

小児アレルギー性膀胱炎 20 例 (広義の好酸球性膀胱炎)の臨床的検討

我喜屋宗久^{*1)}, 小川由英^{*2)}, 中井秀郎・川村 猛^{*3)}

Clinical study of 20 cases of pediatric allergic (eosinophilic) cystitis

Twenty pediatric cases of aseptic chronic cystitis due to allergy are presented. In 6 of these, eosinophilic inflammation was histologically confirmed, however the remaining cases also seemed to have similar causative factors. The average age of these patients was 7.1 years (male : 14 cases, female : 6 cases), and gross hematuria and bladder irritation were prominent and more severe than in common bacterial cystitis. Practically almost all of the patients had allergic disorders, and 17 cases had eosinophilia, while elevation of serum IgE was detected in 10 cases. Endoscopically, the lesions were classified into 2 groups : one was diffuse congestion with edema of the mucosa, and the other was granulomatous lesions similar to botryoid sarcoma. Biopsy specimens obtained from 6 cases of each lesion type showed infiltration of eosinophilic cells into the submucosa and muscular layers with congestion and edema of the mucosa. All of the patients improved without steroid administration or surgical intervention, within only 4 weeks of hospitalization free from certain allergens. In follow-up studies, recurrences have not been experienced with the exception of two cases.

This result show that eosinophilic cystitis in children should be considered as a temporary reaction to some category of allergens, from which the patients should simply be kept free without any special urological management.

Rec. 8/30/1999, Acc. 9/4/1999, pp 359~364

Munehisa Gakiya^{*1)}, Yoshihide Ogawa^{*2)}, Hideo Nakai・Takeshi Kawamura^{*3)}

key words : allergic cystitis, eosinophilic cystitis, children

数カ月にわたり外来診療での治療に難渋していた難治性膀胱炎患児が、検査目的のために入院してわずか1週間後には症状が消失した症例をはじめ経験したのが、約10年前のことである。以後、同様な好酸球性膀胱炎患児を20症例経験してきた。

アレルギー疾患の増加が報告されている昨今、泌尿器科領域におけるアレルギー疾患として病態・病因の解明が未だ十分でない好酸球性膀胱炎について検討したので報告する。

対 象

対象は、沖縄県立宮古病院、琉球大学医学部付属病院および都立清瀬小児病院を直接受診、または他院より紹介受診し、外来での2週間以上の抗菌剤治療に抵抗性を示した難治性膀胱炎患者で、入院しIVP、VCG、膀胱鏡検査などの種々の検査の結果原因不明で、なんらかのアレルギーが関与したと推定された20例である。

結 果(表1)

20例の内訳は、性別は男児14例、女児6例で、年齢は2歳2カ月から12歳9カ月までで平均7歳4カ月である。

主訴は膀胱炎症状が主体であるが、頻尿を呈したものの13例、排尿時痛12例、血尿11例、尿失禁2例、残尿感1例であった(重複あり)。一般の膀胱

^{*1)} Department of Urology (Chief : M. Gakiya), Okinawa Prefectural Hospital 沖縄県立宮古病院泌尿器科

^{*2)} Department of Urology (Director : Y. Ogawa), School of Medicine, University of The Ryukyus 琉球大学医学部泌尿器科学教室

^{*3)} Department of Urology (Chief : T. Kawamura), Tokyo Metropolitan Childrens' Hospital 東京都立清瀬小児病院泌尿器科
Offprint requests to : Munehisa Gakiya, 807 Higashi Nakasone, Hirara-city Okinawa, 906-0007 Japan

