

トラニラストによる好酸球性膀胱炎の1例

国立相模原病院泌尿器科 (医長 : 村山鉄郎)

酒井 直樹, 山田 哲夫, 村山 鉄郎

EOSINOPHILIC CYSTITIS INDUCED BY TRANILAST :
A CASE REPORT

Naoki SAKAI, Tetsuo YAMADA and Tetsuo MURAYAMA

From the Department of Urology, Sagami National Hospital

We report a patient with tranilast-induced eosinophilic cystitis who had no allergies, but had been administered tranilast to reduce prednisolone. A 62-year-old man presented with macroscopic hematuria and bladder irritative symptoms. The patient had a past medical history of idiopathic thrombocytopenic purpura and had been treated with 15 mg of prednisolone since 1980. He had been receiving 300 mg of tranilast for the past 18 months. Urinalysis revealed a marked increase in eosinophils ($4 \times 10^4/\text{ml}$). A cystoscopic examination revealed reddish mucosa throughout the bladder. A retrograde cystogram showed incomplete bilateral vesicoureteral reflux. Histological examinations of biopsied bladder specimens revealed a marked increase in the number of eosinophils ($1,126/\text{mm}^2$), but not of mast cells ($12/\text{mm}^2$). The symptoms resolved within one week after cessation of tranilast.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 45-47, 1998)

Key words : Tranilast, Eosinophilic cystitis

緒 言

抗アレルギー薬トラニラストが副作用として稀に好酸球性膀胱炎を引き起こすことは平野ら¹⁾が1983年に初めて報告して以来, 多数の報告がありよく知られている。今回, われわれは特発性血小板減少性紫斑病のためステロイドの投与を必要とする患者でトラニラストを投与され好酸球性膀胱炎を発症した症例を経験し, 診断および原因について若干の知見を得たので報告する。

症 例

患者 : 62歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 1980年6月, 特発性血小板減少性紫斑病と診断されステロイド治療が開始された。プレドニゾン 40 mg から開始され投与量は漸減された。同年8月, 血小板輸血によるC型肝炎。1983年5月, 脾腫のため摘脾された。以後, プレドニンは15 mg で維持されていた。

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1996年8月, 無症候性肉眼的血尿が出現した。10月, 膀胱刺激症状も出現したため来院, 精査目的に入院した。

入院時現症 : 体格中等度, 栄養状態良好, 胸腹部理学所見, 異常なし。

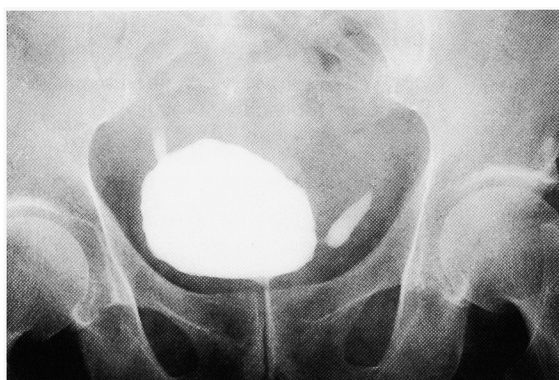


Fig. 1. A cystogram showing bilateral vesicoureteral reflux.

入院時検査所見 : 血液生化学検査, 血小板数 $90 \times 10^3/\mu\text{l}$ と低値を示す他, 異常なし。白血球百分率で好酸球分画, 0.8%。

尿検査 : 赤血球数 25~30/hpf, 白血球数 25~30/hpf, 尿一般細菌培養 (-), 尿抗酸菌塗抹 (-), 尿細胞診, class II。

画像検査 : IVP, 両側腎盂尿管に異常なし。膀胱造影検査, 両側の不完全膀胱尿管逆流を認めた (Fig. 1)。

膀胱鏡検査 : 膀胱粘膜全体に発赤, 浮腫が観察された。

入院後臨床経過 : 頻尿, 膀胱充満時痛, 組織片の排出を伴う激しい排尿痛が増悪, 抗生物質を投与したが

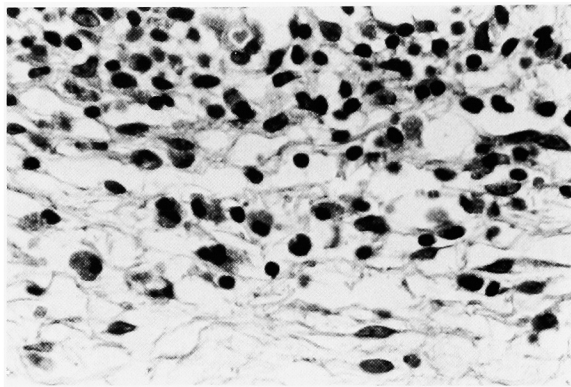


Fig. 2. Microscopic examinations revealed a marked increase in the number of eosinophils, especially in the bladder submucosa (H.E. stain, $\times 400$).

