

片頭痛を合併した間質性膀胱炎の2例

国立相模原病院泌尿器科 (医長: 村山鉄郎)

山田 哲夫, 酒井 直樹, 村山 鉄郎

荒木腎, 泌尿器科クリニック (院長: 荒木 徹)

荒 木 徹

TWO CASES OF INTERSTITIAL CYSTITIS COMPLICATED
WITH MIGRAINE

Tetsuo YAMADA, Naoki SAKAI and Tetsuo MURAYAMA

From the Department of Urology, Sagami National Hospital

Touji ARAKI

From the Araki Renal and Urological Clinic

Two cases of interstitial cystitis complicated with migraine and atopic tendency are reported. In the bladder tissue of the two cases, mast cells were increased and in one case which was observed with immunohistochemical staining, most of the mast cells among muscle layers were chymase-positive mast cells. We considered that the degranulation of mast cells was related with the cause of interstitial cystitis and migraine.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 61-64, 1999)

Key words: Interstitial cystitis, Mast cell, Heterogeneity of mast cell, Migraine

結 言

間質性膀胱炎とは間質の非特異的慢性炎症による難治性の特有な膀胱刺激症状を呈する疾患である。あきらかな原因は不明であるが、アレルギーや膠原病などの免疫異常、細菌やウイルスなどの感染、ホルモン異常などの説がある。最近では多くの原因による症候群との考え方が一般的である¹⁾。間質性膀胱炎では組織学的に肥満細胞の数が増加し、肥満細胞の役割が重視されている²⁻⁴⁾。一方、間質性膀胱炎の合併症として欧米では片頭痛が30%もあると報告されている^{5,6)}。本邦では知られていないが、実際にはかなり多く存在すると思われる。片頭痛の原因のひとつにも肥満細胞の関与が言われている⁵⁾。しかし間質性膀胱炎と片頭痛の合併の意義はいまだあきらかにされていない。最近、われわれは片頭痛を合併し、アトピー性体質が濃厚で膀胱組織に肥満細胞が増加した間質性膀胱炎の2例を経験した。間質性膀胱炎と片頭痛は組織学的に共通点が存在するため、単なる偶然の合併ではなく意味があるのではないかとわれわれは考えた。自験例は片頭痛との合併の意義を考える上で貴重な症例と思われる。

症 例

患者1 : 69歳, 女性, 主婦

主訴 : 充満時膀胱部痛, 頻尿

既往歴 : 25歳虫垂炎で手術, 38歳卵管結紮, 67歳狭心症, 過去に薬疹, サバで蕁麻疹, うるしに接触性湿疹あり。片頭痛に関する既往歴 ; 13歳の時炎天下で倒れ初めて嘔気と頭痛があった。17歳頃高温下の労働で毎日のように片頭痛になった。左前頭部の拍動性頭痛で鎮痛薬を常時内服していた。26歳頃から週に1~2回頭痛があった。妊娠中や50歳の更年期でも強い頭痛があった。

現病歴 : 1990年頃から頻尿や充満時膀胱部痛があり近医受診し薬を飲んだが軽快しなかった。1991年膀胱鏡を受けるが異常なかった。その後も繰り返し病院や医院を受診した。1997年2月当科を初診した。

家族歴 : 子供にアトピー性皮膚炎あり。

検査所見 : 尿検査 ; 赤血球と白血球はともに毎視野2~3個, 好酸球や肥満細胞は自尿, 洗浄尿共陰性, 尿細胞診 class 2。血液検査 ; 末梢血液と生化学に異常なし, 抗核抗体陰性, 免疫グロブリン (mg/dl), IgG 1,717, IgA 276, IgM 99。レントゲン検査 ; IVP 異常なし, 膀胱撮影 ; 最大膀胱容量 200 ml, 膀胱鏡異常なし。腰椎麻酔下膀胱鏡で出血斑が全体より出現した。麻酔下最大膀胱容量 ; 450 ml。膀胱内圧検査 ; 最小尿意 60 ml, 最大尿意 86 ml。アレルギー的検査 ; 総 IgE 116 IU/ml, IgE RAST (radio-allergo sorbent test) スコア 2 : 室内塵, ダニ, スギ, カ

