

抗アレルギー剤 Tranilast による膀胱炎の1例

西垣 敏明¹⁾ 栗原 潤²⁾ 黒沢 功²⁾
重松 秀一¹⁾

1) 信州大学医学部第1病理学教室

2) 黒沢病院泌尿器科

A Case of Cystitis Induced by an Anti-allergic Drug, Tranilast

Toshiaki NISHIGAKI¹⁾, Jun KURIHARA²⁾, Isao KUROSAWA²⁾
and Hidekazu SHIGEMATSU¹⁾

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

2) *Department of Urology, Kurosawa Hospital*

A case of cystitis induced by an anti-allergic drug, Tranilast, is reported. A 69-year-old female was given Tranilast for the treatment of bronchial asthma, but about 22 months after beginning this medication she began to complain of a sense of retention, urinary frequency and terminal micturition pain which were unrelieved by antibiotic therapy.

Urinalysis was positive for protein (++) , erythrocytes (++) and leucocytes (+++) on admission. Biopsy, which was done the next day after withdrawal of the drug, revealed hemorrhage and eosinophilic infiltration in the urothelial layer, necrosis of urothelium and lymphoid follicle formation, slight fibrosis and marked invasion of eosinophils and mast cells in the lamina propria and submucosa. On electron microscopy, eosinophils and mast cells were frequently found adherent to each other. Decreased electron density and vesicotubular structures in matrices were observed in eosinophil-specific granules. Some eosinophils were degraded and free specific granules were occasionally found in the interstitium. Degranulation of mast cells was not recognized definitely. *Shinshu Med. J.*, 36 : 171-177, 1988

(Received for publication August 3, 1987)

Key words: drug induced cystitis, eosinophil, mast cell, Tranilast

薬剤性膀胱炎, 好酸球, 肥満細胞, トラニラスト

I 緒 言

Tranilast は、肥満細胞や好塩基球からの化学伝達物質遊離抑制作用を介し、気管支喘息などの Type I アレルギーの経口投与可能な治療薬として、我国において1982年8月より使用されている。1983年、平野ら¹⁾によって、本剤により惹起されたと考えられる好酸球性膀胱炎の1例が報告されて以来、泌尿器科領域の学術誌に症例報告をみかける。

今回我々は、Tranilast に起因したと考えられる膀胱炎の1例の生検組織を光顕ならびに電顕的に観察し、興味ある知見を得たので報告する。

II 症 例

患者：69歳，女性，無職。

主訴：残尿感，頻尿，排尿終末時痛。

既往歴：昭和58年11月に甲状腺の手術。昭和59年10月より気管支喘息。

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serum chemistry	
RBC	393 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	29 KU
Hb	13.2 g/dl	GPT	15 KU
WBC	5900/mm ³	Al-P	155 IU/1
Platelet	20.7 × 10 ⁴ /mm ³	LDH	375 IU/1
Urinalysis		γ-GTP	41 IU/1
Protein	++	LAP	140 IU/1
Glucose	—	T. Bil.	0.6 mg/dl
pH	6	T. Prot.	6.3 g/dl
Urobilinogen	±	Creatinine	1.0 mg/dl
Occult blood	++	BUN	15 mg/dl
Bacteria	—	A/G	1.7
Sediment			
RBC	++		
WBC	+++		
Bacillus	—		
Coccus	—		
Cast	—		

現病歴：気管支喘息のため、昭和59年11月5日より近医にて Tranilast (300 mg/日) の投与を受けていたところ、昭和61年9月末に残尿感が出現した。次いで、昭和61年11月12日より頻尿および排尿終末時痛が出現し、近医にて抗生剤を投与されたが膀胱炎症状は改善しなかった。12月10日、当院受診し、検尿にて赤血球(+), 白血球(卅), 膀胱鏡検査で膀胱粘膜の中等度の発赤を認めた。昭和61年12月12日、当院に入院し Tranilast の内服を中止した。

