

イグラチモドを被疑薬とした水腎症を伴う 出血性尿管炎が疑われた3症例

鹿児島市立病院 泌尿器科

松田良一郎*・福元 快・井上 歩・福元 渉・黒島和樹
宮元一隆・五反田丈徳

(受付日: 2025年2月1日, 受理日: 2025年4月1日)

抄録:

症例1は71歳, 女性。関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) に対してイグラチモド (Iguratimod: IGU) を約1年内服した頃から肉眼的血尿, 側腹痛が出現した。泌尿器科2院の受診を経て当院紹介。尿培養, 分腎尿細胞診はともに陰性で, 造影CTで両側水腎症を認め, 腎盂尿管の造影効果を伴う全周性の広範な壁肥厚を認めた。IGUの添付文書に尿赤血球・白血球陽性の副作用報告があることに着目し, 同剤を被疑薬とした尿管炎の可能性を考えて服薬を中止し, プレドニゾロン (Prednisolone: PSL) を開始した。徐々に血尿, 水腎症が改善し, 造影CT所見も消失した。PSLは漸減・中止し, 1年経過しても症状の再燃は認めていない。症例2は80歳, 女性。RAに対してケアラム[®] (IGU) を約4年内服した頃から肉眼的血尿が出現し, 数院の受診を経て当科紹介となった。1例目を経験した直後であり, 同様に精査し, 治療を行った。同様の経過で血尿, 水腎症は改善した。症例3は70歳, 女性。IGUを開始後5年目で肉眼的血尿, 左側腹痛が出現し, 近医受診を経て当科紹介となった。前2例に倣って精査し, 本症例は左側のみの壁肥厚所見であった。IGUの中止のみで経過を見たが, 1カ月目で血尿は改善したものの水腎症が不変であり, PSLの併用を開始したところ前2例同様に速やかに軽快した。

(西日泌尿, 87 : 271-277, 2025)

キーワード: イグラチモド, ケアラム[®], 水腎症, 尿管炎

緒 言

近年, RAに対する治療はメソトレキセート (Methotrexate: MTX) の初期治療で効果不十分な症例, もしくはMTX使用不適の患者に対しては従来型合成抗リウマチ薬 (conventional synthetic Disease modifying anti rheumatic drug: csDMARDs) の単独・併用療法, さらに他DMARDが適応される¹⁾。このcsDMARDsにはMTX以外に, IGU, タクロリムス, サラゾスルファピリジン, プシラミン等が含まれており, 今回我々はこのIGUによると考えられる血尿, 水腎症を伴った尿管炎と思われた3症例を経験したため報告する。

症 例

症例1 71歳, 女性

主訴 肉眼的血尿, 側腹痛

既往歴・家族歴 癌の既往なし, MTX併用あり

現病歴 2021年5月にRAの診断でMTX単剤治療が始まった。同剤による肝障害のため2022年2月からMTXが減量され, IGUの併用が開始された。2023年2月から肉眼的血尿, 側腹痛が出現して近医内科を受診。尿細胞診は陰性だった。症状の改善なく, 4カ月後に泌尿器科を受診。尿沈査で有意な血膿尿を認めたが, 発熱や膀胱刺激症状はなく, 膀胱鏡で異常所見無し。尿培養は陰性。尿細胞診も陰性だった。抗生剤治療を行うも改善なく, 別の泌尿器科を受診し, 超音波検査, 単純CTで両側水腎症を指摘され, 造影CTを施行。造影効果を伴う両側の腎盂尿管壁肥厚を指摘されたため (Fig. 1), 7月21日に当院紹介となった。

検査所見 逆行性尿路造影: 腫瘍性の欠損像はなく,

* 〒890-8760 鹿児島県鹿児島市上荒田町37番1号
TEL 099-230-7000, FAX 099-230-7070
E-mail snarcmatsuda@gmail.com

狭窄所見のみ。膀胱内にも特記所見なし。両側分腎尿細胞診は陰性。血液検査：Cr 1.05 mg/dl, eGFR 38 ml/min/1.73 m², 白血球 5100/μl, 好酸球 2.4%, IgG4 76.0 mg/dl, CEA, CA19-9, 可溶性 IL-2R は基準内。尿検査：尿赤血球 ≥ 100 /HPF, 尿白血球 50 ~ 99 /HPF, 尿培養 陰性, 尿抗酸菌 PCR・TB 陰性, 抗酸菌培養 陰性。

