

間質性膀胱炎のアレルギー学的研究

(1) イカとエビアレルギーによる間質性膀胱炎の1例

国立相模原病院泌尿器科

山田哲夫 田口裕功

同 リウマチ・アレルギー臨床研究部

西村 浩 三田晴久 信太隆夫

Key words: food allergy — interstitial cystitis

(受付: 3月5日, 1984)

緒言

私たちは、難治性といわれている間質性膀胱炎の1例の治療を経験した。この症例は、約10年間にわたる激しい膀胱刺激症状のため数箇所の医療機関を受診したが、原因不明のため精神異常とまでいわれていた。この症例の病歴にアレルギー的素因が濃厚であることを認め、アレルギー的検討を行った。その結果、食餌アレルギーの関与が証明され、適切な指示と治療により、その後約10年間の経過を観察しているが再発はみられていない。

現在まで間質性膀胱炎の原因としてアレルギーの関与が言われているが、その理由は本症の病歴にアレルギー的素因があったり¹⁾、疼痛に対し抗ヒスタミン剤が奏効したり²⁾あるいは組織学的所見³⁾が根拠となるものであった。しかしこれらの根拠はアレルギーの関与を示唆するのみで証明するものではない。私たちはアレルギー学的診断法を用い、ここにその関与を証明した。

症例

患者: 33歳, 男性, 1941年(昭和16年)生まれ

初診: 1975年8月1日

主訴: 膀胱・尿道部痛

家族歴: 3人の兄全員がサバで蕁麻疹が出現し、姉はエビで下痢をする。

既往歴: 5歳の時外傷性脊椎骨折があった。13歳の時結核を疑われ右腎摘出術を受けたがその診断は明らかでなかった。26歳頃からエビを食べて時々蕁麻疹や下痢があった。最近ではエビのほかに、イカでも下痢や蕁麻疹が出現した。

現病歴: 27歳頃まで膀胱刺激症状が疲労時などに稀に感ずる程度であった。その頃から症状が次第に増強した。なお患者はエビやイカ摂取と膀胱刺激症状との因果関係について全く気づかず、普通のように摂取していた。28歳の時某院でノイローゼによる膀胱・尿道部痛として精神科的治療を受けたが効果はなかった。更にこのほかに数箇所の医療機関を受診し、尿道炎あるいは精神異常などと診断され治療を受けた。しかしいかなる治療にも軽快しなかった。1975年5月頃より堪え難い激しい尿道痛が頻発し、同年8月7日当科へ入院した。

現症: 体重46kg, 身長156cm, 血圧116/76mmHg, 脈搏84/分, 体温36.8℃。胸部は打聴診で異常なく腹部も触診上異常ないが、右腎部に約20年前の手術瘢痕創がある。前立腺はくるみ大, 表面平滑で軽い圧痛がある。疼痛のため顔面は苦痛にゆがみ、歩行は体を伸ばすことが不可能なためいわゆるエビ状で、膀胱しぶりのため長時間しゃがみこんだ姿勢のままでいた。排尿後も疼痛のため歩行できず、ベッドで仰臥位となることもできなかった。

血液一般所見: ヘモグロビン15.3g/dl, ヘマトクリット値41%, 赤血球 $470 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球 $5700/\text{mm}^3$, 血液像: 好酸球5%, 好中球66%, リンパ球26%, 単球3%, 総蛋白7.3g/dl, 総コレステロール219mg/dl, 総ビリルビン1.1mg/dl, アルカリホスファターゼ8単位, 酸ホスファターゼ2.6単位, GOT 14単位, GPT 9

Abbreviations: PK Prausnitz-Küstner; RAST radioallergosorbent test

単位, LDH 279単位, BUN 14mg/dl, 尿酸7.3mg/dl, クレアチニン0.4mg/dl, Na 140mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 109mEq/l, 蛋白分画: Alb. 62.1%, α_1 -glob. 3.5%, α_2 -glob. 10.5%, β -glob. 8.2%, γ -glob. 15.5%, ASLO 120Todd 単位, CRP (-), RA (-), 梅毒血清反応(-), 血糖値(空腹時) 108mg/dl.

