛子入りの冷やし中華	絶飲食で症状悪化。	ほうれん草
コーヒー、アルコール	コーヒー カレー	刺激物
香辛料	柑橘系	柑橘類
酢の物、柑橘、香辛料	納豆、みかん	柑橘類、香辛料
酢の物フルーツコーヒー 大豆製品	チーズ、大豆製品、ワイン、コーヒー	すし、しょうが、にんにく、醤油、みりん、緑茶
魚、肉、牛乳、生卵、塩分全般、チョコレート、 コーヒー、お酒、かんきつ類	そば、生卵、刺身、生クリーム	塩分強いもの全般。肉、魚、コーラ、乳製品、 コーヒー、アルコール

罹患期間・診断前期間
過去に受診した病院数

罹患期間 (単位: 月) (n = 464)

2021年1月1日 - 発症年月 で算出

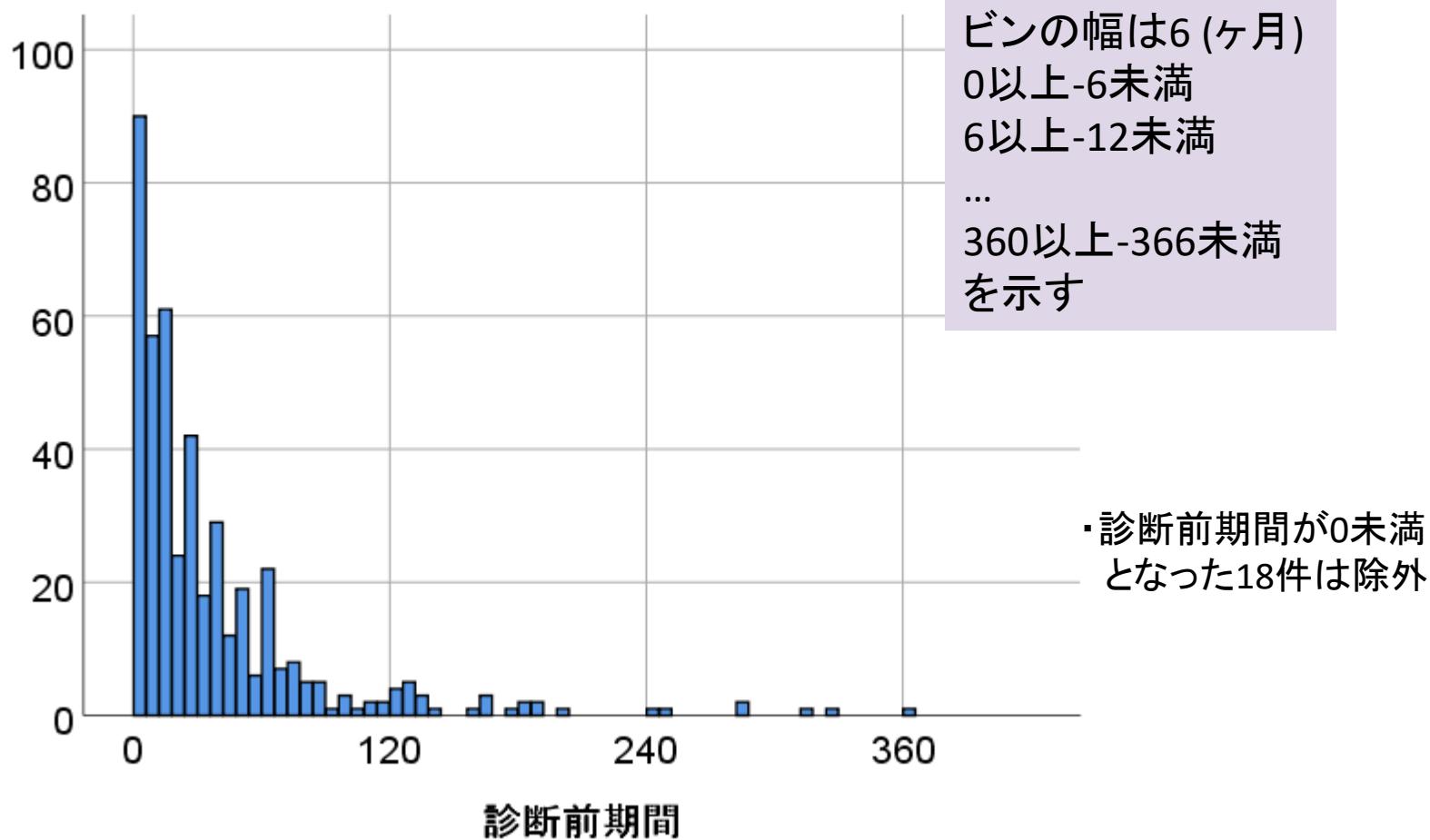
最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
11	504	132	142	82.7



診断前期間 (単位: 月) (n = 444)

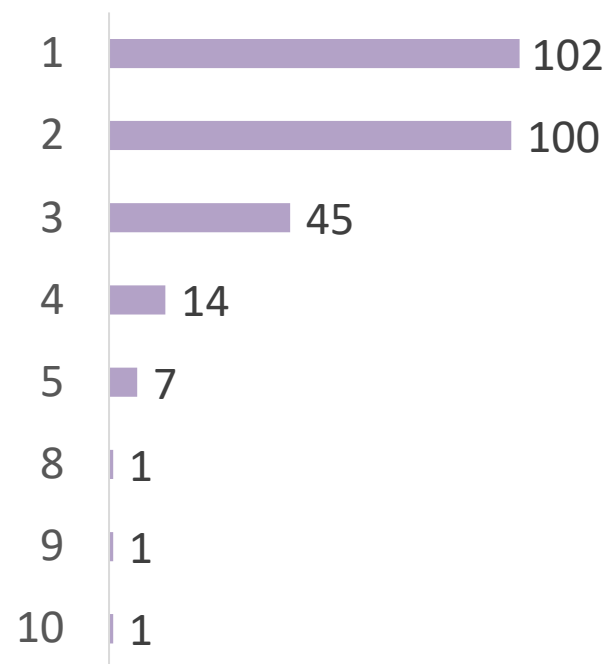
診断年月 - 発症年月 で算出

最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
0	360	21	36.6	49.6



間質性膀胱炎と診断されるまでに受診した病院数 (診断機関を含む数)

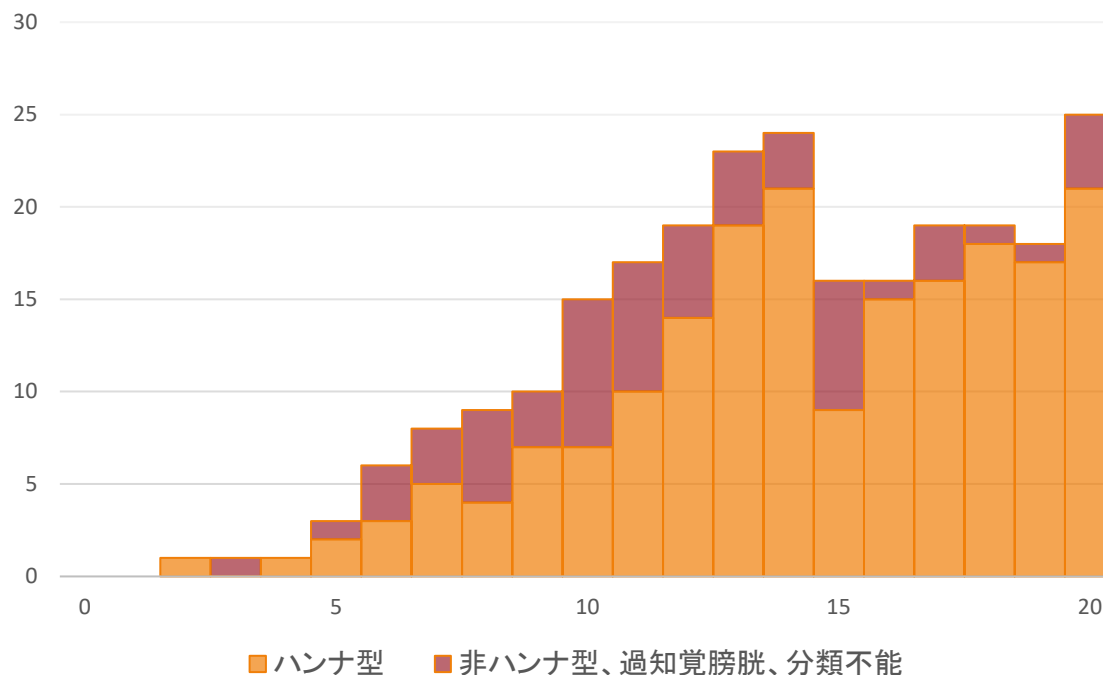
	n	%
1	102	19.3%
2	100	18.9%
3	45	8.5%
4	14	2.6%
5	7	1.3%
8	1	0.2%
9	1	0.2%
10	1	0.2%
未回答	254	48.0%
不正回答(0と回答)	4	0.8%
合計	529	100.0%



自覚症状スコア結果

OSSI合計得点 (回答者 n = 250,うちハンナ型n=190)

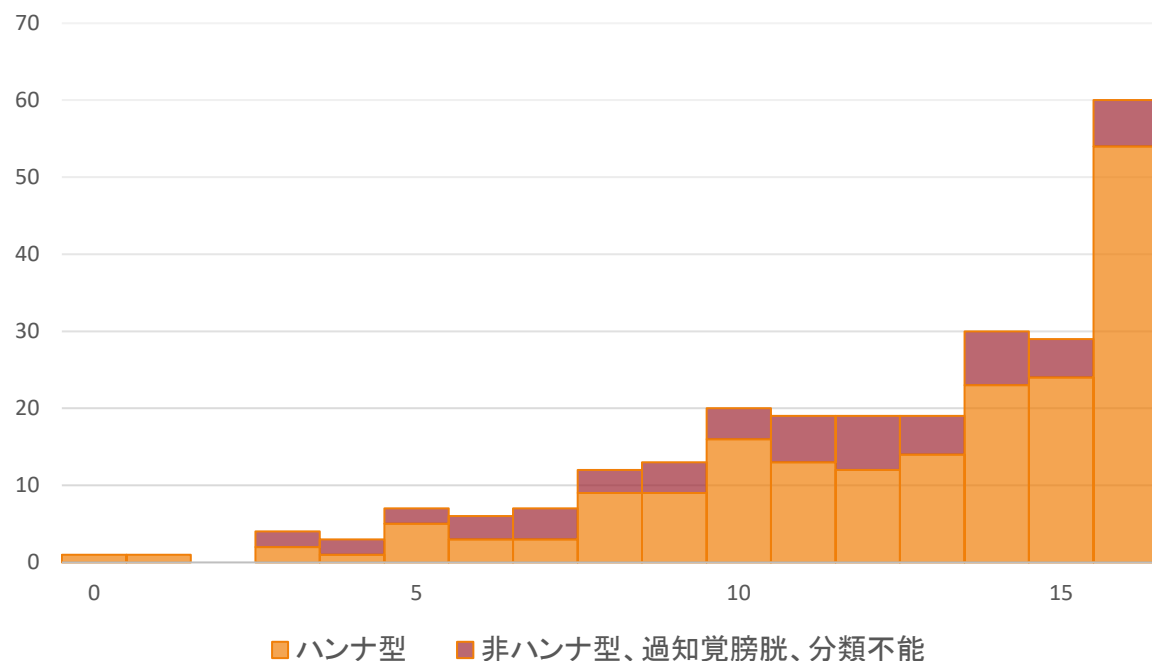
	度数	最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
全体	250	2	20	14.0	13.9	4.2
ハンナ型	190	2	20	15.0	14.6	4.0
非ハンナ型	60	3	20	11.0	11.9	4.1



各ビンが得点を示す
 OSSI合計 2
 OSSI合計 3
 ...
 OSSI合計 20

OSPI合計得点(回答者 n = 250,うちハンナ型n=190)

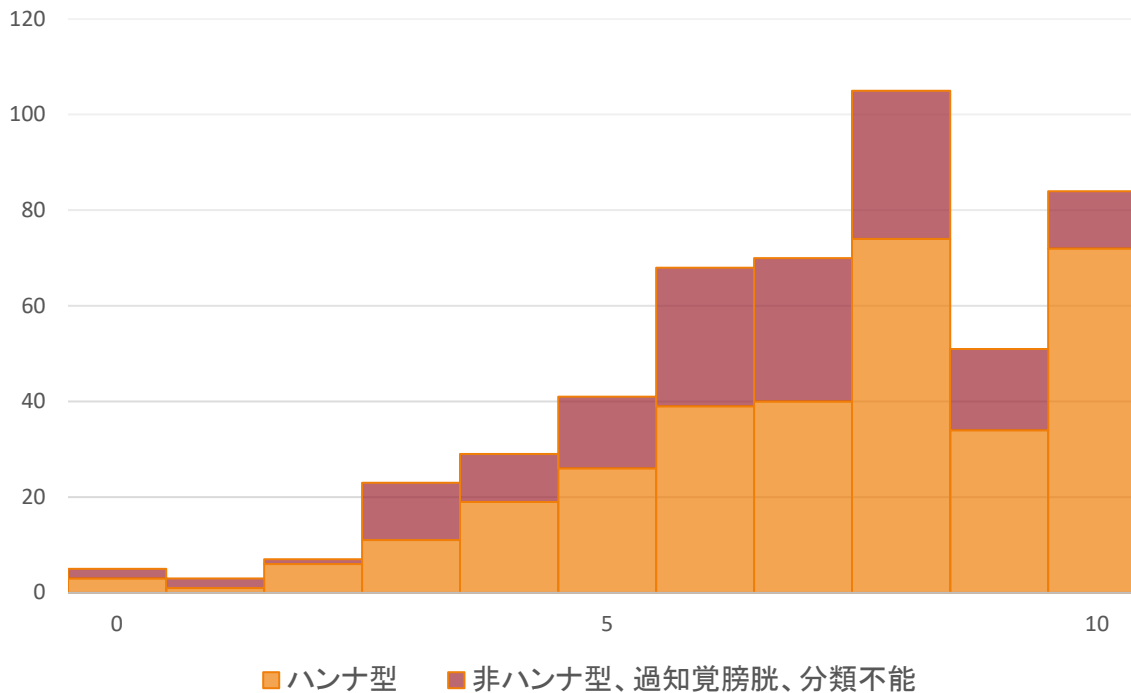
	度数	最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
全体	250	0	16	13.0	12.2	3.6
ハンナ型	190	0	16	14.0	12.6	3.5
非ハンナ型	60	3	16	11.5	10.9	3.7



各ビンが得点を示す
 OSPI合計 2
 OSPI合計 3
 ...
 OSPI合計 20

Pain Scale合計得点(回答者 n = 486 ,うちハンナ型n=325)

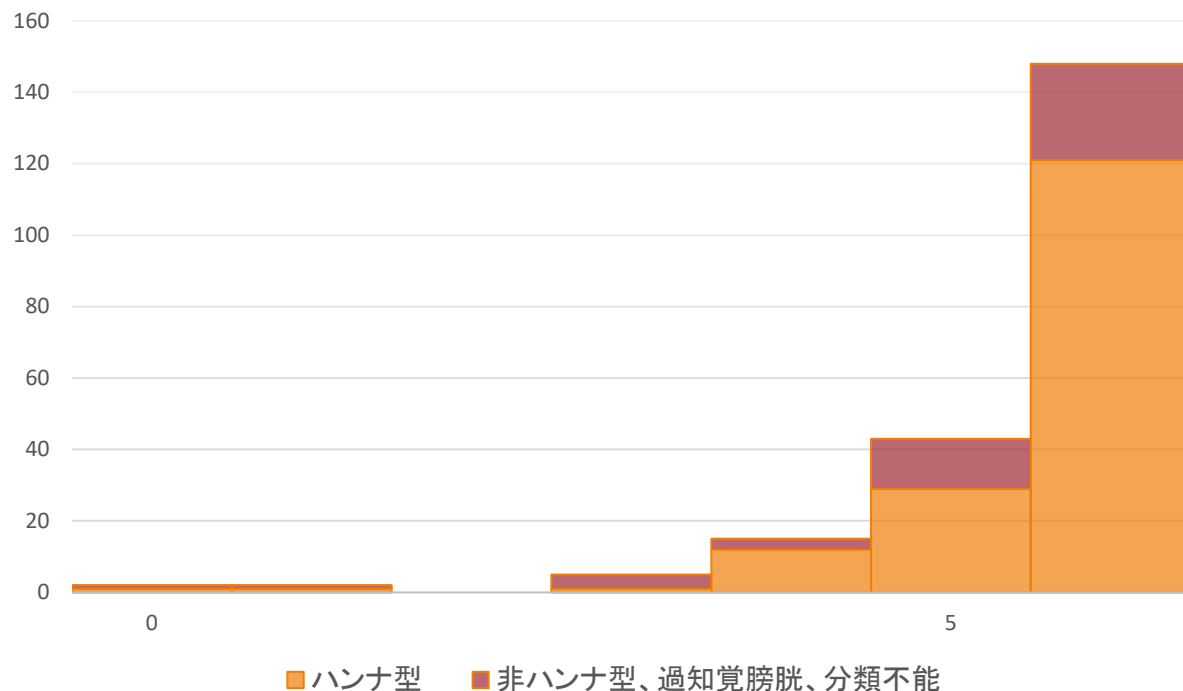
	度数	最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
全体	486	0	10	7.0	7.1	2.2
ハンナ型	325	0	10	8.0	7.3	2.3
非ハンナ型	161	0	10	7.0	6.6	2.2



各ビンが得点を示す
 Pain Scale合計 2
 Pain Scale合計 3
 ...
 Pain Scale合計 20

QOL Score合計得点(回答者 n = 215, うちハンナ型n=165)

	度数	最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
全体	215	0	6	6.0	5.5	1.0
ハンナ型	165	0	6	6.0	5.6	0.9
非ハンナ型	50	0	6	6.0	5.1	1.3

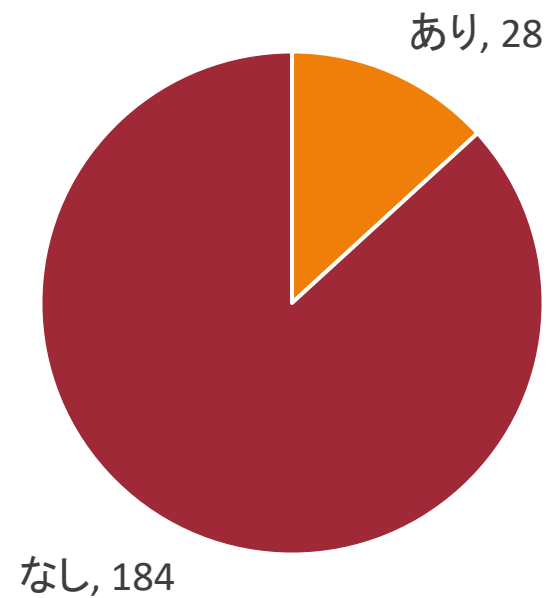


各ビンが得点を示す
 QOL Score合計 2
 QOL Score合計 3
 ...
 QOL Score合計 20

排尿日誌・症状に関する結果

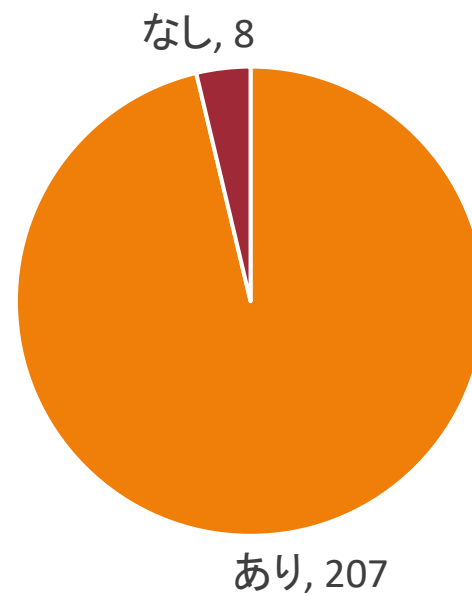
失禁の有無(n = 212)

	n	%
あり	28	13.2
なし	184	86.8
合計	212	100.0



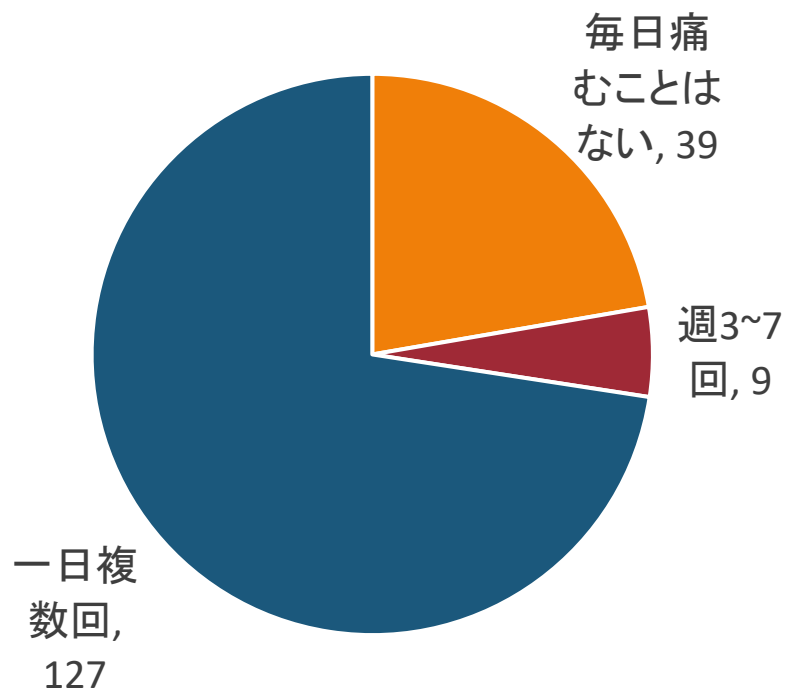
膀胱・陰部痛(n = 215)

	n	%
あり	207	96.3
なし	8	3.7
合計	215	100.0

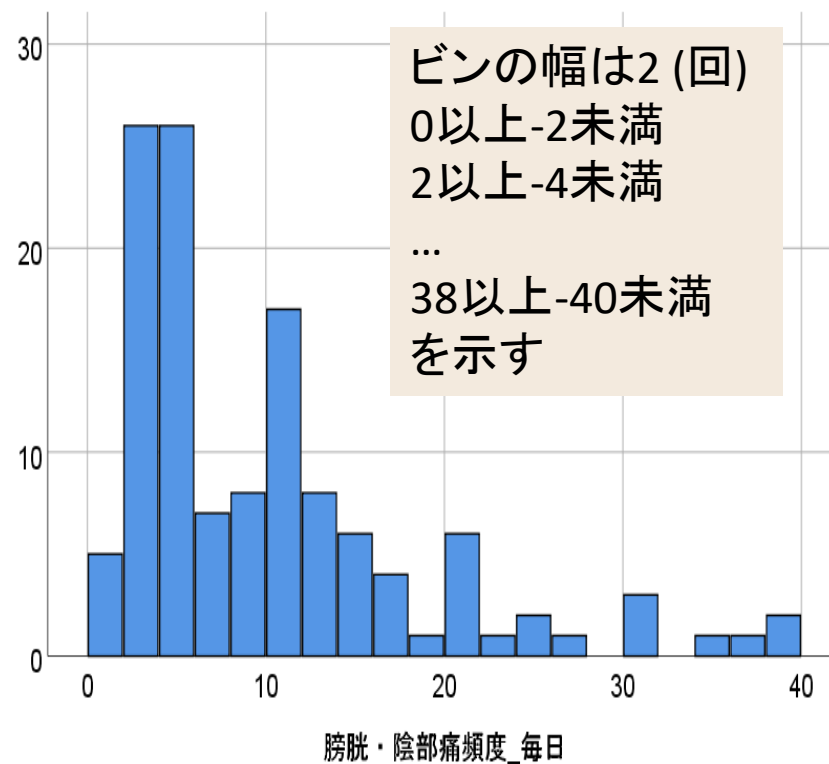


膀胱・陰部痛頻度 (痛みがあると答えた n = 175)

	n	%
毎日痛むことはない	39	22.3
週3~7回	9	5.1
1日複数回	127	72.6
合計	175	100.0

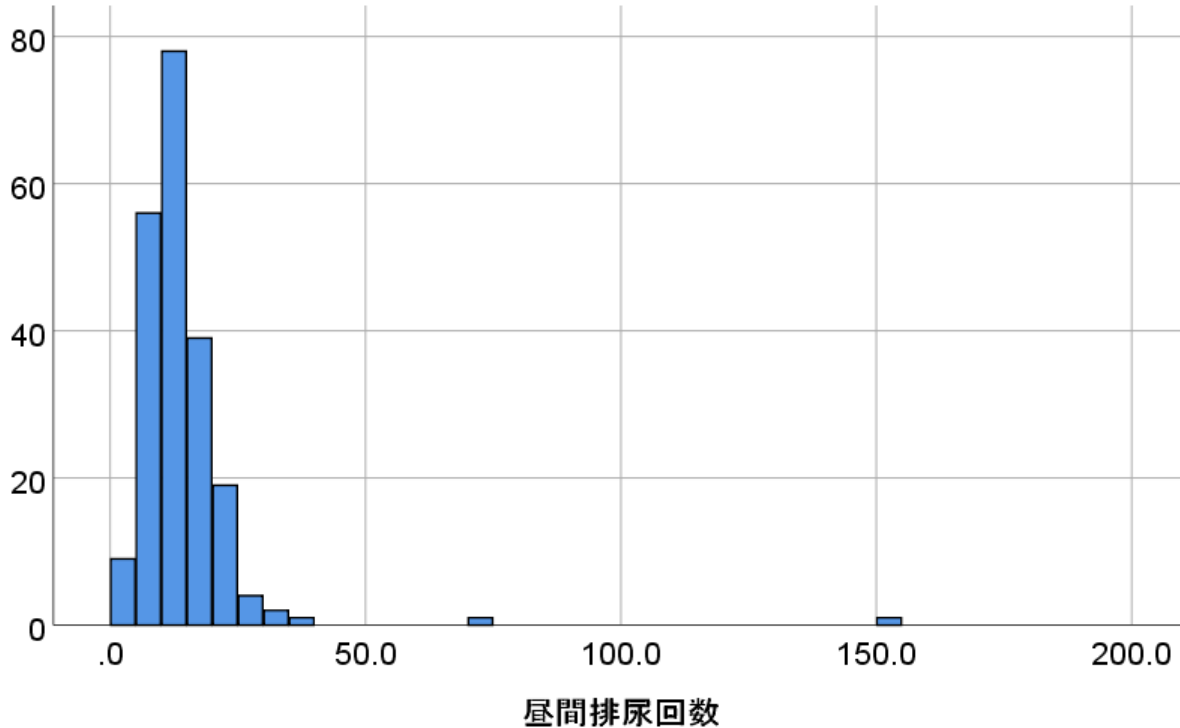


1日複数回痛みがあると答えた者の痛頻度 (n = 125)



昼間排尿回数(n = 210)

最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
0	150	12	13.5	11.9

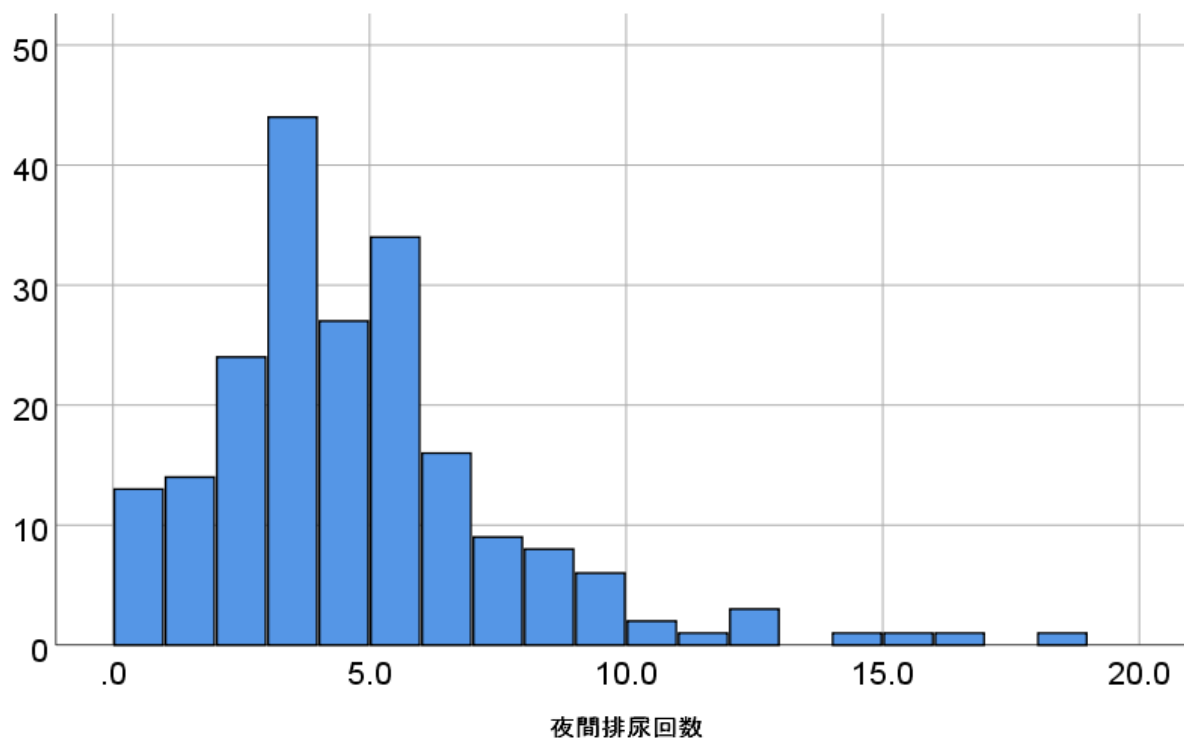


ビンの幅は5 (回)
0以上-5未満
5以上-10未満
...
150以上-155未満
を示す

※回答は
小数点での回答も可

夜間排尿回数(n = 205)

最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
0	18	4	4.3	2.9

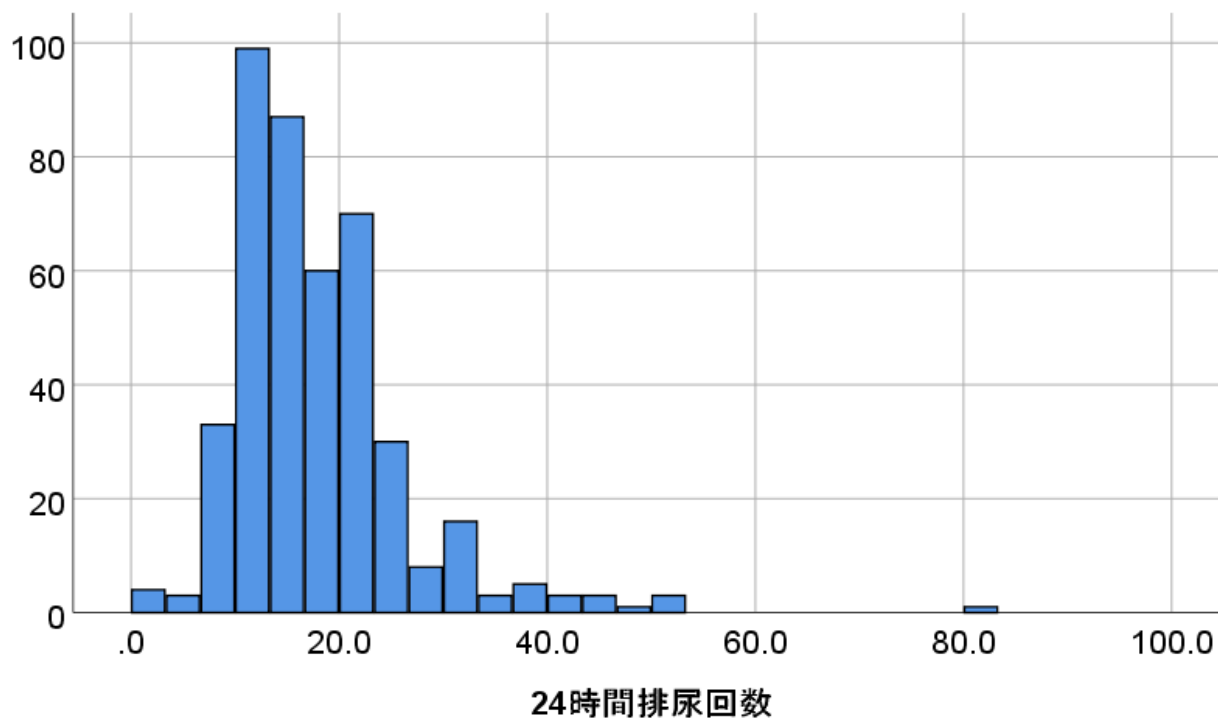


ビンの幅は1 (回)
0以上-1未満
1以上-2未満
...
18以上-19未満
を示す

※回答は
小数点での回答も可

24時間排尿回数(n = 429)

最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
0	80	16	17.6	8.4



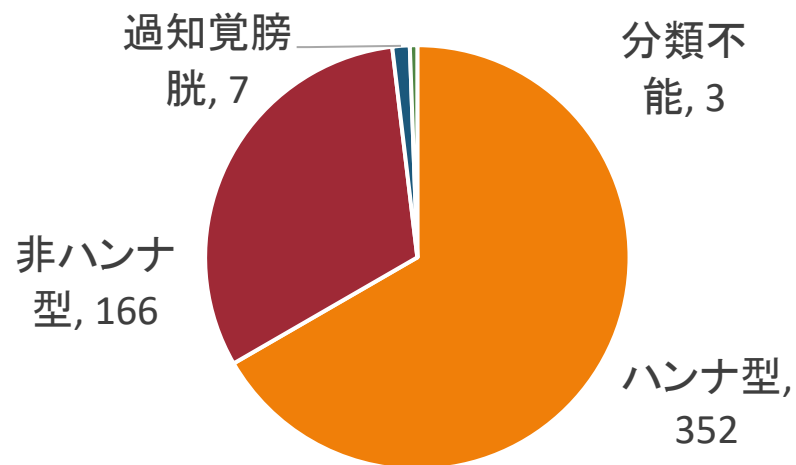
ビンの幅は5 (回)
0以上-5未満
5以上-10未満
...
80以上-85未満
を示す

※夜間排尿回数が1以上で
24時間排尿回数が0の者が
あったが、
今回はそのまま集計した
※回答は
小数点での回答も可

症例タイプ・ハンナ病変に関する結果

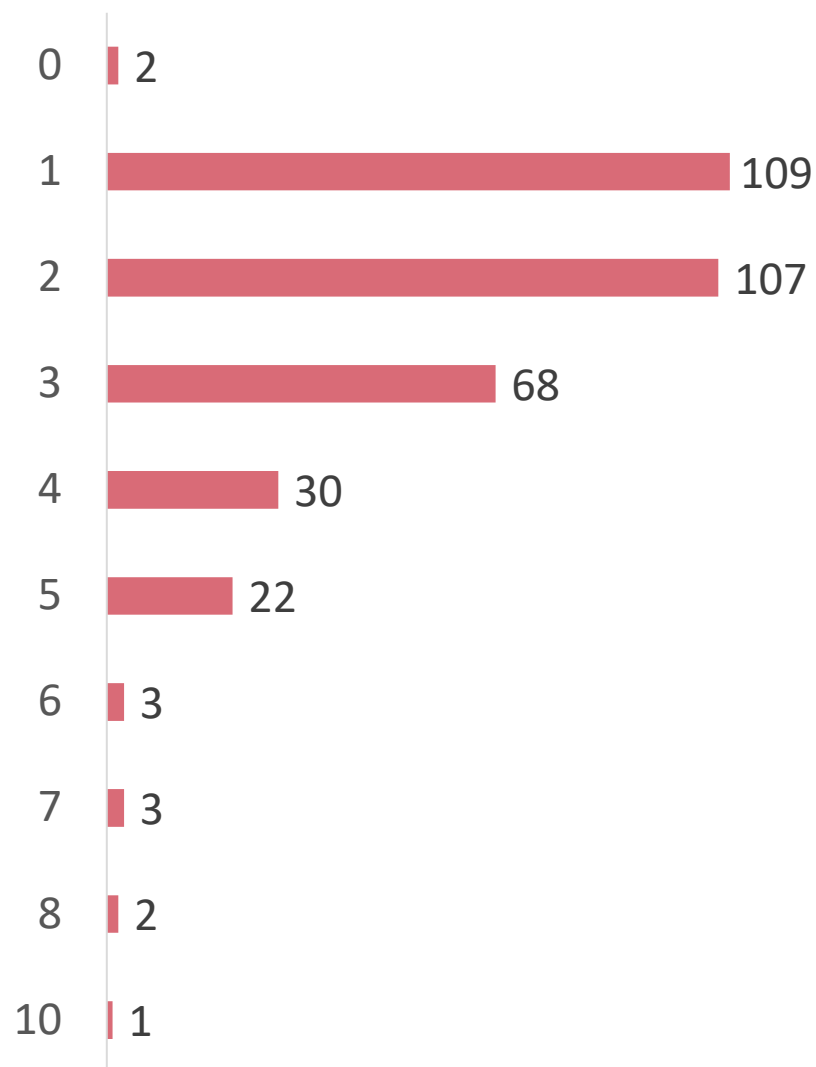
症例のタイプ (n = 528)

	n	%
ハンナ型	352	66.7
非ハンナ型	166	31.4
過知覚膀胱	7	1.3
分類不能	3	0.6
合計	528	100.0



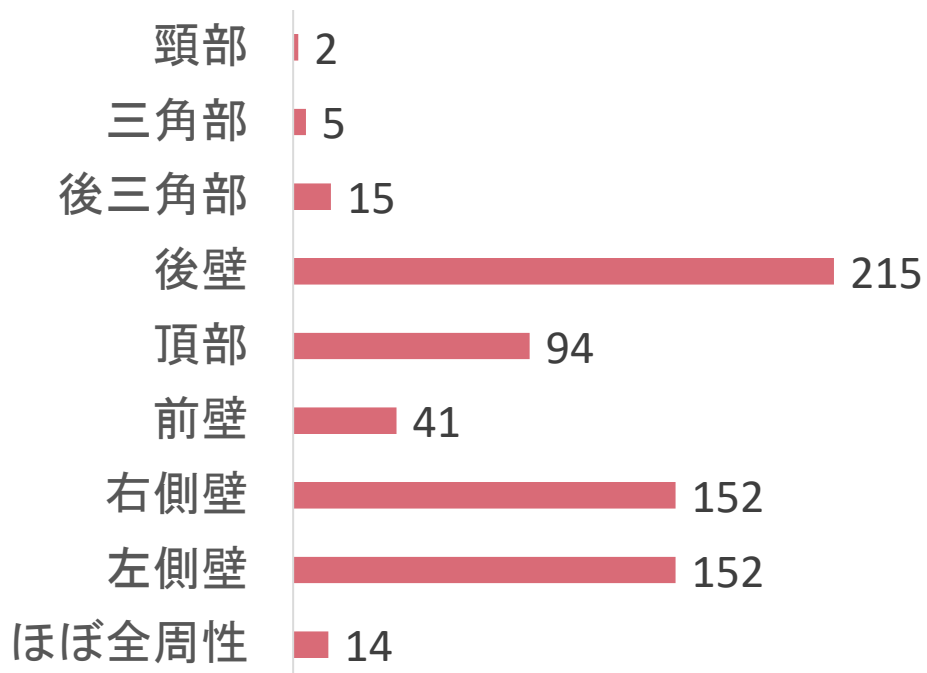
ハンナ病変の数 (ハンナ型の者 n = 347)

病変数	n	ハンナ型 (n = 347) に占める%
0	2	0.6
1	109	31.4
2	107	30.8
3	68	19.6
4	30	8.6
5	22	6.3
6	3	0.9
7	3	0.9
8	2	0.6
10	1	0.3
合計	347	100.0



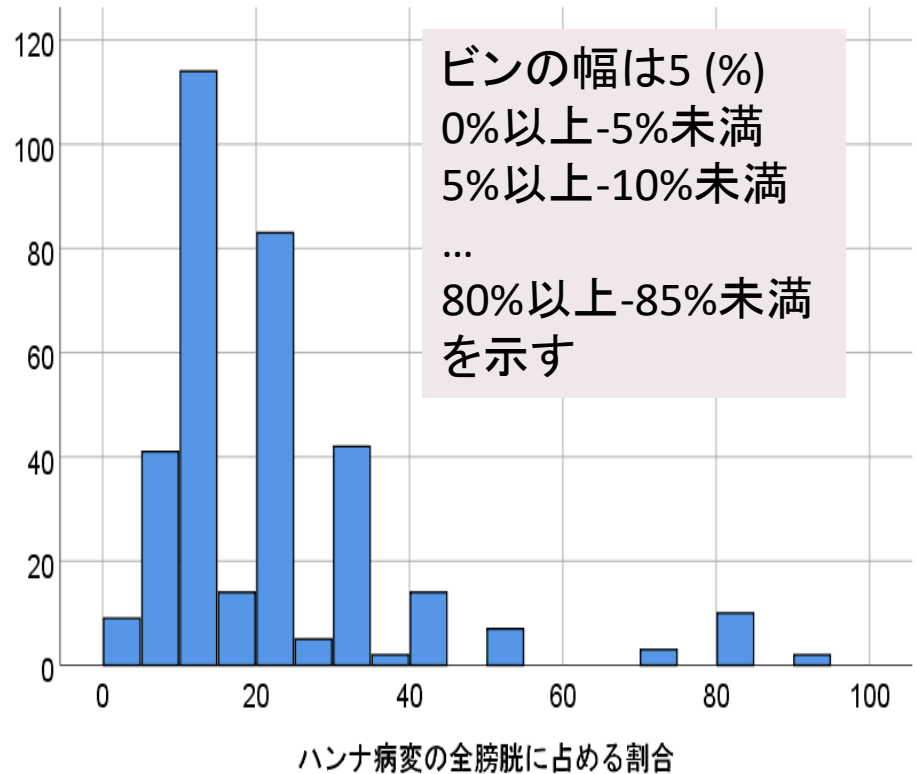
ハンナ病変の部位 (複数回答可: ハンナ型の者 n = 348)

病変部位	n	ハンナ型 (n = 348) に占める%
頸部	2	0.6%
三角部	5	1.4%
後三角部	15	4.3%
後壁	215	61.8%
頂部	94	27.0%
前壁	41	11.8%
右側壁	152	43.7%
左側壁	152	43.7%
ほぼ全周性	14	4.0%



ハンナ病変の全膀胱に占める割合 (ハンナ型の者 n = 346)

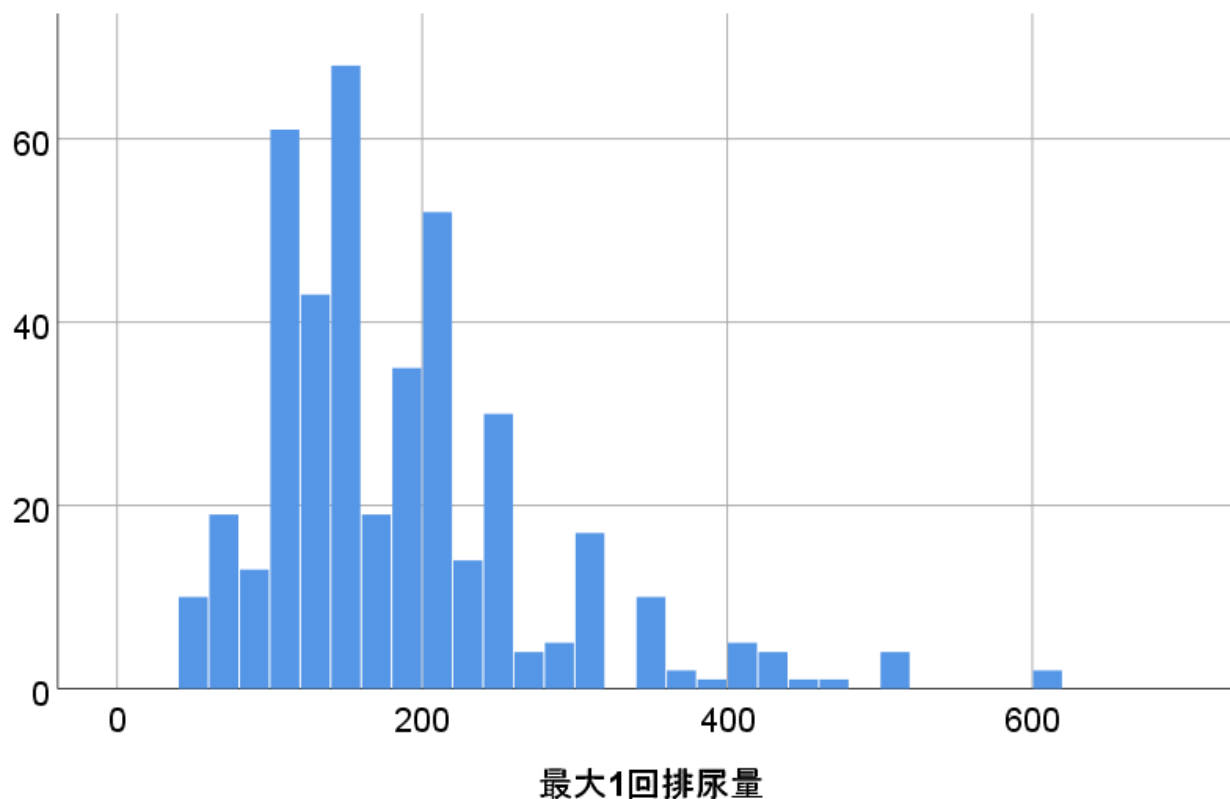
膀胱に占める割合 (%)	n	ハンナ型 (n = 54) に占める割合 (%)
0	2	0.6
1	1	0.3
2	2	0.6
3	4	1.2
5	33	9.5
7	3	0.9
8	5	1.4
10	114	32.9
15	14	4.0
20	83	24.0
25	5	1.4
30	42	12.1
35	2	0.6
40	14	4.0
50	7	2.0
70	3	0.9
80	10	2.9
90	1	0.3
92	1	0.3
合計	346	100.0



