

抗アレルギー剤 Tranilast による膀胱炎

——肥満細胞の組織化学的検討——

西垣 敏明¹⁾ 重松 秀一¹⁾ 宮崎 公臣²⁾

1) 信州大学医学部第1病理学教室

2) 藤田病院泌尿器科

Cystitis Associated with the Administration of the Antiallergic Drug Tranilast

——Histochemical Study of Mast Cells——

Toshiaki NISHIGAKI¹⁾, Hidekazu SHIGEMATSU¹⁾

and Kimiomi MIYAZAKI²⁾

1) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Urology, Fujita Hospital*

In order to elucidate the pathogenesis of cystitis associated with the administration of an anti-allergic drug, Tranilast, mast cells in the urinary bladders of 3 patients with Tranilast-associated cystitis (TAC) were examined histochemically and immunohistochemically. The results were compared to those obtained from bladders of 9 control subjects with bladder tumor (5), chronic cystitis (3) and diverticulum (1).

In the patients with TAC there was a marked increase in number of eosinophils and mast cell counts were decreased slightly in the subepithelial layer but increased in the detrusor muscle compared to the control. Incidence of mucosal mast cells, which are susceptible to formaldehyde fixation and visualized by staining with Toluidine blue (0.5%, pH 0.5) for 5 days, in TAC was two times higher in the subepithelial layer and eight times higher in the muscle in comparison with the control. Intraepithelial mucosal mast cells were found in two cases of TAC. Immunohistochemical examination revealed that IgE-binding mast cells were recognized in all cases of TAC and in 4 cases of the control and that percentage of IgE-positive mast cells in TAC was increased definitely than that in the control. These findings strongly suggest that mucosal mast cell-IgE system may be involved in the pathogenesis and/or etiology of TAC. *Shinshu Med. J.*, 36: 641-652, 1988

(Received for publication May 2, 1988)

Key words: Tranilast, cystitis, mast cell, IgE, immunohistochemistry

トラニラスト, 膀胱炎, 肥満細胞, IgE, 免疫組織化学

I 緒 言

抗アレルギー剤 Tranilast によると考えられる膀胱炎 (TAC) は、無菌尿で膀胱刺激症状が強く、膀胱鏡的には粘膜の発赤、浮腫を特徴とし、服薬中止によ

り速やかな症状の改善、消失がみられる¹⁾。組織学的には、程度の差はあれ好酸球の浸潤がみられることが多い。しかしながら、発症機作については現在のところ不明である。我々は、本膀胱炎の電顕観察で好酸球特殊顆粒の形態的变化のみならず、頻繁に好酸球と肥

満細胞の隣接像を認め、発症に両細胞が関与しているものと推察した¹⁾²⁾。もし、肥満細胞-好酸球連関、すなわち I 型アレルギーの関与により本症が惹起されるのであれば、肥満細胞細胞膜の Fc レセプターには IgE が結合していることが予想される。一方、肥満細胞には組織内局在、形態、染色性、薬理学的反応性などの相違により粘膜肥満細胞 (MMC) と結合組織肥満細胞 (CTMC) の 2 型の存在が明らかにされている³⁾⁻⁵⁾。さらに最近、間質性膀胱炎の発症、進展に肥満細胞の関与を示唆する報告もみられる⁶⁾⁻¹⁰⁾。

今回、我々は TAC 発症機作解明の一環として、膀胱肥満細胞に焦点をあて、TAC 例ならびに対照として膀胱手術材料について、好酸球の浸潤と関連して肥満細胞 (MMC, CTMC) 数の算定、酵素抗体法による肥満細胞結合 IgE の検討を行った。その結果、TAC では MMC の増加、全例に多数の IgE 結合肥満細胞が認められ、本症の病因として MMC-IgE 系が関与している可能性が強く示唆されたので報告する。

II 研究対象および方法

A 対象例

TAC 3 例、対照として膀胱腫瘍あるいはその疑いで摘除ないし経尿道的切除された膀胱 9 例について検討した。TAC は、Tranilast 服用の確認、頻尿および排尿痛の臨床症状、血尿および無菌性膿尿所見、膀胱鏡観察による粘膜の発赤および浮腫、好酸球浸潤の生検所見ならびに服薬中止による膀胱刺激症状の消失から診断した。対照例は膀胱腫瘍 5 例、粘膜上皮化生などを呈した慢性膀胱炎 3 例、膀胱憩室 1 例であった (Table 1)。

B 方法

1. 病理組織標本の作製

生検 (cold punch biopsy) および手術切除組織とも、Lillie の処方による 10% 緩衝ホルマリン液に 2 ～ 3 日間固定後、パラフィンに包埋した。後述するいずれの検索でも 3 μ m の薄切切片を使用した。TAC で

