潰瘍性大腸炎に合併した間質性膀胱炎の1例

山 田 哲 夫
田 口 裕 功
国立相模原病院泌尿器科

A CASE OF INTERSTITIAL CYSTITIS COMPLICATED WITH ULCERATIVE COLITIS

Tetsuo Yamada and Hirokazu Taguchi

Department of Urology, Sagamihara National Hospital

A 29-year-old man with ulcerative colitis was seen complaining of severe urinary urgency. The urinalysis showed numerous red blood cells, a few leucocyte and no bacteria cultured. He had also suffered from bronchial asthma and nasal allergy. Maximum bladder capacity was about 150 ml. Some erosions were found by cystoscopy. The specimen of vesical wall revealed prominent eosinophilic and basophilic infiltrations with moderate edema and fibrosis in the subepithelial connective tissue. By the skin test, rag weed, mite, house dust and candida were positive at immediate reaction. IgE RAST score is Rag weed and House dust (2), Mite (3).

On instillation of rag weed extracts into vesical cavity, urinary urgency, diarrhea, cutaneous exanthema, nausea and general fatigue appeared. After provocation, the histamine level in urine increased to a peak after an hour and urinary red blood cell increased gradually. By instillation of steroid into the bladder, the symptoms were relieved and the bladder capacity increased about 250 ml.

要旨:潰瘍性大腸炎の経過中に発症した29歳, 男性の間質性膀胱炎の1例を経験した。自験例は気管支喘息や鼻アレルギーの合併もあり, 生検により膀胱と大腸の間質に著しい好酸球の浸潤を認めた。そこで, 自験例の発症におけるアレルギー反応の関与を検討した。アレルギーを膀胱内に注入・誘発し, 誘発後膀胱刺激症状発現と共に尿中ヒスタミン値の上昇を認め, アレルギー反応の関与を示唆した。

結 言

私達は間質性膀胱炎と臨床的にも組織学的にも極めてよく類似する潰瘍性大腸炎の経過中に, 間質性膀胱炎の発症を経験した。潰瘍性大腸炎は, 全身性紅斑性狼瘡や橋本氏病などの自己免疫疾患を多く伴う疾患として知られ, 免疫学的検討がよくなされている。両者の合併は間質性膀胱炎の成因を考える上に, 興味深いものと考えられた。特に自験例は気管支喘息や鼻アレルギーなどのアレルギー性疾患を合併していたため, 間質性膀胱炎の成因に対しても, アレルギー学的立場より検討を行った。

症 例

患者: 29歳, 男性。初診1980年2月20日。

家族歴: 特別記載することない。

既往歴: 18歳の頃より反復性の下痢が出現し20歳頃より増強した。22歳の時某病院で潰瘍性大腸炎と診断された。その後27歳と29歳の時症状が増悪したため当院内科に入院し, 潰瘍性大腸炎との診断で治療を受け

ていた。また20歳頃から春に気管支喘息や鼻アレルギーを認めている。

現病歴: 潰瘍性大腸炎のため当院内科入院中の1980年(昭和55年)2月17日に突然強度の排尿痛や尿意逼迫及び肉眼的血尿などが出現し, 2月20日当科へ受診した。この時の尿所見は赤血球(卅), 白血球(±), 細菌培養(-)であった。内科で抗生物質や副腎皮質ホルモンの投与が行われ膀胱刺激症状は約1カ月間で軽快した。肉眼的血尿は約10日間で, 顕微鏡的血尿は約1カ月で消失した。同年7月15日精査目的で当科へ転科した。

入院時現症: 体重63kg, 身長173cm, 栄養良。頭頸部・顔面・口腔内に視診上異常なく, 胸部や腹部にも特に異常は認められなかった。

入院時検査成績: 血液一般: 赤血球 378×10^4 , ヘモグロビン10.1g/dl, ヘマトクリット31.4%, 血小板 275×10^3 , 白血球5,300, 白血球百分率; 桿状核球48%, 分節核球10%, 好酸球3%, 単球5%, リンパ球34%,

血液生化学：総蛋白6.7g/dl, 蛋白分画；アルブミン62.9%, α_1 -グロブリン2.7%, α_2 -グロブリン6.5%, β -グロブリン6.1%, γ -グロブリン21.6%, GOT 19U, GPT 5U, Al-p 3.9U, 総ビリルビン0.3mg/dl, 総コレステロール109mg/dl, 空腹時血糖値72mg/dl, Na 141mEq/l, K 4.2mEq/l, Cl 107mEq/l, BUN 7mg/dl, クレアチニン1.1mg/dl, 梅毒血清反応（-）, CRP（-）, ASLO 160Todd U.