入院時検査成績 (Table 1)：血液学的検査では異常なく、尿検査で蛋白(卅), 潜血反応(卅), 沈渣に赤血球(卅)および多数の白血球を認めた。血液生化学検査では、総蛋白の軽度減少と LDH の軽度上昇を認めるのみであった。

入院後経過：昭和61年12月13日膀胱生検。顕微鏡観察では、粘膜上皮層への出血、好酸球の浸潤、上皮細胞の壊死、脱落があり、粘膜下組織にはリンパ球の形

成、軽度の線維化、粘膜上皮の出芽状の再生および著明な好酸球の集積が認められた (Fig. 1)。好酸球の多くは崩壊し、周囲間質に好酸球特殊顆粒の放出が観察された。ホルマリン固定による肥満細胞内顆粒の塩基性色素に対する染色性低下を取り除くため、0.5% (pH 0.5) Toluidine blue での5日間染色²⁾を行ったところ、著明な肥満細胞の浸潤が明瞭に認められた (Fig. 2)。ホルマリン固定後1日の生検組織を2.5% グルタルアルデヒド、1% 四酸化オスミウム酸による再固定後、型のごとく作製した試料の電顕観察では、好酸球特殊顆粒の主として皮質の透明化および小胞管状構造物の出現がみられた (Fig. 3)。また明らかに細胞の変性あるいは崩壊に伴う顆粒の放出像が頻りに観察され、時折 Charcot-Leiden 結晶もみられた (Fig. 4)。肥満細胞の脱顆粒像は明らかではなかったが、好酸球と隣接するものが多く認められた (Fig. 5)。