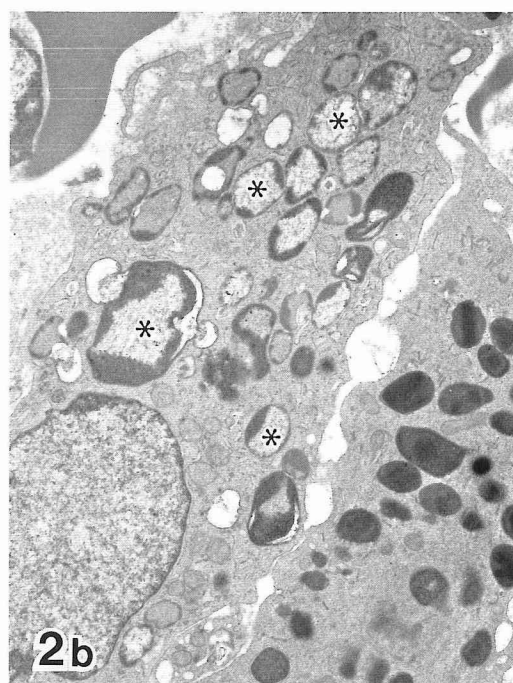
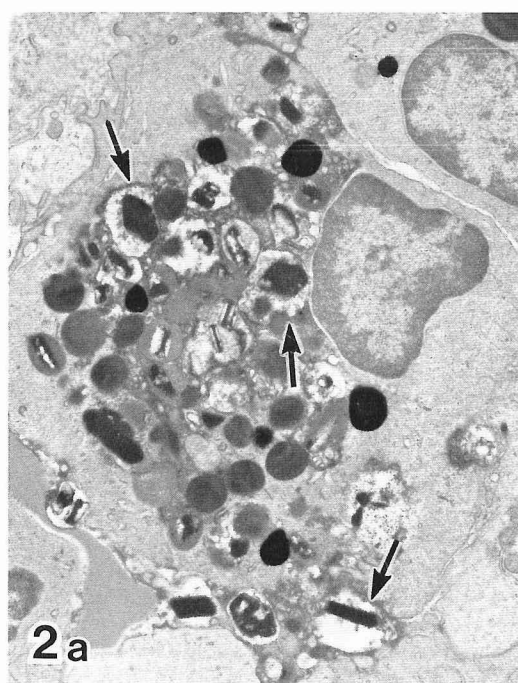
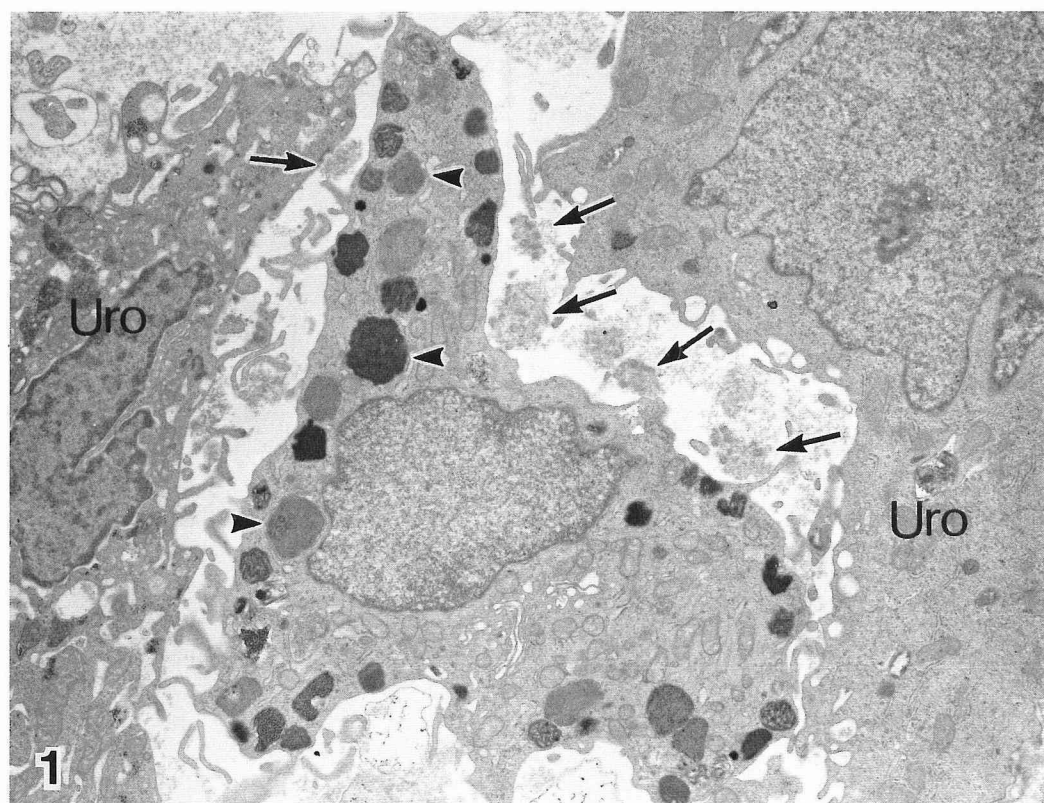
Table 1 Patients and pathological diagnosis

Case	Sex	Age	Diagnosis
1	F	76	Tranilast-associated cystitis
2	M	72	Tranilast-associated cystitis
3	M	83	Tranilast-associated cystitis
4	M	55	Bladder tumor (TCC, G2)
5	F	68	Chronic cystitis
6	F	46	Chronic cystitis
7	M	76	Bladder diverticulum
8	M	38	Chronic cystitis
9	M	72	Bladder tumor (TCC, G2)
10	M	66	Bladder tumor (TCC, G2>3)
11	M	61	Bladder tumor (TCC, G2>1)
12	F	85	Bladder tumor (TCC, G2)

TCC : Transitional cell carcinoma

Fig. 1 Electron micrograph shows the intraepithelial migration of a mucosal mast cell containing a granule with scrolls (arrow heads) in Case 2 with Tranilast-associated cystitis. Note the granules (arrows) discharged into the surroundings of the mast cell. Uro: urothelial cell. Lead and uranium stain. $\times 8,000$.

Fig. 2 Electron micrographs of eosinophils in the subepithelial layer in Tranilast-associated cystitis. Fig. 2a (Case 1) shows transparencies of specific granule matrix (arrows). In Fig. 2b (Case 2) swelling of specific granules and pale crystalloids (*) are seen. An eosinophil at right lower side is intact. Lead and uranium stain. $\times 7,500$.