治療経過 検査結果より, 発症から5カ月経過しての進行変化が乏しく, 尿細胞診も連続で陰性であり, 造影CTで尿管の全周性かつ広範囲の壁肥厚と造影効果を認め, 尿管炎を疑った。内服薬をすべて検索し, IGUに尿赤血球・尿白血球陽性の副作用報告があることに着目し, 同剤を中止した。さらに抗炎症作用を期待してPSL 20 mg/日を開始した。中止に伴うRAの症状増悪を懸念して, 担当医へ情報提供を行い, 増悪時の対応を依頼した。3週間後, 尿白血球は50 ~ 99 /HPFと不変であったが, 尿赤血球は1 ~ 4/HPFと著明に改善。エコー上, 両側の水腎症は治療前 grade 3 から grade 1 へと軽快した。自覚症状も顕著に改善あり, PSLは15 mgへ減量

した。6週間には尿赤血球1 ~ 4 /HPF, 尿白血球は5 ~ 9/HPF, Cr 0.82 mg/dl, eGFR 52.4 ml/min/1.73 m², エコー検査で両側水腎症は消失した。治療開始後3カ月目の造影CTで両側水腎症のないこと, 尿管壁の造影効果, 壁肥厚も消失したことを確認した (Fig. 2)。PSLは漸減し, 8カ月目で終了中止とした (Fig. 3)。PSL終了後12カ月が経過したが, 水腎症, 血尿の再燃はなく経過している。その間, RAに関しては担当医からタクロリムスを開始され, RAの悪化もなかった。

症例2 80歳, 女性

主訴 肉眼的血尿

既往歴・家族歴 癌の既往なし, MTX 併用あり

現病歴 2014年10月からRAに対してMTXの治療が開始された。2019年1月から効果不十分でケアラム[®] (IGU) が追加された。2023年2月に肉眼的血尿を主訴に近医泌尿器科を受診, 膀胱鏡で異常所見なく, 尿細胞診陰性。抗生剤治療を受けるも改善せず, かかりつけ内科医から, 経時的な軽度腎機能低下を指摘されて同泌尿器科を再診。両側水腎症を認め, 造影CTで造影効果

