

Tranilast が原因と考えられる薬剤性膀胱炎の 8 例

水戸赤十字病院泌尿器科 (部長: 鈴木良二)

桑原 孝*, 加瀬 隆久, 黒田加奈美, 鈴木 良二

東邦大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 安藤 弘教授)

安 藤 弘

CYSTITIS IN 8 PATIENTS TREATED WITH TRANILAST

Takashi KUWABARA, Takahisa KASE,

Kanami KURODA and Ryouzi SUZUKI

From the Department of Urology, Mito Red Cross Hospital
(Chief: Dr. R. Suzuki)

Kou ANDO

From the Department of Urology, Toho University School of Medicine
(Director: Prof. K. Ando)

We encountered 8 cases of cystitis probably caused by Tranilast. Bladder biopsy performed on 6 of the 8 cases revealed eosinophilic cystitis in 3 cases. In the lymphocyte stimulation test using Tranilast as an antigen, a positive and false positive reaction was seen in one case each. This disease seemed to occur as a result of allergy of the bladder specific to Tranilast.

Key words: Tranilast, Eosinophilic cystitis

はじめに

気管支喘息の治療薬 Tranilast は、IgE によるヒスタミン遊離を特異的に抑制する薬物として、1982年 8月より発売され、現在も広く使われている。本薬剤は副作用として、薬剤性膀胱炎を起こすことが知られている。われわれは、Tranilast が原因と考えられる膀胱炎を 8 例経験し、6 例に膀胱生検を施行し、病理組織学的に 3 例の好酸球性膀胱炎の像を認めた。今回、自験例の臨床経過を中心に、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1 : 46歳, 女性

主訴: 排尿痛, 血尿, 外陰部痛

既往歴: 10年来の気管支喘息

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1986年 2月10日, 喘息発作が出現し, 近医で 2月13日から 4月10日まで, Tranilast 300 mg/日 を投与された。3月中旬より膀胱炎様症状が出現し,

近医で加療されていたが, 軽減しないので 3月27日当科を紹介され来院した。膀胱炎として治療したが, 膀胱および外陰部痛が増強したので 4月10日入院した。膀胱鏡所見は, 容量 100 ml 以下で萎縮状であった。粘膜全面が発赤し一部は糜爛状, 所々に白苔が付着し, 全体的に浮腫状であった (Fig. 1)。

入院後経過: 直ちに Tranilast の内服を中止した。肝機能障害があり, 全身に蕁麻疹様の発疹が出現したので抗生剤の投与を中止した。膀胱外陰部痛に対し鎮痛剤, 硬膜外麻酔, キシロカインの膀胱注などを行ったが無効であった。硝酸銀の膀胱注でも症状軽減せず, 時々尿道から寒天状の物質を排出し排尿困難を訴えるため, バルーンカテーテルの留置, 抜去を繰り返した。喘息発作も時々起り, プレドニゾロンも服用した。5月7日, 硬膜外麻酔下に膀胱生検を施行した。麻酔下でも容量は 100 ml 以下であった。病理組織学的には好酸球性膀胱炎であった (Fig. 2)。5月8日から硬膜外麻酔を併用し, ステロイドの膀胱注を開始した。以後徐々に症状改善し, 7月16日退院。以後, 膀胱炎の再発は認めていない。

