

自己免疫性溶血性貧血に併発しステロイドが有効であった 増殖性膀胱炎の1例

熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座

笹岡 祐次*・脊川 卓也・倉橋 竜磨・福島 結美・元島 崇信
村上 洋嗣・矢津田 旬二・山口 隆大・杉山 豊・神波 大己

(受付日: 2022 年 2 月 2 日, 受理日: 2022 年 5 月 10 日)

抄録:

72 歳, 女性。X-4 年に自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) の既往歴あり。X 年 9 月より全身倦怠感を自覚し, 血液検査で高度貧血を認めた。AIHA 増悪の診断でステロイド治療開始となった。CT で偶発的に左尿管膀胱移行部の結節状陰影と左水腎症を認め当科受診となった。尿細胞診は陰性であり, 膀胱鏡検査で両側尿管口から膀胱三角部にかけて血管新生に富む粘膜不整を認めた。膀胱癌との鑑別が困難であり, X 年 11 月に TURBT を施行した。病理組織では炎症細胞浸潤とブルン細胞巣や腺形成を伴う尿路上皮の反応性増生を認め, 増殖性膀胱炎の診断であった。AIHA に対してステロイド治療中であったため, 増殖性膀胱炎も同治療で経過観察を行った。貧血は改善傾向, 膀胱鏡検査で軽度発赤は残存も粘膜不整は認めなかった。超音波検査でも左水腎症は消失し, 明らかな再発は認めていない。

増殖性膀胱炎は肉眼的血尿, 排尿障害を契機に発見されることが多いが, 画像検査で膀胱壁肥厚や水腎症の存在から発見された報告例も存在する。発症原因として, 慢性炎症や刺激, 遺伝や免疫の関連が示唆されている。画像診断や膀胱鏡検査では悪性腫瘍との鑑別が困難であり, 診断的治療として TURBT が行われることが多い。診断後の治療は抗菌薬や消炎剤による保存的治療が第一に施行されるケースが多いが, 本症例のように副腎皮質ステロイドで改善した報告もあった。
(西日泌尿. 84: 583-587, 2022)

キーワード: 増殖性膀胱炎, 膀胱腫瘍, 自己免疫性溶血性貧血, ステロイド, 合併症

緒 言

増殖性膀胱炎自体は稀な疾患ではないが, 膀胱内に腫瘤を形成することは比較的稀であり, さらに腫瘤を形成して水腎症をきたしたケースは, 我々が知見した限り本邦では少数の報告のみであった。自己免疫性貧血を契機に発見され, ステロイド治療が著効した増殖性膀胱炎の1例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 72 歳, 女性

主訴 全身倦怠感

現病歴 X-4 年に AIHA と診断されている。X 年 9

月より全身倦怠感を自覚し, 血液検査で高度貧血を認めた。AIHA 再増悪が疑われたため精査目的で CT 検査を行ったところ, 偶発的に左尿管膀胱移行部の結節状陰影と左水腎症を認めたため, 当科受診となった。

既往歴 AIHA, サルコイドーシス, 間質性腎炎, 胆のう炎, 弓部大動脈瘤

家族歴 なし

入院時現症 身長: 145 cm, 体重: 45.3 kg, 体温: 36.9℃
顔面蒼白, 眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜軽度黄染。肉眼的血尿や排尿障害なし。

腹部エコー 左水腎症 (Grade 2) を認めたが, 膀胱内に明らかな腫瘤性病変は認めなかった。

入院時検査所見 血液検査; WBC 9,000/ μ l, RBC 237 $\times 10^4$ / μ l, Hb 5.1 g/dl, TP 7.7 g/dl, Alb 3.1 g/dl, BUN 25.2 mg/dl, Cre 1.41 mg/dl, T-bil 3.1 mg/dl, AST 28 U/L, ALT 8 U/L, Na 131 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 99 mEq/l, CRP 0.22 mg/dl

* 〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1丁目1-1
TEL 096-334-2111, FAX 096-373-5577

尿検査 赤血球 1-4/HPF, 白血球 100 以上/HPF

尿培養 Escherichia coli 107

尿細胞診 陰性

免疫検査 直接クームス 陽性, IgG 2,326 mg/dl, IgA 199 mg/dl, IgM 387 mg/dl

CT 所見 左腎盂尿管拡張 (**Fig. 1-b**) と, 左尿管膀胱移行部に結節状陰影を認めた。有意なリンパ節腫大は認めなかった。

MRI 左尿管膀胱移行部から膀胱後壁に T2 強調画像にて低信号を呈する軟部影 (**Fig. 1-a**) を認めた。脂肪抑制 T1 強調画像では, 軟部影内に帯状の低信号域が認

