

間質性膀胱炎に対するレジニフェラトキシン 膀胱内注入療法の経験

高橋 聡¹, 柳瀬 雅裕², 井上 隆太¹, 市原 浩司¹

舩森 直哉¹, 塚本 泰司¹, 井川 靖彦³, 西沢 理³

¹札幌医科大学医学部泌尿器科学教室, ²砂川市立病院泌尿器科,

³信州大学医学部泌尿器科学教室

INTRAVESICAL INSTILLATION OF RESINIFERATOXIN FOR THE PATIENTS WITH INTERSTITIAL CYSTITIS

Satoshi TAKAHASHI¹, Masahiro YANASE², Ryuta INOUE¹, Kohji ICHIHARA¹,
Naoya MASUMORI¹, Taiji TSUKAMOTO¹, Yasuhiko IGAWA³, Osamu Nishizawa³

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²The Department of Urology, Sunagawa City Medical Center

³The Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

Although hydrodistention of the bladder is accepted as the initial treatment for patients with interstitial cystitis (IC), second-line treatment for worsening symptoms is not concretely established. Resiniferatoxin (RTX) desensitizes bladder afferent c-fibers and its intravesical instillation is effective for patients with detrusor overactivity. We studied the clinical relevance of intravesical treatment with RTX for patients with IC. The treatment was performed for 3 patients with incomplete improvement after hydrodistention. All 3 patients were free of bladder pain posttreatment and had slight improvement of the maximum voided volume. Though RTX treatment requires general anesthesia against severe bladder pain it is effective for selected patients with interstitial cystitis and can be potentially used as one of the treatment options.

(Hinyokika Kiyo 52 : 911-913, 2006)

Key words : Resiniferatoxin, Interstitial cystitis

緒 言

間質性膀胱炎は、頻尿、(尿充満時の)下腹部痛を主訴とする症候群であり、その病因は明らかではない。治療としては、診断も兼ねた膀胱水圧療法が第一選択となるが、有効期間が限られており¹⁾、水圧療法後の症状の再燃に対する治療が必要となる。この水圧療法後の二次治療としては、抗ヒスタミン薬の内服、三環系抗うつ薬の内服、dimethylsulfoxide (DMSO)の膀胱内注入などが報告されている²⁾が、有効率、有効期間ともに十分に満足できるものではない。

トウダイグサ (Euphorbia Resinifera) の成分であるレジニフェラトキシンは、その膀胱内注入により膀胱の c-fiber を脱感作し、排尿筋過活動を抑える³⁾ことから、治療に応用されてきた。レジニフェラトキシンは、間質性膀胱炎の症状と一部重複する過活動膀胱に対しても有効であると報告^{4,5)}され、同様に、膀胱部痛に対してもある程度有効であるとされた^{6,7)}。そこで、われわれは、間質性膀胱炎に対する水圧療法後の症状の再燃に対して、レジニフェラトキシン膀胱内注

入療法を行い、その有効性を検討した。

対 象 と 方 法

対象は、札幌医科大学附属病院泌尿器科で、間質性膀胱炎の診断にて水圧療法を施行^{8,9)}し、その後、症状の再燃をみた3例である。水圧療法時の診断としては、National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) のワークショップで提案された基準¹⁰⁾によった。

レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の具体的方法は以下のとおりである。手術室に入室し、心電図、血圧計などのモニターを装着後、仰臥位にてシリコン製12Fr カテーテルを尿道に留置し導尿する。そして、局所麻酔として0.5%塩酸プリピカイン 40 ml を2分間で膀胱内に注入し、20分後に回収し、回収量を記録する。滅菌済みのレジニフェラトキシン (R8756 Resiniferatoxin, Sigma-Aldrich Japan K.K. 東京) は、注入当日に調整し、1 μ M (100 ml) (エタノール濃度 : 1%) を注入用とした。注入準備ができてから、麻酔科医によりマスク麻酔 (GO 麻酔) を導入した。注