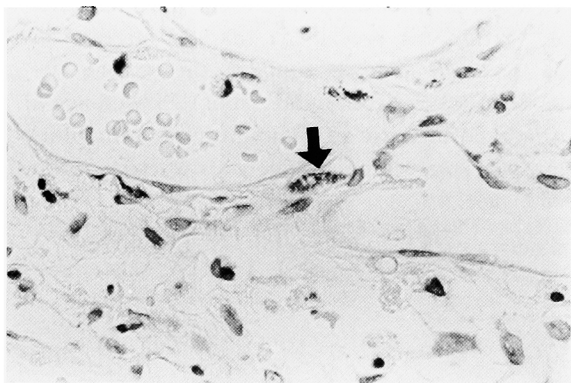


Fig. 3. Mast cells (arrow) were not increased (Toluidine blue stain, $\times 400$).

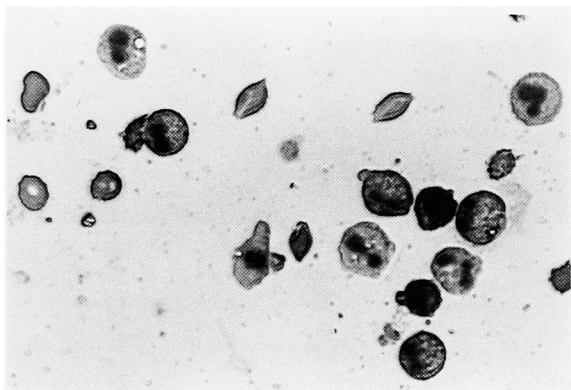


Fig. 4. Urinalysis revealed a significant increase in eosinophils (H.E. stain, $\times 400$).

軽快せず、膀胱容量も 50 ml まで減少した。臨床症状から間質性膀胱炎を疑い、膀胱生検を施行した。

膀胱組織所見：膀胱粘膜に血管の拡張と好酸球の著しい浸潤を認めた (H.E. 染色, $1,126$ 個/ mm^2) (Fig. 2)。しかし、筋層には好酸球の増加はなかった。また、リンパ球および肥満細胞は増加していなかった (肥満細胞数, トリイジンブルー染色, 12 個/ mm^2) (Fig. 3)。以上より好酸球性膀胱炎と診断した。ま

た、尿 H.E. 染色検査を施行したところ多数の好酸球 (4×10^4 個/ml) を認めた (Fig. 4)。好酸球性膀胱炎の原因は不明であったが入院後 1 カ月経過してようやく 1995 年 3 月からプレドニゾロンの投与量を減らす目的でトラニラストを 1 日 300 mg 投与されていることが判明 (トラニラストの総投与量は約 190 g) したため、トラニラストによる好酸球性膀胱炎と診断した。中止した後、臨床症状は 1 週間で速やかに消失し、膀胱容量も 360 ml まで回復した。膀胱尿管逆流は右は消失したが左は改善しなかった。

考 察

トラニラストによる膀胱炎は 1983 年の平野らの報告¹⁾以来、文献上約 110 例報告があり特徴的な臨床および組織所見についてはよく知られるようになった。トラニラストは肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離を抑制する抗アレルギー薬であるが、その作用とはあい反する現象、すなわち好酸球浸潤を稀に膀胱に引き起こす。このトラニラストによる好酸球性膀胱炎の原因は明らかでなく、原因の解明にはより多くの症例について検討が必要であると考え。ところで、自験例を詳細に検討した結果、診断および原因に関して次のような新たな知見が得られた。

本例はトラニラストが適応症以外の疾患に投与されたために診断が遅れたが、そのことが逆に原因の解明の上で 1 つの示唆を与える結果となった。トラニラストの適応症は気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患であり、これまでにトラニラストによる膀胱炎症例は感冒に対して投与された 1 例²⁾を例外としてすべてアレルギー疾患の治療に投与されていた。本例では特発性血小板減少性紫斑病におけるステロイドの減量のためにトラニラストが投与されていたが本来の適応はアレルギー疾患であり、その他のステロイド投与を必要とする疾患においてはトラニラストは適応外である。実際、本例においてトラニラストの投与は、ステロイドの減量にはつながらなかった。本例では既往歴にアレルギー疾患がないため、トラニラストの投与が念頭になく診断が遅れた。入院時には既往歴だけではなく服用薬を調べることは臨床の基本原則であるが内服薬の確認が不十分であったため診断が遅れたことは反省すべき点である。

さて、自験例はアレルギー疾患がないため、原因について一つの示唆を与えた。すなわち、本疾患の原因の一つにアレルギー性体質を基盤に副交感神経を介した過敏性臓器の交代現象説がある³⁾。たとえば肺と鼻、皮膚などは副交感神経を介して密接な関係があり一方の緊張が亢進して症状が悪化すると他方の症状が軽快する現象であり、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎等複数のアレルギー疾患を持

