

トピックス

VI. 腎・膀胱病変
1. ループス膀胱炎

中野 正明

要 旨

ループス膀胱炎は間質性膀胱炎を基盤として、頻尿、排尿痛などの膀胱症状で発症し、水腎症や萎縮膀胱をもたらす全身性エリテマトーデス（SLE）の臓器障害の一つである。高頻度に消化管障害や腹膜炎を随伴する特有の臨床像を呈するが、SLEにおける出現頻度は1%程度のまれな病態であり、その疾患概念はいまだ広く認識されてはいない現状である。診断の遅れは膀胱機能の非可逆的な障害に直結するため、その臨床特徴を十分理解し、腹部超音波検査などで早期診断に努める必要がある。

〔日内会誌 90：1446～1451, 2001〕

Key words：ループス膀胱炎，ループス腸炎，ループス腹膜炎，水腎症

自験例や報告例をもとに概説する。

はじめに

全身性エリテマトーデス（SLE）は自己免疫的機序により、多彩な臓器障害をもたらす疾患である。膀胱にも低頻度ながら病変をきたすことがあり、ループス膀胱炎と呼ばれている。この病態は以前より報告はあるものの、1983年のOrthら¹⁾の報告以後症例が集積されつつある。本誌では1990年10月号で当時千葉大学第二内科の小池隆夫先生、高林克日己先生により、その疾患概念がトピックスとして紹介されている²⁾。その後十年以上経過して報告例も増加し、病態の解明も徐々に進んでいるが、いまだ臨床家に十分認識されているとはいえない現状である。そのために難治性の病態にいたる症例も少なくなく、今回再びトピックスとして取り上げられたものと思われる。本稿ではループス膀胱炎の疾患概念や診療上の留意点について、

1. 症例提示

症例：22歳，女性（表1，症例1）

主訴：頻尿，夜間尿

現病歴：1984年8月頃より悪心、嘔吐が出現し、某医で食中毒と診断された。その後も消化器症状が持続し、翌年3月本院内科を受診し精査を受けたが原因不明で、神経性食欲不振症や心因性嘔吐が疑われた。

その後も消化器症状が出没し、症状出現以後体重が15kgも減少し、さらに同年7月頃より頻尿、夜間尿も出現した。某医にて腹部超音波検査で両側性の水腎症を指摘され、本院泌尿器科に入院した。原因不明の腹水貯留も続くため、入院後試験開腹が行われたが、悪性腫瘍などの存在を示唆する所見は認められなかった。その後、抗核抗体陽性などより膠原病を疑われ当科に紹介された。なお、経過中にRaynaud現象、関節痛、脱毛、光線過敏症、皮疹などは認めて

