

出血性膀胱炎治療に難渋し膀胱全摘除術を施行した1例

萬谷和香子, 高橋 敦, 高柳 明夫
 岡部 洸, 高木 良雄
 函館五稜郭病院泌尿器科

A CASE OF REFRACTORY HEMORRHAGIC CYSTITIS IN WHICH BLEEDING CONTROL WAS FINALLY ACHIEVED BY CYSTECTOMY

Wakako YOROZUYA, Atsushi TAKAHASHI, Akio TAKAYANAGI,
 Ko OKABE and Yoshio TAKAGI
 Hakodate Goryokaku Hospital

A 60-year-old man presented at our hospital with gross hematuria. He had been treated for nephrotic syndrome with cyclophosphamide and steroids since he was in his 20s. We detected diffuse hemorrhagic cystitis on cystoscopy and diagnosed him with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. He was hospitalized due to clot retention. We treated him with blood transfusion for severe anemia and conducted continuous bladder irrigation. We performed hyperbaric oxygen therapy and transurethral electric coagulation, and increased the steroid dose. However, we could not control the hematuria. Finally, we performed cystectomy, and he is now well without hematuria. Although cystectomy is the final option, it is important to decide it in a timely manner because a delay decreases the quality of life.

(Hinyokika Kyo 64 : 415-418, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_10_415)

Key words : Hemorrhagic cystitis, Cystectomy, Cyclophosphamide

緒 言

シクロホスファミド誘発性の出血性膀胱炎や膀胱癌は、シクロホスファミドによる加療中にしばしば遭遇する疾患である。治療法は多岐にわたるが確立していないのが現状である。

今回、シクロホスファミド誘発性出血性膀胱炎の治療に難渋し、最終的に膀胱全摘を施行し治癒した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 60歳代, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : ネフローゼ症候群 (20歳代より加療, シクロホスファミド 50 mg/day, プレドニン 7.5 mg/day, ワーファリン, ペルサンチン内服), 高血圧 (20歳代より), 糖尿病 (1年前より)

現病歴 : 受診6年前に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (以下 TURBT) を施行し, 病理診断は低異型度非浸潤性膀胱癌 (G1, pTa) であった。その後再発なく経過していた。201X年2月より肉眼的血尿を認め, 以降間欠的に出現していた。膀胱鏡および造影CT検査では明らかな異常所見を認めず経過観察となっていた。12月になり貧血の進行があり, 近医にて鉄剤を投与されるも Hb 6.8 g/dl と低く当科紹介となった。膀胱鏡で

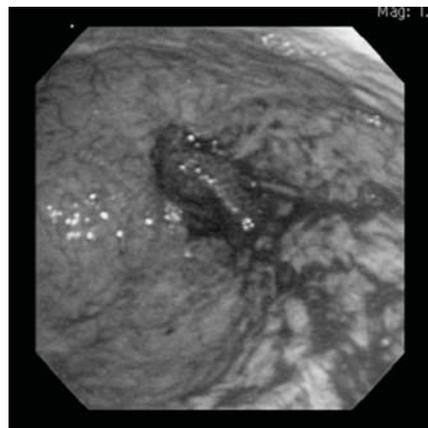
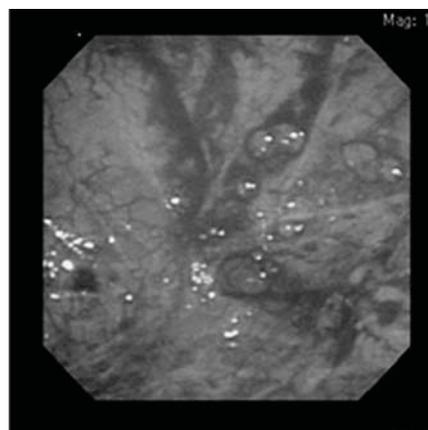


Fig. 1. Cystoscopic findings showing diffuse hemorrhage and vasodilation.