免疫学的検査所見: 直接及び間接クームステスト(-), LE細胞及びLEテスト(-), 免疫電気泳動異常なし, 免疫グロブリン: IgG 1530mg/dl, IgA 177mg/dl, IgM 330mg/dl, IgE 1800IU/ml, 抗核抗体(-), 血清補体価 35.5 (CH50) 単位, 尿所見: 蛋白(-), 糖(-), 尿沈渣: 細菌(-), 白血球(-) - (+), 赤血球(-) - (+), PSP テスト 25%(15分値), フィッシュバーグ濃縮テスト 1025, 結核菌塗抹及び培養の3日間連続で陰性.

X線検査: 胸部及び腎膀胱部単純撮影で異常を認めない. 静脈性腎盂撮影で左残腎がやや代償性肥大を示すが腎盂・腎杯像は正常である. 尿道撮影でも異常所見はみられない. 膀胱撮影で膀胱尿管逆流現象や壁の変形はなかった. しかし膀胱撮影施行中激しい膀胱及び尿道部痛を訴え, 約250ml以上の注入は不可能であった.

膀胱鏡所見: 腰椎麻酔下で行う. 左後壁に小指頭大の白苔を付着した潰瘍と, その下方に粘膜のびらんが各々1箇所ずつあった. ほかの膀胱粘膜は浮腫状で充血や各所の瘢痕化も認められた. 容量を約330mlに拡張すると潰瘍及びびらん面より出血が著しく, 他の粘膜全体に点状出血斑が出現した.

入院経過: エビやイカを試食後約10分で蕁麻疹や痒感が顔面や大腿部・頸部・手指などを中心に出現した. 続いて尿道痒感が出現し, 次第に尿道痛が増強した. なお疼痛の出現時間や持続時間は一定せず, 約30-90分以内に出現し, 強い痛みはほぼ60分持続した. しかし尿道不快感や痒感及び軽い尿道痛はより長く, 約24時間前後持続することもあった. また食餌摂取とは無関係に早朝・雨天時・体調不良時などにも尿道痛を感ずることもあった. このような疼痛は鎮痛剤投与で一時的効果を認めたが, 抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイド剤を併用することにより著しい鎮痛効果をおさめることができた. そこで膀胱鏡及び臨床所見よりイカとエビの食餌アレルギーによる間質性膀胱炎を疑い, 以下のアレルギー学的検査を行った.

〔アレルギー学的検査成績〕

皮膚テスト: 即時型ではダニ(閾値: 2×10^{-4}), 室内

塵(10^{-5}), エビ(10^{-5}), イカ(10^{-4})に陽性, 遅延型ではダニ, 室内塵にのみ陽性を示した. アルスス型はすべて陰性であった. PK 反応による閾値はダニ625倍, イカとエビが25倍で陽性であった. RAST: イカとエビエキス(トリイ製, 10倍)に対するRASTでは陰性で, 対照と有意差を認めなかった.

寒天ゲル内沈降反応: 患者の2-3倍濃縮血清を使用しても沈降線を形成しなかった.

皮膚テスト陽性アレルゲンの皮下注誘発試験: ダニと室内塵エキス1000倍 2 mlの皮下注誘発試験では, 全身皮膚の痒感と蕁麻疹を認め, 同時に軽度の呼吸困難を訴えたが, 尿道痛は認めなかった. イカエキス1000倍0.5ml及びエビエキス1000倍1.1mlによる皮下注誘発試験では, 激しい尿道・膀胱部痛を伴うなど顕著な症状を示した. この詳細を以下に示す.

イカエキス誘発試験: イカエキス1000倍0.1mlを皮下注し全身反応を観察した. 10分後: 左前額部, 左側頭部に痒感が出現. 33分後: 尿路症状が軽微なため, イカエキス1000倍0.4mlを皮下注した. この直後より悪寒を感じ体全体の振顫が続いた. 追加後31分: 尿道痒感と共に尿道痛が出現. 追加後63分: 尿道痛が最も増強した. 追加後138分: 尿道痛は軽減し, 痒感が残った. 追加後187分: 尿道痒感も軽快した. 約8時間後まで軽度の尿道痛は時々認められた.