尿一般：蛋白（-）, 糖（-）, 沈渣；赤血球（+）, 白血球（-）, 円柱（-）. 一般細菌培養（-）, 結核菌の塗抹と培養（-）, PSP テスト20%（15分値）, 58%（120分値）, フィッシュバーク濃縮テスト1032.

X線検査成績：胸部と腎膀胱部単純撮影及び静脈性腎盂撮影に異常なし. 膀胱撮影で形態に異常ないが最大容量は約150mlであった（図1 A）. 膀胱鏡所見：腰麻下に約250ml 注入して行った. ほぼ正常な外観を呈する膀胱粘膜において, 後壁に1箇所粘膜下出血斑が認められた.

免疫・アレルギー学的検査成績：IgG 2,270mg/dl, IgA 160mg/dl, IgM 205mg/dl, IgE 152IU/ml. 血清補体価（CH50）27単位, RA（-）, サイトロイドテスト陽性（6,400倍）, マイクロゾームテスト陽性（409,600

倍）. 抗核抗体（-）, LE細胞（-）, LEテスト（-）, クームテスト（-）, 尿中好酸球（-）, 皮膚テスト：即時型反応ヨモギ（閾値 10^{-6} ）, ダニ（ 10^{-6} ）, 室内塵（ 10^{-4} ）, カンジダ（ 10^{-3} ）, 遅延型反応ヨモギ（++）, IgE RAST（Radio Allergo-Sorbent Test）スコア：ヨモギ2, ダニ3, 室内塵2（IgE RAST スコアは2以上が陽性）.

病理組織所見（図2 A, 2 B）：上皮は良く保たれていた. しかし上皮下結合組織, すなわち間質組織において著しい炎症性細胞浸潤や線維化及び浮腫などの非特異性慢性炎症が認められた. 炎症細胞のうち, 特に好酸球浸潤が著明で, より深層に多数認められた. リンパ球はわずかに見られるにすぎなかった. トルイジンブルー染色では肥満細胞もかなり多く認められた.

膀胱粘膜誘発試験：皮膚テスト及びRAST（Radio-Allergo-Sorbent-Test）陽性の室内塵・ヨモギ各アレルゲンについて検討した.

1) コントロールとして生食水20mlを6号ネラトンカテーテルより膀胱内に注入し, 約10分間観察したが, 特に異常は認められなかった.

2) 室内塵エキス10倍2mlを生食8mlに溶解し膀胱内に6号ネラトンカテーテルを通して注入した. 注入

図1 A：入院時の膀胱撮影. 最大容量は約150mlである.

図1 B 治療後の膀胱撮影. 最大容量は約250mlである.

図 2 A 間質に著しい好酸球浸潤やかなり強い線維化がみられる。H.E.染色100倍。

図 2 B 肥満細胞も多数見られる。トリイジンブルー染色、100倍。

表 1 誘発前後の尿中赤血球と尿中ヒスタミン値

誘発時期 検査項目	誘発前	誘 発 後			
		～1h	1～6h	6～24h	24～48h
尿中赤血球 (/1視野)	5～6	16～18	50↑	100↑	10～15
尿中ヒスタミン (ng/100μl)	2.54	7.04	2.70	3.53	2.18

後10分から15分後に軽度尿意を訴えた。しかしその他に特別異常はなかった。

3) ヨモギエキス10倍2mlを生食8mlに溶解し膀胱内に注入した。約10分後に排尿痛を強度、便意を軽度訴えた。約40分後に顔面紅潮、全身異和感、嘔気、呼吸困難等も出現した。6時間後頃には膀胱刺激症状が軽度残った。検査前と検査後1時間迄の尿及び1時間から6時間、6時間から24時間迄の尿を採取し、検討した(表1)。尿中の蛋白や白血球には変化が見られなかった。尿中赤血球は誘発後漸増傾向を示した。尿中ヒスタミンは1時間以内にピークを示し次第に減少した。

治療：ハイドロコチゾン300mgを生食水に溶解し膀胱内に注入した。注入量は患者が排尿を我慢できる迄であるが、前回よりも少しでも多目に注入できるように努力した。隔日の注入であるが開始時約150mlであったものが、2週間後約250mlに増大し、膀胱刺激症状もなく日常生活に支障はなくなった(図1B)。