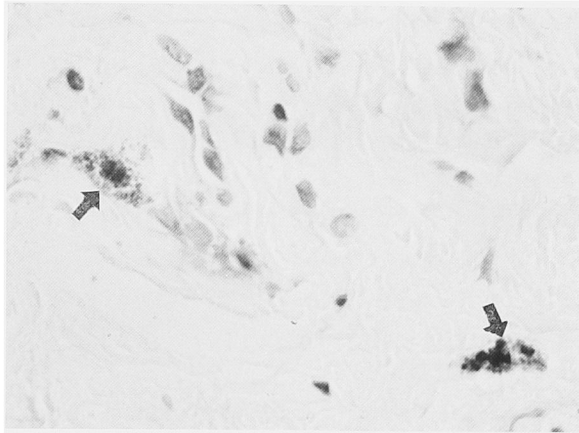


Fig. 1. Microscopic examination of case 1 revealed a marked increase in the number of mast cells (arrows) (Toluidine blue stain, $\times 400$).

ニ、ハンノキ、スコアー1：エビ。膀胱組織所見；軽度な炎症細胞浸潤と線維化が見られた。肥満細胞数；緩衝ホルマリン固定後、トルイジンブルー染色粘膜80個、筋層112個/ mm^2 (Fig. 1)。

治療と予後：硬膜外麻酔下水圧療法と抗アレルギー剤の投与を行った。治療後、最大膀胱容量は300 ml、膀胱内圧測定は最小尿意120 ml、最大尿意174 mlと増加した。約1年以上の経過を観察して疲労時に排尿痛が軽度出現するが治療前と比較し良好で、膀胱容量も約300 mlに増加している。抗アレルギー剤で頭痛も膀胱症状とはほぼ平行し軽快した。Symptom index score⁷⁾ 11 (治療前20), problem index score 6 (治療前16)。

患者2：54歳、女性、主婦

主訴：排尿時痛、頻尿

既往歴：9歳骨髄炎、35歳虫垂切除、38歳子宮と卵巣を片側摘出（腸と癒着）、50歳浸出性中耳炎、過去に蕁麻疹や湿疹あり。片頭痛に関する既往歴；27歳の妊娠と出産頃より出現した。疲労した日の夕食頃に強く、頭痛が一日の時と数日続く時があり毎日鎮痛薬を飲んでた。いろいろ検査を受けたが器質的疾患が認められなかった。痛みは拍動性で前頭部であったり後頭部であったりする。前兆や随伴症状はない。膀胱症状と頭痛の出現や程度はかなり比例した。

現病歴：50歳頃から頻尿、排尿時痛があり、近医受診し治療を受けていたが軽快せず54歳の時当科を初診した。

家族歴：子供がアトピー性皮膚炎、母と姉が片頭痛を有する。

検査所見：尿検査；赤血球、白血球は陰性。好酸球や肥満細胞も陰性。尿細胞診 class 2。血液検査；末梢血液と生化学に異常なし。抗核抗体陰性、免疫グロブリン (mg/dl) IgG 1,276, IgA 273, IgM 272, レントゲン検査 IVP 異常なし、膀胱撮影最大膀胱容量

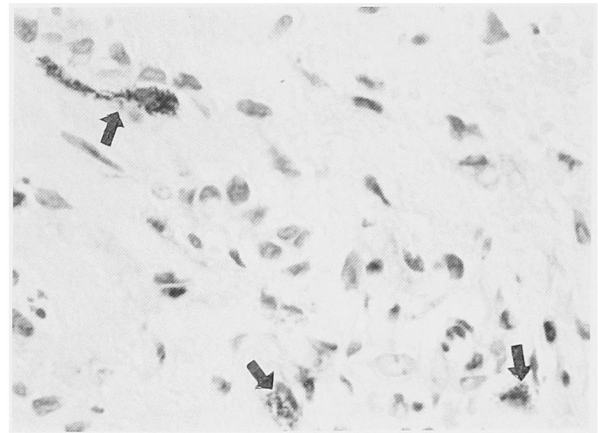


Fig. 2. Microscopic examination of case 2 revealed a marked increase in the number of mast cells (arrows) (Toluidine blue stain, $\times 400$).