エビエキス誘発試験: エビエキス1000倍0.1ml 皮下

表1 イカ・エビ誘発前後の一般血液・尿検査成績

誘発の種類 検査の時間		イカエキス 10 ⁻³ 0.1ml 皮下注		エビエキス 10 ⁻³ 0.2ml 皮下注	
		誘発 24時間前	誘発 24時間後	誘発 24時間前	誘発 24時間後
一般血液検査成績	検査項目				
	ヘモグロビン(g/dl)	15.4	15.1	13.9	13.3
	赤血球($\times 10^4$)	494	496	450	424
	ヘマトクリット(%)	42.5	40.0	40.0	38.0
	白血球	4800	5900	4600	6000
	白血球百分率(%)				
	好塩基球	1	0	0	0
	好酸球	2	3	1	5
	好中球	54	58	53	66
	リンパ球	36	38	42	26
一般尿検査成績	単球	7	1	4	3
	CRP	-	-	-	-
	赤沈(60分)			13	10
	蛋白	±	-	-	-
	沈渣				
	細菌	-	-	-	-
	白血球	+	-	+	+
	赤血球	-	±	-	-

表2 イカ・エビエキスを誘発前後のヒスタミン・セロトニン量

検査項目 採取時間	ヒスタミン値				セロトニン値
	イカエキス $10^{-3}0.1\text{ml}$ 皮下注		エビエキス $10^{-2}0.2\text{ml}$ 皮下注		エビエキス $10^{-2}0.2\text{ml}$ 注
	血清 ($\text{ng}/100\mu\text{l}$)	尿 ($\text{ng}/100\mu\text{l}$)	血清 ($\text{ng}/100\mu\text{l}$)	尿 ($\text{ng}/100\mu\text{l}$)	血清 ($\mu\text{g}/1\text{ml}$)
誘発前	0.18	30	0.05以下	22	0.079
誘発後 30分	1.32		0.16		0.162
" 60分	0.50	146	0.60	77	0.097
" 6時間	0.36	40	0.05以下	26	0.086
" 24時間	0.05以下	14	0.05以下	28	

注後全身反応を観察した。7分後；注射局所の疼痛が増強し大腿内側の痒感が出現した。22分後；尿道痒感が出現し、上肢と大腿内側に痒感を訴え蕁麻疹が著明となった。54分後；尿路症状出現の程度が軽度なため、エビエキス100倍0.1mlの皮下注を追加した。追加後90分；この頃より激しい尿道痛をきたし、体をエビ状に前屈して痛みを堪えた。約6時間後；尿道痛は軽減した。なお検査中に5回の下痢を認め全身倦怠感を訴えた。

エビとイカエキスを誘発テスト前後の一般血液及び尿所見と膀胱鏡所見では特別差異は認められなかった（表1）。また誘発前と誘発後約24時間に施行した膀胱生検でも特に明らかな変化はなかった。すなわち、粘膜から間質に浮腫や線維化・血管の拡張があり、さらに少数のリンパ球・好中球などのほかに好酸球の浸潤が目立った。一方誘発試験による血中・尿中ヒスタミン及びセロトニンの経時的観察では表2のごとく、誘発後30-60分後に最も高値を示し次第に減少した（表2）。

エビエキスの膀胱内注入による誘発試験：誘発試験施行前に対照としてあらかじめ膀胱に留置した6号ネラトンカテーテルより約37℃の生食水20mlを注入した。約30分間観察したが全く異常所見は認められなかった。そこでエビエキス100倍20mlを膀胱内に注入した。6分後；拍動性の膀胱・尿道部痛が出現した。8分後；悪寒が出現し激しい痛みのためエビ状にうづくまるようにして堪えた。13分後；悪寒や痛みが増強し膀胱・尿道部の熱感も伴った。23分後；尿道部痛や熱感が軽減した。右下腹部の鈍痛が軽度残るが嘔気や嘔吐はなく、右上腕内側に軽度痒感があった。30分後；膀胱しぼり感や尿道部熱感及び排尿後痛があった。60分後；膀胱・尿道部痛は次第に軽減した。約6時間後においても排尿後痛のみ持続した。以上の諸検