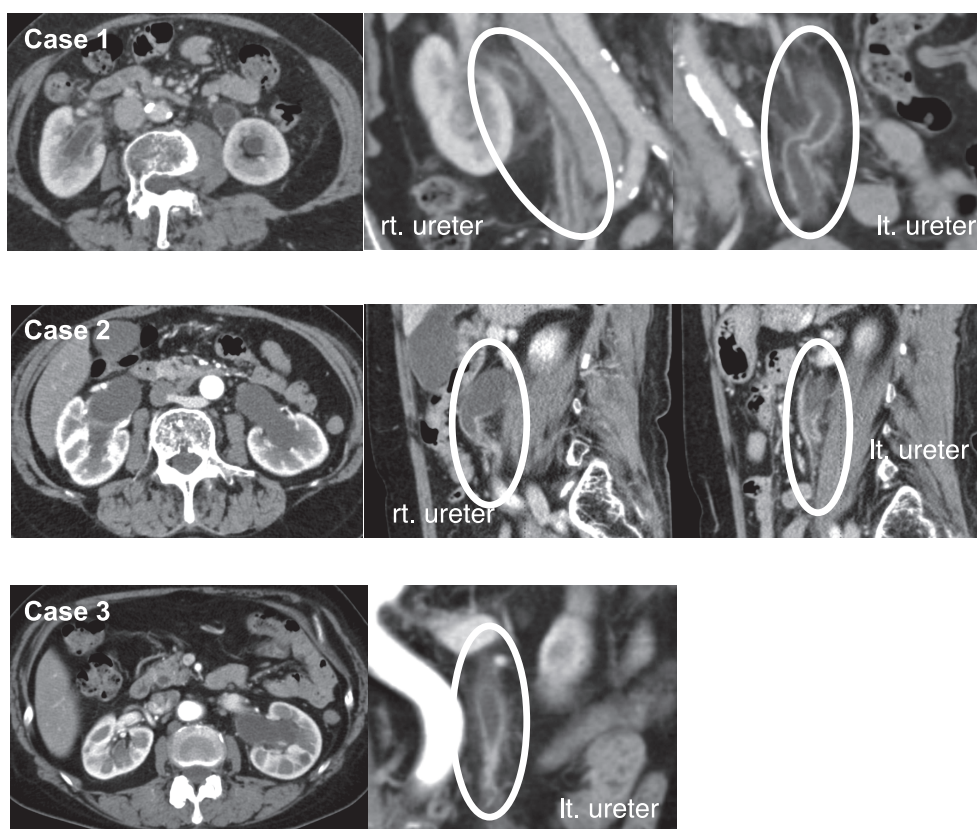


Fig. 1 Before treatment, upper row is case 1, middle row is case 2, lower row is case 3: Contrast-enhanced CT shows a thickened ureteral wall (circle) with contrast enhancement in each case, presenting as hydronephrosis and hydroureter.

を伴った全周性かつ広範囲な尿管壁肥厚を認めたため (Fig. 1), 9月1日に当科紹介となった。

検査所見と治療経過 症例1と同様, 逆行性尿路造影では欠損像はなく, 上部尿管の狭窄所見のみであった。両側分腎尿細胞診は陰性。尿検査: 尿赤血球 30 ~ 49 / HPF, 尿白血球 20 ~ 29 / HPF, 尿培養 陰性。血液検査: Cr 0.77 mg/dl, eGFR 54.5 ml/min/1.73m², 白血球 5100 /μl, 好酸球 1.4 %, IgG4 62.7 mg/dl, CEA, CA19-9, 可溶性 IL-2R は基準内。症例1の経験直後であり, ケアラム[®]による尿管炎を疑った。同剤を中止し, PSL 15 mg/日を開始。尿所見, 水腎症は6週間には改善を認めた (Fig. 2)。PSLは漸減し, 4カ月で終了中止とした (Fig. 3)。その間, RAの担当医へは情報提供し, サラゾスルファピリジンが追加されていた。PSL終了後13カ月が経過し, 水腎症, 血尿の再燃は認めていない。

症例3 70歳, 女性

主訴 肉眼的血尿, 左側腹痛

既往歴・家族歴 2型糖尿病, 癌の既往なし, MTX 併用なし

現病歴 2018年9月からRAに対してIGUを開始。2023年10月に尿潜血 (2+), 左水腎症を指摘されたため近医泌尿器科を受診。膀胱鏡で異常なし, 造影CTで左側のみの造影効果を伴う上中部尿管の全周性かつ広範囲な壁肥厚を認めた (Fig. 1)。尿細胞診は陰性で, 経過観察とされた。2024年4月1日, 肉眼的血尿と左側腹痛を主訴に別の泌尿器科を受診。精査中, CTで左水腎症を認め, 尿管壁肥厚・狭窄を偶然同じ読影医から半年前にも同様所見を認めたと指摘があったため4月19日に当科紹介となった。

検査所見と治療経過 膀胱鏡で異常所見なし。分腎尿細胞診 陰性, 尿培養 陰性。血液検査: Cr 0.85 mg/dl, eGFR 50.6 ml/min/1.73 m², 白血球 3800 /μl, 好酸球 1.6 %, IgG4 14.5 mg/dl, CEA, CA19-9, 可溶性 IL-2R は基準内。尿検査: 尿赤血球 50 ~ 99 / HPF, 尿白血球 50 ~ 99 / HPF。IGUの長期内服があり, 症状, 検査所見, 造影CT所見が前2例と同様経過であり, IGUに起因する尿管炎を強く疑った。2型糖尿病の併存があるため, 本症例ではIGU休薬のみで経過を見る方