められた。

膀胱鏡検査 両側尿管口は確認できたが, 左尿管口周囲の粘膜に浮腫状隆起性病変 (**Fig. 2-a**) を認め, 膀胱三角部に浮腫状粘膜不整 (**Fig. 2-b**) を認めた。

臨床経過 画像所見と膀胱鏡から悪性腫瘍を否定することが出来ず, X 年 11 月に TURBT を施行した。

病理所見 (Fig. 3) ブルン細胞巣や腺形成を伴う尿路上皮の反応性増生を伴っており, 増殖性膀胱炎の所見を認めた。腺性膀胱炎の他, 乳頭状隆起がうかがわれた。明らかな腫瘍性病変は認められなかった。

AIHA 再増悪に対してプレドニゾロン 5 mg での治療

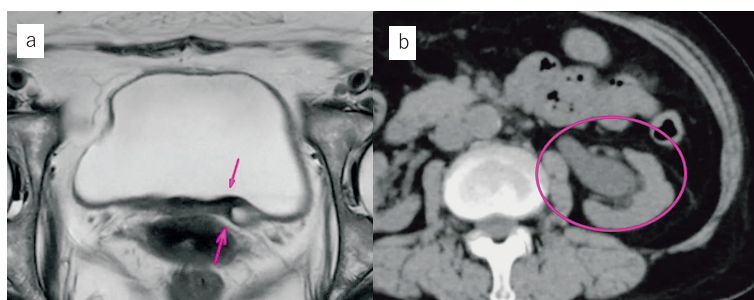


Fig. 1 (a) There is a nodule at the left ureterovesical junction.
(b) Left hydronephroureterosis is visible.

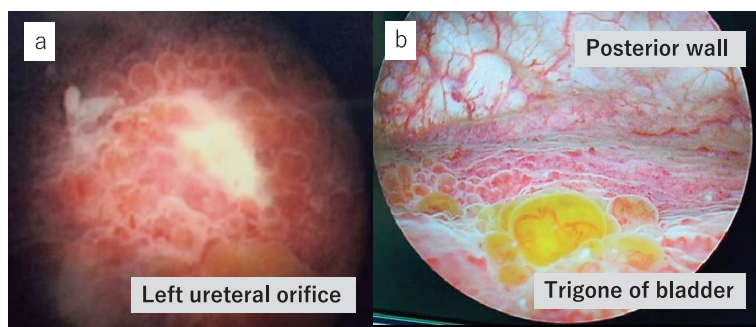


Fig. 2 (a) The mucosa around the left ureter orifice is edematous and swollen.
(b) The mucosa of the trigone of the bladder is edematous and rough.

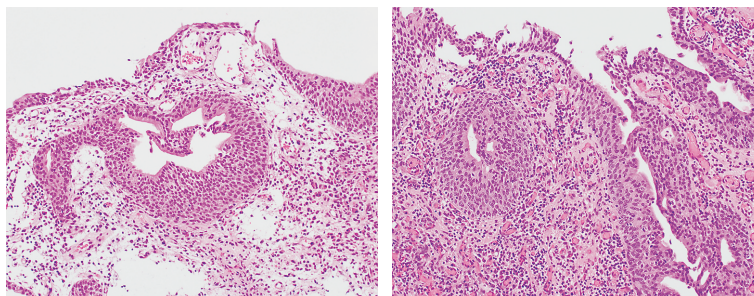


Fig. 3 There were findings of proliferative cystitis such as reactive hyperplasia of the urothelium with the formation of Brunn's nest and glands.

が開始となった。増殖性膀胱炎に対してステロイドが著効した症例の報告があるため、まずはプレドニゾン内服での経過観察を行う方針とした。プレドニゾン開始から1カ月後で水腎症はGrade 2からGrade 1へ軽快し、膀胱鏡検査では左尿管口周囲粘膜の浮腫状隆起性病変は消失し粘膜浮腫も軽快していることが確認された(Fig. 4-a)。半年後には水腎症は完全に消失しており、膀胱鏡検査での異常所見も認めなかった(Fig. 4-b)。その後、プレドニゾンは漸減し、現在は投薬終了となっているが増殖性膀胱炎の再発なく経過している。

考 察

増殖性膀胱炎そのものは稀な疾患ではなく、正常な膀胱でも組織学的に高頻度に認められる。しかしながら肉眼的に腫瘤を形成するものは稀であり、さらに水腎症を呈する症例の報告は少ない^{1)~3)}。

