

ヘパリンーリドカイン混合液膀胱内注入療法が有効であった間質性膀胱炎の1例

松尾 朋博^{1,2}, 志田 洋平^{1,2}, 林田 靖^{*}, 酒井 英樹²

¹長崎県上五島病院泌尿器科, ²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎泌尿器病態学講座

INTRAVESICAL THERAPY OF HEPARIN AND LIDOCAINE FOR INTERSTITIAL CYSTITIS: A CASE REPORT

Tomohiro MATSUO^{1,2}, Yohei SHIDA^{1,2}, Yasushi HAYASHIDA¹ and Hideki SAKAI²

¹The Department of urology, Kamigoto Hospital

²The Department of Nephro-Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Interstitial cystitis (IC) is a chronic inflammatory condition of the urinary bladder, and its treatment has many uncertainties. We report a case of IC treated with intravesical instillation of heparin and alkalinized lidocaine. A 64-year-old woman presented with urinary frequency and urgency with suprapubic pain. She underwent intravesical treatment with combined heparin and alkalinized lidocaine for IC, since prior medical treatments (imipramine, solifenacin, suplatast tosilate, and kampo extracts) and hydrodistention of bladder had little or no effect on her symptoms. A 50 ml solution containing 20,000 units of heparin, 200 mg of lidocaine and 7% sodium bicarbonate was administered intravesically twice a week for 12 months. The O'Leary-Sant IC symptom index score and IC problem index score improved from 20 to 8 and from 16 to 8, respectively, and her bladder capacity increased from 90 ml to 300 ml. Intravesical instillation of combined heparin and lidocaine was useful in the treatment of IC.

(Hinyokika Kyo 57 : 513-516, 2011)

Key words : Interstitial cystitis, Intravesical instillation of heparin and alkalinized lidocaine

緒 言

間質性膀胱炎 (interstitial cystitis; IC) は膀胱痛、頻尿、尿意切迫感を来す非感染性の慢性膀胱疾患であり、その発生機序は不明であるが、膀胱上皮の透過性亢進および機能異常、自己免疫反応、アレルギー、神経性炎症、遺伝的素因などがその原因として挙げられる¹⁾。間質性膀胱炎診療ガイドライン²⁾も作成され、日常診療で活用されているが、ガイドライン上の治療法のみでは難渋する症例もある。今回既存の治療法で治療困難であった症例に対し、ヘパリンーリドカイン混合液を膀胱内注入することにより症状軽快をみた症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：64歳，女性

主訴：頻尿，疼痛を伴う尿意切迫感

既往歴：特記事項なし

現病歴：2005年秋より頻尿傾向にあった。軽快がなく、貯尿時の下腹部違和感が増強したため、近医を2007年9月受診した。急性膀胱炎と診断され抗生剤の投与をうけるも軽快なく、2007年10月に当科初診と

なった。受診時の膀胱容量は排尿日誌上90 mlで、尿意切迫感と貯尿時の下腹部痛を認め、間質性膀胱炎が疑われた。イミプラミン、コハク酸ソリフェナシン、さらにトシル酸スプラタスト、猪苓湯を投与したが効果はなかった。2008年1月、腰椎麻酔下に膀胱生検および膀胱水圧拡張術を施行した。貯尿は500 ml可能で五月雨様出血を伴っていた (Fig. 1)。病理組織学的に粘膜下の間質に著明な浮腫を認め、間質性膀胱炎で矛盾しない所見であった。その後、膀胱容量は200



Fig. 1. Hydrodistension. Cystoscopy revealed vasodilation, submucosal edema and glomerulation.

* 現：佐世保市立総合病院泌尿器科

ml程度まで改善したがその効果は1週間程度しかなく、内服加療で経過観察していた。しかしながら症状がさらに増悪したため、患者本人と家族への十分なインフォームドコンセントおよび施設内倫理委員会の承認のもと、2009年3月よりヘパリン-リドカイン混合液の膀胱内注入療法を開始した。

現症：身長145 cm、体重68 kg、血圧144/92 mmHg、脈拍68/分、体温36.2°C。

検査所見：検尿・採血；異常所見なし。尿培養；菌検出されず。尿細胞診；class 1。排尿回数；昼間20回、夜間4回。過活動膀胱症状スコア(OABSS)；12点。

治療経過：7%炭酸水素ナトリウム25 mlでpH調整したヘパリン-リドカイン混合液(ヘパリンナトリウム20,000単位20 ml+4%, リドカイン5 ml)計50 mlを週2回膀胱内へ注入した。膀胱内保持時間は尿意出現時までとした。経過中は胸部X線写真、心電図、凝固系のチェックを定期的に行ったが異常所見はなかった。治療中の評価はO'Leary-Santスコアおよび排尿日誌で行った。治療前のO'Leary-Santスコアは症状スコア(interstitial cystitis symptom index: ICSI)、問題スコア(interstitial cystitis problem index: ICPI)ともに満点であった。経過とともにICSIは20点(満点)から、治療開始3カ月後に8点へ、ICPIも16点(満点)から、治療開始2カ月後には8点へと改善した(Table 1)。排尿回数も昼間20回から7回へ、膀胱容量も90 mlから治療開始6カ月後には300 mlへと改善した(Table 1)。治療開始1年後も経過は良好で膀胱内注入頻度を週1回に減らし、治療を継続しているが、症状の悪化は認めていない。

