

特集

間質性膀胱炎

松川 宜久*

はじめに

間質性膀胱炎とは、膀胱の間質(膀胱壁の内側にある粘膜上皮と筋肉の層の間)に慢性的な炎症が起こり、膀胱が硬くなり、容量が小さくなってしまふ病気である。通常の細菌感染でおこる膀胱炎とは別の病気であり、最近の研究によって、免疫応答の関与が考えられているが、発病や重症化の詳細なメカニズムは分かっていない。中高齢の女性に多くみられ、比較的稀な疾患であるが、膀胱痛、頻尿、尿意の亢進、尿意切迫感(急に起こる我慢のできない尿意)などの症状がみられ、これらの症状は困窮度が高く、生活の質に大きく影響を及ぼす。泌尿器科専門医であっても、その診断や治療に苦慮することが多く、希少性、著しい生活障害、原因不明などの要件から、2015年10月には一部の重症例が指定難病に認定されている。本稿では間質性膀胱炎の定義、疫学、病態、診断、治療について概説する。

I. 間質性膀胱炎の定義～膀胱痛症候群との違い

間質性膀胱炎(Interstitial Cystitis: IC)とよく似た疾患概念を表す言葉に膀胱痛症候群(Bladder Pain Syndrome: BPS)が挙げられる¹⁾。これまで、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群(IC/BPS)として、膀

胱に関連する慢性の骨盤部の疼痛、切迫感または不快感があり、尿意亢進や頻尿などの下部尿路症状を伴い、混同しうる疾患がない状態の総称として用いられてきた。しかし、最近ではIC/BPSのうち膀胱鏡検査によってハンナ病変(図1)のあるものを間質性膀胱炎(ハンナ型)(Hunner type IC: HIC)、それ以外を膀胱痛症候群(BPS)と呼ぶことが一般的となっている。その背景には、ハンナ病変のあるものは、組織学的にも遺伝子発現からも、非ハンナ型のBPSとは異なる疾患であると示されたことが挙げられる。従って実臨床では、「尿充満時の疼痛」などICが疑われる患者に遭遇した場合、膀胱鏡検査によるハンナ病変の有無を評価して、HICかBPSかを鑑別することが、適切な診断・治療のためにも重要となる。

II. 間質性膀胱炎の疫学

IC/BPSに関する疫学調査は、診断の定義が異なることもあり、その罹患率は0.01~2.3%とばらつきがみられる¹⁾。また、女性の罹患率は男性の約5倍と考えられている。2013年の本邦の調査²⁾では、治療中のIC患者数は約4,500人(0.004%: 全人口の10万人あたり4.5人)と推定されているが、2023年に行われた排尿に関する大規模な疫学調査³⁾によれば、膀胱痛が1日1回以上起こる頻度は1%前後と報告されており、潜在的にはもっと多くのIC/BPS患者がいると考えられる。

III. 間質性膀胱炎の病態

IC/BPSの病因・病態は不明であり、多元的な

— Key words —

間質性膀胱炎, ハンナ病変, 膀胱痛症候群

* Yoshihisa Matsukawa: 名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 准教授