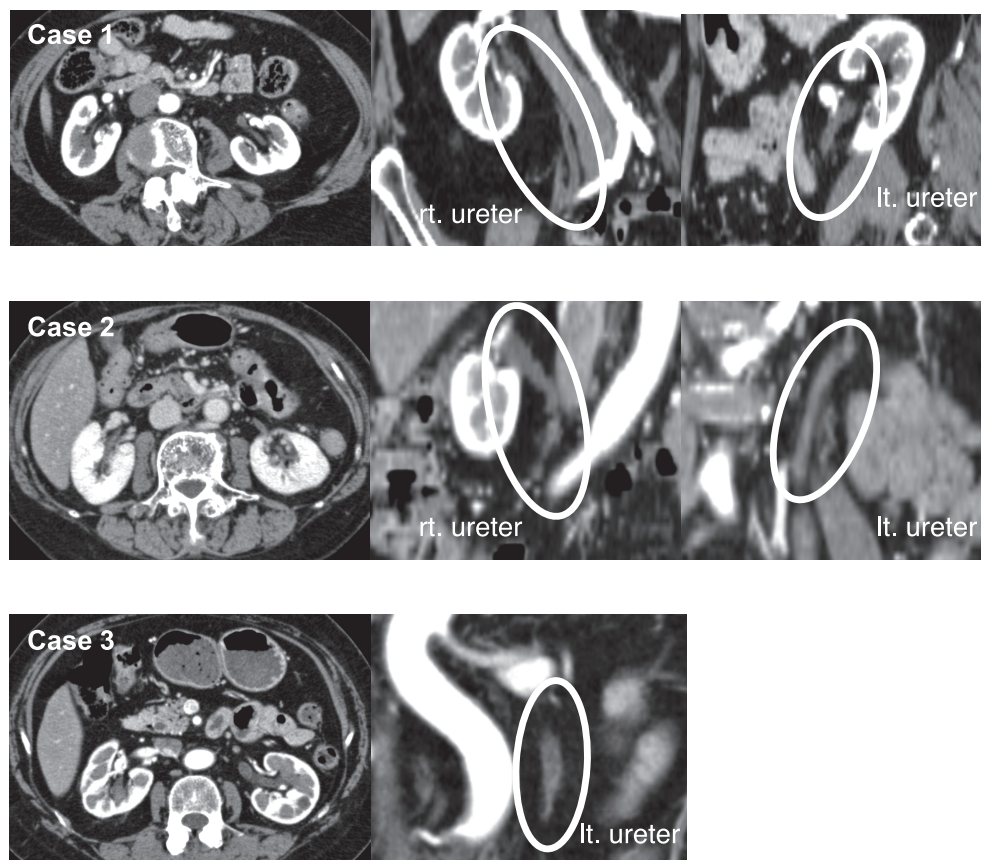


Fig. 2 Three months after treatment, upper row is case 1, middle row is case 2, lower row is case 3: Contrast-enhanced CT shows improvement of the thickened and dilated ureter in each case (circle), with disappearance of hydronephrosis and hydroureter.

針としたが、4週間後、尿赤血球 1 未満 /HPF、尿白血球 5～9 /HPF と尿尿の改善は認めたものの、左水腎は改善が無く、PSL 30 mg/日を開始した。PSL を開始して3週目で水腎症は消失。その後腎機能はCr 0.71 mg/dl, eGFR 61.4 ml/min/1.73 m²と改善 (Fig. 2)。PSL は漸減して5カ月で終了とし、終了後5カ月が経過したが治癒維持されている (Fig. 3)。

考 察

2017年度のNational Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japanを用いたRAの診療実態から、我が国の患者数は82.5万人で、60歳台26.4%、70歳台28.6%、80歳以上は16.7%であると推計されている。人口の0.65%ではあるが、高齢者率が上昇するわが国では今後も患者数が増加することが予想される²⁾。

