

トシル酸スプラタストで奏功を得た 好酸球性膀胱炎の1例

渡辺 美穂¹, 山口 圭一², 山西 友典¹

釜井 隆男¹, 吉田謙一郎¹

¹獨協医科大学泌尿器科学教室, ²石橋総合病院泌尿器科

A CASE OF EOSINOPHILIC CYSTITIS THAT WAS TREATED WITH ORAL SUPLATAST TOSILATE (IPD-1151T)

Miho WATANABE¹, Keiichi YAMAGUCHI², Tomonori YAMANISHI¹,
Takao KAMAI¹ and Ken-ichiro YOSHIDA¹

¹The department of Urology, Dokkyo University School of Medicine

²The Department of Urology, Ishibashi General Hospital

A 51-year-old woman with a chief complaint of micturition pain and sensation of incomplete voiding was suspected of suffering from a bladder tumor, according to the findings of cystoscopy and ultrasonography. Transurethral punch biopsy of the submucosa of the bladder wall revealed eosinophilic infiltration without malignancy. Conservative treatment with corticosteroids resulted in excellent relief of symptoms and objective remission of the bladder lesions. However, her symptoms recurred 11 weeks after finishing the treatment. She was then treated with a combination of corticosteroid and suplastast tosilate, followed by monotherapy with suplastast tosilate. The treatment was effective for the improvement of symptoms, and serum immunoglobulin E and blood eosinophil levels were reduced. No disease progression was noted after the treatment with suplastast tosilate. To our knowledge, this is the first case of eosinophilic cystitis treated with suplastast tosilate.

(Hinyokika Kyo 55 : 715-719, 2009)

Key words : Eosinophilic cystitis, Suplastast tosilate (IPD)

緒 言

好酸球性膀胱炎は膀胱粘膜から筋層にかけての好酸球浸潤を特徴とする比較的稀な疾患である。発症機序は明らかでないが何らかのアレルギーの関与が示唆されており、その治療はアレルギーの除去やステロイド投与である。再燃の報告も散見され、これらにはTURや膀胱全摘術などの侵襲的治療が行われている。今回、ステロイド単独治療で再燃するも、トシル酸スプラタスト投与によりステロイドを減量、中止できた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 51歳, 女性

主訴 : 排尿時痛, 残尿感

既往歴 : アレルギー疾患なし, その他特記すべき事項なし

家族歴 : 父が原因不明の両側水腎症による腎不全にて腎瘻カテーテルを留置されていた。

現病歴 : 2005年11月難治性膀胱炎の診断で近医より

当院泌尿器科を紹介受診され、腹部超音波、膀胱鏡検査にて膀胱腫瘍が疑われた。

初診時現症 : 身長 152 cm, 体重 48.5 kg, 体温 36.4°C, 血圧 128/68 mmHg. 理学的・神経学的異常所見なし, 表在リンパ節触知せず。

初診時検査所見 : 血液生化学検査 ; WBC 7,100/ul (Neut 54.2%, Lym 19.1%, Eos 20.2%, Mono 6.1%, Baso 0.4%), RBC 383×10^4 /ul, Hb 11.2 g/dl, Pt 28.7×10^4 /ul, TP 7.2 g/dl, Alb 3.8 g/dl, T-Chol 168 mg/dl, BUN 8.5 mg/dl, Crt 0.6 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 106 mEq/l, UA 4.1 mg/dl, T-Bi 10.5 mg/dl, TTT 2.9 KU, ZTT 9.9 KU, ALP 245 IU/l, LDH 137 IU/l, AST 19 IU/l, ALT 13 IU/l, γ -GTP 13 IU/l, CPK 200 IU/l, Amy 136 IU/l, CRP 0.99 mg/dl, BS 88 mg/dl, IgE 682 IU/ml. 腫瘍マーカー ; CEA < 5 ng/ml, CA19-9 < 37 U/ml, SCC < 1.5 ng/ml, P-ANCA < 1.3 U/ml, C-ANCA < 3.5 U/ml, CH₅ 35 U/ml. 尿検査 ; 蛋白 (-), 糖 (-), RBC 1~4/HPF, WBC > 100/HPF. 尿培養 ; 陰性, 尿細胞診 class II.

画像検査所見 : 腹部CTにて膀胱後壁に辺縁不整な



Fig. 1. CT scan revealed irregular thickening of the posterior bladder wall.