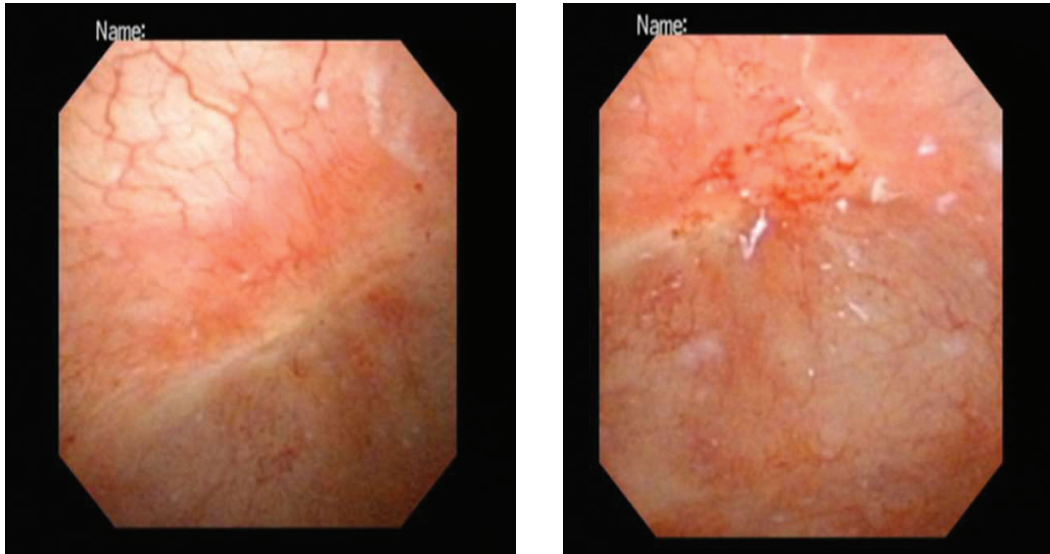


図 1 膀胱鏡検査におけるハンナ病変(自験例)

ハンナ病変は、平坦もしくは軽度に膨隆し、境界は比較的明瞭な発赤病変(びらん性の病変)を特徴とする。

要因により発症していると考えられている。これまで、尿路上皮機能不全やリンパ球・肥満細胞の活性化、免疫性炎症、侵害刺激受容機構の異常亢進、微生物感染などの関与が報告されている¹⁾。特に、間質性膀胱炎の8割は女性で、シェーグレン症候群や関節リウマチ、全身性エリテマトーデスといった他の自己免疫疾患を高頻度に合併するという疫学的特徴があること、また膀胱組織に浸潤するリンパ球もかなり clonality が高くなっていることから、膀胱局所における免疫応答の亢進、あるいは非抑制が、その発症、進展に影響していると考えられている。また秋山らは、間質性膀胱炎患者のゲノムワイド関連解析を行い、主要組織適合遺伝子複合体領域内に存在する、複数のヒト白血球抗原(HLA)遺伝子領域(HLA-DQB1, HLA-DPB1)の遺伝子多型が、その発症に関与していることを同定した⁴⁾。これらの変化は、BPS 症例では見られないことから、HIC とそれ以外(BPS)では病態が異なることが示唆される。

IV. 間質性膀胱炎の診断

図2に IC/BPS に対するアプローチをまとめた。

まずは、特徴的な症状である膀胱痛、特に充満時の膀胱痛の有無を確認することが肝要である。同時に頻尿症状を訴える患者も多く、これは膀胱容量の減少によるものだけではなく、疼痛を回避するために生じている可能性が考えられる。

IC/BPS が疑われる患者に対しては、①病歴や症状の聴取に加えて、②症状質問票と疼痛の評価、③身体所見、④尿検査の基本評価を行うことが推奨されている¹⁾。これらの検査により、症状の把握と混同しうる他疾患(過活動膀胱や尿路感染など)の除外を行う。また、図3に示したように、O'Leary & Sant による症状スコアと問題スコア(Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index: ICSI, ICPI)は、日本語版の妥当性も検証されており、IC/BPS の評価に有用である。

これらの評価で IC/BPS が強く疑われた場合、膀胱鏡検査を行う。ハンナ病変の評価に加えて、膀胱癌をはじめとする疾患の鑑別にも重要な検査である。ハンナ病変は、図1に示したように特徴的なびらん形成を伴う。遠景では発赤粘膜として認められ、病変部は正常の毛細血管構造を欠き、血管がもつれた糸のように網状に増生している。膀胱の頂部、側壁、後壁に好発するが、