入中，注入後の疼痛刺激に対しては，ペンタゾシンを状況により使用した．麻酔導入後，レジニフェラトキシンの $1\mu\text{M}$ (100 ml) を 3 ～ 4 分かけて $50\text{ cmH}_2\text{O}$ 程度で膀胱内に注入した．15分後に注入液を 1 ml のみ回収し，肉眼的血尿の有無を確認した．30分後に全量回収し，回収量を記録した．マスク麻酔から覚醒した後，手術室を退室した．注入後も尿道カテーテルは留置しなかった．検尿は，注入日の夕方と翌朝に提出した．自覚症状に問題がなければ注入の翌日に退院とした．

レジニフェラトキシン注入前後の効果判定は，「平均して膀胱の痛みはどのくらいでしたか？」との問いで 0（痛みなし）～ 9（とても痛い）までの pain scale と，frequency volume chart での排尿回数，平均 1 回排尿量で，注入後 2 ～ 4 週程度で判定した．さらに，その後も外来で定期的に経過観察とした．レジニフェラトキシン注入後より，症状の増悪をみるまでを有効期間とした．これは，臨床的に確立された具体的基準が明らかではないため，自覚症状の増悪が追加治療の指標となると考えたからである．

本研究は，札幌医科大学臨床研究審査委員会（受付・承認番号：12-49）の承認を得て行われ，口頭と文書による説明と同意を行い，自発的な研究参加の意思を確認後に施行した．

結 果

症例 1 (Table 1) は，初診時 66 歳の女性で，1996 年に水圧療法を施行した．水圧療法施行前と施行の 2 ～ 4 週間後の frequency volume chart での平均 1 回排尿量は，70 ml から 160 ml へ増加し，pain scale は 9 から 0 となった．自覚症状は水圧療法施行 12 カ月後くらいから増悪したが，経過をみていた．2001 年にレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行し，平均 1 回排尿量は 50 ml から 120 ml へ，pain scale では，4 から 0 となった．しかし，自覚症状は注入後 10 カ月程度で増悪し，2003 年に 2 回目のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行し，現在に至っている．レジニフェラトキシン膀胱内注入療法中と直後で，肉眼的血尿を認めず，注入直後には顕微鏡的血尿を認めたが，その

後は認めなかった．また，注入に伴う副作用なども認めなかった．

症例 2 (Table 1) は，初診時 59 歳の女性で，1996 年に水圧療法を施行した．水圧療法施行前と施行の 2 ～ 4 週間後の frequency volume chart での平均 1 回排尿量は，80 ml から 100 ml へ増加し，pain scale は 10 から 0 となった．自覚症状は水圧療法施行 12 カ月後くらいから増悪したが，経過をみていた．2001 年にレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行し，現在に至っている．レジニフェラトキシン膀胱内注入療法中に肉眼的血尿を認めたが，翌日には顕微鏡的血尿のみ認め，その後は認めなかった．また，注入に伴う副作用なども認めなかった．

症例 3 (Table 1) は，初診時 70 歳の女性で，1998 年に水圧療法を施行した．水圧療法施行前と施行の 2 ～ 4 週間後の frequency volume chart での平均 1 回排尿量は，120 ml で変わらず，pain scale は 9 から 0 となった．自覚症状は水圧療法施行 12 カ月後くらいから増悪したが，経過をみていた．2002 年にレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行し，平均 1 回排尿量は 60 ml から 120 ml へ，pain scale では，9 から 0 となった．しかし，自覚症状は注入後 12 カ月程度で増悪し，2003 年に 2 回目のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行し，現在に至っている．レジニフェラトキシン膀胱内注入療法中と直後で，肉眼的血尿を認めず，注入直後には顕微鏡的血尿を認めたが，その後は認めなかった．また，注入に伴う副作用なども認めなかった．

注入後の経過観察にて，全例で，排尿困難などの排尿症状，血液学的異常所見は認めなかった．

考 察

レジニフェラトキシンは，間質性膀胱炎の症状と一部重複する過活動膀胱に対して有効であると報告^{4,5)}され，同様に，間質性膀胱炎に対しても，少数例での検討では，10 日間の注入で有効であるとされた⁷⁾．これらの結果は，間質性膀胱炎に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の効果を期待させるものであった．

Table 1. 結果のまとめ

		平均一回排尿量 (ml)		Pain scale		有効期間 (月)
		RTX 膀胱前	RTX 膀胱後	RTX 膀胱前	RTX 膀胱後	
症例 1	1 回目	50	120	4	0	10
	2 回目	40	100	4	0	36
症例 2		80	150	9	0	60
症例 3	1 回目	60	120	9	0	12
	2 回目	80	120	5	0	36