症例 3 : 69歳, 女性

主訴: 排尿痛, 頻尿, 下腹部痛

* 現: 東邦大学医学部泌尿器科学教室

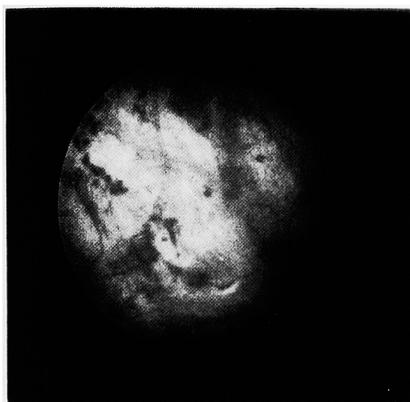


Fig. 1. 症例1の膀胱鏡所見

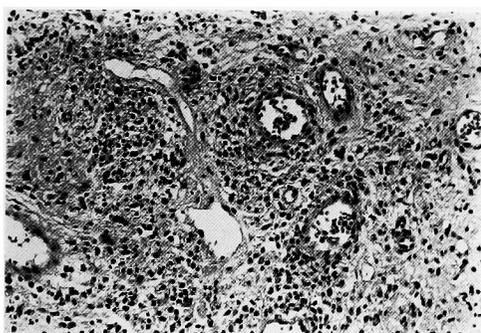


Fig. 2. 症例1の病理組織像

既往歴: 20歳より気管支喘息あり

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 気管支喘息のため, 当院内科で1985年6月14日より Tranilast 300 mg/日が投与された. 12月初旬から膀胱炎様症状が出現したため, 12月10日より Tranilast の内服を中止したところ, 直ちに症状が軽減したので経過をみていた. 1986年6月中旬, 全身に紅色の膨疹が出現したので6月16日, 当院皮膚科に受診し, 蕁麻疹の診断で Tranilast 300 mg/日の内服を受けた. 7月上旬, 再び膀胱炎様症状が出現してきたので, 抗生剤が投与されたが症状の改善はなく頻尿, 血尿が増強し近医に入院した. 各種の抗生剤で治療うけたが, 症状改善しないため, 8月4日当科に転院した.

入院後経過: 膀胱鏡所見では粘膜全面に軽度の発赤を認め, 薬剤性膀胱炎が疑われたので Tranilast の内服を中止した. 8月13日膀胱生検を施行した. 病理組織学的に好酸球性膀胱炎の像を得た. 8月18日退院したが症状, 尿所見ともに改善し, 外来で経過観察中である.

症例8: 41歳, 女性

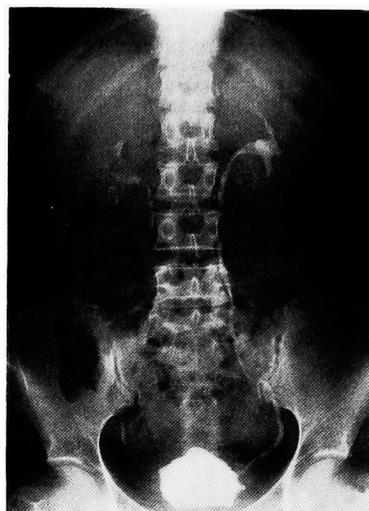


Fig. 3. 症例8のIVP所見

主訴: 排尿痛, 尿道痛

既往歴: 19歳より気管支喘息に罹患

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1982年12月2日から喘息発作のため, Tranilast 200 mg/日の内服を開始した. 12月20日から排尿痛が出現した. それまで膀胱炎の既往はなかった. 1983年1月8日, 当科を受診した. 膀胱炎と診断し加療したが症状は軽減しなかった. IVP では腎盂像に著変はみられなかったが膀胱壁に不整像を認め (Fig. 3), 膀胱鏡所見では, 所々に出血斑, 白苔の付着が認められたので精査のため入院となった.

入院後経過: 2月17日膀胱生検を施行したが組織は, necrotic masses であった. 尿細胞診は陰性. 抗生剤を投与したが症状, 尿所見ともに改善しないので, 尿結核菌培養陰性であったが結核も否定できず, 外来で抗結核剤を投与した. 3月頃より症状, 尿所見ともに改善し, 2カ月後の IVP では膀胱壁の不整像は消失した.

考 察

Tranilast が原因と考えられる膀胱炎は, 平野ら¹⁾の報告以来, 松尾ら²⁾の35例の臨床的検討など^{3,4)}最近多くの報告がある. 自験例8症例 (Table 1) を加えた48症例 (以下本邦例と略す) について臨床的検討を試みた.