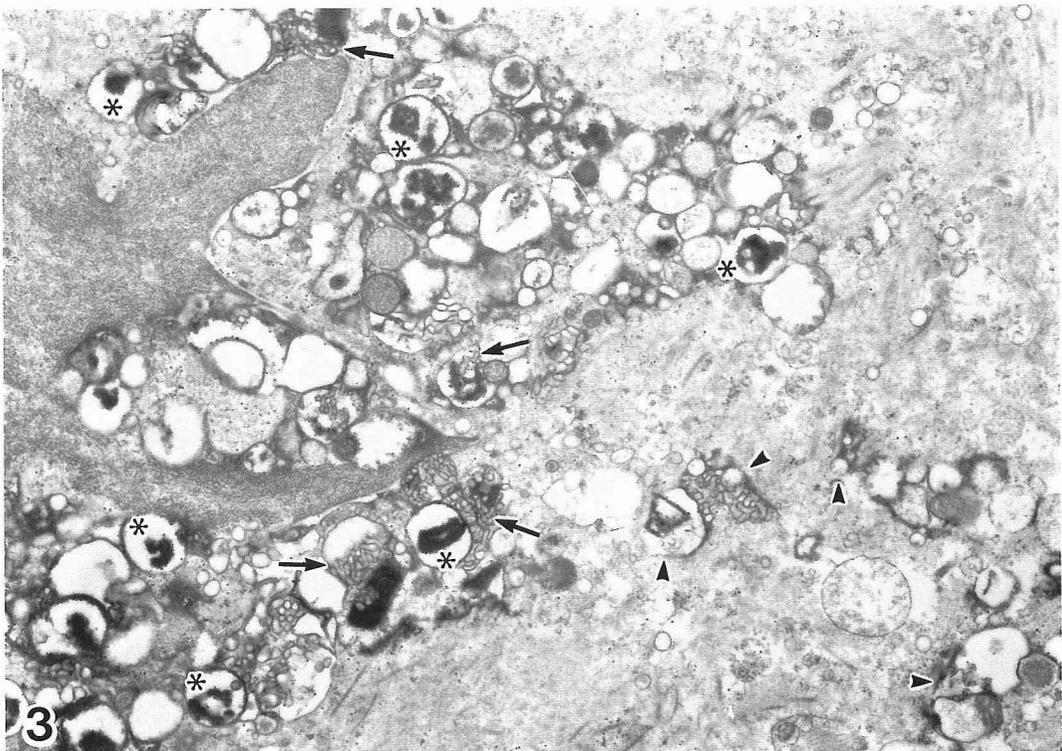
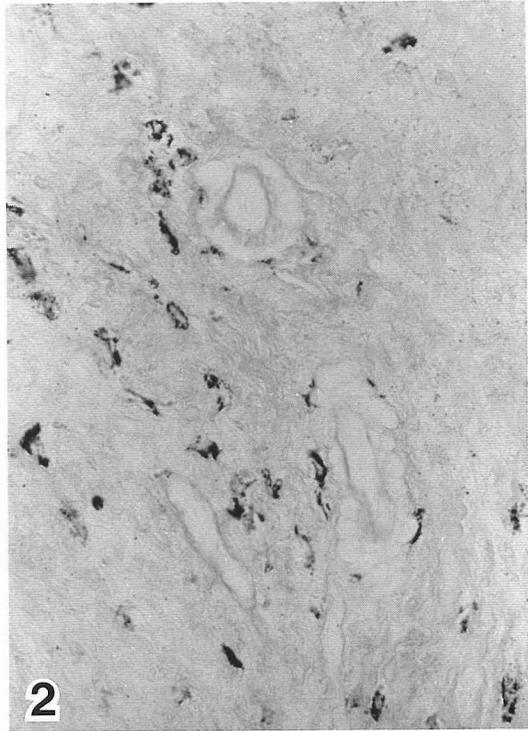
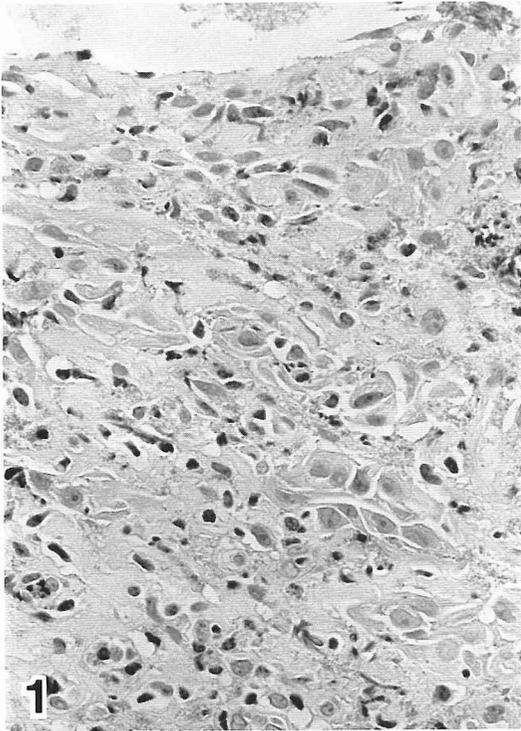
Tranilast 中止後経過：Tranilast 服用中止後、自