考 察

間質性膀胱炎(interstitial cystitis: IC)とは、膀胱痛、膀胱不快感、頻尿などの下部尿路症状を呈する原因不明の膀胱の疾患である。本邦のICに対する診療ガイドラインでは保存的治療、膀胱水圧拡張術、内服治療、膀胱内注入療法などに分けて記載されている。

Table 1. Changes in the O'Leary-Sant score, frequency of urination and bladder capacity

Time (months)	0	1	2	3	6	12
O'Leary-Sant score (points)						
ICSI	20	17	10	8	8	10
ICPI	16	15	9	9	9	9
Frequency of urination per day						
Daytime	20	15	12	10	8	7
Nighttime	4	4	5	4	3	3
Bladder capacity (ml)	90	100	170	240	300	250

* ICSI: interstitial cystitis symptom index. * ICPI: interstitial cystitis problem index.

ICに対する治療法で確立されたものではなく、内服薬には保険適用となっているものはない。一方、2010年4月より保険適用となった膀胱水圧拡張術は、診断と治療を兼ねて施行されているが、約半数で症状の再発が認められる³⁾。また、本邦では一般的ではないが、膀胱内注入療法に関してガイドライン上では、dimethyl sulfoxide (DMSO)、ヘパリン、リドカインが推奨グレードb、オキシブチニンが推奨グレードc、ヒアルロン酸、硫酸コンドロイチン、ペントサン多硫酸ナトリウムおよびその他が推奨グレードdとされている^{2,4)}。推奨グレードbの薬剤に関して、DMSOは血中移行が早く、ニンニク臭があり、その有効率は50~80%とされる⁵⁾。米国ではFood and Drug Administrationの承認を受けているが、日本では現在のところ承認されていない。ヘパリンは、グルコサミノグリカン(GAG)類似物質で膀胱粘膜のGAG欠損を補い修復すると考えられるほか、抗炎症作用を有し、全身への吸収はないとされる。ただし、念のため投与3週後以降のプロトロンビン時間などの出血性素因の検査が推奨される⁶⁾。Kuo⁷⁾はヘパリン2.5万単位/5 ml生理食塩水を週2回、3カ月間膀胱内注入し50%以上の症状改善を、Parsonsら⁸⁾はヘパリン1万単位/10 ml滅菌水を週3回、3カ月間の膀胱内注入を行い、56%の有効率であったとしている。しかしながら、この治療法は即効性を欠き、膀胱粘膜を十分修復し効果が発現するまでには時間を要するとされる⁹⁾。一方、リドカイン膀胱内注入療法は膀胱知覚神経への麻酔効果によって疼痛の軽減を得られる¹⁾と考えられている。リドカインは疼痛に関してはその麻酔効果により即効性が期待できるが¹⁰⁻¹²⁾、頻回の投与が必要であり、治療終了後3カ月で膀胱容量が減少した症例もある¹⁰⁾。

今回われわれは再発性の間質性膀胱炎に対して、ガイドライン上いずれも推奨グレードbであるヘパリンとリドカインの混合液を用いた膀胱内注入療法を施行した。これはParsons⁹⁾の方法にならったもので、ヘパリンとキシロカインの短所を相互的に補う目的としては非常に合理的な調剤方法である。リドカインに関しては、そのままでは膜脂質へ吸収されないため、炭酸水素ナトリウムでアルカリ化し、脂溶性を高めて使用することが勧められている^{9,12)}。

われわれが調べた限りでは、本治療の奏効率は65~100%と良好であり、副作用は認められていない(Table 2)。また、Parsons⁹⁾はリドカイン80 mgと160 mgの比較試験を行い、80 mg使用群では75%、160 mg使用群では94%の奏効率であったと報告している。溶液を15 mlに調製したこの報告では80 mg群でもリドカイン濃度は5.33 mg/ml、ヘパリン濃度は2,667単位/mlである。日本人に対する使用報告は学会発表例¹³⁾しかなくそれによると、あらかじめ調剤

Table 2. Summary of reports on intravesical therapy of heparin and alkalized lidocaine for interstitial cystitis