肥厚像を認めた (Fig. 1). 腹部超音波でも同様の所見を認めた. MRI では膀胱後壁全体に広基性腫瘤を認め, T1 強調像では膀胱後壁の脂肪層との境界がやや不鮮明で, 同部位の T2 強調像では内部に高信号域を認め, 周囲は筋層と同程度に低信号で正常筋層とのコントラストは不良であった (Fig. 2A, B). 同部位は中心部を除き穏やかに造影された. また, 明らかなリンパ節腫大を認めなかった.

膀胱鏡検査にて膀胱後壁に浮腫性, 隆起性病変が認められ, 内視鏡的には非乳頭状の浸潤性の膀胱腫瘍が疑われた.

以上より, T3 以下の浸潤性膀胱腫瘍の診断にて TUR-BT を施行した. 無麻酔下での初発尿意時膀胱容量は 250 ml と正常, 膀胱容量 350 ml と正常であったが排尿時痛, 残尿感の症状より鑑別疾患として間質性膀胱炎を考え, 手術前に, 恥骨上より約 80 cm の高さに還流液 (ウロマチック S) を設置し, 膀胱水圧拡張術を行うも粘膜の亀裂や点状出血, Hunner 潰瘍

を認めなかった.

病理組織: 上皮下間質から筋層にかけて著明なリンパ濾胞の形成が認められ, 巣状に高度の好酸球浸潤が目立った. 好酸球以外にも形質細胞浸潤, 巣状の壊死, 炎症性肉芽組織, 異物型巨細胞が認められた. また, 明らかな腫瘍性異型はなく, 悪性所見は認められなかった (Fig. 3).

以上の病理組織の結果から好酸球性膀胱炎の診断にて各種原因検査を行ったところ, 寄生虫検査 (便中虫卵検査) は陰性で, 抗核抗体は陰性, 抗 DNA 抗体陰性, RA (リウマチ因子) 陰性であった. 特異的 IgE にて明らかなアレルゲンを特定できなかったが, 非特異的 IgE 682 IU/ml, 好酸球分画 20.2% と高値であった.

治療経過 (Fig. 5): 原発性好酸球性膀胱炎の診断のもとに, ステロイド治療としてプレドニゾロン 45 mg/day より開始した. プレドニゾロンの投与量を週 5 mg ずつ減量したが, 排尿時痛, 残尿感は軽快し, IgE 値, 好酸球値も改善し, 膀胱鏡および腹部超音波検査では膀胱粘膜壁の肥厚, 粘膜不整部の消失を認めたため, 9 週後には中止した. しかし, 約 11 週後に再び排尿時痛, 残尿感が見られ, IgE 値, 好酸球値も再上昇したため, 再燃と考え再度プレドニゾロンを 30 mg/day より開始した. さらに併用薬として抗アレルギー剤の塩酸エピナスチン 20 mg 1× とトシル酸スプラタスト 300 mg 3× を投与した. 投与後に眠気が出現したため塩酸エピナスチンの副作用と考え, 2 週目に投薬を中止した. トシル酸スプラタスト 300 mg 3× は投与を継続したところ, 症状および IgE 値, 好酸球値, 画像所見ともに改善見られたため, プレドニゾロンは徐々に減量し中止した.

トシル酸スプラタスト単独内服を開始し, 11 週後に



A



B

Fig. 2. A: T1-weighted MRI reveals a tumor-like lesion in the posterior bladder wall which shows an isointensity. B: The tumor-like lesion exhibited peripheral low intensity with central portion of increased signal intensity at T2-weighted MRI.

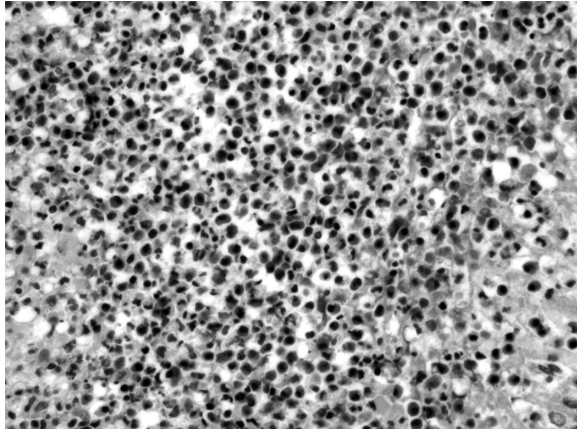


Fig. 3. Chronic inflammatory infiltrated containing eosinophils and edema could be noted in the submucosa. No evidence of malignancy (HE stain, $\times 400$).