最大膀胱容量・最大一回排尿量に関する結果

最大一回排尿量(n=420)

最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
40	600	150	178.5	90.6

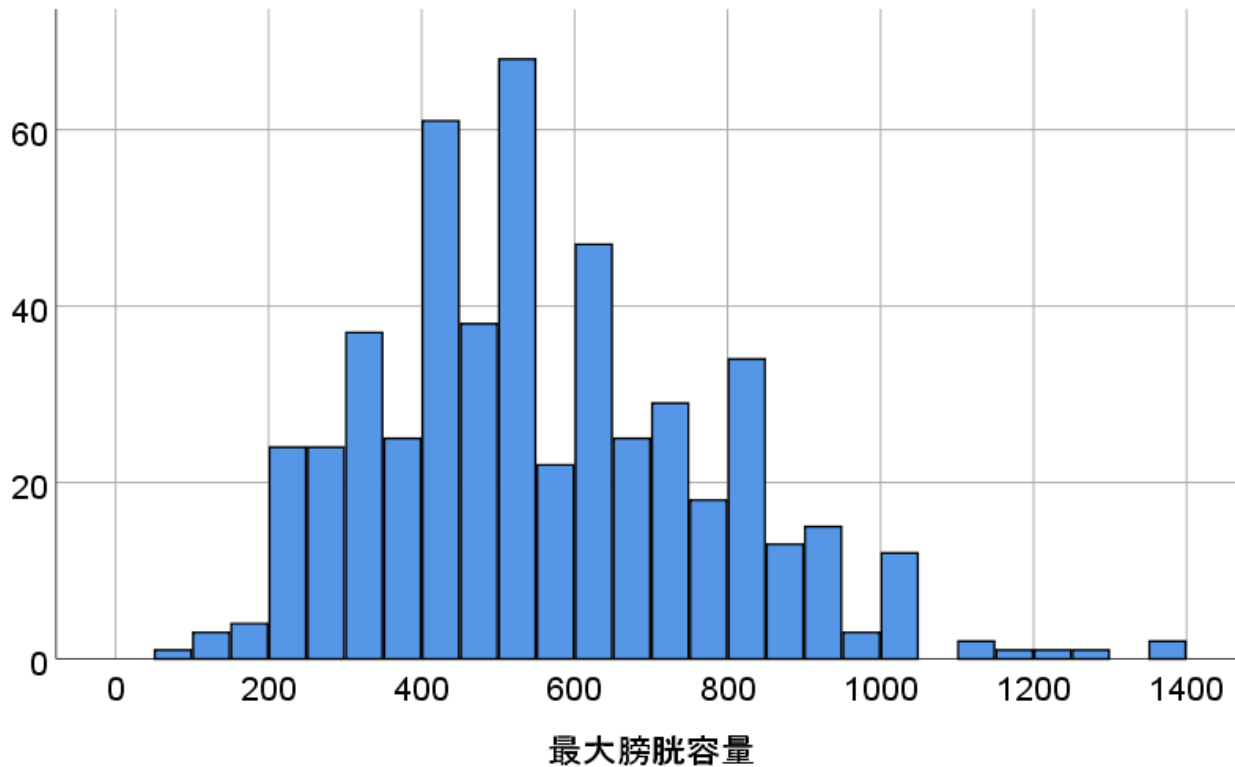


ビンの幅は20 (ml)
40以上-60未満
60以上-80未満
...
600以上-620未満
を示す

※最大一回排尿量
が0であったものは
除外した

最大膀胱容量(n=510)

最小値	最大値	中央値	平均	標準偏差
70	1360	500	537.4	219.6

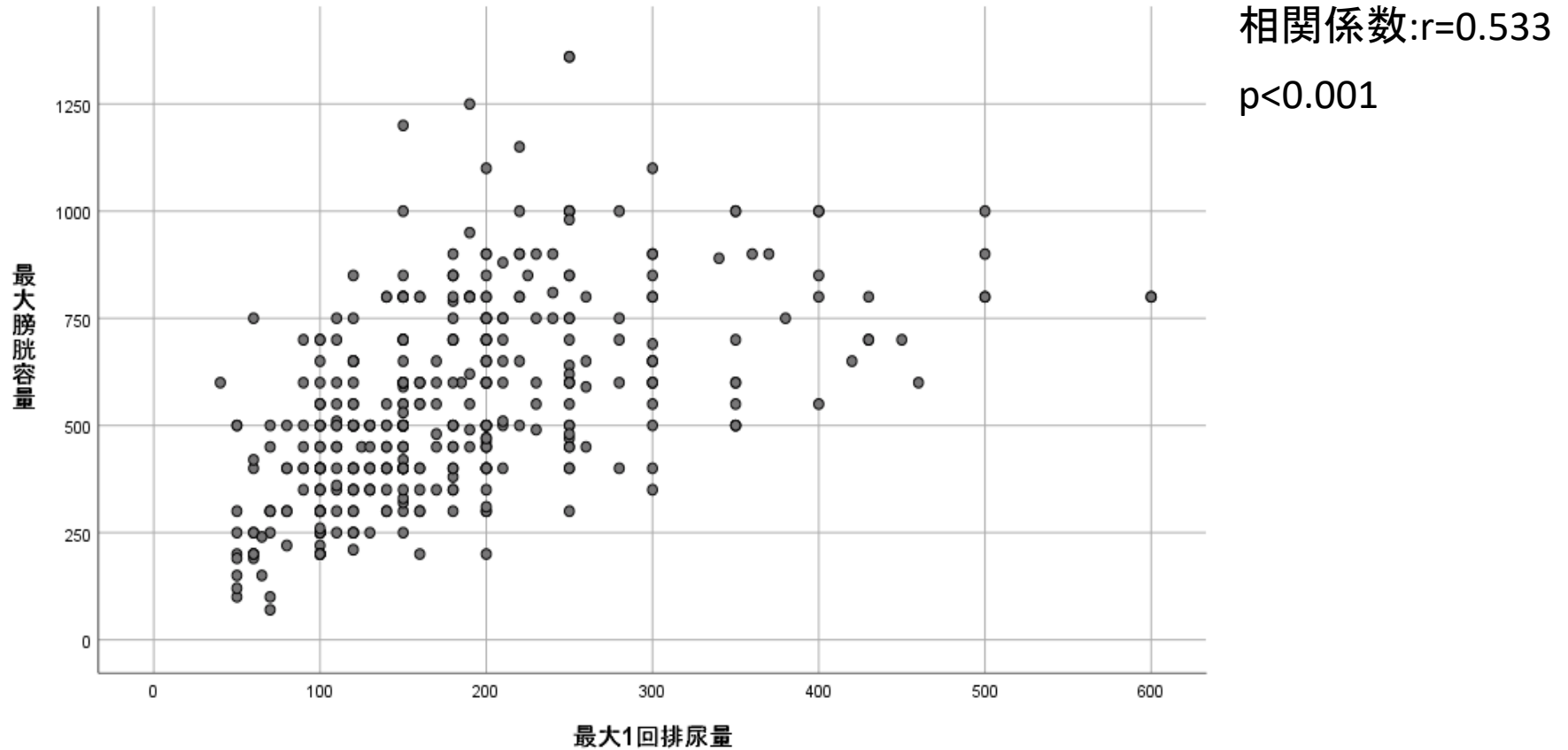


ビンの幅は50 (ml)
100以上-150未満
150以上-200未満
...
1350以上-1400未満
を示す

※最大膀胱容量が0であったものは除外した

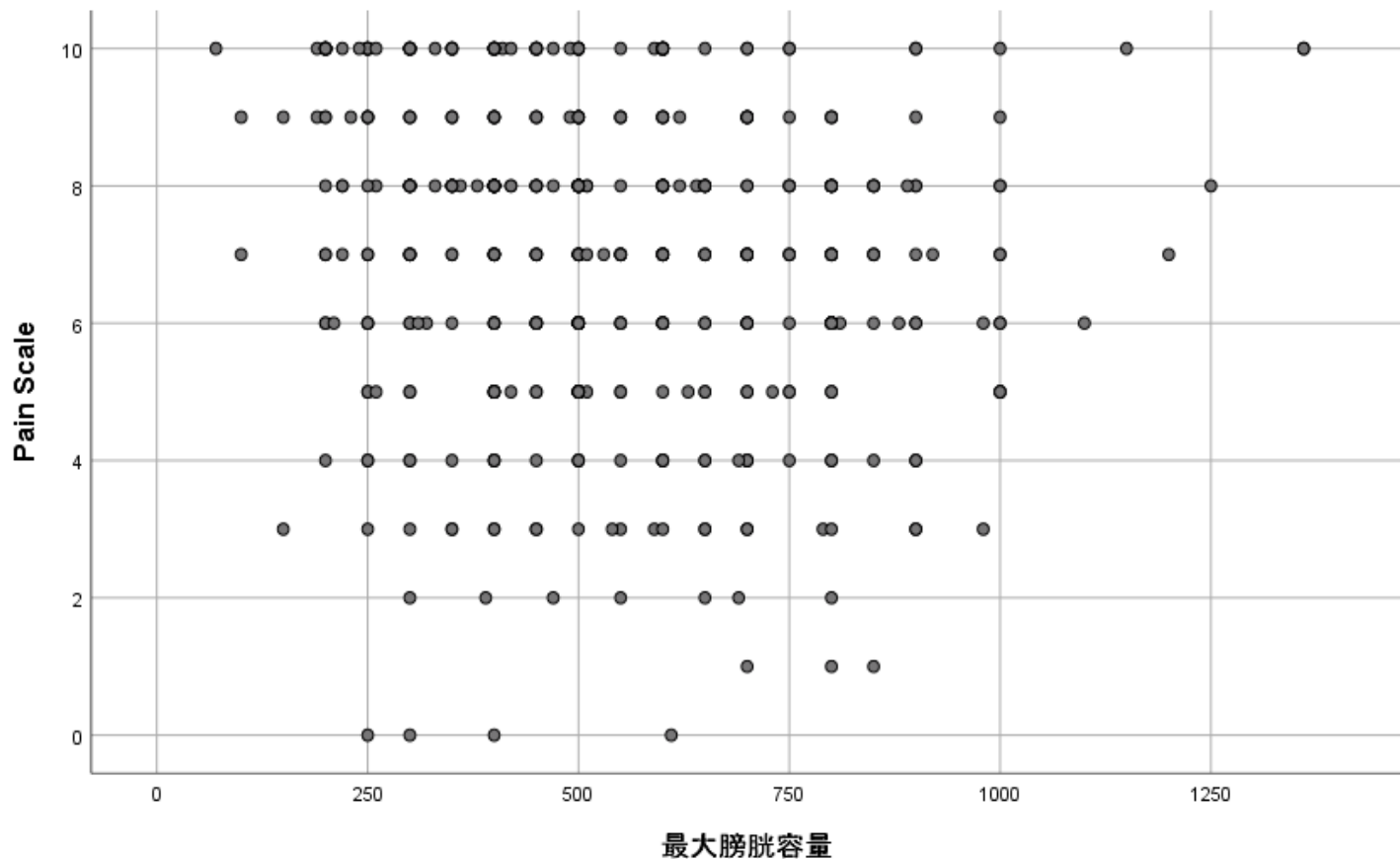
最大膀胱容量と最大一回排尿量(n=410)

- 最大膀胱容量と最大1回排尿量について、正の相関がみられた。



Pain Scaleと最大膀胱容量(n=471)

- Pain Scaleと最大膀胱容量について、極めて弱い負の相関がみられた。

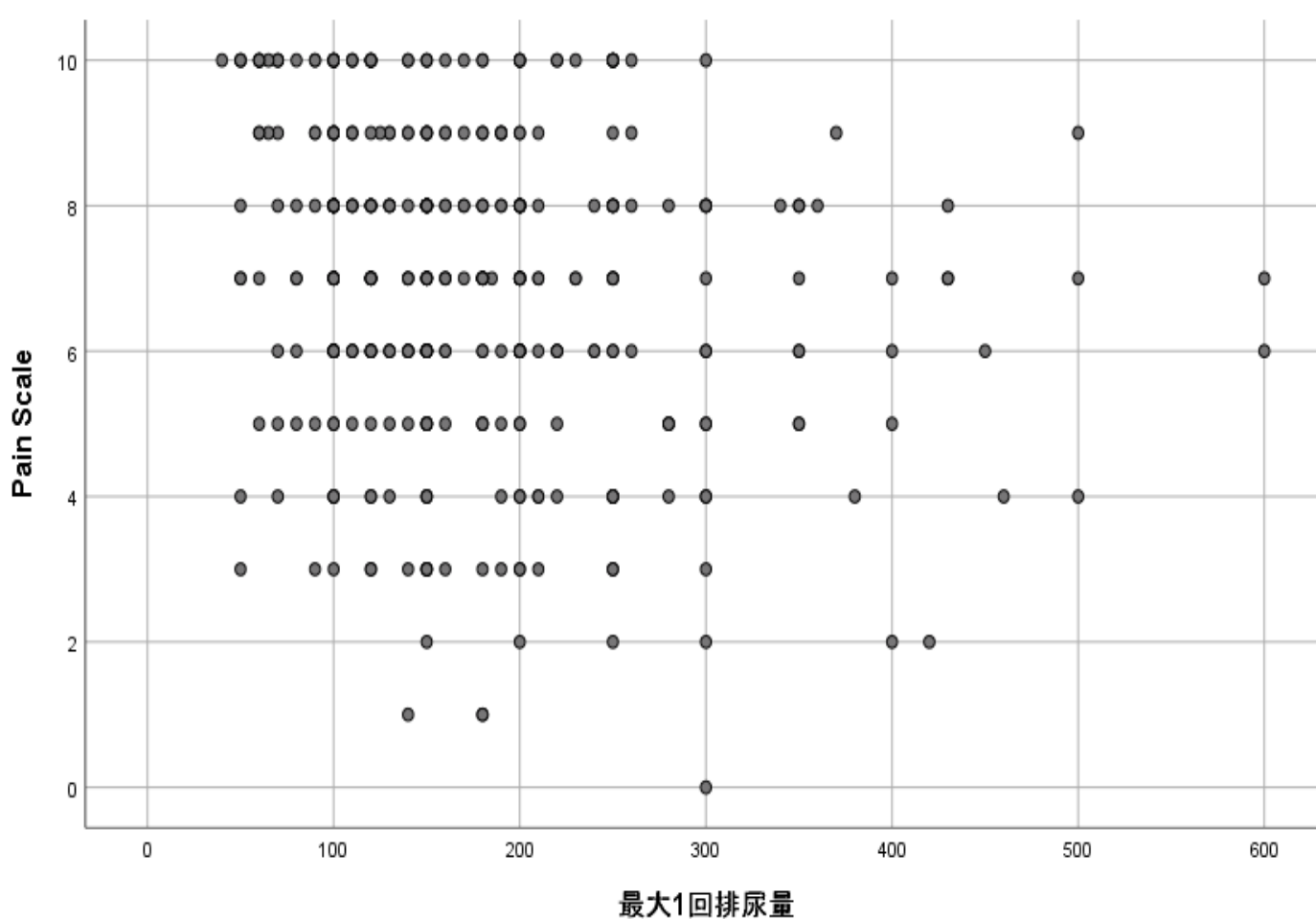


相関係数: $r = -0.145$

$p = 0.002$

Pain Scaleと最大一回排尿量(n=396)

- Pain Scaleと最大1回排尿量について、極めて弱い負の相関がみられた。



相関係数: $r = -0.202$

$P < 0.001$

【資料】相関係数と散布図

①患者全体

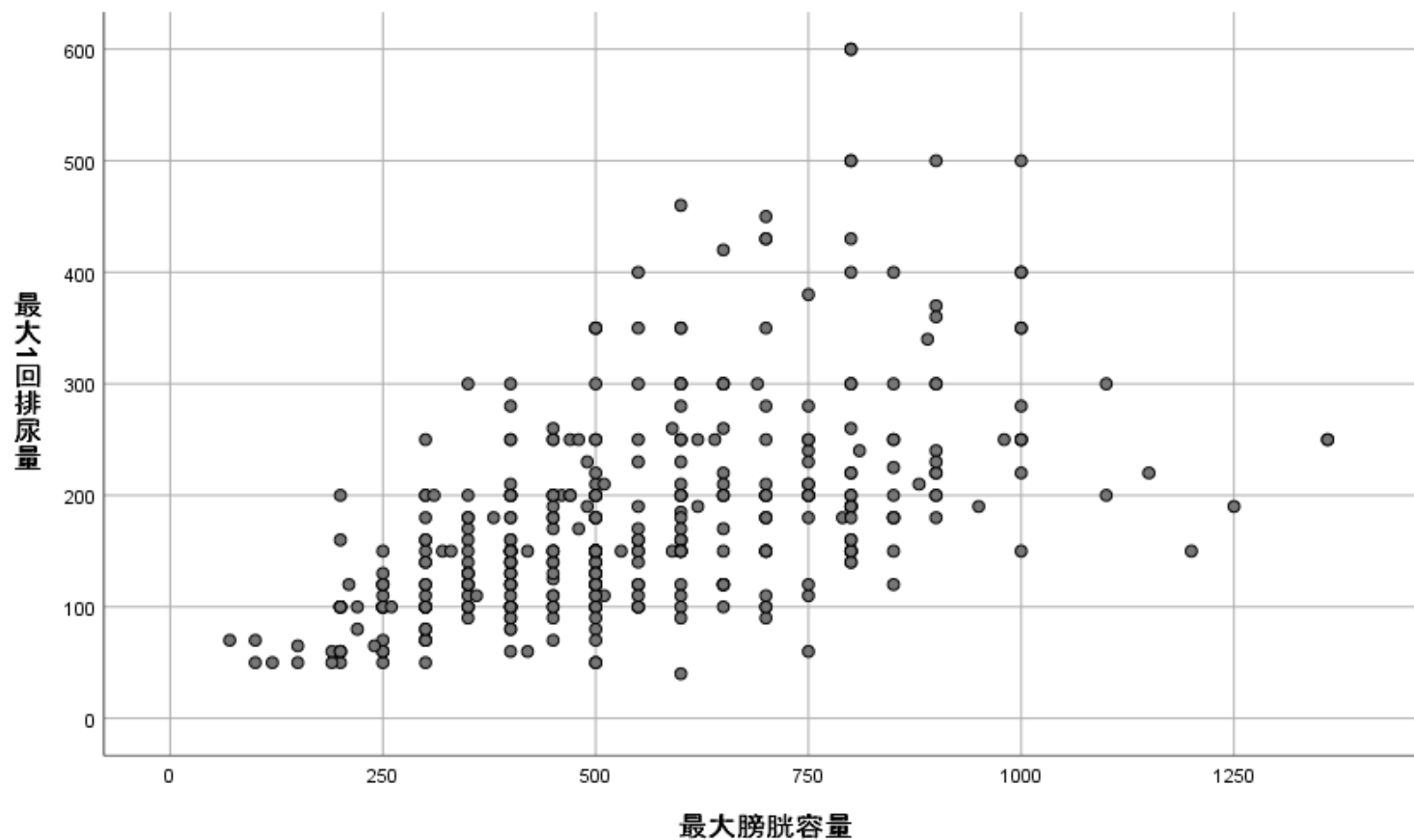
※相関係数はスピアマンの ρ を示した
※相関係数が $|0.2|$ より大きい場合、散布図を示した

患者全体における相関(n=510)

	最大膀胱容量	最大1回排尿量	PainScale	OSSI合計	OSPI合計	QOL Score	昼間排尿回数	夜間排尿回数	24時間排尿回数
最大膀胱容量	1.00	0.59	-0.20	-0.37	-0.27	-0.13	-0.40	-0.48	-0.48
最大1回排尿量		1.00	-0.21	-0.45	-0.26	-0.17	-0.45	-0.51	-0.57
PainScale			1.00	0.45	0.48	0.33	0.21	0.12	0.13
OSSI合計				1.00	0.75	0.48	0.51	0.56	0.57
OSPI合計					1.00	0.58	0.51	0.38	0.52
QOL Score						1.00	0.28	0.21	0.21
昼間排尿回数							1.00	0.46	0.88
夜間排尿回数								1.00	0.70
24時間排尿回数									1.00

※相関係数はスピアマンの ρ を示した
 ※各ペア毎に欠損を除外して算出した

最大膀胱容量と最大1回排尿量



相関係数
 $\rho=0.59$

【資料】相関係数と散布図

②ハンナ型患者

※相関係数はスピアマンの ρ を示した
※相関係数が $|0.2|$ より大きい場合、散布図を示した

ハンナ型における相関(n=347)

	ハンナ病変の数	ハンナ病変割合	最大膀胱容量	最大1回排尿量	PainScale	OSSI合計	OSPI合計	QOLScore	昼間排尿回数	夜間排尿回数	24時間排尿回数
ハンナ病変の数	1.00	0.60	-0.23	-0.14	0.14	0.14	0.17	0.02	0.26	0.19	0.22
ハンナ病変割合		1.00	-0.30	-0.11	0.05	0.22	0.23	0.17	0.26	0.26	0.23
最大膀胱容量			1.00	0.57	-0.18	-0.32	-0.22	-0.11	-0.43	-0.43	-0.47
最大1回排尿量				1.00	-0.25	-0.43	-0.24	-0.16	-0.46	-0.50	-0.61
PainScale					1.00	0.45	0.50	0.33	0.27	0.18	0.15
OSSI合計						1.00	0.71	0.42	0.54	0.48	0.59
OSPI合計							1.00	0.53	0.51	0.24	0.50
QOLScore								1.00	0.31	0.21	0.20
昼間排尿回数									1.00	0.44	0.89
夜間排尿回数										1.00	0.66
24時間排尿回数											1.00

※相関係数はスピアマンの ρ を示した
 ※各ペア毎に欠損を除外して算出した

重症度判定基準のValidation

重症度基準

重症度	基準
重症	膀胱痛の程度*が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が100mL以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度*が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が200mL以上

*膀胱痛の程度（0～10点）の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない

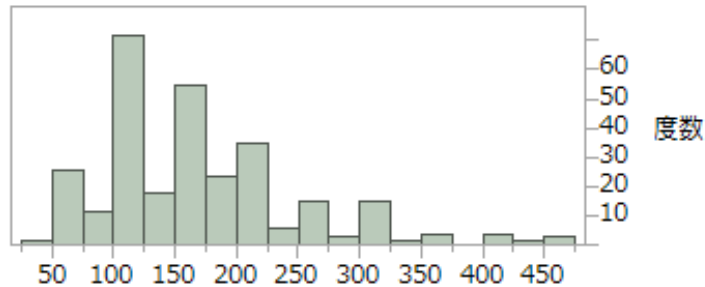
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

現行の重症度基準と患者数の分布

最大1回排尿量



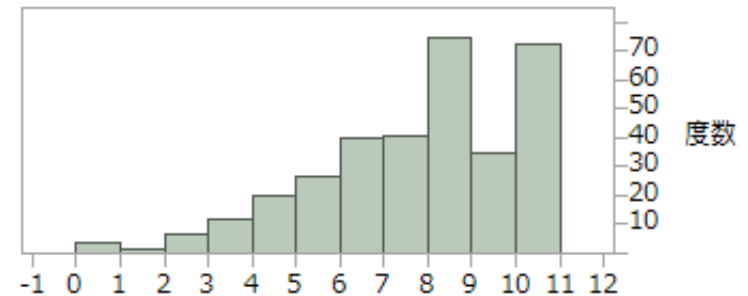
分位点

100.0%	最大値	460
99.5%		455.9
97.5%		359.5
90.0%		250
75.0%	四分位点	200
50.0%	中央値	150
25.0%	四分位点	100
10.0%		80
2.5%		50
0.5%		44.1
0.0%	最小値	40

要約統計量

平均	160.92527
標準偏差	76.25871
平均の標準誤差	4.5492132
平均の上側95%	169.88027
平均の下側95%	151.97027
N	281

PainScale



分位点

100.0%	最大値	10
99.5%		10
97.5%		10
90.0%		10
75.0%	四分位点	9
50.0%	中央値	8
25.0%	四分位点	6
10.0%		4
2.5%		2
0.5%		0
0.0%	最小値	0

要約統計量

平均	7.3353846
標準偏差	2.2528741
平均の標準誤差	0.124967
平均の上側95%	7.5812337
平均の下側95%	7.0895355
N	325

現行の診断基準での各因子のROC曲線

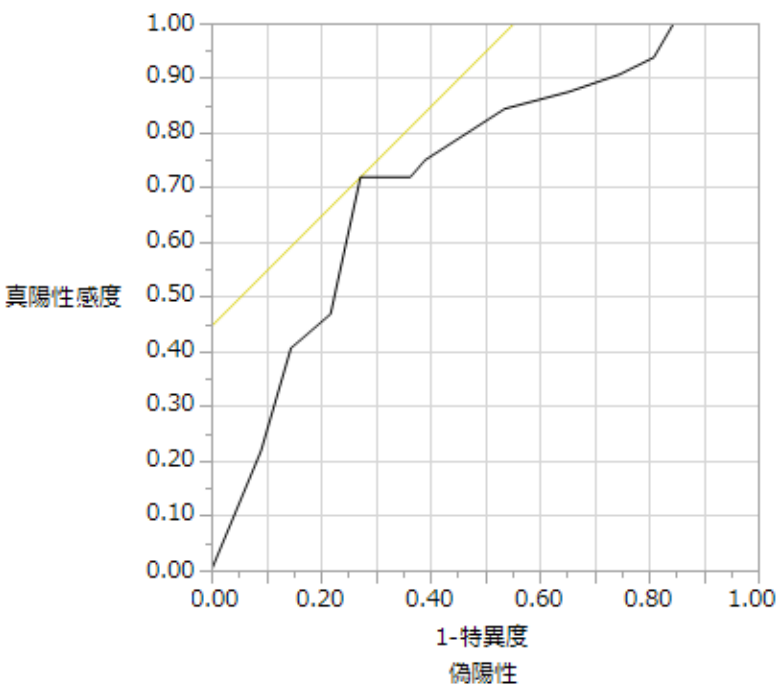
最大1回排尿量(MVV)100ml以下
かつ

Pain Scale 7以上を「重症」のアウトカムと規定

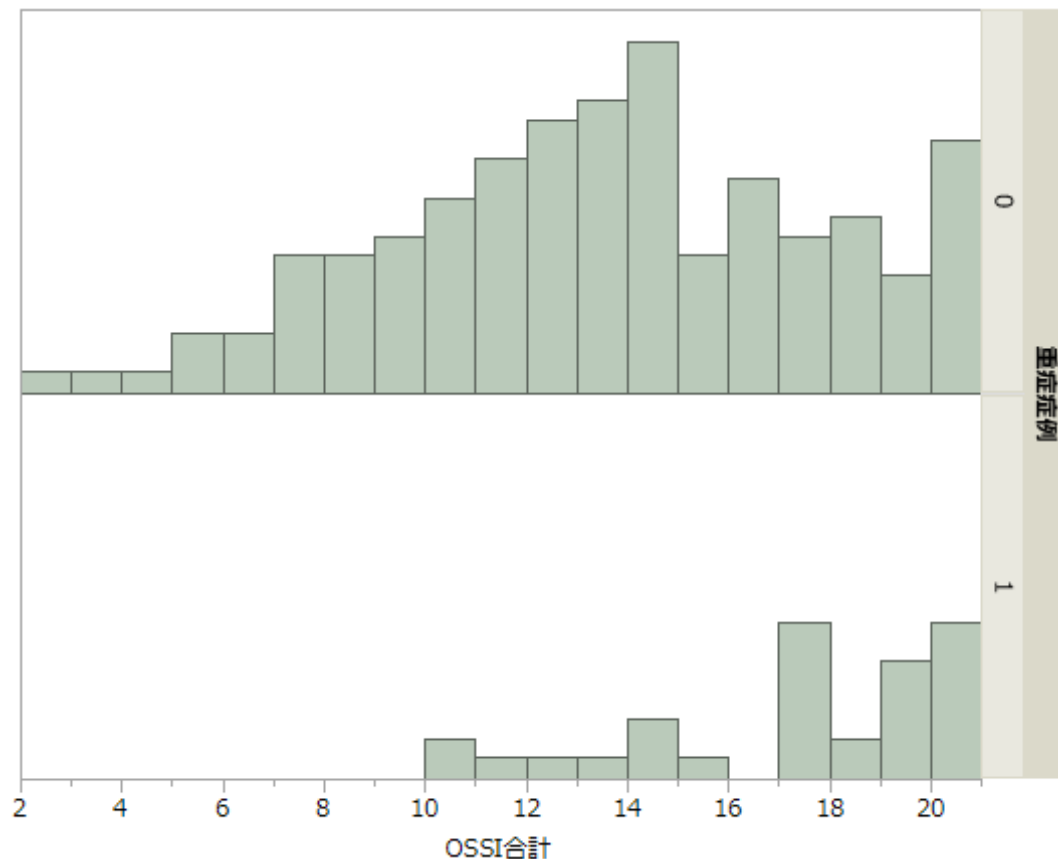
現行の診断基準を用いると、難病に指定されるであろう「重症」ハンナ型症例 N=55

指定されない症例(軽症・中等症) N=235

OSSIと重症度の関係



AUC 0.72 Cut off 17点



重症から除外される症例の中にもOSSI高値の症例が存在する

参考) 米国における症状スコアの報告(IC/BPS 病型分類なし)

Table 1. Baseline symptom index values overall and by gender

Symptom Indexes*	Total Sample		Females		Males	
	No. Pts	Mean ± SD (observed range)	No. Pts	Mean ± SD (observed range)	No. Pts	Mean ± SD (observed range)
GUPI total score:	422	25.60 ± 8.61 (0–44)	232	26.45 ± 8.92 (0–43)	190	24.57 ± 8.13 (6–44)
Pain	422	12.57 ± 4.46 (0–23)	232	12.86 ± 4.60 (0–21)	190	12.21 ± 4.27 (2–23)
Urinary	424	5.29 ± 2.96 (0–10)	233	5.74 ± 2.97 (0–10)	191	4.73 ± 2.86 (0–10)
QOL	424	7.71 ± 2.87 (0–12)	233	7.82 ± 2.94 (0–12)	191	7.58 ± 2.78 (0–12)
ICSI	421	9.73 ± 4.72 (0–20)	231	10.76 ± 4.50 (0–20)	190	8.48 ± 4.70 (0–20)
ICPI	419	8.51 ± 4.38 (0–16)	230	9.50 ± 4.02 (0–16)	189	7.31 ± 4.52 (0–16)
HADS Depression	422	5.40 ± 4.20 (0–20)	232	5.32 ± 4.30 (0–20)	190	5.49 ± 4.09 (0–20)
SYMQ item:						
1 (pain)	424	5.07 ± 2.20 (1–10)	233	5.24 ± 2.14 (1–10)	191	4.85 ± 2.25 (1–10)
2 (urgency)	424	5.06 ± 2.56 (0–10)	233	5.36 ± 2.51 (0–10)	191	4.69 ± 2.58 (0–10)
3 (frequency)	424	4.90 ± 2.60 (0–10)	233	5.12 ± 2.57 (0–10)	191	4.64 ± 2.61 (0–10)
4 (void)	421	2.47 ± 0.95 (1–4)	231	2.60 ± 0.94 (1–4)	190	2.31 ± 0.93 (1–4)
5 (pelvic pain symptoms)	423	5.19 ± 2.34 (0–10)	232	5.37 ± 2.32 (0–10)	191	4.97 ± 2.34 (0–10)
Pain Severity Index (GUPI pain + ICSI item 4)	422	14.99 ± 5.58 (1–28)	232	15.78 ± 5.65 (1–26)	190	14.03 ± 5.36 (2–28)
Urinary Severity Index (GUPI urinary + ICSI items 1–3)	421	12.59 ± 6.23 (0–25)	231	13.57 ± 6.07 (1–25)	190	11.39 ± 6.22 (0–25)

* GUPI, ICSI and ICPI pain and urinary indexes were based on exploratory factor analysis as described (table 3).

Pain and Urinary Symptoms Should Not be Combined into a Single Score: Psychometric Findings from the MAPP Research Network, J Urol, 2016

重症度基準を調整した際の患者数の比較

	最大1回排尿量 MVV(ml)	Pain Scale (PS)	重症例 (指定見込み)	軽症・中等症 (非指定患者)	
現行の指定基準 (重症の扱い)	100以下	7以上	55	235	現在の診断基準
案1 (MVVを甘く)	150以下	7以上	109	179	重症例が増え、 重症例数>軽・中等症例数 になる
案2 (PSを甘く)	100以下	6以上	60	227	やや重症例が増加
案3 (PSを厳しく)	100以下	8以上	45	248	ほとんど現基準と変わらず
案4 (MVVを甘く、 PSを厳しく)	150以上	8以上	91	200	重症例に合致する症例の増加
案5 (MVVを厳しく)	100未満	8以上	23	271	ほとんどの症例が除外されてしまう

重症度診断基準の問題点

【問題点】

これまで使用されてきた重症度基準は、
間質性膀胱炎研究会で設定されたempiricalな値である。
国外では同類の重症度基準は存在しない。

【討議項目】

- ① アウトカムの設定:「どのような」臨床経過をたどる症例を「重症」なのか
- ② 必要時は基準値の見直しは必要か
- ③ 基準を緩やかに→難病指定患者 増
厳しく →難病指定患者 減
現状で問題ないか

* 昨年の班会議では指定難病の患者数増加に関して、行政的な観点からは問題ないとの意見あり(国保院)

平成 30-32 年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究」

令和 2 年度第 1 回班会議（通算第 4 回目） 議事録

2021 年 1 月 24 日（土） 10:00~11:50

於 TKP 東京駅セントラルカンファレンスセンター

出席者（オンライン参加、代理参加含む）

本間之夫（主任研究者：日本赤十字社医療センター）、松川よしひさ（名古屋大）、横山修（福井大）、井川靖彦（東京大）、和田直樹（旭川医大）、松尾朋博（長崎大）、小川輝之（信州大）、藤井慎介（広島大）、榎本裕（三井記念病院）、新美文彩（国立国際医療研究センター/新東京病院）、野宮明（国立国際医療研究センター病院）、前田大地（大阪大）、澤田智史、三井貴彦（山梨大）、巴ひかる（東京女子医大）、山下かおり（東京女子医大）、古田昭（東京慈恵会医大）、秋山佳之（東京大）、成瀬昂（東京大学）

武村真治（国立保健医療科学院）

陪席者：大澤みどり（事務局）、高橋由紀子（事務局）

討議事項の概要

1) 患者レジストリ報告

- ・ 目標症例数 500 例のところ、現在約 570 例の登録が完了。
- ・ 2 回目以降のデータの入力があるのは **100 例未満**。
- ・ 初回のデータ入力完了した 520 例の解析結果を報告。
- ・ OSSI（2 峰性）と OSPI（天井効果）の分布が異なり、解析を要する。
- ・ 疼痛が「毎日はない」という症例も 2 割程度いる。
- ・ 指標同士の相関性は、さまざまである。

2) 今後のレジストリの修正点など

- ・ 初回の TUC で拡張なしでは確定できない仕様になっている→要修正。
- ・ 2 回目以降のデータを充実させる必要がある→初回登録数の半数以上
- ・ 2 回目以降の調査項目に症状（OSSI/PI, NRS）がない→加える。
- ・ 2 回目以降の入力画面で「水圧/TUC」となっている→水圧と TUC に分ける。
- ・ 2 回目以降の入力に謝金がない→予算と照らして支払うようにする。
- ・ 東京地区の患者が大部分→地域的な偏りのないよう各地で登録する。
- ・ 病理所見を追加？→判定の均一性に疑問があり保留。必要時には中央判定で。

3) 重症度基準について

- ・重症基準「NRS7点以上」と「最大1回排尿量100ml以下」の患者分布を提示。
- ・現行の基準は、OSSIでは17点に相当。
- ・NRSと最大1回排尿量は相関が弱いので、この2項目は適切な選択。
- ・NRSを変化させても、患者数はあまり変わらない。
- ・最大1回排尿量を100ml→150mlにすると、重症の患者数が大きく増える。

4) 難病指定基準とその運用について

- ・排尿日誌で一度でも100mlを上回り、除外されてしまう症例が散見される。
- ・150ml以下、NRS6点以上に難病の指定基準を緩和できないか。
- ・指定基準は厳しくする必要はないが、甘すぎてもいけない。
- ・病状は最悪時の評価で行うので、その時の所見だけで評価しても構わない。
- ・全疾患共通の指定基準を作る試みは、議論中で進展はない。
- ・「難病の基準」ではなく、「疾患の重症度基準」を検討・変更することは問題ない。
- ・「難病の基準」を変更するには、難病対策課を経由して難病法の改訂を申し出る。

5) その他

- ・ハンナ型間質性膀胱炎手術（経尿道）の新規術式をJCSから外保連に申請予定
- ・水圧拡張とTUCを同時に行った場合で、10000点程度としたい。

6) 次年度以降の計画

- ・本研究は本年度が最終年度で、同一の題目で継続申請中である。
- ・ハンナ病変の図譜作成やAI診断開発、膀胱痛症候群の実態像把握を追加する。
- ・多分継続は認可となるので、患者登録を初め研究全般に協力を願いたい。
- ・組織診断補助スコアリングシステムの構築

資料 2 研究班 ウェブサイト

HOME

班長ご挨拶

班員構成

研究について

間質性膀胱炎レジストリ

リンク

間質性膀胱炎の
患者登録と
診療ガイドラインに関する研究班

↑
TOP

班長ご挨拶



泌尿器科では、腎臓や膀胱の尿路のみならず、副腎、男性生殖器、後腹膜など多様な臓器・組織の疾患を扱っています。病態別にみれば、悪性腫瘍、感染症、結石、機能障害、外傷・奇形などとなります。その中では、間質性膀胱炎はきわめて特異な疾患です。

間質性膀胱炎の主な症状は、膀胱の痛みや不快感、強い尿意、頻尿などです。これらの症状は、細菌性膀胱炎、結核性膀胱炎、膀胱癌、膀胱結石、過活動膀胱でもみられます。従って、上記のような症状を訴えて泌尿器科を受診すれば、このような疾患を疑って検査が進められます。ところが、間質性膀胱炎では、ほとんど

すべての検査で異常がありません。そのため、原因不明の膀胱痛と扱われ、治療どころか正しい診断さえ受けられませんでした。

しかし、2000年に間質性膀胱炎研究会が発足すると、その重要性が認識されるようになりました。2015年には、膀胱内に特異的な所見（ハンナ病変）がある「間質性膀胱炎（ハンナ型）」の重症例

研究について

我々の研究班は平成28年度の厚生労働省科学研究補助費（以下厚労科研）に採択と同時に発足し、平成30年度からは第2期目の研究を行っています。

この研究の目的の一つは、本邦における正確な患者把握を行うことにあります。患者さんの実態を把握することで、現行の重症度判定の適性評価を行い、個々の患者さんに適したより良い診察ができるようにすることが最終的な目標です。

平成28年度から29年度にかけて、全国規模のオンライン患者登録システムを構築し、登録を開始しました。この患者登録システムには研究班班員の施設から患者さんの病状や所見が登録されておりますが、全て登録個人情報を特定できないように匿名化したデータとして登録されております。平成30年度からは登録を本格化させ、全国規模で患者登録を行っております。

この研究の2つ目の目的は、患者さんの実態を把握した上で、最新の科学的知見に基づいた新しい診療指針（ガイドライン）を作ることにあります。ガイドラインを作成し、広く流布させることにより、医療水準の均てん化を図ることが可能となります。

ガイドラインにより、将来的に患者さんが国内のどこにいても標準的な治療を受けられるように、間質性膀胱炎の医療水準や医療技術の格差の是正がなされることが期待されます。

一般の皆様へ

間質性膀胱炎とは

e-PRO

インタラクティブコンテンツ ePRO

患者本人が日々の症状スコアを入力する。
本データをレジストリとリンクさせることにより症状の経時的変化の観察が可能となる。
入力はWebまたは携帯電話・スマートフォンで可能



ログアウト

< 前週

次週 >

日付	入力状況
2018/12/23 (日)	未
2018/12/24 (月)	未
2018/12/25 (火)	未
2018/12/26 (水)	未
2018/12/27 (木)	未
2018/12/28 (金)	未
2018/12/29 (土)	未



ログアウト

2018年12月23日(日)


この1か月の間についてお答え下さい

[質問1]いきなり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*

- 全くない
- 5回に1回の割合より少ない
- 2回に1回の割合より少ない
- 2回に1回の割合くらい
- 2回に1回の割合より多い
- ほとんどいつも

[質問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したか*

- 全くない
- 5回に1回の割合より少ない
- 2回に1回の割合より少ない
- 2回に1回の割合くらい
- 2回に1回の割合より多い
- ほとんどいつも



間質性膀胱炎 診療ガイドライン [2019年版]

編集 ■ 日本間質性膀胱炎研究会 / 日本泌尿器科学会

はじめに

背景と目的

本ガイドラインは、「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」を対象患者とし、その診療の指針を示すために作成された。間質性膀胱炎の英語名、Interstitial cystitis (IC)、と膀胱痛症候群の英語名、Bladder pain syndrome (BPS) から、以下では「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」を IC/BPS と略記する。

IC/BPS は中高齢の女性に多い比較的稀な状態である。膀胱痛・不快感や頻尿などが長く続き、患者の生活の質は大きく損なわれる。病態が明らかでなく、各種の治療にも抵抗する。希少性、著しい生活障害、原因不明などの要件から、2015年10月には一部の重症例が指定難病に認定されている。

2007年にはわが国で「間質性膀胱炎診療ガイドライン」(2007年版GL)が発行された¹⁾。これは国際的にも初のガイドラインである。今回は、その後の進歩を踏まえてその刷新を行った。

対象患者・利用者

対象患者は IC/BPS の患者である。本書でいう IC/BPS とは「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態」である。膠原病、感染症、放射線などに随伴・起因する膀胱の炎症は対象としない。利用者は、泌尿器科を中心とした医師、薬剤師、看護師などの医療従事者とした。

使用方法・適応範囲

診療ガイドラインの推奨は強制されるべきものではなく、診療行為の選択肢を示すひとつの参考資料であって、患者と医療者には協働して最良の診療を選択する裁量が認められるべきである²⁾。したがって、このガイドラインは診療の方向性を示唆するだけのものであり、規則や法的基準を示すものではなく、個々の治療の結果に対して責任を負うものでもない。

作成方法

作成は日本泌尿器科学会のガイドライン作成指針に従い、日本泌尿器科学会と日本間質性膀胱炎研究会が協働して行った。作成委員(別掲)が、論文の収集・精読を通して分担部分の原案を書き、書面連絡および委員会会議での意見交換を行い修正して試案とした。それを評価委員(別掲)および日本泌尿器科学会の理事の校閲を受け、日本泌尿器科学会のホームページに公開して一般より意見を聴取し修正して完成させた。

論文検索

論文検索は2008年から2018年末までの論文（Epub掲載も含む）を対象とし、PubMedまたはMEDLINEで行った。日本語の論文は医学中央雑誌（医中誌 Web）でも検索した。検索のキーワードは各項目の担当委員が選定した。検索で得たうちの重要な論文の他、検索以外で得られた論文、2007年版GL、既存の海外のガイドライン、ICIやICICJの報告も参考とした。

レベルの表示

論文のレベルは下表のように定めた。主に治療の論文について評価し、文献リストの末尾に記載した。ガイドラインはGL、Meta-analysisはMeta、Systematic reviewはSysRv、SystematicでないReviewはRvとした。治療以外の論文のレベルは低く、敢えて記載していない。

論文のレベル	内容
I	大規模のRCTで結果が明らかなもの
II	小規模のRCTで結果が明らかなもの
III	無作為割付けによらない比較対照研究
IV	前向き対照のない観察研究
V	後ろ向きの症例研究か専門家の意見

RCT: 無作為化比較対照試験
大規模とは各群の症例数が100例以上を目安とした

根拠のレベルは、論文のレベルから下表のように定めた。

根拠のレベル	内容
1	2つ以上のレベルIの研究に裏付けられる
2	1つのレベルIの研究か複数のレベルIIの研究に裏付けられる
3	レベルIIIの研究に裏付けられる
4	レベルIVの研究に裏付けられる
5	レベルVの研究に裏付けられる

推奨のグレードは、「診療ガイドライン作成の手引き2007」³⁾を参考として、根拠のレベルに、結論の一貫性、効果の大きさ、適用性、副作用、費用などの治療の特性を加味し、委員の議論と合意を反映させて定めた（Consensual recommendation）（治療の項も参照）。

ただし、本邦でICに対し保険収載されている治療は膀胱水圧拡張術だけであり、その他の治療は適応外となる。本GL中の推奨度は医学的根拠に拠る判断であり、保険診療上の推奨度は、膀胱水圧拡張術以外はすべて保留であることに留意願いたい。

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧めるだけの根拠が十分でない
C1	行ってもよい
C2	行うよう勧められない
D	行わないよう勧められる
保留	推奨のグレードを決められない

略記・略語

頻回に引用される文献は、以下のように略記した。

ガイドラインなどの略記と引用の様式

正式名称	略記
日本間質性膀胱炎研究会編 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, 2007	2007年版 GL
上記を2019年に改訂したガイドライン(本ガイドライン)	2019年版 GL
Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. <i>Int J Urol</i> 2016; 23: 542–549	東アジア GL
Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, FitzGerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Moldwin R, Newman DK, Nyberg L Jr, Payne CK, Wesselmann U, Faraday MM. Diagnosis and Treatment Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. American Urological Association (AUA) Guideline. https://www.auanet.org/guidelines/interstitial-cystitis/bladder-pain-syndrome-(2011-amended-2014)	AUAGL
van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzi M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. <i>Eur Urol</i> 2008; 53: 60–67	ESSICGL
Engeler D (Chair), Baranowski AP, Borovicka J, Cottrell AM, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ (Vice-chair), de C Williams AC. Guidelines Associates: Parsons B, Goonewardene S. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology, 2018. http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Chronic-Pelvic-Pain-2018-large-text.pdf	EAUGL
Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. <i>NeuroUrol Urodyn</i> 2002; 21: 167–178	ICS用語基準
本間之夫, 西沢 理, 山口 脩. 下部尿路機能に関する用語基準: 国際禁制学会標準化部会報告. 日排尿機能会誌 2003; 14: 278–289 (上記論文の和訳)	
Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, Birdler L, Bliss D, Brubaker L, Cardozo L, Castro-Diaz D, O'Connell PR, Cottenden A, Cotterill N, de Ridder D, Dmochowski R, Dumoulin C, Fader M, Fry C, Goldman H, Hanno P, Homma Y, Khullar V, Maher C, Milsom I, Newman D, Nijman RJM, Rademakers K, Robinson D, Rosier P, Rovner E, Salvatore S, Takeda M, Wagg A, Wagner T, Wein A; members of the committees. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. <i>NeuroUrol Urodyn</i> 2018; 37: 2271–2272	ICI 報告