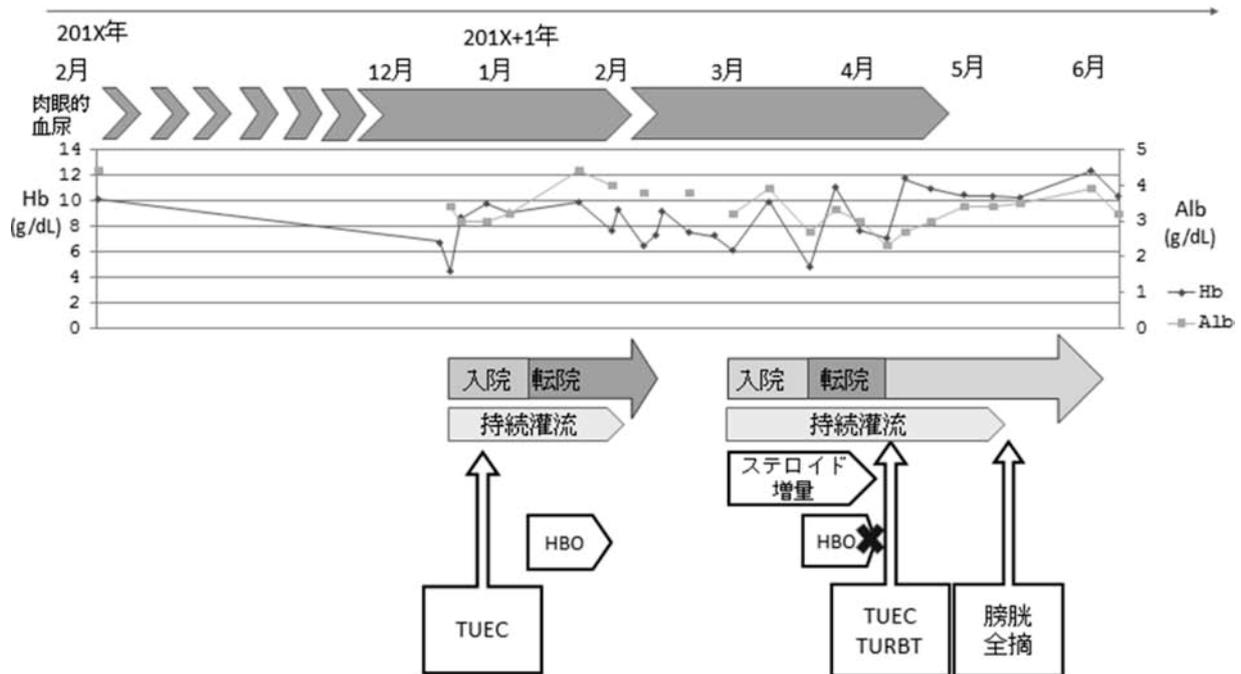


Fig. 2. Clinical course and laboratory data. HBO: hyperbaric oxygen therapy, TUEC: transurethral electric coagulation, TURBT: transurethral resection of bladder tumor.

は気膀胱下に観察し、明らかな腫瘍性病変はなく怒張血管からのびまん性の出血を認めた (Fig. 1)。3日後に、一過性意識消失発作があり、血圧低下、顔面蒼白にて入院 (1回目) となった。

血液検査所見: TP 5.4 g/dl, Alb 3.4 g/dl, BUN 24.6 mg/dl, Cre 1.60 mg/dl, eGFR 35.5 ml/min/1.73 m², T-chol 147 mg/dl, TG 166 mg/dl, WBC 4,400/ μ l, Hb 4.4 g/dl, Plt $18.1 \times 10^4/\mu$ l

尿検査: pH 6.5, 比重 1.033, 蛋白 4+, RBC 100 </HPF, WBC 1/1~5 HPF

臨床経過 (Fig. 2): 入院時、貧血が進行しており輸血施行の上、持続膀胱洗浄を開始した。シクロホスファミドによる出血性膀胱炎と診断し、同薬とさらにワーファリン、ペルサンチンについても出血のリスクがあるため休薬とした。連日輸血を行い、持続膀胱洗浄を継続するも貧血の進行と頻回の clot retention を認めたため、入院8日目に、経尿道的電気凝固術 (以下TUEC) を施行した。手術所見では後壁を中心に全体的に発赤、点状出血があり、後壁を中心に止血した。一時的に血尿は改善するも、再度増悪した。201X+1年1月に、高圧酸素療法 (10回) を他院にて施行した。血尿は改善し尿道カテーテルを抜去し退院となった。しかし、その後も肉眼的血尿が持続し貧血の進行があり外来で輸血を行っていた。同年3月に再度 clot retention にて入院 (2回目) となった。高圧酸素療法を他院転院の上依頼するも、治療中の clot retention があり十分な治療ができず中止となった。ステロイドを 7.5 mg/day から 20 mg/day に増量し2週間ほど治療