つ患者にみられる現象である³⁾ 本疾患ではトラニラストの投与が契機となって膀胱以外のアレルギー症状が改善し、過敏性臓器が膀胱に移行する可能性が指摘されていた⁴⁾ しかし、本例はアレルギー性疾患がないため交代現象説は否定的である。

さらに本症例では肥満細胞は増加していないことが判明したため、本疾患の原因としてI型アレルギーおよび間質性膀胱炎との関連性は否定的と考えられる。本疾患において肥満細胞の浸潤とその意義については西垣らが報告している^{5,6)} 西垣らは膀胱上皮層に好酸球に隣接してIgE結合肥満細胞が増加していることを観察し、I型アレルギーの関与および間質性膀胱炎との関連性を示唆した^{5,6)} 肥満細胞は細胞表面にIgEに対する高親和性の受容体を有し、細胞質内にはヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質を含む顆粒を多数有し、おもにI型アレルギー反応により脱顆粒を起こし、アレルギー性炎症を惹起する。そのため、肥満細胞はI型アレルギーには必須の細胞である。従来、本疾患では膀胱組織中の好酸球の増加からアレルギーの関与が考えられてきた。しかし、本症例では肥満細胞は増加していないため、I型アレルギーの関与は否定的である。

さらに一般に間質性膀胱炎では肥満細胞が増加することから西垣らは、本疾患と間質性膀胱炎との類似性をも指摘した⁶⁾ 一般に本疾患では膀胱容量の減少や膀胱充満時痛等の臨床症状がみられる点も間質性膀胱炎と共通する点である。しかし本例では膀胱組織所見で肥満細胞は増加していなかった点、また臨床経過で内服中止後、約1週間後には膀胱容量が50 mlから300 mlまで急速に回復した点も一般の間質性膀胱炎の臨床経過とは大変異なる。これらのことから、病態は間質性膀胱炎とはかなり異なると考えられる。

さらに尿中好酸球の著しい増加を観察した。われわれは尿中好酸球が膀胱組織中の好酸球浸潤を反映し好酸球性膀胱炎の診断に有用であると報告した⁷⁾ さらに、本例では尿と組織中の好酸球を定量し、客観的に記載した。従来、好酸球性膀胱炎は診断基準があいまいであるためこれを是正するため好酸球を定量すべきであると提唱した^{8,9)} 好酸球性膀胱炎の診断におい

ては好酸球数を定量的に記載するべきであると考えられる。

本疾患の診断および治療のポイントは特徴的な症状に気付いて、トラニラストを中止することがすべてである。本例はアレルギーの既往歴がないため薬剤の服用歴についての問診が不十分で診断が遅れてしまった。あらためて薬歴聴取の重要性を認識した。原因不明の好酸球性膀胱炎ではトラニラストの内服を疑うことが重要である。

結 語

特発性血小板減少性紫斑病の患者でトラニラストを投与され好酸球性膀胱炎を発症した1症例を若干の原因的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 平野章治, 小橋一功, 山口一洋, ほか: Eosinophilic cystitis の2例. 泌尿紀要 **29**: 1329-1337, 1983
- 2) 西谷真明, 松下和弘, 中村晃二, ほか: トラニラストによる好酸球性膀胱炎の1例. 西日泌尿 **55**: 1068-1071, 1993
- 3) 滝野増市: アレルギー発症における自律神経の役割. アレルギー **20**: 553-588, 1971
- 4) 信太隆夫: リザベン. 臨成人病 **15**: 794-796, 1985
- 5) 西垣敏明, 栗原 潤, 黒沢 功, ほか: 抗アレルギー剤 Tranilast による膀胱炎の1例. 信州医誌 **36**: 171-177, 1988
- 6) 西垣敏明, 重松秀一, 宮崎公臣: 抗アレルギー剤 Tranilast による膀胱炎—肥満細胞の組織化学的検討—. 信州医誌 **36**: 641-652, 1988
- 7) 山田哲夫, 村山鉄郎, 田口裕功: 尿中好酸球の臨床的意義. 泌尿紀要 **38**: 173-176, 1992
- 8) 山田哲夫, 田口裕功: 好酸球性膀胱炎の臨床研究. その1 好酸球性膀胱炎の定義に関する検討1 好酸球浸潤に関する組織学的検討. 泌尿紀要 **30**: 1781-1784, 1984
- 9) 山田哲夫, 田口裕功: 好酸球性膀胱炎の臨床研究. その2 好酸球性膀胱炎5例の臨床検討. 泌尿紀要 **31**: 1353-1363, 1985

(Received on May 9, 1997)
(Accepted on September 26, 1997)