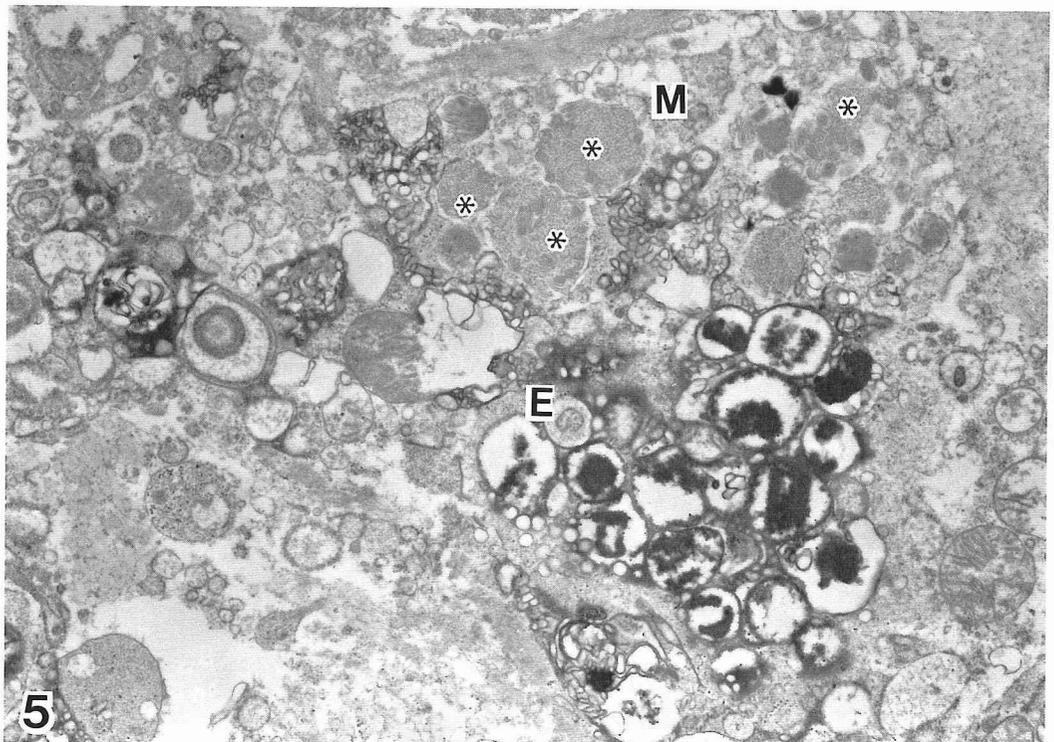
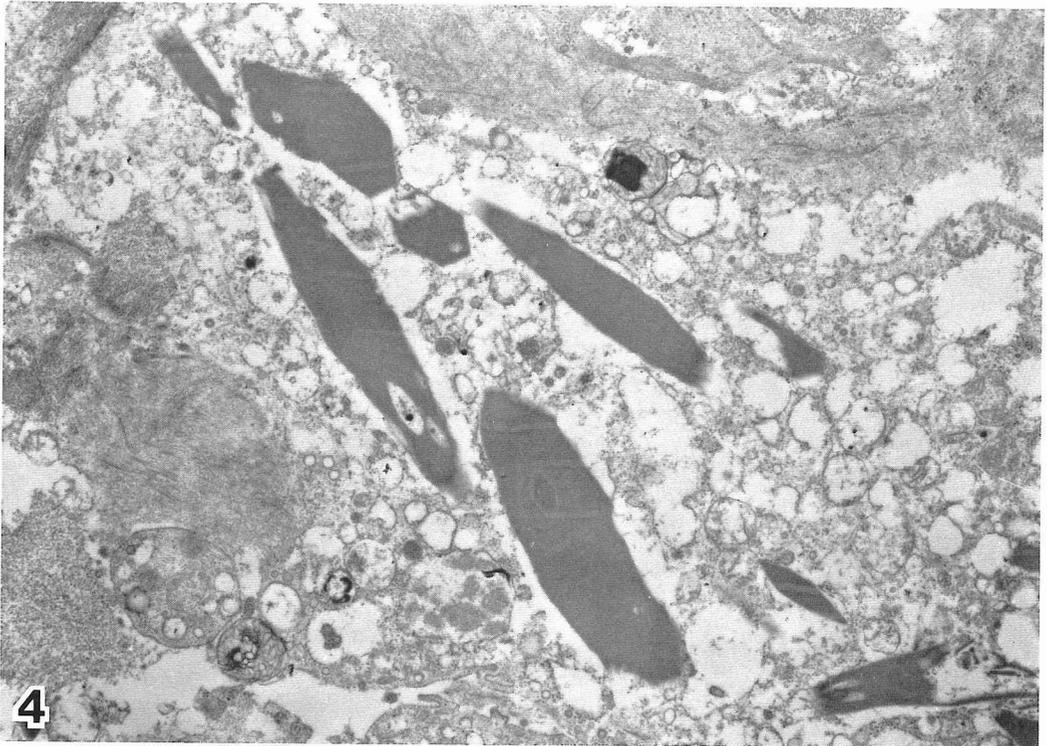
Fig. 1 Light micrograph of bladder. Eosinophils have markedly infiltrated the lamina propria and submucosa. Exfoliation of mucosal epithelium and budding of urothelial cells can be seen. H.E. stain ×400.