しばしば使用される用語は断りなく以下のように略記した。

略語一覧 (本文中で断りなく略語を使用することがある)

略語	英語	日本語 (仮訳も含む)
AUA	American Urological Association	米国泌尿器科学会
BPH	benign prostatic hyperplasia	前立腺肥大症
BPS	bladder pain syndrome	膀胱痛症候群
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器科学会
ESSIC	European Society for the Study of Interstitial Cystitis (2004 ~)	欧州間質性膀胱炎研究会
	International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome (2010 ~)	国際膀胱痛症候群研究会
GL	guideline	ガイドライン
HIC	Hunner type interstitial cystitis	間質性膀胱炎 (ハンナ型)
IC	interstitial cystitis	間質性膀胱炎
IC/BPS	interstitial cystitis/ bladder pain syndrome	間質性膀胱炎・膀胱痛症候群
ICI	International Consultation on Incontinence	国際尿失禁会議
ICICJ	International Consultation on Interstitial Cystitis Japan	国際間質性膀胱炎日本会議
ICS	International Continence Society	国際禁制学会
IPSS	International Prostate Symptom Score	国際前立腺症状スコア
LUTS	lower urinary tract symptoms	下部尿路症状
NHIC	non-Hunner type interstitial cystitis	非ハンナ型間質性膀胱炎
OAB	overactive bladder	過活動膀胱
PBS	painful bladder syndrome	疼痛性膀胱症候群
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較対照試験
SICJ	Society of Interstitial Cystitis of Japan	日本間質性膀胱炎研究会
TUC	transurethral coagulation	経尿道的焼灼術

利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。作成に要した費用は、日本泌尿器科学会と日本間質性膀胱炎研究会の助成金により賄われた。なお、委員と理事の利益相反は日本間質性膀胱炎研究会に届け出られ、幹事会により重大な利益相反状態にないことが確認されている。

修正・改訂

本ガイドラインは、日本泌尿器科学会のガイドライン作成指針に従い、定期的に見直しを行い修正または改訂を行う予定である。

本ガイドラインが間質性膀胱炎の診療に役立てば、作成委員一同の幸いとするところである。

2019年3月

作成委員一同

参考文献

- 1) 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, 2007
- 2) Minds からの提言. 診療ガイドライン作成における法的側面への配慮について. EBM 普及推進事業. 2016. <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal1.pdf>
- 3) Minds 診療ガイドライン選定部会 監. 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007

間質性膀胱炎診療ガイドライン [2019年版]

作成委員 (五十音順)

委員長	本間 之夫	日本赤十字社医療センター 院長
委員	秋山 佳之	東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学 助教
	上田 朋宏	泌尿器科上田クリニック 院長
	高橋 悟	日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授
	武井 実根雄	原三信病院泌尿器科 部長
	巴 ひかる	東京女子医科大学東医療センター骨盤底機能再建診療部・泌尿器科 教授
	古田 昭	東京慈恵会医科大学泌尿器科講座 准教授
	前田 大地	大阪大学大学院医学系研究科先端ゲノム医療学共同研究講座 特任教授

評価委員 (五十音順)

朝倉 博孝	埼玉医科大学泌尿器科学 教授
井川 靖彦	東京大学大学院医学系研究科コンチネンス医学講座 特任教授
伊藤 貴章	田村クリニック 副院長・泌尿器科
南里 正晴	南里泌尿器科医院 院長
横山 修	福井大学医学部器官制御医学講座泌尿器科学 教授
吉村 直樹	ピッツバーグ大学泌尿器科学・薬理学 教授

目次

序	iii
はじめに	iv
背景と目的	iv
対象患者・利用者	iv
使用方法・適応範囲	iv
作成方法	iv
論文検索	v
レベルの表示	v
略記・略語	vi
利益相反	vii
修正・改訂	viii
作成委員，評価委員	ix
1 定義	1
1 「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」とその関連用語の解説	1
1) 間質性膀胱炎	1
2) ハンナ型間質性膀胱炎と非ハンナ型間質性膀胱炎	2
3) 症候群	3
3-1) 疼痛性膀胱症候群 (Painful bladder syndrome: PBS)	3
3-2) 骨盤痛症候群 (Pelvic pain syndrome)	4
3-3) 膀胱痛症候群 (Bladder pain syndrome: BPS)	4
4) 過知覚膀胱	4
2 IC/BPS に関連する用語の対比	4
3 2019年版 GL で用いる用語	5
2 診療のアルゴリズム	8
3 疫学	10
4 病因・病態	13
1 尿路上皮機能不全	13
1) グリコサミノグリカン層 (Glycosaminoglycan: GAG layer) 異常	13
2) 細胞間接着異常	13
3) 上皮代謝障害	14
4) 尿路上皮に対する自己免疫	14

2 肥満細胞の活性化	14
3 免疫性炎症	14
4 神経原性炎症	14
5 侵害刺激系の機能亢進	15
6 尿中毒性物質	15
7 微生物感染	15
5 病理	19
1 HIC の病理組織像	19
2 HIC 以外の IC/BPS 病理組織像	20
3 IC/BPS における肥満細胞浸潤	21
6 診断	23
1 症状	23
1) 下部尿路症状	23
2) その他の症状	23
3) 症状の経過	24
4) 症状に影響する因子	24
5) 症状の評価	24
2 QOL	24
3 病歴	24
4 検査	24
1) 身体所見	24
2) 排尿記録	27
3) 尿検査	27
4) 尿流動態検査	27
5) 膀胱鏡検査	27
6) 膀胱水圧拡張検査	29
7) 膀胱生検	29
8) カリウムテスト	30
9) バイオマーカー	30
5 除外診断	30
6 診断の流れ	30
7 難病指定	31
7 治療総論	34
1 保存的治療	34
2 薬物治療	34
3 膀胱腔内・壁内注入療法	35

4 手術療法	35
5 その他の治療	35
6 HIC とそれ以外を分けた治療戦略	36
8 治療-1 保存的治療	37
1 緊張の緩和 (Stress reduction)	37
2 理学療法 (Physical therapy)	37
3 行動療法 (Behavioral modification)	38
4 食事療法 (Dietary modification)	38
9 治療-2 薬物治療	41
1 中枢性感作 (Central sensitization)	41
1) 三環系抗うつ薬 (Amitriptyline)	41
2) セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬 (Duloxetine)	41
3) 抗けいれん薬 (Gabapentin, Pregabalin)	42
4) オピオイド (Tramadol)	42
2 リンパ球・肥満細胞の活性化 (Lymphocyte/Mast cell activation)	43
1) ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬 (Hydroxyzine)	43
2) ヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬 (Cimetidine)	43
3) Th2 サイトカイン阻害薬 (Suplatast)	44
4) ロイコトリエン受容体拮抗薬 (Montelukast)	44
3 免疫反応・炎症 (Immunological response, Inflammation)	44
1) 免疫抑制薬 (Cyclosporine A, Tacrolimus)	44
2) NSAIDs (Acetaminophen, Cerecoxib)	45
3) ステロイド (Prednisolone)	45
4) アルギニン (L-arginine)	46
5) フラボノイド (Quercetin)	46
6) TNF α 阻害薬 (Adalimumab)	47
4 膀胱上皮障害 (Dysfunctional bladder epithelium)	47
1) Pentosan polysulfate sodium	47
5 尿アルカリ化 (Urinary alkalinization)	48
1) クエン酸 (Citrate)	48
6 感染 (Infection)	48
1) 抗菌薬	48
7 漢方薬	49
10 治療-3 膀胱内注入療法	52
1 ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO)	52
2 ヘパリン (Heparin)	53
3 ヒアルロン酸 (Hyaluronic acid)	53

4	コンドロイチン硫酸 (Chondroitin sulfate)	54
5	Pentosan polysulfate sodium (PPS)	54
6	カプサイシン, レジニフェラトキシン (Capsaicin, Resiniferatoxin)	55
7	Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	55
8	オキシブチニン (Oxybutynin)	56
9	リドカイン (Lidocaine)	56
10	ステロイド (Steroid)	57
11	ボツリヌス毒素 (Botulinum toxin)	57
12	リポソーム (Liposome)	58
11	治療-4 内視鏡的治療	64
1	膀胱水圧拡張術 (Hydrodistension)	64
2	経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術 (Transurethral resection/fulguration of the Hunner lesions)・経尿道的レーザー治療	65
12	治療-5 その他の治療	70
1	経皮的電気刺激 (Transcutaneous electric nerve stimulation: TENS)	70
2	仙骨神経刺激 (Sacral neuromodulation: SNM)	70
3	鍼 (Acupuncture)	71
4	膀胱拡大術 (Augmentation)・膀胱摘出術, 尿路変更術	72
13	治療効果の評価	77
1	対象患者の採用基準	77
2	有効性の判定基準	77
1)	有効性の評価方法	77
2)	有効性の評価に影響を与える可能性のある事項	79
3)	特に薬剤試験において注意すべき点	79
	索引	80

1

定義

要約 本ガイドラインでは、「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」(Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: IC/BPS) を「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛，圧迫感または不快感があり，尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い，混同しうる疾患がない状態」の総称とする。混同しうる疾患には，膀胱の感染症，新生物，結石，過活動膀胱などがある。IC/BPSのうちハンナ病変のあるものを間質性膀胱炎（ハンナ型）(Hunner type IC: HIC)，それ以外を膀胱痛症候群（BPS）と呼ぶ。

2007年版GLでは，ICを「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，ハンナ病変のあるICをハンナ型間質性膀胱炎（Hunner type IC: HIC），ハンナ病変はないが点状出血のあるICを非ハンナ型間質性膀胱炎（Non-Hunner type IC: NHIC）としていた。このHICは，本GLのHICと同じである。NHICは，本GLのBPSに含まれる。

1 「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」とその関連用語の解説

「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」(IC/BPS)は，日常診療や臨床研究において国際的にも広く使用されているが，その定義は明確ではない。IC/BPSに関連する疾患・状態に関する用語には意味が曖昧なものや重複するものがあるので，それらを解説する。

1) 間質性膀胱炎

間質性膀胱炎(Interstitial cystitis: IC)は，19世紀終盤から使用されている用語であるが，国際的に合意された定義はない。1999年にはNIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) が診断基準(表1)を提案している¹⁾。しかし，これは疾患の定義ではなく臨床研究に組み入れる患者特性を定めた診断基準である。

臨床的な診断基準としては，1997年の米国の症例集積研究(Interstitial Cystitis Data Base: ICDB)の基準が参考になる²⁾。ICDB基準では，NIDDK基準で要件となる膀胱鏡所見(ハンナ潰瘍か点状出血)が必須でない。しかし，症状だけの診断では特異性に欠ける。内視鏡所見を基準に含めないのは，米国では内視鏡検査が高額という社会的要因もあると推察される。

2002年のICS用語基準では，ICよりはPainful bladder syndrome (PBS)[後述]が用語として望ましいとし，ICは特異的な診断名で，典型的な膀胱鏡のおよび組織学的所見(これが何かは明確でない)を確認した場合にのみ使用するとしている。

わが国の2007年版GLの定義では，ICを「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い，頻尿・

表1 NIDDKによる間質性膀胱炎の診断基準(概要)

診断項目	ハンナ潰瘍# 点状出血* かつ膀胱部痛か尿意切迫感
除外項目(抜粋)	18歳未満, 膀胱内圧測定: 350 mL以上の膀胱容量, 150 mLまでの注入で強い尿意を感じない, 不随意収縮, 罹病期間9カ月未満, 夜間排尿1回未満, 昼間排尿8回未満, 抗菌薬・抗コリン薬での症状軽減, 下部尿路の感染(3カ月以内), 膀胱または尿管の結石, 陰部ヘルペス, 良性または悪性の膀胱腫瘍, 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, シクロホスファミド膀胱炎

原文にあわせてハンナ潰瘍とした。

* 点状出血は, 膀胱壁を4分割(前, 後, 左, 右)して, 各分割に点状出血10個以上ある状態が3分割以上にある場合に陽性とみなす。

尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」とした。しかし, 後述のように, すべてのIC/BPS症例が炎症を伴うわけではない。

2009年には日本・韓国・台湾の泌尿器科医によるGLが発刊され, 2016年にその改訂を行った(東アジアGL)。そこでは, ICを膀胱の過知覚膀胱症状(疼痛・不快感・頻尿など), 膀胱鏡所見(ハンナ病変または拡張後粘膜出血), 他の疾患がないことの3つを条件とした。

2008年およびそれ以降に発表されたESSICやAUAのGLでは, ICは定義されていない。ICをBladder pain syndrome(BPS)に含めてICは用いない, もしくはBPSと結合してIC/BPSと併記している[BPSについては後述]。

2018年のICI報告では, ハンナ病変のあるものだけをICとし, ICをBPSとはまったく別の疾患と扱うべきとしている。ICはハンナ病変で定義されるということであろう。

以上から, 間質性膀胱炎(IC)の定義は明確でないと言える。しかし, この用語は長く使用され社会的にも広く認知されており, わが国を含む諸国において保険病名として用いられている。国際疾病分類(International Classification of Diseases: ICD)10の日本語版では, N30:膀胱炎の下位に間質性膀胱炎(分類ID:20057204)と間質性膀胱炎(ハンナ型)(分類ID:20101069)が登録されている。ICD11においては, GC00.3にInterstitial cystitisがある(日本語版は未発表)。

2) ハンナ型間質性膀胱炎と非ハンナ型間質性膀胱炎

NIDDKの基準(表1)にもあるように, ICの膀胱鏡所見はハンナ潰瘍(以下, ハンナ病変)と点状出血または拡張後粘膜出血(Mucosal bleeding after distension: MBAD)が特異的とされてきた(脚注を参照)。2007年版GLや東アジアGLでも, ハンナ病変または点状出血がICの診断基準とされた。

ハンナ病変のあるICは, 古典的間質性膀胱炎(Classic IC), 潰瘍型間質性膀胱炎(Ulcer-type IC, Ulcerative IC), ハンナ型間質性膀胱炎(Hunner type IC: HIC), 間質性膀胱炎(ハンナ型)等と呼ばれている。ハンナ病変はないが点状出血やMBADがあるものは, 非古典的間質性膀胱炎(Non-Classic IC), 非潰瘍型間質性膀胱炎(Non-Ulcer-type IC, Non-Ulcerative IC), 非ハンナ型間質性膀胱炎(Non-Hunner type IC: NHIC)などとされている。

ESSICGL では、各々、BPS type 3, type 2 としている。以下の本文では、便宜上、各々 HIC と NHIC と記述する。

HIC と NHIC は病理学的所見がまったく異なる³⁾[5 章「病理」p.19 参照]。HIC では膀胱上皮の剥離や粘膜固有層の強度な炎症が膀胱全体にみられる。これに対して、NHIC では上皮剥離や炎症はほとんどみられない。炎症に関連する分子の遺伝子発現亢進も HIC だけで確認されている。全ゲノム解析でも、HIC と NHIC はまったく異なる様相を呈する。しかし、一般的な臨床指標では、HIC がやや高齢で症状がやや重く併存疾患が多少異なるものの、重複しており判別は困難である。また、NHIC の特徴とされる点状出血については、病的意味がない、IC の診断基準とならないなどの意見がある⁴⁾[脚注 p.6,7 参照]。したがって、NHIC の存在自体にも疑念がある。

なお、症状はあるが膀胱鏡でハンナ病変も点状出血も確認できないもの、すなわち HIC でも NHIC でもないものは、東アジア GL では過知覚膀胱 (Hypersensitive bladder: HSB)、ESSICGL では BPS type 1 [下記と表 2 参照] と呼ばれている。BPS type 1 または HSB は、病理学的にも遺伝子発現からも NHIC と区別がつかない。

3) 症候群

症候群(Syndrome)は、ICS 用語基準では以下のようにされている(一部略)。“Syndromes describe constellations, or varying combinations of symptoms, but cannot be used for precise diagnosis. The syndromes described are functional abnormalities for which a precise cause has not been identified. It is presumed that routine assessment has excluded obvious local pathologies”, 「症候群とは様々な症状の組み合わせであるが、それだけでは正確な診断にならない。明確な原因が同定できない機能的異常をいう。通常診察で明らかな局所の病態が完全に除外されていることが前提となる。」

細分類で、Genito-urinary pain syndrome (生殖器・尿路痛症候群) と Symptom syndromes suggestive of lower urinary tract dysfunction (下部尿路機能障害を示唆する症状症候群) の 2 つがあり、前者に PBS や Pelvic pain syndrome (骨盤痛症候群) が含まれる。後者には Overactive bladder syndrome (過活動膀胱症候群)、Lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (膀胱出口閉塞を示唆する下部尿路症状) が含まれる。

3-1) 疼痛性膀胱症候群 (Painful bladder syndrome: PBS)

PBS とは、ICS 用語基準によると、“The suprapubic pain related to bladder filling, accompanied by other symptoms such as increased daytime and night-time frequency, in the absence of proven urinary infection or other obvious pathology”, 「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、感染や他の明らかな病的状態が認められないもの」とされる。また、IC はより特異的な診断名であり、典型的な膀胱鏡的および組織学的所見(これが何かは明確でない)を確認した場合にのみ使用するとされる。

3-2) 骨盤痛症候群 (Pelvic pain syndrome)

ICS用語基準によると、「持続性または反復性の骨盤痛があり、下部尿路、腸管または婦人科的機能障害を示唆する症状を伴うが、感染や他の明らかな病的状態が認められないもの」をいう。膀胱痛や他の骨盤部の痛みを伴う症候群をすべて包括する概念で、泌尿器科疾患に限らず、神経疾患、整形外科的疾患、婦人科系疾患による骨盤痛も含まれる。本GLの対象とするには広範すぎる。

3-3) 膀胱痛症候群 (Bladder pain syndrome: BPS)

ESSICの定義によると、BPSは“Chronic pelvic pain, pressure, or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by at least one other urinary symptom such as persistent urge to void or urinary frequency. Confusable diseases as the cause of symptoms must be excluded”, 「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感で、尿意亢進や頻尿などの他の尿路症状を少なくとも一つ伴う。症状の原因として混同しうる疾患は除外されなくてはならない」である。AUAGLの定義はBPSではなくIC/BPSであるが、ほぼ同様な内容である。すなわち、“An unpleasant sensation (pain, pressure, discomfort) perceived to be related to the urinary bladder, associated with lower urinary tract symptoms of more than six weeks duration, in the absence of infection or other identifiable causes.” 「膀胱に関連する不快な知覚(疼痛、圧迫感、不快感)で、6週間以上の下部尿路症状を伴い、感染や他の確認しうる原因を欠くもの」とされている。

ESSICGLでは、BPSをtype 1, 2, 3と分け、上記の2)で述べたHICに該当するものをtype 3, NHICに該当するものをtype 2, いずれにも該当しないもの(HSBに相当)をtype 1としている。

4) 過知覚膀胱

過知覚膀胱(Hypersensitive bladder: HSB)とは、東アジアGLで提案された概念で、Hypersensitive bladder symptoms (discomfort, pressure or pain in the bladder usually associated with urinary frequency and nocturia)とNo proven bladder pathology or other explainable diseasesの条件を満たすものとする。すなわち、症状はあるが上記2)のHICやNHICに該当しないものを意味する。ESSICGLのBPSのtype 1に相当する。

2 IC/BPSに関連する用語の対比 (表2)

AUAGLでは、患者をIC/BPSと総称し下位分類は設けていない。ハンナ病変の有無で区別する場合は、IC/BPS with Hunner lesionsとIC/BPS without Hunner lesionsなどと記述することになる。AUAGLでは、IC/BPSの診断でまず保存的治療を行い、効果が不十分な場合にのみ膀胱鏡でハンナ病変を確認するのが診療の流れである。米国では膀胱鏡の費用が高いため、後回しにされたものと推察される。

ESSICGLでは、患者をBPSの総称でくくり、ハンナ病変のあるものをtype 3, ハンナ病変はないが拡張後の点状出血のあるものをtype 2, 両者ともないものをtype 1とし

表2 各ガイドラインでの分類

内視鏡所見			
ハンナ病変	あり	なし	
点状出血	不問	あり	なし
各 GL での分類			
AUAGL	IC/BPS		
ESSICGL	BPS		
	type 3	type 2	type 1
2007 年版 GL	ハンナ型間質性膀胱炎	非ハンナ型間質性膀胱炎	該当名なし
東アジア GL	HIC	NHIC	HSB
ICI 報告	IC	BPS	
2019 年版 GL	間質性膀胱炎・膀胱痛症候群		
	間質性膀胱炎 (ハンナ型)	膀胱痛症候群	

ている。

2007 年版 GL では、ハンナ病変のあるものをハンナ型間質性膀胱炎、ハンナ病変はないが MBAD のあるものを非ハンナ型間質性膀胱炎とし、その 2 型だけが設定されている。

東アジア GL では、2007 年版 GL に倣って HIC と NHIC を設け、ハンナ病変も MBAD もないものを HSB としている。

2018 年の ICI 報告では、ハンナ病変のあるものは BPS から峻別して IC とし、異なる別の疾患と扱うべきとしている。

3 2019 年版 GL で用いる用語

臨床的に観察されることは、① 患者は膀胱痛・頻尿などの症状を呈する、② 感染、結石、癌、膀胱周囲の病変などは否定される、③ 患者の一部は膀胱鏡所見でハンナ病変を示し、他の一部はハンナ病変がなく拡張後の点状出血を示し、残りはいずれの所見も示さない、④ この 3 型は症状などの一般的な臨床指標では鑑別が困難である、ということである。

最近の科学的な知見としては、① ハンナ病変のあるものは、組織学的にも遺伝子発現からも明らかな炎症性疾患であり、治療反応性も他と異なっている、② 点状出血または MBAD は症状重症度や遺伝子発現と関連せず、臨床的な意義は乏しい、などがある。

患者の総称は、IC ではなく BPS もしくは IC/BPS が広く国際的に用いられている。BPS は症状症候群であり、器質的病変であるハンナ病変を有する患者を含むことはできない。また、BPS は ICD にも登録されておらず、本邦でも膀胱痛症候群は保険病名にはない(間質性膀胱炎はある)。一方、IC/BPS はより包括的で IC を含むことで保険制度

表3 本ガイドラインで用いる用語の定義

用語(略語/英語)	定義
間質性膀胱炎・膀胱痛症候群	膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛, 圧迫感または不快感があり, 尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い, 混同しうる疾患がない状態
Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS)	Condition with chronic pelvic pain, pressure, or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms such as persistent urge to void or urinary frequency in the absence of confusable diseases
間質性膀胱炎(ハンナ型)	ハンナ病変のある IC/BPS
Hunner-type interstitial cystitis (HIC)	IC/BPS with Hunner lesions
膀胱痛症候群	ハンナ病変のない IC/BPS
Bladder pain syndrome (BPS)	IC/BPS without Hunner lesions
過知覚膀胱症状	膀胱に関連した慢性の骨盤部の疼痛, 圧迫感または不快感で, 尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴う
Hypersensitive bladder symptoms	Chronic pelvic pain, pressure, or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms such as persistent urge to void or urinary frequency

とも矛盾がない。

ハンナ病変のある患者は, その病態も治療反応性も異なることから, 峻別すべきである。しかし, ハンナ病変のある患者に対する名称は様々である。AUAGL では特別な名称を設けず, ESSICGL では BPS type 3 とし, 2007 年版 GL や東アジア GL では HIC とし, 2018 年の ICI 報告では IC としている。これらの中では, HIC が最も誤解がないだろう。

以上のような観点から, 本 GL では対象患者の総称を「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」(IC/BPS) とした。そして, IC/BPS のうちハンナ病変のある患者を意味する場合は, 間質性膀胱炎(ハンナ型)(HIC) を用い, 病変のない患者を意味する場合は, 膀胱痛症候群(BPS) を用いることとした。その定義の詳細は, 表3 のとおりである。2007 年版 GL との対比では, 2007 年版 GL の HIC は本 GL の HIC に相当し, 2007 年版 GL の NHIC は本 GL の BPS に含まれる。また, 特有の症状を過知覚膀胱症状と称することも併せて推奨する。

なお, 点状出血または MBAD は診断指標から外したが, この所見はまったくの正常とも言い難く, 今後の研究でその意義が明らかとなる可能性がある。

【脚注】

1) ハンナ病変, ハンナ潰瘍

Hunner がこの病変を報告した際に潰瘍(Ulcer) と称したので⁵⁾, 潰瘍と称されてきた。潰瘍とは上皮の欠落だけでなく固有層の欠失を意味する。しかし, 当該の病変は上皮の脱落はあるものの, その下の組織が欠失しているわけではないので, 病理学的な意味で潰瘍とは言えない。そこで, 本 GL ではハンナ病変(Hunner lesion) と記述する。なお, Hunner's lesion か Hunner lesion でゆらぎがあるが,

Hunner lesion で統一した。Hunner の日本語表記は「ハンナ」と「ハンナー」でゆらぎがあるが、「ハンナ」で統一した。

2) 点状出血, 拡張後粘膜出血 (MBAD)

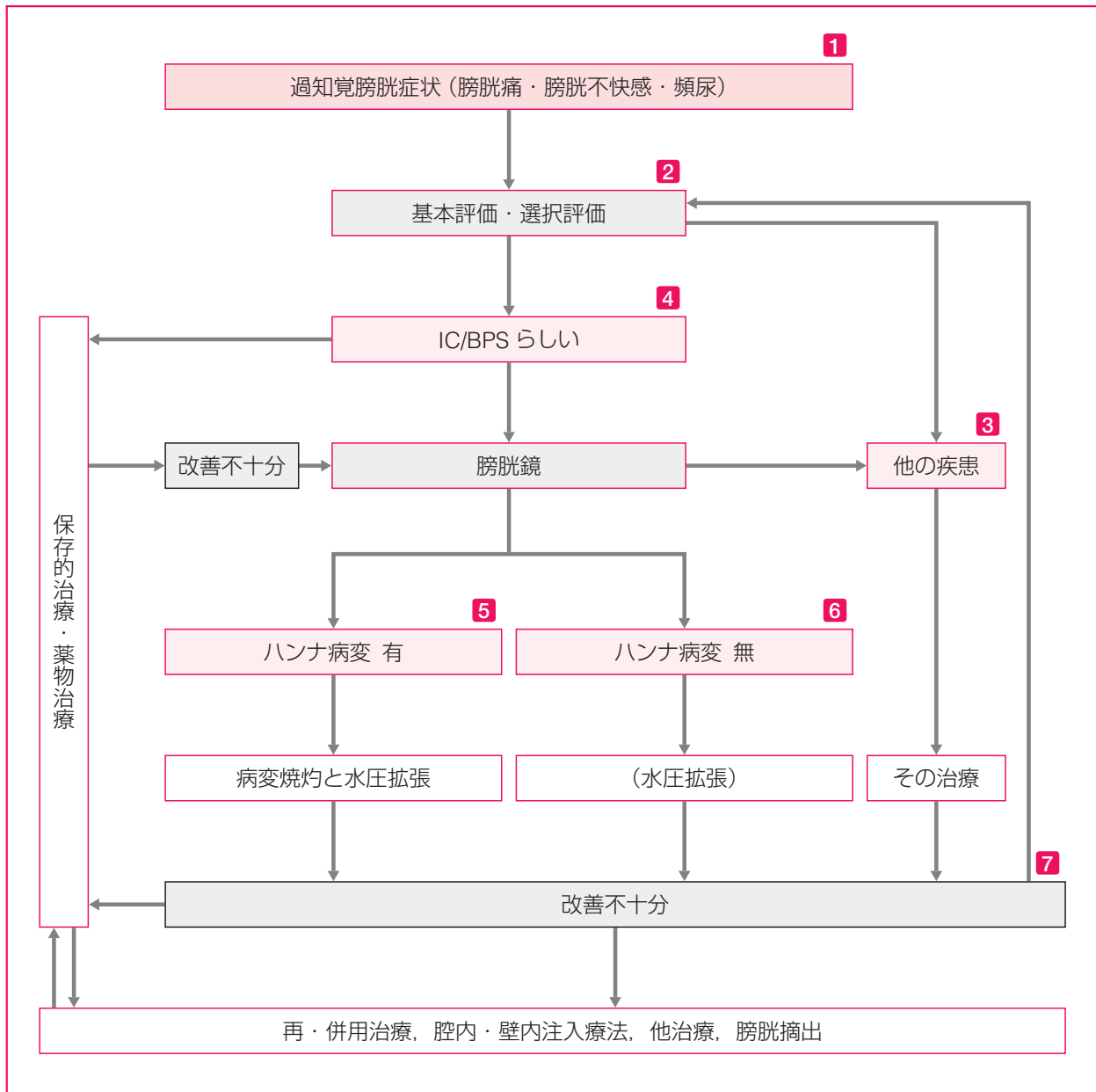
IC/BPS 患者の一部では, 膀胱水圧拡張前には特に異常を認めないものの, 拡張後に膀胱内容液を排出すると, 膀胱粘膜から膀胱腔内に垂れるように五月雨状の出血を生じることがある。この排液中の出血を拡張後粘膜出血 (Mucosal bleeding after distension: MBAD) と称する。排液後に再び膀胱内容液を入れて観察すると, 膀胱粘膜上に既に止血した出血点が多数観察される。この排液後の再観察時にみられる出血点を点状出血 (Glomerulations) と称する。同じ現象を異なる時期に観察していると理解される。この所見は印象的であるが, 正常者や IC/BPS 以外の患者でも観察される, 程度と症状などとの関連性がないなどの理由から, 臨床的な意義は乏しいとされている。

参考文献

- 1) Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999; 161: 553–557
- 2) Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997; 49 (Suppl 5A): 64–75
- 3) Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015; 10: e0143316
- 4) Wennevik GE, Meijlink JM, Hanno P, Nordling J. The role of glomerulations in bladder pain syndrome: a review. *J Urol* 2016; 195: 19–25
- 5) Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg J* 1915; 172: 660–664

2

診療のアルゴリズム



- 1 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 (IC/BPS) の多くは、膀胱に関連する疼痛、圧迫感または不快感と尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状 (過知覚膀胱症状と総称) を訴えて受診する。症状には個人差が大きい。
- 2 評価には、必ず行うべき評価 (基本評価) と症例を選択して行う評価 (選択評価) がある。基本評価には、病歴や症状の聴取、問診票による症状と QOL の評価、身体所見、尿検査がある。選択評価には、排尿記録、尿細胞診、尿培養 (一般細菌と結核菌)、前立腺特異抗原 (PSA) 測定、残尿測定、尿流測定、ほかの尿流動態検査、画像検査などがある。
- 3 これらの検査で他の疾患と判断された場合は、その治療を行う。混同しうる疾患・状態としては、尿路結石、膀胱癌、前立腺癌、尿道癌、膀胱炎、前立腺炎、尿道炎、神経因性膀胱、過活動膀胱、前立腺肥大症、尿道狭窄、尿道憩室、神経性頻尿、多尿などがありうる。これらの疾患と診断しても、その治療によって十分な改善が得られないときは、評価に戻って診断を再考する。
- 4 IC/BPS らしい場合は、膀胱鏡検査が勧められる。検査をすぐに施行できない場合、その必要がないと判断した場合は、対症的に侵襲性の低い治療 (保存的治療・薬物治療など) を開始してもよい。
- 5 膀胱鏡検査でハンナ病変を確認した場合は、十分な麻酔下で膀胱鏡検査を行っていれば、引き続き水圧拡張と電気またはレーザーによる病変部の切除または凝固を行う。麻酔が十分でない場合は、後日に行う。
- 6 膀胱鏡検査でハンナ病変が確認できない場合は、十分な麻酔下で膀胱鏡検査を行っていれば、引き続き水圧拡張を行う。麻酔が十分でない場合は、侵襲度と効果から適応を勘案して後日に水圧拡張を行う。
- 7 治療効果が不十分な場合や症状が再発した場合は、保存的治療・薬物治療の再治療や併用治療を考慮する。追加治療としては、膀胱内注入療法、膀胱壁内注入療法、他治療・膀胱摘出を考慮する。膀胱摘出は最終的な手段である。

注) わが国で間質性膀胱炎に対し保険収載されている治療は、膀胱水圧拡張術だけである。



疫学

要約 IC/BPSに関する疫学調査は、その対象の定義が様々である。その罹患率または示唆する状態の頻度は0.01~2.3%の範囲で、女性は男性の約5倍である。日本で治療中の患者数は約4,500人(0.004%：全人口の10万人あたり4.5人)と推定されている。

1915年にHunnerが膀胱痛などの症状と膀胱に潰瘍を有する症例を報告¹⁾したのが、ICの最初とされる。その潰瘍はハンナ潰瘍と呼ばれ、ICは稀で特殊な疾患という認識が定着した。しかし、ハンナ潰瘍(以下ハンナ病変)がなくても類似の症状を示す症例も多く観察されるようになった。また、他の疾患でも類似の症状を呈する場合がある。そのため、疫学調査の対象が様々である。すなわち、疑う症状のあるものすべて、他の疾患は除外されたもの、ハンナ病変もしくは点状出血のあるもの、ハンナ病変のあるものなど、である。以下の調査でいうICは、IC/BPS、IC/BPSの一部、HICだけなどの意味がありうるので注意されたい。

欧米における調査では、1975年にOravistoがフィンランドにおけるICの罹患率は人口10万対10.1人と報告している²⁾。オランダにおいては、1995年にBadeらが女性患者10万人に対して6~8人と報告している³⁾。しかし、2002年にLeppilahtiらが行った無作為抽出した2,000人に対するフィンランドのアンケート調査では、10万人あたり450人の患者がいると推定され⁴⁾、さらにLeppilahtiらが2005年に臨床検査まで行った調査では、ICと確定診断できる症例が10万人あたり300人、多分そうである症例が10万人あたり680人に及ぶと推察している⁵⁾。

米国においては、1987年にHeldらがアンケート調査を行い、全米に少なくとも43,500人のIC患者がおり、類似例を含めると217,500人の患者がいる可能性があると報告している⁶⁾。JonesらのNational Household Interview Surveyに基づく報告では、全人口の0.5%にICの可能性があると報告している⁷⁾。1999年にCurhanらが女性看護師を対象としたアンケート調査を行い、10万人あたり52~67人のIC患者がいると考えられ、従来の報告より50%も多いと報告した⁸⁾。さらに、Clemensらの患者のデータベースをもとにした研究では、女性では10万人あたり197人、男性で10万人あたり41人の患者がいると報告している⁹⁾。このように、欧米においては従来に比べかなり多くの患者がいることが判明してきた。

わが国において1998年にItoらが行った全国の主な300の病院を対象としたアンケート調査では¹⁰⁾、泌尿器科患者10万人に対し2人と極めて少なく、ICの罹患率には欧米との間にかかなりの開きがあるとみられていた。しかし、2002年に行われた排尿に関する大規模な疫学調査¹¹⁾によると、膀胱痛が1日1回以上起こる頻度は1.0%であった。

この中に IC が相当数含まれている可能性があり、Jones の報告 (0.5%) と比べても決して著しく低い罹患率になるとは思えない。

以上最近の報告を総合すると、IC の既知の罹患率または IC を示唆する状態は、0.01～2.3% の範囲であった¹²⁾。なお、女性は男性の約 5 倍である^{9, 13)}。RAND (Research ANd Development) の疫学研究では、女性の 2.70～6.73% が高い特異性と感度で IC の症状基準を満たしていた¹⁴⁾。日本で治療中の IC 患者数は約 4,500 人 (0.004% : 全人口の 10 万人あたり 4.5 人) と推定されている¹⁵⁾。韓国では、人口ベースの集団的研究では、女性の IC の有病率は 0.026%、すなわち 10 万人あたり 26 人であった¹⁶⁾。台湾においては 10 万人あたり 22 人 (0.022%) であり¹⁷⁾、以前の膀胱手術の既往なし¹⁸⁾、または膀胱痛のない過知覚症状を有する場合に、症状を有するリスクが高かったという¹⁹⁻²⁴⁾。

参考文献

- 1) Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women: report of cases. *Boston Med Surg J* 1915; 172: 660–664
- 2) Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64: 75–77
- 3) Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in the Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 1995; 154: 2035–2038
- 4) Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A. Prevalence of symptoms related to interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol* 2002; 168: 139–143
- 5) Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TL, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A; Finnish Interstitial Cystitis-Pelvic Pain Syndrome Study Group. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol* 2005; 174: 581–583
- 6) Held PJ, Hanno PM, Wein AJ, Pauly MV, Cann MA. Epidemiology of interstitial cystitis: 2. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ eds. *Interstitial Cystitis*. New York, USA: Springer-Verlag, 1990; 29–48
- 7) Jones CA, Harris M, Nyberg L. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. *J Urol* 1994; 151 (Suppl): 423A (abstr 781)
- 8) Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 1999; 161: 549–552
- 9) Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005; 173: 98–102
- 10) Ito T, Miki M, Yamada T. Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int* 2000; 86: 634–637
- 11) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦, 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. *日排尿機能会誌* 2003; 14: 266–277
- 12) 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, 2007
- 13) 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* 2004; 2: 19–23
- 14) Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, Nyberg L, Clemens JQ. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011; 186: 540–544
- 15) Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, Takei M, Ueda T, Homma Y. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Transl Androl Urol* 2015; 4: 486–490
- 16) Choe JH, Son H, Song YS, Kim JC, Lee JZ, Lee KS. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World J Urol* 2011; 29: 103–108
- 17) Lee, MH, Tsai WC. The epidemiologic status of interstitial cystitis and its associated factors of interstitial cystitis in Taiwan. *Int J Urol* 2010; 17 (Suppl 1): A378–A379 (PP30–77)
- 18) Warren JW, Clauw DJ, Wesselmann U, Howard FM, Gallicchio L, Morozov V. Functional somatic syndromes as risk factors for hysterectomy in early bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Psychosom Res* 2014; 77: 363–367
- 19) Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous

- system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol* 2014; 20: 146–150
- 20) Keller JJ, Chen YK, Lin HC. Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study. *BJU Int* 2012; 110: E903–E909
 - 21) Warren JW, Morozov V, Howard FM, Wesselmann U, Gallicchio L, Langenberg P, Clauw DJ. Before the onset of interstitial cystitis/bladder pain syndrome, the presence of multiple non-bladder syndromes is strongly associated with a history of multiple surgeries. *J Psychosom Res* 2014; 76: 75–79
 - 22) Nickel JC, Tripp DA; International Interstitial Cystitis Study Group. Clinical and psychological parameters associated with pain pattern phenotypes in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2015; 193: 138–144
 - 23) Fan YH, Lin AT, Lu SH, Chuang YC, Chen KK. Non-bladder conditions in female Taiwanese patients with interstitial cystitis/hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol* 2014; 21: 805–809
 - 24) Clemens JQ, Elliott MN, Suttrop M, Berry SH. Temporal ordering of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and non-bladder conditions. *Urology* 2012; 80: 1227–1231

4

病因・病態

要約 IC/BPSの病因・病態は不明である。仮説としては、尿路上皮機能不全，リンパ球・肥満細胞の活性化，免疫性炎症，神経原性炎症，侵害刺激受容機構の異常亢進，尿中毒性物質，微生物感染などがある。最近の検討では，HICとそれ以外では病態が大きく異なることが示唆されており，その両者を分けて診療・研究を行うべきである。

IC/BPSの病因・病態は解明されていない。以下にこれまで病因・病態として提唱されてきた仮説を紹介する。過去の研究の多くは，IC/BPSを一括して病因を探索していた。最近の検討では，HICとそれ以外でその病態が大きく異なることが示唆されている（5章「病理」p.19を参照）。すなわち，HICのみで尿路上皮の剥離と形質細胞を主とした著明な炎症細胞浸潤や，浸潤リンパ球のクローン増殖がみられる。今後は，HICとそれ以外を分けて病因・病態の検討を行う必要がある。

1 尿路上皮機能不全

膀胱尿路上皮の機能が様々な要因により損なわれてバリア機能が喪失した結果，尿中物質（カリウムなど）が膀胱上皮組織へ浸透して炎症や知覚神経刺激など種々の生理的反応を引き起こして症状がおこる，という仮説である。HICでは尿路上皮が剥離しやすく，ハンナ病変では粘膜下層が露出している。病変の広がりや臨床症状との正の相関関係が認められることや，病変部に対する治療（電氣的焼灼術やステロイド注入）が奏効することからも，尿路上皮の機能不全がHICの病態形成に関与していることは確かであろう¹⁻³⁾。一方，HIC以外では尿路上皮は形態的には保全されており，他の機序を考える必要がある。もし，尿路上皮の機能不全があるならば，それは機能的な不全であろう。

以下のような機序が上皮の機能不全の病態として想定されている。

1) グリコサミノグリカン層 (Glycosaminoglycan: GAG layer) 異常

Parsonsらは，尿路上皮における化学的防御因子としての役割をもつGAG層の異常がICの病因であると提案してきた⁴⁾。コンドロイチン，ヘパリン，ヒアルロン酸といったムコ多糖類やその類似物質であるペントサンなどの補充療法⁵⁾の根拠はこの説に基づいている。

2) 細胞間接着異常

NHICでは，E-カドヘリンやZO-1 (zonula occludens-1) といったtight junction proteinの

発現が減少し、尿路上皮の透過性が亢進していることが報告されている⁶⁾。

3) 上皮代謝障害

ICでは上皮成長因子や抗増殖因子の変動による増殖障害や、アポトーシスの亢進など、上皮細胞の代謝障害による機能不全も示唆されている^{7,8)}。

4) 尿路上皮に対する自己免疫

ICに自己抗体を認める報告は多数あるが⁹⁻¹²⁾、その多くは非特異的な抗核抗体であり、特異的な抗体は特定されていない¹¹⁾。しかし、他の自己免疫性疾患に併発する膀胱病変はHICに類似しており^{13,14)}、抗体や補体の組織沈着も認められる^{15,16)}。また、HICでは、尿路上皮の剥離や上皮下の浸潤リンパ球クローン増殖がみられる。これらの所見は、HICの病態に尿路上皮に対する自己免疫学的機序が関与している可能性を示唆する。マウスモデルでは、尿路上皮特異的な膜蛋白質であるウロプラキニンで感作することにより、ヒトのHICに類似した組織炎症像および過知覚膀胱症状を呈する¹⁷⁻¹⁹⁾。

2 肥満細胞の活性化

古くより肥満細胞の浸潤は、懐疑的な報告も散見されるなか²⁰⁻²⁹⁾、ICに特異的な所見とされてきた。しかし、2000年代以前に肥満細胞の組織学的同定に用いられていたギムザ染色、PAS染色、トルイジンブルー染色、*c-kit*免疫染色などは、いずれも肥満細胞に特異的な染色法ではない^{21,26,27)}。

近年になり、特異的に肥満細胞を染色するヒトマストセルトリプターゼ抗体が開発されてからは³⁰⁾、特異性については否定的な報告が続いている^{28,29)}。Akiyamaらは、同程度の炎症所見を呈するIC以外の慢性膀胱炎と比較し、HICにおいても有意な肥満細胞数を認めなかった²⁹⁾。したがって、肥満細胞浸潤がICもしくはHICに特異的とする説には疑問がある。ただし、炎症や線維化の進展において、肥満細胞が重要な役割を有していることは確かであろう(5章「病理3. IC/BPSにおける肥満細胞浸潤」p.21と下記の4)神経原性炎症も参照)。

3 免疫性炎症

HICでは、抗体や補体の組織沈着^{17,18)}、CXCR3ケモカインレセプターとそのリガンド(CXCL9, CXCL10, CXCL11)の上昇^{31,32)}、リンパ球浸潤とそのクローン増殖³³⁾が認められる。リンパ球のクローン増殖は、T細胞系にも認められる³⁴⁾。これらの所見はNHICではみられない。この免疫性炎症が、膀胱組織などに対する自己免疫反応か、外来抗原に対する免疫反応なのか、リンパ球の腫瘍性増殖なのかは不明である。このリンパ球刺激の本態が分かればHICの病態が明らかとなるかもしれない。

4 神経原性炎症

神経・化学伝達物質により知覚神経刺激や間質の炎症性変化(線維化・浮腫など)が

亢進されるとする説である。肥満細胞内顆粒であるヒスタミン、セロトニン、トリプターゼ、腫瘍壊死因子 (TNF- α) や神経成長因子 (NGF) などが脱顆粒により細胞外へ放出されて周辺の知覚神経を刺激すると、知覚神経はそれに応じてサブスタンス P や calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの神経ペプチドを自ら放出する³⁵⁻³⁸⁾。これに肥満細胞刺激が活性化され、さらに脱顆粒を起こす³⁹⁻⁴¹⁾ (nerve-mast cell interaction)^{42, 43)}。ヒスタミンやキチナーゼ様蛋白質 (YKL-40) は浮腫や線維化を促進する⁴⁴⁾。持続的な知覚神経刺激はその可塑性を変化させて後根神経節や脊髄における central nerve sensitization をもたらし、症状を持続させる⁴⁵⁾。

しかし、最近の研究では、肥満細胞数は対照群と変わらず^{28, 29)}、肥満細胞の活性化(脱顆粒)も過活動膀胱・腹圧性尿失禁と変わらなかった^{6, 28)}。肥満細胞の関与は2次的なものなのかもしれない。

5 侵害刺激系の機能亢進

HIC では膀胱組織で NGF, TRP チャンネルや ATP などの発現亢進がみられ^{46, 47)}、侵害刺激に対する過剰な反応が症状を形成している可能性はある。しかし、NHIC ではそれらの所見が乏しいにもかかわらず、症状は HIC と同等である。

一方、NHIC では線維筋痛症や過敏性腸症候群などの機能性身体症候群を合併しやすい^{48, 49)}。NHIC では、膀胱特異的ではない何らかの疼痛処理機構の異常、または神経原性炎症が関与しているのかもしれない^{43, 50, 51)}。