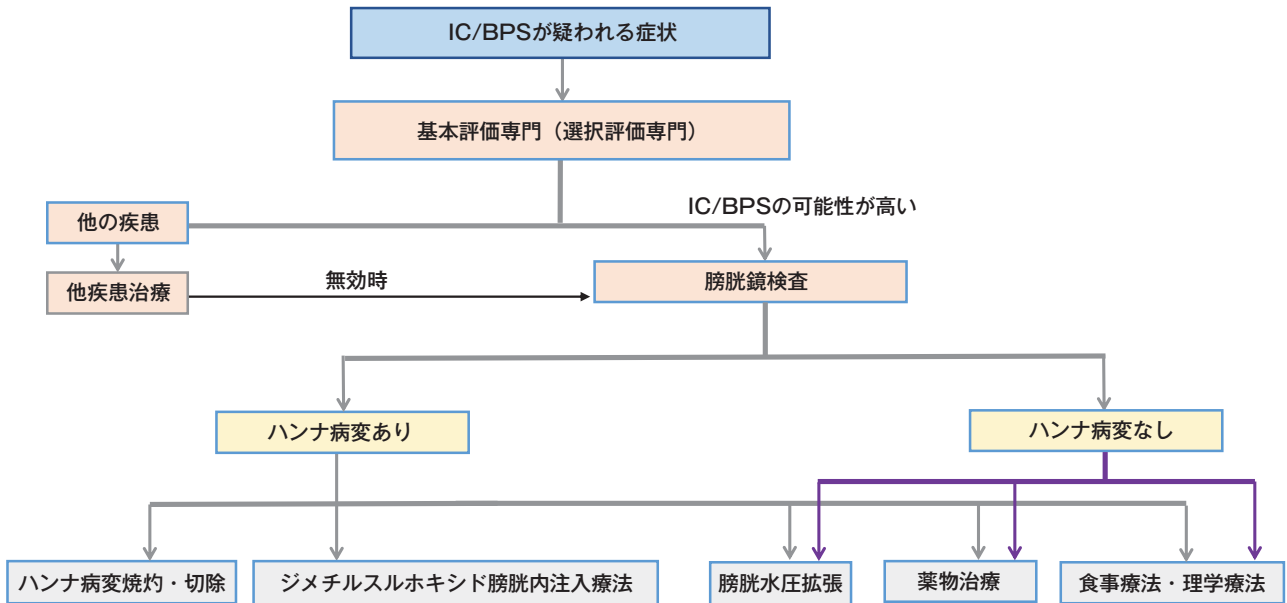


図2 IC/BPS に対するアプローチ

(筆者作成)

膀胱を拡張してしまうと正常粘膜との判別が困難になるので注意が必要である。

また、間質性膀胱炎(ハンナ型)のうち日本間質性膀胱炎研究会作成の重症度基準で重症の基準を満たすものは、2015年に医療費助成対象疾病(指定難病)となった。都道府県から指定を受けた指定医が診断書を作成することで、特定医療費支給認定の申請ができる。

V. 間質性膀胱炎の治療

IC/BPS に対する根治的な治療法は存在しない。現実的には、患者の病態、症状を考慮して、下記に挙げた治療を組み合わせる。前述した通り、HIC と Non-HIC (BPS)では、病態が大きく異なり、治療効果も異なることが多いため、これらを分類して治療を行うことが、IC/BPS 治療のキーになると考える。私見になるが、HIC では、ジメチルスルホキシド(Dimethyl sulfoxide : DMSO)の膀胱内注入治療を含む薬物治療をベースとして、初期治療時や症状増悪時に、経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術などの外科的治療を行い、一方、BPS 症例では、内服治療、保存的治療を中心に治療にあたるのが望ましいと考えている。

1. 保存的治療

保存的治療の多くは、エビデンスレベルは低いが副作用はないため、IC/BPS に対して有用である。ストレスは疼痛や尿意切迫感を増強するとされており、緊張の緩和(stress reduction)は有効と考えられている。理学療法も行われることが多く、骨盤内外筋膜マッサージにより膀胱痛などの症状改善がみられたとの報告がある⁵⁾。また、個人差はあるが、柑橘系の果物やジュース、香辛料、カフェイン、チョコレート、アルコールは、IC/BPS 症状を増悪させることが多いといわれており、食事療法も一定の効果が期待できる。

2. 薬物治療

IC/BPS に対しては多くの治療薬が用いられているが、保険収載されている治療薬は、2024年現在、DMSOの膀胱内注入療法のみであることに注意する必要がある。医学的な見地からIC/BPS に対して比較的有効と考えられる内服薬として、アミトリプチリン、スプラタスト、ステロイドが挙げられる。アミトリプチリンは、セロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを抑制して中枢神経の痛み刺激の伝達を抑えること

O' Leary & Santによる症状スコアと問題スコア (Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index : ICSI, ICPI)