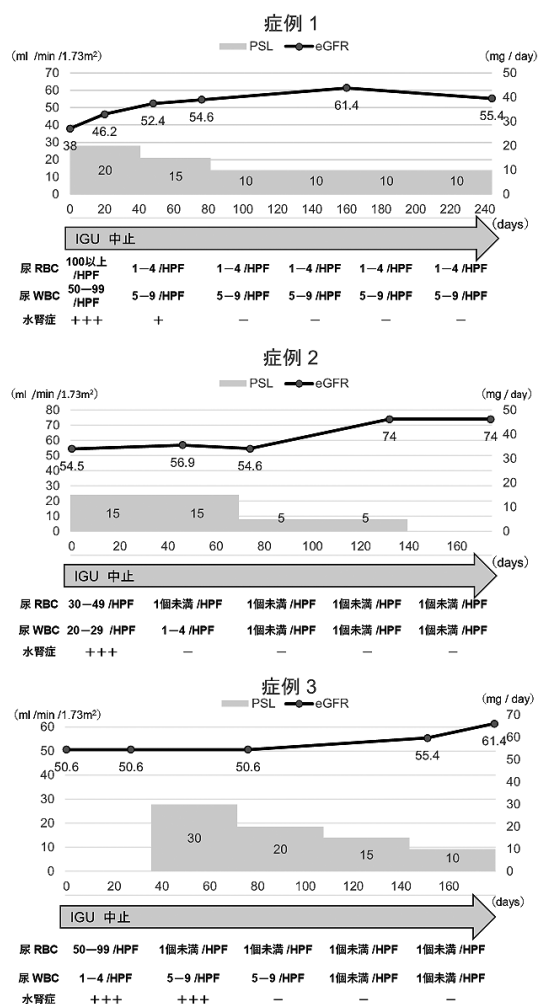


Fig. 3

IGU は、日本で開発され、2012年に承認を受けてケアラム[®]、コルベット[®]として販売開始されたRA治療薬である。作用機序としては主として、B細胞による免疫グロブリン (IgG, IgM) の産生及び単球・マクロファージや滑膜細胞による炎症性サイトカイン (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1) の産生を抑制することにより、抗リウマチ作用を示す。これらの作用は、免疫グロブリンや炎症性サイトカインの mRNA 発現低下を伴っており、転写因子 Nuclear Factor κ B (NF κ B) の活性化抑制を介した作用であることが示唆されている³⁾。IGU の安全性と有効性評価は、日本で2,666人の患者を対象に52週間の市販後調査が実施された。その結果、有害事象 (AE)、重篤な AE、薬物有害反応 (ADR)、重篤な ADR の全体的な発生率は、それぞれ46.92, 7.35, 38.26, 4.58%であったことが示された。主には胃腸障害、肝腎機能障害、皮膚障害、血球減少であるが、水腎症や尿管炎は報告されていなかった⁴⁾。52週間までの市販後調査であり、本3症例のように、いずれも1年以上の長期投与後に発症しているため、登録されなかった可能性がある。

IGU 内服中に血尿・水腎症を来し、同剤の中止によって改善治癒し、3例連続して経験したため IGU を被疑薬とした尿管炎とした。尿管炎の名称は日本泌尿器科学会「泌尿器科用語集」に掲載があり、一般的には Ureteritis cystica, Eosinophilic ureteritis といった既知の特定の疾患、病態で用いられる場合が多い。成書においても、尿路感染症の分類には腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、精巣上体炎、前立腺炎といった診断名はあるが、尿管炎単独の明確な診断や分類は見当たらない。その理由は原因不明の尿管限局の尿管炎はまれであるためと考える。そのほとんどが、膀胱炎や腎盂腎炎との合併例であり、また先行する手術、腸炎、憩室炎など周囲臓器からの直接波及、結核性、アミロイドーシス、IgG4 関連のように原因が特定できる場合が多いため、除外診断として特発性尿管狭窄や特発性尿管炎とされと考える。検索しうる病因を基に尿管炎をまとめてみた (Fig. 4)。Non-infective な尿管炎に薬剤誘発性を分類した。薬剤誘発性尿管炎の報告は少ないが、腎・尿管・膀胱を含めた薬剤性の炎症関連の報告としてはシクロホスファミド、イホスファミドによる出血性膀胱炎、ペニシリン系薬剤による重度の膀胱炎、最近では各種免疫チェックポイント阻害剤による重度の膀胱炎の報告が多く、著者らも複数例経験している。海外ではケタミン中毒者の尿管炎が多数報告されている^{5)~8)}。自己免疫性膀胱炎のような組織を得にくい臓器においては悪性疾患の否定を前提に画