表 1 好酸球性膀胱炎 20 例

症例	性別	年齢	アレルギー歴		常用薬	好酸球分画 (%)		IgE (U/ml)		尿細胞診	膀胱鏡所見	治癒までの期間
			本人			前	後	前	後			
1	男児	2歳6カ月	アトピー性皮膚炎	+	なし					class II	腫瘍状	40日
2	女児	9歳3カ月	アトピー性皮膚炎	+	なし						発赤・浮腫	13日
3	女児	7歳2カ月	不明	不明	なし						発赤・浮腫	12日
4	男児	11歳1カ月	喘息	+	アミノフィリン	20	2				発赤・浮腫	7日
5	女児	2歳2カ月	喘息	+	なし	1	2				発赤・浮腫	14日
6	男児	12歳9カ月	蕁麻疹	+	なし	7	2				発赤・浮腫	12日
7	男児	11歳	喘息	+	トラニラスト	24	4			class II	腫瘍状	120日
8	男児	4歳1カ月	アトピー性皮膚炎	+	なし	11	3			class II	腫瘍状	24日
9	男児	2歳6カ月	アトピー性皮膚炎	+	なし	12	4				発赤・浮腫	12日
10	男児	3歳3カ月	なし	+	なし	13	3			class II	腫瘍状	28日
11	男児	10歳4カ月	アトピー性皮膚炎, 喘息	+	テオフィリン, 柴朴湯	8	4	990	320	class II	腫瘍状	42日
12	女児	9歳3カ月	アレルギー性鼻炎	+	なし	12	7	420	120		発赤・浮腫	4日
13	女児	6歳9カ月	アトピー性皮膚炎, 喘息	+	柴朴湯, 小青竜湯	24	12	630	420	class II	発赤・浮腫	15日
14	男児	6歳	アトピー性皮膚炎	+	柴朴湯, ザジテン®	13	4	1900	320	class II	腫瘍状	30日
15	男児	12歳2カ月	喘息	-	アミノフィリン, 葛根湯	20	6	1700	290		発赤・浮腫	14日
16	女児	11歳	喘息	-	ステロイド	10	5	1430	320	class II	腫瘍状	106日
17	男児	6歳	アトピー性皮膚炎, 喘息	+	なし	29	12	920	900	class II	腫瘍状	68日
18	男児	5歳2カ月	喘息	+	柴朴湯	18	7	2300	800	class II	発赤・浮腫	30日
19	男児	6歳1カ月	喘息	+	柴苓湯, ステロイド	10	8	420	380	class II	発赤・浮腫	14日
20	男児	10歳2カ月	アトピー性皮膚炎	+	なし	8	7	410	360	class II	発赤・浮腫	12日

炎と比較して膀胱刺激症状強く、肉眼的血尿を呈するものがほぼ半数であった。

20例中18例で、なんらかのアレルギー疾患(喘息10例、アトピー性皮膚炎9例、アレルギー性鼻炎1例、蕁麻疹1例、重複あり)を伴っていた。

上記症例では、発症前あるいは発症時に抗アレルギー剤を主体とした常用薬を服用していたが、これら薬物は入院後すべて服用を中止させた。

受診時における尿中細菌培養検査では17例中16例が陰性であった。また20例中12例で、入院時に尿細胞診を施行しているが、いずれも class

II以下で、そのうち3例(No. 13, 14, 17)で尿中に好酸球を認めた。

20例全例に膀胱鏡検査が行われた。発赤、浮腫、潰瘍を呈したものの(図1)が12例、浸潤癌を疑わせるような腫瘍状隆起を呈したものの(図2)が8例であった。腫瘍状隆起を示した7例と発赤、浮腫を呈した3例、計10例で生検を施行し、そのうち6例(No. 10, 11, 13, 14, 15, 16)で筋層の好酸球浸潤を証明した。