170 ml。膀胱鏡異常なし。腰椎麻酔下膀胱鏡において出血斑は全体より出現した。麻酔下最大膀胱容量480 ml、膀胱内圧測定最小尿意70 ml、最大尿意98 ml。アレルギー的検査；総IgE 116 IU/ml, IgE RASTスコアー3：室内塵、ダニ、スギ 膀胱組織所見；軽度な炎症細胞浸潤と線維化が見られた。好酸球数；0～5/每視野。肥満細胞数；緩衝ホルマリン固定後トルイジンブルー染色；粘膜80個、筋層32個/ mm^2 (Fig. 2)。カルノア固定後トリプテース染色；粘膜102個、筋層97個/ mm^2 、カイメース染色；粘膜67個、筋層91個/ mm^2 。

治療と予後：硬膜外麻酔下水圧療法と抗アレルギー剤の投与を行った。治療後の最大膀胱容量は330 ml、膀胱内圧は最小尿意117 ml、最大尿意147 mlと増加した。約1年以上の経過を観察しているが疲労時に排尿痛や頭痛を軽度感じるが抗アレルギー剤で軽快する。Symptom index score⁷⁾ 1 (治療前16)。problem index score 1 (治療前16)。

考 察

自験例はいずれも Hunner's ulcer は認められなかったが National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NIDDK) の inclusion および exclusion criteria を満たし間質性膀胱炎と診断した⁸⁾。また自験例は片頭痛の定義および診断基準⁹⁾も満たした。片頭痛は女性が男性より3倍以上多く発生し、脳血管の拡張に関連した強烈な片側の痛みを伴う疾患でしばしばストレスや運動時に増強する。自験例も女性で比較的若年に発症しストレスや疲労時に増強し片頭痛の特徴を備えていた。

間質性膀胱炎の合併症として片頭痛が30%あると報告されている^{5,6)}。患者の合併症としてはアレルギー性鼻炎の38.2%について多い。このように高率に合併するにもかかわらず片頭痛が果たして単なる偶然の合

併なにかあるいは意味があるものかが明かにされていない。膀胱と頭部は解剖学的にはかけ離れているが、間質性膀胱炎と片頭痛は臨床的また組織学的にいくつかの共通点が存在し、原因にも関連性があるのではないかとわれわれは考えた。その共通点の一つとして両疾患に肥満細胞が増加していると言われていることである。肥満細胞は脱顆粒によりヒスタミン、セロトニン、ロイコトリエン、サイトカインなどの化学伝達物質を遊離し、直接的に炎症を起こしたり慢性炎症の誘発因子になると言われている。

間質性膀胱炎における肥満細胞の増加は1961年 Simmons ら²⁾によって始めて報告された。その後筋層内に限って肥満細胞が増加するとされたり^{3,4,10,11)} 染色法により粘膜も筋層と共に増加し、特に潰瘍のある症例において顕著であると言われた¹²⁻¹⁴⁾。肥満細胞数の基準値に関しては28個/mm²以上³⁾、20個/mm²以上⁴⁾、10個/mm²以上¹⁾などいまだ一定していないが、自験例は膀胱の粘膜と筋層において肥満細胞は30個/mm²以上と増加していた。

片頭痛の原因の1つとしても肥満細胞が関連しているのではないかとされている。この理由は次の実験的および臨床的所見からである。肥満細胞の化学伝達物質のうちヒスタミン、ブラジキニン、TNF (tumor necrosis factor) α 、VIP (vasoactive amine) そして亜酸化窒素は有力な血管拡張作用がある⁵⁾。さらに片頭痛を治療するときに使われる薬物の臨床的効果は硬膜肥満細胞活性を阻止する効力とよく相関する⁵⁾。また臨床的に片頭痛患者とその女性の子供は、肥満細胞を介して発症するアトピー性疾患を高率に合併している。これらの所見から片頭痛に肥満細胞が関連しているのではないかとされている。しかし自験例では脳硬膜における肥満細胞の分布はあきらかでない。