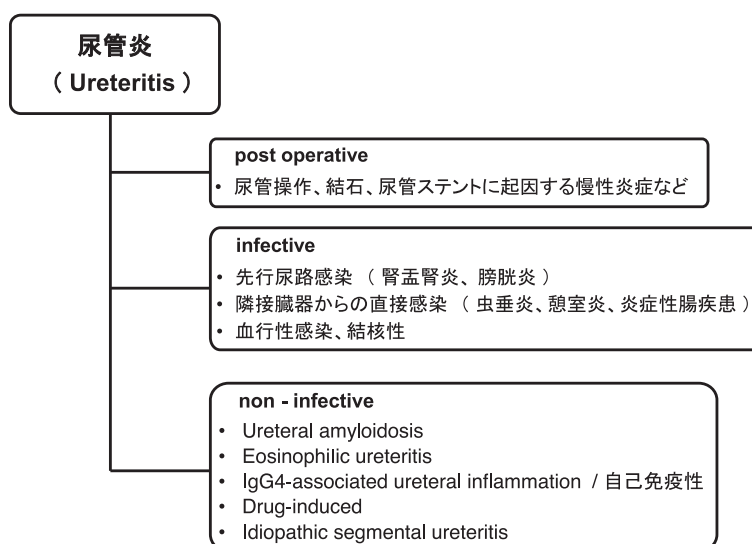


Fig. 4

像所見，血液所見，病理所見，ステロイドの反応性など総合的に診断が行われる場合もある⁹⁾。本症例では先行する尿路手術歴や周囲臓器の感染や悪性疾患の既往はなかった。尿培養が陰性であり，尿管狭窄を来す疾患のうちIgG4，可溶性IL-2 receptor，Eosinophilの上昇も認めなかった。間欠的な血尿と側腹痛が持続しており，造影CTで尿管の全周性かつ広範囲の壁肥厚と造影効果を認め¹⁰⁾，前医初診時からの複数回の尿細胞診が陰性と，時間経過後の当科での分腎尿細胞診も陰性であったことから，疑診ではあるが総合的に尿管炎と判断した¹¹⁾。また当時，手術枠の逼迫で尿管鏡検査による診断まで時間がかかることが患者の不利益になると考えた。PSLによる速やかな改善も炎症を裏付けるものと考えられた。ただし，IGU誘発性尿管炎の正確なメカニズムは不明であり，今後は正確な診断のためにも尿管鏡を施行する方針である。また，non-bacterialな血尿を来す病態としては，ウイルス性の尿路感染が鑑別として考えられるが，アデノウイルス，BKウイルスによる感染は主に小児や，移植後のような高度の免疫抑制下での出血性膀胱炎で知られ，本症例は尿管壁のみの変化であり，膀胱刺激症状や膀胱壁の炎症性所見が伴わない点でも否定的と考えた¹²⁾。しかし，発症メカニズムが不明である以上，今後viruriaの確認も行うべきと考えている。

PSLの投与量に関しては，IgG4関連疾患での導入量0.6 mg/kg/day，維持量2.5～5 mg/dayを参考としたが，比較的小柄な高齢女性であり，減量して開始した。状態を確認しながら漸減・中止としたが，症例1は初見例であり8カ月間の投与となった。IgG4関連疾患にお

いて，著者らはステロイド治療終了後の再燃を複数例経験しており，長期に維持投与することもあるが，高齢者ではステロイド関連の合併症を発症するリスクが高いため，少なくとも3年以内に投薬の中止を試みるべきとされている¹³⁾。本症例では，IGU誘発性尿管炎と考えたため，PSLの維持投与は行わず，IGU中止で経過を観察している。PSL終了後3症例それぞれ，12カ月，13カ月，5カ月が経過し，血尿と水腎症の再燃は認めていない。

IGUによる尿管炎は，本症例が初報告と思われる。現時点での症例の特徴としては，1年以上のIGU長期投与中に重篤感のない間欠的な肉眼的血尿と持続する腰痛を主訴とする。また原因不明として複数の受診歴があり，造影CTで両側もしくは片側の腎盂～尿管壁に造影効果を伴う全周性かつ広範な壁肥厚の所見と水腎症を認める。尿管周囲軟部組織のCT値上昇は軽微で，腫瘤形成や結節形成は無い。さらには，膀胱壁の異常所見を認めていないことも挙げられる。発症メカニズムの解明には，さらなる症例の蓄積と究明が必要と思われる。

結 語

長期のIGU内服中に水腎症を伴う出血性尿管炎と思われる3症例を経験した。non-bacterialかつnon-malignantな血尿・腰痛のある病態においては，薬剤誘発性の尿管炎にも注意する必要があると考える。

論文作成にあたり，ご助言をいただいた鹿児島大学泌尿器科 榎田英樹教授に深謝いたします。

（本論文の要旨は日本泌尿器科学会第149回鹿児島地

方で発表した。)