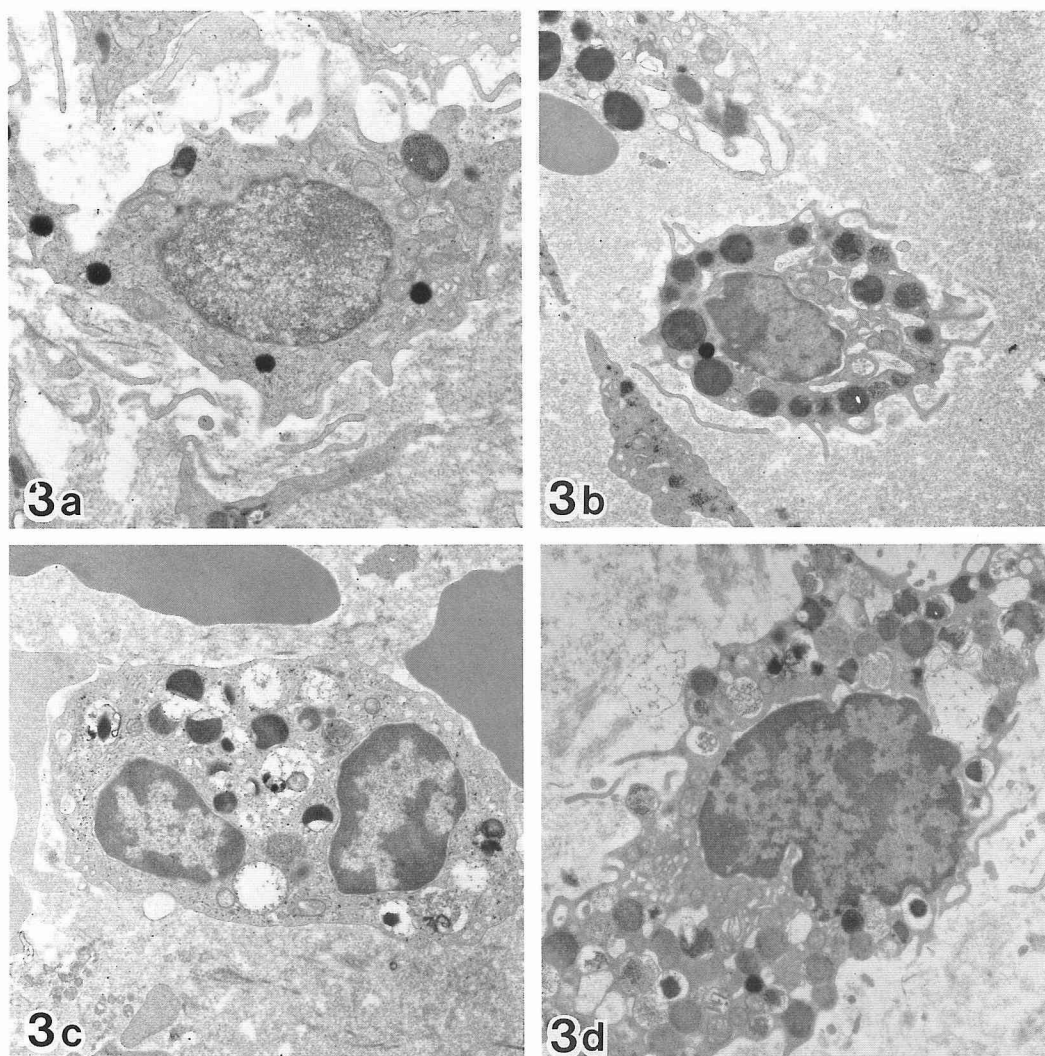
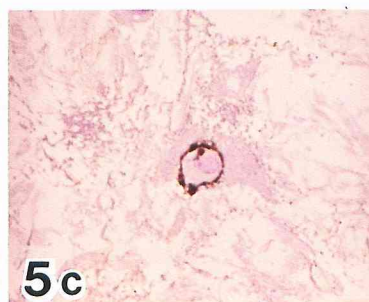
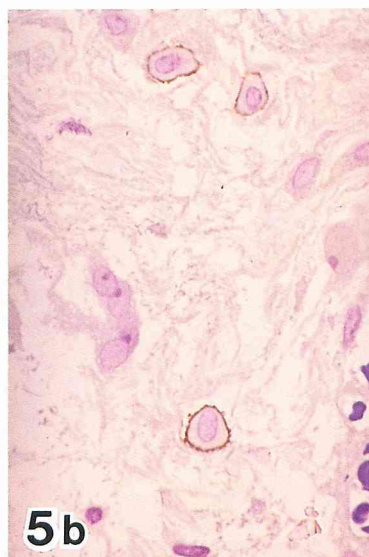
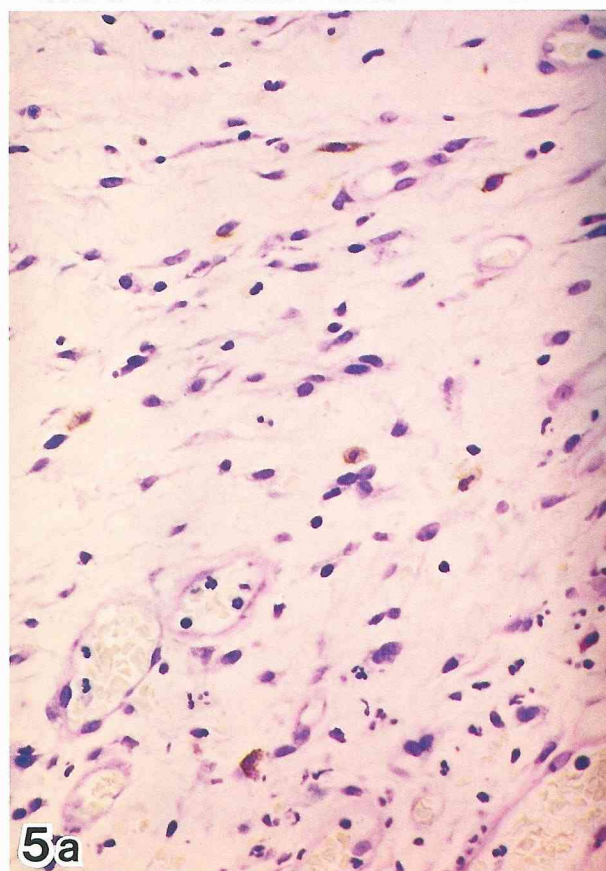