なかの まさあき：新潟大学保健学科（第二内科）

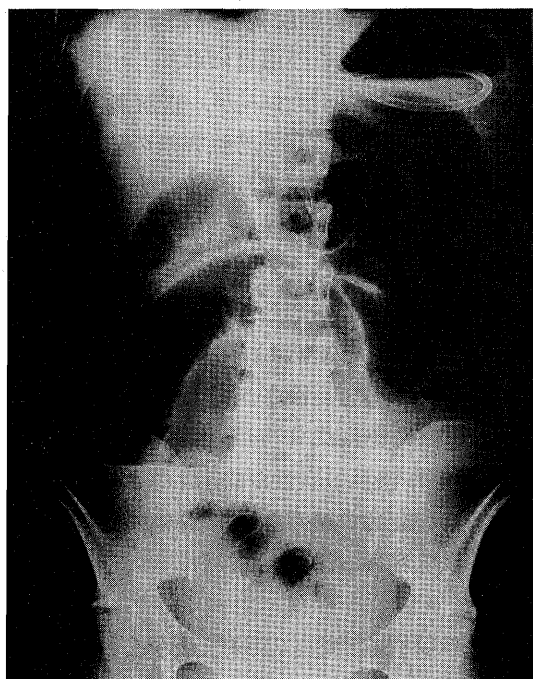


図1. 腹部X線像
著しいイレウス所見を認める

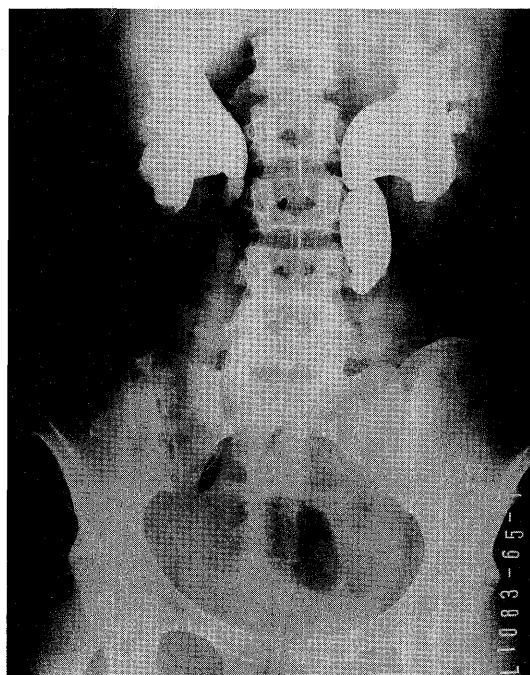


図2. 静脈性腎盂造影像
両側性の水腎症、水尿管症を認める

いなかった。

身体所見：身長155cm，体重40kg，血圧100/70mmHg，脈拍70/分 整，皮膚に紅斑なし，表在リンパ節触知せず，心・肺に特記所見なし，腹部に軽度圧痛あり，腹水徴候あり，下肢に浮腫なし，関節に変形・腫脹なし，神経学的に異常所見なし。

検査結果：抗核抗体40倍陽性，抗DNA抗体160倍陽性，抗SS-A抗体陽性，白血球・リンパ球減少あり，検尿異常なし，尿培養特記所見なし，血清総蛋白6.0g/dl，アルブミン分画50.8%， γ グロブリン分画24.5%，免疫グロブリン・補体異常なし，クレアチニンクリアランス70ml/分，腹水総蛋白4.3g/dl，腹水培養特記所見なし，腹水細胞診悪性細胞なし．腹部X線でイレウス像を認めた（図1）．静脈性腎盂造影にて両側性の水腎症・水尿管症を認めた（図2）．膀胱造影では膀胱容量が70ml程度の萎縮膀胱の所見を認めた（図3）．膀胱生検では，粘膜

下の広範な浮腫，小血管の増生と炎症性細胞浸潤（リンパ球や好酸球など），筋線維の脱落を認めた（図4）．蛍光抗体法では特記所見は認めなかった．なお，消化管の粘膜生検でも，粘膜下に軽度の細胞浸潤が観察された．

診断：SLE分類基準上は抗核抗体陽性，抗DNA抗体陽性，白血球・リンパ球減少の3項目しか満たさなかったが，抗SS-A抗体陽性，高 γ グロブリン血症などの所見もありSLEが強く疑われた．なお，乾燥症状はなく，Sjögren症候群の存在は否定的であった．

臨床経過：SLE疑い例における消化器病変並びに膀胱病変であり，当時の約2年前のOrthら¹⁾の報告例と同様の病態と判断し，プレドニゾロン40mg/日より治療を開始し徐々に減量した．その後消化器症状は著明に改善したが，膀胱機能の改善は乏しく腎痿形成を要した．