Fig. 2 Many mast cells are clearly recognizable by staining with 0.5% Toluidine blue (pH 0.5). ×400.

Fig. 3 Electron micrograph of eosinophils shows transparencies of specific granule matrix (*) and appearance of vesicotubular structures in granular matrices (arrows). Note free specific granules of eosinophil in the extracellular surroundings (arrowheads). Lead and uranium stain ×12,000.

Tranilast による膀胱炎の1例





覚症状は速やかに消失し、12月22日に退院。昭和62年1月16日、膀胱鏡検査で軽度の粘膜発赤がみられたものの、尿検査では何ら異常はなかった。

III 考 察

抗アレルギー剤 Tranilast による膀胱炎は、主訴として頻尿、排尿時痛などの膀胱刺激症状、時に肉眼的血尿や下腹部痛を伴い、無菌尿で、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に症状の改善、消失がみられる⁹⁾。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く、本剤によると考えられる膀胱炎を好酸球性膀胱炎と診断している報告もある¹⁾³⁾⁷⁾。

本報告例は気管支喘息治療のため Tranilast を使用し、約22ヵ月後と非常に長期間の服用後発症したものであるが、上述した諸所見によく一致し、本剤投与により惹起された膀胱炎に相違ないであろう。膀胱生検の顕微鏡観察では、粘膜下組織への著明な好酸球ならびに肥満細胞の浸潤、好酸球特殊顆粒の間質への放出がみられ、好酸球の浸潤は粘膜上皮層にまで及んでいた。また、粘膜上皮細胞の壊死、剝離や一方で膀胱上皮の出芽状の再生、リンパ滲胞形成もみられ、急性炎症と慢性炎症が混在した組織像であった。好酸球性膀胱炎では、組織学的には膀胱の粘膜、粘膜下組織、筋層に好酸球の浸潤を特徴とし⁸⁾、筋線維の壊死や線維化を伴い、肥満細胞の増加が認められる⁹⁾。本例の生検組織には粘膜および粘膜下組織に好酸球、肥満細胞の浸潤を認めたが筋層を欠き、本例を好酸球性膀胱炎と診断するには躊躇せざるを得ない。本剤による膀胱炎の既報告例のうち、肥満細胞の存在は Nakada ら⁷⁾および西垣ら¹⁰⁾の報告に記載されているのみで、また生検組織に筋層を含み、かつその所見を記載している例はごくわずかである。顕微鏡観察は、我々の知る限り2例の報告があるのみで、Nakada ら⁷⁾は好酸球特殊顆粒の間質への放出を、西垣ら¹⁰⁾は顆粒皮質の透亮化や好酸球と肥満細胞の近接した存在を報告している。本例では、好酸球と肥満細胞が隣接して存在する像を頻繁に認め、肥満細胞の脱顆粒は明らかでなかったが、

好酸球ではその変性・崩壊に伴うと推測される特殊顆粒の間質への放出や特殊顆粒皮質の透亮化および皮質に小胞管状構造物の出現を認め、まれには好酸球細胞膜由来の Charcot-Leiden 結晶もみられた。本例の膀胱生検は Tranilast 服用中止の翌日に実施したものでその組織像は炎症の最盛期を反映したものと考えられた。

顕微鏡ならびに顕微鏡観察により明らかにされた好酸球および肥満細胞の形態は、本剤による膀胱炎発症機作を若干なりとも推測させるものと思われる。好酸球特殊顆粒の皮質の変化は、皮質蛋白の放出像と考えられる¹¹⁾が、顆粒皮質には eosinophil peroxidase, eosinophil cationic protein など、また顆粒芯部には major basic protein が存在し、いずれも強い組織傷害作用を有し、Gleich と Loegering¹²⁾ は気管支喘息における好酸球の役割をアレルギー反応の抑制よりもむしろ増悪させるものと述べている。本例においても、炎症反応に肥満細胞より好酸球の関与が大きいように思われた。しかし、両細胞の生体内での正確な生理機能は類推の域を出ず、その解明には今後の免疫学、アレルギー学の進歩に期待せざるを得ない。