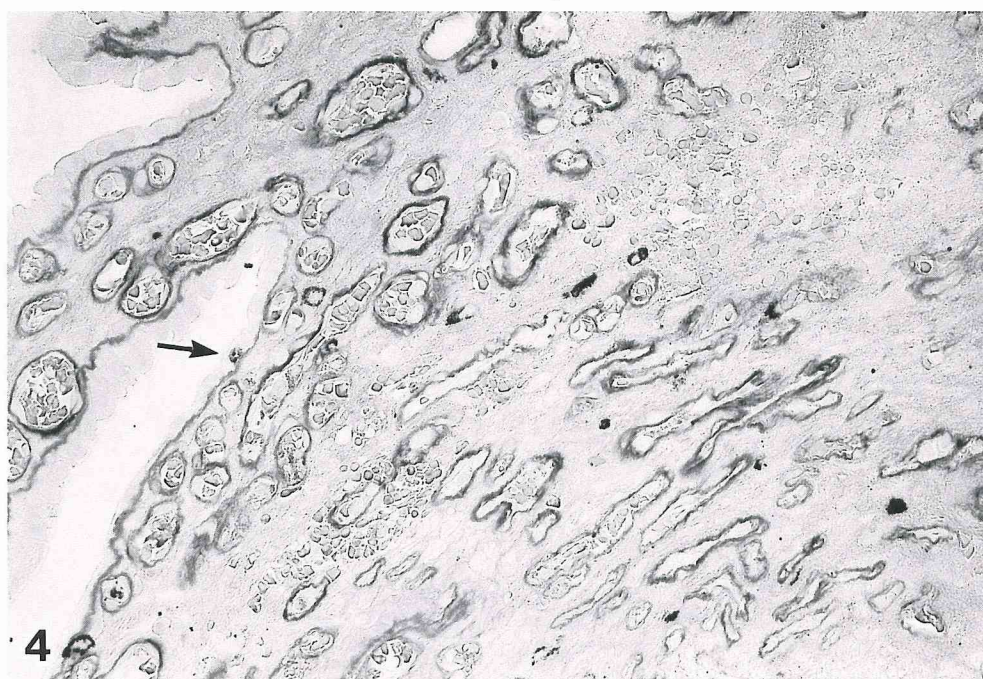
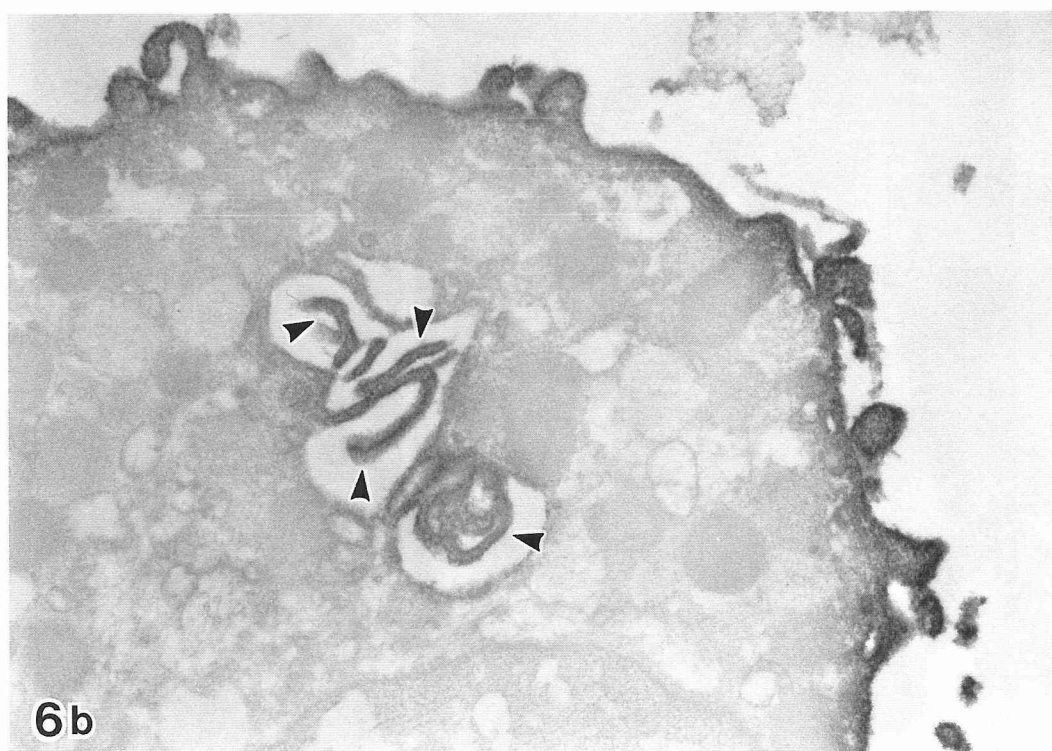
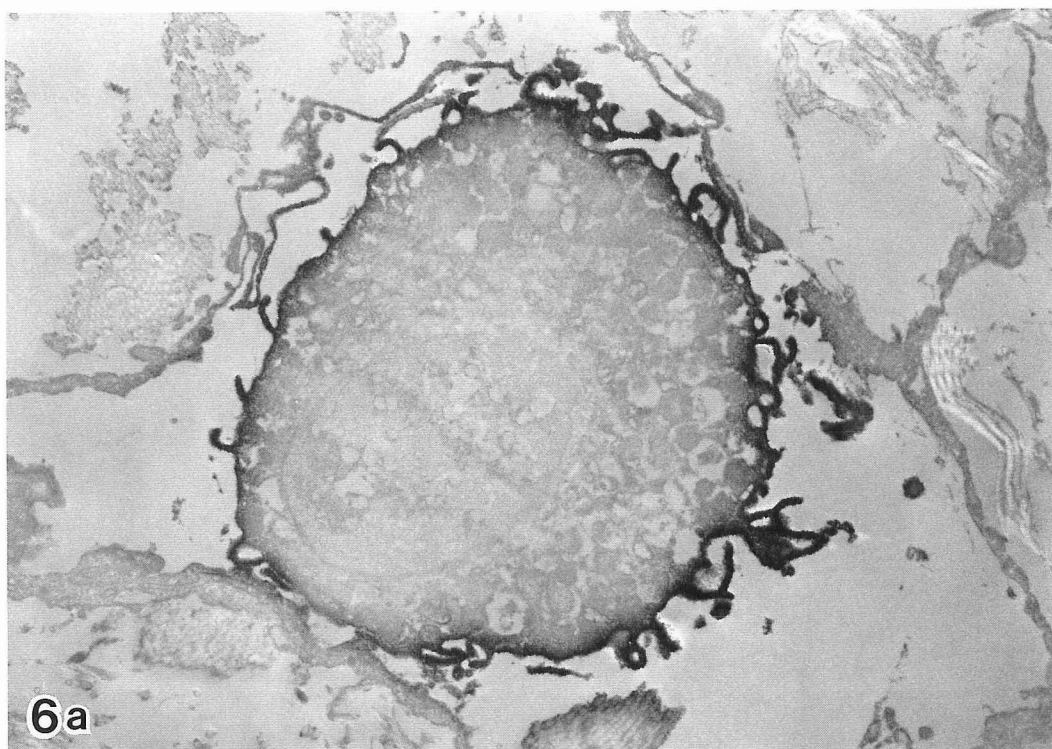