突然尿閉をきたした。膀胱鏡検査では、膀胱頸部粘膜の浮腫状肥厚を認めたため、これが尿閉の原因と考えられた。このとき、以前に認められた膀胱後壁全体の浮腫状隆起性病変は消失していた。3日間バルーンカテーテルを留置後抜去したが尿閉の改善がないため、入院のうえ腰椎麻酔下に膀胱頸部の浮腫状粘膜に対しTURを行い、同時に膀胱後壁粘膜生検を行った。手術3日後にバルーンカテーテルを抜去したところ、残尿なく自排尿がみられた。好酸球性膀胱炎の再燃による膀胱頸部粘膜の浮腫状肥厚により尿閉をきたしたものと考えていたが、病理組織学的検査では、膀胱頸部の浮腫状粘膜および後壁粘膜ともに、大部分が



Fig. 4. Follow-up CT showed remarkable improvement in the bladder wall thickening.

高度のびらんと、好中球、形質細胞などの慢性炎症性肉芽組織よりなり、治療前のような好酸球浸潤を認めなかった。また、悪性所見も認められず、膀胱頸部粘膜の浮腫の原因は不明である。

トシル酸プラタスト単独投与開始から35週後の腹部CTにて膀胱壁肥厚所見は改善していた (Fig. 4)。トシル酸プラタストを全12カ月投与の後に中止したが、中止後1年4カ月経過の現在、症状および腹部超音波検査にて再発の兆候を認めていない。

考 察

好酸球性膀胱炎は比較的稀な疾患で、1960年にBrown¹⁾, Palubinskas²⁾により、膀胱粘膜から筋層にかけての好酸球浸潤と粘膜・筋層の繊維化が特徴的なアレルギー性膀胱炎として初めて報告された。好酸球

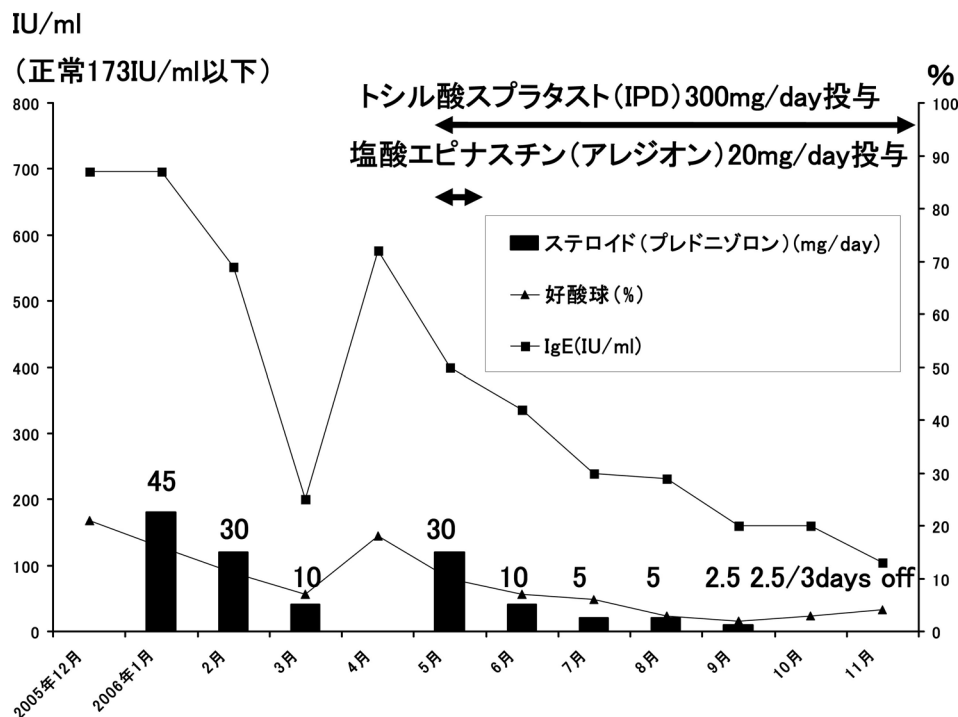


Fig. 5. Clinical course of the patient, showing changes in serum IgE and blood eosinophil levels.