発症時および治癒時に、20例中17例で血中好酸球分画を、20例中10例で血中IgEを検査した。

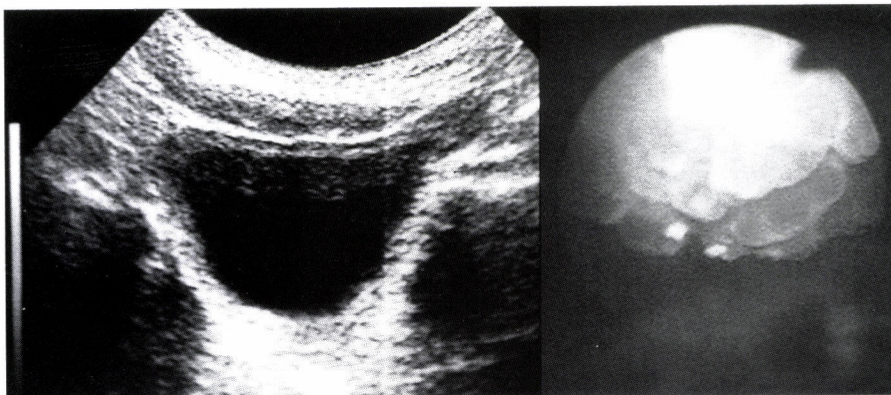


図 1 好酸球性膀胱炎浮腫型
左は超音波所見, 右は膀胱鏡所見である。

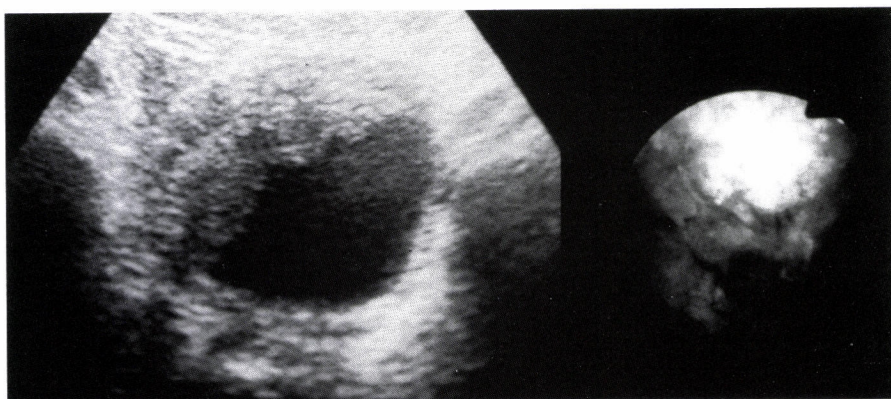


図 2 好酸球性膀胱炎腫瘤形成型
左は超音波所見, 右は膀胱鏡所見である。

好酸球, IgE とともに, 全例発症時には高値であったものが治癒時には減少していた(好酸球分画(%): 発症時 12.7 ± 2.0 , 治癒時 6.75 ± 0.8 , IgE (U/ml): 発症時 1067.8 ± 208 , 治癒時 481.0 ± 92).

20 例の治療であるが, 入院時に全例に ST 合剤またはセフェム系抗生剤を投与したが, 2 週間以内の短期投与である. 6 例で抗ヒスタミン剤を投与したが, ステロイド剤を含めその他の抗アレルギー剤は使用しなかった. 全例が入院により症状および膀胱鏡所見は消失した.

治癒までの期間は, 最短 4 日から最長 120 日までで平均 30.9 日であった. なお, 症状軽減したた

め一時外泊したところ再び膀胱炎症状増悪し, 長期入院となった症例が 2 例 (No. 7, 16) あったが, いずれの症例においてもその後再発は認めていない.

考 察

アレルギーが原因で発症する膀胱炎には間質性膀胱炎, 出血性膀胱炎, 好酸球性膀胱炎などが知られているが, これらの病名に対する定義はまだ明らかではなく, 症例によっては重複する場合もあるのではないかと考えられる. また, いわゆる好酸球性膀胱炎は, 成人においては臨床上膀胱腫瘍と鑑別を要する膀胱の隆起性病変としての報告