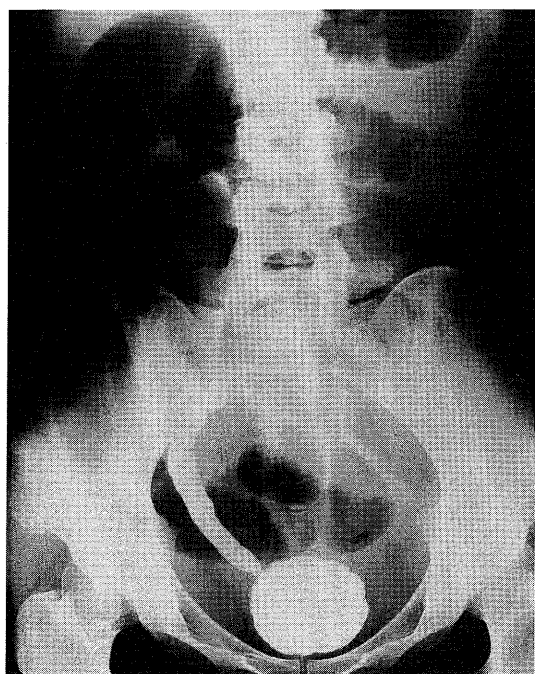


図3. 膀胱造影像
膀胱容量70ml程度の萎縮膀胱を認める

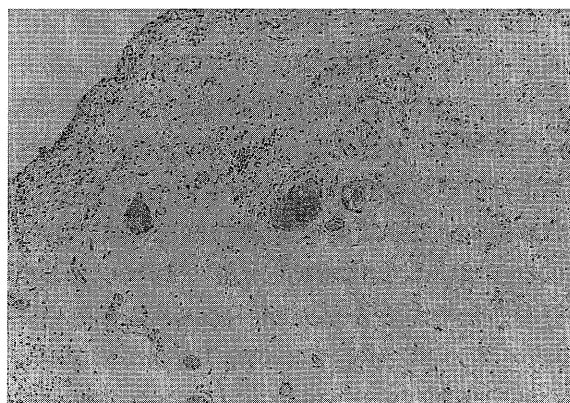


図4. 膀胱生検所見
粘膜下の広範な浮腫、小血管の増生と炎症性細胞浸潤を認める

2. 間質性膀胱炎とは

間質性膀胱炎は泌尿器科領域でも比較的まれであり、寛解や増悪を繰り返しながら徐々に進

行し、非可逆的な萎縮膀胱にいたる疾患である。一般には以下の四つの項目に準拠して診断される²⁾。①排尿にて回復するが、膀胱刺激症状が出没を繰り返すこと、②膀胱容量の低下と特徴的な潰瘍が膀胱鏡で観察されること、③尿検査では有意の異常所見がなく、尿培養や細胞診でも所見に乏しいこと、④組織学的に粘膜下の浮腫、リンパ球を中心とした炎症細胞の浸潤と線維化を認めることである。この疾患自体何らかの自己免疫的な発症機序が疑われており、膀胱の小血管壁に免疫沈着物が証明される症例もあり、壮年から中年の女性が患者の多くを占める。この病変がSLEで認められる場合、ループス膀胱炎と診断される。

3. ループス膀胱炎の臨床所見

膀胱炎様症状はあるが検尿には異常が見られない間質性膀胱炎と、不定愁訴的な消化器症状がこの疾患の初期の臨床像である。頻尿、排尿痛、残尿感などの膀胱症状は前述の間質性膀胱炎の臨床像であり、画像診断的には膀胱壁の不整・肥厚、萎縮、膀胱容量の低下、膀胱尿管移行部の狭窄によっては両側に及ぶ水腎症・水尿管症を認める。水腎症は特に膀胱三角部の浮腫による尿管開口部の狭窄が原因と考えられており、膀胱病変が軽度の時期から認められることも多い。消化器症状も同時あるいは膀胱症状に先行して認められることが多く、下痢、腹痛、嘔吐、吸収不良などで始まり、進行すると麻痺性イレウス、蛋白漏出性胃腸症、消化管穿孔・出血をきたすこともある。腹水貯留により腹満を呈することも多い。

ループス膀胱炎合併例のSLE自体の臨床症候としては、関節炎69%、顔面紅斑42%などであり、検査所見では抗核抗体100%、抗DNA抗体90%、蛋白尿・血尿85%、低補体血症64%、白血球減少62%などであり³⁾、特有の所見は認められず全体としてSLEの臨床所見に乏しい印象

表1. 当科におけるループス膀胱炎症例

	年齢	性別	診断年	膀胱症状の出現時期	予後	備考
1)	22 歳	女性	1985	SLE 診断前	不良	試験開腹あり
2)	25 歳	女性	1986	SLE 診断前	良好	
3)	56 歳	女性	1991	SLE 診断後	良好	
4)	29 歳	女性	1997	SLE 診断後	良好	
5)	29 歳	女性	1999	SLE 診断前	不良	試験開腹あり

もある。ループス腎炎合併例ではその組織型に一定の傾向はなく、腎症を欠く症例もある。Orthら¹⁾は中枢神経病変の頻度が高いと報告しており、また剖検で間質性膀胱炎を認めた症例では肺胞出血の頻度が高いとの報告もあるが、その後の多数の報告例の解析ではそのような傾向は認められない結果となっている。