Fig. 3 Electron micrographs of a variety of mast cells in Case 2 with Tranilast-associated cystitis. These mast cells in the bladder have characteristic features: with few (Fig. 3a) or numerous granules (Fig. 3b), small size (Fig. 3b), with bilobed nucleus (Fig. 3c), with few (Fig. 3a and 3c) or many processes (Fig. 3b and 3d), and with suggestive findings of granule discharge (Fig. 3c and 3d). Lead and uranium stain. $\times 9,600$ in Fig. 3a. $\times 8,000$ in Fig. 3b, 3c and 3d.

Fig. 4 Mast cells in Case 1 with Tranilast-associated cystitis stained with 0.5% Toluidine blue (pH 0.5) for 5 days. The mast cells are distinguished by the cytoplasm with granules demonstrated by black tone. Note the mucosal mast cell (arrow) in the urothelial layer. $\times 372$.

Fig. 5 IgE-binding mast cells in Case 3 with Tranilast-associated cystitis demonstrated by immunohistochemical staining. Almost all of the mast cells are IgE-positive (Fig. 5a). Localization of IgE at the cytoplasmic membranes of mast cells is clearly recognized with a semi-thin section of epoxy embedding from paraffin section (Fig. 5b and 5c). Fig. 5c shows a mast cell with cytoplasmic localization of IgE. Counterstaining with 0.01% Toluidine blue. $\times 380$ in Fig. 5a. $\times 570$ in Fig. 5b and 5c.





は、電顕用に2.5%グルタルアルデヒド前固定、1%オスミウム酸後固定後エポキシ樹脂に包埋し、超薄切片にはウラン、鉛による電子染色を施し観察した。

2. 肥満細胞および好酸球数の算定

Hematoxylin-eosin (HE) 染色, Giemsa 染色を施し組織学的観察および肥満細胞, 好酸球の浸潤程度を検索した。好酸球数の算定には HE 染色標本を, 肥満細胞数の算定には Toluidine blue による2通りの方法で染色した標本を用いた。すなわち, 通常我々が CTMC を観察するに繁用している 0.01% Toluidine blue による5分間染色 (STB) とホルマリン固定でも MMC をも染色可能にする 0.5% Toluidine blue (pH 0.5) による5日間染色 (LTB) を行った¹¹⁾。

TAC では, 上皮下の浮腫が高度で粘膜固有層は明瞭でなかった。よって, 今回の両細胞の算定では粘膜固有層と粘膜下組織とを区別せず上皮下層と一括して, また筋層が組織切片上に含まれている例では筋層についても行った。両細胞とも顕微鏡下400倍で可能な限り広い領域あるいは数十視野にわたり観察し, 単位面積 (mm²) あたりの細胞数として表した。対照の腫瘍例では, 腫瘍の粘膜下浸潤のない組織片を選んだ。

3. 酵素抗体法による IgE 染色¹²⁾

脱パラフィン後, 5mM 過ヨウ素酸で内因性ペルオキシダーゼを失活し, PBS で洗浄後3%正常豚血清を室温, 30分間処置した。次いで, 一次抗体として抗ヒト IgE 家兎抗血清 (DAKOPATTS, Denmark) を1%正常豚血清で希釈 (×200) し, 室温で15分間反応させた。PBS で洗浄後, 二次抗体として HRP 標識抗家兎 Ig 豚抗血清 (DAKOPATTS, Denmark) を希釈 (×50) し, 室温下15分間反応させた。次いで, DAB・H₂O₂ で標識 HRP の組織化学染色を行い, 0.01% Toluidine blue で染色, 封入し観察した。TAC では, 同様に酵素抗体法間接法により IgG, IgA, IgM (いずれの抗体とも DAKOPATTS, Denmark) 染色を行った。いずれの染色においても対照試験を併せて実施した。今回使用した一次抗体は, いずれもその特異性が確認されている。細胞膜が IgE 陽性である

細胞を肥満細胞として, 上述したと同様に細胞数を算定した。

肥満細胞結合 IgE の陽性例の一部については, DAB 染色光顕標本を1%オスミウム酸で室温下1時間反応させ, 脱水後スライド上でエポキシ樹脂に包埋した。1μm の薄切切片には 0.01% Toluidine blue による対比染色を行い, また超薄切切片には電子染色を行わず, それぞれ光顕ならびに電顕的に IgE の局在を観察した。

III 結 果

A Tranilast による膀胱炎所見

光顕観察では, 粘膜上皮は症例1, 3とも広範囲に脱落剝離しており, 残存部の上皮は1~2層であった。症例1では, LTB 染色により可視化された肥満細胞が認められた。症例2の粘膜上皮は5~6層で異常はなかったが, 多数の好酸球の浸潤がみられた。上皮下には, 各例とも浮腫あるいは浮腫硬化, 出血, 血管拡張や血管増生があり, リンパ浮胞形成 (症例1, 2), ブルン巢 (症例2), 好中球浸潤 (症例3) もみられた。3例とも種々の程度に肥満細胞や好酸球の浸潤がみられた (Table 2)。電顕的には, 症例2の粘膜上皮層に脱顆粒を呈した肥満細胞 (Fig. 1) が認められた。上皮下層の好酸球には, 症例1, 3では特殊顆粒皮質の透亮化 (Fig. 2), 症例2では顆粒芯部の透亮化および顆粒の腫大 (Fig. 2) や Charcot-Leiden 結晶が観察された。また, 上皮下層の肥満細胞には細胞内特殊顆粒の多いもの, 少ないもの, 分葉核を有するもの, 細胞表面の突起に富むもの, 乏しいものなど種々の細胞が観察され, 脱顆粒を示唆する細胞も頻繁にみられた (Fig. 3)。

B 肥満細胞および好酸球数

各例の STB および LTB 染色 (Fig. 4) により算定した肥満細胞数および好酸球数を Table 2 に示した。

粘膜固有層および粘膜下組織の上皮下層では, TAC 例は対照例に比較し, 両 Toluidine blue 染色とも肥満細胞は少なく, 好酸球数は10倍以上もの高値を示

Fig. 6 Electron micrographs of the mast cells by epoxy embedding made from paraffin section stained immunohistochemically. IgE is localized at the cell membranes of mast cells (Fig. 6a and 6b). And the cell membranes invaginated into the cytoplasm are also positive for IgE (Fig. 6b, arrow heads). No electron stain ×8,000 in Fig. 6a. ×20,000 in Fig. 6b.