6 尿中毒性物質

尿中の毒性物質によって尿路上皮が直接的に攻撃され損傷するという説である。低分子の熱に弱いカチオン性尿成分に尿路上皮傷害作用があるともされる⁵²⁾。麻酔薬であるケタミンによって、HIC と非常に類似した臨床像を呈する膀胱炎が生じうるが、これはケタミンの代謝物質であるヒドロキノンによる直接的な尿路上皮傷害がその病因の一つと考えられている⁵³⁾。

古くより特定の飲食物と症状との関連性が指摘されており、摂取した食物中の物質や尿中代謝物が、何らかの機序で侵害刺激となっている可能性は高い(8章「保存的治療 4. 食事療法」p.37 参照)。

7 微生物感染

微生物感染の関与は、尿培養や PCR 法・次世代シーケンシングなどによる DNA 検索で特定の細菌が検出されず⁵⁴⁻⁵⁷⁾、抗菌薬が無効であることから、否定的であった⁵⁸⁾。しかし、女性の IC 患者では健常女性より尿培養が高率に陽性で^{54, 56)}、尿中細菌フローラの多様性が低下しており^{59, 60)}、HIC で EB ウイルス感染が高率であることなどから⁶¹⁾、微生物感染が炎症の引き金となっている可能性は否定できない⁶²⁾。

参考文献

- 1) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1441–1447
- 2) Hillelsohn JH, Rais-Bahrami S, Friedlander JI, Okhunov Z, Kashan M, Rosen L, Moldwin RM. Fulguration for Hunner ulcers: long-term clinical outcomes. *J Urol* 2012; 188: 2238–2241
- 3) Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner’s ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol* 2009; 16: 4536–4540
- 4) Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol* 1991; 145: 732–735
- 5) Hurst RE, Moldwin RM, Mulholland SG. Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers, and interstitial cystitis. *Urology* 2007; 69 (4 Suppl): 17–23
- 6) Liu HT, Shie JH, Chen SH, Wang YS, Kuo HC. Differences in mast cell infiltration, E-cadherin, and zonula occludens-1 expression between patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012; 80: 225.e13–225.e18
- 7) Keay S, Kleinberg M, Zhang CO, Hise MK, Warren JW. Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce an inhibitor of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor production. *J Urol* 2000; 164: 2112–2118
- 8) Keay S, Seillier-Moiseiwitsch F, Zhang CO, Chai TC, Zhang J. Changes in human bladder epithelial cell gene expression associated with interstitial cystitis or antiproliferative factor treatment. *Physiol Genomics* 2003; 14: 107–115
- 9) Oravisto KJ. Interstitial cystitis as an autoimmune disease. A review. *Eur Urol* 1980; 6: 10–13
- 10) Silk MR. Bladder antibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1970; 103: 307–309
- 11) Jokinen EJ, Alifthan OS, Oravisto KJ. Antitissue antibodies in interstitial cystitis. *Clin Exp Immunol* 1972; 11: 333–339
- 12) Anderson JB, Parivar F, Lee G, Wallington TB, MacIver AG, Bradbrook RA, Gingell JC. The enigma of interstitial cystitis — an autoimmune disease? *Br J Urol* 1989; 63: 58–63
- 13) Haarala M, Alanen A, Hietarinta M, Kiilholma P. Lower urinary tract symptoms in patients with Sjögren’s syndrome and systemic lupus erythematosus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 84–86
- 14) Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren’s syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003; 115: 62–65
- 15) Boye E, Morse M, Huttner I, Erlanger BF, MacKinnon KJ, Klassen J. Immune complex-mediated interstitial cystitis as a major manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 13: 67–76
- 16) Mattila J, Linder E. Immunoglobulin deposits in bladder epithelium and vessels in interstitial cystitis: possible relationship to circulating anti-intermediate filament autoantibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 32: 81–89
- 17) Altuntas CZ, Daneshgari F, Sakalar C, Goksoy E, Gulen MF, Kavran M, Qin J, Li X, Tuohy VK. Autoimmunity to uroplakin II causes cystitis in mice: a novel model of interstitial cystitis. *Eur Urol* 2012; 61: 193–200
- 18) Izgi K, Altuntas CZ, Bicer F, Ozer A, Sakalar C, Li X, Tuohy VK, Daneshgari F. Uroplakin peptide-specific autoimmunity initiates interstitial cystitis/painful bladder syndrome in mice. *PLoS One* 2013; 8: e72067
- 19) Liu W, Evanoff DP, Chen X, Luo Y. Urinary bladder epithelium antigen induces CD8⁺ T cell tolerance, activation, and autoimmune response. *J Immunol* 2007; 178: 539–546
- 20) Kastrup J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG. Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol* 1983; 55: 495–500
- 21) Aldenborg F, Fall M, Enerbäck L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology* 1986; 58: 411–416
- 22) Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts LJ 2nd, Stamey TA. Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 1987; 138: 746–752
- 23) Christmas TJ, Rode J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1991; 68: 473–478
- 24) Theoharides TC, Sant GR, el-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA Jr, Meares EM Jr. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1995; 153: 629–636

- 25) Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 155: 885–887
- 26) Peeker R, Enerbäck L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1009–1015
- 27) Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. *Int J Urol* 2000; 7: 292–297
- 28) Gamper M, Regauer S, Welter J, Eberhard J, Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J Urol* 2015; 193: 1994–2000
- 29) Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Igawa Y, Goto A, Fukayama M, Homma Y. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 650–657
- 30) Larsen MS, Mortensen S, Nordling J, Horn T. Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis. *BJU Int* 2008; 102: 204–207
- 31) Ogawa T, Homma Y, Igawa Y, Seki S, Ishizuka O, Imamura T, Akahane S, Homma Y, Nishizawa O. CXCR3 binding chemokine and TNFSF14 over expression in bladder urothelium of patients with ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2010; 183: 1206–1212
- 32) Akiyama Y, Morikawa T, Maeda D, Shintani Y, Niimi A, Nomiya A, Nakayama A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Increased CXCR3 expression of infiltrating plasma cells in Hunner type interstitial cystitis. *Sci Rep* 2016; 6: 28652
- 33) Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: A distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015; 10: e0143316
- 34) Akiyama Y, Maeda D, Katoh H, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Igawa Y, Ishikawa S, Goto A, Fukayama M, Homma Y. High-throughput sequencing-based immune repertoire and microbial analyses for the Hunner type interstitial cystitis bladder. AOP07–05, JUA Annual Meeting Award Contest Poster 7. 第105 回日本泌尿器科学会総会; 2016 年 4 月 21 日; 鹿児島; 2016
- 35) Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Serotonin receptors on submucous neurons in guinea pig colon. *Am J Physiol* 1991; 261: G1017- G1023
- 36) Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Histamine receptors on submucous neurons in guinea pig colon. *Am J Physiol* 1993; 264: G74-G80
- 37) Leon A, Burianni A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3739–3743
- 38) van Houwelingen AH, Kool M, de Jager SC, Redegeld FA, van Heuven-Nolsen D, Kraneveld AD, Nijkamp FP. Mast cell-derived TNF-alpha primes sensory nerve endings in a pulmonary hypersensitivity reaction. *J Immunol* 2002; 168: 5297–5302
- 39) Krumins SA, Broomfield CA. C-terminal substance P fragments elicit histamine release from a murine mast cell line. *Neuropeptides* 1993; 24: 5–10
- 40) van der Kleij HP, Ma D, Redegeld FA, Kraneveld AD, Nijkamp FP, Bienenstock J. Functional expression of neurokinin 1 receptors on mast cells induced by IL-4 and stem cell factor. *J Immunol* 2003; 171: 2074–2079
- 41) De Jonge F, De Laet A, Van Nassauw L, Brown JK, Miller HR, van Bogaert PP, Timmermans JP, Kroese AB. In vitro activation of murine DRG neurons by CGRP-mediated mucosal mast cell degranulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G178-G191
- 42) Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991; 44: 97–112
- 43) Ito A, Hagiya M, Oonuma J. Nerve-mast cell and smooth muscle-mast cell interaction mediated by cell adhesion molecule-1, CADM1. *J Smooth Muscle Res* 2008; 44: 83–93
- 44) Richter B, Roslind A, Hesse U, Nordling J, Johansen JS, Horn T, Hansen AB. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology* 2010; 57: 371–383
- 45) Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 101–110
- 46) Homma Y, Nomiya A, Tagaya M, Oyama T, Takagaki K, Nishimatsu H, Igawa Y. Increased mRNA expression

- of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis. *J Urol* 2013; 190: 1925–1931
- 47) Sun Y, Chai TC. Augmented extracellular ATP signaling in bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C27–C34
 - 48) Warren JW. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis as a functional somatic syndrome. *J Psychosom Res* 2014; 77: 510–515
 - 49) Chen IC, Lee M, Wu SL, Lin HH, Chang KM, Lin H. Somatic symptoms are sensitive in predicting interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Psychiatry Med* 2017; 52: 48–61
 - 50) Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 619–634
 - 51) Elbadawi AE, Light JK. Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis: new observations and their potential significance in pathogenesis. *Urol Int* 1996; 56: 137–162
 - 52) Parsons CL, Bautista SL, Stein PC, Zupkas P. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164: 1381–1384
 - 53) Jhang JF, Hsu YH, Kuo HC. Possible pathophysiology of ketamine-related cystitis and associated treatment strategies. *Int J Urol* 2015; 22: 816–825
 - 54) Keay S, Schwalbe RS, Trifillis AL, Lovchik JC, Jacobs S, Warren JW. A prospective study of microorganisms in urine and bladder biopsies from interstitial cystitis patients and controls. *Urology* 1995; 45: 223–229
 - 55) Keay S, Zhang CO, Baldwin BR, Jacobs SC, Warren JW. Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16S rRNA genes in interstitial cystitis and control patient bladder biopsies. *J Urol* 1998; 159: 280–283
 - 56) Haarala M, Kiilholma P, Lehtonen OP. Urinary bacterial flora of women with urethral syndrome and interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 42–44
 - 57) Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH, Tincello DG. Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2005; 174: 151–154
 - 58) Hanno PM. Diagnosis of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 63–66
 - 59) Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ, Jeansson SL, Jakobsen KS. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiol* 2012; 12: 205
 - 60) Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaupp C, Kenton K. Urinary microbiome and cytokine levels in women with interstitial cystitis. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 500–506
 - 61) Jhang JF, Hsu YH, Peng CW, Jiang YH, Ho HC, Kuo HC. Epstein-Barr virus as a potential etiology of persistent bladder inflammation in human interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2018; 200: 590–596
 - 62) Warren JW, Brown V, Jacobs S, Home L, Langenberg P, Greenberg P. Urinary tract infection and inflammation at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2008; 71: 1085–1090

5

病理

要約 近年の研究により IC/BPS の病理組織像の特徴が明らかになった。HIC では高頻度に慢性炎症所見と上皮剥離が確認される一方、HIC 以外の IC/BPS は炎症所見に乏しい。IC/BPS の診断に組織検査は必須ではないものの、HIC とそれ以外の鑑別診断や病態の把握には重要である。症例の蓄積や詳細な病理組織学的検討で、新知見が得られる可能性が高い。

従来、IC/BPS の組織所見は非特異的で、膀胱生検は IC/BPS の診断に必須の検査ではないとされてきた¹⁻⁴⁾。しかし、近年の研究で、HIC とそれ以外で大きな組織像の違いがあることが明らかになってきている⁵⁾。IC/BPS の病理組織像で最も重要なのは、「HIC ではほぼ必ず慢性炎症所見が認められるのに対して、HIC 以外の大多数では有意な炎症所見がみられない」点である。正常膀胱粘膜でも少数のリンパ球が散在性に存在するのが常であり、まったく炎症細胞浸潤が存在しないということはない。したがって、「有意に炎症細胞浸潤数が増えているか否か」という観点からの評価が肝要となる。なお、過去の IC/BPS に関する病理組織学的検討の多くは、HIC とそれ以外の区別を厳密に行わずに施行されており、それが結果の不均一性につながっている。

IC/BPS の診断や HIC かそれ以外かの鑑別は、臨床所見と膀胱鏡所見でなされるのが前提であるが、膀胱鏡所見のみで区別が困難な場合や非典型的な症例においては、組織所見が参考となるであろう。また、生検による組織所見の評価は IC/BPS の病態を把握する上でも、学術的な意義があると考えられる。

本ガイドラインでは、HIC とそれ以外を区別し病理組織所見を記載し、肥満細胞浸潤の意義についても概説する。

1 HIC の病理組織像 (図 1~4)

HIC では、ハンナ病変部のみならず、非ハンナ病変部の粘膜にも炎症細胞浸潤がみられる。すなわち、pancystitis がその本態である。炎症細胞浸潤は主に粘膜上皮下にみられ、リンパ球、形質細胞がその多くを占める。症例によっては形質細胞の浸潤が顕著である。少数の好酸球、好中球を混じることもあるが、感染を示唆するような好中球優位の炎症所見はみられない。なお、約 4 割の症例においてリンパ濾胞・リンパ球集簇巣が確認される⁵⁾。

炎症細胞浸潤と並んで重要な所見は上皮剥離である。HIC では上皮の非薄化、完全な消失が高頻度に認められる。一定の厚みをもった上皮片が離解し、剥がれ落ちつつある所見が確認されることがある。これらは検体採取時や標本作成時のアーティファクトに

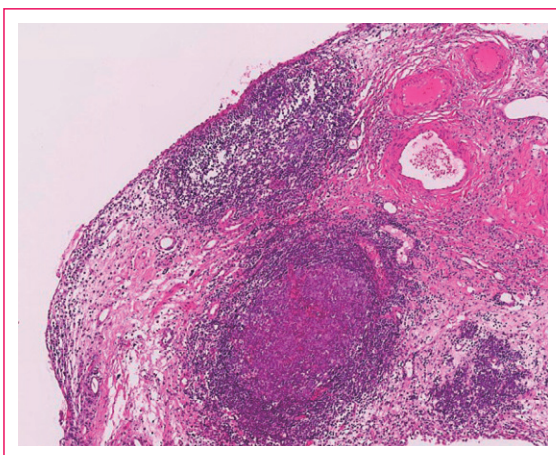


図1 HICでは上皮下間質に密な炎症細胞浸潤がみられ、リンパ濾胞形成もしばしば確認される。

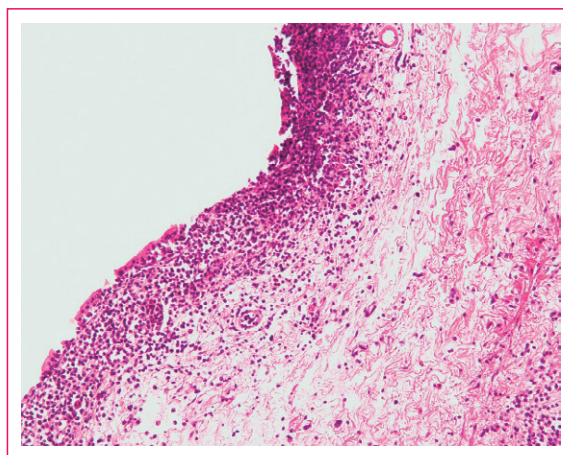


図2 HICにおける上皮直下の帯状の炎症細胞浸潤。

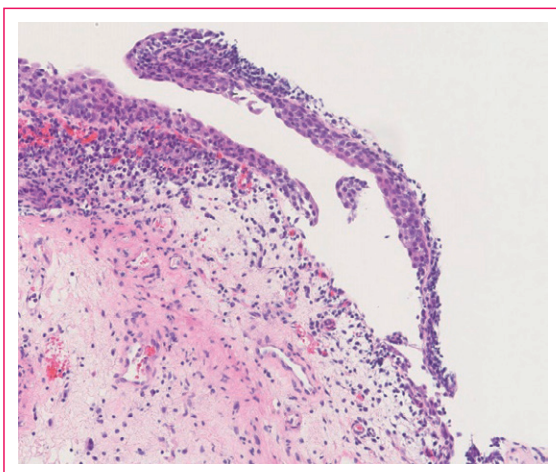


図3 HICにおける上皮剥離。基底部から層状に上皮が剥がれている。

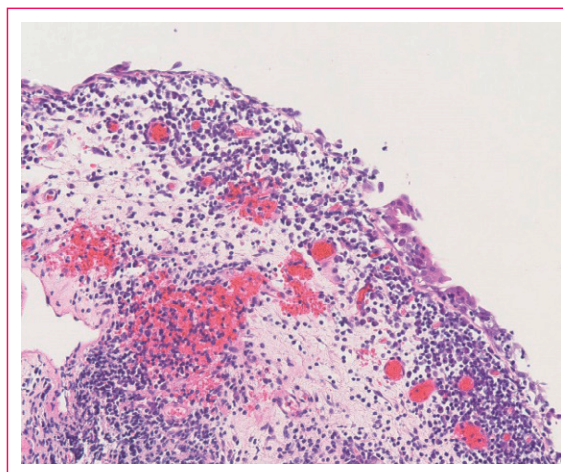


図4 HICではリンパ球とともに多数の形質細胞の浸潤が確認される。小血管の増生あり。表層の上皮は剥離し、基底部の変性した上皮細胞が散在性にみられるのみとなっている。

よる粘膜上皮表層の細胞の消失とは区別される。上皮剥離はハンナ病変部、ハンナ病変部以外のいずれにもみられるが、ハンナ病変部においてやや強い傾向がある⁵⁾。なお、炎症や上皮剥離に伴って、小血管の増生、線維化、出血、フィブリンの析出といった変化がしばしば生じる⁶⁾。

2 HIC 以外の IC/BPS 病理組織像 (図 5, 6, 表 4)

HIC 以外の IC/BPS (BPS) では、有意な炎症所見がみられないことがほとんどで、上皮もよく保たれているのが一般的である。生検検体においては、正常膀胱と区別が困難なものが大多数を占める。ただし、一部の症例では、上皮下間質の線維化が認められる。

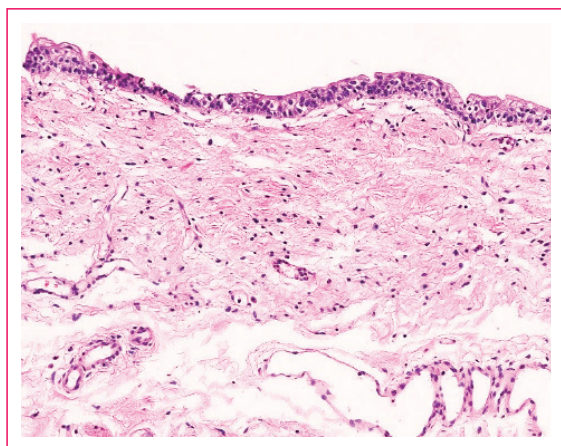


図5 HIC以外のIC/BPSでは有意な組織学的変化がみられないことが多い。上皮下間質の炎症は目立たない。

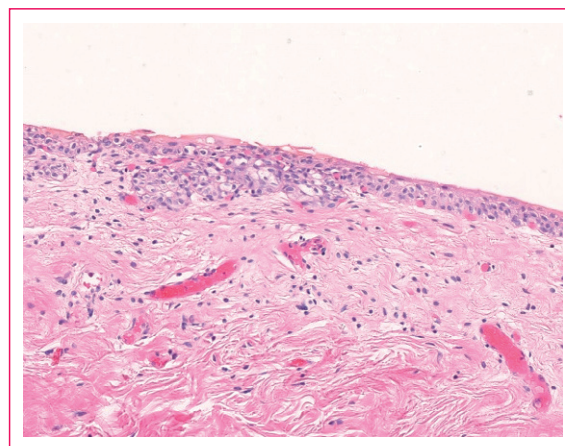


図6 HIC以外のIC/BPSでは上皮が全層性に保たれている。

表4 HICとHIC以外のIC/BPSの病理組織像

	HIC	HIC以外のIC/BPS
上皮下の慢性炎症	あり	なし，またはごく軽微
炎症細胞の種類	Bリンパ球，形質細胞優位	ごく軽微な炎症があった場合でも形質細胞は目立たない
リンパ濾胞形成	しばしば	極めて稀
尿路上皮	剥離が目立つ	全層で保たれていることが多い

3 IC/BPSにおける肥満細胞浸潤

IC/BPSにおける肥満細胞浸潤の意義については現段階で議論が続いており，明確な結論に至っていない。古くからICでは「肥満細胞浸潤が目立つ」ことが組織学的特徴の一つとされてきた。しかし，ICの病理組織における肥満細胞カウントの診断的意義については否定的な意見もあり，錯綜してきた⁷⁻²¹⁾。

その背景には，HICとそれ以外を明確に区別して検討した研究が少ないこと，肥満細胞を同定する際に様々な染色方法が採用されていたこと，従来の肥満細胞数カウントが目測による不正確なものであったこと，背景の慢性炎症の程度で補正した研究がなかったこと，などが理由としてあげられる。一部の研究者は固有筋層の肥満細胞浸潤が重要な所見だと主張している。しかし，生検で十分量の固有筋層を採取すること自体が困難であり，質的診断につなげることは難しいと言わざるをえない。

したがって，本ガイドラインでは肥満細胞数の計測はあくまでも参考値として扱うことを推奨する。

参考文献

- 1) Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978; 12: 381-392

- 2) Mattila J. Vascular immunopathology in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 23: 648–655
- 3) Gillespie L, Said J, Sostrin S, Kleiwer K. Immunofluorescent and histochemical staining confirm the identification of the many diseases called interstitial cystitis. *Br J Urol* 1990; 66: 265–273
- 4) Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Stamey TA. The histology of interstitial cystitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 969–976
- 5) Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015; 10: e0143316
- 6) Akiyama Y, Homma Y, Maeda D. Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review. *Histol Histopathol* 2019; 34: 25–32
- 7) Logadottir Y, Delbro D, Fall M, Gjertsson I, Jirholt P, Lindholm C, Peeker R. Cytokine expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *J Urol* 2014; 192: 1564–1568
- 8) Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. *Int J Urol* 2000; 7: 292–297
- 9) Peeker R, Enerbäck L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1009–1015
- 10) Theoharides TC, Sant GR, el-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA Jr, Meares EM Jr. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J Urol* 1995; 153: 629–636
- 11) Christmas TJ, Rode J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1991; 68: 473–478
- 12) Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol* 1990; 143: 1118–1124
- 13) Feltis JT, Perez-Marrero R, Emerson LE. Increased mast cells of the bladder in suspected cases of interstitial cystitis: a possible disease marker. *J Urol* 1987; 138: 42–43
- 14) Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Lemmers M, Zipser R, Roberts LJ 2nd, Stamey TA. Mast cell involvement in interstitial cystitis. *J Urol* 1987; 138: 746–752
- 15) Aldenborg F, Fall M, Enerbäck L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology* 1986; 58: 411–416
- 16) Kastrop J, Hald T, Larsen S, Nielsen VG. Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol* 1983; 55: 495–500
- 17) Larsen S, Thompson SA, Hald T, Barnard RJ, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982; 54: 283–286
- 18) Gamper M, Regauer S, Welter J, Eberhard J, Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J Urol* 2015; 193: 1994–2000
- 19) Liu HT, Shie JH, Chen SH, Wang YS, Kuo HC. Differences in mast cell infiltration, E-cadherin, and zonula occludens-1 expression between patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012; 80: 225.e13–225.e18
- 20) Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 155: 885–887
- 21) Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Igawa Y, Goto A, Fukayama M, Homma Y. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 650–657

6

診断

要約 IC/BPSは「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態」である。その診断は主に、症状の把握と混同しうる疾患の除外で行う。症状把握には問診票が勧められる。除外診断は、特に悪性腫瘍に配慮しつつ各種検査を組み合わせで行う。治療にあたっては、内視鏡検査によるハンナ病変の有無の確認が重要である。生検標本の病理検査もハンナ病変確認の補助手段となる。

2007年版GLはICを対象としたGLで、ICを「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、ハンナ病変があればHIC、ハンナ病変がなくとも点状出血があればNHICと分類した。2019年版GLでは、IC/BPSを上記のように定め（簡便には、膀胱痛・頻尿などの症状があるが他の疾患はない状態）、ハンナ病変のあるIC/BPSをHICとするが、NHICの分類は設けていない。

1 症状

1) 下部尿路症状

IC/BPSの下部尿路症状は、「膀胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、圧迫感または不快感で、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴う」。これを過知覚膀胱症状(hypersensitive bladder symptoms)と総称する。疼痛などが膀胱に由来するのかどうか曖昧なことがあるので、「膀胱に関連する(perceived to be related to the urinary bladder)」、「骨盤部の(pelvic)」と表現している。「慢性の(chronic)」に特定の期間設定はない。随伴する下部尿路症状としては、頻尿(夜間頻尿も含む)や尿意亢進(persistent urge to void)が多い。尿意切迫感、残尿感、排尿困難も少なくない。疼痛や不快感は排尿後に軽減・消失することが多い。これらの症状は、膀胱の知覚が亢進した状態を反映していると考えられる¹⁻³⁾。

膀胱痛、特に充満時の膀胱痛が典型的な症状としてあげられる。しかし、膀胱痛のない症例も少なくない⁴⁻⁷⁾。過活動膀胱と症状が類似するが、単純化すれば、尿を我慢すると過活動膀胱では尿が漏れる・漏れそうになるが、IC/BPSでは不快感や痛みが生じる・生じそうになる^{8,9)}。膀胱痛はHICでやや重症である¹⁰⁾。頻尿が多いのは、膀胱容量の減少だけではなく、疼痛を回避するために頻回に排尿しているからかもしれない。

2) その他の症状

下部尿路症状以外の症状には、下腹部・骨盤部・会陰部・尿道の痛みや不快感、性交痛、腰痛などがある。米国の研究では、痛みの局在として下腹部80%、尿道74%、腰

部 66%，膣部（女性）52%，会陰部（男性）47%，直腸 25%，その他 28% と報告されている¹¹⁾。

3) 症状の経過

症状は一定しておらず，寛解や増悪を繰り返す。食事や環境，精神的ストレスなどの影響を受けやすい¹²⁾。長い経過のなかでは，悪化もしくは軽快をみる。他の疾患が合併すると，症状が捉えにくくなる。

4) 症状に影響する因子

症状の悪化因子として，胡椒・唐辛子などの香辛料や果物などカリウムを多く含むものの摂取，精神的ストレスなどが指摘されている¹¹⁾。尿の濃縮，尿を我慢した後（過度の膀胱充満）なども悪化の要因となる。逆に，水分摂取による尿の希釈で症状は改善することがある¹³⁾。

5) 症状の評価

汎用されているのは O'Leary & Sant による症状スコアと問題スコア（Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index: ICSI, ICPI）¹⁴⁾ で，日本語版の妥当性も検証されている（表 5）。痛みに関する質問が多い PUF 症状スコア（Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom Score）もあり¹⁵⁾，日本語訳の試案（表 6）がある。他に BPIC-SS（Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score）もある（日本語訳はない）¹⁶⁾。なお，これらの症状スコアは IC/BPS の症状の評価尺度であって，他疾患との鑑別に用いるものではない。

2 QOL

IC/BPS では，過知覚膀胱症状により生活に多大な支障を生じるが，疾患特異的な QOL スコアはない。Short Form-36 (SF-36) による全般的な生活の質（QOL）の評価では，多くの領域で QOL の低下がみられる¹⁷⁾。わが国の調査でも，SF-36 とキング健康調査票（KHQ）で，尿失禁患者や他の慢性疾患と比べて多くの領域で QOL の低下がみられる¹⁸⁾。

3 病歴

前医で異常なし・精神的な問題といわれた，過活動膀胱治療が無効，尿を我慢した後で症状が悪化する，などの病歴には IC/BPS を疑う⁸⁾。比較的頻度の高い合併疾患としては，シェーグレン症候群，他の膠原病，過敏性腸症候群，線維筋痛症などが知られている¹⁹⁾。

4 検査

1) 身体所見

特徴的な所見は少ない。膀胱部に圧痛を認めることがある。

表 5 IC/BPS の症状と問題に関する質問

下の質問は、あなたが間質性膀胱炎かどうか参考にするためのものです。
最もあてはまる回答の数字に○を付け、その数字の合計を一番下に書いて下さい。

間質性膀胱炎 症状スコア	間質性膀胱炎 問題スコア
この1か月の間についてお答え下さい	この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか
質問 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	質問 1. 起きている間に何度も尿をすることが
0 全くない 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	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
質問 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したか	質問 2. 尿をするために夜起きること
0 全くない 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	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
質問 3. 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか	質問 3. 急に尿を我慢できなくなることに
0 0回 1 1回 2 2回 3 3回 4 4回 5 5回かそれ以上	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
質問 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	質問 4. 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 全くない 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	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
○を付けた数字の合計点： _____	○を付けた数字の合計点： _____

表 6 PUF 症状スコア（骨盤部痛，尿意切迫感，頻尿）の日本語訳（試案）

あなたの感じていることにもっとも近いものを選んで，○を付けて下さい。

	0	1	2	3	4	症状 スコア	問題 スコア
1 朝起きてから夜寝るまでに，何回くらい尿をしますか	3～6	7～10	11～14	15～19	20～		
2a 夜寝てから朝起きるまでに，何回くらい，尿をしますか	0	1	2	3	4～		
2b 夜間に尿をするために起きることは，問題ですか	問題でない	少し	中くらい	とても			
3 現在，性交渉がありますか（あり，なし）	“あり”の方は，4aに進んで下さい “なし”の方は5に進んで下さい						
4a 性交渉の時や後に，痛みや不快な症状がありますか	ない	時に	しばしば	いつも			
4b 痛みを感じるので，性交渉を避けますか	ない	時に	しばしば	いつも			
5 膀胱部や骨盤部（腔，下腹部，尿道，会陰部，睾丸，陰囊など）に痛みがありますか	ない	時に	しばしば	いつも			
6 尿をした後に，すぐまたしたくなりますか	ない	時に	しばしば	いつも			
7a 痛みの程度は，普通どれくらいですか	ない	少し	中くらい	とても			
7b 痛みが，わずらわしいことがありますか	ない	時に	しばしば	いつも			
8a 尿を我慢できない感じの程度は，普通どのくらいですか	ない	少し	中くらい	とても			
8b 尿を我慢できない感じが，わずらわしいことがありますか	ない	時に	しばしば	いつも			
症状スコア（1, 2a, 4a, 5, 6, 7a, 8a）＝							
問題スコア（2b, 4b, 7b, 8b）＝							
合計（症状スコア＋問題スコア）＝							

PUF 症状スコア：Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom Score

2) 排尿記録

排尿時刻と1回排尿量を24時間連続して記録する。排尿回数が増加し1回排尿量が低下していることが多い²⁰⁾。排尿回数を減らすために飲水を制限している例では、排尿回数は異常なくても1回排尿量が少ない。早朝起床時だけは1回排尿量が多いことがある²¹⁾。

3) 尿検査

多くの場合に異常がない。1視野に5個以上の赤血球を認める例は10%以下、5個以上の白血球を認める例も30%に過ぎず、10個以上認める例は10%より少ないとされる¹³⁾。赤血球や白血球を認める場合は、他疾患も考慮すべきである。

4) 尿流動態検査

排尿機能を評価する検査で、主に他疾患の鑑別に利用される²²⁾。膀胱内圧検査がもっとも特徴的であろう²³⁾。

● 尿流測定

尿流量の低下がみられることがある²⁴⁾。疼痛のための排尿抑制・外括約筋弛緩不全、炎症による尿道狭窄・排尿筋障害なども原因となる。

● 残尿測定

排尿後の膀胱内の尿量を超音波検査などで測定する。一般に残尿量は少ないが、下部尿路の基本的な検査として実施すべきである。

● 膀胱内圧検査

排尿筋過活動と膀胱容量を検査する。排尿筋過活動を伴わない膀胱容量の低下（膀胱知覚過敏）が特徴的である²⁵⁾。最大膀胱容量が重症度と相関する、治療結果の予測因子となるなどの報告がある^{26, 27)}。排尿筋過活動の合併率は14.9%という報告²⁸⁾もあり、排尿筋過活動があってもIC/BPSは否定できない。

● 内圧尿流検査

膀胱出口部閉塞と排尿筋収縮力を評価する。他疾患の診断目的で施行され、特に男性では前立腺肥大症との鑑別診断に重要である²⁹⁾。

5) 膀胱鏡検査 [5章「病理」図1～6 p.20, 21 参照]

膀胱癌をはじめとする疾患の鑑別以外に、ハンナ病変を検出するために重要な検査である。膀胱の充満に伴い所見が変化するので、注入初期から観察する必要がある。内視鏡検査所見の標準的な記載方法として図7の様式を推奨する。

● 最大膀胱容量の低下

ほとんどの症例で低下する。

● 血管増生

膀胱粘膜下の毛細血管の密度が高い部分がみられることがある。

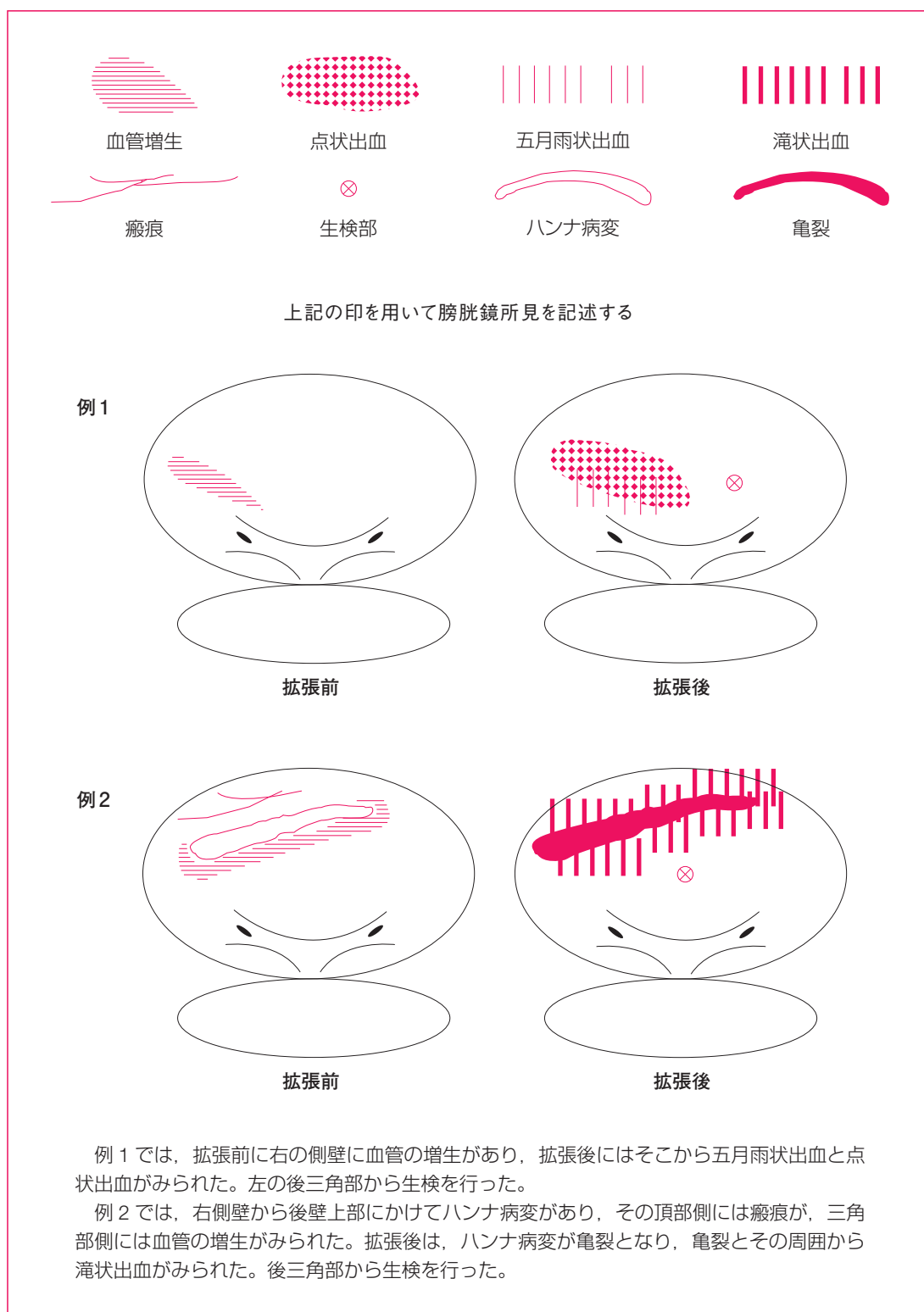


図7 膀胱鏡所見・水圧拡張時所見の記載方法

● ハンナ病変

特徴的なびらん（糜爛）性の病変である。病理学的な意味で潰瘍とは異なり、病変部の窪みはない。遠景では発赤粘膜として認められる。病変部は正常の毛細血管構造を欠き、短い毛細血管が網状に増生している。周辺には、病変に集束するように血管や瘢痕が認められることが多い。病変表面に組織片が付着していることもある。頂部と側壁または頂部と後壁との境界部分に好発し、時に左右に横断するように繋がる。膀胱を拡張してしまうと正常粘膜との判別が困難になる。そのためか、医療機関によって病変の検出頻度が大きく異なっている³⁰⁾。Narrow-band imaging を用いることで検出率の向上が期待できる³¹⁾。

治療方針に大きく影響するので、病変の有無の確認は重要である。補助診断として病理検査が有用である〔5章「病理」p.19 参照〕。

● 瘢痕

ハンナ病変の周囲にみられることが多い。病変の治癒過程で形成されるのであろう。

● 出血

ハンナ病変は接触により容易に出血する。膀胱を充満させた後に排水すると、ハンナ病変または他の粘膜から出血することがある（次項を参照）。

6) 膀胱水圧拡張検査

下半身麻酔または全身麻酔下に膀胱を拡張させ、排水後の膀胱内を観察する。膀胱内の局所麻酔や無麻酔では十分に拡張できないことがある。同じ手技は治療目的でも行われる〔詳細は11章「治療-4 内視鏡的治療」p.64 参照〕。

● ハンナ病変の亀裂・出血

ハンナ病変は膀胱拡張に伴い亀裂となることが多い。排水すると病変や辺縁部から五月雨状または滝状の出血が起こる。時に動脈性の出血となる。

● 瘢痕の亀裂・出血

瘢痕部は容易に亀裂を生じて、排水時に出血する。

● 他部位からの出血

拡張前は正常と思われた部分から、排水時に五月雨状の粘膜出血が生じることがある。出血の程度と範囲は多様である。これが拡張後粘膜出血（mucosal bleeding after distension: MBAD）である。排水した後に再び膀胱内を観察すると、既に止血した出血点が多数観察される。これが点状出血（glomerulations）である。同じ現象を異なる時点で観ているのであろう。

出血の重症度分類も提案されているが、拡張方法、観察時点（拡張時、排水時、拡張後など）などに影響され、出血の程度・範囲と症状や治療効果との関連も曖昧であり、診断的意義は低いとされる^{32,33)}。

7) 膀胱生検

生検組織の病理所見は多様で特異的なものはないとされ、上皮内癌の除外や病態研究

表7 混同しうる主な疾患・状態

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 神経因性膀胱 膀胱癌 膀胱結石 放射線性膀胱炎	前立腺肥大症 前立腺癌 尿道憩室 尿道狭窄	細菌性膀胱炎 膀胱結核 尿道炎 前立腺炎	子宮内膜症 子宮筋腫 膣炎 更年期障害	神経性頻尿 多尿

としての意義だけが認められてきた³⁴⁾。しかし、最近の研究では、ハンナ病変のあるIC/BPSでは特徴的な病理所見が観察されることが報告されている³⁵⁾[5章「病理」p.19参照]。病理所見で内視鏡所見の診断を確認することもできる。なお、水圧拡張前の生検は膀胱破裂の危険を高めるとの危惧もあるが、その根拠は明確でない。拡張後には、亀裂や出血などのために生検部位が特定できないこともある。特に理由がなければ拡張後の生検が望ましいかもしれないが、拡張前の生検を妨げるものではない。

8) カリウムテスト

カリウム溶液を膀胱内に注入し、痛みが増強する程度を測定する。増強があれば膀胱粘膜の透過性が亢進しているとする。感度・特異度に疑問があり、臨床的意義は確立されていない³⁶⁾。患者の苦痛を伴う検査でもある。軽症例のスクリーニングに利用できるかもしれない³⁷⁾。

9) バイオマーカー

尿中または血清中のAPF (antiproliferative factor) やNGF (nerve growth factor) の他、多種のサイトカイン・ケモカインが候補とされる³⁸⁻⁴⁰⁾。しかし、広く使用されているものはない。

5 除外診断

IC/BPSの診断では除外診断が重要となる。その混同しうる主な疾患・状態を表7にあげる。除外診断のためには、身体所見、尿検査、尿細胞診、超音波検査、尿流動態検査、膀胱鏡、X線検査、前立腺特異抗原、腎機能検査などに加えて、関連科の専門医の診察も必要なこともある⁴⁾。

6 診断の流れ

まずは症状の把握が重要である。膀胱痛がない、あっても訴えないこともあるので、問診票などで網羅的に調査したうえで問診を追加することが勧められる。除外診断では、表7の疾患、特に悪性腫瘍の可能性を排除する。

検査はその侵襲性と診断的意義を考慮する(表8)。尿検査は必須である。排尿記録と残尿測定では、有意な残尿はなく1回排尿量が200 mL以下に減少していることが多い²⁰⁾。IC/BPSとなれば、ハンナ病変の有無を確認するために、膀胱鏡検査を行う。画

表 8 診断検査の位置づけ

必須検査	推奨検査	選択検査
病歴 身体所見 検尿	症状・QOL スコア 排尿記録 残尿測定 中間尿培養 尿細胞診 膀胱鏡	超音波検査 尿流動態検査 X線検査 生検 水圧拡張検査

表 9 日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準

重症度	基準
重症	膀胱痛の程度(欄外*参照)が7点から10点かつ 排尿記録による最大1回排尿量が100 mL以下#
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度*が0点から3点かつ 排尿記録による最大1回排尿量が200 mL以上

症状はもっとも悪い時を指標とする。最大1回排尿量については、観察期間中のある1日の排尿記録で100 mL以下であれば条件を満たすものとする。

*膀胱痛の程度(0~10点)の質問

膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

像検査や尿流動態検査で、形態的異常や排尿機能をさらに検討してもよい。生検は内視鏡検査所見の補助診断として有用であるが、侵襲度にも配慮する。点状出血の診断的意義は曖昧なので、診断目的での水圧拡張検査は症例を選択して行う。

7 難病指定

間質性膀胱炎(ハンナ型)のうち日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準(表9)⁴¹⁾で重症の基準を満たすものに対しては、2015年に医療費助成対象疾病(指定難病)となった。都道府県から指定を受けた指定医(泌尿器科専門医であれば指定を受けられる)が、特定医療費支給認定の申請に必要な診断書を作成することができる。認定期間は1年で、更新が必要である。

参考文献

- 1) Sánchez-Freire V, Blanchard MG, Burkhard FC, Kessler TM, Kellenberger S, Monastyrskaya K. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. *J Urol* 2011; 186: 1509–1516
- 2) Homma Y, Nomiya A, Tagaya M, Oyama T, Takagaki K, Nishimatsu H, Igawa Y. Increased mRNA expression

- of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis. *J Urol* 2013; 190: 1925–1931
- 3) Homma Y. Hypersensitive bladder: a solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *Int J Urol* 2014; 21 (Suppl 1): 43–47
 - 4) 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 2004; 2: 19–23
 - 5) Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978; 12: 381–392
 - 6) Driscoll A, Teichman JM. How do patients with interstitial cystitis present? *J Urol* 2001; 166: 2118–2120
 - 7) Irwin P, Samsudin A. Reinvestigation of patients with a diagnosis of interstitial cystitis: common things are sometimes common. *J Urol* 2005; 174: 584–587
 - 8) Lai HH, Vetter J, Jain S, Gereau RW 4th, Andriole GL. The overlap and distinction of self-reported symptoms between interstitial cystitis/bladder pain syndrome and overactive bladder: a questionnaire based analysis. *J Urol* 2014; 192: 1679–1685
 - 9) Ackerman AL, Lai HH, Parameshwar PS, Eilber KS, Anger JT. Symptomatic overlap in overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome: development of a new algorithm. *BJU Int* 2018. doi: 10.1111/bju.14568 [Epub ahead of print]
 - 10) Doiron RC, Tolls V, Irvine-Bird K, Kelly KL, Nickel JC. Clinical phenotyping does not differentiate Hunner lesion subtype of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a relook at the role of cystoscopy. *J Urol* 2016; 196: 1136–1140
 - 11) Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 64–75
 - 12) Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, Ratliff TL, Zimmerman B. Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. *J Urol* 2000; 164: 1265–1269
 - 13) Bosch PC, Bosch DC. Treating interstitial cystitis/bladder pain syndrome as a chronic disease. *Rev Urol* 2014; 16: 83–87
 - 14) O’Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 58–63
 - 15) Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, Koziol JA. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002; 60: 573–578
 - 16) Humphrey L, Arbuckle R, Moldwin R, Nordling J, van de Merwe JP, Meunier J, Crook T, Abraham L. The bladder pain/interstitial cystitis symptom score: development, validation, and identification of a cut score. *Eur Urol* 2012; 61: 271–279
 - 17) Beckett MK, Elliott MN, Clemens JQ, Ewing B, Berry SH. Consequences of interstitial cystitis/bladder pain symptoms on women’s work participation and income: results from a national household sample. *J Urol* 2014; 191: 83–88
 - 18) 本間之夫. 間質性膀胱炎の症状と QOL. 排尿障害プラクティス 2004; 12 (1): 15–22
 - 19) Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N, Nordling J. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol* 2010; 184: 1358–1363
 - 20) Kim SH, Oh SA, Oh SJ. Voiding diary might serve as a useful tool to understand differences between bladder pain syndrome/interstitial cystitis and overactive bladder. *Int J Urol* 2014; 21: 179–183
 - 21) Mazurick CA, Landis JR. Evaluation of repeat daily voiding measures in the National Interstitial Cystitis Data Base Study. *J Urol* 2000; 163: 1208–1211
 - 22) Irwin PP, Takei M, Sugino Y. Summary of the Urodynamics Workshops on IC Kyoto, Japan. *Int J Urol* 2003; 10 (Suppl): S19-S23
 - 23) Sant GR, Hanno PM. Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl): 82–88
 - 24) Kuo YC, Kuo HC. Videourodynamic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome — The role of bladder outlet dysfunction in the pathophysiology. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1971–1977
 - 25) Al-Hadithi H, Tincello DG, Vince GS, Richmond DH. Leukocyte populations in interstitial cystitis and idiopathic reduced bladder storage. *Urology* 2002; 59: 851–855
 - 26) 武井実根雄. 間質性膀胱炎とウロダイナミクス. 排尿障害プラクティス 2004; 12: 23–29