査結果よりイカ及びエビと自験例の膀胱・尿道部痛との因果関係が明らかとなった。

〔治療及び予後〕

食餌よりイカとエビを除去し、週2回計10回生食水にて膀胱拡張を行った。退院後特に疲労時軽度症状がみられることもあったが、以前のような疼痛発作はなくステロイド剤を投与せず、約3箇月間にわたる抗ヒスタミン剤の内服のみで症状の軽快を認めた。約10年の経過を観察しているが予後は良好である。

考 察

自験例は難治性の激しい膀胱刺激症状があるにもかかわらず、症状と関連性を示すような異常が尿所見や上部尿路において認められなかった。しかし、膀胱内に特徴的な潰瘍性病変があり、腰椎麻酔下の膀胱拡張時において正常と思われる粘膜に点状出血斑がみられた。これらの所見から自験例を間質性膀胱炎と診断した。

この症例は、これまで約10年間にわたり、多くの医療機関により種々の治療が施されたが、原因が明らかでなく、その上膀胱刺激症状も軽快しなかった。現在まで間質性膀胱炎の原因¹⁾として、細菌感染説・病巣感染説・膠原病説・アレルギー説・循環障害説及び神経説などがあげられている。私たちは原因解明の手がかりとして病歴に注目した。自験例は家族歴や既往歴及び合併症などにアレルギー性疾患が多く認められた。また一般的治療にも抵抗する難治性の激しい膀胱刺激症状は抗ヒスタミン剤で著効を示した。更に入院時すでに、誘発前の膀胱組織像で、間質を中心に浮腫や毛細血管の拡張あるいは好酸球浸潤が認められた。そこで、これらの病歴や組織像から自験例にアレルギー反

応の関与が疑われた。

自験例は問診から食餌に対するアレルギーが疑われたので、即時型（I型）アレルギー反応の関与を証明するため、まず皮膚テストを行った。その結果、即時型反応ではダニ・室内塵・エビ・イカなどの抗原が陽性を示した。一方、IgE値は上昇し、PKテストでダニ・イカ・エビに対する抗体を証明した。そこで誘発試験を行って病気の直接原因となるアレルゲンの検査を行った。イカとエビの試食による誘発試験はもちろん、皮下注誘発試験でも主訴と同様の膀胱や尿道部の疼痛が出現した。一方、即時型皮膚テストで陽性に出たダニや室内塵の皮下注誘発試験では膀胱や尿道部の疼痛は認められなかった。このことはダニや室内塵に対し膀胱壁はショック臓器となっていないものと思われた。更に膀胱がエビやイカなどのアレルゲンに対するショック臓器であることを直接的に証明するために、膀胱内にイカとエビエキスを別々に注入し、いずれにも強度な膀胱及び尿道部痛を認めた。誘発試験後30分から60分以内に血中及び尿中ヒスタミンと血中セロトニンが最も上昇し、次第に減少した。このような検査結果から、膀胱壁におけるI型アレルギー反応が自験例の発症に関与していることが証明された。すなわち自験例の間質性膀胱炎の発症機序として、遊離されたヒスタミンは毛細血管の拡張や透過性の亢進を惹起し、膀胱粘膜の浮腫と膀胱壁筋層のれん縮を起こす。同時にセロトニンが毛細血管を収縮し、組織の阻血状態を作り潰瘍形成を助け、本症に特異的な強い疼痛を起こす。そしてこのようなアレルギー反応による炎症が反復することで、膀胱壁の線維化と癒着化が伸展し、萎縮膀胱に至るものと思われた。

なお自験例においてIgE中のイカ・エビに対する特異的IgE抗体を測定したが、本法では証明不可能であった。またアルサス型皮膚反応や沈降反応が陰性で血清補体価(CH50)も正常範囲であり、蛍光抗体法は施行されなかったが、自験例にはIII型反応の関与はないように思われた。またそのほかのII、IV型アレルギー反応の関与の有無についてあまり詳しく検討していないため不明であるが、今後の検討を要するところである。