上述の所見より、Tranilast 投与による膀胱炎発症は、本剤あるいは他の何らかのアレルゲンによる膀胱をショック臓器とした I 型アレルギーによることが強く示唆された。しかし、前臨床試験では、本剤およびその代謝物である N-3-S には抗原性は認められていない¹³⁾¹⁴⁾。好酸球性膀胱炎の I 型アレルギーが強く推測される型では、女性および幼児の発症が多い⁹⁾が、本剤による膀胱炎は女性に目立って発症している傾向はなく、小児科領域でも広く使用されているにも拘らず幼児の報告例はみあたらない。神田ら¹⁵⁾は、本剤による膀胱炎例の膀胱壁に IgE 陽性肥満細胞の増加はなかったと報告している。顕微鏡観察では⁷⁾¹⁰⁾本例も含め好酸球による IgE 免疫複合体の食食像は観察されていない。また、本剤の薬理作用を勘案すると I 型アレルギーが惹起されることは奇異である。しかしながら、本症の発症機作として薬物アレルギーを直接証明した報告例はないものの、黒沢と神保⁵⁾は N-3-S

Fig. 4 Electron micrograph of Charcot-Leiden crystals in cystitis. Lead and uranium stain $\times 10,000$.

Fig. 5 Electron micrograph of a mast cell (M) and an eosinophil (E). Both cells are sharply distinguished from each other by the features of their specific granules and are adherent to each other.

*: Mast cell specific granules with scrolls. Lead and uranium stain $\times 12,000$.

を誘発抗原としたリンパ球幼若化試験で陽性反応の1例を報告しており、薬物アレルギーの可能性は否定できない。また、本剤あるいは代謝物による膀胱障害作用については、本剤の大量長期投与による安全性試験¹⁶⁾¹⁷⁾で膀胱炎の発症はなく、本剤およびその数種代謝物の家兎膀胱内直接注入によっても膀胱粘膜障害性は認められておらず¹⁸⁾、膀胱炎発症機序としてその可能性は低いと思われる。本剤投与中止により速やかに症状は改善・消失し、再発、遷延化することはないようであり、膀胱壁成分に対する自己免疫疾患の可能性は否定されよう。最近、山田ら¹⁹⁾は、膀胱症状と気管支喘息症状の交代現象を呈した1例を報告し、その機作を肺と膀胱における副交感神経の一方の緊張亢

進と他方の相対的低下によるものと推察している。Tranilastによる膀胱炎例で喘息と膀胱炎の交代現象を示唆する臨床経過の報告例はないが、本膀胱炎発症機構を考える上で留意すべき現象と考えられる。

喘息治療剤 disodium cromoglycate²⁰⁾、潰瘍性大腸炎治療剤 salicylazosulfapyridine²¹⁾、H₂ ブロッカーである cimetidine²²⁾ でもこれら薬剤による膀胱炎の報告があり、さらに最近開発されてきている Tranilast 以外の喘息治療剤でも、公表されていないが膀胱炎の発症があることを聞くに及び、アレルギー歴を有す患者での薬剤による膀胱炎の発生は、単に Tranilast のみの問題ではないように思われる。