Table 2 Mast cell and eosinophil counts

Case	LP + SM			Muscularis		
	Mast cell		Eosinophil	Mast cell		Eosinophil
	STB	LTB		STB	LTB	
1	21 (26)	86 (25)	324 (14)	37 (8)	83 (7)	104 (6)
2	12 (22)	44 (25)	744 (12)
3	74 (32)	105 (36)	481 (18)
Mean	35.7	78.3	516.3	37	83	104
MMC (%)	54.1			55.4		
4	79 (24)	101 (22)	0 (23)	85 (23)	91 (28)	0 (23)
5	84 (18)	108 (26)	11 (21)	24 (13)	29 (13)	0 (13)
6	37 (14)	54 (17)	0 (14)
7	125 (20)	143 (19)	0 (19)	22 (6)	35 (6)	0 (6)
8	60 (39)	134 (35)	11 (21)	26 (7)	32 (7)	0 (7)
9	88 (23)	125 (19)	284 (18)	96 (16)	93 (16)	37 (17)
10	128 (42)	163 (42)	37 (34)	40 (27)	48 (31)	25 (30)
11	31 (20)	57 (12)	0 (20)	52 (8)	43 (7)	0 (7)
12	99 (23)	103 (28)	49 (25)
Mean	81.2	109.8	43.6	49.3	53.0	8.9
MMC (%)	26.0			7.0		

Mast cells were counted using sections stained with 0.01%

Toluidine blue (STB) and 0.5% Toluidine blue for 5 days (LTB).

Mast cell and eosinophil counts are expressed in numbers per mm².

Percentage of MMC was calculated by the formula (LTB-STB)/LTB×100.

Numbers in parentheses indicate fields examined.

LP: lamina propria, SM: submucosa, ...: no muscular tissue.

した。筋層では、TACの1例にのみしか観察できなかったが、対照例に比しSTB染色では低値を、LTB染色では高値を示し、好酸球数は10倍以上多かった。

LTB染色による肥満細胞数とSTB染色による細胞数の差はMMC数を反映するが、肥満細胞中に占めるMMCの割合で両群を比較した。TACでは、MMC率は上皮下層および筋層とも約55%であった。一方、対照例ではMMC率は上皮下層では26%、筋層では7%でTACに比し明瞭な差が認められた。

C IgE結合肥満細胞

TACでは、3例中3例ともにIgE陽性細胞が認められた(Table 3)。IgEは肥満細胞細胞膜の全周連続性に認められ、ごく少数の細胞では細胞膜のみならず細胞質内にも顆粒状に陽性反応が観察された(Fig. 5)。STBによる対比染色で特殊顆粒が明らかでない

細胞においても、IgE陽性細胞が少なからず認められたが、これらはMMCと考えられた。症例1, 3では、血管内にも陽性細胞が散見されたが、分葉核を有しており好塩基球と思われた。症例1の筋層の肥満細胞もIgE陽性であった。いずれの例にも、血管壁、間質などにIgE特異的陽性反応はなかったが、上皮下上層に生検時の肥満細胞の挫滅あるいは細胞断片によると思われる線状あるいは顆粒状の反応沈着物が認められた。IgE染色光顕標本のエポキシ樹脂再包埋試料の光顕ならびに電顕観察では、DAB反応産物は肥満細胞の細胞膜表面に局限していることが確認された(Fig. 5, 6)。細胞質内にIgE陽性部位がみられた肥満細胞では、IgEは細胞内小器官や基質でなく、何らかの原因で細胞内に陥入したと考えられる細胞膜表面に局在したものであった(Fig. 6)。一方、併行して

Table 3 Incidence of IgE-binding mast cells

Case	LP+SM	Muscularis
1	92 (25)	78 (8)
2	116 (28)	...
3	97 (31)	...
Mean	101.7	78
4	(-)*	(-)
5	(-)	(-)
6	(-)	...
7	(-)	(-)
8	34 (40)	34 (17)
9	22 (18)	29 (19)
10	40 (26)	63 (33)
11	(-)	(-)
12	28 (26)	...
Mean	31.0	42.0

Numbers indicate the incidences (%) of IgE-binding mast cells per mast cells counted for the section stained with 0.5% Toluidine blue for 5 days.

Numbers in parentheses indicate fields examined.
*: IgE was negative in all mast cells examined.
LP: lamina propria, SM: submucosa, ...: no muscular tissue.

実施した対照試験では陽性反応を呈さず、他の免疫グロブリン染色では強度において IgG, IgA, IgM の順に血管内、間質および粘膜上皮間に陽性反応を示したが、いずれも肥満細胞には陽性反応は認められなかった。そのほかには、IgG 陽性の形質細胞が散見された。

対照例については IgE 染色のみを実施したが、9 例中 4 例に上皮下層のみならず筋層においても IgE 結合肥満細胞が認められた (Table 3)。これら IgE 陽性の 4 例は、好酸球の浸潤例に一致していた。症例 5 には好酸球の浸潤はみられたが、IgE 陽性肥満細胞は観察されなかった。

LTB 染色により算定した肥満細胞に対する IgE 陽性の肥満細胞率を Table 3 に示した。対照群における IgE 陽性例の IgE 陽性肥満細胞率は、上皮下層および筋層において大差はなく 30~40% であった。これに比し、TAC 例ではいずれの部位にも高率に IgE 陽性細胞が認められ、特に上皮下層においては観察しうるほぼ全ての肥満細胞が IgE 陽性であった。