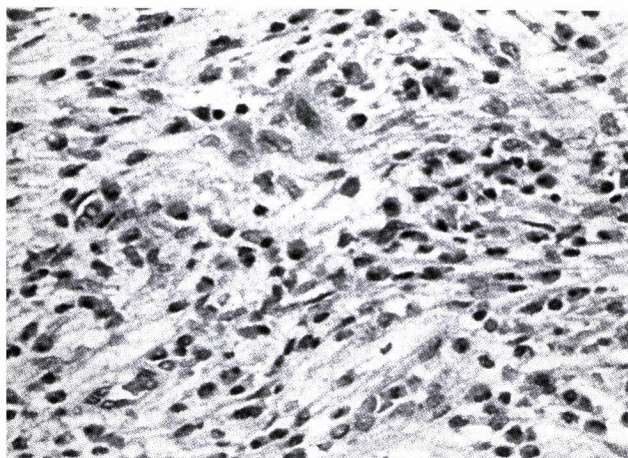


図3 好酸球性膀胱炎
急性期病理組織：間質に多数の好酸球浸潤を認める。

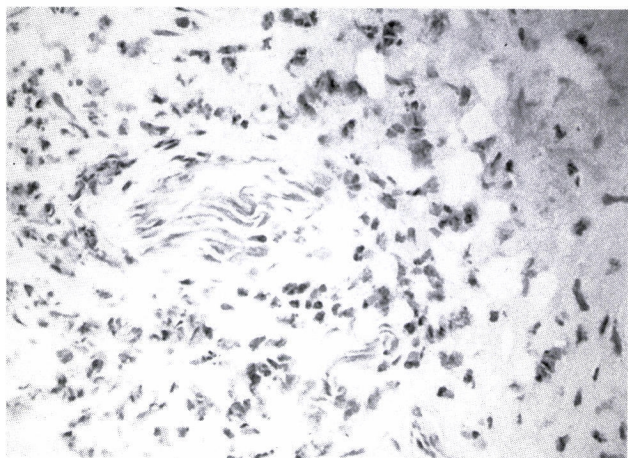


図4 好酸球性膀胱炎
慢性期病理組織：好酸球浸潤はわずかで間質の線維化が優勢となっている。

は多いが、小児における同様の病変は主に、難治性尿路感染症の亜型として注目されて cystitis cystica として報告され¹⁾、膀胱腫瘍との鑑別という点ではあまり関心がはらわれてはおらず、報告も少ない。筆者らはこれまでの臨床経験から、小児においても実際にはもっと多い疾患であると考えている。

自験例にアレルギーの関与を考えた理由は、濃厚なアレルギー性体質と難治性で無菌性の膀胱刺激症状、そして入院というアレルゲンからの隔離

対策のみで自然治癒した臨床経過からである。好酸球性膀胱炎の診断について、山田ら²⁾は筋層を含む膀胱生検で、好酸球増多部位局所の好酸球数が200倍視野の平均で5個以上を陽性とすることを提唱し、また尿中に好酸球を認めれば本症の可能性を有するとしている。自験20例のうち膀胱生検で好酸球が証明されたものは6例で、尿細胞診で好酸球を認めたものは3例にすぎない。しかし、Hellstrom ら³⁾は急性期に認められる著明な好酸球浸潤や粘膜浮腫(図3)は早期に慢性炎症像や線維化に置換され、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、しだいに慢性像が優位になっていく(図4)と述べている。生検の時期によっては好酸球浸潤の程度がかなり変化する可能性が推測される。よって、筆者らは組織学的に好酸球を証明できずとも、①無菌性難治性膀胱炎、②アレルギー素因、③血中好酸球増多、IgE上昇、④膀胱鏡での発赤・浮腫あるいは腫瘤性病変、⑤組織学的好酸球浸潤、⑥抗原隔離での症状寛解という6項目の臨床的特徴のうち4項目以上を有する場合は、好酸球性膀胱炎として診断し治療することとしている。組織学的に好酸球を証明できずに好酸球性膀胱炎とすることに異論もあるであろうが、間質性膀胱炎、出血性膀胱炎、好酸球性膀胱炎の定義が不明確な現在、自験20例は、いわゆる広義の好酸球性膀胱炎として以下考察する。