間質性膀胱炎 症状スコア	間質性膀胱炎 問題スコア
この1か月の間についてお答え下さい	この1か月の間では、以下のことでどれくらい困っていますか
質問 1. 急に我慢できなくなって尿をすることが、どれくらいの割合でありましたか 0 全くない 1 5回に1回の割合より少ない 2 2回に1回の割合より少ない 3 2回に1回の割合くらい 4 2回に1回の割合より多い 5 ほとんどいつも	質問 1. 起きている間に何度も尿をすること 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
質問 2. 尿をしてから2時間以内に、もう一度しなくてはならないことがありましたか 0 全くない 1 5回に1回の割合より少ない 2 2回に1回の割合より少ない 3 2回に1回の割合くらい 4 2回に1回の割合より多い 5 ほとんどいつも	質問 2. 尿をするために夜起きること 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
質問 3. 夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回、尿をするために起きましたか 0 0回 1 1回 2 2回 3 3回 4 4回 5 5回かそれ以上	質問 3. 急に尿を我慢できなくなること 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
質問 4. 膀胱や尿道に痛みや焼けるような感じがありましたか 0 全くない 2 たまたま 3 しばしば 4 だいたいいつも 5 ほとんど常に	質問 4. 膀胱や尿道の焼けるような感じ、痛み、不快な感じ、押される感じ 0 困っていない 1 ほんの少し困っている 2 少し困っている 3 困っている 4 ひどく困っている
○を付けた数字の合計点： _____	○を付けた数字の合計点： _____

図3 O' Leary & Sant による症状スコアと問題スコア

(間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン 2019 より改変)

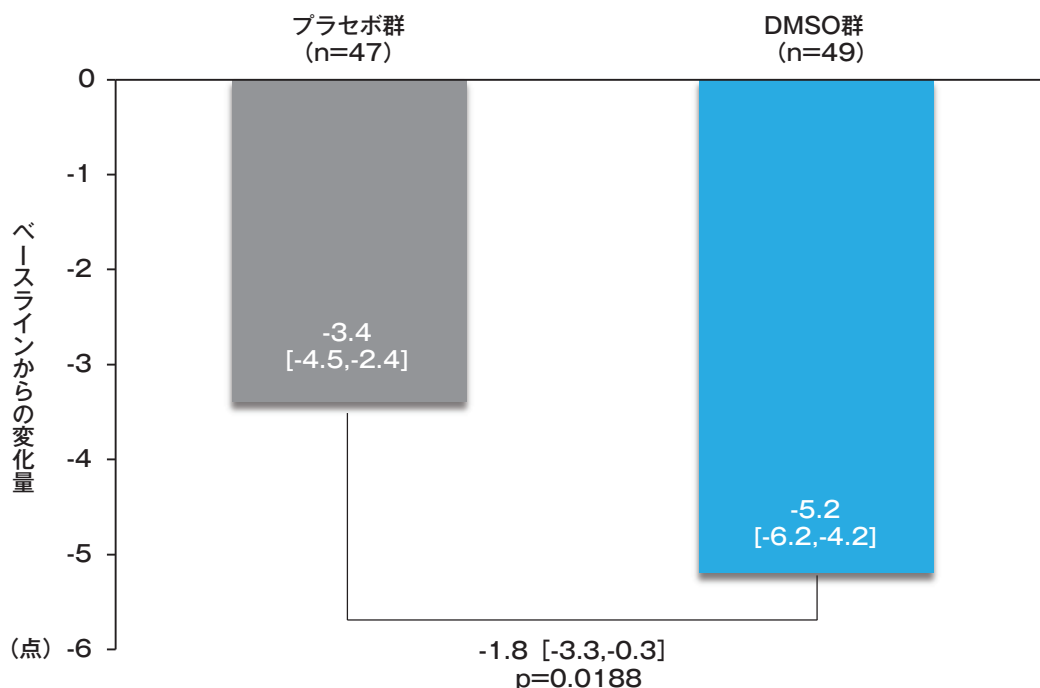


図4 DMSOの膀胱内注入治療の効果 ICSIのベースラインからの変化量
(投与12週後におけるプラセボ群との比較)

(文献8より作図)

で、IC/BPSの疼痛軽減にも期待できる¹⁾。また、スプラタストはヘルパーT細胞によるIgEの産生やIL-4、IL-5の産生を抑える働きがあると考えられ、少数例の報告であるが、IC/BPS患者の膀胱容量の増加と症状スコアの改善がみられたとの報告がある⁶⁾。また、ICの病態の主体が免疫反応によるものと考えれば、様々な炎症性サイトカインやT細胞の活性化の抑制作用を有するステロイドは、ICに対して有効であると考えられる。今後、大規模な臨床試験での検証は必要であるが、少数例の報告では、有意な疼痛改善効果が報告されている⁷⁾。