IV 考 察

肥満細胞には、粘膜肥満細胞 (MMC) と結合組織肥満細胞 (CTMC) の 2 型の細胞群が存在し、主としてラットの消化管で両細胞の相違が検討されている⁵⁾。MMC は粘膜に、CTMC は粘膜下組織や他の組織結合織に分布し、顆粒内 proteoglycan として MMC は chondroitin sulfate, CTMC は heparin を含有する。通常ホルマリン固定では、MMC の proteoglycan と塩基性色素の結合は可逆的に阻止され¹¹⁾、通常の短時間 Toluidine blue (STB) 染色では MMC を染出することはできない。その同定には、カルノア固定や低濃度ホルマリン固定あるいは低 pH での長時間染色が必要である¹¹⁾。一方、ヒトの消化管粘膜¹³⁾¹⁴⁾、鼻粘膜¹⁵⁾にもラットと同様の組織化学的性質を有する MMC が存在する。最近 Aldenborg ら⁹⁾は、ホルマリン固定、0.5% Toluidine blue (pH 0.5) での 5 日間 (LTB) 染色により膀胱粘膜および筋層に MMC の存在を報告した。さらに、彼らは間質性膀胱炎の病因として MMC-IgE 系の関与を推察している。

Tranilast 投与が原因と考えられる膀胱炎 (TAC) については、いくつかの報告があるがいずれも病因論的検討に乏しい。我々の今回の研究は、上述した観点より本病変における好酸球浸潤、2 種の肥満細胞ならびに IgE 結合肥満細胞を定量的かつ組織化学的に検索し、発症機序解明を目的としたものである。今回の研究対象 TAC 例は、いずれも臨床所見および好酸球浸潤などの組織所見より Tranilast 服用によるものと考えられた。週及的研究であるため、対照例は TAC と同様の緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋された手術あるいは生検膀胱組織を選んだ。

TAC は対照に比較し、粘膜固有層および粘膜下層を含む上皮下層に好酸球の著明な浸潤がみられ、肥満細胞数は軽度減少していた。筋層は TAC の 1 例にしか観察されなかったため、速断はできないが、対照例に比し CTMC はやや減少、総肥満細胞は増加の傾向が窺われた。対照例の上皮下層 MMC 率 (26%) は、Aldenborg ら⁹⁾が正常ヒト膀胱粘膜固有層で算定した約 25% とよく符合するものであった。一方、TAC の上皮下層および筋層における MMC 率は、それぞれ対照例の約 2 倍および 8 倍の高値を示した。酵素抗体法による IgE 結合肥満細胞は、TAC の全例、対照では 4/9 例にみられ、IgE 結合肥満細胞の頻度は明らかに TAC 例で高く、特に上皮下層の肥満細胞はほぼ

全細胞が IgE 陽性であった。IgE の肥満細胞細胞膜への局在は、電顕観察で確認された。

以上の成績は、Tranilast による膀胱炎の発生に MMC が深く関与し、IgE 産生系の動員もあることを強く示唆する。好酸球の浸潤、好酸球特殊顆粒の超微形態的变化、肥満細胞の脱顆粒は、MMC-IgE 系の一連の現象、すなわち CTMC ではなく主として MMC の関与する I 型アレルギーによる変化と考えられる。MMC と CTMC の薬理学的性質、抗アレルギー剤に対する反応性には差があり⁵⁾、disodium cromoglycate は抗原誘発によるラット CTMC からのヒスタミン遊離を抑制するが、MMC からのヒスタミン遊離を抑制しない¹⁶⁾。Tranilast の MMC に対する作用は報告されていないが、もし Tranilast が disodium cromoglycate と同様の機序により抗喘息作用を発現するものであれば、MMC-IgE 系には効果はないものと推測される。この様に考えると、I 型アレルギーにより惹起されたと考えられる TAC に Tranilast の薬理効果が発現しなかった奇異さ¹⁾が理解され得る。抗喘息薬 disodium cromoglycate 投与で難治性膀胱炎¹⁷⁾、oxatomide 投与で血尿¹⁸⁾の報告例もみられ、膀胱炎発症機作を考える上で注目に値する。

TAC における上皮層、筋層の MMC の増加は、間質性膀胱炎におけるそれとよく符合するものであった⁹⁾¹⁰⁾。間質性膀胱炎では MMC が遊走能を有し、上皮層さらに膀胱洗浄液中にも浸潤することが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。我々も、今回検索した TAC の 2 例に上皮層内肥満細胞を認め、1 例は好酸球の浸潤を伴っていた。この肥満細胞は、LTB 染色により可視化されること、あるいは電顕的に細胞突起の少なさ、特殊顆粒の渦巻状構造物より MMC であり、顆粒放出像もみられた。本例は TAC の初期像と思われ、時間経過とともに他の TAC 2 例の様に上皮細胞の脱落・剝離に至るのであろう。Messing と Stamey¹⁹⁾による間質性膀胱炎の臨床および病理所見の分析、Hellstrom ら²⁰⁾の間質性膀胱炎と好酸球性膀胱炎の関連性の示唆、Nishigaki ら²¹⁾の TAC 既報告例 34 例の集計成績、さらに今回の検討結果は、TAC は間質性膀胱炎と同様の病因により発症することを強く示唆した。また、大和ら²¹⁾は、TAC 発症後も Tranilast を長期間にわたり服用した症例で、膀胱壁伸展による易出血性や強い線維化を報告している。彼らの報告は、肥満細胞の

関与や免疫学的所見については言及していないが、両疾患の病因の類似性をさらに支持するものと思われる。間質性膀胱炎は、原因不明刺激の持続的曝露により、一時的に好酸球の著明な浸潤を伴う慢性疾患ではないであろうか。

荏原ら²²⁾は、Tranilast の尿中代謝物の 1 つに好酸球の chemotaxis および chemokinesis 作用を有することを報告し、何らかのアレルギー体質、局所好酸球増多の潜在力が存在する場合に、この代謝物が TAC の原因としてではなく、好酸球増多の“きっかけ”として作用するものと推察している。TAC のみならず好酸球性膀胱炎、間質性膀胱炎は喘息などの免疫異常を基盤としてまれに発症するもので、好酸球との反応を考慮しつつ、膀胱局所の肥満細胞が炎症の扇動者、必要不可欠な協力者、単なる傍観者あるいは積極的な火消し役であるのか否かは、今後の検討課題であろう。また、MMC は直接的に神経支配を受けていることを示唆する報告もあり²³⁾、山田ら²⁴⁾が推察している副交感神経を介した気管支喘息と膀胱炎との交代現象も TAC 発症機序を考える上で留意すべき点である。