文 献

- 1) 日本リウマチ学会：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社，東京，2021.
- 2) 中島亜矢子：ビッグデータベース研究からみた関節リウマチの診療実態と課題. Clin Rheumatol Rel Res. **33**: 6-13, 2021.
- 3) 抗リウマチ剤 イグラチモド製剤 ケアラム®錠 25 mg 添付文書：エーザイ株式会社，東京，2022 年 8 月改訂
- 4) Mimori, T. et al.: Safety and effectiveness of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis: final report of a 52-week, multicenter postmarketing surveillance study. Mod. Rheumatol. **29** (2): 314-323, 2019.
- 5) Efros, M. et al.: Cyclophosphamide-induced hemorrhagic pyelitis and ureteritis associated with cystitis in marrow transplantation. J. Urol. **144** (5): 1231-1232, 1990.
- 6) Toma, Y. et al.: Penicillin G-induced hemorrhagic cystitis with hydronephrosis. Intern Med. **48**: 1667-1669, 2009.
- 7) Shimatani, K. et al.: Two cases of nonbacterial cystitis associated with nivolumab, the anti-programmed-death-receptor-1 inhibitor. Urol. Case Rep. **17**: 97-99, 2018
- 8) Raison, N. T. J. et al.: Autotransplantation for the management of ketamine ureteritis. BMJ Case Rep. doi:10.1136/bcr-2014-207652, 2015.
- 9) 厚生労働省難治性膀胱疾患調査研究班 日本膀胱学会：自己免疫性膀胱炎診療ガイドライン 2013. 膀胱. **28**: 715-783, 2013
- 10) Chung, J. et al.: Clinical study on ureteritis observed in contrast-enhanced computed tomography in the emergency department. Clin. Exp. Emerg. Med. **9** (3): 216-223, 2022.
- 11) 早川将平・他：IgG4 関連疾患による限局性尿管炎の疑診群と診断しステロイド療法により軽快をみた 1 例. 泌尿紀要. **62**: 197-200, 2016.
- 12) Paduch, D. A.: Viral lower urinary tract infections. Curr. Urol. Rep. **8** (4): 324-335, 2007.
- 13) Khosroshahi, A. et al.: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. **67**: 1688-1699, 2015.

THREE SUSPECTED CASES OF IGURATIMOD - INDUCED HEMORRHAGIC URETERITIS WITH HYDRONEPHROSIS

RYOICHIRO MATSUDA, KAI FUKUMOTO, AYUMU INOUE, WATARU FUKUMOTO, KAZUKI KUROSHIMA, KAZUTAKA MIYAMOTO AND TAKENARI GOTANDA

Department of Urology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Japan

Abstract :

Case one was a 71-year-old woman who had been receiving Iguratimod (IGU) for rheumatoid arthritis (RA) for approximately one year. She presented with macroscopic hematuria and flank pain, prompting consultations with multiple urologists before being referred to our department. Urine culture and cytology yielded negative results, while contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed bilateral hydronephrosis and thickening of the renal pelvis and ureteral walls, with associated contrast enhancement. No abnormalities were observed in the bladder wall, and cystoscopic examination revealed no pathological findings. Given that hematuria is a recognized adverse effect of IGU, we suspected IGU-induced ureteritis and accordingly discontinued the medication, initiating prednisolone (PSL) therapy. Gradual resolution of hematuria, hydronephrosis, and renal dysfunction was observed, with subsequent disappearance of CT abnormalities. PSL was progressively tapered and eventually discontinued, with no recurrence of symptoms documented one year post-cessation.

Cases two and three exhibited clinical presentations analogous to case one, with hematuria and flank pain as the primary manifestations. Case two was a 80-year-old woman who had been on IGU therapy

for approximately four years, while case three was a 70-year-old woman with a five-year history of IGU use. Given the temporal proximity of these cases to the first, IGU-induced ureteritis was strongly suspected. Both patients underwent diagnostic evaluations akin to those performed in case one, leading to the discontinuation of IGU and initiation of PSL therapy. In both cases, hematuria resolved, with concurrent improvement in hydronephrosis and ureteral wall thickening.

(Nishinoh J. Urol. **87**: 271-277, 2025)

key words : Iguratimod, Careram[®], hydronephrosis, ureteritis