文 献

- 1) 平野章治, 小橋一功, 山口一洋, 上木 修, 小泉久志, 徳永周二, 島村正喜, 大川光夫, 久住治男, 松原藤継: Eosinophilic cystitis の2例. 泌尿紀要, 29: 1329-1337, 1983
- 2) 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
- 3) 松尾良一, 神田 滋, 野俣浩一郎, 浦 俊郎, 堀 建夫, 田崎 享: Tranilast が原因と思われる難治性膀胱炎の3例. 西日泌尿, 48: 1629-1633, 1986
- 4) 藤本 博, 田中正敏, 新津 将, 石井善一郎: 好酸球性膀胱炎の1例. 臨泌, 39: 145-147, 1985
- 5) 黒沢 功, 神保 進: Tranilast が原因と思われた薬剤性膀胱炎の2例. 臨泌, 39: 149-151, 1985
- 6) 木下博之, 天野正道, 植田秀雄, 田中啓幹: Tranilast (Rizaben®) が原因と考えられる好酸球性膀胱炎の1例. 西日泌尿, 48: 959-964, 1985
- 7) Nakada, T., Ishikawa, S., Sakamoto, M., Katayama, T., Igarashi, T., Mizumura, Y., Koizumi, F., Shigematsu, H. and Fukuda, T.: N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid, an anti-allergic compound, induced eosinophilic cystitis. Urol Int, 41: 457-464, 1986
- 8) Rubin, L. and Pincus, M. B.: Eosinophilic cystitis: The relationship of allergy in the urinary tract to eosinophilia. J Urol, 112: 457-460, 1974
- 9) 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
- 10) 西垣敏明, 重松秀一, 田中正敏, 石井善一郎, 倉田 毅: 喘息治療薬 Tranilast が原因と思われた膀胱炎の1例の電子顕微鏡観察. 日泌尿会誌, 78: 1466, 1987
- 11) Henderson, W. R. and Chi, E. Y.: Ultrastructural characterization and morphometric analysis of human eosinophil degranulation. J Cell Sci, 73: 33-48, 1985
- 12) Gleich, G. J. and Loegering, D. A.: Immunology of eosinophils. Ann Rev Immunol, 2: 429-459, 1984
- 13) 玉野静光, 岩垂正矩, 若井正男: Tranilast の感作原性に関する研究. 医薬品研究, 16: 220-232, 1985
- 14) 西垣敏明, 百瀬泰紀, 伊坂哲男, 伊佐治正幸, 池田 滋, 岩垂正矩: Tranilast. 及びその代謝物の皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験. 医薬品研究, 16: 250-256, 1985
- 15) 神田 滋, 久保田茂弘, 野俣浩一郎, 櫻木 勉, 金武 洋, 進藤和彦, 斉藤 泰, 神田源太, 阿南貞雄, 津田暢夫, 天本太平, 浅井貞宏: アレルギー性膀胱炎—組織内の IgE 局在と病因的診断について—. 西日泌尿, 48: 1487-1492, 1986
- 16) 中沢政之, 新野静光, 西垣敏明, 南出正樹, 藤本胖: N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid (N-5') の慢性毒性試験. 応用薬理, 12: 407-436, 1976

Tranilast による膀胱炎の1例

- 17) 南出正樹, 西垣敏明, 阿部充生, 柴田信男, 玉野静光, 岩垂正矩, 中沢政之, 佐藤 博: N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5') のBeagle 犬を用いた慢性毒性試験. 基礎と臨床, 14: 1788-1874, 1980
- 18) 西垣敏明, 百瀬泰紀, 尾曾清博, 伊坂哲男, 伊佐治正幸, 池田 滋, 岩垂正矩, 重松秀一: Tranilast 及びその代謝物の膀胱粘膜障害性試験. 医薬品研究, 16: 233-249, 1985
- 19) 山田哲夫, 村山鉄郎, 田口裕功: 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
- 20) 朴 勺, 林田英資, 國保昌紀, 石田 章, 友吉唯夫: 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
- 21) Littleton, R. H., Farah, R. N. and Cerny, J. C.: Eosinophilic cystitis: An uncommon form of cystitis. J Urol, 127: 132-133, 1982
- 22) 岡野谷利一, 村石 修, 米山威久: シメチジン投与中にみられた出血性膀胱炎の1例. 臨泌, 39: 954-955, 1985

(62. 8. 3. 受稿)