性膀胱炎発生機序は明らかにされていないが、好酸球性膀胱炎の組織中の多数の好酸球が IL-5 を産生・分泌していることから、活性化された好酸球が細胞障害性蛋白質を産生することにより好酸球性膀胱炎が引き起こされていると考えられている⁴⁾。

1993年の山田ら³⁾による病理組織学的診断基準では、好酸球増加部位で、①200倍5視野で1視野平均好酸球数が20個以上、および②200倍5視野で全円形細胞浸潤における好酸球数の割合が30%以上としている。本症例もこの基準を満たしていたため、好酸球性膀胱炎と診断した。鑑別診断として膀胱原発腫瘍、他臓器癌の膀胱転移、間質性膀胱炎、ループス膀胱炎などが考えられる。本疾患では、急性期に認められる著明な好酸球浸潤や浮腫粘膜は早期に慢性炎症像や繊維化に置き換わり、発作を繰り返すことにより急性像と慢性像が混在するが、次第に慢性像が優位になっていくと報告されている⁵⁾。したがって、生検の時期が遅い場合には間質性膀胱炎と診断される可能性があるため注意が必要である。本症例では、TUR-BT 時に膀胱水圧拡張術を行ったが、粘膜の亀裂や点状出血、Hunner 潰瘍などの所見が見られなかったため、間質性膀胱炎は否定的と考えられた。

好酸球性膀胱炎の本邦報告例について一倉ら⁶⁾の68例の報告に本症例を含む最近の2症例を加えた70例について臨床所見を検討した^{7,8)} (Table 1)。年齢分布では50歳から70歳にやや多い傾向であった。Van den Ouden⁹⁾が好酸球性膀胱炎135例について検討した結果、発症年齢は幼児から高齢者まで幅広く(21%が小児)、男女比は大人ではほぼ等しく、小児ではやや男児が多いと報告した。膀胱鏡所見については、粘膜の発赤、浮腫、潰瘍形成といった粘膜主体の病変を呈する type と、本症例のように非乳頭状の浸潤性膀胱腫瘍を思わせるような隆起性病変を呈する type の2つが

あると報告されている¹⁰⁾。

好酸球性膀胱炎の誘因としては、アレルギー性素因、アトピーや喘息などのアレルギー疾患の他、トラニラストや漢方薬、マイトマイシンなどの薬、膀胱癌や尿路感染症、前立腺肥大症、TUR などが報告されている⁷⁾。女性や小児ではアレルギーの関与が多く、男性では何らかの膀胱の障害(TUR 後、膀胱癌、前立腺肥大症など)が関与していることが多いという報告もある⁵⁾。自験例では IgE 高値、高好酸球血症があり何らかのアレルギー素因が示唆されたものの、アレルギー疾患の既往なく、薬物の服用もなく、原因は不明である。

治療は、①アレルゲンが明らかな場合はその除去、服薬中止、②抗ヒスタミン薬と NSAIDs 投与、③ステロイド剤投与、④病変部の TUR、⑤シクロスポリンなどの免疫抑制剤投与などがあげられている。これらの保存治療に無効な症例は、病変が局所の場合には薬物療法との併用で TUR を施行すると有効であったが、治療後の再発を28%に認めたと報告されている⁷⁾。膀胱部分切除や全摘除術などの侵襲的治療が適応であったという報告や、尿閉や水腎尿管尿管症などによる腎後性の腎機能低下症例では腎臓増設も必要であったという報告もある⁷⁾。