またI型アレルギーのショック臓器は膀胱のみならず皮膚や消化器にも発疹や掻痒感・下痢などの症状として認められたが、症状が軽微で膀胱症状が主であった。

更に、誘発前後の膀胱組織像において明らかな差異

を認めなかったことは、すでに長期間にわたり頻回のアレルギー反応により形成された組織学的変化に対し、誘発試験のみで光学顕微鏡的レベルにおいて明らかな組織学的変化を及ぼすに至らなかったものか、あるいは生検の時期が問題と思われた。

以上から、食餌よりイカとエビを除去することを治療の主体とし約10年間の経過を観察しているが、全く以前のような疼痛を認めていない。

現在まで、本邦では間質性膀胱炎の原因において食餌アレルギーの関与を証明し、報告したものはない。欧米ではPowellら³⁾が間質性膀胱炎の原因に食餌アレルギーの関与を報告しているのみである。Powellらはトマト・ナッツ・コショウなどの食餌が間質性膀胱炎の原因であったと述べている。しかし彼らの診断方法は皮膚テストと食餌摂取誘発試験であり、アレルゲンの皮下注及び膀胱内注入などの誘発試験は行われなかった。したがって自験例のごとく、アレルゲンそのものによるアレルギー反応が膀胱壁で直接起こったものか、あるいは膀胱以外のショック臓器におけるアレルギー反応によって生じた化学伝達物質による作用なのか不明である。

以上のごとく、難治性の間質性膀胱炎の1例の原因がアレルギーであることを証明し、治癒させることができた。この経験は、従来莫然と言われてきた間質性膀胱炎におけるアレルギーの関与を明らかにした貴重な症例である。更にこの経験は、ほとんど解明されていない泌尿器科領域におけるアレルギーの関与を明らかにする糸口になるかもしれないと思われた。

結 語

1. 約10年間にわたる難治性の膀胱刺激症状を有した33歳、男子の間質性膀胱炎の1例を経験した。病歴や試食によりエビとイカが原因と推定された。
2. 皮膚テストやPKテストでエビとイカの抗体が証明され、エビとイカエキスの皮下注や膀胱内注入による誘発試験及び食餌負荷試験で主訴と同様な膀胱刺激症状が出現した。
3. 誘発テスト前後の血中と尿中ヒスタミン値や血中セロトニン値が症状と相関関係を示した。
4. 食餌よりエビとイカを除去することに治療の主体を置き、約10年間の経過を観察しているが、症状の再発を認めない。

5. 以上より自験例はエビとイカによる I 型アレルギー反応が原因と診断された。

文 献

本論文の要旨は、1977年5月松本市において開催された第65回日本泌尿器学会総会と同年10月東京都において開催された日本アレルギー学会総会において発表した。

- 1) Hand, J.R.: Interstitial cystitis. Report of 223 cases. *J. Urol.* 61, 291-310, 1949.
- 2) Simmons, J.L.: Interstitial cystitis. An explanation for the beneficial effect of antihistamine. *J. Urol.* 85, 149-155, 1961.
- 3) Powell, N.B., Powell, E.B., Thomas, O.C., Queng, J.T. and McGovern, J.P.: Allergy of the lower urinary tract. *J. Urol.* 107, 631-134, 1972.

ALLERGIC STUDY OF INTERSTITIAL CYSTITIS

(1) A Case of Interstitial Cystitis Caused by Allergy of Squid and Shrimp

Tetsuo Yamada and Hirokazu Taguchi

Department of Urology, National Sagamihara Hospital

Hiroshi Nisimura, Haruhisa Mita and Takao Sida

Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Sagamihara Hospital

A case of interstitial cystitis was encountered, which we believe to have been caused by an allergy to shrimp and squid. The 33-year-old male patient, who had been suffering from incurable bladder irritability since 1965, first visited our clinic in 1975. His past history and the sampling of shrimp and squid led us to suspect that they could be responsible for his condition. The provocation tests was done by injection of the extract into the hypodermis and vesical cavity. This led to a recurrence of symptoms similar to the chief complaints and, at the same time, increased the levels of histamine and serotonin in the blood and urine. Omitting shrimp and squid from the diet has prevented a recurrence of the symptoms.