間質性膀胱炎に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の大規模試験の結果が2005年に報告¹¹⁾された。この研究は、レジニフェラトキシンの0.01, 0.05, 0.1 μ M とプラセボの4群で、それぞれの群が40例程度で検討された。治療12週後の効果判定では、どの群もプラセボ群との間で、pain scale と症状スコアなどにおいて統計学的に有意な相違を認めなかった。したがって、レジニフェラトキシン膀胱内注入は、間質性膀胱炎患者に対して有効な治療法ではないと結論している。この研究の問題点は、プラセボ群においても、ある程度の効果が認められたということ、われわれの研究と比較してレジニフェラトキシンの濃度が10分の1程度であるということである。

われわれは、水圧療法による治療後の症状の増悪をみた症例に対してレジニフェラトキシン膀胱内注入を行った。少数例ではあったが、1~2回の注入で、特に膀胱部痛に対しては著明に効果があり、1例は5年間、2例は3年間の有効期間で現在に至っている。長期間、効果が持続した理由は明らかではない。しかし、排尿量については、1回排尿量はやや改善はしたものの、著明な改善を得ることはできなかった。この3症例は、診断としてはNIDDKのクライテリアに合致しており、比較的症状の重い症例であった可能性はあるが、膀胱部痛に対しては、非常に有効であった。1回排尿量については、著明な改善には至らなかったが、膀胱部痛が主症状である症例を選択することができれば、レジニフェラトキシンは間質性膀胱炎に対する治療の1つとして考慮されても良いのではないかと考えられた。また、安全性に関しても、本研究でも大きな問題はなかった。ただ、問題点としては、外来的に施行することは難しく、麻酔が必要になる点であろう。外来的に、より簡便に施行できる治療法が間質性膀胱炎に対する初期治療としての理想であり、その点から本治療法は施行に十分な準備が必要となるデメリットがあると考えられた。前述したように、1 μ M では麻酔なしでの膀胱内注入は難しく、0.1 μ M であれば外来で施行可能であるとされており、この濃度の差が効果を得られなかった原因とも推測できる。また、日帰り手術に習熟し、設備が整っている施設であれば、外来手術も可能ではないかと推察される。したがって、レジニフェラトキシンの1 μ M での治療では膀胱部痛には有効であり、全身麻酔を併用することにより水圧療法後の second line 治療の1つとなりえると考えられた。

結 語

間質性膀胱炎に対する1 μ M のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法は、膀胱部痛に対しては有効であり、治療法の1つとして考慮しても良いと考えられた。ただし、外来的に施行することは難しく、麻酔管理下で施行する点が問題であった。

文 献

- 1) Hanno PM and Wein AJ: Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin Urol* **9**: 143-147, 1991
- 2) Chancellor MB and Yoshimura N: Treatment of interstitial cystitis. *Urology* **63**: 85-92, 2004
- 3) Cruz F, Guimarães M, Silva C, et al.: Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* **30**: 640-641, 1997
- 4) Chancellor MB and deGroat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* **162**: 3-11, 1999
- 5) Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, et al.: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder: a randomized placebo controlled study. *J Urol* **164**: 676-679, 2000
- 6) Lazzeri M, Beneforti P, Benaim G, et al.: Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: a randomized placebo controlled study. *J Urol* **156**: 947-952, 1996
- 7) Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, et al.: Intravesical infusion of resiniferatoxin by a temporary in situ drug delivery system to treat interstitial cystitis: a pilot study. *Eur Urol* **45**: 98-102, 2004
- 8) 井上隆太, 高橋 聡, 砂押研一, ほか: 間質性膀胱炎患者に対する麻酔下水圧療法の有効性. 泌尿紀要 (in press)
- 9) 高橋 聡, 佐藤隆志, 立木 仁, ほか: 間質性膀胱炎に対する水圧療法 (Hydraulic distention) の経験. *西日泌尿* **59**: 584-586, 1997
- 10) Gillenwater JY and Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* **140**: 203-206, 1988
- 11) Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al.: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* **173**: 1590-1594, 2005

(Received on June 1, 2006)
(Accepted on August 9, 2006)