考 察

自験例は尿所見や上部尿路の状態及び膀胱鏡所見において特別な変化が認められなかったが、膀胱間質組織において慢性的な著しい炎症性変化が存在した。特に炎症細胞浸潤は著しい好酸球や肥満細胞からなり、

特異な炎症像を呈した。なお本例は膀胱鏡的にほぼ正常な外観を呈する粘膜に僅かな粘膜下出血斑が1カ所認められたが、間質性膀胱炎に特徴的とされる潰瘍性病変は見られなかった。自験例の膀胱刺激症状の出現は昭和55年2月で約1カ月間継続し、その後軽快した。内視鏡検査は自覚症状が消失した同年8月であった。それ故症状が著しい時に検査が実施されていたら潰瘍性病変も見られたかもしれないが、実証したものではない。一方、疼痛などの症状や尿所見が正常の時でも、生検による膀胱組織では慢性炎症が認められ、膀胱容量が減少しているという事実は炎症がなお持続的に存在していることを示すものである。間質性膀胱炎の診断は臨床像よりも、どの臨床経過においても変わらず存在する組織像を主体とすべきであるという考え方が¹⁾²⁾あり、私達もこのように考える³⁾。本例に対しても組織像を主体とし、更に臨床所見も考慮に入れて間質性膀胱炎と診断した。なお、膀胱組織において著しい好酸球浸潤が認められ、この点より自験例は好酸球性膀胱炎とも言えるものであった。また自験例の膀胱容量は約150mlであり、Hand¹⁾の分類によればGrade IIであった。

間質性膀胱炎と潰瘍性大腸炎は病変部位にこそ膀胱と大腸との相違はあるが、いずれも間質を主病変とし、

炎症性潰瘍を作ることと特徴とする。両疾患の好発年齢や性別頻度も同様で、症状においても一方が頻尿や排尿痛等の膀胱しぶりを示せば、他方も下痢や腹痛などのしぶりを特徴とする。病理組織学的に炎症細胞浸潤はリンパ球、形質細胞、好酸球などからなる。更に両者は慢性かつ極めて難治性の経過を辿り、病変の線維性変化のため萎縮膀胱や腸管の狭窄を示すに至る⁴⁾⁵⁾(表2)。自験例も以上のような両疾患の臨床的及び組織学的所見を有すると共に、特に膀胱と大腸の生検組織において、同じように著しい好酸球浸潤が認められたことは興味あるところである(図3)。

このように両疾患は臨床的にも組織学的にも類似しているので、間質性膀胱炎は潰瘍性大腸炎と同じような原因ではないかと、Jacobco ら⁶⁾によって推定されている。一方、Bohne⁷⁾らはSkin-Window 法を用いて白

血球遊走能を検討した。その結果、本症では好塩基細胞が多数遊走していることを認めた。この所見は潰瘍性大腸炎に報告されているので、両者は同一の病因を推定させると述べた。両者の原因として、Jacobco ら⁶⁾は自己免疫疾患説を、Bohne ら⁷⁾はアレルギー説をそれぞれ異った機序を想定しているが、いずれも免疫異常が原因として共通している。

以上のごとく、間質性膀胱炎と潰瘍性大腸炎の原因の類似性を唱えた、Jacobco ら⁶⁾及びBohne ら⁷⁾も両疾患の合併を経験してはいない。両疾患の合併の報告は、私達の検索した限りでは他に見られない。自験例はサイロイドテストやマイクロゾームテストが陽性で自己抗体が存在するが、潰瘍性大腸炎を除いて、明らかな自己免疫疾患の合併は認められない。一方自験例は気管支喘息や鼻アレルギーなどのアレルギー性疾患が合併していた。また膀胱壁や腸管に著しい好酸球浸潤や肥満細胞浸潤が認められた。従って免疫異常のうち特にI型アレルギーの関与について検討を加えた。

自験例に40種類の抗原を用いて皮膚テストを行った。そのうちダニ、室内塵、ヨモギ、カンジダなどの抗原に陽性皮膚反応を示した。本例には皮膚テストが行われなかった抗原にも陽性抗原が存在するかもしれないが、検索し得た抗原のうち、IgE 抗体が明らかに陽性を示した室内塵及びヨモギ抗原について、間質性膀胱炎発症との関連性を検討した。もし、膀胱壁の肥満細胞に室内塵やヨモギなどの抗原に特異的なIgE 抗体が存在するなら、膀胱壁を場としてアレルギー反応が惹起されるのではないかと考えられた。そこで、経尿道的に室内塵やヨモギ抗原を別々に膀胱腔内へ注入した。その結果、室内塵の膀胱内注入では膀胱刺激症状がわずかに認められ、同濃度のヨモギ抗原ではやや強く認められた。また注入前後の尿検査では、尿中赤血球が漸増する傾向が認められ、尿中ヒスタミンは注入後1時間以内において最も高値を示した。

