

症例報告

漢方薬が原因で発症した薬剤性膀胱炎の1小児例

赤根 祐介 東出 侑子 本庄 紗帆
 酒井 好幸 依田弥奈子

A pediatric case of drug-induced cystitis caused by Japanese Kampo

Yusuke AKANE, Yukiko HIGASHIDE, Saho HONJO
 Yoshiyuki SAKAI, Minami YODA

Key words : Eosinophilic cystitis — Japanese Kampo

はじめに

薬剤性膀胱炎は、様々な薬剤が原因となる可能性があり、ほとんどが原因薬剤の中止により症状の改善を認める。しかしながら、難治性の膀胱炎として、侵襲的な検査や治療が選択される可能性がある。今回、漢方薬が原因と考えられた薬剤性膀胱炎の1小児例を経験したので報告する。

症 例

症 例：5歳 女児

主 訴：排尿時痛，肉眼的血尿

既往歴：副鼻腔炎で辛夷清肺湯を内服中。

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：当院受診2ヶ月前に肉眼的血尿を認めたが、10日間程度で自然消失していた。当院受診10日前より排尿時痛と肉眼的血尿を認め当番医を受診し、尿検査で潜血3+，尿蛋白3+，白血球2+を認めたため、膀胱炎の診断で第3世代セフェム系抗生剤の内服治療を開始された。その後もかかりつけ医で抗生剤治療を継続するも、排尿時痛と肉眼的血尿が改善しないため、かかりつけ医より当科を紹介され受診した。

現 症：身長 103cm (+0.92 SD)，体重 15.6kg (-0.2 SD)，体温 36.5℃，血圧 108/76mmHg，身体所見上、特記すべき異常を認めなかった。

検査所見 (Table 1)：血液検査では、好酸球分画 = 10.2%と軽度上昇を認めたが、その他血液検査で明らかな異常を認めなかった。尿検査では、蛋白尿，血尿，膿

Table 1 初診時検査所見

【血液検査】					
WBC	9500/ μ l	TP	6.5g/dl	CH50	48U/ml
Neu	44.3%	Alb	4.1g/dl	ASO	17U/ml
Lym	43.0%	BUN	15.1mg/dl	UA	3.6mg/dl
Mono	3.8%	Cre	0.38mg/dl	抗核抗体	40倍
Eos	10.2%	CRP	0.14mg/dl	抗ds-DNA抗体	10未満
Baso	0.3%	IgA	77mg/dl	PR3-ANCA	1.0未満
RBC	451×10^4 / μ l	IgG	749mg/dl	MPO-ANCA	1.0未満
Hb	12.4g/dl	C3	108mg/dl	抗RNP抗体	7.0未満
Plt	33.6×10^4 / μ l	C4	25mg/dl		
【尿検査】					
蛋白	100	赤血球	20~29/HPF	U-P/Cr	2.68g/g·cr
潜血	3+	白血球	20~29/HPF	尿中 β 2-MG	140 μ g/l
白血球	2+	円柱	なし	尿培養	陰性
糖	-	細菌	なし	尿細胞診	class II
尿比重	1.020				
pH	8.0				
【アレルギー検査】					
IgE	62.0				
ダニ，ネコ，イヌ，卵白，小麦，ピーナッツ，ソバ，大豆，イワシ，イクラ，スギ class 0					

尿を認めた。尿培養は陰性で、尿沈渣で多数の好中球を認めるものの、尿細胞診は、異型性変化なく class II であった。

腹部超音波検査：一部膀胱壁の不整な肥厚 (Figure 1-1) と少量の腹水を認めた (Figure 1-2)。

経過：経過や検査結果などから、膀胱炎，腎炎ないし腎症が疑われたが、全身状態良好のため、外来での慎重な経過観察を行う方針とした。その後、肉眼的血尿は消失したものの、排尿時痛は継続し、頻尿と陰部掻痒が出現した。経過中、アデノウイルス感染症に罹患し、その後、頻尿，陰部掻痒，排尿時痛などの症状が悪化したため、第39病日に加療目的に入院となった。

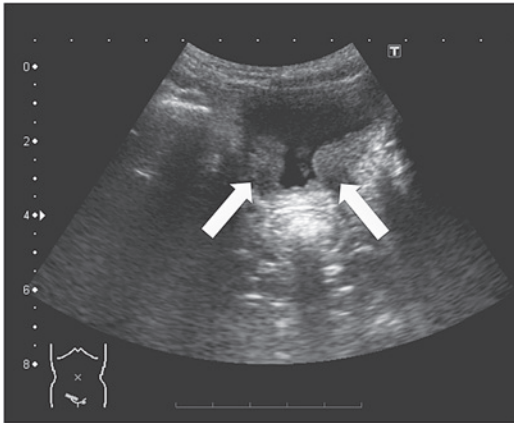


Fig. 1-1 腹部超音波検査
一部不整な膀胱壁の肥厚を認める (矢印)