- 27) Kuo YC, Kuo HC. The urodynamic characteristics and prognostic factors of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 863–869
- 28) Kirkemo A, Peabody M, Diokno AC, Afanasyev A, Nyberg LM Jr, Landis JR, Cook YL, Simon LJ. Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 76–80
- 29) Lemack GE, Zimmern PE. Interstitial cystitis: reevaluation of patients who do not respond to standard treatments. *Prog Urol* 2001; 11: 239–244
- 30) Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, Takei M, Ueda T, Homma Y. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Transl Androl Urol* 2015; 4: 486–490
- 31) Kajiwara M, Inoue S, Kobayashi K, Ohara S, Teishima J, Matsubara A. Therapeutic efficacy of narrow band imaging-assisted transurethral electrocoagulation for ulcer-type interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int J Urol* 2014; 21 (Suppl 1): 57–60
- 32) Messing E, Pauk D, Schaeffer A, Nieweglowski M, Nyberg LM Jr, Landis JR, Cook YL, Simon LJ. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 81–85
- 33) Wennevik GE, Meijlink JM, Hanno P, Nordling J. The role of glomerulations in bladder pain syndrome: a review. *J Urol* 2016; 195: 19–25
- 34) Rosamilia A, Igawa Y, Higashi S. Pathology of interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; 10 (Suppl): S11–S15
- 35) Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T, Kunita A, Ota Y, Katoh H, Niimi A, Nomiya A, Ishikawa S, Goto A, Igawa Y, Fukayama M, Homma Y. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015; 10: e0143316
- 36) Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barne G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998; 159: 1862–1866
- 37) Bernie JE, Hagey S, Albo ME, Parsons CL. The intravesical potassium sensitivity test and urodynamics: implications in a large cohort of patients with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2001; 166: 158–161
- 38) Jiang YH, Liu HT, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome treated with hyaluronic acid. *PLoS One* 2014; 9: e91609
- 39) Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 961–966
- 40) Niimi A, Igawa Y, Aizawa N, Honma T, Nomiya A, Akiyama Y, Kamei J, Fujimura T, Fukuhara H, Homma Y. Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis. *Neurourolog Urodyn* 2018; 37: 1113–1119
- 41) 日本間質性膀胱炎研究会. 間質性膀胱炎の重症度基準 <http://sicj.umin.jp/about/index.html>

7

治療総論

要約 IC/BPS に対する根治的な治療法はない。わが国で保険収載された治療は、IC に対する膀胱水圧拡張術だけである。現実的には、下記に記載した各治療の特性を理解し、個々の患者に最も適切と思われる治療を組み合わせる。多くの研究では、治療の効果は IC/BPS に対する効果として検討されている。しかし、HIC と BPS (HIC 以外) では病態が大きく異なり、治療効果も異なる可能性が高い。今後は、HIC のみに有効な治療、BPS により有効な治療、双方 (IC/BPS) に有効な治療などの分類が必要であろう。

なお、本邦で間質性膀胱炎の病名で保険収載されている治療は膀胱水圧拡張術だけである。したがって、他の治療の推奨度は医学的根拠だけに拠っており、保険診療上の推奨度は、水圧拡張術以外はすべて保留であることを留意願いたい。

1 保存的治療

保存的治療の多くは、エビデンスレベルは低いが無副作用はなく、IC/BPS の症状改善に有効と考えられる。IC/BPS においてストレスは疼痛や尿意切迫感を増強するとされ¹⁾、緊張の緩和 (stress reduction) は有効と考えられる。また、IC/BPS では骨盤底筋の過緊張があるとされ、理学療法 (physical therapy) として骨盤内外筋膜マッサージにより症状の改善がみられたとの報告がある。行動療法 (behavioral modification) として、尿失禁に対して行われている骨盤底筋訓練は勧められず、膀胱訓練は決まった方法はないものの有効との報告がある。

患者の多くが食事療法 (dietary modification) を実行しており、Interstitial Cystitis Association (ICA) によればコーヒー、紅茶、チョコレート、アルコール、トマト、柑橘類、香辛料、ビタミン C が多くの IC/BPS 患者にとって症状を増悪させる飲食物とされている。症状を悪化させる食品は個人によっても異なるであろう。

2 内服薬治療

三環系抗うつ薬 (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て中枢神経の痛み刺激の伝達を抑えるヒスタミン H₁ 受容体をブロックして肥満細胞の活動を抑制するなどとされ、IC/BPS に有効性の根拠がある²⁾。Suplatast はヘルパー T 細胞による IgE の産生や IL-4、IL-5 の産生を抑える働きがあると考えられ、またロイコトリエン受容体拮抗薬 (montelukast) は活性化した肥満細胞が産生するロイコトリエン D₄ を抑制すると考えられ、ともに根拠は低いが無副作用とする報告もあり、副作用は少ない。抗けいれん薬 (gabapentin, pregabalin)、tramadol は神経因性疼痛に根拠は低いが無

効とする報告があり、NSAIDs や選択的 COX-2 阻害薬も疼痛に対して処方される。ステロイドや cyclosporine A は、特に難治性の HIC に対してある程度の有効性が報告されているが、副作用への配慮が必要である。尿のアルカリ化、漢方薬は、根拠は低い有効とする報告もある。Pentosan polysulfate sodium は、IC/BPS の病態の一つである glycosaminoglycan (GAG) 層の欠損を補修すると考えられ、海外では IC/BPS 治療薬として認可され有効とする論文がある。その一方で、RCT では有効性が認められていない³⁾。抗菌薬は尿培養が陰性の IC/BPS に対して使用すべきでない。

3 膀胱腔内・壁内注入療法

ジメチルスルホキシド (DMSO) は炎症抑制、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いわれ、IC/BPS の治療として古くから使用されている。有効性の根拠があり、重大な副作用は少ない⁴⁾。HIC で有効との報告もある⁵⁾。わが国では臨床試験中で未承認である (2018 年 12 月現在)。ヘパリンはある程度有効性の根拠はあるが、DMSO より頻回な注入が必要とされ、また長期間の効果は不明である。ヒアルロン酸もヘパリン同様 GAG の欠損を補うことにより症状を緩和すると考えられ、IC/BPS に対してある程度有効性の根拠はあるが、無作為化比較試験では症状の改善に有意差を認めないなど有効性は確実ではない。リドカインやアルカリ化リドカインは、短時間で疼痛の軽減が得られるが、その効果は短期間である。ステロイドのハンナ病変および辺縁部膀胱壁内注入は有効性を示す症例報告がある。ポツリヌス毒素の膀胱壁内 (粘膜下) 注入はある程度有効性の根拠はあるが、広く用いるには根拠不十分である。リポソーム注入は根拠が不十分であり、効果の持続も 3~12 カ月である。

4 手術療法

膀胱水圧拡張術は、古くから診断および治療の目的で行われてきた。有効性の根拠は低く、奏効率は約 50%、奏効期間は 6 カ月未満との報告が多いが、1 年以上の長期の有効性も報告されている。拡張圧や拡張時間、拡張回数と効果の関係は十分に検証されていない。手技としては、腰椎麻酔または全身麻酔下で (局所麻酔では疼痛を伴い十分な拡張ができない)、生理的食塩水を自然落下させながら膀胱鏡の観察下で行うことが勧められる。合併症として膀胱破裂がある。

HIC に対しては、経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術 (transurethral resection or fulguration of the Hunner lesions) および経尿道的レーザー治療があり、AUAGL でも推奨されている⁶⁾。反復治療を要することが多いが、症状緩和には有効である。

膀胱全摘徐術や膀胱部分切除術+膀胱拡大術は、他の治療がすべて失敗した場合のみ施行されるべきである。ただし、膀胱全摘徐術後も疼痛が残存することがある。

5 その他の治療

仙骨神経刺激 (sacral neuromodulation: SNM) は、難治例に有効である可能性がある。HIC とそれ以外を区別して検討した報告は 1 編⁷⁾のみで、どちらかといえば後者で奏効

率が高い。

6 HIC とそれ以外を分けた治療戦略

HIC とそれ以外を分けた治療戦略は、他の GL などでもほとんど示されておらず根拠も不十分である。あくまでも専門家の意見として戦略を述べる。

IC/BPS に共通しているのは、病態の説明や食事指導などの保存的治療を初期から一貫して行い、対症的に内服治療を必要に応じて行うことである。HIC では、腰椎麻酔または全身麻酔下の膀胱水圧拡張術および経尿道的ハンナ病変焼灼術が勧められる。術後の残存・再発には、膀胱内注入療法を用いる。それでも改善のないときは、より侵襲的な治療を考慮する。HIC 以外では、膀胱水圧拡張術が有効なこともあるが、侵襲的な治療の効果はあまり期待できない。

参考文献

- 1) Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N, Nordling J. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *J Urol* 2010; 183: 167–172 (III)
- 2) Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM, Lukacz ES, FitzGerald MP, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Yang W, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; 183: 1853–1858 (I)
- 3) Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, Baseman AS. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2015; 193: 857–862 (I)
- 4) Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1677–1684 (Rv)
- 5) Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 2000; 164: 1912–1915 (II)
- 6) Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1545–1553 (GL)
- 7) Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int* 2011; 107: 1258–1264 (III)

8

治療-1 保存的治療

1 緊張の緩和 (Stress reduction)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “stress” のキーワードで行い、英文で 173 編を得た。うち 6 編を引用した。

推奨グレード：B

有効性の根拠は低い (レベル 3)、有効とする報告もある (レベル 5)。問題となる副作用はない。

Nickel らは、IC/BPS 患者の心理社会的表現型を調べるため、患者 207 例と年齢をマッチさせたコントロール群 117 例に対して、アンケート調査を実施した。その結果、IC/BPS 患者はコントロール群と比較して、痛み、うつ状態、睡眠障害、身体的 QOL の低下、心配、ストレスなどの程度が高かった。さらに、うつ状態、心配、ストレスは痛みの程度、IC/BPS 症状、QOL の低下と相関していた¹⁾。精神的なストレスが IC/BPS 患者の症状を悪化させる要因であることはよく知られている。Koziol らは IC/BPS 患者 374 例の調査で、半数以上がストレスで疼痛が増強したと報告している²⁾。Rothrock らは 45 例の IC/BPS 患者と 31 例の健康女性を比較して、ストレスは患者でのみ疼痛と尿意切迫感を増強したと報告している³⁾。

エクササイズや入浴などもストレスを減らし、QOL により影響があるとされる⁴⁾。就労時間の短縮や責任の少ない仕事を選ぶこと、また、ストレスの少ない家庭環境を作ること重要であろう^{5,6)}。あるいは患者会などで交流をもつことでストレスを減らすことができるかもしれない。世界には Interstitial Cystitis Association (ICA) (<https://www.ichelp.org/>) や Interstitial Cystitis Network (<https://www.ic-network.com/>) などの患者会があり、本邦には日本間質性膀胱炎患者情報交換センター (<http://site.wepage.com/kanshitsuiseiboko/en/>) がある。2009 年に施行された保存的治療に関する ICA の調査によると、IC/BPS 患者の約 80% が緊張の緩和を実践している⁷⁾。

2 理学療法 (Physical therapy)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “physical therapy” のキーワードで行い、英文で 215 編を得た。うち 5 編を引用した。

推奨グレード：B

ある程度の有効性の根拠があり (レベル 3)、問題となる副作用はない。

IC/BPS 患者には“high-tone pelvic floor muscle dysfunction (HTPFD)”が認められ⁸⁾、その治療法として骨盤底の理学療法(骨盤内外筋膜マッサージ)に加え、バイオフィードバック療法や電気刺激療法などが施行されている⁹⁾。

Lukban らは、HTPFD を有する 16 例の IC/BPS 患者に対して骨盤底の理学療法を行った結果、症状・問題スコアでは 15 例(94%)が改善、性交痛も 15 例(94%)が改善し、9 例で性交が再開可能になったと報告している¹⁰⁾。Weiss は、IC/BPS 患者 10 例において、70% の患者で有効から著効の症状改善が得られたとしている¹¹⁾。また、FitzGerald らは、myofascial physical therapy (MPT) 群 39 例と global therapeutic massage (GTM) 群 42 例の RCT を施行し、12 週後に MPT 群で 23 例(59%)、GTM 群で 11 例(26%)に有効であったと報告している¹²⁾。骨盤底の理学療法の手法は様々で統一された方法はないが、治療効果は 50~62% と報告されている¹³⁾。

3 行動療法 (Behavioral modification)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“behavioral therapy”のキーワードで行い、英文で 77 編を得た。うち 4 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが(レベル 5)、有効とする報告もある(レベル 5)。問題となる副作用はない。

行動療法には膀胱訓練、飲水コントロール、骨盤底筋訓練などがある。

Chaiken らは、42 例の女性 IC/BPS 患者に排尿記録、定時排尿、飲水コントロール、骨盤底筋訓練からなる行動療法を行い、排尿回数および膀胱容量において 50% の患者が改善したと報告している¹⁴⁾。しかし、腹圧性尿失禁や骨盤臓器脱の患者に有効な骨盤底筋を収縮させる骨盤底筋訓練は避けるべきで、HTPFD に対しては用手的に骨盤底筋を弛緩させる myofascial physical therapy が勧められる¹⁵⁾。また、Parsons らは、頻尿が主症状の 21 例に排尿記録を用いて 3~4 週間膀胱訓練を行い、15 例(71%)で排尿間隔が 15~30 分延長したと報告している¹⁶⁾。

膀胱訓練とは尿意をもよおした時に数を数えたり、深呼吸したりして排尿を回避させるが、適切な方法は決まっていない。膀胱訓練による頻尿の改善率は 45~88% と報告されている¹³⁾。しかしながら、保存的治療に関する ICA の調査によると、行動療法は実際にあまり行われていないようである⁷⁾。

4 食事療法 (Dietary modification)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“diet”のキーワードで行い、英文で 42 編を得た。うち 10 編を引用した。

推奨グレード：B

有効性の根拠は低い(レベル5)、有効とする報告もある(レベル5)。問題となる副作用はない。

IC/BPS患者の90%近くがある食物や飲料水を摂取後に症状の増悪を認めている^{17,18)}。ICAのホームページにはNIH(National Institute of Health)の研究グループであるMAPP(Multi-disciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain)による2015年の報告として、コーヒー、紅茶、チョコレート、アルコール、トマト、柑橘類、香辛料、ビタミンCがIC/BPS症状を増悪させる飲食物であると記載されている。

Whitmoreは、酸性尿を産生する飲食物は疼痛を増強し、これらを制限することによって疼痛は減少したと報告している⁴⁾。また、Koziołらの調査では、IC/BPS患者の50%が酸性尿産生食品で疼痛を感じた¹⁹⁾。しかし、Nguanらは、26例の患者の膀胱内にpH5.0とpH7.5の食塩水を注入し、pHの変化が症状に与える影響について検討したが、痛みやその他の症状に統計学的有意差は認められなかったと報告している²⁰⁾。Gillespieは、250例のIC/BPS患者でアリルアルキルアミン(トリプトファン、チロシン、チラミン、フェニルアラニン)を多く含む食品を負荷したところ症状が悪化し、食品と症状に関係があることを示した²¹⁾。トマトはフェニルアラニンの代謝産物であるフェニルアセテイトの原料である。また、尿中に排泄されたトリプトファンやその関連物質には細胞毒性があると報告されている²²⁾。

保存的治療に関するICAの調査によると、約87%のIC/BPS患者が症状を増悪させる飲食物を避ける食事療法を実施していた⁷⁾。Oh-Okaは、すでに内服薬による治療を施行しているIC/BPS患者に対して、栄養部と連携して1カ月間食事療法を積極的に行った30例(介入群)と行わなかった10例(非介入群)を比較検討した。その結果、介入群では非介入群より1年後のIC/BPS症状、膀胱痛スコア、QOLが有意に改善した。以上より、内服薬治療である程度IC/BPS症状がコントロールされている患者に対して、食事療法は有用であると結論づけている²³⁾。

現在のところ、食事療法には確立したプロトコルはなく、患者ごとに食品の影響も異なるようで、厳しい食事制限を一律に行う根拠はない。個々が症状を悪化させる食品を見つけ、その食品を避けるように助言する^{6,18)}。カナダのGLの中で、食事療法は患者全員に施行すべきファーストラインの治療と位置づけられている¹³⁾。

参考文献

- 1) Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N, Nordling J. Psychosocial phenotyping in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a case control study. *J Urol* 2010; 183: 167–172 (III)
- 2) Kozioł JA. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 7–20 (V)
- 3) Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff T, Zimmerman B. Stress and symptoms in patients with interstitial cystitis: a life stress model. *Urology* 2001; 57: 422–427 (V)
- 4) Whitmore KE. Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 121–130 (V)

- 5) Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ, Colditz GA, Curhan GC. Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164: 423–427 (V)
- 6) Whitmore KE. Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl 1): S28-S35 (V)
- 7) O'Hare PG 3rd, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients' use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 977–982 (V)
- 8) Bassaly R, Tidwell N, Bertolino S, Hoyte L, Downes K, Hart S. Myofascial pain and pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 413–418 (V)
- 9) Atchley MD, Shah NM, Whitmore KE. Complementary and alternative medical therapies for interstitial cystitis: an update from the United States. *Transl Androl Urol* 2015; 4: 662–667 (V)
- 10) Lukban J, Whitmore K, Kellogg-Spadt S, Bologna R, Leshner A, Fletcher E. The effect of manual physical therapy in patients diagnosed with interstitial cystitis, high-tone pelvic floor dysfunction, and sacroiliac dysfunction. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl 1): 121–122 (V)
- 11) Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol* 2001; 166: 2226–2231 (V)
- 12) FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, Nickel JC, Hanno PM, Kreder KJ, Burks DA, Mayer R, Kotarinos R, Fortman C, Allen TM, Fraser L, Mason-Cover M, Furey C, Odabachian L, Sanfield A, Chu J, Huestis K, Tata GE, Dugan N, Sheth H, Bewyer K, Anaeme A, Newton K, Featherstone W, Halle-Podell R, Cen L, Landis JR, Probert KJ, Foster HE Jr, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol* 2012; 187: 2113–2118 (II)
- 13) Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2016; 10: E136–E155 (GL)
- 14) Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1993; 149: 1445–1448 (V)
- 15) Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM; American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1545–1553 (GL)
- 16) Parsons CL, Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology* 1991; 37: 207–212 (V)
- 17) Bassaly R, Downes K, Hart S. Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 36–39 (V)
- 18) Friedlander JJ, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU Int* 2012; 109: 1584–1591 (V)
- 19) Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol* 1993; 149: 465–469 (V)
- 20) Nguan C, Franciosi LG, Butterfield NN, Macleod BA, Jens M, Fenster HN. A prospective, double-blind, randomized cross-over study evaluating changes in urinary pH for relieving the symptoms of interstitial cystitis. *BJU Int* 2005; 95: 91–94 (II)
- 21) Gillespie L. Metabolic appraisal of the effects of dietary modification on hypersensitive bladder symptoms. *Br J Urol* 1993; 72: 293–297 (V)
- 22) Parsons CL, Shaw T, Berecz Z, Su Y, Zupkas P, Argade S. Role of urinary cations in the aetiology of bladder symptoms and interstitial cystitis. *BJU Int* 2014; 114: 286–293 (V)
- 23) Oh-Oka H. Clinical efficacy of 1-year intensive systematic dietary manipulation as complementary and alternative medicine therapies on female patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2017; 106: 50–54 (V)

治療-2 薬物治療

IC/BPS の病因として、1) 中枢性感作、2) リンパ球・肥満細胞の活性化、3) 免疫反応・炎症、4) 膀胱上皮障害、5) 尿の刺激、6) 感染、に分けて記述する。また、英文での報告はないが、わが国では使用されている漢方薬についても記述する。

1 中枢性感作 (Central sensitization)

1) 三環系抗うつ薬 (Amitriptyline)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “amitriptyline” のキーワードで行い、英文で 40 編を得た。うち 4 編を引用した。

推奨グレード：B

ある程度の有効性の根拠があり (レベル 2)、問題となる副作用は少ない。

Hanno らがうつ病のバックグラウンドをもつ患者に amitriptyline を使用したところ、IC/BPS 症状も改善したことより、IC/BPS 治療への可能性を見出した¹⁾。Amitriptyline には、①セロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを抑制して中枢神経の痛み刺激の伝達を抑える、②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、③抗コリン作用により膀胱の収縮を抑制する、などの薬理作用がある²⁾。現在までに 2 つの RCT による報告がある。

van Ophoven らは 25 mg から 100 mg までの投与量で 4 カ月間治療した。Amitriptyline 群では 42% で IC 症状・問題スコアが 30% 以上改善したのに比べて、プラセボ群で改善がみられたのは 13% のみであった²⁾。一方、Foster らは 10 mg から 75 mg までの投与量で 3 カ月間治療した。Intention-to-treat 解析で amitriptyline 群とプラセボ群で治療効果に有意差は認められなかったが (55% vs 45%, $p=0.12$)、amitriptyline を 50 mg 以上投与しえた群では有意差が認められた (66% vs 47%, $p=0.01$)³⁾。Amitriptyline による副作用は 88~92% と高く、全身倦怠感、口渇、便秘、めまいなどがあげられるが、問題となる副作用は少ない^{2,3)}。29 の RCT と 57 の非 RCT を用いたメタ解析では、amitriptyline と cyclosporine A が IC/BPS の治療薬として有用であると報告されている⁴⁾。

2) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Duloxetine)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “duloxetine” のキーワードで行い、英文で 4 編を得た。うち 1 編を引用した。

推奨グレード：D

有効性の根拠は低く（レベル 5），副作用も少ない。

Duloxetine にはセロトニンやノルアドレナリンの再取込みを抑制して中枢神経の痛み刺激の伝達を抑える作用があり，中枢性感作に対する治療効果が期待される⁵⁾。

van Ophoven らは 48 例の IC/BPS 患者に対して，1 日最大 80 mg まで 2 カ月間治療した。その結果，5 例（10%）に治療効果が認められたが，17 例（35%）は吐気のため，内服継続が困難であった。また，膀胱痛，尿意切迫感，頻尿などの臨床症状に有意な改善は認められなかったと報告している⁶⁾。

3) 抗けいれん薬 (Gabapentin, Pregabalin)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“anticonvulsants”のキーワードで行い，英文で 13 編を得た。うち 1 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが（レベル 5），有効とする報告もある（レベル 5）。問題となる副作用は少ない。

Gabapentin には抗けいれん作用の他に，脳や脊髄後角の $\alpha_2\delta$ カルシウムチャンネルに作用して，神経因性疼痛（neuropathic pain）を軽減させる作用がある⁷⁾。

Sasaki らは慢性骨盤痛の患者 21 例に対して，1 日最大 2,100 mg まで 6 カ月間治療した。その結果，10 例（48%）に疼痛の改善が認められたが，4 例（16%）がめまいや眠気のため，内服継続が困難であった。また，IC/BPS 患者は 8 例中 5 例（63%）に有効性が認められた⁸⁾。

4) オピオイド (Tramadol)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“tramadol”のキーワードで行い，英文で 2 編を得たが，その他の 1 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが（レベル 5），問題となる副作用は少ない。

Tramadol は μ オピオイド受容体の刺激作用の他に，セロトニンやノルアドレナリンの再取り込み抑制作用も有する⁹⁾。メタ解析ではオピオイドの神経因性疼痛に対する有用性は示唆されているが¹⁰⁾，現在のところ IC/BPS 患者に使用した報告はない。

2 リンパ球・肥満細胞の活性化 (Lymphocyte/Mast cell activation)

1) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 (Hydroxyzine)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “hydroxyzine” のキーワードで行い、英文で 22 編を得た。うち 2 編を引用した。

推奨グレード：C2

有効でないとする根拠のほうが高いが (レベル 3)、有効とする報告もある (レベル 5)。問題となる副作用は少ない。

IC/BPS では膀胱内の肥満細胞数が増加し、それらが脱顆粒を起こし、症状を発生させる要因の一つになっている¹¹⁾。Minogiannis はヒスタミン H₁ 受容体の拮抗薬である hydroxyzine がカルバコールによる肥満細胞の活性化を阻害することを動物実験で証明した。一方、その他のヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬には肥満細胞の活性化阻害作用は認められていない¹²⁾。

Theoharides らによる 140 例の検討では 40% に症状の改善を認め、副作用については多くの症例で眠気を感じ、50 mg を内服した 2 例で尿閉になったと報告している¹³⁾。これに対し、Sant らの RCT のおける有効率は hydroxyzine 群で 31%、プラセボ群で 20% であり、有意差は認められなかった¹⁴⁾。Hydroxyzine の治療効果は不明瞭であるが、アレルギー体質の患者には有用かもしれない¹⁵⁾。

2) ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (Cimetidine)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “cimetidine” のキーワードで行い、英文で 8 編を得た。うち 4 編を引用した。

推奨グレード：C2

ある程度の有効性の根拠があるが (レベル 3)、作用機序は不明である。問題となる副作用は少ない。

Seshadri らは 9 例に対して 300 mg を 1 日 2 回、1 カ月間投与し、6 例で何らかの改善を示し、4 例で症状の完全寛解を得たと報告している¹⁶⁾。Lewi は 31 例に対して 200 mg を 1 日 3 回投与し、6 カ月のフォローアップで 71% に何らかの改善、45% に疼痛の消失、26% で症状の寛解を得たと報告している¹⁷⁾。その後の報告では 69 例に 4 年以上治療を行い、67% ですべての症状の完全寛解を得たとしている¹⁸⁾。Thilagarajah らは 36 例に対して 400 mg を 1 日 2 回、3 カ月間投与した RCT を報告している。その結果、プラセボ群と比較して IC 症状スコアが 19 点から 11 点と有意に改善した¹⁹⁾。問題となる副作用は報告されていない。

一方、組織病理学的検討の報告では、肥満細胞の増加と cimetidine に対する反応性とは特に関係なかったとしている²⁰⁾。

3) Th2 サイトカイン阻害薬 (Suplatast)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“suplatast”のキーワードで行い、英文で7編を得た。うち1編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが(レベル5)、有効とする報告もある(レベル5)。問題となる副作用は少ない。

Suplatast はヘルパー T 細胞による IgE の産生や IL-4, IL-5 の産生を抑える働きがある²¹⁾。

Ueda らは 14 例の患者に対して 300 mg を 12 カ月間投与したところ、膀胱容量の増加と IC 症状スコアの改善があり、特に大きな副作用もなく、14 例中 12 例(85.7%)が良好な反応を示したと報告している²²⁾。

4) ロイコトリエン受容体拮抗薬 (Montelukast)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“montelukast”のキーワードで行い、英文で6編を得た。うち1編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが(レベル5)、有効とする報告もある(レベル5)。問題となる副作用は少ない。

肥満細胞が活性化するとロイコトリエン D₄ が産生され、IC/BPS 症状を誘発することが報告されている²³⁾。

Montelukast はロイコトリエン D₄ 受容体拮抗薬であり、Bouchelouche らは、膀胱内に肥満細胞浸潤(28 個/mm² 以上)を認める 10 例の IC/BPS 患者に対して、10 mg を 3 カ月間投与した。その結果、1 日の排尿回数は 17.4 回から 12.0 回、夜間排尿回数は 4.5 回から 2.8 回、膀胱痛スケールは 46.8 mm から 19.6 mm へ有意に減少した²⁴⁾。

3 免疫反応・炎症 (Immunological response, Inflammation)

1) 免疫抑制薬 (Cyclosporine A, Tacrolimus)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“cyclosporine A OR tacrolimus”のキーワードで行い、英文で 26 編を得た。うち 4 編を引用した。

推奨グレード：C1

HIC である程度の有効性の根拠がある(レベル3)。ただし、問題となる副作用は少ない。

Cyclosporine A (CyA) はカルシニューリンによる細胞内情報伝達を阻害することにより、IL-2 の産生や T 細胞関連の免疫反応を抑制するため、腎移植後や自己免疫疾患の治療に使用されている²⁵⁾。

Sairanen らは CyA を 1.5 mg/kg, 1 日 2 回内服と pentosan polysulfate sodium (PPS) を 100 mg, 1 日 3 回内服の RCT を施行した。6 カ月後の global respons assessment (GRA) の評価で CyA 群は 75%, PPS 群は 19% で有効であり、CyA 群のほうが有意な改善を認めた²⁶⁾。ただし、高血圧、腎機能障害、脱毛症などの副作用には十分な注意が必要である。また、Forrest らは HIC 患者 34 例と NHIC 患者 10 例の治療効果をレトロスペクティブに比較検討した。その結果、HIC の 23 例 (68%), NHIC の 3 例 (30%) に効果を認めたことより、CyA は HIC により有用であると報告している²⁷⁾。

一般に、tacrolimus は CyA より免疫抑制効果が高いといわれている。Kaneko らは難治性の HIC 患者に対して、tacrolimus を 1 日 2 mg と prednisolon を 1 日 10 mg の併用療法は有効であったと報告している²⁸⁾。また、Giannantoni らは IC/BPS 治療に関する 29 の RCT と 57 の非 RCT のメタ解析を行った結果、amitriptyline と CyA が IC/BPS の治療薬として有用であったと報告している⁴⁾。東アジア、AUA、カナダの GL の中で、難治性の HIC 患者に対する治療薬として、CyA が記載されている^{15, 29, 30)}。

2) NSAIDs (Acetaminophen, Cerecoxib)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“NSAIDs”のキーワードで行い、英文で 72 編を得た。うち 2 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが (レベル 5)、短期間の使用で問題となる副作用は少ない。

プロスタグランジンの産生を抑制する NSAIDs には抗炎症作用があり、IC/BPS を含む慢性骨盤痛には有効である³¹⁾。ただし、IC/BPS 患者に対する NSAIDs を用いた RCT はない。長期間の使用で、消化管症状、心血管症状等の副作用があるため、選択的 COX-2 阻害薬 (celecoxib) の使用が推奨されている¹²⁾。

3) ステロイド (Prednisolone)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“steroid”のキーワードで行い、英文で 79 編を得た。うち 2 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが (レベル 5)、HIC で有効とする報告もある (レベル 5)。短期間の使用で問題となる副作用は少ない。

ステロイドは NF- κ B 炎症パスウェイや IL-2 の産生を抑制し、様々な炎症性サイトカ

インや T 細胞の活性化を抑制する³²⁾。

Soucy らは 14 例の初期治療に抵抗性の HIC 患者に対して、prednisolone 25 mg を 1~2 カ月間投与後、症状に応じて徐々にテーパリングした。IC 症状・問題スコアは 22%、痛みは 69% と有意に減少した。副作用として、糖尿病の出現や増悪、肺炎、高血圧が 4 例に認められた。以上より、HIC 患者の疼痛コントロールに prednisolone は有用であったと報告している³³⁾。また、Hosseini らも HIC 患者に対して prednisolone を投与した結果、15 例中 7 例 (47%) に有効であったと報告している³⁴⁾。

長期間ステロイドを投与し続けることは副作用の観点から推奨されないが、HIC 患者に対して症状の増悪に応じた短期間の使用はありうると考えられる³⁰⁾。

4) アルギニン (L-arginine)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“L-arginine”のキーワードで行い、英文で 14 編を得た。うち 3 編を引用した。

推奨グレード：D

有効性の根拠は低く (レベル 5)、無効とする根拠のほうが高い (レベル 3)。問題となる副作用は少ない。

Smith らは nitric oxide synthase (NOS) の活性は尿路感染やその後の炎症によって上昇するが、IC では低下していることを見出した³⁵⁾。NOS の基質である L-arginine は NOS の活性を高める作用がある。11 例の IC/BPS 患者に 1.5 g を 6 カ月間投与したところ、10 例 (91%) で排尿時痛、下腹部痛、尿道や膣の疼痛が軽減し、頻尿も改善したと報告している³⁵⁾。しかし、Korting らの 53 例を対象とした RCT、および Cartledge らの 16 例を対象にした RCT とも有意な効果は認められなかった^{36,37)}。

副作用については生理の遅延、夜間の発汗、悪心をそれぞれ 1 例認めた³⁷⁾。

5) フラボノイド (Quercetin)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“quercetin”のキーワードで行い、英文で 8 編を得た。うち 1 編を引用した。

推奨グレード：C2

有効性の根拠は低いが (レベル 5)、有効とする報告もある (レベル 5)。問題となる副作用は少ない。

Quercetin はリンゴやタマネギに含まれるフラボノイドの一種で、強い抗酸化作用を示す。

Katske らは 22 例に対して 500 mg 相当の quercetin (Cysta-Q) を 1 日 2 回、4 週間投与した。22 例中 19 例 (86%) において、IC 症状スコアは 11.9 から 4.5、IC 問題スコアは

11.3 から 5.1, 膀胱痛スコアは 8.2 から 3.5 と有意に低下した³⁸⁾。

6) TNF α 阻害薬 (Adalimumab)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “adalimumab” のキーワードで行い, 英文で 4 編を得た。うち 1 編を引用した。

推奨グレード : D

有効でないとする根拠のほうが高い (レベル 3)。問題となる副作用は少ない。

マクロファージ, T 細胞, B 細胞など多くの細胞が TNF α を産生し, 炎症反応を誘導する様々な因子を活性化させる。

Bosch は IC/BPS 患者に対して, TNF α のモノクローナル抗体である adalimumab を用いた RCT を施行した。IC/BPS 患者 43 例に対して, adalimumab (21 例) とプラセボ (22 例) を 2 週ごとに 12 週間皮下注射した。その結果, IC 症状・問題スコアは adalimumab 群で 27.8 から 19.9, プラセボ群で 27.7 から 19.6 とそれぞれ有意に改善した。また, GRA 評価でも adalimumab 群 11 例 (53%), プラセボ群 11 例 (50%) に改善が認められ, 両群間に有意差は認められなかった。一方, 問題となる副作用はなかった³⁹⁾。ただし, この臨床研究では HIC と NHIC に関するクライテリアは定められていない。

4 膀胱上皮障害 (Dysfunctional bladder epithelium)

1) Pentosan polysulfate sodium

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” と “pentosan polysulfate” のキーワードで行い, 英文で 127 編を得た。うち 2 編を引用した。

推奨グレード : C2

有効性の根拠は低いが (レベル 3), 有効と有効でないとする報告がある (レベル 3)。

膀胱粘膜の非特異的な防御機構である glycosaminoglycan (GAG) 層が欠損することによって膀胱壁の透過性が増し, 慢性的な炎症を起こすことが IC/BPS の病態の一つであり⁴⁰⁾, その欠損部を修復するのが pentosan polysulfate sodium (PPS) である。さらに, GAG 層の修復のみならず, 肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制する作用もある⁴¹⁾。ただし, 経口摂取では 1~3% しか膀胱に到達しないため, 3~6 カ月以上の治療が必要となる⁴²⁾。

以前施行された 4 つの RCT によるメタ解析の結果, 50% 以上の症状改善が認められた割合は, 痛みが 37%, 尿意切迫感が 28%, 頻尿が 54%, 夜間頻尿が 48% であった。プラセボと比較して, 夜間頻尿を除く 3 症状で有意な改善が認められた⁴³⁾。また, 368 例の IC/BPS 患者を対象として, プラセボ (118 例), PPS 100 mg を 1 日分 1 (128 例), PPS 100 mg を 1 日分 3 (122 例) の 3 群に分けて RCT を施行した。その結果, IC 症状・

問題スコアが30%以上改善した割合は、プラセボ群、PPS 100 mg (1日分1)群、PPS 100 mg (1日分3)群でそれぞれ41%、40%、43%であり、各群間に有意差は認められなかった⁴⁴⁾。

PPSはこれまでに最も研究されたIC/BPS内服薬であり、アメリカのFood and Drug Administration (FDA)が認可した唯一の治療薬で、アメリカで最も使用されている薬剤である⁴⁵⁾。

5 尿アルカリ化 (Urinary alkalization)

1) クエン酸 (Citrate)

PubMedの検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“citrate”のキーワードで行い、英文で5編を得た。うち1編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが(レベル5)、有効とする報告もある(レベル5)。問題となる副作用は少ない。

Uedaらは1日の排尿回数が8回以上で、尿pHが6.2以下の50例に対して、クエン酸カリウム463 mgとクエン酸ナトリウム390 mgの合剤(ウラリット®)を1日3回、2~4週間投与した。その結果、1日の排尿回数は14.5回から13.5回、膀胱痛は7.8回から6.1回と有意に減少し、尿pHは5.8から6.3と有意に上昇した。また、尿pHが6.2以上の症例は6.2未満の症例と比較して、臨床症状とQOLの有意な改善が認められたと報告している⁴⁶⁾。

6 感染 (Infection)

1) 抗菌薬

PubMedの検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome”と“antibiotics”のキーワードで行い、英文で77編を得た。うち2編を引用した。

推奨グレード：D

現在のところ、有効性を支持する報告はない(レベル3)。

WarrenらはIC/BPS患者50例に対して、抗菌薬(25例)とプラセボ(25例)を18週間投与した。抗菌薬はrifampinに加えて、doxycycline, erythromycin, metronidazole, clindamycin, amoxicillin, ciprofloxacinを3週間ずつ順に用いた。その結果、50%以上の症状改善は抗菌薬群で20%、プラセボ群で16%であり、有意差は認められなかった。副作用として、吐気・嘔吐、下痢が抗菌薬群で有意に多かった⁴⁷⁾。また、NickelらはIC/BPS患者100例の尿路感染と臨床症状の関連を2年間追跡調査した。その結果、細菌尿の出現と臨床症状に有意な相関は認められず、抗菌薬を投与しても臨床症状は十分

に改善しなかったと報告している⁴⁸⁾。

したがって、現時点では尿培養が陰性の IC/BPS 患者に対して、抗菌薬は使用すべきでないと考えられる³⁰⁾。一方、現在の尿培養法では約 1/3 しか尿中の細菌を培養同定することができないといわれており⁴⁹⁾、IC/BPS 患者における尿路感染の有無を明確にするためには今後の更なる検査技術の進歩が期待される。

7 漢方薬

医中誌の検索を“間質性膀胱炎あるいは膀胱痛症候群”と“漢方”のキーワードで行い、日本語で 28 編を得た。うち 1 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが（レベル 5）、有効とする報告もある（レベル 5）。問題となる副作用は少ない。

関口らは IC/BPS 患者の疼痛緩和と自律神経失調症状の治療に西洋薬と漢方薬を併用し、有効であったと報告している。外来に通院している 374 例の IC/BPS 患者の中で 129 例（35%）に漢方薬が使用され、漢方薬単独が 34 例（26%）、西洋薬と漢方薬の併用が 95 例（74%）であった⁵⁰⁾。

その代表的な漢方処方薬として、①膀胱の炎症に対する治療：竜胆瀉肝湯 12 例、猪苓湯 6 例、②口渴の治療：牛車腎気丸 5 例、清心蓮子飲 4 例、③冷えの治療：当帰四逆加呉茱萸生姜湯 8 例、加味逍遥散 5 例、④疲労の改善：補中益気湯 7 例、⑤便秘の治療：桃核承気湯 7 例であった。また、竜胆瀉肝湯や当帰四逆加呉茱萸生姜湯を内服すると胃腸障害を起こす IC/BPS 患者に対しては安中散が処方されていた。IC/BPS 患者は慢性疼痛に加えて自律神経失調症状に悩む患者が多いため、そのような患者に対して漢方薬は有用と思われる。

参考文献

- 1) Hanno PM, Wein AJ. Medical treatment of interstitial cystitis (other than Rimso-50/Elmiron). *Urology* 1987; 29 (4 Suppl): 22–26 (V)
- 2) van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 533–536 (II)
- 3) Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM, Lukacz ES, FitzGerald MP, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Yang W, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; 183: 1853–1858 (I)
- 4) Giannantoni A, Bini V, Dmochowski R, Hanno P, Nickel JC, Proietti S, Wyndaele JJ. Contemporary management of the painful bladder: a systematic review. *Eur Urol* 2012; 61: 29–53 (SysRv)
- 5) Jones CK, Peters SC, Shannon HE. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor, in inflammatory and acute pain models in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 726–732 (V)
- 6) van Ophoven A, Hertle L. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol* 2007; 177: 552–555 (V)

- 7) Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451–462 (V)
- 8) Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001; 7: 47–49 (V)
- 9) Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275–285 (V)
- 10) McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD006146 (SysRv)
- 11) Minogiannis P, El-Mansoury M, Betances JA, Sant GR, Theoharides TC. Hydroxyzine inhibits neurogenic bladder mast cell activation. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 553–563 (V)
- 12) Gardella B, Porru D, Allegri M, Bogliolo S, Iacobone AD, Minella C, Nappi RE, Ferrero S, Spinillo A. Pharmacokinetic considerations for therapies used to treat interstitial cystitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 673–684 (V)
- 13) Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 108–110 (V)
- 14) Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, Hardy C, Landis JR, Mayer R, Madigan R, Messing EM, Peters K, Theoharides TC, Warren J, Wein AJ, Steers W, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003; 170: 810–815 (II)
- 15) Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, Teichman J. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J* 2016; 10: E136–E155 (GL)
- 16) Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994; 44: 614–616 (V)
- 17) Lewi H. Cimetidine in treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1995; 45: 1088 (V)
- 18) Lewi H. Medical therapy in interstitial cystitis: the Essex experience. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl 1): 120 (ICBR-48)
- 19) Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001; 87: 207–212 (II)
- 20) Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HN, Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int* 2001; 88: 183–186 (V)
- 21) Tsukagoshi H, Nagashima M, Horie T, Oyama T, Yoshii A, Sato T, Iizuka K, Dobashi K, Mori M. Kimura’s disease associated with bronchial asthma presenting eosinophilia and hyperimmunoglobulinemia E which were attenuated by suplatast tosilate (IPD-1151T). *Intern Med* 1998; 37: 1064–1067 (V)
- 22) Ueda T, Tamaki M, Ogawa O, Yamauchi T, Yoshimura N. Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J Urol* 2000; 164: 1917–1920 (V)
- 23) Bouchelouche K, Horn T, Nordling J, Larsen S, Hald T. The action of cysteinyl-leukotrienes on intracellular calcium mobilization in human detrusor myocytes. *BJU Int* 2001; 87: 690–696 (V)
- 24) Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P. The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2001; 166: 1734–1737 (V)
- 25) Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 15–20 (V)
- 26) Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005; 174: 2235–2238 (II)
- 27) Forrest JB, Payne CK, Erickson DR. Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: experience of 3 tertiary centers. *J Urol* 2012; 188: 1186–1191 (V)
- 28) Kaneko G, Nishimoto K, Ito Y, Uchida A. The combination therapy of prednisolone and tacrolimus for severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* 2012; 6: E46–E49 (V)
- 29) Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol* 2016; 23: 542–549 (GL)
- 30) Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L Jr, Payne CK, Wessellmann U, Faraday MM; Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc. AUA guideline for

- the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011; 185: 2162–2170 (GL)
- 31) Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010; 57: 35–48 (GL)
 - 32) Ogawa T, Ishizuka O, Ueda T, Tyagi P, Chancellor MB, Yoshimura N. Pharmacological management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and the role cyclosporine and other immunomodulating drugs play. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 495–505 (V)
 - 33) Soucy F, Grégoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 173: 841–843 (V)
 - 34) Hosseini A, Ehrén I, Wiklund NP. Nitric oxide as an objective marker for evaluation of treatment response in patients with classic interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 2261–2265 (V)
 - 35) Smith SD, Wheeler MA, Foster HE Jr, Weiss RM. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine. *J Urol* 1997; 158: 703–708 (V)
 - 36) Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, Weiss RM, Foster HE Jr. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1999; 161: 558–565 (II)
 - 37) Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2000; 85: 421–426 (II)
 - 38) Katske F, Shoskes DA, Sender M, Poliakin R, Gagliano K, Rajfer J. Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol* 2001; 7: 44–46 (V)
 - 39) Bosch PC. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of adalimumab for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2014; 191: 77–82 (II)
 - 40) Lilly JD, Parsons CL. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 493–496 (V)
 - 41) Chiang G, Patra P, Letourneau R, Jeudy S, Boucher W, Green M, Sant GR, Theoharides TC. Pentosan-polysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164: 2119–2125 (V)
 - 42) Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 1990; 35: 552–558 (V)
 - 43) Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology* 1997; 50: 39–43 (Meta)
 - 44) Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, Baseman AS. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2015; 193: 857–862 (I)
 - 45) Sun Y, Fang Z, Ding Q, Zheng J. Effect of amitriptyline in treatment interstitial cystitis or bladder pain syndrome according to two criteria: does ESSIC criteria change the response rate? *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 341–344 (V)
 - 46) Ueda T, Yoshida T, Tanoue H, Ito M, Tamaki M, Ito Y, Yoshimura N. Urine alkalization improves the problems of pain and sleep in hypersensitive bladder syndrome. *Int J Urol* 2014; 21: 512–517 (V)
 - 47) Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 163: 1685–1688 (II)
 - 48) Nickel JC, Shoskes DA, Irvine-Bird K. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2010; 76: 799–803 (V)
 - 49) Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, Drake MJ. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 41 (V)
 - 50) 関口由紀, 畔越陽子, 河路かおる, 長崎直美, 永井美江, 金子容子, 吉田 実, 窪田吉信. 間質性膀胱炎/慢性骨盤痛症候群に対し漢方併用療法が効果的であった4例. *日東医誌* 2014; 65: 268–272 (V)

10

治療-3 膀胱内注入療法

1 ジメチルスルホキシド (Dimethyl sulfoxide: DMSO)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “DMSO” のキーワードで行い、前回検索後に 8 編を追加した 18 編を引用した。

推奨グレード：B

有効性の根拠があり（レベル 2）、重大な副作用は少ない。

DMSO は炎症抑制，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いわれ，IC/BPS の治療としては古くから使用されている。しかし，作用機序が十分解明されているとはいえない。