筆者らは、通常の膀胱炎よりも強い膀胱刺激症状をもち、外来通院での抗菌剤治療に抵抗性を示し、しかも初診時尿中細菌培養検査では陰性を示す難治性膀胱炎で、詳細な問診によりアレルギー素因を認めれば積極的にアレルギーによる膀胱炎を疑診し、末梢血の好酸球、IgE値の確認とともに早期の膀胱鏡検査および必要と判断されれば膀胱生検による膀胱組織所見を確認することとしている。好酸球性膀胱炎の膀胱鏡所見では、発赤、浮腫、潰瘍などの粘膜主体の病変を呈するtypeと、浸潤癌を疑わせる隆起性病変を呈するtypeの二つがあるとされる⁴⁾。後者の隆起性病変を認めた場合は、小児の場合でもブドウ状横紋筋肉腫との鑑別を考慮し膀胱生検は必須であるが、前者の粘

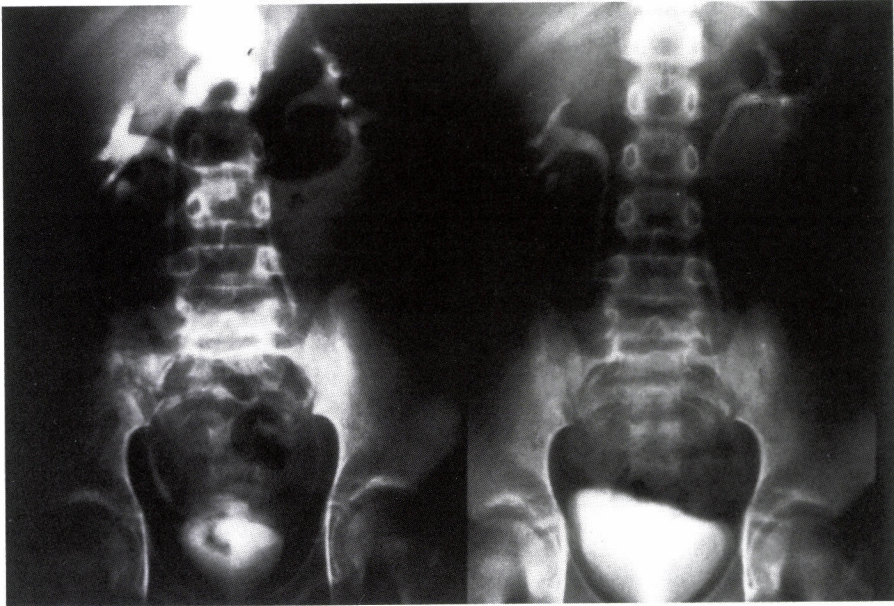


図 5 好酸球性膀胱炎 IVP
左は入院時，右は 14 日後退院時である。

膜中心の病変の場合，小児では生検をせずに経過観察することもよいであろう。なお，20 例の経験では，隆起性病変を呈する type のほうが，症状が顕著で組織学的検査で好酸球を認める頻度が高く，治癒までに時間を要する印象をもっている。しかし，血中好酸球増多，血中 IgE 上昇の程度と組織学的好酸球浸潤の有無は，関連性を認めなかった。

好酸球性膀胱炎の病因は未だ明らかではなく，膀胱を反応の場とした急性アレルギー反応説⁹⁾が支持されている。本症に合併するアレルギー性疾患としては，喘息，アトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，食事アレルギーなどがあげられており，また寄生虫感染⁹⁾や潰瘍性大腸炎⁷⁾と合併した報告例など多種多様である。その他，薬剤により誘発されたとする報告には，トラニラスト⁸⁾，ザジテン[®]⁹⁾などの西洋薬の他，柴朴湯，柴苓湯，小柴胡湯，柴胡桂枝湯などの漢方薬¹⁰⁾まである。これら薬剤と本症との因果関係については未だ不明であるが，筆者らは薬剤も本疾患のアレルゲンとしての可能性は否定できないという考えから，本症を疑った時点で上記薬剤の投与を中止した。なお，