SLEにおけるループス膀胱炎の発症頻度は1%程度と考えられている。ちなみに当科に入院したSLE約400例では、ループス膀胱炎の合併は5例に認めた(表1)。昨年韓国から報告された某施設のSLE 413例のretrospectiveな解析でも、ループス膀胱炎合併例は5例であり、同様に1%強の発生頻度である。なお、男女比はSLE全体の男女比とほぼ同様か女性がやや多い傾向である。

4. ループス膀胱炎の病理所見

いわゆる間質性膀胱炎像を呈し粘膜下への炎症性細胞浸潤と浮腫が主体であり、小血管の増生、筋線維や血管周囲への細胞浸潤も認められる。進行例では筋線維の脱落や線維化を伴うこともある。蛍光抗体法では血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着を認める例がある。なお、消化管の粘膜生検像は非特異的な炎症所見であるが、粘膜下組織の血管に補体成分の沈着を認める症例もあり、膀胱と腸管との障害機序が類似していることが示唆される。

5. ループス膀胱炎の病因

前述のように蛍光抗体法で血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着を認める例があり、自己免疫的機序による血管炎の関与が考えられている。抗膀胱抗体や抗intermediate filament抗体などの自己抗体の関与を重要視する報告もあるが広く支持されてはおらず、抗RNP抗体や抗SS-A抗体など既存の特定の自己抗体との関連も明らかではない。多くの例ではループス膀胱炎の発症時や再燃時に抗DNA抗体の上昇や低補体血症を伴っており、SLEの免疫異常を背景としていることが示唆される。ループス膀胱炎合併例で高頻度に消化器病変を認めることは、SLEの中で消化管や腹膜、膀胱などが障害されやすい一群が存在する可能性を示唆しており、病因を考える上できわめて興味深い。

6. ループス膀胱炎の診断

SLEの経過中に膀胱症状や消化器症状を認めた場合には、本症の合併を疑い静脈性腎盂造影、膀胱内視鏡、膀胱生検などの検索を行う必要がある。膀胱症状よりも消化器症状が先行したり前面にでることが多く、腹部超音波検査や腹部CT(computed tomography)検査などの際に、偶然に水腎症や水尿管症が発見され、ループス膀胱炎の存在が明らかになる症例も多い。腹部では腹水貯留の他、腸管壁の浮腫性肥厚が観察されることもある。SLEと診断されていない状況では、初期には不定愁訴的な腹部症状を呈し、

表2. ループス膀胱炎診断基準案(文献3)参照)

1. SLE: アメリカリウマチ協会(ARA)のSLEの診断基準を満足すること
2. 膀胱症状: 頻尿・排尿感・残尿感があり, かつ尿培養陰性・尿中白血球増加を伴わない
3. 消化管症状: 低補体価などSLE活動期に一致した原因不明の悪心, 嘔吐, 下痢
4. 水腎症: IVP, あるいは超音波で確認
5. 病理像: 間質性膀胱炎; 膀胱生検で粘膜下の細胞浸潤・浮腫あるいは粘膜下血管壁に免疫グロブリンの沈着

1があり, 2, 3, 4の中から2項目以上, および5の病理像を有するものを確診とする.

除外項目: 神経因性膀胱, 後腹膜線維症

IVP: intravenous pyelography

高度となっても原因不明の腹水例などとして, 腹部悪性腫瘍などが疑われ試験開腹が行われることもあり(表1), 一般内科や消化器内科領域においてもこの病態の認識が重要と思われる.

7. 診断基準案について

高林らは本邦報告例を基に, ループス膀胱炎の診断基準を提唱している³⁾. SLEの診断が必須であり, 膀胱症状, 消化管症状, 水腎症の3項目のうち2項目以上を呈し, 膀胱の病理所見を必須としている(表2). この診断基準の有用性は多数例で検討する必要があるが, ループス膀胱炎は非典型的なSLE症例での合併も報告されており, また消化器症状や膀胱症状で初発した場合には, SLEの診断自体が遅延し全体の病態の把握に苦慮することも予測される. 除外疾患の一つに神経因性膀胱が挙げられているが, 著者らは神経因性膀胱と誤診されたループス膀胱炎症例(表1, 症例2)を経験しており, 膀胱症状の評価の上で留意すべき点と思われる. いずれにしても, ループス膀胱炎がSLEの臓器障害の一つとして広く認識されることが重要と思われる.