自験例の発症年齢は32~75歳で, 平均55.6歳となり本邦例の平均年齢58.5歳とともに Tranilast による膀胱炎は通常の膀胱炎よりやや高齢者に多い. 性別では自験例は男性1例, 女性7例と女性に多いが, 本邦

Table 1. 自験8例の臨床像

年齢	性別	主訴	既往歴	Tramila st内服の理由	Tramila st投与量/日	症状発現 迄の期間	治療法	尿沈渣(H/PF) 赤血球 白血球	白血球数 /mm ³	好酸球 %	リンパ球幼若化試験		膀胱鏡所見	病理所見
											Tramila st	N-3-S		
症例1	46	女	10年からの 気管支喘息	気管支喘息	300mg	30日	各種の抗生剤、ステロ イドの全身投与 抗生剤、硝酸銀、ステロ イドの静注	多数	12,000	2.0	(±) 195%	(-) 160%	容量100ml以下 萎縮状、 発赤、糜爛、白苔付着、 浮腫状。	好酸球性膀胱炎の像
症例2	75	女	10年前から 慢性気管支炎。	気管支喘息	200mg	30日	各種の抗生剤、抗菌剤 硝酸銀の静注	10-15	60-70	14.0	(-) 138%	(-) 120%	容量150ml 発赤、出血斑、 粘膜の粗造認め、CISを 疑う。	好酸球性膀胱炎の像
症例3	69	女	20歳より 気管支喘息。	気管支喘息	300mg	18日	Tramila st内服中止	10-15	50-60	6.100	(-) 102%	(-) 112%	軽度発赤を認めた。	好酸球性膀胱炎の像
症例4	55	女	34歳、子宮痛 54歳、右尿管 結石。	アレルギー 性鼻炎	300mg	75日	抗生剤投与するも効果 なし	1/5-8	50-60	5.100	(-) 133%	施行せず	粘膜全体に発赤認め 浮腫状。	多少の好酸球みられる が、リンパ球の方が 多数な像。
症例5	72	男	特記すべきこ となし。	アレルギー 性鼻炎	300mg	21日	Tramila st内服中止	8-10	50-60	12.700	(+) 206%	施行せず	全体に発赤強く認める。	リンパ球、形質細胞が、 主体で好中球、好酸球 は少量認める。
症例6	56	女	49歳より 気管支喘息。	気管支喘息	600mg	45日	各種抗生剤の投与 抗生剤、硝酸銀の静注	5-6	多数	3.000	施行せず	施行せず	出血斑、白苔の付着認め、 CISを疑う。	施行せず
症例7	32	女	特記すべきこ となし。	アレルギー 性鼻炎	300mg	14日	Tramila st内服中止	1/3-5	2-3	5.600	施行せず	施行せず	軽度発赤を認める。	施行せず
症例8	11	女	19歳より 気管支喘息。	気管支喘息	200mg	18日	抗生剤投与するも効果 なく、結核を疑い抗結 核剤を使用	多数	7.500	5.0	施行せず	施行せず	容量150ml以下 出血斑、 白苔の付着認める。	施行したが組織取れず

例では男性21例, 女性27例と女性にやや多い傾向にあった。主訴については, 本邦例で記載のあった44例中40例が排尿痛, 頻尿, 残尿感などの膀胱炎様症状を示し, ついで血尿16例, 下腹部や外陰部, 尿道痛などの疼痛を主訴としたものが10例。その他, 尿閉や排尿困難3例, 発熱2例である。自験例では膀胱炎様症状のほか, 外陰部痛が3例あり, 特に症例1では硬膜外麻酔, キシロカインの膀胱注などの処置でも除痛は困難であった。Tranilastによる膀胱炎は通常の膀胱炎よりも症状は激烈であった。Tranilast内服開始から発症までの期間は本邦例では7日から390日であったが, 自験例の平均は31.3日で, 1~2カ月後に発症することが多い。自験例では2例で再発をみたが, その2例とも発症まで約2週間を要した。投与期間と治癒までの日数には相関はみられなかった。

血中好酸球は, 自験例では5例に10%以上の増多を認めた。本邦例でも増多例が多いが気管支喘息などのアレルギー性疾患に起因しているとも考えられるので, Tranilastによる膀胱炎との直接の因果関係は明らかではない。

尿検査では沈渣に白血球多数をみることが多いが, 尿培養では本邦例中, 細菌陽性と記載されているものは1例にすぎず, 膀胱炎と診断し培養陰性の場合には本症も疑うべきである。

膀胱鏡所見については, 記載のあった32例全例に著明な発赤が認められ, 次いで浮腫状25例, 腫脹8例, 白苔の付着7例, 糜爛5例, 粘液の排出4例, 粘膜の不整や萎縮膀胱などが4例であった。自験例の膀胱鏡検査でも, 発赤の程度は通常の膀胱炎より強く, しばしば膀胱上皮内癌(CIS)との鑑別が必要であった。