Pecker ら¹⁾の報告は，RCT で，最大膀胱容量の改善は認めなかったものの，HIC において頻尿と疼痛を有意に改善したとしている。Tomoe ら²⁾は DMSO は HIC に有効であったが，NHIC には効果はなかったと報告している。Perez-Marrero ら³⁾の非無作為対照試験では，主観的評価で 53% が著しく改善（プラセボ 18%）し，客観的評価で 93% が改善（プラセボ 35%）していた。その他の報告⁴⁻¹⁰⁾でも 80% 前後の改善率が報告されている。DMSO とヒドロコルチゾンやトリウムシノロン，プピバカイン，ヘパリンとのカクテル療法が行われ，約 60% の改善が報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。DMSO 単独治療と比して優れた効果とはいえない。このほか BCG との RCT において，自己評価は DMSO が勝っていたが健康関連 QOL では同等であったとの報告¹⁶⁾がある。

副作用は HIC で少なかったとの報告¹⁷⁾もあるが Sant¹⁸⁾によると，ほとんどの症例で注入後ニンニク臭を自覚し 1~2 日以内に消失，約 10% で膀胱の痙攣や刺激症状を訴えるも対症療法で終息するとされる。この一過性の増悪は，肥満細胞の脱顆粒が関係していると推定される。重大な副作用は少ないと考えられるが，動物実験では白内障の報告があり，定期検査が望ましいだろう。また，本剤は同時に注入したほかの薬剤の吸収を促進して副作用を起こす危険性があると思われる。

統一された注入方法はないが，通常は，生理食塩水または蒸留水を用いて無菌的に作成された 50% DMSO 溶液を注入する。注入直後に痛みが生じる場合には，注入前に局所麻酔薬（たとえば 4% lidocaine 溶液 20 mL）で麻酔を行うこともある。膀胱内の保持時間は 10 分から 20 分とされるが¹⁸⁾，もっと短時間または長時間保持させることもある。注入間隔は週 1 回を何回か（たとえば 8 回）行い，経過がよければ間隔をあける（たとえば月 1 回）。治療期間には上限はないが，長期間の効果は不明である。注入時にはニンニク臭がする。米国では承認されているが，本邦では現在臨床試験中である。

2 ヘパリン (Heparin)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “heparin” のキーワードで行い、前回検索後に 6 編を追加した 8 編を引用した。

推奨グレード：C1

ある程度の有効性の根拠があり（レベル 3）、重大な副作用は少ない。

尿路上皮の表面にはムコ多糖の一種である glycosaminoglycan (GAG) の層があり、非特異的な防御機構の役割をしている。これが欠損・変性し、膀胱粘膜の透過性が高まり炎症を起こすことが IC/BPS の病態の一つと考えられている。Heparin は GAG の類似物質で、それを膀胱内に注入することにより、GAG 層の欠損が修復されることが期待される。

Kuo の報告¹⁹⁾では、IPSS が有意に改善し、初発尿意膀胱容量、最大膀胱容量が有意に改善したとしている。Parsons ら²⁰⁾の報告では 56% において症状の軽減をみたとしている。Welk ら²¹⁾は、性交痛を有する IC/BPS 患者の 57% で性交痛が消失したと報告した。近年の研究は lidocaine 加 heparin や、重曹、ヒドロコルチゾン、末梢神経変調療法などを加えた報告となっている²²⁻²⁶⁾。Parsons ら²²⁾の報告では、2% lidocaine 加 (94%) が 1% lidocaine 加 (75%) より注入後 20 分の痛みと尿意切迫感の消失に有効であった。また、二重盲検クロスオーバー試験²³⁾で、lidocaine 加 heparin は 12 時間後の痛みと尿意切迫感を軽減した。その他の報告^{24, 25)}でも注入直後の有効性が示されたが、Nomiya ら²⁵⁾は、注入後 1 カ月、2 カ月、1 年の有効率は各々 90.0%、46.7%、16.7% と報告した。しかし、カクテル療法では lidocaine の効果が加わっている可能性が否定できない。

副作用については、全身の凝固系に影響を与えることはなく、重大なものは記載されていない。ただし、血尿のある症例では出血を増悪させる危険があると思われる。

統一された注入方法はないが、通常は、heparin 10,000 単位 (10 mL) を注入する。注入に伴う疼痛はないので、麻酔の必要はなく膀胱内の保持時間も長時間が可能である。注入間隔は DMSO より頻回に行われ、週 2~3 回を数カ月間行うとされる。通院が不可能な場合は自己導尿を指導し、患者に注入させることも可能であろう。治療期間には上限はないが、長期間の効果は不明である。出血傾向には注意が必要であろう。海外でも本邦でも承認されていない適用外使用であり、施設の倫理審査や患者への十分な説明と同意が求められる。

3 ヒアルロン酸 (Hyaluronic acid)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “hyaluronic acid” のキーワードで行い、前回検索後に 7 編を追加した 11 編を引用した。

推奨グレード：C1

ある程度の有効性の根拠があり（レベル3）、重大な副作用は少ない。

Hyaluronic acid は heparin 同様ムコ多糖の一種で、膀胱の粘膜を被い GAG 層を修復する可能性がある。8 編²⁷⁻³⁴ の有効性を示唆する報告がある。大きな副作用は知られていない。

Cervigni ら³⁵、Porru ら³⁶、Sherif ら³⁷ は hyaluronic acid と chondroitin sulfate を膀胱内注入し、5 カ月後、12 週後、3 カ月後に有意に症状が改善したことを報告した。Shao ら³⁸ は膀胱水圧拡張術後に、11 例は手術単独、20 例は hyaluronic acid、16 例は heparin の膀胱内注入を併用したところ、hyaluronic acid 併用群が最も改善率が高かったと報告した。

4 コンドロイチン硫酸 (Chondroitin sulfate)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “chondroitin sulfate” のキーワードで行い、前回検索後に 12 編を追加した 13 編を引用した。

推奨グレード：C2

有効性の根拠はあるが（レベル2）、RCT では対照群と有意差がなかった（レベル2）。重大な副作用はない。

Chondroitin sulfate は heparin や hyaluronic acid と同じムコ多糖であり、有効性が示唆される。6 編³⁹⁻⁴³ の有効性を示唆する報告があり、Tutolo ら⁴² は intention to treat population による DMSO (22 例) との試験で chondroitin sulfate (14 例) がより有効であったと報告し、Gülpınar ら⁴³ は hyaluronic acid との前向き RCT (各 21 例) で、ともに有効であるものの chondroitin sulfate は排尿回数、IC 問題スコアでより有効であったことを報告した。しかし、Nickel らは非盲検試験では 60% のレスポンスを得た⁴⁰ものの、2 度にわたる RCT において^{44,45}、対照群と症状の改善に有意差を認めなかったと報告した。

このほか、chondroitin sulfate と hyaluronic acid の併用膀胱内注入の報告が 7 編^{35-37, 46-50}あり、いずれも有効性を示唆した。Cervigni ら⁵⁰ は DMSO との無作為非盲検試験において、chondroitin sulfate と hyaluronic acid の併用は QOL では有意差はないが、疼痛をより有意に改善し、副作用も少なかったと報告した。

5 Pentosan polysulfate sodium (PPS)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “pentosan polysulfate” のキーワードで行い、前回検索後に 1 編を追加した 2 編を引用した。

推奨グレード：C2

有効性の根拠は低い（レベル3）。重大な副作用はない。

Pentosan polysulfate (PPS) はヘパリン様物質でムコ多糖の一種である。ほかの類似物質と同じく GAG の欠損を補い症状を緩和する可能性がある。Bade ら⁵¹⁾ は二重盲検試験で、有意差はないが有効性を示唆する報告をした。Davis ら⁵²⁾ は RCT で PPS の内服および膀胱内注入併用群（21 例）と内服およびプラセボ膀胱内注入群（20 例）を比較し、併用群で有意に症状が改善したと報告した。

6 カプサイシン、レジニフェラトキシン (Capsaicin, Resiniferatoxin)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “capsaicin” のキーワードで行い、前回検索後追加論文はなく、1 編を引用した。“resiniferatoxin” では前回検索後に 4 編を追加した 5 編を引用した。

推奨グレード：C2

有効性はないとする根拠がある（レベル2）。重大な副作用はない。

Capsaicin は C 線維 (C-fiber) の神経毒で、神経を脱感作して症状を軽減する可能性が示唆される。Resiniferatoxin は capsaicin より強力な作用をもち、いち早く C 線維を脱感作するため、capsaicin にみられるような刺激が少ないとされる。Fagerli ら⁵³⁾ は capsaicin の有効性を示唆した（5 例）。

Resiniferatoxin の有効性を示唆する報告^{54,55)} はあるが、対象症例も少なく明らかな有用性は見出せない。副作用については特になかったと報告されている^{54,56)}。また、Payne らは⁵⁷⁾ RCT (163 例) において、対象群と 3 種の濃度の resiniferatoxin のいずれも症状を改善しなかったと報告し、Ham ら⁵⁸⁾ は RCT (18 例) で、膀胱水圧拡張術単独群と resiniferatoxin を併用した群はともに症状を改善したものの両群間で有意差はなかったと報告した。

7 Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “Bacillus Calmette-Guerin” のキーワードで行い、前回検索後に 5 編を追加した 8 編を引用した。

推奨グレード：D

有効性の根拠はあるが（レベル2）、無効とする根拠もある（レベル2）。副作用も無視できない。

Zeidman ら⁵⁹⁾ が治療に抵抗する 5 例に対して用い、症状の改善を報告したのが初めて

ある。Peters ら⁶⁰⁾は RCT (30 例)において、BCG 膀胱内注入では 60% で症状が改善し、プラセボの 27% に対して有意であったと報告した。副作用は、注入時に 65% で灼熱感、41% で膀胱刺激症状、35% で骨盤痛を認めたとしている。このほかにも BCG の有効性を示唆する論文^{61, 62)}はあり、Irani ら⁶³⁾は、RCT で症状が 40% 以上改善したのは BCG 群で 73%、プラセボ群で 20% と報告した。

しかし、Mayer ら⁶⁴⁾は RCT で 34 週後の patient reported global response assessment が BCG 21% 対プラセボ 12% で有意差がなかったと報告し、その後に両群の無効例に対して再度 BCG を投与した 34 週後の有効性も前回とほぼ同じ 18%⁶⁵⁾で、68 週後でも BCG 群で 75%、プラセボ群でも 86% で症状改善が続いていた。これらから、BCG 膀胱内注入療法は日常的に勧められる治療ではないと結論した⁶⁶⁾。

Peeker ら¹⁾は RCT で BCG と DMSO の比較をし、DMSO では HIC で有意に症状の改善をみたが、BCG では症状の改善をみなかった。BCG の副作用はほかの注入療法に比べて大きい。

8 オキシブチニン (Oxybutynin)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “oxybutynin” のキーワードで行い、前回検索後追加された論文はなく、1 編を引用した。

推奨グレード：C2

ある程度の有効性の根拠はあるが (レベル 3)、1 論文に限られている。副作用は少ないらしい。

Barbalias ら⁶⁷⁾は、RCT で、初期尿意まで oxybutynin 溶解生理食塩水 (24 例) または生理食塩水のみ (12 例) を緩徐に膀胱内注入したうえで日中の膀胱訓練を 1 週間続けた結果、両群とも症状の有意な改善を認め、oxybutynin 群では対照群より統計学的に有意に改善したと報告した。副作用に関する記載はない。

9 リドカイン (Lidocaine)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “lidocaine” のキーワードで行い、前回検索後に 7 編を追加した 14 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠はあり (レベル 2)、短時間で疼痛の軽減が得られるが、効果は短期間で消失する。重大な副作用はない。

本剤は局所麻酔薬であり、膀胱の知覚神経の麻酔作用で、疼痛を軽減することが期待される。薬物の吸収率の改善をねらった electromotive drug administration (EMDA) を利用した臨床研究 4 編⁶⁸⁻⁷¹⁾ と症例報告 2 編^{72, 73)}がある。これはイオン化された薬物

(lidocaine) を、電流を利用して能動的に膀胱に取り込ませる方法である。このうち3編では水圧拡張に引き続き、lidocaine と dexamethasone を注入している。EMDA を利用した報告は水圧拡張の効果も考える必要がある。

Henry ら⁷⁴⁾ は、alkalinized lidocaine (AL) の有効性および薬物動態を報告した。Nickel ら⁷⁵⁾ は、RCT で有効性を報告した。Lv ら⁷⁶⁾ は、hyaluronic acid (HA) と AL、HA + AL の3群を比較し、2週目では HA + AL 群および AL 群で有効性を認めたが、24週目では AL 群の効果はなくなり、HA + AL 群と HA 群が有効であった(群間の有意差なし)と報告した。

Lidocaine または AL + heparin に関する4編の報告^{25,77-79)} がある。Welk ら⁷⁸⁾ は57%で性交痛にも有効だったと報告し、Parsons ら⁷⁹⁾ は二重盲検クロスオーバー試験で注入12時間後の有効性を報告した。いずれの報告も評価期間が短期で、効果は時間とともに減衰した。

Nickel ら⁸⁰⁾ は、lidocaine 持続的放出システムの膀胱内留置で、28日目に64%が有効で6例中5例のハンナ病変が消失したと報告した。

10 ステロイド (Steroid)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical OR injection” AND “steroid” のキーワードで行い、1編を得、これを含む4編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性を示す報告はあるが、根拠は低い(レベル4)。重大な副作用はない。

Steroid は炎症抑制効果があるが、全身投与による副作用を避けるため、局所投与が試みられている。なかでも長時間作用型の合成 steroid である triamcinolone が用いられることが多い。AUAGL でも HIC に対して、病変焼灼術と同時にまたは単独で施行することが推奨されている。

Schulte ら⁸¹⁾ が9例に対して、hydrocortone と hyaluronidase をハンナ病変中心および辺縁部膀胱壁内注入したのが最初である。その後の研究では、triamcinolone acetone をハンナ病変中心および辺縁部の粘膜下に注入し、頻尿、疼痛、PUF 症状スコアなどの有意な改善が報告されている⁸²⁻⁸⁴⁾。

11 ボツリヌス毒素 (Botulinum toxin)

PubMed の検索を“interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “botulinum toxin” のキーワードで行い、英文で44編を得、6編を引用した。

推奨グレード：C1

ある程度の有効性の根拠があるが(レベル3)、反復治療を要する。重大な副作用

はない。

Botulinum toxin は、コリン作動性神経からのアセチルコリンの放出抑制や膀胱求心路に対する抗侵害受容効果によって、症状を抑制すると考えられる⁸⁵⁾。治療後に尿中 NGF (nerve growth factor: 神経成長因子) の低下も報告されている^{85,86)}。

Botulinum toxin A の膀胱粘膜下注入の有効性を示唆する 6 編⁸⁵⁻⁹⁰⁾ の報告がある。Smith ら⁸⁷⁾ が botulinum toxin A を膀胱三角部および底部に注射し、3 カ月後に 69% で症状が改善したことを報告したのが最初である。いずれの報告も効果の持続は 3 カ月から 12 カ月であった。Liu ら⁸⁵⁾ は、膀胱水圧拡張術と併用した効果を報告した。Kuo ら⁸⁹⁾ は、無作為化比較試験で botulinum toxin A 注入 + 膀胱水圧拡張術と膀胱水圧拡張術のみとを比較し、3 カ月後症状は両群とも改善したが、疼痛軽減と膀胱容量増加を認めたのは botulinum toxin A 注入群のみであったと報告した。Pinto ら⁸⁶⁾ は、三角部のみへの注入でも症状が改善したと報告した。

Rappaport ら⁹⁰⁾ は、botulinum toxin A を温度変化で液体から個体に変化するハイドロゲルと混ぜて膀胱内注入し緩徐に放出するデリバリーシステムを用い、12 週間後の効果と安全性を報告した。

12 リポソーム (Liposome)

PubMed の検索を “interstitial cystitis OR bladder pain syndrome” AND “intravesical” AND “liposome” のキーワードで行い、英文で 18 編を得、7 編を引用した。

推奨グレード：C2

ある程度の有効性の根拠があり (レベル 3)、重大な副作用はないが、研究レベルの域を出ない。

Liposome は水分によって分離された同心リン脂質二重層からなる小胞である。細胞表面に吸着し細胞と融合するため、ドラッグデリバリーや遺伝子治療のための媒体として使用される。さらに、liposome は細胞表面上に分子膜を作るため、創傷治癒を促進する治療薬となりうると考えられる⁹¹⁾。

Liposome の有効性を示唆する 3 編⁹²⁻⁹⁴⁾ と 1 例⁹⁵⁾ の症例報告がある。Chuang ら⁹²⁾ が liposome 群 (12 例) と PPS 内服群 (12 例) を比較し、両群とも頻尿、夜間頻尿は減少したが、疼痛、尿意切迫感、症状スコア、問題スコアは liposome 群で有意に改善したと報告したのが最初である。Peters ら⁹⁵⁾ は、liposome 膀胱内注入 8 週後の膀胱鏡でハンナ病変が消失していたと報告した。Lander ら⁹⁶⁾ は liposome カプセル化 PPS の非盲検試験で有効性を報告し、Chuang ら⁹⁷⁾ は liposome 配合 botulinum toxin A (lipotoxin), botulinum toxin A, 生理食塩水の無作為化二重盲検試験を行い、有意に症状を改善したが 3 群間に有意差はなかったと報告した。

参考文献

- 1) Peeker R, Haghsheno MA, Holmäng S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol* 2000; 164: 1912–1915 (II)
- 2) Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? *Transl Androl Urol* 2015; 4: 600–604 (IV)
- 3) Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988; 140: 36–39 (III)
- 4) Ruiz JL, Alonso M, Moreno B, Server G, Osca JM, Jiménez JF. Dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis. *Actas Urol Esp* 1991; 15: 357–360 (IV)
- 5) Fowler JE Jr. Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. *Urology* 1981; 18: 21–26 (IV)
- 6) Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to single-agent therapy. *World J Urol* 1993; 11: 178–182 (V)
- 7) Nishimura M, Takano Y, Toshitani S. Systemic contact dermatitis medicamentosa occurring after intravesical dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis. *Arch Dermatol* 1988; 124: 182–183 (V)
- 8) Okamura K, Mizunaga M, Arima S, Tokunaka S, Inada F, Takamura T, Yachiku S. The use of dimethyl sulfoxide in the treatment of intractable urinary frequency. *Hinyokika Kyo* 1985; 31: 627–631 (V)
- 9) Sotolongo JR Jr, Swerdlow F, Schiff HI, Schapira HE. Successful treatment of lupus erythematosus cystitis with DMSO. *Urology* 1984; 23: 125–127 (V)
- 10) Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. *Urology* 1978; 11: 215–220 (V)
- 11) Hung MJ, Chen YT, Shen PS, Hsu ST, Chen GD, Ho ES. Risk factors that affect the treatment of interstitial cystitis using intravesical therapy with a dimethyl sulfoxide cocktail. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1533–1539 (V)
- 12) Gafni-Kane A, Botros SM, Du H, Sand RI, Sand PK. Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 303–311 (V)
- 13) Stav K, Beberashvili I, Lindner A, Leibovici D. Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2012; 80: 61–65 (V)
- 14) Lim YN, Dwyer P, Murray C, Karmakar D, Rosamilia A, Thomas E. Long-term outcomes of intravesical dimethyl sulfoxide/heparin/hydrocortisone therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1085–1089 (V)
- 15) Iyer S, Lots of E, Zhou Y, Tran A, Botros C, Sand P, Goldberg R, Tomezsko J, Gafni-Kane A, Botros S. Which bladder instillations are more effective? DMSO vs. bupivacaine/heparin/triamcinolone: a retrospective study. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1335–1340 (IV)
- 16) Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, Ruutu M. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 212–219 (II)
- 17) Rössberger J, Fall M, Peeker R. Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 73–77 (V)
- 18) Sant GR. Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (Rimso-50) in treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1987; 29 (4 Suppl): 17–21 (Rv)
- 19) Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 309–314 (V)
- 20) Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994; 73: 504–507 (V)
- 21) Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology* 2008; 71: 67–70 (V)
- 22) Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 45–48 (V)
- 23) Parsons CL, Zupkas P, Proctor J, Koziol J, Franklin A, Giesing D, Davis E, Lakin CM, Kahn BS, Garner WJ. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med* 2012; 9: 207–212 (II)

- 24) Taneja R, Jawade KK. A rational combination of intravesical and systemic agents for the treatment of interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41: 511–515 (V)
- 25) Nomiya A, Naruse T, Niimi A, Nishimatsu H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. On- and post-treatment symptom relief by repeated instillations of heparin and alkalized lidocaine in interstitial cystitis. *Int J Urol* 2013; 20: 1118–1122 (V)
- 26) Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. Intravesical heparin and peripheral neuro-modulation on interstitial cystitis. *Urol Int* 2005; 74: 361–364 (V)
- 27) Leppilahti M, Hellström P, Tammela TL. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2002; 60: 46–51 (V)
- 28) Porru D, Campus G, Tudino D, Valdes E, Vespa A, Scarpa RM, Usai E. Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int* 1997; 59: 26–29 (V)
- 29) Morales A, Emerson L, Nickel JC. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 111–113 (V)
- 30) Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156: 45–48 (V)
- 31) Daha LK, Riedl CR, Lazar D, Hohlbrieger G, Pflüger H. Do cystometric findings predict the results of intravesical hyaluronic acid in women with interstitial cystitis? *Eur Urol* 2005; 47: 393–397 (V)
- 32) Kallestrup EB, Jørgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 143–147 (V)
- 33) Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings RN. Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 543–546 (V)
- 34) Riedl CR, Engelhardt PF, Daha KL, Morakis N, Pflüger H. Hyaluronan treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 717–721 (V)
- 35) Cervigni M, Natale F, Nasta L, Padoa A, Voi RL, Porru D. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 943–947 (V)
- 36) Porru D, Cervigni M, Nasta L, Natale F, Lo Voi R, Tinelli C, Gardella B, Anghileri A, Spinillo A, Rovereto B. Results of endovesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 126–129 (V)
- 37) Sherif H, Sebay A, Kandeel W, Othman T, Fathi A, Mohey A, Eshazly A. Safety and efficacy of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turk J Urol* 2018; 1-6. doi: 10.5152/tud.2018.63600 [Epub ahead of print] (IV)
- 38) Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis. *Urology* 2010; 75: 547–550 (II)
- 39) Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol* 2002; 9: 1454–1458 (V)
- 40) Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, Irvine-Bird K. A real-life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009; 103: 56–60 (V)
- 41) Downey A, Hennessy DB, Curry D, Cartwright C, Downey P, Pahuja A. Intravesical chondroitin sulphate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Ulster Med J* 2015; 84: 161–163 (V)
- 42) Tutolo M, Ammirati E, Castagna G, Klockaerts K, Plancke H, Ost D, Van der Aa F, De Ridder D. A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroitin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Braz J Urol* 2017; 43: 134–141 (II)
- 43) Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe Mİ, Süer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 257–262 (II)
- 44) Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2010; 76: 804–809 (II)
- 45) Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive

- vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012; 79: 1220–1224 (II)
- 46) Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, Daccò MD, Nappi RE, Allegrì M, Tinelli C, Bianchi CM, Spinillo A, Rovereto B. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1193–1199 (V)
- 47) Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1187–1192 (V)
- 48) Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Combined intravesical sodium hyaluronate/chondroitin sulfate therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a prospective study. *Ther Adv Urol* 2013; 5: 175–179 (V)
- 49) Gülpınar O, Kayış A, Stier E, Gökçe Mİ, Güçlü AG, Arıkan N. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* 2014; 8: E610–E614 (III)
- 50) Cervigni M, Sommariva M, Tenaglia R, Porru D, Ostardo E, Giammò A, Trevisan S, Frangione V, Ciani O, Tarricone R, Pappagallo GL. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1178–1186 (II)
- 51) Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJ. A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997; 79: 168–171 (III)
- 52) Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol* 2008; 179: 177–185 (II)
- 53) Fagerli J, Fraser MO, deGroat WC, Chancellor MB, Flood HD, Smith D, Jordan ML. Intravesical capsaicin for the treatment of interstitial cystitis: a pilot study. *Can J Urol* 1999; 6: 737–744 (V)
- 54) Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, Malaguti S, Giardiello G, Turini D. Intravesical infusion of resiniferatoxin by a temporary in situ drug delivery system to treat interstitial cystitis: a pilot study. *Eur Urol* 2004; 45: 98–102 (V)
- 55) Peng CH, Kuo HC. Multiple intravesical instillations of low-dose resiniferatoxin in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urol Int* 2007; 78: 78–81 (V)
- 56) Chen TY, Corcos J, Camel M, Ponsot Y, Tu le M. Prospective, randomized, double-blind study of safety and tolerability of intravesical resiniferatoxin (RTX) in interstitial cystitis (IC). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16: 293–297 (II)
- 57) Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, Perez-Marrero R, Jacoby K, Diokno AC, O'Reilly KJ, Griebing TL, Vasavada SP, Yu AS, Frumkin LR; ICOS RTX Study Group (Resiniferatoxin Treatment for Interstitial Cystitis). Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005; 173: 1590–1594 (II)
- 58) Ham BK, Kim JH, Oh MM, Lee JG, Bae JH. Effects of combination treatment of intravesical resiniferatoxin instillation and hydrodistention in patients with refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a pilot study. *Int Neurourol J* 2012; 16: 41–46 (II)
- 59) Zeidman EJ, Helfrick B, Pollard C, Thompson IM. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for refractory interstitial cystitis. *Urology* 1994; 43: 121–124 (V)
- 60) Peters K, Diokno A, Steinert B, Yuhico M, Mitchell B, Krohta S, Gillette B, Gonzalez J. The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol* 1997; 157: 2090–2094 (II)
- 61) Peters KM, Diokno AC, Steinert BW, Gonzalez JA. The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *J Urol* 1998; 159: 1483–1486 (V)
- 62) Aghamir SM, Mohseni MG, Arasteh S. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treatment of refractory interstitial cystitis. *Urol J* 2007; 4: 18–23 (V)
- 63) Irani D, Heidari M, Khezri AA. The efficacy and safety of intravesical Bacillus-Calmette-Guerin in the treatment of female patients with interstitial cystitis: a double-blinded prospective placebo controlled study. *Urol J* 2004; 1: 90–93 (II)
- 64) Mayer R, Probert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, Culkin DJ, Diokno A, Hanno P, Landis JR, Madigan R, Messing EM, Nickel JC, Sant GR, Warren J, Wein AJ, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical bacillus Calmette-Guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 173: 1186–1191 (II)

- 65) Probert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, Burks D, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. Did patients with interstitial cystitis who failed to respond to initial treatment with bacillus Calmette-Guerin or placebo in a randomized clinical trial benefit from a second course of open label bacillus Calmette-Guerin? *J Urol* 2007; 178: 886–890 (V)
- 66) Probert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, Burks D, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. Followup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo. *J Urol* 2008; 179: 552–555 (V)
- 67) Barbalias GA, Liatsikos EN, Athanasopoulos A, Nikiforidis G. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol* 2000; 163: 1818–1822 (II)
- 68) Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pflüger H. Electromotive drug administration and hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *J Endourol* 1998; 12: 269–272 (V)
- 69) Rosamilia A, Dwyer PL, Gibson J. Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 142–145 (V)
- 70) Riedl CR, Knoll M, Plas E, Stephen RL, Pflüger H. Intravesical electromotive drug administration for the treatment of non-infectious chronic cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997; 8: 134–137 (V)
- 71) Gürpınar T, Wong HY, Griffith DP. Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis. *J Endourol* 1996; 10: 443–447 (V)
- 72) Giannakopoulos X, Champilomatos P. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992; 64: 337–339 (V)
- 73) Asklin B, Cassuto J. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 23: 311–312 (V)
- 74) Henry R, Patterson L, Avery N, Tanzola R, Tod D, Hunter D, Nickel JC, Morales A. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol* 2001; 165: 1900–1903 (V)
- 75) Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 103: 910–918 (II)
- 76) Lv YS, Zhou HL, Mao HP, Gao R, Wang YD, Xue XY. Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1715–1720 (III)
- 77) Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2005; 65: 45–48 (III)
- 78) Welk BK, Teichman JM. Dyspareunia response in patients with interstitial cystitis treated with intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin. *Urology* 2008; 71: 67–70 (V)
- 79) Parsons CL, Zupkas P, Proctor J, Koziol J, Franklin A, Giesing D, Davis E, Lakin CM, Kahn BS, Garner WJ. Alkalized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis. *J Sex Med* 2012; 9: 207–212 (II)
- 80) Nickel JC, Jain P, Shore N, Anderson J, Giesing D, Lee H, Kim G, Daniel K, White S, Larrivee-Elkins C, Lekstrom-Himes J, Cima M. Continuous intravesical lidocaine treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: safety and efficacy of a new drug delivery device. *Sci Transl Med* 2012; 4: 143ra100 (V)
- 81) Schulte TL, Reynolds LR. Transurethral intramural injection of hydrocortone hyaluronidase for interstitial cystitis (Hunner’s ulcers). *J Urol* 1956; 75: 63–65 (V)
- 82) Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner’s ulcer subtype interstitial cystitis. *Can J Urol* 2009; 16: 4536–4540 (IV)
- 83) Rittenberg L, Morrissey D, El-Khawand D, Whitmore K. Kenalog injection into Hunner’s lesions as a treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Curr Urol* 2017; 10: 154–156 (V)
- 84) Funaro MG, King AN, Stern JNH, Moldwin RM, Bahlani S. Endoscopic injection of low dose triamcinolone: a simple, minimally invasive, and effective therapy for interstitial cystitis with Hunner lesions. *Urology* 2018; 118: 25–29 (V)
- 85) Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 2007; 70: 463–468 (V)
- 86) Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, Cruz C, Cruz F, Dinis P. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010; 58:

- 360–365 (V)
- 87) Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004; 64: 871–875 (V)
- 88) Giannantoni 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* 2008; 179: 1031–1034 (V)
- 89) Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 104: 657–661 (II)
- 90) Rappaport YH, Zisman A, Jeshurun-Gutshtat M, Gerassi T, Hakim G, Vinshtok Y, Stav K. Safety and feasibility of intravesical instillation of botulinum toxin-A in hydrogel-based slow-release delivery system in patients with interstitial cystitis-bladder pain syndrome: a pilot study. *Urology* 2018; 114: 60–65 (V)
- 91) Fraser MO, Chuang YC, Tyagi P, Yokoyama T, Yoshimura N, Huang L, De Groat WC, Chancellor MB. Intravesical liposome administration — a novel treatment for hyperactive bladder in the rat. *Urology* 2003; 61: 656–663
- 92) Chuang YC, Lee WC, Lee WC, Chiang PH. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2009; 182: 1393–1400 (III)
- 93) Lee WC, Chuang YC, Lee WC, Chiang PH. Safety and dose flexibility clinical evaluation of intravesical liposome in patients with interstitial cystitis or painful bladder syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 437–440 (V)
- 94) Peters KM, Hasenau D, Killinger KA, Chancellor MB, Anthony M, Kaufman J. Liposomal bladder instillations for IC/BPS: an open-label clinical evaluation. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 2291–2295 (V)
- 95) Peters KM, Hasenau DL, Anthony M, Kaufman J, Killinger KA. Novel therapy with intravesical liposomes for ulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 51–53 (V)
- 96) Lander EB, See JR. Intravesical instillation of pentosan polysulfate encapsulated in a liposome nanocarrier for interstitial cystitis. *Am J Clin Exp Urol* 2014; 2: 145–148 (V)
- 97) Chuang YC, Kuo HC. A prospective, multicenter, double-blind, randomized trial of bladder instillation of liposome formulation onabotulinumtoxinA for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2017; 198: 376–382 (II)

11

治療-4 内視鏡的治療

1 膀胱水圧拡張術 (Hydrodistension)

PubMed の検索を“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND (hydrodistension OR cystodistension)” または“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND (hydrodistention OR cystodistention)” のキーワードで行い、それぞれ 93 編、110 編を得た。このうち 13 編を引用した。

推奨グレード：B

有効性の根拠は低いが(レベル 4)、多くの報告が限局的な有効性を支持している。麻酔が必要で、合併症を起こす可能性もある。

水圧拡張術は、ESSIC¹⁾ および東アジア GL²⁾ では診断/病型分類のために必須の手技であり、古くから重要な治療として行われてきた³⁾。しかし、水圧拡張術単独の治療効果に関する過去の報告のほとんどは、対照を欠く前向き観察研究か無作為割り付けによらない比較対照研究であり、RCT は 1 件しかない (El-Hefnawy らは、24 例の患者を上下腹神経叢ブロック治療群と水圧拡張術群に無作為に半数ずつ割り付け、1 カ月後の治療効果を比較した結果、症状スコア、昼間排尿回数において水圧拡張術のほうが有意に治療効果に優れていたと報告している⁴⁾。

水圧拡張術の効果の作用機序は不明だが、拡張によって膀胱壁が虚血となり粘膜下知覚神経が障害され、亢進した知覚が減弱するとの説がある^{5,6)}。

有効性については、奏効率約 50%、奏効期間 6 カ月未満、との報告が多いが^{4,7-15)}、なかには 1 年以上の長期奏効を報告しているものもある¹⁶⁻¹⁸⁾。

水圧拡張術には一定の手法はない。拡張に用いる圧や拡張時間、拡張回数で効果に差があるのかどうか十分に検証されていないが、拡張時間や拡張方法の差異は効果に影響を与えなかったとの報告もある^{15,19)}。

水圧拡張術での合併症としては、膀胱破裂が最も注意を要する。Bumpus は、100 例以上の水圧拡張術を施行し、1 例の膀胱破裂と傍膀胱膿瘍を経験し⁴⁾、Dunn らは 25 例中 2 例に膀胱破裂を認めたと報告している⁵⁾。Higson らは 166 例中 12 例の後腹膜腔内破裂と 1 例の腹腔内破裂を経験したと報告している²⁰⁾。上記ではいずれも尿道カテーテル留置で治癒したと報告されているが、Zabihi らは水圧拡張術後に膀胱壁の壊死をきたし、膀胱拡大術を要した 3 症例を報告している²¹⁾。Grossklaus らも拡張後に膀胱壁壊死をきたした 1 例を報告しており²²⁾、稀ではあるが重篤な合併症として注意を要する。

以下に拡張方法の例を提示する (ガイドラインとして推奨するものではない)。

1. 治療を目的とした水圧拡張術は、腰椎麻酔または全身麻酔で行うのが望ましい^{注1)}。
2. 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ながら膀胱を拡張する^{注2)}。
3. 膀胱内圧が 80 cmH₂O に達しないうちに膀胱容量が 800 mL から 1,000 mL となった場合は、そこで拡張を終了する。一方、膀胱内圧が 80 cmH₂O に達しないうちに尿道口と内視鏡の隙間から水が漏出したら、指で圧迫して注入を継続するようにする^{注3)}。
4. 2～5 分間水圧を維持して膀胱を拡張し、その後は膀胱粘膜所見を観察しながら排液し、排液量を確認する^{注4)}。
5. 1～4 の操作を繰り返してもよい^{注5)}。
6. 特に理由がなければ、膀胱生検は拡張後に行う^{注6)}。
7. 術後は尿道カテーテルを留置し、血尿が強くなければ翌日抜去する^{注7)}。

注 1) 除痛が不十分であると、痛みのために膀胱を拡張できない。除痛の点では腰椎麻酔が最も効果が高い。麻酔は第 6 胸髄レベル以上、できれば第 4 胸髄レベルまでが望ましい²³⁾。全身麻酔で行うときも除痛を十分に行う。

注 2) 拡張時に膀胱破裂を起こすこともあるので、内視鏡で観察しながら拡張するほうがよい。膀胱尿管逆流を伴っていることもあり、尿管口の形にも注意する。

注 3) 最大尿道閉鎖圧が低い症例では、膀胱が十分に拡張する前に水が漏れ出すことがある。特に膀胱のコンプライアンスが低い症例では、膀胱内圧は速やかに上昇する。尿道口から水が漏れていないのに、水の落下速度が急に速まるようなことがあれば、膀胱破裂を疑う。下腹部を触診して膀胱の緊満感を観察するのも役立つ。

注 4) 拡張時間の至適時間は不明である。排液する際には、特有の膀胱粘膜の変化、すなわち、膀胱粘膜から点状・五月雨状・滝状の出血が起こる。

注 5) 水圧拡張術を繰り返すことの意味は明確でない。

注 6) 水圧拡張術前に膀胱生検を施行すると、膀胱破裂のリスクが高まる可能性があるが、その明確な根拠はない。特に理由がなければ、生検は拡張後に行うが、拡張前に行うことを妨げるものではない。

注 7) 約 25% の患者で数日間は症状が増強するので、あらかじめ患者に説明しておく。

2 経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術 (Transurethral resection/fulguration of the Hunner lesions) ・経尿道的レーザー治療

PubMed の検索を“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND fulguration”，または“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND laser therapy”または“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND transurethral resection”のキーワードで行い、それぞれ 20 編，20 編，37 編を得た。このうち 15 編を引用した。なお、現状では経尿道的

ハンナ病変治療は多くの場合、水圧拡張術と併用されることから水圧拡張術を併用した文献も引用に含めた。

推奨グレード：B

有効性の根拠は低い(レベル4)、HICに対しては有効な治療法である。ただし、その効果は永続的なものではなく、多くは反復治療を要する。麻酔が必要で、合併症を起こす可能性もある。

経尿道的治療は、1971年にKerrによって報告²⁴⁾されて以降、特にハンナ病変部(かつて潰瘍部と呼ばれていた)に対する有効性を支持する報告がなされている。多数例を用いた大規模なRCTがなくエビデンスレベルは低い、HICに対してハンナ病変部の経尿道的切除術/焼灼術(resection/fulguration)が症状緩和に有効なことに異論はないであろう。4章「病因・病態」p.13で述べたように、HICにおける症状惹起の首座はハンナ病変であると推測されており、症状の程度と病変の大きさは相関している²⁵⁾。

病変部では膀胱粘膜上皮の全層にわたる脱落が認められ、知覚神経終末を含む粘膜下層が膀胱内腔に露出する。この知覚神経終末が尿中物質と接触すれば、過知覚症状を惹起すると考えられる。ハンナ病変の切除を行えば、肥満細胞・リンパ球・形質細胞などの粘膜下へ浸潤している炎症細胞が除去され、サイトカインなどの炎症液性因子の減少、興奮性の高まった知覚神経終末の切除、焼灼後上皮組織再生(線維化)によるバリア機能回復などが起こり、これらの機序によって症状の改善がもたらされると推測される。しかし、その効果は永続的なものではなく、術後ハンナ病変が再発し、約半数で再手術が必要となる。単回治療の奏効期間は1年前後とする報告から^{26,27)}、1年以上とする報告まで様々である^{17,28-32)}。

合併症には、膀胱穿孔、出血、瘢痕組織による尿管口のひきつれや変形、膀胱尿管逆流など通常の経尿道的膀胱粘膜切除と同様のものが知られている。膀胱容量低下も懸念されるが、明確には証明されてはならず、無関係であるとの報告もある。Chennamsettyらは、複数回の経尿道的焼灼術を施行した51例の患者の膀胱容量の変化について解析し、平均2.98回の病変部焼灼術施行後も有意な膀胱容量の低下はなかったと報告している²⁶⁾。

水圧拡張術との同時治療に関しては、支持する報告が多い。Lee SWらは、44例のHICにおいて、ハンナ病変切除術のみの22例と切除術に加え水圧拡張術を施行した22例の治療効果を比較したところ、術後12カ月の時点で水圧拡張術併用群のほうで有意に最大膀胱容量が増大し、1日排尿回数が減少したと報告している³³⁾。Lee ESらも、87例のHICに対してハンナ切除術と水圧拡張術を併用し、後ろ向きに治療効果を解析したところ、術後12カ月の時点で有意に術前よりも最大膀胱容量や排尿回数が改善したと報告している³⁴⁾。Niimiらは126例のHICに水圧拡張術とハンナ病変切除術併用療法を施行した結果、平均奏効期間は28.5カ月で、早期再発リスクとして腰部脊柱管狭窄症の合併をあげている¹⁷⁾。ハンナ病変切除術と水圧拡張術の併用により夜間排尿回数

が有意に減少したとする報告もあり³⁵⁾、病変部の切除あるいは焼灼術に加えて水圧拡張術を併用するほうが推奨される。

病変部の焼灼方法に関しては、電氣的焼灼/切除 (TUC/TUR) に加え、レーザーによる方法が報告されている³⁶⁻³⁸⁾。Malloy らは、潰瘍を有する 27 例に YAG レーザー治療を行い 21 例で症状の改善を認めたが、18 カ月以内に 12 例 (45%) が再発したと報告している³⁷⁾。Rofeim らは、潰瘍を有する 24 例に対し YAG レーザーを施行し、2~3 日以内に全例で症状 (疼痛, 尿意切迫感, 頻尿, 夜間頻尿) が改善したが、術後 23 カ月までに 11 例 (46%) が再発して 1~4 回の追加治療が必要となったと報告している³⁸⁾。レーザー治療にも電氣的切除/焼灼術 (TUR/TUC) と遜色のない治療効果が期待できる。ハンナ病変部を確実に治療することが重要なのであろう。

参考文献

- 1) van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Pecker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 60-67 (GL)
- 2) Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol* 2016; 23: 542-549 (GL)
- 3) Bumpus HC Jr. Interstitial cystitis: its treatment by overdistention of the bladder. *Med Clin North Am* 1930; 13: 1495-1498 (V)
- 4) El-Hefnawy AS, Makharita MY, Abed A, Amr YM, Salah El-Badry M, Shaaban AA. Anesthetic bladder hydrodistention is superior to superior hypogastric plexus neurolysis in treatment of interstitial cystitis-bladder pain syndrome: a prospective randomized trial. *Urology* 2015; 85: 1039-1044 (II)
- 5) Dunn M, Ramsden PD, Roberts JB, Smith JC, Smith PJ. Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distension. *Br J Urol* 1977; 49: 641-645 (V)
- 6) Lasanen LT, Tammela TL, Liesi P, Waris T, Polak JM. The effect of acute distension on vasoactive intestinal polypeptide (VIP), neuropeptide Y (NPY) and substance P (SP) immunoreactive nerves in the female rat urinary bladder. *Urol Res* 1992; 20: 259-263
- 7) Yamada T, Murayama T, Andoh M. Adjuvant hydrodistension under epidural anesthesia for interstitial cystitis. *Int J Urol* 2003; 10: 463-468 (V)
- 8) Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005; 66: 494-499 (V)
- 9) Cole EE, Scarpero HM, Dmochowski RR. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 638-642 (V)
- 10) Erickson DR, Kunselman AR, Bentley CM, Peters KM, Rovner ES, Demers LM, Wheeler MA, Keay SK. Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177: 556-560 (IV)
- 11) Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol* 2009; 16: 947-952 (V)
- 12) Kuo HC, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2009; 104: 657-661 (II)
- 13) Hsieh CH, Chang WC, Huang MC, Su TH, Li YT, Chang ST, Chiang HS. Hydrodistention plus bladder training versus hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 591-595 (II)
- 14) Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? *Transl Androl Urol* 2015; 4: 600-604 (III)
- 15) Hoke TP, Goldstein H, Saks EK, Vakili B. Hydrodistention of the bladder for the treatment of bladder pain

- syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC). *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 784–786 (V)
- 16) Glemain P, Rivière C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002; 41: 79–84 (IV)
 - 17) Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Hydrodistention with or without fulguration of Hunner lesions for interstitial cystitis: long-term outcomes and prognostic predictors. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 965–969 (V)
 - 18) Kirk PS, Santiago-Lastra Y, Qin Y, Stoffel JT, Quentin Clemens J, Cameron AP. The effects of cystoscopy and hydrodistention on symptoms and bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Neurourol Urodyn* 2018 Mar 22. doi: 10.1002/nau.23555. [Epub ahead of print] (V)
 - 19) Taub HC, Stein M. Bladder distention therapy for symptomatic relief of frequency and urgency: a ten-year review. *Urology* 1994; 43: 36–39 (V)
 - 20) Higson RH, Smith JC, Whelan P. Bladder rupture: an acceptable complication of distension therapy? *Br J Urol* 1978; 50: 529–534 (V)
 - 21) Zabihi N, Allee T, Maher MG, Mourtzinos A, Raz S, Payne CK, Rodríguez LV. Bladder necrosis following hydrodistention in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177: 149–152 (V)
 - 22) Grossklaus DJ, Franke JJ. Vesical necrosis after hydrodistension of the urinary bladder in a patient with interstitial cystitis. *BJU Int* 2000; 86: 140–141 (V)
 - 23) 内田えい子, 石丸良子, 椋棒由紀子, 巴 ひかる, 中沢速和, 川真田美和子. 間質性膀胱炎・膀胱水圧拡張術の麻酔法における術中術後の患者満足度について. *日泌尿会誌* 2005; 96: 310 (第93回日本泌尿器科学会総会 MP4-009)
 - 24) Kerr WS Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. *J Urol* 1971; 105: 664–666 (V)
 - 25) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Extent of Hunner lesions: the relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1441–1447 (V)
 - 26) Chennamsetty A, Khouradji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center’s interstitial cystitis population. *Urology* 2015; 85: 74–78 (V)
 - 27) Ryu J, Pak S, Song M, Chun JY, Hong S, Choo MS. Elimination of Hunner’s ulcers by fulguration in patients with interstitial cystitis: Is it effective and long lasting? *Korean J Urol* 2013; 54: 767–771 (V)
 - 28) Fall M. Conservative management of chronic interstitial cystitis: transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. *J Urol* 1985; 133: 774–778 (IV)
 - 29) Greenberg E, Barnes R, Stewart S, Furnish T. Transurethral resection of Hunner’s ulcer. *J Urol* 1974; 111: 764–766 (V)
 - 30) Kajiwara M, Inoue S, Kobayashi K, Ohara S, Teishima J, Matsubara A. Therapeutic efficacy of narrow band imaging-assisted transurethral electrocoagulation for ulcer-type interstitial cystitis/painful bladder syndrome. 3rd International Consultation on Interstitial Cystitis Japan (ICICJ) and International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome (ESSIC) Joint Meeting, 2013 Mar 21–23; Kyoto, Japan. *Int J Urol* 2014; 21 (Suppl 1): 57–60 (IV)
 - 31) Hillelsohn JH, Rais-Bahrami S, Friedlander JI, Okhunov Z, Kashan M, Rosen L, Moldwin RM. Fulguration for Hunner ulcers: long-term clinical outcomes. *J Urol* 2012; 188: 2238–2241 (V)
 - 32) Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 290–295 (V)
 - 33) Lee SW, Kim WB, Lee KW, Kim JM, Kim YH, Lee B, Kim JH. Transurethral resection alone vs resection combined with therapeutic hydrodistention as treatment for ulcerative interstitial cystitis: initial experience with propensity score matching studies. *Urology* 2017; 99: 62–68 (V)
 - 34) Lee ES, Lee SW, Lee KW, Kim JM, Kim YH, Kim ME. Effect of transurethral resection with hydrodistention for the treatment of ulcerative interstitial cystitis. *Korean J Urol* 2013; 54: 682–688 (V)
 - 35) Otsuka A, Suzuki T, Aki R, Matsushita Y, Tamura K, Motoyama D, Ito T, Sugiyama T, Miyake H. Clinical characteristics of self-reported nocturia in patients with interstitial cystitis, and effects of bladder hydrodistention (with fulguration of Hunner lesions) on nocturia. *Low Urin Tract Symptoms* 2018 Jul 16. doi: 10.1111/luts.12235. [Epub ahead of print] (V)
 - 36) Shanberg AM, Baghdassarian R, Tansey LA. Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-YAG laser. *J Urol* 1985; 134: 885–888 (V)
 - 37) Malloy TR, Shanberg AM. Laser therapy for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 141–144 (V)