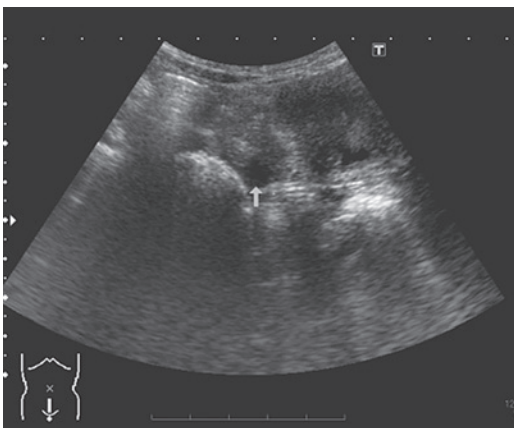


Fig. 1-2 腹部超音波検査
少量の腹水貯留を認める

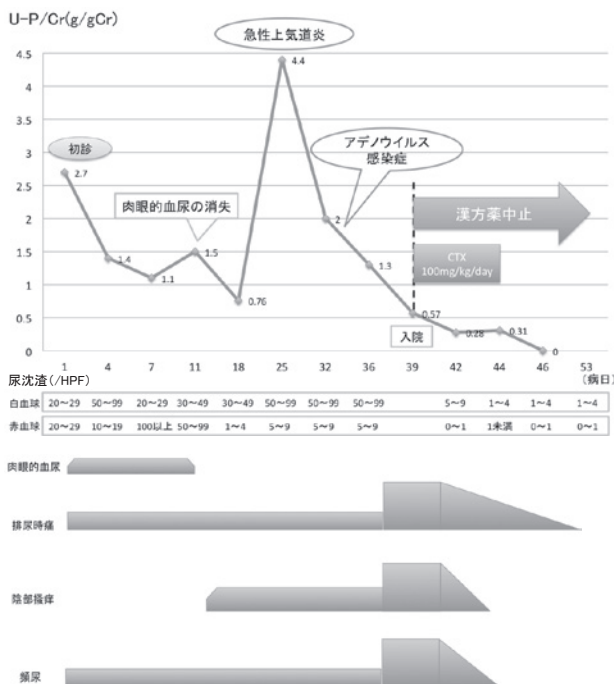


Fig. 2 当院での臨床経過

入院時所見：身体所見・血液検査にて異常を認めなかった。尿検査で尿中蛋白/Cr 比の悪化はなく (Figure 2), 尿細胞診で尿中好酸球は認めなかった。

入院時に、漢方薬の辛夷清肺湯を約1年間と長期間内服していることが判明したため、薬剤性膀胱炎の可能性を考慮し、同薬剤の内服を中止した。一方で、原因不明であり、患児の排尿時痛も強いことから、抗生剤加療する方針とした。

入院後、徐々に頻尿や陰部掻痒、排尿時痛の症状と、尿所見の改善を認めた。入院時の尿培養は陰性であり、症状ならびに尿所見の改善は原因薬剤の中止によるものと考え、第43病日に抗生剤を中止した。第46病日に退院とし、その後第53病日に診察を行ったが、症状なく尿検査で異常を認めなかった。その後、紹介元での経過観察となった。

考 察

薬剤による膀胱炎では、主に2つの発症機序が考えられている。1つは、シクロホスファミドなどの薬物の直接的粘膜障害による膀胱炎と、もう1つは病理組織学的に好酸球浸潤を伴うアレルギー性膀胱炎である。

アレルギー性膀胱炎ないし好酸球性膀胱炎は、1960年に Brown¹⁾らが初めて報告し、IgEが関連した反応によりマスト細胞の脱顆粒が引き起こされ、好酸球が遊走し、組織損傷を伴う炎症が起こると考えられている²⁾³⁾。好酸球性膀胱炎は、小児から成人と幅広い年齢で報告され、成人では性差はないが、小児は、男児が多いとされている。症状は、排尿障害、頻尿、尿意切迫感、血尿などの膀胱刺激症状である。また27%~33%でアレルギー素因を認める²⁾⁴⁾。

好酸球性膀胱炎の原因は、明らかになっていないが、薬剤が原因と考えられる症例が報告されている。原因薬剤として、ペニシリンなどの抗生剤、シクロスポリン、チオテパ、マイトマイシンなどの抗腫瘍薬があり、本邦では、漢方薬による報告がある。紫朴湯、紫苓湯、小紫胡湯、温情飲、紫胡桂枝湯などで報告されているが、共通する構成生薬はオウゴンであり、これが原因として指摘されている^{5~7)}。本症例でも内服していた辛夷清肺湯にもオウゴンが含まれている。