本症例では、アレルギー性疾患治療剤であるトシル酸スプラタストが有効で、ステロイドを減量中止することができた。好酸球性膀胱炎においてトシル酸スプラタストが有効であったという報告は、調べた限りでは、本症例が初めてであった。トシル酸スプラタストは気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の治療薬であり、間質性膀胱炎にも有効であると報告されている。副作用は胃部不快感や吐気などの消化器症状、肝機能障害、眠気、発疹などがある。その作用機序は、ヒトヘルパーT細胞からのサイトカインの IL-4、IL-5 の産生を選択的に抑制する。IL-4 抑制により、B細胞からの IgE 抗体産生を抑制し肥満細胞からの種々のサイトカイン産生を抑制する¹¹⁾。また、IL-5 抑制により、好酸球の分化・活性化を抑え、好酸球が細胞障害性蛋白質を産生するのを抑制する¹²⁾。好酸球性膀胱炎の発生機序は明らかにされていないものの、その組織中では多数の好酸球が IL-5 を産生・分泌しており、活性化された好酸球から細胞障害性蛋白質が産生され、それに引き続く炎症と組織障害が好酸球性膀胱炎の本態であるとの報告もある⁴⁾。本症例は治療に伴いステロイドを減量・中止していったにもかかわらず、末梢血好酸球数と IgE 値が減少し、症状、画像所見ともに改善したことから、トシル酸スプラタストが本来の作用を発揮して奏効したと考えられた。

Table 1. Clinical findings of 70 cases reported in Japan

Sex	Male	34 cases
	Female	36 cases
Age (n)	> 9(2), 10-19 (2), 20-29 (6), 30-39 (9), 40-49 (10), 50-59 (12), 60-69 (15), 70-79 (12), 80< (1)	
Symptom	Pollakisuria	39 (57%)
	Hematuria	25 (36%)
	Miction pain	41 (59%)
	Pyuria	4 (6%)
	Residual sense	3 (4%)
	Lower abdominal pain	3 (4%)
	Dysuria	3 (4%)
Laboratory findings	Eosinophilia	31/70 (44%)
	IgE increase	6/15 (40%)
Etiology	Allergy	40/70 (57%)

結 語

トシル酸プラタスト投与が有効と考えられた好酸球性膀胱炎の1例を経験したので文献的考察を加えて報告した。ステロイド治療に抵抗する症例ではトシル酸プラタスト投与によりステロイドを減量, 中止できる可能性がある。

本論文の要旨は第56回日本泌尿器科学会栃木地方会にて発表した。

文 献

- 1) Brown EW: Eosinophilic granuloma of the bladder. *J Urol* **83**: 665-668, 1960
- 2) Palubinskas AJ: Eosinophilic cystitis: case report of eosinophilic infiltration of the urinary bladder. *Radiology* **75**: 589-591, 1960
- 3) 山田哲夫, 村山鉄郎, 田口裕功, ほか: 好酸球性膀胱炎. *日臨* **51**: 811-815, 1993
- 4) Dubucquoi S, Janin A, Desreumaux P, et al.: Evidence for eosinophil activation in eosinophilic cystitis. *Eur Urol* **25**: 254-258, 1994
- 5) Hellstorm HR, Davis BK and Shonnard JW: Eosinophilic cystitis: a study of 16 cases. *Am J Clin Pathol* **72**: 777-784, 1979
- 6) 一倉晴彦, 魚住二郎, 熊澤浄一, ほか: 浸潤性膀胱腫瘍を疑わせた好酸球性膀胱炎の1例. *西日泌尿* **55**: 639-695, 1993
- 7) 豊田健一, 竹中一郎, 久島貞一, ほか: 尿管腫瘍を疑われた好酸球性膀胱炎の1例. *西日泌尿* **52**: 58-62, 1990
- 8) 梅本 晋, 泉 浩司, 喜多かおる, ほか: 尿閉をきたした好酸球性膀胱炎の1例. *泌尿紀要* **53**: 71-74, 2007
- 9) van den Ouden D, van Kaam N and Eland D: Eosinophilic cystitis presenting as urinary retention. *Urol Int* **66**: 22-26, 2001
- 10) 武中 篤, 長久裕史, 今西 治, ほか: 好酸球性膀胱炎の2例—本邦報告43例の臨床的検討—. *日泌尿会誌* **82**: 1508-1511, 1991
- 11) Yanagihara Y, Kiniwa M, Ikezawa K, et al.: Suppression of IgE production by IPD-1151T (suplatast tosilate), a new dimethylsulfonium agent: (1). regulation of murine IgE response. *Jpn J Pharmacol* **61**: 23-30, 1993
- 12) Yamaya H, Basaki Y, Togawa M, et al.: Down-regulation of Th2 cell-mediated murine peritoneal eosinophilia by antiallergic agents. *Life Sci* **56**: 1647-1654, 1995

(Received on March 23, 2009)
(Accepted on June 5, 2009)