- 38) Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2001; 166: 134–136 (IV)

12

治療-5 その他の治療

1 経皮的電気刺激

(Transcutaneous electric nerve stimulation: TENS)

PubMedの検索を“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND transcutaneous electric nerve stimulation”のキーワードで行い31編の検索結果を得た。うち6編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが(レベル4)、副作用はほとんどなく、外来で治療できる。

経皮的電気刺激とは、皮膚表面から末梢の知覚神経に電気刺激を加え除痛効果を期待する治療法で、各種の疼痛性疾患に使われている。IC/BPSに対する効果の研究は小規模に留まり、結果も一貫していない。大規模なRCTによる検証が求められる。

Fallは、HIC患者23例にTENSを施行した結果を報告している¹⁾。18例で疼痛が軽減し、8例で頻尿が正常化し、10~20年間もの病歴がある4例ではTENSを行っていた7年以上の期間は無症状で経過した。ハンナ病変部は消失するか確認困難となり、麻酔下膀胱容量は2~3倍となった。病型別に検討した続報では、ハンナ病変を有する患者(33例)のほうが有さない患者(27例)よりも効果が優れていた(54% vs 26%)²⁾。Zhaoらは、18例の女性患者に対してTENSを施行し、有効であった8例では膀胱容量も改善したと報告している³⁾。

TENSの方法に関しては、Gajらは慢性骨盤痛症候群の患者に対してTENSを週1回の頻度(17例)と週3回の頻度(18例)で合計12回施行して比較し、有効性はそれぞれ63%対67%で、刺激頻度による有効性の差はないと報告している⁴⁾。他方、Geirssonらは、TENSと鍼を脛骨神経に施行するクロスオーバー試験を行い(完遂したのは5例)、TENSでは2例が治療期間中のみ少し改善したに過ぎないと報告している⁵⁾。Ragabらも、20例のIC/BPS患者に週1回、合計12回のTENSを施行したが、85%(17例)の患者では無効と報告している⁶⁾。

2 仙骨神経刺激 (Sacral neuromodulation: SNM)

PubMedの検索を“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND sacral neuromodulation”のキーワードで行い93編の検索結果を得た。うち20編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は高くないが（レベル3）、難治例に対しては有効である可能性がある。重大な副作用はないものの、手術や機器管理の手間がかかる。

仙骨神経刺激とは、仙骨 S3 または S4 神経根を電気刺激する治療である。経皮的な刺激（percutaneous neurostimulation: PNS）に反応した症例には、永久的な埋め込み手術を行う。本邦では、2017年9月より難治性過活動膀胱に対して保険適用となった。難治性 IC/BPS に対する SNM 治療成績の報告 17 編（RCT 1 編、前向き試験 8 編、後ろ向き試験 8 編）のメタ解析では、治療成功率は平均 84% にのぼり、疼痛、症状スコア、排尿回数、尿意切迫感いずれにおいても有意な改善効果を認め、平均 1 回排尿量も有意に増加させたとされている⁷⁾。

メタ解析⁷⁾の対象となった 2016 年までの 17 編⁸⁻²⁴⁾のすべてが、程度の差こそあれ、総じて SNM の有効性を支持している。ハンナ病変の有無による有効性を検討している報告は Gajewski らの 1 編で、奏効率はハンナ病変がない場合に高い傾向にあるが、統計学的に差はなかった⁸⁾。研究期間が 2 年以上にわたる 6 編すべてで長期的な有効性が報告されており^{8, 9, 13, 15, 17, 20)}、メタ解析では 1.5 年以下の短期観察群との間に奏効率の差を認めなかった。合併症は全体で 3%（0～56%、14 報 356 例）に認められ、機器の摘出率は 8%（0～50%、10 報 258 例）であったが、重大な合併症はなかった⁷⁾。

SNM の作用機序としては、C 線維の求心性伝達が抑制され、疼痛の軽減、排尿筋過活動の抑制、骨盤底筋の安定化につながると想定されている²⁵⁾。Chai らは、5 例の IC/BPS 患者に 5 日間の SNM を行ったところ、排尿回数や骨盤痛、尿意切迫感症状の改善に伴って、尿中のヘパリン結合性上皮成長因子様増殖因子（HB-EGF）や抗増殖因子（APF）活性が正常化したと報告している¹⁴⁾。Peters らによると、SNM を施行した 16 例の IC/BPS 患者では、治療開始 24 週後に症状スコアが有意に改善し、ベースラインで症状との相関を認めた尿中ケモカイン（sIL-1ra, MCP-1, CCL5）値の有意な減少が認められた²⁶⁾。SNM が膀胱の炎症に何らかの作用をもつ可能性が示唆されている。

3 鍼（Acupuncture）

PubMed の検索を“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND acupuncture”のキーワードで行い 24 編の検索結果を得た。うち 3 編^{5, 29, 30)}と、尿意切迫感や頻尿などの下部尿路症状を有する患者への鍼治療の文献^{27, 28)}を加えた。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低く（レベル4）、無効とする根拠のほうが高い（レベル3）。副作用はほとんどなく、外来で治療できる。

鍼治療は比較的非侵襲的な伝統的な治療であり、その作用機序は曖昧ながら、一部の尿意切迫感や頻尿などの下部尿路症状を有する患者には有効とされる。しかし、IC/BPS

に対する有効性は限られており、また一時的なものである。プラセボ効果が大きいことも懸念される。

Chang は、尿意切迫感、頻尿、排尿障害を伴う IC/BPS 患者 52 例のうち 26 例に Sp6 点、残りの 26 例に St36 点に鍼治療を行った²⁷⁾。Sp6 点に鍼を受けた患者の 84.6% (22 例) が改善し、うち 65.4% (17 例) は症状が消失した。しかし、1 年および 3 年後には効果は持続しておらず、繰り返しの鍼治療が必要とされた²⁸⁾。Sönmez らは、難治性 IC/BPS 患者 12 例に対して鍼治療を週 2 回、5 セッション施行した。疼痛スコアは施術後 1 年間に有意な改善を維持したものの、疼痛以外の症状の改善は 1 年持続しなかった。全体の治療奏効率は、施術後 3, 6, 12 カ月でそれぞれ 100, 33.3, 16.6% であり、効果は一時的なものであった²⁹⁾。Geirsson らは、12 例の IC/BPS 患者に TENS と鍼を脛骨神経に施行するクロスオーバー試験を行い (完遂したのは 5 例)、1 例だけ鍼治療後も 3 カ月間効果が持続したと報告した⁵⁾。O'Reilly らは 58 例の NIDDK の基準を満たす患者に対し、Sp6 点にパルスレーザー刺激治療 (29 例) とプラセボ (27 例) の二重盲検試験を施行した。12 週後の症状は群内では改善するも群間では有意差がなく、プラセボ効果が示唆されている³⁰⁾。

4 膀胱拡大術 (Augmentation) ・膀胱摘出術、尿路変更術

PubMed の検索を“(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND augmentation”, “(interstitial cystitis OR bladder pain syndrome) AND cystectomy” のキーワードで行いそれぞれ 56, 145 編の検索結果を得た。うち 20 編を引用した。

推奨グレード：C1

有効性の根拠は低いが (レベル 5)、他の治療に抵抗し、萎縮膀胱や膀胱尿管逆流などを合併する症例や著しく QOL が低下している症例には、最終治療手段となりうる。治療後も症状が残る可能性や、重大な合併症を起こす可能性もある。

手術術式については、侵襲性や術後の残存痛の可能性を含めて考慮する。膀胱三角部より上の膀胱 (部分) 切除 (supratrigonal cystectomy) と腸管 (回腸, 回盲部, 右結腸, S 状結腸など) を用いた膀胱拡大術を併せて行うことが多い。三角部を残すと症状の残存や再発の原因となるため、三角部まで含めた膀胱全摘除術が望ましいとする意見もある。膀胱を切除しない尿路変向のみと、膀胱摘出術 (部分切除または全摘除) との比較では、その優劣は不明である。尿路変向は禁制型または自己排尿型代用膀胱が望ましいが、術後に間欠自己導尿が必要となることもあり、回腸導管が最も多い³¹⁾。手術成績はより進行例において良好で、術前の膀胱鏡所見と膀胱容量や術前の有症状期間の長さなどが予測に有用とする報告もある。病型別では HIC でより手術成績が良好であるとされる。

Linn ら³²⁾ は、回盲部を用いた膀胱拡大術を 6 例に施行し、術後 30 カ月において全例で症状が消失しており排尿も自然であったと報告した。van Ophoven らは、腸管を用い

た代用膀胱作成（回盲部 10 例，回腸 8 例）を行い，平均観察期間約 5 年において 14 例で疼痛が完全に消失し，12 例で自然排尿可能，15 例では排尿障害が完全に消失したと報告した³³⁾。回盲部を利用した拡大術は機能的に優れた結果であったが，回腸利用群では 3 例が自己導尿，1 例が恥骨上膀胱瘻カテーテル留置を必要とした。不成功の 2 例を除き，手術は昼夜間の頻尿，膀胱容量，症状スコアを有意に改善した。

Kontturi らは，12 例に結腸と S 状結腸を用いて膀胱拡大術を行った。その結果，S 状結腸を用いた 5 例は全例 4.7 年以上症状消失が続いていたが，結腸を用いた 7 例中 2 例は二次的に膀胱摘出と回腸導管造設を必要とした³⁴⁾。Nielsen らは，回盲部を用いた膀胱拡大術を 8 例に行い，2 例で症状が消失したがほかの 6 例は不成功で，二次的膀胱摘出術および回腸導管造設を必要とした³⁵⁾。Nurse らは，三角部病変が 50% (25 例中 13 例) に存在して不成功につながったとし，三角部を残さないことが必要とした³⁶⁾。Kim らは，膀胱拡大術を施行した 40 例のうち，8 例 (20%) で症状の改善がなかったとしている³⁷⁾。Elzawahri らも，膀胱拡大術後も症状が残存/再発する症例があり再手術で改善を得たと報告している³⁸⁾。Peters らは 10 例の HIC に対して，膀胱全摘除（回腸導管 9 例，回腸利用新膀胱 1 例）を施行し，9 例で術後緩解を得たと報告している³⁹⁾。Yang らは，膀胱全摘除の際に尿道まで摘除する必要はないとしている⁴⁰⁾。なお，三角部まで含めた膀胱全摘除でも症状が残存するという報告もあり^{41, 42)}，術後に症状が残存する可能性があることを患者へ十分に説明した上，すべての保存的治療に反応しない症例に対して最終的な治療手段として考慮すべきとされる³³⁾。

Warwick らは，膀胱切除なしに拡大術のみを施行することは不適切としている⁴³⁾。しかし，尿路変向のみでも尿が膀胱にたまらなくなり症状が軽快するという報告も散見される⁴⁴⁾。Norus や Andersen らは，尿路変向のみで膀胱摘出と同等の治療成績が得られるとしている^{45, 46)}。しかし実際には，尿路変更術のみの患者で症状が緩解せず膀胱摘出を追加した事例も報告されており^{45, 46)}，症状緩解の確実性という点では膀胱摘出術が上回るだろう。

Nielsen らは，術前の平均膀胱容量によって成否が分かれる (200 mL 以下なら成功，525 mL 以上なら不成功) と報告した³⁵⁾。Andersen らは，術後症状が残存する症例は，残存しない症例と比べて有意に術前の有症状期間が長かったと報告した⁴⁶⁾。Kim らも，不成功には術前の有症状期間が関与している可能性を示唆している³⁷⁾。

Peeker らは，ハンナ病変のない症例では手術成績が不良であり，術前の病型分類を徹底すべきであるとしている^{47, 48)}。ハンナ病変のない症例が機能性身体症候群である可能性を考えれば⁴⁹⁾，膀胱摘出や尿路変更術が無効であることは合理的である。その一方，ハンナ病変のない症例での良好な手術成績も報告されている^{44, 50)}。ハンナ病変の有無を明確にした上での更なる検証が求められる。

参考文献

- 1) Fall M. Conservative management of chronic interstitial cystitis: transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. *J Urol* 1985; 133: 774–778 (IV)

- 2) Fall M, Lindström S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 131–139 (V)
- 3) Zhao J, Bai J, Zhou Y, Qi G, Du L. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2008; 71: 1080–1084 (IV)
- 4) Gaj F, Andreuccetti J, Speziali F, Trecca A, Crispino P. Chronic pelvic pain treatment with posterior tibial nerve stimulation. *Clin Ter* 2011; 162: e111–e114 (III)
- 5) Geirsson G, Wang YH, Lindström S, Fall M. Traditional acupuncture and electrical stimulation of the posterior tibial nerve. A trial in chronic interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 67–70 (III)
- 6) Ragab MM, Tawfik AM, Abo El-enen M, Elnady M, El-Gamal OM, El-Kordy M, Gameel T, Rasheed M. Evaluation of percutaneous tibial nerve stimulation for treatment of refractory painful bladder syndrome. *Urology* 2015; 86: 707–711 (IV)
- 7) Wang J, Chen Y, Chen J, Zhang G, Wu P. Sacral neuromodulation for refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a global systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 11031 (SysRv)
- 8) Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int* 2011; 107: 1258–1264 (V)
- 9) Powell CR, Kreder KJ. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol* 2010; 183: 173–176 (V)
- 10) Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2003; 169: 1369–1373 (IV)
- 11) Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int* 2007; 100: 835–839 (IV)
- 12) Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 305–308 (IV)
- 13) Ghazwani YQ, Elkelini MS, Hassouna MM. Efficacy of sacral neuromodulation in treatment of bladder pain syndrome: long-term follow-up. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1271–1275 (V)
- 14) Chai TC, Zhang C, Warren JW, Keay S. Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2000; 55: 643–646 (IV)
- 15) Kessler TM, Buchser E, Meyer S, Engeler DS, Al-Khodairy AW, Bersch U, Iselin CE, Roche B, Schmid DM, Schurch B, Zreben S, Burkhard FC. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland. *Eur Urol* 2007; 51: 1357–1363 (IV)
- 16) Maher CF, Carey MP, Dwyer PL, Schluter PL. Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol* 2001; 165: 884–886 (IV)
- 17) Siegel S, Paszkiewicz E, Kirkpatrick C, Hinkel B, Oleson K. Sacral nerve stimulation in patients with chronic intractable pelvic pain. *J Urol* 2001; 166: 1742–1745 (IV)
- 18) Zabihi N, Mourtzinou A, Maher MG, Raz S, Rodríguez LV. Short-term results of bilateral S2-S4 sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis, painful bladder syndrome, and chronic pelvic pain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 553–557 (V)
- 19) Lavano A, Volpentesta G, Piragine G, Iofrida G, De Rose M, Abbate F, Signorelli CD. Sacral nerve stimulation with percutaneous dorsal transforaminal approach in treatment of isolated pelvic pain syndromes. *Neuromodulation* 2006; 9: 229–233 (V)
- 20) Marinkovic SP, Gillen LM, Marinkovic CM. Minimum 6-year outcomes for interstitial cystitis treated with sacral neuromodulation. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 407–412 (V)
- 21) Sokal P, Zieliński P, Harat M. Sacral roots stimulation in chronic pelvic pain. *Neurol Neurochir Pol* 2015; 49: 307–312 (V)
- 22) Steinberg AC, Oyama IA, Whitmore KE. Bilateral S3 stimulator in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007; 69: 441–443 (V)
- 23) Peters KM, Carey JM, Konstandt DB. Sacral neuromodulation for the treatment of refractory interstitial cystitis: outcomes based on technique. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 223–228 (IV)
- 24) Yang Y, Yan Q, Wang B, Yan Y, Du P, Chen S, Zhu X. Sacral neuromodulation for interstitial cystitis with pelvic floor pain (report of 4 cases). *Chin J Urol* 2006; 27: 765–767 (V)
- 25) Wyndaele JJ, Michielsen D, Van Dromme S. Influence of sacral neuromodulation on electrosensation of the lower urinary tract. *J Urol* 2000; 163: 221–224 (IV)

- 26) Peters KM, Jayabalan N, Bui D, Killinger K, Chancellor M, Tyagi P. Effect of sacral neuromodulation on outcome measures and urine chemokines in interstitial cystitis/painful bladder syndrome patients. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 77–83 (IV)
- 27) Chang PL. Urodynamic studies in acupuncture for women with frequency, urgency and dysuria. *J Urol* 1988; 140: 563–566 (IV)
- 28) Chang PL, Wu CJ, Huang MH. Long-term outcome of acupuncture in women with frequency, urgency and dysuria. *Am J Chin Med* 1993; 21: 231–236 (IV)
- 29) Sönmez MG, Kozanhan B. Complete response to acupuncture therapy in female patients with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Ginekol Pol* 2017; 88: 61–67 (IV)
- 30) O'Reilly BA, Dwyer PL, Hawthorne G, Cleaver S, Thomas E, Rosamilia A, Fynes M. Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 1880–1883 (II)
- 31) Gershbaum D, Moldwin R. Practice trends for the management of interstitial cystitis. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl): 119 (ICBR-44)
- 32) Linn JF, Hohenfellner M, Roth S, Dahms SE, Stein R, Hertle L, Thüroff JW, Hohenfellner R. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol* 1998; 159: 774–778 (V)
- 33) van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002; 167: 603–607 (V)
- 34) Kontturi MJ, Hellström PA, Tammela TL, Lukkarinen OA. Colocystoplasty for the treatment of severe interstitial cystitis. *Urol Int* 1991; 46: 50–54 (V)
- 35) Nielsen KK, Kromann-Andersen B, Steven K, Hald T. Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileocecostoplasty in intractable interstitial cystitis: is histology and mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? *J Urol* 1990; 144: 255–258 (V)
- 36) Nurse DE, Parry JR, Mundy AR. Problems in the surgical treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 1991; 68: 153–154 (V)
- 37) Kim HJ, Lee JS, Cho WJ, Lee HS, Lee HN, You HW, Jung W, Lee KS. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *Int J Urol* 2014; 21 (Suppl 1): 69–73 (V)
- 38) Elzawahri A, Bissada NK, Herchorn S, Aboul-Enein H, Ghoneim M, Bissada MA, Finkbeiner A, Glazer AA. Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: ii. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? *J Urol* 2004; 171: 1559–1562 (V)
- 39) Peters KM, Jaeger C, Killinger KA, Rosenberg B, Boura JA. Cystectomy for ulcerative interstitial cystitis: sequelae and patients' perceptions of improvement. *Urology* 2013; 82: 829–833 (V)
- 40) Yang TX, Luo DY, Li H, Wang KJ, Shen H. Is urethrectomy necessary during cystectomy in patients with interstitial cystitis or bladder pain syndrome? *Urology* 2016; 97: 73–79 (V)
- 41) Lotenfoe RR, Christie J, Parsons A, Burkett P, Helal M, Lockhart JL. Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *J Urol* 1995; 154: 2039–2042 (V)
- 42) Baskin LS, Tanagho EA. Pelvic pain without pelvic organs. *J Urol* 1992; 147: 683–686 (V)
- 43) Warwick RT, Ashken MH. The functional results of partial, subtotal and total cystoplasty with special reference to ureteroacaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. *Br J Urol* 1967; 39: 3–12 (V)
- 44) Redmond EJ, Flood HD. The role of reconstructive surgery in patients with end-stage interstitial cystitis/bladder pain syndrome: is cystectomy necessary? *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1551–1556 (V)
- 45) Norus T, Fode M, Nordling J. Ileal conduit without cystectomy may be an appropriate option in the treatment of intractable bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol* 2014; 48: 210–215 (V)
- 46) Andersen AV, Granlund P, Schultz A, Talseth T, Hedlund H, Frich L. Long-term experience with surgical treatment of selected patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46: 284–289 (V)
- 47) Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J Urol* 1998; 159: 1479–1482 (V)
- 48) Rössberger 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* 2007; 70: 638–642 (V)
- 49) Warren JW. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis as a functional somatic syndrome. *J Psychosom Res*

2014; 77: 510–515 (Rv)

- 50) Mateu Arrom L, Gutiérrez Ruiz C, Mayordomo Ferrer O, Martínez Barea V, Palou Redorta J, Errando Smet C. Long-term follow-up after cystectomy for bladder pain syndrome: pain status, sexual function and quality of life. *World J Urol* 2018 [Epub ahead of print] (V)

治療効果の評価

IC/BPS の臨床試験に対象患者や効果の評価方法で統一した基準はない。歴史的には、NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) が提示した臨床研究の対象とする患者の採用基準がある¹⁾。これを基盤として作成した基準を示すので、臨床試験(治験)やほかの臨床研究で参照されることを希望する。なお、安全性の評価は本 GL の枠を超えるので触れない。

1 対象患者の採用基準

採用基準は下表を目安として設定する。なお、採用基準は臨床的な診断基準ではない。

表 採用基準

診断項目 ^{a)}	IC/BPS に特徴的な症状を有する
膀胱鏡所見 ^{b)}	IC/BPS に矛盾しない
否定すべき疾患 ^{c)}	尿路感染症(3カ月以内)、尿路結石、尿路癌、前立腺癌、結核性・放射線性・薬剤性膀胱炎、神経因性膀胱、尿道憩室、尿道狭窄、婦人科癌、膣炎、外陰部皮膚疾患
前治療からの猶予期間 ^{d)}	膀胱水圧拡張(3カ月以内)、膀胱注入療法(3カ月以内)

【注】

- 膀胱部の疼痛、圧迫感、不快感のほか、尿意亢進や頻尿がみられる(過知覚膀胱症状)。症状の程度は規定しないが、症状に対する効果を評価するには、治療開始前の症状がある程度は重症であることが必要であろう。
- ハンナ病変の有無で病態はまったく異なり、治療効果も異なる可能性が高い。そのいずれかのみを採用するか、両者とも採用するかを規定することが望ましい。両者とも採用する場合には、個々の症例がいずれかを特定しておき、治療効果などをハンナ病変の有無別に解析することが望ましい。
- NIDDK の基準で除外項目である、年齢(18歳未満)、膀胱内圧検査(膀胱容量 350 mL 以上、150 mL までに強い尿意を感じない、不随意収縮あり)、症状(夜間排尿 1 回未満、昼間排尿 8 回未満、抗菌薬・抗コリン薬での症状軽減)を含めない。罹病期間(9カ月未満)は、その期間を短縮した。逆に NIDDK の基準にはない除外項目として、神経因性膀胱と前立腺癌を加えた。
- 膀胱水圧拡張や膀胱注入療法を行った後に症状が軽快(時に悪化)することがあるので、ともに 3 カ月の猶予期間を設けた。薬物治療は、各薬剤の特性により猶予期間を定めるべきであろう。

2 有効性の判定基準

1) 有効性の評価方法

判定方法には確定的なものはない。可能な方法としては以下のようなものがあり、そのうち適切と思われるものを選択する。判定の時期は、本疾患が慢性疾患であることを考え、少なくとも 1 カ月間、できれば 3 カ月間の期間が必要であろう。その後も効果の

推移を観察すべきである。

- 総合的な症状スコア (6章「診断」p.23 も参照)^{a)}
- 個々の症状 (痛み, 頻尿, 尿意切迫感, 尿意亢進)^{b)}
- 排尿回数 (1日あたりの回数など)^{c)}
- 排尿記録による1回排尿量 (平均値または最大値など)
- QOL 評価 (6章「診断 2. QOL」p.24 も参照)^{d)}
- 患者の総合的な改善度
- 膀胱知覚の閾値

【注】

- a) IC/BPS の症状は多彩で, どの症状が重要かは患者によって異なる。そこで, 症状を総合的に評価できる症状質問票による症状スコアが適切と思われる。これには, O'Leary & Sant の症状に関する質問票, PUF, Wisconsin の質問票などがある。このうち, 妥当性の確認された日本語訳があるのは, O'Leary & Sant の症状質問票だけである。ただし, 有効とするスコアの減少幅や減少率は知られていない。
- b) 個々の症状である痛みや尿意切迫感や尿意亢進については, VAS や任意に作成したスコアをつけて評価する方法があろう。ただし, 妥当性の確認されたスコアはなく, それらを総合的に評価する方法もない。
- c) 正確な排尿回数は思い起こしではなく排尿記録によるべきである。1回排尿量を測定することもできる。記録期間は3日間以上が望ましい。
- d) O'Leary & Sant の問題に関する質問票を用いれば, 問題の程度は評価できる。症状が類似した疾患である過活動膀胱には, キング健康調査票 (KHQ) の妥当性が確認されている。
- e) 全般的な改善の印象を患者に尋ねるだけの手法の例を下に示す。

患者の総合的な改善度に関する質問 (例)

治療によってあなたの膀胱の症状は良くなりましたか, それとも悪くなりましたか。あなたの症状の変化にもっとも近いものをひとつだけ選んでください。

1. とても良くなった
2. 良くなった (中くらい)
3. 少し良くなった
4. 変わらない
5. 少し悪くなった
6. 悪くなった (中くらい)
7. とても悪くなった

2) 有効性の評価に影響を与える可能性のある事項

有効性の評価で留意すべき項目には以下のようなものがある。これらの事項については、治療方法の選択の際に要因として含める、事後的に分類して効果を比較する、などに応用する。

- ハンナ病変の有無
- 症状の程度（定まったカットオフ値はない）
- 膀胱痛の有無，その程度
- 最大膀胱容量（定まったカットオフ値はない）
- 性別（もし，男女で異なる結果が得られ性差以外にそれを説明できない場合は，本疾患は女性に多く，男性では前立腺疾患との関連が疑われることを考慮し，女性における結果をより重視すべきであろう）

3) 特に薬剤治験において注意すべき点

薬剤の治験では，以下のような注意が必要である。

- プラセボ効果が大きいことが懸念されるので，プラセボまたは標準薬を対照とした二重盲検試験が必須である。
- 効果を判定する時期は，3カ月を目安とする。その後も6カ月または12カ月とより長期にわたり経時的に効果を調査するのが望ましい。

参考文献

- 1) Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 1999; 161: 553–557



Guideline

Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome

Yukio Homma,¹ Yoshiyuki Akiyama,² Hikaru Tomoe,³ Akira Furuta,⁴ Tomohiro Ueda,⁵ Daichi Maeda,⁶ Alex TL Lin,⁷ Hann-Chorng Kuo,⁸ Ming-Huei Lee,⁹ Seung-June Oh,¹⁰ Joon Chul Kim¹¹ and Kyu-Sung Lee¹²

¹Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center, ²Department of Urology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ³Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, ⁴Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, ⁵Department of Urology, Ueda Clinic, Kyoto, ⁶Department of Clinical Genomics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan, ⁷Department of Urology, Taipei Veterans General Hospital, National Yang Ming University, Taipei, ⁸Department of Urology, School of Medicine, Buddhist Tzu Chi General Hospital, Tzu Chi University, Hualien, ⁹Department of Urology, Feng-Yuan Hospital, Taichung, Taiwan, ¹⁰Department of Urology, Seoul National University, ¹¹Department of Urology, The Catholic University of Korea, and ¹²Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abbreviations & Acronyms

BCG = bacillus Calmette–Guérin
BPS = bladder pain syndrome
BW = bodyweight
DAMP = damage-associated molecular patterns
DMSO = dimethyl sulfoxide
GAG = glycosaminoglycan
HIC = Hunner-type interstitial cystitis
HSB = hypersensitive bladder
IC = interstitial cystitis
MBAD = mucosal bleeding after distension
MBSR = mindfulness-based stress reduction
NGF = nerve growth factor
NHIC = non-Hunner type interstitial cystitis
NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs
OAB = overactive bladder
PBS = painful bladder syndrome
QoL = quality of life
s.c. = subcutaneously
TRPV = transient receptor potential vanilloid
VAS = visual analog scale
VEGF = vascular endothelial growth factor
ZO-1 = zonula occludens-1

Abstract: The clinical guidelines for interstitial cystitis and related symptomatic conditions were revised by updating our previous guidelines. The current guidelines define interstitial cystitis/bladder pain syndrome as a condition with chronic pelvic pain, pressure or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms, such as persistent urge to void or urinary frequency in the absence of confusable diseases. The characteristic symptom complex is collectively referred as hypersensitive bladder symptoms. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome is divided into Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome; Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome represent interstitial cystitis/bladder pain syndrome with Hunner lesions and interstitial cystitis/bladder pain syndrome without Hunner lesions, respectively. So-called non-Hunner-type interstitial cystitis featured by glomerulations or bladder bleeding after distension is included in bladder pain syndrome. The symptoms are virtually indistinguishable between Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome; however, Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome should be considered as a separate entity of disorder. Histopathology totally differs between Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome; Hunner-type interstitial cystitis is associated with severe inflammation of the urinary bladder accompanied by lymphoplasmacytic infiltration and urothelial denudation, whereas bladder pain syndrome shows little pathological changes in the bladder. Pathophysiology would also differ between Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome, involving interaction of multiple factors, such as inflammation, autoimmunity, infection, exogenous substances, urothelial dysfunction, neural hyperactivity and extrabladder disorders. The patients should be treated differently based on the diagnosis of Hunner-type interstitial cystitis or bladder pain syndrome, which requires cystoscopy to determine the presence or absence of Hunner lesions. Clinical studies are to be designed to analyze outcomes separately for Hunner-type interstitial cystitis and bladder pain syndrome.

Key words: bladder pain syndrome, guidelines, Hunner lesions, hypersensitive bladder symptoms, interstitial cystitis.

Correspondence: Yukio Homma M.D., Ph.D., Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuyaku, Tokyo 150-8935, Japan. Email: homma-uro@umin.ac.jp

Received 15 January 2020; accepted 27 February 2020.

Online publication 14 April 2020

Introduction

We, a group of East Asian urologists, published clinical guidelines for IC and related conditions in 2009 and 2016.^{1,2} Currently, these guidelines have been revised. The readers are kindly advised to look at the previous guidelines for the evidence before 2015; the descriptions and references in the previous guidelines have been shortened or removed for the sake of conciseness.

The scope of the guidelines is basically IC patients. However, there is no widely accepted definition of IC.³ The lack of definition has incurred confusion by creating many terms; PBS,

BPS, HSB, IC/PBS and IC/BPS are examples.⁴⁻⁷ The current guidelines have adopted IC/BPS as the umbrella term that covers patients complaining of characteristic HSB symptoms with no other obvious diseases. Those with OAB or other chronic pelvic pain syndrome, such as chronic prostatitis category 3, might present HSB symptoms, but not the target population of the guidelines.

Methods

We have updated the previous guidelines using materials identified by the PubMed database published from 2016 to end of 2019, including e-publications. Guidelines issued by the American Urological Association and the International Society for the Study of BPS (ESSIC) were also counselled.^{4,6} We have not repeated the descriptions and references in the previous guidelines, but focused on recent evidence since the last publication.

Definition

The definition of IC/BPS is the condition with chronic pelvic pain, pressure or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms, such as persistent urge to void or urinary frequency in the absence of confusable diseases. The characteristic symptom complex is collectively referred as HSB symptoms.

IC/BPS is divided into HIC and BPS; HIC and BPS represent IC/BPS with Hunner lesions, and IC/BPS without Hunner lesions, respectively (Table 1). HIC has characteristic endoscopic findings and distinct inflammatory histopathology, whereas BPS lacks both of them.^{8,9}

The previous guidelines used NHIC or HSB as a subcategory term.^{1,2} NHIC is featured by glomerulations or bladder bleeding after distension, and HSB has no proven bladder pathology despite symptoms. These terms have been disused; glomerulations are not confidently pathological,¹⁰ and NHIC and HSB are indistinguishable in terms of histopathology and gene expression.⁸ Alternatively, NHIC and HSB are combined as a single group of BPS.

Epidemiology

The known prevalence of IC or conditions suggestive of IC ranged from 0.01% to 2.3%, with an approximately fivefold female dominance, although the criteria of IC are highly variable.^{1,2} A study in the USA found IC prevalence from 2.70% to 6.53% in

women. In Japan, 1.0% of the general population experienced bladder pain every day. The IC prevalence in Korea was reported to be 0.26% in women. The Taiwan National Database showed the prevalence was 21.8 out of 100 000 in 2002, and 40.2 out of 100 000 in 2013, respectively.¹¹

Histopathology

We have first provided a histopathology section in the IC/BPS guidelines. Conventionally, the histopathology of IC/BPS has been referred as “non-specific.”¹²⁻¹⁵ Histological evaluation was regarded of minimal importance for the diagnosis, although most of the past studies on IC/BPS histopathology did not distinguish IC/BPS with and without Hunner lesions. Recent studies have shown significant histological differences between HIC and BPS (Table 2).^{9,16}

HIC

Inflammation: Chronic inflammation is almost always observed in the bladder mucosa of HIC (Fig. 1). It is not confined in the Hunner lesion, but also found in the background (out of the Hunner lesions) area. In other words, HIC bladders show “pancystitis.” The inflammatory cells are most densely distributed in the subepithelial region. They consist mostly of lymphocytes and plasma cells, with plasma cells far predominating in some cases. Lymphoid aggregates/follicles are observed in approximately 40% of patients.¹⁶ A small number of eosinophils and neutrophils can be present. Dense neutrophilic infiltration suggestive of infectious acute inflammation is never seen.

Epithelial denudation: Another key histological finding of HIC is epithelial denudation. The epithelium diminishes in thickness and is frequently completely lost. The epithelial denudation or detachment is not artificial, and it sometimes occurs in a sloughing manner. Denudation is identified both in the Hunner lesions and in the background area, although more prominent in the former.¹⁶ Increased microvessels, edema, fibrosis, hemorrhage and fibrin exudation are found in variable degrees, supposedly as the consequences of chronic inflammation and epithelial denudation.⁸

BPS

The bladder of BPS patients shows little, if any, inflammatory changes (Fig. 2). The epithelium is generally well-preserved. Biopsy specimens of BPS bladder are usually indistinguishable from the normal bladder.¹⁶ However, in

Table 1 Definition of IC/BPS and its subgroups

	Description
IC/BPS	A condition with chronic pelvic pain, pressure or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms, such as persistent urge to void or urinary frequency in the absence of confusable diseases
HIC	IC/BPS with Hunner lesions
BPS	IC/BPS without Hunner lesions

The symptom complex is termed as HSB symptoms.

Table 2 Histological differences between HIC and BPS

	HIC	BPS
Subepithelial chronic inflammation	Present	Absent or minimal
Types of infiltrating inflammatory cells	Lymphocytes and plasma cells are dominant. Plasma cell-rich area is often present	Plasma cells are few, even when there is slight inflammation
Lymphoid follicles	Often present	Extremely rare
Urothelial epithelium	Frequently denuded	Full layer is preserved

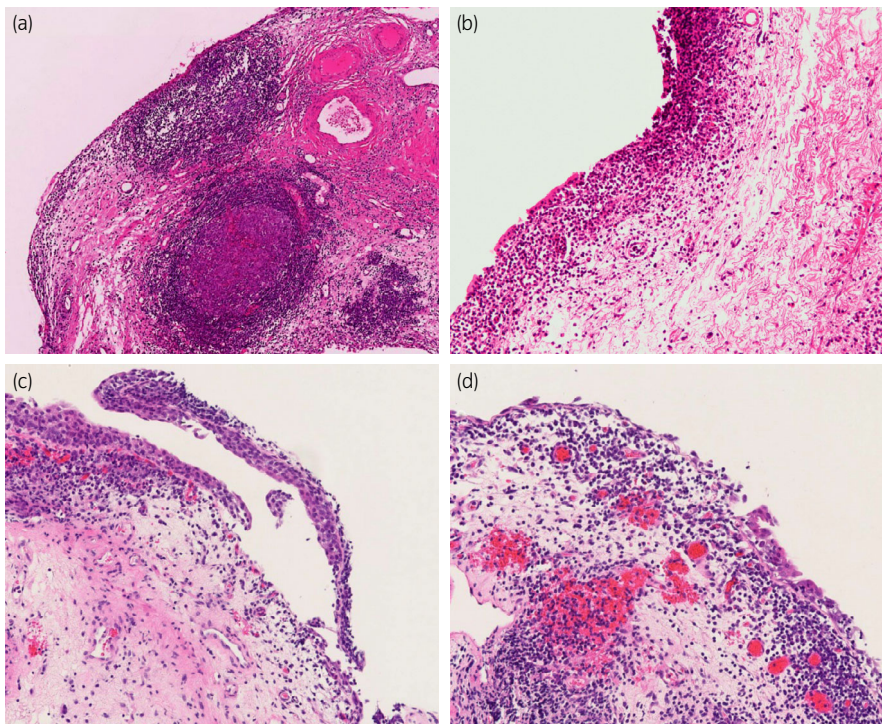


Fig. 1 Histopathology of HIC. Dense inflammatory cell infiltration is observed in the subepithelial region. (a) Lymphoid follicles are frequently present. (b) Linear inflammatory cell infiltration is present in the subepithelial region. (c) Epithelial denudation is often observed. Numerous plasma cells are present along with lymphocytes in HIC bladder. Microvessels are increased. The superficial layer of the epithelium is lost. (d) The epithelial cells in the basal layers show degenerative changes.

some cases, moderate-to-dense fibrosis is observed in the subepithelial stroma. A few scattered lymphocytes always reside in normal bladder mucosa by nature; no bladder mucosa is completely devoid of inflammatory cells.

Mast cells

A controversy is the etiological and clinical significance of mast cell infiltration. The confusion is attributable to several factors: inconsistent staining methods to identify mast cells, counting mast cells by human eyes, difficulty in obtaining a sufficient amount of detrusor muscle, few investigations in a HIC versus NHIC manner and little attention to the background inflammation.^{17–22} The role of mast cells might be implicated differently between HIC and BPS.^{23,24} Mast cells are unlikely to play a pivotal role in HIC pathogenesis, as mast cell infiltration is far less dense compared with other infiltrating inflammatory cells. The role might not be dismissed in BPS pathogenesis; mast cells are implicated in systemic disorders with afferent hypersensitivity and neurogenic inflammation.²⁵

Pathophysiology

Pathophysiology of IC/BPS is undetermined, but would be totally different between HIC and BPS. Histopathologically, HIC bladder shows an immunological inflammatory reaction frequently accompanied by B-cell clonal expansion and epithelial denudation, whereas BPS shows little change.^{9,16} Inflammation, which can be caused by autoimmunity, infection, exogenous substances or unknown mechanisms, would be the principle etiology of HIC. Meanwhile, functional defects of urothelial barrier, neurogenic inflammation, neural hyperactivity or extrabladder disorders might play the primary role in BPS pathophysiology.

Inflammation

Bladder inflammation, regardless of etiologies, might induce afferent nerve overactivity and HSB symptoms.²⁶

Immunological inflammation: HIC is a distinct inflammatory disease in many aspects.²⁷ Histopathology of HIC bladders shows diffuse and intense inflammation.^{9,16} The bladder tissue overexpresses many pro-inflammatory genes.^{28,29} High serum or urinary concentrations of immunoglobulin and inflammatory markers, such as C-reactive protein, NGF and pro-inflammatory cytokines, are reported.^{30–33} Deposits of immunoglobulin and complement are detected in the bladder as well.³⁴ Immune responses might be elicited by autoimmunity, infection or exogenous substances (see respective sections below).

Neurogenic inflammation and mast cells: Neurochemical transmitters can induce the central nervous sensitization and local inflammatory changes, referred to as neurogenic inflammation. Mast cells play a pivotal role in this local inflammation through synthesis of pro-inflammatory cytokines, recruitment of leukocytes and vascular remodeling.³⁵ Increased stromal fibrosis and mast cell counts are also reported in BPS.³⁶ Recent research casts doubt on the role mast cells in HIC (see Histopathology section).

Autoimmunity

Autoimmune disorders are common comorbidities of IC/BPS. Autoantibodies were detected in the serum or urine of IC/BPS patients.¹ Endogenous pathogens from degenerated cellular components (DAMP) might evoke the inflammatory reaction.³⁷ Autoimmunity against uroplakin induces

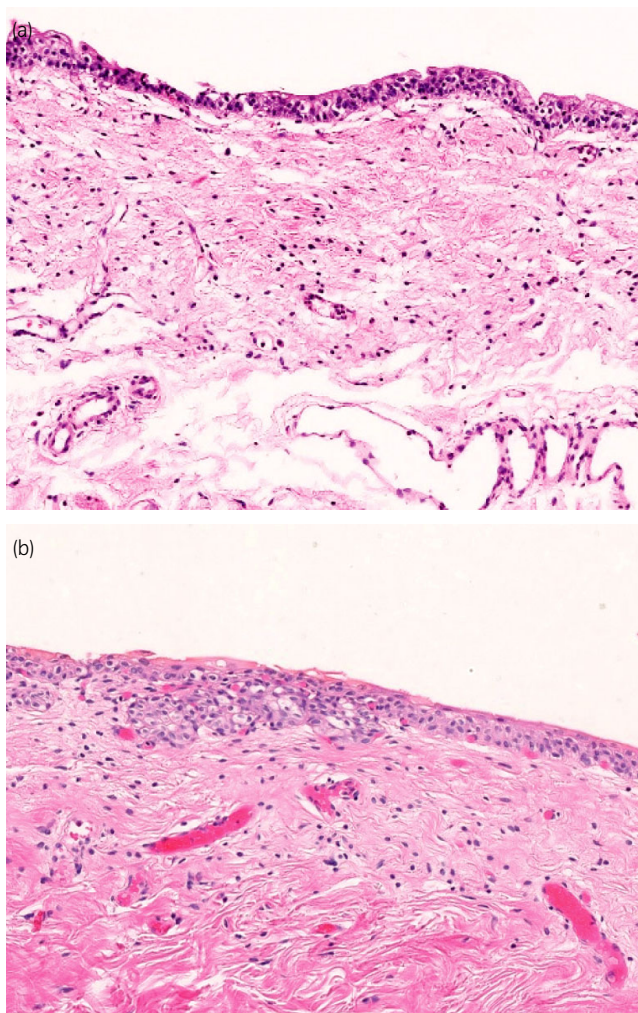


Fig. 2 Histopathology of BPS. Histopathology of the bladder biopsy is often unremarkable in BPS. (a) Subepithelial inflammation is not evident. (b) The epithelium is well-preserved in BPS.

subepithelial inflammation, serum antibody responses and voiding dysfunction in a murine model.³⁸

Infection

An association of urinary tract infection with IC/BPS is suggested by a high positivity of urine cultures, altered urine bacterial flora^{39,40} or the whole transcriptome analysis.⁸ Increased frequency of Epstein–Barr virus infection is also reported in HIC patients.⁴¹ Microorganism infection induces immune responses, especially in individuals with genetic susceptibility.^{42,43}

Exogenous substances

Urinary substances might function as noxious or injurious stimuli. Consumption of specific diets triggers symptom worsening.^{44,45} Urine alkalization by citrate improved HSB symptoms by reducing urine acidity.⁴⁶ Urinary metabolites of ketamine are known to induce bladder inflammation associated with immunological hypersensitivity.⁴⁷ Alternatively, DAMPs from the degenerated cells by toxic substances might promote immunological inflammations.

Angiogenesis

Elevated levels of VEGF, a pro-inflammatory growth factor, have been reported in HIC.^{1,8,48–50} Given the inflammatory nature of HIC, increased angiogenesis might be a result from chronic inflammation. OnabotulinumtoxinA injections, which eliminate HSB symptoms, downregulate VEGFs.⁵¹ Increased and dysregulated angiogenesis is also implicated with MBAD in BPS.⁵²

Urothelial defects

Defect of the urothelial barrier results in entry of urine or urinary components into the bladder wall, causing afferent nerve hyperactivity and/or persistent inflammatory responses. Denudation or anatomical loss of urothelium, documented in HIC,^{9,16} allows direct invasion of urine. Functional defect and increased urothelial permeability might be caused by abnormality of the GAG layer overlying the urothelium or impaired cell adhesion/proliferation.^{53,54} Intravesical therapy with GAG substitutes is aimed to replenish the damaged GAG layer.⁵⁵ Downregulation of tight junction proteins, such as E-cadherin and ZO-1⁵⁶ or increased apoptotic activity, is reported.⁵⁴

Neural hyperactivity

Increased mental stress and multiple sensitivities are seen in IC/BPS patients.^{45,57} The bladder tissue of HIC showed elevated levels of NGF, TRPV channels, adenosine triphosphate and prostaglandins.^{29,58,59} Increased sympathetic nerve activity was also reported in IC/BPS.^{60–62}

Extrabladder disorders

IC/BPS patients are liable to functional somatic syndrome, including irritable bowel syndrome, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and migraine.^{60,63–65} Common neural hyperactivity and central nervous sensitization might be involved in the pathophysiology of IC/BPS and functional somatic syndrome. Neuronal cross-talk with pelvic organs might exaggerate bladder symptoms.⁶³ Somatoform disorder could be a predictor of IC/BPS.⁶⁶

Diagnosis

The diagnosis of IC/BPS is made by HSB symptoms and exclusion of confusable diseases. Differential diagnosis of HIC and BPS warrants cystoscopy to determine the presence or absence of Hunner lesions. Diagnostic tests were classified into basic, suggested and optional according to recommendation level (Table 3).