8. 潜在性の症例について

SLE剖検35症例中16例に膀胱組織に何らかの病的変化が認められ, その内11例では生前に膀胱症状を呈していないにもかかわらず間質性膀胱

炎の組織所見が得られたという報告がある. さらに, 消化器症状を呈したSLEに腹部超音波検査などを行い, 膀胱症状を全く認めないものの水腎症を認め, 膀胱生検で間質性膀胱炎の所見が得られた症例も報告されている. 従って, SLEでは膀胱病変が潜在的に頻度が高いものの, 一般診療レベルでは見逃されている可能性がある. また, 他の臓器障害の治療により膀胱病変も改善するため, 顕著な所見を呈さないまま経過する可能性も考えられよう. しかし, 当科では腎生検の前検査としてSLEのほぼ全例に静脈性腎盂造影を施行しているが, 水腎症や尿管症の所見が得られた症例は経験がなく, 高度の膀胱病変の頻度はやはり低率と考えられる.

9. 治療・予後

一般に大量ステロイド療法が有効であり, 特に早期に治療が開始された例では膀胱機能の回復は良好である⁴⁾. しかし, 治療開始が遅れた例では膀胱機能の改善が十分得られないことも多く, 腎癭形成などの外科的処置を必要とする場合もある. 従って, 間質性膀胱炎が可逆性の段階, すなわち高度の線維化に陥る以前での治療開始が重要である. 自験例ではSLEの診断が得られる以前に膀胱症状が出現した例が3例あり, この内2例は確定診断や治療開始の遅れもあり, 予後不良の経過となっている(表1). なお, 一般に消化器病変に比べて膀胱病変の方

がより治療抵抗性と思われる。

ステロイド内服治療抵抗例では、ステロイドパルス療法、経口シクロホスファミド、シクロホスファミドパルス療法⁵⁾、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン、ジメチルスルホキシドの膀胱内注入療法、血漿交換療法など様々な治療が行われているが、報告が散発的であり多数例で治療方法を検討した報告はない。著者らは一般病院で診断に難渋し、当科に転院後パルス療法を含むステロイド大量療法、シクロホスファミドパルス療法、血漿交換療法、 γ グロブリン大量療法、アザチオプリン、シクロスポリンなど各種の治療に抵抗性を示した症例も経験しており（表1、症例5）⁶⁾、早期診断の重要性を改めて喚起したい。

おわりに

本疾患はリウマチ・膠原病の診療に従事している医師には認識が浸透しており、随伴することの多い消化器症状を含めて、早期診断・早期治療は比較的容易と思われる。しかし、消化器

症状や膀胱症状で初発しSLEに特有の臨床所見を欠いた状況が特に問題と思われ、診断並びに治療開始が遅れて難治性の病変に進展する危険性があり、内科医はもちろん広く臨床医が認識を深めるべき病態と思われる。なお、紙面の都合上症例報告の多くの文献は省略するが、文献4)と5)に詳しく記載されており参照されたい。

文 献

- 1) Orth RW, et al: Lupus cystitis. Primary bladder manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 98: 323-326, 1983.
- 2) 小池隆夫, 高林克日己: ループス膀胱炎の概念. *日内会誌* 79: 1408-1411, 1990.
- 3) 高林克日己: ループス膀胱炎. *医学のあゆみ* 191: 975-978, 1999.
- 4) 佐藤美恵, 他: 消化器症状で発症し副腎皮質ステロイドが著効したLupus cystitisの一例. *リウマチ* 35: 814-820, 1995.
- 5) 堤野みち, 他: シクロホスファミドパルス療法が奏功したループス膀胱炎・腹膜炎を併発した全身性エリテマトーデスの1例. *リウマチ* 38: 611-617, 1998.
- 6) 関口珠美, 他: 難治性ループス腸炎, ループス膀胱炎の一例. *中部リウマチ* 32: 72-73, 2001.