この結果から、膀胱壁肥満細胞上に抗原特異的IgE 抗体の存在が示唆された。従って、なんらかの原因でリンパ行性、血行性、経尿道的及びその他の理由で抗原が膀胱壁に到達すれば、膀胱壁を場としたアレルギー反応が十分起こり得ることも推定された。

なお、抗原の膀胱内注入で、尿路以外にも呼吸器や腸管に症状が誘発されたことは、膀胱壁より抗原の一部が主として血行性に吸収され各ショック臓器で直接反応を起こしたものと考える。従って尿中において測定された誘発後のヒスタミン量は膀胱臓器におけるア

表2 間質性膀胱炎と潰瘍性大腸炎の臨床所見の比較

疾患別 項目		間質性膀胱炎	潰瘍性大腸炎
1	主病変	非特異的炎症性潰瘍	同
2	部 位	膀胱の間質	大腸の粘膜・粘膜下織
3	原 因	不 明	同
4	年 齢	若年者に多い	同
5	性 別	女性に多い	同
6	症 状	頻尿・排尿痛・血尿	下痢・腹痛・血便
7	経 過	慢性で難治性	同
8	予 後	萎縮膀胱	内腔の狭窄
9	炎症細胞浸潤	リンパ球・形質細胞 好中球・好酸球	同

図3 大腸の生検組織像。間質はやや浮腫状で慢性炎症細胞浸潤を認める。特に好酸球浸潤が目立つ。H. E.染色，100倍。

レルギー反応の結果分泌された量の他に、膀胱以外の臓器におけるアレルギー反応により腎を経て尿中に分泌されたものも含まれる。しかし、誘発後膀胱刺激症状の発現が30分以内にあったことから、誘発後1時間以内にピークを示した尿中ヒスタミンは症状との関連性、すなわち膀胱壁におけるアレルギー反応の存在が考えられた。

また誘発後の下痢症状悪化のため、その他の誘発テストは施行できなかった。従って、本例における室内塵及びヨモギ抗原に対する特異性を証明することができなかった。しかし、下痢症状の出現は明らかに膀胱壁と腸管との関係を示す1つの所見である。

結 語

1. 潰瘍性大腸炎の経過中に発症した29歳、男子の間質性膀胱炎の1例を経験した。

2. 自験例は気管支喘息や鼻アレルギーの合併のほか、膀胱と大腸の間質に著しい好酸球の浸潤を認めた。

3. アレルギー学的検討の結果、間質性膀胱炎の発症にアレルギー反応の関与が示唆された。

4. 副腎皮質ホルモンの膀胱内注入と膀胱拡張により膀胱容量の増加を認めた。

なお本論文の要旨は1981年6月18日に東京都において開

催された第402回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

文 献

- 1) Hand, J.R.: Interstitial cystitis. Report of 223 cases. *J. Urol.*, 61, 291—310, 1949.
- 2) Smith, B.H.: Chronic ulcerating interstitial cystitis (Hunner's ulcer). *Arch. Path.*, 93, 76—81, 1972.
- 3) 山田哲夫, 田口裕功: 間質性膀胱炎の臨床研究。その1—(1)。結核性萎縮膀胱と間質性膀胱炎による萎縮膀胱との臨床的及び組織学的検討。日泌尿会誌, 75, 638—645, 1984.
- 4) 村岡松生, 相磯貞和, 三浦総一郎: 潰瘍性大腸炎における腸管合併症の検討。日消会誌, 75, 1727—1734, 1978.
- 5) 土屋雅春, 日比紀文, 朝倉 均: 潰瘍性大腸炎。免疫と疾患, 2, 83—90, 1981.
- 6) Jacobo, E., Stamler, F.M. and Culp, D.A.: Interstitial cystitis followed by total cystectomy. *Urology*, 3, 481—485, 1974.
- 7) Bohne, A.W., Hodson, J.M., Rebuck, J.W. and Reinbard, R.E.: An abnormal leucocyte response in interstitial cystitis. *J. Urol.*, 88, 387—391, 1962.

(1984年10月1日受付)