病理組織学的検査は, 本邦例48例中29例に行われている。膀胱壁内への好酸球浸潤についての記載がみられるものは18例で, その他慢性, 急性炎症11例, 間質性膀胱炎4例, リンパ球浸潤2例などとなっている。自験例では8例中6例に膀胱生検を行ったが, 3例は好酸球の浸潤を主体とし, リンパ球, リンパ濾胞, 形質細胞などを認め好酸球性膀胱炎の像に一致していた。2例はリンパ球, 形質細胞の浸潤が主体で, 好酸球は多少認められるのみであった。病理組織学的に好酸球性膀胱炎の像を呈するのは約半数程度であった。

治療法については, 現状では本剤投与を可及的早期に中止する以外に決定的な治療法がない。本邦例でも各種の抗生剤, 副腎皮質ホルモン, 抗ヒスタミン剤, グロブリン製剤などの投与が試みられているが多くは無効であった。自験例では副腎皮質ホルモンの膀胱内注入療法がやや有効との印象を受けたが, 他種薬剤は

全て無効であった。

Tranilastによる膀胱炎の発症機転については不明のことが少なくない。黒沢ら⁵⁾はTranilastの代謝産物であるN-3-Sを誘発抗原としたリンパ球幼若化試験の陽性1例を報告し, 本症は薬物の直接粘膜障害ではなく, 薬物アレルギーによるものと推測している。三浦ら⁶⁾は, 病理組織学的に膀胱壁に特異的な好酸球の浸潤を認めず, 非特異的な炎症像を示したところから, Tranilastによる膀胱の特異的アレルギー反応というより, Tranilastの代謝産物による膀胱の非特異的な反応と考えている。しかし, 本邦例中膀胱生検を施行した29例中18例に山田ら⁷⁾のいう好酸球性膀胱炎の像を認めた。リンパ球幼若化試験の本症診断上の意義は確立されていないが, 今回われわれは, Tranilastを誘発抗原としたリンパ球幼若化試験で陽性, 疑陽性各1例を経験した。このような陽性例の存在からも本症は, Tranilast, またはその代謝産物による膀胱の特異的アレルギーが原因と考えられ, cyclophosphamideによる出血性膀胱炎などとは発症機序が異なると思われる。

結 語

Tranilast内服が原因と考えられた膀胱炎8例の臨床像を報告した。本剤による膀胱炎はTranilastの内服を中止しないかぎり難治であり, アレルギー性疾患患者が膀胱炎症状を訴え来院したときは, 注意深い問診の上本剤服用の有無を聞きただすことが必要である。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第51回東部総会で発表した。

文 献

- 1) 平野章治, 小橋一功, 山口一洋, 上木 修, 小泉久志, 徳永周二, 島村正喜, 大川光央, 久住治男: Eosinophilic cystitisの2例. 泌尿紀要 29: 1329-1337, 1983
- 2) 松尾良一, 神田 滋, 野俣浩一郎, 浦 俊郎, 堀建夫, 田崎 亨: Tranilastが原因と思われる難治性膀胱炎の3例. 西日泌尿 48: 1629-1633, 1986
- 3) 西田 亨, 草階佑幸, 大越隆一: 喘息治療薬Tranilastによる膀胱炎の4例. 泌尿紀要 31: 1813-1817, 1985
- 4) 上田正伸, 大畑 力, 宮川征男: Tranilastによると思われる薬剤性膀胱炎の1例. 臨泌 39: 875-877, 1985
- 5) 黒沢 功, 神保 進: Tranilastが原因と思われる薬剤性膀胱炎の2例. 臨泌39: 149-151, 1985

6) 三浦 猛, 菅原 敏道, 福島 修司: 喘息治療薬
Tranilast が原因と考えられる膀胱炎の2例. 臨
泌 38: 891-894, 1984

7) 山田 哲夫, 田口 裕功: 好酸球性膀胱炎の臨床研
究. 泌尿紀要 30: 1781-1784, 1984
(1987年4月1日受付)



性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲン

健保略称 強ミノC

●作用
抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
*使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチロン

錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用



合資会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7