男女比は2:1で男性に多く、70-80%で膀胱三角部から頸部に好発するといわれている⁴⁾。組織学的には膀胱癌取り扱い規約において、異常上皮ないし腫瘍様病変の一つに分類され、さらに①ブルン細胞巢、②腺性膀胱炎、③嚢胞性膀胱炎、④乳頭状またはポリープ状膀胱炎の4種に分類され、単独ではなく混在することが多い。いずれも粘膜下へ向かう下方増殖と考えられる点で増殖性膀胱炎と分類されている⁵⁾。発症原因として、慢性炎症や刺激、遺伝や免疫の関連が示唆されている¹⁾。

悪性腫瘍との関係性に関して、以前は前がん病変であるという報告もされていたが、100例の剖検症例中93例に膀胱粘膜の増殖性変化を認め、増殖性膀胱炎が前がん病変ではなく、通常の変性であると報告している^{1,4,6)}。膀胱鏡や画像検査では悪性腫瘍との鑑別は難しく、診断的治療としてTURBTを要することが多い。本症例でも悪性腫瘍との鑑別が困難であったためTURBTを施行した。

治療としてはTURBT単独や、抗菌薬や抗炎症剤を用いた保存的治療が第一に選択されている症例が多い。増殖性膀胱炎に対してステロイドを使用し著効した報告が散見され^{7)~10)}、それらは抗菌薬で治療抵抗性だった症例や、TURBTで完全切除が困難であった症例にステロイドの追加投与を行って改善を認めたものだった。自験例でもTURBTのみでは水腎症の改善を認めず、ステロイドの使用により軽快した。ステロイド投与量はプレドニゾン 5-10 mgで投与開始となっている症例が多く、その後症状に合わせ漸減中止となっている。ステロイド中止後に再発を認めたものは1例のみであり、その症例でもステロイドの再開で改善を認めている。自験例ではプレドニゾン 5 mgから開始されており、経時的に膀胱鏡所見、水腎症ともに改善を認めた。また手術単独での再発に関しては1年以内の再発が多いと報告があり、そのため術後1年は3カ月毎のフォローアップが推奨されている¹¹⁾。

本症例のように増殖性膀胱炎がAIHAと同時に発症した報告例は、我々が調べた限り認めなかったが、膀胱以外での臓器では自己免疫性肝炎や間質性肺炎とAIHAが合併した症例の報告を認めた^{12,13)}。AIHAと間質性肺炎が合併する病因に関してScadding¹⁴⁾は以下の仮説を提唱している。AIHAの発症機序は赤血球膜表面抗原に対する自己抗体が産生され、赤血球に結合することでマクロファージの破壊貪食や、補体の活性化による血管内溶血によって溶血性貧血を起こすことであるが、この際に活性化したマクロファージが細胞壁に炎症を起こして間質性肺炎を発症させるというものである^{11,15,16)}。膀胱を含めて様々な臓器でも同様の機序で炎症を引き起こす可能性は否定できない。増殖性膀胱炎と自己免疫疾患の関連について、慢性肉芽腫症と合併した報告もあるが⁸⁾、原因や因果関係の証明はされていない。その他で我々が調べた限り、自己免疫疾患と増殖性膀胱炎との直

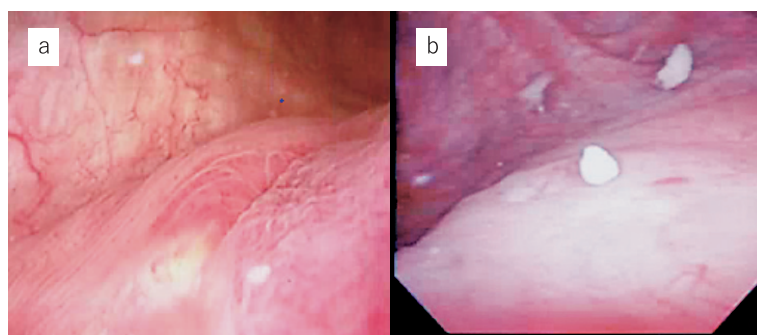


Fig. 4 (a) The area around the left ureteral orifice is red. (One month later)
(b) The area around the left ureteral orifice has returned to normal.