肥満細胞のサブタイプにおいても間質性膀胱炎と片頭痛に共通性が認められる。肥満細胞は顆粒内の中性蛋白分解酵素であるトリプターゼとキマーゼの存在から tryptase positive-chymase negative mast cell (MC_T) と tryptase positive-chymase positive mast cell (MC_{TC}) の2つのサブタイプに分けられる。肥満細胞の成熟は組織中の環境条件の差によって影響を受け、外界と接する粘膜には MC_T が、一方、外界と隔絶された結合組織には MC_{TC} が多く存在している。われわれが免疫組織染色を施行した膀胱筋層の肥満細胞のほとんどは MC_{TC} であった。MC_{TC} は神経や血管に近接していることからキニン、サブスタンス-p などの神経ペプチドが肥満細胞の脱顆粒を起こし¹⁵⁾ 肥満細胞由来の化学伝達物質の遊離を介して血管に信号を送り血流量などの制御を行っているものと考えられている。脳硬膜は膀胱と同様に外界から隔絶された環境にあり肥満細胞の主体は MC_{TC} であると

考えられた。

すでに片頭痛においてアトピー性疾患の合併は多いと述べたが、間質性膀胱炎においても38%にアレルギー性鼻炎、25%にアレルギー性皮膚炎という肥満細胞を介して発症する疾患の合併があり、この点でも両者は共通している。自験例もアレルギー性皮膚疾患の合併や IgE RAST 陽性抗原が多く存在し、子供もアトピー性素因が濃厚であった。

以上の文献的考察では、間質性膀胱炎と片頭痛は臨床的にも組織学的にも肥満細胞を介して共通点を有した。一方、自験例の2例ではいずれも臨床的にアトピー性体質を、また組織学的に膀胱組織の肥満細胞の増加という共通点を有した。従って文献的考察を含めたこれらの所見から、2症例は脳硬膜における肥満細胞の分布は明らかでないが、片頭痛の原因として、間質性膀胱炎で言われているような肥満細胞を介した機序が関与すると考えられた。すなわち両疾患の合併は単なる偶然の合併ではなく肥満細胞を介した意味のある合併と考えた。合併症においてアレルギー性疾患につき多い片頭痛が知られていなかった。しかしわれわれは自験例を契機に他の症例にも片頭痛の合併を経験している。したがって今後、より合併症に注意を払い、原因的検討や治療に結び付けるべきであると考えらる。

結 語

1. 片頭痛とアトピー性素因を有した間質性膀胱炎の2例を報告した。
2. 2例の膀胱組織において肥満細胞の増加が認められた。免疫組織染色を施行した1例において筋層のカイメース陽性肥満細胞が肥満細胞のほとんどを占めていた。
3. 間質性膀胱炎と片頭痛の原因として肥満細胞を介した機序の関与が推定された。

文 献

- 1) Theoharides TC and Sant GR: Bladder mast cell activation in interstitial cystitis. *Semin Urol* **9**: 74-87, 1991
- 2) Simmons JL: Interstitial Cystitis. *J Urol* **85**: 149-155, 1961
- 3) Larsen S: Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* **54**: 283, 1982
- 4) Kastrup J, Hald J and Larsen L: Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol* **55**: 495, 1983
- 5) Theoharides TC: The mast cell. *Int J Tissue React* **18**: 1-21, 1996
- 6) Simon LJ, Landis R, Erickson DR, et al.: The interstitial data base study: concepts and

- preliminary baseline descriptive statics. *Urology* **49**: 64-75, 1997
- 7) O'leary MP, Sant GR, Fowler FJ, et al.: The interstitial cystitis index and problem index. *Urology* **49**: 58-63, 1997
- 8) Gillenwater JY and Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis. diabetes, digestive and kidney diseases workshop on interstitial cystitis. *J Urol* **140**: 203, 1988
- 9) 坂井文彦, 田崎義昭: 片頭痛. *臨と研* **68**: 1602-1605, 1991
- 10) Lundberg T, Liedberg H, Theodorsson E, et al.: Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. *Br J Urol* **71**: 427-429, 1993
- 11) Christmas TJ and Rode J: Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* **68**: 473-478, 1991
- 12) Aldenborg F, Fall M and Enerback L: Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology* **58**: 411-416, 1986
- 13) Aldenborg F, Fall M, Enerback L, et al.: Mast cells in interstitial cystitis. *Ann Urol* **23**: 165-166, 1989
- 14) Johansson SL and Fall M: Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol* **143**: 1118-1124, 1990
- 15) Letourneau R, Pang X, Sant GR, et al.: Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. *Br J Urol* **75**: 41-54, 1996
- (Received on May 18, 1998)
(Accepted on September 4, 1998)