好酸球性膀胱炎の診断について、山田らは膀胱生検による好酸球数を用いた診断基準を提唱している⁸⁾が、我喜屋らは、生検の時期によって好酸球浸潤の程度が変化する可能性を考慮し、組織学的な好酸球の有無が必須ではない診断基準を提唱している⁹⁾。(1)無菌性難治性膀胱炎、(2)アレルギー性素因、(3)血中好酸球増多ないしIgE上昇、(4)膀胱鏡での発赤・浮腫あるいは腫瘍性病変、(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には、広義の好酸球性膀胱炎と診断できるとしている。

本症例においては、膀胱鏡と生検を施行していないため、上記項目のうち(1), (3), (6)の3項目しか合致していないが、腹部エコーにて一部不整な膀胱壁の肥厚を認め、(4)の項目を反映している可能性はあると考えられる。しかし、残念ながら退院後の経過観察が他院となり、症状と尿所見の改善に伴い腹部エコー所見が改善したことが確認できなかった。

(6)に関していえば、本症例では、入院後の薬剤中止後の症状改善の他、当院受診2ヶ月前にも肉眼的血尿が自然消失した経過があり、同時期に一致して約2ヶ月間辛夷清肺湯を内服していないことが後日判明した。入院時同様、原因薬剤の中止により肉眼的血尿が自然消失していたと推察される。漢方薬による薬剤性膀胱炎の報告では、発症までに数カ月以上の服薬歴を有していることと、漢方薬の暴露から次の症状の出現までの期間はより短くなることが指摘されている¹⁰⁾。発症までに数カ月以上を要するのは、感作として、暴露から2回目の症状の出現までの期間が短いのは、感作後であるため、と考えられる。本症例では、辛夷清肺湯を11か月間内服して初回の肉眼的血尿が出現した。その後、同薬剤が中断された時期に一致して肉眼的血尿が消失し、内服再開から約3週間後に肉眼的血尿の症状が再度出現している。即ち、暴露されてから11か月で肉眼的血尿を発症し、感作後は3週間で症状が出現したと考えられる。本症例のようにアレルギー素因を有していなくても、長期内服によって感作され発症する症例は十分にあると考えられる。

また、本症例では、辛夷清肺湯の1回の処方日数は長期投薬ではなく、最大10日で1年以上繰り返し処方・一時中断されていた。このためある一定期間の原因薬剤の内服による発症と薬剤中止後数日での症状消失という側面が、詳細な問診をしても他医からは判別しづらく、本症例の経過を複雑にし、診断を困難にしていたと考えられる。

本論文の趣旨は、第292回日本小児科学会北海道地方会で報告した。

ま と め

我々は、漢方薬が原因と考えられた薬剤性膀胱炎の1小児例を経験した。これまでの報告と同様に、本症例でも薬剤中止により症状は消失した。難治性膀胱炎を呈する場合には、薬剤性膀胱炎を鑑別にいれ、詳細な服薬歴を確認することが必要である。

文 献

- 1) Brown EW. Eosinophilic granuloma of bladder. J Urol 1960; 83: 665-8.
- 2) Sparks S, Kaplan A, DeCambre M, et al. Eosinophilic cystitis in the pediatric population: a case series and review of the literature. J Pediatr Urol 2013; 9(6 PtA): 738-44.
- 3) Teegavarapu PS, Sahai A, Chandra A, et al. Eosinophilic cystitis and its management. Int J Clin Pract 2005; 59: 356-60.
- 4) Mosholt KSS, Dahl C, Azawi NH, et al. Eosinophilic cystitis: three cases, and a review over 10 years. BMJ Case Rep 2014. doi: 10. 1136/bcr-2014-205708.
- 5) 林麻子, 早坂格, 鈴木秀久ほか. 漢方薬の関与が考えられた薬剤性膀胱炎の2例. 日児腎誌. 2013; 22: 82-87.
- 6) 曲淵敏博, 濱野敦, 河村秀樹. 漢方薬による薬剤性膀胱炎の小児例. 臨泌. 2014; 68: 75-78.
- 7) 菅谷泰宏, 橋下紳一, 村木淳郎ほか. 紫朴湯が原因と思われた難治性膀胱炎. 臨泌. 1997; 51: 645-648.
- 8) 山田哲夫, 村山鉄郎, 田口裕功ほか. 好酸球性膀胱炎. 日臨 1993; 51: 811-815.
- 9) 我喜屋宗久, 小川由英, 中井秀郎ほか. 小児アレルギー性膀胱炎20例の臨床的検討. 炎症. 1999; 19: 359-364.
- 10) Osamu Motoyama, Yukari Shigetomi, Akira Ohara, et al. A boy with recurrent hemorrhagic cystitis during treatment with Chinese herbal medicine. Clin Exp Nephrol 2002; 6: 121-124.