接的な関係については不明だった。

本症例では AIHA と同時に発症したためステロイドを使用しやすい状況にあった。しかしながらそういった状況でなくとも、病理学的に増殖性膀胱炎を診断されかつ残存病変が存在する場合は、手術などの侵襲的治療ではなくまずはステロイド投与を考慮すべきあることが示唆された。

結 語

ステロイド治療が著効した増殖性膀胱炎の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 松本直紀・他：水腎症を呈した増殖性膀胱炎の 3 例。泌尿器科紀要 **60**：323-328, 2014.
- 2) 鈴木 孝・他：尿管膀胱移行部通貨障害をきたした増殖性膀胱炎の 1 例。泌尿器科紀要 **57**：573-576, 2011.
- 3) 稲葉洋子・他：腫瘤形成を呈した増殖性膀胱炎の 1 例。泌尿器科紀要 **41**：617-620, 1995.
- 4) 五十嵐敦・他：男性不妊を契機に発見された増殖性膀胱炎の 1 例。日泌尿会誌 **97**：660-663, 2006.
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編：泌尿器科・病理 膀胱癌取り扱い規約。第 2 版。金原出版，東京，1993.
- 6) 山田佳輝・他：膀胱癌と鑑別癌困難であった増殖性膀胱炎の 1 例。西日泌尿。 **68**：165-168, 2006.
- 7) 前田基弘・他：両側水腎症を認めた腺性膀胱炎の 1 例。日泌尿会誌 **104**：671-673, 2013.
- 8) Chin, T. W. et al. : Corticosteroids in treatment of obstructive lesions of chronic granulomatous disease. J. Pediatr. **111** : 349-352, 1987.
- 9) Southwick, F. S. and van der Meer, J. W. : Recurrent cystitis and bladder mass in two adults with chronic granulomatous disease. Ann. Intern. Med. **109** : 118-121, 1988.
- 10) Kontras, S. B. et al. : Interstitial cystitis in chronic granulomatous disease. J. Urol. **105** : 575-578, 1971.
- 11) 小山淳太郎・他：若年男性尿閉を発症した腺性膀胱炎の 1 例。日泌尿会誌 **110**：148-151, 2019.
- 12) 玉置健一郎・他：自己免疫性溶血性貧血を合併した間質性肺炎の 1 例。日呼吸会誌 **48**：426-431, 2010.
- 13) 華井竜徳・他：急性肝炎を発症した自己免疫性肝炎に合併した自己免疫性溶血性貧血の 1 例。日消誌 **110**：1814-1822, 2013.
- 14) Scadding, J. W. : Fibrosing alveolitis with autoimmune hemolytic anemia : two case reports. Thorax. **32** : 134-139, 1977.
- 15) Dreisin, R. B. et al. : Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. The New England Journal of Medicine. **298** : 353-357, 1978.
- 16) Fan, K. and D' Orsogna, D. E. : Diffuse pulmonary interstitial fibrosis. Evidence of humoral antibody mediated pathogenesis. Chest. **85** : 150-155, 1984.

SIGNIFICANT EFFECT OF STEROIDS ON PROLIFERATIVE CYSTITIS WITH AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA : A CASE REPORT

YUJI SASAOKA, TAKUYA SEGAWA, RYOMA KURAHASHI, YUMI FUKUSHIMA, TAKANOBU MOTOSHIMA, YOJI MURAKAMI, JUNJI YATSUDA, TAKAHIRO YAMAGUCHI, YUTAKA SUGIYAMA AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract :

A 72-year-old woman with a history of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in X-4 had been experiencing generalized malaise since September X. She was diagnosed as AIHA exacerbation and began steroid therapy. Cytology was negative, and cystoscopy showed mucosal irregularities rich in angiogenesis from the bilateral ureteral orifice to the bladder triangle. It was difficult to distinguish this case from bladder cancer, and TURBT was performed in November X. Since the patient was under steroid

treatment for AIHA, the proliferative cystitis was also followed up with the same treatment. The anemia tended to improve, and cystoscopy showed no mucosal irregularities, although mild redness remained. Ultrasonography showed that the left hydronephrosis had disappeared and there was no obvious recurrence.

Proliferative cystitis is often detected by gross hematuria and dysuria, but there are also reported cases where it was detected by imaging examination due to bladder wall thickening and hydronephrosis. Chronic inflammation, irritation, genetics, and immunity have been suggested as causes of the disease. It is difficult to distinguish such cases from malignancy by diagnostic imaging and cystoscopy, and TURBT is often performed as a diagnostic treatment. Antibiotics and anti-inflammatory drugs are often the first line of treatment after diagnosis, but there have been reports of improvement with corticosteroids, as happened in this case. (Nishinoh J. Urol. 84 : 583-587, 2022)

key words : proliferative cystitis, bladder tumor, autoimmune hemolytic anemia, steroids, complications