さて今回、IgE の局在を酵素抗体法間接法にて検討したが、TAC 全例に肥満細胞細胞膜への IgE の結合が証明された。細胞質内の IgE も電顕観察により、生理的意義は不明であるが陥入した細胞膜表面に結合したものであった。対照試験や他の免疫グロブリン染色より、その特異性の高さも明らかであった。IgE 結合肥満細胞は、対照の 4/9 例で陽性であったが、肥満細胞陽性率は約 30~40% で、肥満細胞の Toluidine blue による組織化学的染色よりその多くは CTMC であることが推察された。IgE 結合肥満細胞陽性例でも、その細胞が MMC あるいは CTMC かにより免疫学的意義は異なるであろう。IgE の酵素抗体法による免疫組織化学的検索は、肥満細胞の組織化学的識別化を併用することより、アレルギー性膀胱炎あるいは他組織のアレルギー性炎症の病因的診断に有益と考える。

謝 辞

稿を終わるにあたり、多忙の中様々な材料を用い組織化学的技手の基礎的検討、確立をされ、膀胱組織に適用、熟練した技術により標本を製作、提供して下さいました日高恵子様、立澤芳美様に深く感謝致します。

文 献

- 1) 西垣敏明, 栗原 潤, 黒沢 功, 重松秀一: 抗アレルギー剤 Tranilast による膀胱炎の1例. 信州医誌, 36: 171-177, 1987
- 2) Nishigaki, T., Shigematsu, H., Tanaka, M., Ishii, Z. and Kurata, T.: Unusual cystitis induced by the antiallergic drug, Tranilast. Accepted in Surgical Pathology.
- 3) Jarrett, E.E.E. and Haig, D.M.: Mucosal mast cells *in vivo* and *in vitro*. Immunol Today, 5: 115-119, 1984
- 4) Metcalfe, D.D.: Mast cell mediators with emphasis on intestinal mast cells. Ann Allergy, 53: 563-575, 1984
- 5) Atkins, F.M.: Intestinal mucosal mast cells. Ann Allergy, 59: 44-53, 1987
- 6) Larsen, S., Thompson, S.A., Hald, T., Barnard, R.J., Gilpin, C.L., Dixon, J.S. and Gosling, J.A.: Mast cells in interstitial cystitis. Br J Urol, 54: 283-286, 1982
- 7) Kastrup, J., Hald, T., Larsen, S. and Nielsen, V.G.: Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. Br J Urol, 55: 495-500, 1983
- 8) Feltis, J.T., Perez-Marrero, R. and Emerson, L.E.: Increased mast cells of the bladder in suspected cases of interstitial cystitis: a possible disease marker. J Urol, 138: 42-43, 1987
- 9) Aldenborg, F., Fall, M. and Enerbäck, L.: Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. Immunol, 58: 411-416, 1986
- 10) Fall, M., Johansson, S.L. and Aldenborg, F.: Chronic interstitial cystitis: a heterogenous syndrome. J Urol, 137: 35-38, 1987
- 11) Wingren, U. and Enerbäck, L.: Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. Histochem J, 15: 571-582, 1983
- 12) 東海大学医学部病理学教室, 同利研細胞生物: 酵素抗体法—理論・手技解説とその応用— 渡辺慶一(編), 第1版, 学際企画, 東京, 1981
- 13) Strobel, S., Miller, H.R.P. and Ferguson, A.: Human intestinal mucosal mast cells: evaluation of fixation and staining techniques. J Clin Pathol, 34: 851-858, 1981
- 14) Ruitenbergh, E.J., Gustowska, L., Elgersma, A. and Ruitenbergh, H.M.: Effect of fixation on the light microscopic visualization of mast cells in the mucosa and connective tissue of the human duodenum. Int Archs Allergy Appl Immunol, 67: 233-238, 1982
- 15) Enerbäck, L., Pipcorn, U. and Granerus, G.: Intraepithelial migration of nasal mucosal mast cells in hay fever. Int Archs Allergy Appl Immunol, 80: 44-51, 1986
- 16) Pearce, F.L., Befus, A.D., Gauldie, J. and Bienenstock, J.: Mucosal mast cells II. Effects of anti-allergic compounds on histamine secretion by isolated intestinal mast cells. J Immunol, 128: 2481-2486, 1982
- 17) 朴 勺, 林田英資, 國保昌紀, 石田 章, 友吉唯天: 喘息治療薬 Tranilast および Disodium Cromoglicate 服用中に併発した難治性膀胱炎, 西日泌尿, 49: 191-194, 1987
- 18) Oxatamide 小児領域研究会小児気管支喘息部会: 小児気管支喘息に対する新経口抗アレルギー剤 Oxatamide ドライシロップの臨床評価—多施設二重盲検試験による—. 小児科臨床, 38: 423-435, 1985
- 19) Messing, E.M. and Stamey, T.A.: Interstitial cystitis. Early diagnosis, pathology, and treatment. Urology, 12: 381-392, 1978
- 20) Hellstrom, H.R., Davis, B.K. and Shonnard, J.W.: Eosinophilic cystitis. A study of 16 cases. Am J Clin Pathol, 72: 777-784, 1979
- 21) 大和健二, 下山 茂, 福士 実, 川島 修, 貝森光大: トラニラストによる膀胱炎の5例. 青県病誌, 30: 71-76, 1985

- 22) 荏原順一, 安場広高, 木野稔也, 中島重徳: Tranilast (Rizaben®) 服用中発症した好酸球性膀胱炎の発症機序に関する免疫学的検討. アレルギーの臨床: 投稿中
- 23) Newson, B., Dahlström, A., Enerbäck, L. and Ahlman, H. : Suggestive evidence for a direct innervation of mucosal mast cells. An electron microscopic study. *Neuroscience*, 10: 565-570, 1983
- 24) 山田哲夫, 村山鉄郎, 田中裕功: 気管支喘息と交代現象を示した間質性膀胱炎の1例. 泌尿紀要, 33: 85-89, 1987

(63. 5. 2 受稿)