先述のごとく、適用の治療薬がこれまでなかったため、IC/BPSに対して薬物治療を行うことが難しかったが、2021年4月にDMSOの膀胱内注入治療が保険収載され、大きくIC/BPSに対する治療戦略が変化した。DMSOのICに対する正確な作用機序は不明であるが、DMSOの炎症抑制、筋弛緩、鎮痛、コラーゲンの分解、肥満細胞の脱顆粒などの作用により、IC症例に対して膀胱

痛と頻尿の改善が期待できる。本邦における第3相試験⁸⁾においても、プラセボと比較して症状の指標であるICSIの有意な改善が得られた(図4)。この薬剤は2週間おきに6回注入するが、外来通院で可能であり、重篤な副作用も少ないため、ICに対する治療の中心として位置づけている医師も少なくないと思われる。ただ、ハンナ病変を認めないBPS症例に対しては、その効果は劣ることを留意しておく必要がある。

3. 外科的治療

IC/BPSに対しては、膀胱水圧拡張術と経尿道的ハンナ病変切除・焼灼術が保険適用となっており施行可能である。膀胱水圧拡張術は、古くから診断および治療の目的で行われてきたが、有効性の根拠は低く、奏効率は約50%、奏効期間は6カ月から1年程度と考えられている。膀胱水圧拡張に加えて、ハンナ病変の焼灼が疼痛軽減などに有用と考えられており、本邦でも2022年4月に保険収載された。HICにおける症状の

	ハンナ型間質性膀胱炎	膀胱痛症候群
膀胱鏡所見	ハンナ病変 (微小血管の集簇)	ほぼ正常 (一部, 点状出血)
病理学的所見	リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤 膀胱の上皮剥離	ほぼ正常
保存的治療	緊張の緩和 食事療法	緊張の緩和 食事療法
薬物治療	ステロイド アセトアミノフェン スプラタスト	アミトリプチリン プレガバリン トラマドール
膀胱内注入療法	DMSO	—
外科的治療	ハンナ型間質性膀胱炎手術 膀胱摘出術	(膀胱水圧拡張術)

図5 HIC と BPS のそれぞれの検査所見および治療法について

(筆者作成)

程度とハンナ病変の大きさは相関しているため、ハンナ病変部の切除・焼灼によって疼痛軽減が期待できる。原則として膀胱水圧拡張術とあわせて、ハンナ病変の経尿道的凝固・蒸散術を行うことになる。約半数の症例で症状の改善が得られるが、多くの症例では、再燃し、再治療が必要となる。ただ繰り返しハンナ病変切除・焼灼術を行うことで、膀胱容量が低下を来すことが報告⁹⁾されており、DMSO の注入や薬物治療を組み合わせることで、症状増悪を遅らせて、外科的治療の頻度を下げる工夫も求められる。

最後に

IC/BPS に対する診療のポイントとして、ハンナ病変の有無により分類することが挙げられる。図5にHICとBPS別に、これまで述べた内容をまとめたので参考にさせていただきたい。一昔前と比べて、IC/BPSの認知度は大分に高まっているが、実臨床では、いまだにIC/BPSと診断されず、痛みや頻尿で困られている多くの患者さんがいる。本稿により、専門医はもちろん、非専門医の先生方にもIC/BPSに対する理解が深まれば幸甚の至りである。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本間質性膀胱炎研究会 / 日本泌尿器科学会編：間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン。リッチヒルメディカル，東京，2019.
- 2) Yamada Y, et al : A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. Transl Androl Urol 2015 ; 4(5) : 486-490.
- 3) Mitsui T, et al : Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan : Results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023). Int J Urol 2024 ; doi : 10.1111/iju.15454.
- 4) Akiyama Y, et al : Genome-wide association study identifies risk loci within the major histocompatibility complex region for Hunner-type interstitial cystitis. Cell Rep Med 2023 ; 4(7) : 101114.
- 5) FitzGerald MP, et al : Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. J Urol 2012 ; 187(6) : 2113-2118.
- 6) Ueda T, et al : Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. J Urol 2000 ; 164(6) : 1917-1920.
- 7) Soucy F, et al : Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. J Urol 2005 ;

173(3) : 841-843.

- 8) Yoshimura N, et al : Efficacy and safety of intravesical instillation of KRP-116D (50% dimethyl sulfoxide solution) for interstitial cystitis/bladder pain syndrome in Japanese patients : Amulticenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. Int J

Urol 2021 : 28(5) : 545-553.

- 9) Akiyama , et al : Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis. Sci Rep 2021 : 11(1): 105.