これら薬剤服用中止後に患児らの基礎的アレルギー疾患の増悪は認めなかった。さらに膀胱炎症状の増悪や消退と基礎的アレルギー疾患の経過は全く関連なく経過した。膀胱はアレルゲンに直接暴露されることがほとんどないことから，本症のアレルギー反応発現には経気道・消化器，経皮誘発すべての可能性が考えられる。筆者らは IgE-RAST 法とパッチテストでアレルゲン検索を試みているが，もともとアレルギー素因をもつ患児で多くの抗原に陽性を示し，明確にアレルゲンを特定することは困難であった。自験 20 例全例が，入院という環境変化だけで改善し，治癒後退院までにマスク励行と自宅を厳重に清掃させることによりその後再発を認めていないことから，ハウスダスト，ダニ，花粉などの吸入アレルゲンが原因アレルゲンとして頻度が高いたであろうと推測している。なお，病因为解明されていないとはいえ，最近の知見によれば interleukin-5 (以下 IL-5) との関係が報告されている。電子顕微鏡や *in situ* hybridization さらに免疫組織化学を手法に用い，好酸球性膀胱炎における組織中の多数の好酸球が IL-5 を産生，分泌していることを証明

し, autocrine により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可能性が報告¹¹⁾されていることを追記しておく.

好酸球性膀胱炎の治療は, ① アレルゲンの検索とその除去, 脱感作療法, ② 抗生剤による二次感染の予防, ③ 抗ヒスタミン剤や強ミノファージェン C などによる抗アレルギー療法, ④ ステロイド療法などがあげられている. しかし, 自験例では全例が, アレルゲンからの隔離という意味での入院だけで改善し, 治癒後退院までにマスク励行と自宅を厳重に清掃させることによりその後再発を認めていない. 小児好酸球性膀胱炎の経過は安定し, 大部分はステロイドを用いない対症療法のみで比較的短期間で寛解するもの(図 5)であると考えられた.

文 献

- 1) Belman A : The clinical significance of cystitis cystica in girls : Results of a prospective study. J Urol 199 ; 661-663, 1978.
- 2) 山田哲夫, 田口裕功 : 好酸球性膀胱炎の臨床研究. その 2. 好酸球性膀胱炎 5 例の臨床検討. 泌尿紀要 31 : 1357-1364, 1985.
- 3) Hellstrom HR, Davis BK, Shonnard JW : Eosinophilic cystitis. A study of 16 cases. J Clin Pathol 72 : 777-784, 1979.
- 4) 豊田健一, 竹内一郎, 久島貞一, 伊藤勇市, 吉田 豊 : 尿膜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.
- 5) 橋本 博, 稲田文衛, 高村孝夫 : 好酸球性膀胱炎と後腹膜神経鞘腫の合併した 1 例. 泌尿紀要 31 : 2055-2059, 1985.
- 6) 山中 望 : 寄生虫感染が示唆された好酸球性膀胱炎の 1 例. 臨泌 41 : 67-69, 1987.
- 7) 山田哲夫, 田中裕功 : 潰瘍性大腸炎に合併した間質性膀胱炎の 1 例. 日泌尿会誌 76 : 752-756, 1985.
- 8) 平野章治, 小橋一功, 山口一洋, 上木 修, 小泉久志, 徳永周二, 嶋村正喜, 大川光央, 久住治男 : Eosinophilic cystitis の 2 例. 泌尿紀要 29 : 1329-1337, 1983.
- 9) 原 啓 : フマル酸ケトチフェン(ザジテン®)によると思われるアレルギー性膀胱炎の 1 例. 日泌尿会誌 83 : 284-285, 1992.
- 10) 厚生省薬務局 : 漢方製剤と膀胱炎様症状. 医薬品副作用情報 123 : 2-4, 1993.
- 11) Dubucquoi S : Evidence for eosinophil activation in eosinophilic cystitis. Eur Urol 25 : 254-258, 1994.