	Number of patients	Drug solution	Preservation time	Administration interval	Administration period	Efficacy	Adverse effect
Parsons, et al. ⁹⁾ (2005)	47	80 mg of lidocaine, 40,000 U of heparin, 3 ml of 8.4% sodium bicarbonate, total 15 ml	Not shown	Not shown	One time	75%	None
Parsons, et al. ⁹⁾ (2005)	35	160 mg of lidocaine, 40,000 U of heparin, 3 ml of 8.4% sodium bicarbonate, total 15 ml	Not shown	Triweekly	2 weeks	94%	None
Blayne, et al. ¹⁴⁾ (2009)	23	8 ml of 2% lidocaine, 20,000 U of heparin, 4 ml of 8.4% sodium bicarbonate, total 14 ml	60 min	Triweekly	3 weeks	65%	Not shown
Nomiya, et al. ¹³⁾ (2008)	12	10 ml of 4% lidocaine, 40,000 U of heparin, 50 ml of 7% sodium bicarbonate, total 100 ml	Not shown	Biweekly	Until symptomatic relief	100%	None

しておいたヘパリン (40,000 U/40 ml), 7%炭酸水素ナトリウム 50 ml, 4%キシロカイン液 10 ml の計 100 ml の混合液を 1 回 30~50 ml 膀胱内に注入する方法である。注入は週 2 回を原則としている。この報告では最終的にリドカイン濃度は 4 mg/ml, ヘパリン濃度は 400 単位/ml となる。これによりわれわれはリドカインを 200 mg, ヘパリンを 20,000 単位使用し、溶液を 50 ml に調製した。また、ほかの文献では明らかにはされていなかったが、Blayne らの報告¹⁴⁾によると膀胱内保持時間は 60 分を設定していた。しかし、本症例でははっきりとした膀胱内保持時間は設定しなかった。元来間質性膀胱炎患者は頻尿であり、厳密な時間の設定は困難と判断し、次回排尿時までの膀胱内保持とした。加療後症状は早期から改善し効果の持続も得られているため、ヘパリン、リドカイン双方の効果は十分と考える。また、副作用もないため今後の治療継続に関しては問題ないと考えられる。野宮らの発表例¹³⁾によると、治療中は 100% の有効性を示しながらも、中止後に再発した症例も認められ、膀胱内注入療法を再開した症例もある。この症例においても症状の軽快を比較的早期に認めており、治療の中止は可能かもしれない。しかしながら、症状再発への不安があり、現在も治療を継続中である。本治療に対する保険の適用はなく、自費診療であったため患者の経済的負担も少なからずあり、現在治療間隔を延長して治療継続中であるが、本治療の終了時期および再発した場合の治療法が今後の課題である。

結 語

間質性膀胱炎に対して、ヘパリンーリドカイン混合液の膀胱内注入療法が有効であった症例を経験したので報告した。保険適用の問題はあるものの、本治療は間質性膀胱炎による症状で quality of life が著しく損なわれている症例に対して治療選択肢の 1 つになりえると考えられる。

文 献

- 1) 和田直樹, 柿崎秀宏: 間質性膀胱炎. 医と薬学 **62**: 601-607, 2009
- 2) 本間之夫, 上田朋宏, 伊藤貴章, ほか: 間質性膀胱炎診療ガイドライン. 間質性膀胱炎診療ガイドライン作成委員会編, Blackwell Publishing, 東京, 2006
- 3) Parsons CL and Kaprowski PF: Successful treatment by increasing urinary voiding intervals. Urology **37**: 207-212, 1991
- 4) Homma Y, Ueda T, Ito T, et al.: Japanese guideline for diagnosis and treatment of interstitial cystitis. Int J Urol **16**: 4-16, 2009
- 5) Perez-Marrero R, Emerson LE and Feltis JT: A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol **140**: 36-39, 1988
- 6) 山内民男: 間質性膀胱炎の膀胱内注入療法. 泌尿器外科 **19**: 1077-1082, 2006
- 7) Kuo HC: Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. J Formos Med Assoc **100**: 309-314, 2001
- 8) Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, et al.: Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol **73**: 504-507, 1994
- 9) Parsons CL: Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. Urology **65**: 45-48, 2005
- 10) Asklin B and Cassuto J: Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis: case report. Scand J Urol Nephrol **23**: 311-312, 1989
- 11) Giannakopoulos X and Champilomatos P: Chronic interstitial cystitis: successful treatment with intravesical lidocaine. Arch Ital Urol Nefrol Androl **64**: 337-339, 1992
- 12) Henry R, Patterson L, Avery N, et al.: Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. J Urol **165**: 1900-1903, 2001
- 13) 野宮 明, 鈴木基文, 藤村哲也, ほか: 間質性膀胱炎

膀胱に対するヘパリン・リドカイン混合液膀胱内
注入療法の検討（会議録）. 日本間質性膀胱炎研
究会誌：20-21, 2008

- 14) Welk BK and Teichman JMH: Dyspareunia response
in patients with interstitial cystitis treated with

intravesical lidocaine, bicarbonate, and heparin.
Urology **71**: 67-70, 2008

(Received on February 2, 2011)

(Accepted on May 14, 2011)