Symptoms and QoL

The symptoms of IC/BPS are to be collectively called HSB symptoms; that is, chronic pelvic pain, pressure or discomfort perceived to be related to the urinary bladder accompanied by other urinary symptoms, such as persistent urge to void or urinary frequency. Simply, they are bladder pain and urinary frequency. The HSB symptoms are more severe in HIC than BPS.⁶⁷ Symptom severity is susceptible to dietary, environmental and mental stress with variable remissions and

Table 3 Clinical tests for diagnosis

Basic	Clinical history, physical examinations, urinalysis
Suggested	Symptom scores, QoL scores, frequency–volume chart, residual urine measurement, urine culture, urine cytology, blood test including prostate-specific antigen, cystoscopy, ultrasonography
Optional	Pelvic imaging tests, urodynamic studies, bladder biopsy, hydrodistension

Cystoscopy is mandatory to determine the presence or absence of Hunner lesions. Tests to exclude confusable diseases should be considered differently.

exacerbations.⁴⁵ Many symptom assessment tools are available, although a single specific questionnaire cannot offer complete assessment.⁶⁸ Significant symptomatic overlap between IC/BPS and OAB is recognized; bladder pain and urgency incontinence is more typical for IC/BPS and OAB, respectively.⁶⁹ The QoL is negatively affected by the HSB symptoms; for example, patients had lower economic status, sexual-related pain and sleep disorder in Taiwan.⁷⁰ Greater symptom impact, depressive symptoms and comorbidities were each associated with less work participation.⁷¹

Clinical examinations

Urinalysis usually has no abnormality. A urinary diary showed increased urinary frequency and constant small voided volumes all day.⁷² High signal intensity of the bladder wall was related to IC/BPS on diffusion-weighted magnetic resonance imaging.⁷³

Biomarkers

Numerous diagnostic biomarkers are explored including urinary or serum NGF,^{30,74} urinary or serum pro-inflammatory cytokines or chemokines.^{33,75} Intra-tissue increase in chemokines or receptors related to pro-nociceptive inflammatory reactions is reported. Urinary metabolomics identified an increased level of a sulfo-conjugated 5-beta reduced isomer of testosterone in IC/BPS.⁷⁶ However, there are no universally accepted biomarkers.^{77,78}

Cystoscopy

Cystoscopy is required for the differential diagnosis of HIC and BPS, and is thus highly recommended.^{3,67} The findings should be recorded in a standardized way.¹ A Hunner lesion is recognized as a reddish lesion associated with converging vessels, covering fibrin clots or scars (Fig. 3). The current guidelines first provide multiple characteristic endoscopic pictures of Hunner lesions for reference, as inconsistent diagnostic criteria for the lesions are suggested by a highly variable proportion of patients with Hunner lesions among hospitals.⁷⁹ It is crucially important to watch the bladder mucosa from the early phase of filling, as Hunner lesions might be obscured shortly after bladder distension. The lesions are more readily recognized by narrow-band imaging cystoscopy.¹

Bladder biopsy

Bladder biopsy is not essential for diagnosis. However, HIC shows dense inflammatory infiltrates and epithelial

denudation in the bladder.¹⁶ The findings would be helpful for the definite diagnosis of HIC.

Diagnostic hydrodistension

The bladder looking normal before distension might undergo MBAD during emptying.¹ MBAD or glomerulations might represent unknown bladder pathology, although convincing evidence as a definite diagnostic criterion is lacking.^{8,10}

Other diseases to be excluded

Many diseases can cause HSB symptoms thus to be excluded. The examples are bladder diseases (OAB, neurogenic bladder, bladder cancer, bladder calculus, radiation cystitis, chemical cystitis, ketamine-related cystitis), prostate and urethral diseases (benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, prostatitis, urethral cancer, urethral diverticulum, urethral stricture), genitourinary infections (bacterial cystitis, urethritis, prostatitis), gynecological diseases (gynecological malignancies, endometriosis, uterine myoma, vaginitis, climacteric disturbance) or other conditions (polyuria, urinary stones).

Treatment

Treatments for IC/BPS are listed in Table 4 with the grade of recommendation.¹ Readers should refer to the previous guidelines^{1,2} for the detailed evidence before 2015. Not mentioned this time are the treatments with no major progress during these past 4 years: amitriptyline, hydroxyzine, suplastat tosilate, steroid, cimetidine, L-arginine, citrate, and instillation of heparin, hyaluronic acid, oxybutynin, pentosan polysulfate, lidocaine, resiniferatoxin and BCG.

Conservative treatment

Patient education using a text- or video-based m-health system is useful for managing symptom flare-up.⁸⁰ MBSR, a standardized meditation program, might be effective for IC/BPS.⁸¹ Symptoms significantly improved on the global response assessment in patients attending MBSR class (88%) compared with controls with usual care alone (36%, $P = 0.03$). Additional evidence for dietary therapy is shown by intensive systematic dietary manipulation, a strict dietary therapy with nutrient control, and restricted intake of tomatoes, tomato products, soybean, tofu products, spices, excessive potassium, citrus and high-acidity-inducing substances. IC/BPS patients ($n = 20$) on this dietary therapy for 1 year showed significant symptom improvement compared with controls ($n = 10$).⁸²

Medical treatment

New recent evidence has added to pentosan polysulfate, cyclosporine A and antibacterial agents. Six agents (duloxetine, gabapentin, montelukast, NSAIDs, sildenafil and adalimumab) are mentioned this time, despite no new evidence available, as they were not described previously.^{1,2} Certolizumab pegol and tacrolimus are newly described.

Pentosan polysulfate: Pentosan polysulfate might improve symptoms by repairing the damaged GAG layer of the urothelium, although the clinical study results are

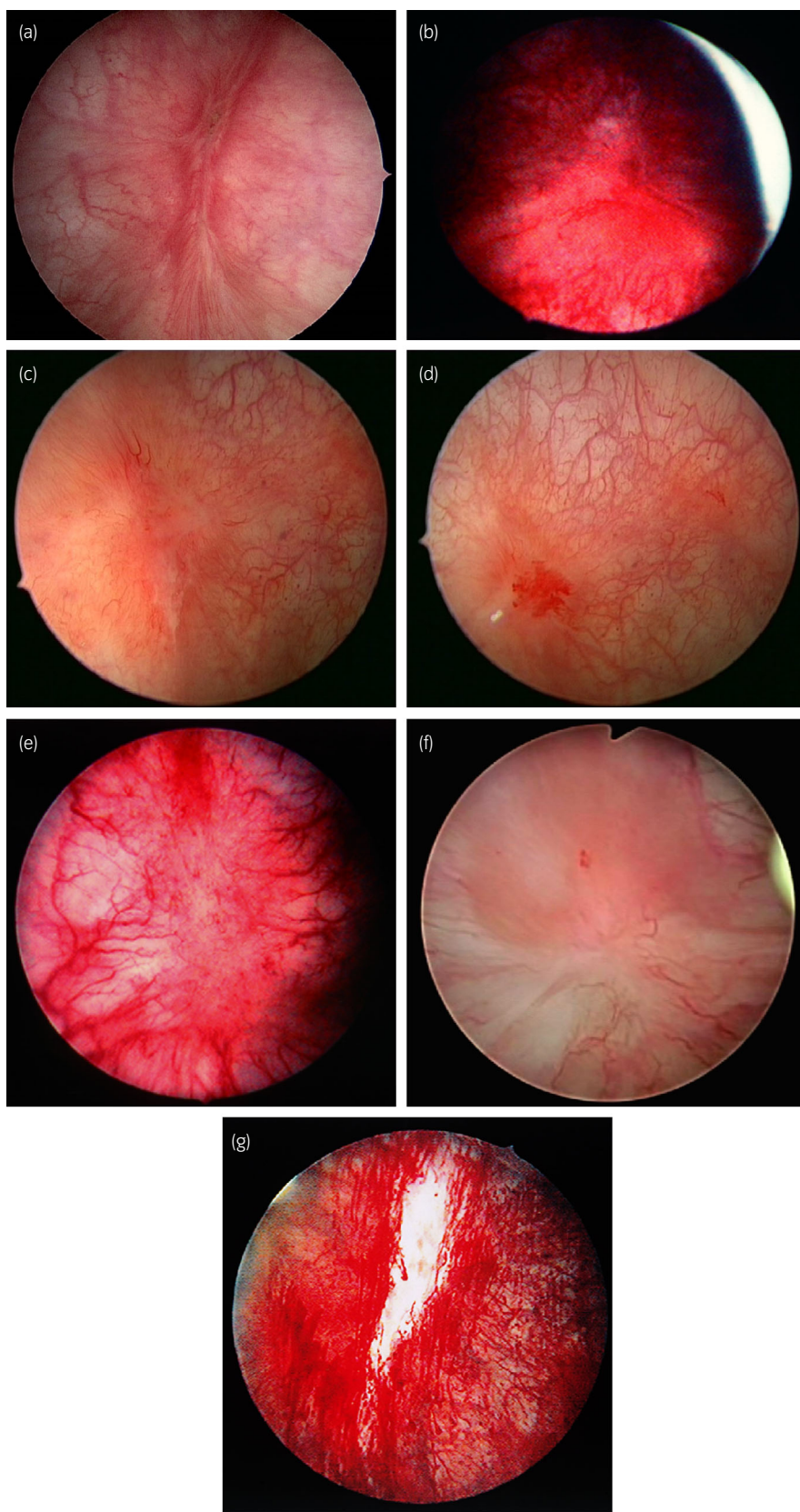


Fig. 3 (a–e) Cystoscopic findings of Hunner lesions. A Hunner lesion is a reddish mucosal lesion lacking in the normal capillary structure. (a) The lesion runs linearly to arch-like, (b) and with occasional branching. It is often associated with (c) detached urothelium (white tissue in the lower half), (d) covering clots, (e) converging vessels (vessels around the lesion apparently converge to the lesion) and (f) scars. (g) The lesion develops rupture and arterial bleeding by overdistension.

Table 4 Treatments for IC/BPS

Treatment	Grade of recommendation (level of evidence)	Suggested doses† or indication
Conservative treatment		
Behavior modification§	B (4)	
Stress reduction	B (2)	
Dietary modification	B (2)	
Physiotherapy§	B (2)	
Medical treatment		
Pentosan polysulfate	C (2, 2)‡	300 mg/day
Amitriptyline§	B (2, 2)	10–75 mg/day
Hydroxyzine§	C (4)	25–75 mg/day
Suplatast tosilate§	C (4)	300–600 mg/day
Cyclosporine A	C (2)	3 mg/kg BW/day
Steroid (prednisolone)§	C (4)	5–25 mg/day
Cimetidine§	C (2)	600 mg/day
Antibacterial agent	D (4, 2)	
L-arginine§	D (4, 2)	
Citrate§	C (4)	853 mg/day
Duloxetine	D (4)	
Gabapentin	C (4)	300–2100 mg/day
Montelukast	C (4)	10 mg/day
NSAIDs (piroxicam)	C (4)	40 mg/day
Sildenafil	C (2)	25 mg/day
Adalimumab	C (2)	40–80 mg/everly 2 weeks, for 12 weeks, s.c.
Tacrolimus	C (5)	3 mg/day
Certolizumab pegol	C (2)	400 mg at weeks 0, 2, 4, and 8, s.c.
Intravesical instillation or bladder wall injection		
DMSO	B (2)	50 mL of 50% solution
Heparin§	C (3)	10 000 units
Hyaluronic acid§	C (3)	40 mg
Chondroitin sulfate	C (2, 2)	0.2–2%
Pentosan polysulfate§	C (3)	300 mg
Oxybutynin§	C (3)	0.01%
Lidocaine§	C (2)	4%
Resiniferatoxin§	C (4, 2)	10–100 nM
Botulinum toxin	B (3)	100–200 IU
Steroid	C (4)	40 mg/mL 10 mL
BCG§	D (2, 2)	
Hydrodistension	B/C (4)	
Other treatments		
Electrostimulation	B/C (2/3)	
Acupuncture	C (3, 3)	
Hyperbaric oxygen§	C (4, 2)	
Transurethral fulguration	B (3)	HIC only
Cystectomy or augmentation	C (4)	Last resort

†Only for the treatments with grade of recommendation B and C. ‡(level of evidence for efficacy, level of evidence for non-efficacy). §Refer to previous guidelines for detail (no major progresses in the past 4 years).

conflicting.² Pigmentary maculopathy associated with reading difficulty was reported in six IC/BPS patients receiving pentosan polysulfate over a median duration of exposure of 186 months (range 144–240 months).⁸³ Recent large cohort studies reported controversial results on the association between pentosan polysulfate exposure and subsequent diagnosis of maculopathy.^{84,85}

Cyclosporine A: The efficacy of cyclosporine A was shown in open trials and a randomized study, especially for HIC. In an open-label study, four of 26 patients failing two or more prior treatments showed >50% reduction of symptom index at 3 months, with 75% (3/4) of the responders having Hunner

lesions.⁸⁶ The dosage was started at 3 mg/kg and adjusted based on the serum level 2 h after the morning dose. Two patients withdrew because of hypertension or elevated serum glucose.

Antibacterial agents: Antibacterial agents were not recommended previously.¹ A recent report showed symptom reduction in 624 women with refractory chronic bladder pain and recurrent cystitis by full-dose first-generation antibiotics, such as cephalexin, nitrofurantoin or trimethoprim, in combination with methenamine hippurate for 383 days (mean), although just 16% of urine cultures were positive.⁸⁷ The results might warrant a future randomized controlled trial.

Duloxetine: Duloxetine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. No statistically significant symptom improvement was found in 48 IC/BPS women who were prospectively treated for 2 months following an up-titration protocol to the target dose of 80 mg/day for 5 weeks.⁸⁸ There were five responders (10%) and 17 (35%) dropouts due to adverse events (nausea).

Gabapentin: Gabapentin, an anticonvulsant agent, was orally administered to 21 patients with refractory genitourinary pain including eight patients with IC/BPS. The dose was titrated from 300 up to 2100 mg/day. At 6 months, 48% of patients (63% of IC/BPS) reported subjective improvement of the pain. Gabapentin was well tolerated; just four patients dropped out as a result of side-effects.⁸⁹

Montelukast: Montelukast is a blocker for cysteinyl leukotriene 1 receptors. A total of 10 female IC/BPS patients with detrusor mastocytosis received 10 mg montelukast daily. After 3 months, pain decreased from 46.8 to 19.6 mm on a VAS ($P = 0.006$), with urinary frequency and nocturia also decreasing significantly. No side-effects were observed.⁹⁰

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: A total of 37 patients received 75 mg doxepin (tricyclic antidepressant) and 40 mg piroxicam (cyclooxygenase inhibitor) daily. Medication was not tolerated by five. Of the remaining 32 patients, 26 experienced virtual total remission of symptoms, and six attained significant relief. Most patients who showed significant improvement had a return of symptoms after cessation of therapy.⁹¹

Sildenafil: Sildenafil enhances the effect of NO by inhibiting phosphodiesterase type 5. IC/BPS women were randomly assigned to a daily low-dose of sildenafil (25 mg, $n = 24$) or placebo ($n = 24$) for 3 months. The symptom index and problem indices, but not VAS pain score, significantly improved in the sildenafil group compared with the control group. All adverse events were mild-to-moderate and transient.⁹²

Adalimumab: Adalimumab is a monoclonal antibody against tumor necrosis factor-alpha. IC/BPS patients were randomized to a loading dose of 80 mg subcutaneous adalimumab followed by 40 mg every 2 weeks ($n = 21$) or subcutaneous placebo for 12 weeks ($n = 22$).⁹³ Patients receiving adalimumab alone showed significant improvement in the symptom index, problem index and VAS pain score compared with baseline, although no statistically significant intergroup difference was detected. There were no major adverse events.

Certolizumab pegol: Certolizumab pegol is also a monoclonal antibody against tumor necrosis factor-alpha. IC/BPS patients were randomized to subcutaneous injection of 400 mg certolizumab pegol ($n = 28$) or placebo ($n = 14$) at weeks 0, 2, 4 and 8.⁹⁴ At week 18, certolizumab pegol attained a significantly greater decrease from baseline for a symptom index of 3.6 ($P = 0.03$), problem index of 3.0

($P = 0.042$) and VAS pain score of 2.0 ($P = 0.02$) compared with the placebo. There were no significant adverse events.

Tacrolimus: Tacrolimus is a potent immunosuppressant. A 69-year-old woman, who had been diagnosed with primary Sjögren's syndrome 23 years ago, developed IC and was successfully treated with 3 mg tacrolimus and 30 mg prednisolone combination therapy.⁹⁵

Intravesical instillation or bladder wall injection

DMSO: DMSO is a chemical solvent, and might exert symptomatic efficacy through the combined effect of anti-inflammatory activity, nerve blockade, smooth muscle relaxation and collagen synthesis inhibition. Randomized and non-randomized studies showed long-lasting efficacy, and the efficacy was favored for HIC.^{1,96,97} Co-instillation with steroid and heparin was attempted.⁹⁸

Chondroitin sulfate: Chondroitin sulfate is a glycoprotein. Single or combined instillation showed symptom improvement,⁹⁹ although the efficacy as a single agent was negated in a randomized double-blind controlled study.¹⁰⁰ Recent reports showed better effects than other intravesical agents.^{101,102}

Botulinum toxin: Single-arm or randomized studies showed symptom relief by botulinum toxin injection, single or repeated, into the bladder wall.^{103,104} The average duration of effect was approximately 6 months, and repeated injections are apparently required. It is uncertain whether the presence of Hunner lesions affects the efficacy of injection.^{105,106} Instillation with gel as an alternative to bladder wall injection was attempted. Intravesical instillation of botulinum toxin premixed with gel as an alternative to bladder wall injection was attempted.¹⁰⁷

Steroid: Submucosal injections of a corticosteroid in and around Hunner lesions consistently offered significant symptomatic improvement.^{108,109}

Endoscopic surgery

Hydrodistension: Some reports reported an approximately 50% efficacy rate and efficacy persistence of a few months,^{110,111} whereas others reported long-term efficacy of >1 year.¹¹² The putative mechanism for efficacy includes degeneration of afferent nerves, anti-inflammatory effect or reduction of multiple growth factors.⁵⁹ Suggested procedures for hydrodistension were described previously.¹ Identifying the optimal patients is required; a study identified concomitant lumbar spinal stenosis and irritable bowel syndrome as poor outcome predictors.¹¹² Bladder rupture and necrosis are serious procedure-related complications.¹¹³ Multiple sessions might not decrease bladder capacity.^{114,115}

Transurethral ablation/fulguration: Many studies reported pain relief by transurethral electro- or laser ablation of the Hunner lesions, confirming efficacy persisting for a few months to 2 years post-treatment.^{112,116–118} The procedure can be repeated on symptom recurrence. The surgery is usually combined with hydrodistension, and the concomitant

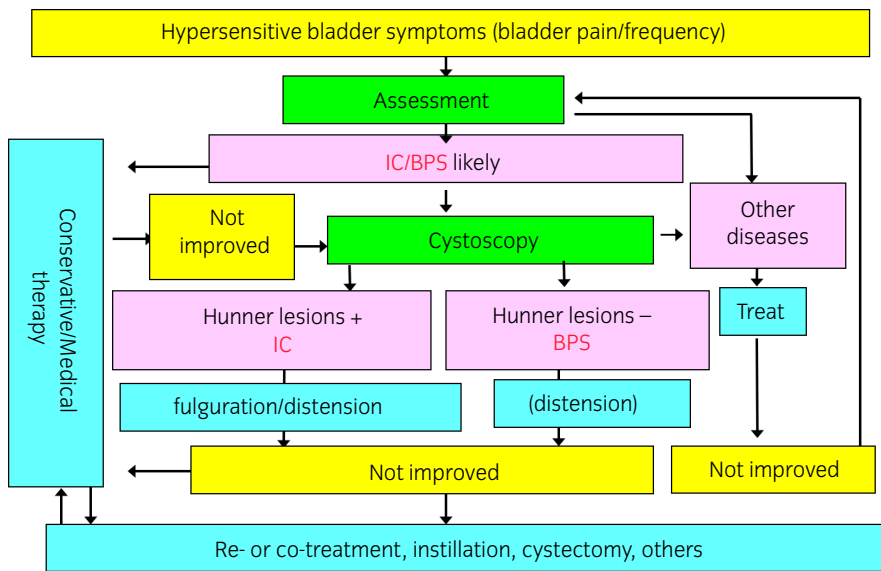


Fig. 4 Clinical algorithm for patients with HSB symptoms. Patients presenting with bladder pain and/or urinary frequency should be managed according to the algorithm. After proper assessment and exclusion of other confusable diseases, conservative or medical treatment might be initiated. Hunner lesions should be fulgurated once detected. Combined treatment with bladder instillation, bladder injection and electrostimulation should be considered. Cystectomy or urinary diversion is the last resort.

procedure was more effective in improving symptoms than ablation alone.¹¹⁹ Decreasing bladder capacity by repetitive procedures is a concern and controversial.¹²⁰

Cystectomy, substitution, urinary diversion

Surgical interventions including partial or complete cystectomy, bladder augmentation and urinary diversion would be the last resort for intractable symptoms and/or a severely contracted bladder.¹²¹ Patients with HIC rather than BPS are the candidates. Supratrigonal cystectomy with subsequent bladder substitution using a bowel segment is the most common continence preserving technique.¹²² Subtrigonal cystectomy with ureteral re-implantation or total cystectomy with urinary diversion is an alternative option, in which urethrectomy might not be required.¹²³ Urinary diversion alone without cystectomy might attain sufficient symptom relief.¹²⁴ Long-term postoperative observation is required to monitor symptom recurrence and morbidities, such as hydronephrosis and adenocarcinoma of the bowel segment.

Other treatments

Electrostimulation: The efficacy of permanent sacral nerve neuromodulation was shown in many studies and confirmed in a long-term observation.¹²⁵ Intermittent posterior tibial nerve stimulation or pudendal nerve stimulation also showed some efficacy.¹²⁶

Acupuncture: A large placebo effect and contradictory results with limited and temporary efficacy were reported.^{127,128}

Assessment of therapeutic effectiveness

Clinical studies for IC/BPS require special consideration for the study design, inclusion criteria and outcome measures, as described previously.¹ Most importantly, the study should specify the target patients as IC/BPS, HIC alone or BPS alone. When IC/BPS patients are included, separate analysis

of HIC and BPS should be made to clarify the therapeutic effects for each category.

Clinical algorithm

An algorithm is provided for patients presenting with HSB symptoms (simply bladder pain and/or urinary frequency; Fig. 4). The assessment consists of the basic evaluation (history taking, physical findings and urinalysis), and suggested or optional tests (see Table 3 for details). When other diseases are identified, appropriate treatments should be initiated. When IC/BPS is likely, cystoscopy is recommended to determine the presence or absence of Hunner lesions. Alternatively, conservative or medical treatments might be empirically initiated, with cystoscopy not carried out. When Hunner lesions are found on cystoscopy (HIC diagnosed), fulguration of lesions (preferably concomitantly with hydrodistension) is indicated. When Hunner lesions are not found (BPS diagnosed), hydrodistension under spinal or general anesthesia might be indicated. In any case, conservative or medical pain treatments should be considered concurrently. When sufficient improvement is not attained, re-evaluation, repeated treatment or combined treatment with bladder instillation, bladder injection and electrostimulation should be considered. Cystectomy or urinary diversion is the last resort.

Conflict of interest

None declared.

References

- 1 Homma Y, Ueda T, Tomoe H *et al*. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder syndrome. *Int. J. Urol.* 2009; **16**: 597–615.
- 2 Homma Y, Ueda T, Tomoe H *et al*. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int. J. Urol.* 2016; **23**: 542–9.
- 3 Homma Y. Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, hypersensitive bladder, and interstitial cystitis/bladder pain syndrome – clarification of definitions and relationships. *Int. J. Urol.* 2019; **26**(Suppl 1): 20–4.

- 4 van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P *et al.* Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur. Urol.* 2008; **53**: 60–7.
- 5 Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ *et al.* AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J. Urol.* 2011; **185**: 2162–70.
- 6 Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM, American Urological A. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J. Urol.* 2015; **193**: 1545–53.
- 7 Homma Y. Hypersensitive bladder: a solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *Int. J. Urol.* 2014; **21**(Suppl 1): 43–7.
- 8 Akiyama Y, Maeda D, Katoh H *et al.* Molecular taxonomy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on whole transcriptome profiling by next-generation RNA sequencing of bladder mucosal biopsies. *J. Urol.* 2019; **202**: 290–300.
- 9 Akiyama Y, Homma Y, Maeda D. Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review. *Histol. Histopathol.* 2019; **34**: 25–32.
- 10 Wennevik GE, Meijlink JM, Hanno P, Nordling J. The role of glomerulations in bladder pain syndrome: a review. *J. Urol.* 2016; **195**: 19–25.
- 11 Lee MH, Chang KM, Tsai WC. Morbidity rate and medical utilization in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int. Urogynecol. J.* 2018; **29**: 1045–50.
- 12 Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology* 1978; **12**: 381–92.
- 13 Mattila J. Vascular immunopathology in interstitial cystitis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1982; **23**: 648–55.
- 14 Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD, Stamey TA. The histology of interstitial cystitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; **14**: 969–76.
- 15 Gillespie L, Said J, Sostrin S, Kleiwer K. Immunofluorescent and histochemical staining confirm the identification of the many diseases called interstitial cystitis. *Br. J. Urol.* 1990; **66**: 265–73.
- 16 Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T *et al.* Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015; **10**: e0143316.
- 17 Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J. Urol.* 1990; **143**: 1118–24.
- 18 Christmas TJ, Rode J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br. J. Urol.* 1991; **68**: 473–8.
- 19 Theoharides TC, Sant GR, El-Mansoury M, Letourneau R, Ucci AA, Meares EM. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *J. Urol.* 1995; **153**: 629–36.
- 20 Dundore PA, Schwartz AM, Semerjian H. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J. Urol.* 1996; **155**: 885–7.
- 21 Pecker R, Enerback L, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J. Urol.* 2000; **163**: 1009–15.
- 22 Yamada T, Murayama T, Mita H, Akiyama K. Subtypes of bladder mast cells in interstitial cystitis. *Int. J. Urol.* 2000; **7**: 292–7.
- 23 Gamper M, Regauer S, Welter J, Eberhard J, Viereck V. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J. Urol.* 2015; **193**: 1994–2000.
- 24 Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T *et al.* Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *NeuroUrol. Urodyn.* 2018; **37**: 650–7.
- 25 Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J. Neuroimmunol.* 2004; **146**: 1–12.
- 26 Yoshimura N, Oguchi T, Yokoyama H *et al.* Bladder afferent hyperexcitability in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int. J. Urol.* 2014; **21**(Suppl 1): 18–25.
- 27 Logadottir Y, Delbro D, Fall M *et al.* Cytokine expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *J. Urol.* 2014; **192**: 1564–8.
- 28 Colaco M, Koslov DS, Keys T *et al.* Correlation of gene expression with bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J. Urol.* 2014; **192**: 1123–9.
- 29 Homma Y, Nomiya A, Tagaya M *et al.* Increased mRNA expression of genes involved in pronociceptive inflammatory reactions in bladder tissue of interstitial cystitis. *J. Urol.* 2013; **190**: 1925–31.
- 30 Kim SW, Im YJ, Choi HC, Kang HJ, Kim JY, Kim JH. Urinary nerve growth factor correlates with the severity of urgency and pain. *Int. Urogynecol. J.* 2014; **25**: 1561–7.
- 31 Tyagi P, Killinger K, Tyagi V, Nirmal J, Chancellor M, Peters KM. Urinary chemokines as noninvasive predictors of ulcerative interstitial cystitis. *J. Urol.* 2012; **187**: 2243–8.
- 32 Jiang YH, Peng CH, Liu HT, Kuo HC. Increased pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein and nerve growth factor expressions in serum of patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *PLoS One* 2013; **8**: e76779.
- 33 Niimi A, Igawa Y, Aizawa N *et al.* Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis. *NeuroUrol. Urodyn.* 2018; **37**: 1113–9.
- 34 Gamper M, Viereck V, Eberhard J *et al.* Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *Int. Urogynecol. J.* 2013; **24**: 2049–57.
- 35 Anand P, Singh B, Jaggi AS, Singh N. Mast cells: an expanding pathophysiological role from allergy to other disorders. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2012; **385**: 657–70.
- 36 Kim A, Han JY, Ryu CM *et al.* Histopathological characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome without Hunner lesion. *Histopathology* 2017; **71**: 415–24.
- 37 Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; **14**: 2592–603.
- 38 Altuntas CZ, Daneshgari F, Sakalar C *et al.* Autoimmunity to uroplakin II causes cystitis in mice: a novel model of interstitial cystitis. *Eur. Urol.* 2012; **61**: 193–200.
- 39 Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaupp C, Kenton K. Urinary microbiome and cytokine levels in women with interstitial cystitis. *Obstet. Gynecol.* 2017; **129**: 500–6.
- 40 Siddiqui H, Lagesen K, Nederbragt AJ, Jeansson SL, Jakobsen KS. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. *BMC Microbiol.* 2012; **12**: 205.
- 41 Jhang JF, Hsu YH, Peng CW, Jiang YH, Ho HC, Kuo HC. Epstein–Barr virus as a potential etiology of persistent bladder inflammation in human interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J. Urol.* 2018; **200**: 590–6.
- 42 Minamitani T, Yasui T, Ma Y *et al.* Evasion of affinity-based selection in germinal centers by Epstein–Barr virus LMP2A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015; **112**: 11612–7.
- 43 Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V *et al.* Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; **359**: 1156–61.
- 44 Bassaly R, Downes K, Hart S. Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2011; **17**: 36–9.
- 45 Sutcliffe S, Bradley CS, Clemens JQ *et al.* Urological chronic pelvic pain syndrome flares and their impact: qualitative analysis in the MAPP network. *Int. Urogynecol. J.* 2015; **26**: 1047–60.
- 46 Ueda T, Yoshida T, Tanoue H *et al.* Urine alkalization improves the problems of pain and sleep in hypersensitive bladder syndrome. *Int. J. Urol.* 2014; **21**: 512–7.
- 47 Jhang JF, Hsu YH, Jiang YH, Kuo HC. Elevated serum IgE may be associated with development of ketamine cystitis. *J. Urol.* 2014; **192**: 1249–56.
- 48 Lee JD, Lee MH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor associated with glomerulation formation in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2011; **78**: e11–5.
- 49 Saban R. Angiogenic factors, bladder neuroplasticity and interstitial cystitis—new pathobiological insights. *Transl. Androl. Urol.* 2015; **4**: 555–62.
- 50 Furuta A, Suzuki Y, Igarashi T *et al.* Angiogenesis in bladder tissues is strongly correlated with urinary frequency and bladder pain in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int. J. Urol.* 2019; **26**(Suppl 1): 35–40.
- 51 Peng CH, Jhang JF, Shie JH, Kuo HC. Down regulation of vascular endothelial growth factor is associated with decreased inflammation after intravesical onabotulinumtoxinA injections combined with hydrodistention for patients with interstitial cystitis—clinical results and immunohistochemistry analysis. *Urology* 2013; **82**: e1–6.
- 52 Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, Lee CL, Hsu YH, Kuo HC. Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition. *PLoS One* 2018; **13**: e0198816.
- 53 Klingler CH. Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? *Urologia* 2016; **83**(Suppl 1): 11–4.
- 54 Lee JD, Lee MH. Activation of extrinsic apoptotic pathway from bladder biopsy in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2013; **82**: e7–11.

- 55 Janssen DA, van Wijk XM, Jansen KC, van Kuppevelt TH, Heesakkers JP, Schalken JA. The distribution and function of chondroitin sulfate and other sulfated glycosaminoglycans in the human bladder and their contribution to the protective bladder barrier. *J. Urol.* 2013; **189**: 336–42.
- 56 Liu HT, Shie JH, Chen SH, Wang YS, Kuo HC. Differences in mast cell infiltration, E-cadherin, and zonula occludens-1 expression between patients with overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012; **80**: e13–8.
- 57 Fuoco MB, Irvine-Bird K, Curtis Nickel J. Multiple sensitivity phenotype in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can. Urol. Assoc. J.* 2014; **8**: E758–61.
- 58 Wada N, Ameda K, Furuno T, Okada H, Date I, Kakizaki H. Evaluation of prostaglandin E2 and E-series prostaglandin receptor in patients with interstitial cystitis. *J. Urol.* 2015; **193**: 1987–93.
- 59 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.
- 60 Martinez-Martinez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martinez-Lavin M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J. Clin. Rheumatol.* 2014; **20**: 146–50.
- 61 Charrua A, Pinto R, Taylor A et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *NeuroUrol. Urodyn.* 2015; **34**: 489–96.
- 62 Williams DP, Chelimsky G, McCabe NP et al. Effects of chronic pelvic pain on heart rate variability in women. *J. Urol.* 2015; **194**: 1289–94.
- 63 Warren JW, Morozov V, Howard FM et al. Before the onset of interstitial cystitis/bladder pain syndrome, the presence of multiple non-bladder syndromes is strongly associated with a history of multiple surgeries. *J. Psychosom. Res.* 2014; **76**: 75–9.
- 64 Nickel JC, Tripp DA. Clinical and psychological parameters associated with pain pattern phenotypes in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J. Urol.* 2015; **193**: 138–44.
- 65 Fan YH, Lin AT, Lu SH, Chuang YC, Chen KK. Non-bladder conditions in female Taiwanese patients with interstitial cystitis/hypersensitive bladder syndrome. *Int. J. Urol.* 2014; **21**: 805–9.
- 66 Chen IC, Lee MH, Lin HH, Wu SL, Chang KM, Lin HY. Somatoform disorder as a predictor of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: evidence from a nested case-control study and a retrospective cohort study. *Medicine* 2017; **96**: e6304.
- 67 Doiron RC, Tolls V, Irvine-Bird K, Kelly KL, Nickel JC. Clinical phenotyping does not differentiate Hunner lesion subtype of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a relook at the role of cystoscopy. *J. Urol.* 2016; **196**: 1136–40.
- 68 Quaghebeur J, Wyndaele JJ. Comparison of questionnaires used for the evaluation of patients with chronic pelvic pain. *NeuroUrol. Urodyn.* 2013; **32**: 1074–9.
- 69 Ackerman AL, Lai HH, Parameshwar PS, Eilber KS, Anger JT. Symptomatic overlap in overactive bladder and interstitial cystitis/bladder pain syndrome: development of a new algorithm. *BJU Int.* 2019; **123**: 682–93.
- 70 Lee MH, Lin TL, Kuo HC, Chen YF. Clinical characteristic picture and impact of symptoms on quality of life of interstitial cystitis patients in Taiwan. *Low. Urin. Tract Symptoms* 2014; **1**: 20–5.
- 71 Beckett MK, Elliott MN, Clemens JQ, Ewing B, Berry SH. Consequences of interstitial cystitis/bladder pain symptoms on women's work participation and income: results from a national household sample. *J. Urol.* 2014; **191**: 83–8.
- 72 Kim SH, Oh SA, Oh SJ. Voiding diary might serve as a useful tool to understand differences between bladder pain syndrome/interstitial cystitis and overactive bladder. *Int. J. Urol.* 2014; **21**: 179–83.
- 73 Charlanes A, Boudghene F, Chesnel C et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a new tool for the diagnosis of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urol. Int.* 2019; **102**: 109–12.
- 74 Jiang YH, Liu HT, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome treated with hyaluronic acid. *PLoS One* 2014; **9**: e91609.
- 75 Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *Int. Urogynecol. J.* 2018; **29**: 961–6.
- 76 Parker KS, Crowley JR, Stephens-Shields AJ et al. Urinary metabolomics identifies a molecular correlate of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) research network cohort. *EBioMedicine* 2016; **7**: 167–74.
- 77 Offiah I, Didangelos A, Dawes J et al. The Expression of inflammatory mediators in bladder pain syndrome. *Eur. Urol.* 2016; **70**: 283–90.
- 78 Magalhaes TF, Baracat EC, Doumouchtsis SK, Haddad JM. Biomarkers in the diagnosis and symptom assessment of patients with bladder pain syndrome: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2019; **30**: 1785–94.
- 79 Yamada Y, Nomiya A, Niimi A et al. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Trans. Androl. Urol.* 2015; **4**: 486–90.
- 80 Lee MH, Wu HC, Tseng CM, Ko TL, Weng TJ, Chen YF. Health education and symptom flare management using a video-based m-health system for caring women with IC/BPS. *Urology* 2018; **119**: 62–9.
- 81 Kanter G, Komesu YM, Qaedan F et al. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. *Int. Urogynecol. J.* 2016; **27**: 1705–11.
- 82 Oh-Oka H. Clinical efficacy of 1-year intensive systematic dietary manipulation as complementary and alternative medicine therapies on female patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2017; **106**: 50–4.
- 83 Pearce WA, Chen R, Jain N. Pigmentary maculopathy associated with chronic exposure to pentosan polysulfate sodium. *Ophthalmology* 2018; **125**: 1793–802.
- 84 Jain N, Li AL, Yu Y, VanderBeek BL. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314765>.
- 85 Ludwig CA, Vail D, Callaway NF, Pasricha MV, Moshfeghi DM. Pentosan polysulfate sodium exposure and drug-induced maculopathy in commercially insured patients in the United States. *Ophthalmology* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.036>.
- 86 Crescenze IM, Tucky B, Li J, Moore C, Shoskes DA. Efficacy, side effects, and monitoring of oral cyclosporine in interstitial cystitis-bladder pain syndrome. *Urology* 2017; **107**: 49–54.
- 87 Swamy S, Barcella W, De Iorio M et al. Recalcitrant chronic bladder pain and recurrent cystitis but negative urinalysis: what should we do? *Int. Urogynecol. J.* 2018; **29**: 1035–43.
- 88 van Ophoven A, Hertle L. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J. Urol.* 2007; **177**: 552–5.
- 89 Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech. Urol.* 2001; **7**: 47–9.
- 90 Bouchelouche K, Nordling J, Hald T, Bouchelouche P. The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis. *J. Urol.* 2001; **166**: 1734–7.
- 91 Wammack R, Remzi M, Seitz C, Djavan B, Marberger M. Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. *Eur. Urol.* 2002; **41**: 596–601.
- 92 Chen H, Wang F, Chen W et al. Efficacy of daily low-dose sildenafil for treating interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial—treatment of interstitial cystitis/painful bladder syndrome with low-dose sildenafil. *Urology* 2014; **84**: 51–6.
- 93 Bosch PC. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of adalimumab for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J. Urol.* 2014; **191**: 77–82.
- 94 Bosch PC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in women with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Eur. Urol.* 2018; **74**: 623–30.
- 95 Ueda Y, Tomoe H, Takahashi H et al. Interstitial cystitis associated with primary Sjogren's syndrome successfully treated with a combination of tacrolimus and corticosteroid: A case report and literature review. *Mod. Rheumatol.* 2016; **26**: 445–9.
- 96 Tomoe H. In what type of interstitial cystitis/bladder pain syndrome is DMSO intravesical instillation therapy effective? *Transl. Androl. Urol.* 2015; **4**: 600.
- 97 Iyer S, Lots of E, Zhou Y et al. Which bladder instillations are more effective? DMSO vs. bupivacaine/heparin/triamcinolone: a retrospective study. *Int. Urogynecol. J.* 2017; **28**: 1335–40.
- 98 Lim YN, Dwyer P, Murray C, Karmakar D, Rosamilia A, Thomas E. Long-term outcomes of intravesical dimethyl sulfoxide/heparin/hydrocortisone

- therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int. Urogynecol. J.* 2017; **28**: 1085–9.
- 99 Ozkidik M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Cent. European J. Urol.* 2019; **72**: 270–5.
- 100 Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2012; **79**: 1220–4.
- 101 Tutolo M, Ammirati E, Castagna G *et al.* A prospective randomized controlled multicentre trial comparing intravesical DMSO and chondroitin sulphate 2% for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int. Braz. J. Urol.* 2017; **43**: 134–41.
- 102 Gulpinar O, Esen B, Kayis A, Gokce MI, Suer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol. Urodyn.* 2018; **37**: 257–62.
- 103 Kuo HC, Jiang YH, Tsai YC, Kuo YC. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurourol. Urodyn.* 2015; **26**: S22.
- 104 Akiyama Y, Nomiya A, Niimi A *et al.* Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: a randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int. J. Urol.* 2015; **22**: 835–41.
- 105 Lee CL, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections do not benefit patients with ulcer type interstitial cystitis. *Pain Physician* 2013; **16**: 109–16.
- 106 Pinto RA, Costa D, Morgado A *et al.* Intratrigonal onabotulinumtoxinA improves bladder symptoms and quality of life in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a pilot, single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J. Urol.* 2018; **199**: 998–1003.
- 107 Rappaport YH, Zisman A, Jeshurun-Gutshtat M *et al.* Safety and feasibility of intravesical instillation of botulinum toxin-A in hydrogel-based slow-release delivery system in patients with interstitial cystitis-bladder pain syndrome: a pilot study. *Urology* 2018; **114**: 60–5.
- 108 Rittenberg L, Morrissey D, El-Khawand D, Whitmore K. Kenalog injection into Hunner's lesions as a treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Curr. Urol.* 2017; **10**: 154–6.
- 109 Funaro MG, King AN, Stern JNH, Moldwin RM, Bahlani S. Endoscopic injection of low dose triamcinolone: a simple, minimally invasive, and effective therapy for interstitial cystitis with Hunner lesions. *Urology* 2018; **118**: 25–9.
- 110 Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int. J. Urol.* 2009; **16**: 947–52.
- 111 El-Hefnawy AS, Makharita MY, Abed A, Amr YM, Salah El-Badry M, Shaaban AA. Anesthetic bladder hydrodistention is superior to superior hypogastric plexus neurolysis in treatment of interstitial cystitis-bladder pain syndrome: a prospective randomized trial. *Urology* 2015; **85**: 1039–44.
- 112 Niimi A, Nomiya A, Yamada Y *et al.* Hydrodistension with or without fulguration of hunner lesions for interstitial cystitis: long-term outcomes and prognostic predictors. *Neurourol. Urodyn.* 2016; **35**: 965–9.
- 113 Zabihi N, Allee T, Maher MG *et al.* Bladder necrosis following hydrodistention in patients with interstitial cystitis. *J. Urol.* 2007; **177**: 149–52.
- 114 Kirk PS, Santiago-Lastra Y, Qin Y, Stoffel JT, Clemens JQ, Cameron AP. The effects of cystoscopy and hydrodistention on symptoms and bladder capacity in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Neurourol. Urodyn.* 2018; **37**: 2002–7.
- 115 Walker SJ, Plair A, Hemal K *et al.* Bladder hydrodistention does not result in a significant change in bladder capacity for interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Urology* 2019; **132**: 81–6.
- 116 Chennamsetty A, Khouardaji I, Goike J, Killinger KA, Girdler B, Peters KM. Electrosurgical management of Hunner ulcers in a referral center's interstitial cystitis population. *Urology* 2015; **85**: 74–8.
- 117 Ko KJ, Chung H, Suh YS, Lee SW, Kim TH, Lee KS. Therapeutic effects of endoscopic ablation in patients with Hunner type interstitial cystitis. *BJU Int.* 2018; **121**: 659–66.
- 118 Otsuka A, Suzuki T, Aki R *et al.* Clinical characteristics of self-reported nocturia with interstitial cystitis, and effects of bladder hydrodistention (with fulguration of Hunner lesions) on nocturia. *Low. Urin. Tract Symptoms* 2019; **11**: O141–6.
- 119 Lee SW, Kim WB, Lee KW *et al.* Transurethral resection alone vs resection combined with therapeutic hydrodistention as treatment for ulcerative interstitial cystitis: initial experience with propensity score matching studies. *Urology* 2017; **99**: 62–8.
- 120 Tomoe H, Yamashita K. Does repeated hydrodistension with transurethral fulguration for interstitial cystitis with Hunner's lesion cause bladder contraction? *Arab J. Urol.* 2019; **17**: 77–81.
- 121 Mateu Arrom L, Gutierrez Ruiz C, Mayordomo Ferrer O, Martinez Barea V, Palou Redorta J, Errando SC. Long-term follow-up after cystectomy for bladder pain syndrome: pain status, sexual function and quality of life. *World J. Urol.* 2019; **37**: 1597–603.
- 122 Kim HJ, Lee JS, Cho WJ *et al.* Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *Int. J. Urol.* 2014; **21**(Suppl 1): 69–73.
- 123 Yang TX, Luo DY, Li H, Wang KJ, Shen H. Is urethrectomy necessary during cystectomy in patients with interstitial cystitis or bladder pain syndrome? *Urology*. 2016; **97**: 73–9.
- 124 Redmond EJ, Flood HD. The role of reconstructive surgery in patients with end-stage interstitial cystitis/bladder pain syndrome: is cystectomy necessary? *Int. Urogynecol. J.* 2017; **28**: 1551–6.
- 125 Wang J, Chen Y, Chen J, Zhang G, Wu P. Sacral neuromodulation for refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a global systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; **7**: 11031.
- 126 Ragab MM, Tawfik AM, Abo El-enen M *et al.* Evaluation of percutaneous tibial nerve stimulation for treatment of refractory painful bladder syndrome. *Urology* 2015; **86**: 707–11.
- 127 O'Hare PG 3rd, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients' use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int. Urogynecol. J.* 2013; **24**: 977–82.
- 128 Sonmez MG, Kozanhan B. Complete response to acupuncture therapy in female patients with refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Ginekol. Pol.* 2017; **88**: 61–7.

Editorial Comment

Editorial Comment to Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome

The former Japanese Clinical Guidelines for interstitial cystitis (IC) and related conditions was published in 2009 and 2016.¹ Homma *et al.* revised the previous guidelines, completing articles identified by the PubMed database published from 2016 to 2019.²

In the current clinical guidelines, one of the characteristics is the categorization. IC/bladder pain syndrome (BPS) is utilized as a comprehensive term, and divided into Hunner-type IC (HIC) and BPS. Only HIC represents Hunner lesions, thus endoscopic findings are indispensable for the diagnosis.