したが、効果は不十分であった。さらに、内腸骨動脈塞栓術を検討したが、放射線治療科医より静脈性出血のため治療適応ではないという回答であった。

同年4月に当科入院 (3回目) にてTUECを施行した。術中、膀胱頂部に1cm大の腫瘍を認めTURBTも施行した。病理は筋層非浸潤性膀胱癌 (G2, pTa) であった。後壁の異常血管を止血し一時的に血尿は改善したもののその後も血尿のコントロールがつかずカテーテル閉塞を繰り返し、また貧血にて輸血を頻回に行った。これ以上の保存的治療は困難と判断し、5月腹腔鏡下膀胱全摘除術を施行した。消耗性と考えられる低アルブミン血症があり、腸管利用は縫合不全のリスクがあったため、尿路変向は両側尿管皮膚瘻を選択した。手術時間は4時間34分、出血量95 mlであった。病理所見は粘膜固有層の浮腫、うっ血および好中球を伴う炎症細胞浸潤があり、出血性膀胱炎と診断された。上皮内癌の残存はあるも浸潤所見を認めなかった。これまでの総輸血量は100単位に及んだが、以降貧血になることなく経過している。

考 察

出血性膀胱炎は、シクロホスファミドやイホマイドといった薬物、放射線治療、ウイルス感染あるいは全身性疾患によって発症する^{1,2)}。シクロホスファミドはアルキル化剤であり抗がん剤あるいは免疫抑制剤として使用される。それ自体で活性はないが、肝代謝を受けて活性化し、代謝産物である acrolein が尿中に排出され、尿路上皮を直接刺激し^{2,3)}、出血性膀胱炎あ

るいは膀胱癌を誘発する⁴⁾。シクロホスファミド誘発性出血性膀胱炎は、加療中の5~40%に発症するとされる¹⁾。経口投与での頻度は15~30%で予防処置をとらなければ40~60%で発症するとされ²⁾頻度は決して低くない。予防法としては、acroleinの尿中濃度を低下させ粘膜との接触時間を短縮することである。具体的には飲水励行や大量補液、排尿回数の増加、尿道カテーテル留置あるいは利尿剤投与といった処置である。Acroleinを不活化させる2-Mercaptoethane sulfonate (Mesna)の投与も予防法として挙げられる²⁾。出血性膀胱炎が発症した場合には、シクロホスファミドを減量、あるいは中止とすることが望しい³⁾。しかしMesnaは静脈内投与時には有効であるが、本症例のような低用量の長期間投与の場合には効果は発揮しない。

シクロホスファミド誘発性出血性膀胱炎および膀胱癌の発生は、用量依存性とされる¹⁾。出血性膀胱炎については、Liangらの報告によれば総投与量が60gを超えると発症したとしており⁵⁾、また高木らが本邦の報告をまとめ総投与量は平均131.5gであったとされる⁶⁾。一方、シクロホスファミド誘発性膀胱癌については、木島らが本邦の報告をまとめており平均投与量は128gであった⁷⁾。同様にTravisらは総投与量が増えるほどに発癌リスクが高まり、総投与量50g以上では14.5倍リスクが高まると報告している⁸⁾。今回の症例では50mg/dayをおおよそ40年内服しており総投与量は700gにも及んでいた。したがって、難治性出血性膀胱炎や膀胱癌が十分発症しうる状況であったと考える。

難治性の出血性膀胱炎に対する治療法としては、経尿道的止血術、ホルマリンやミョウバン、硝酸銀、プロスタグランディン、水酸化アルミニウム・マグネシウム合剤による膀胱内注入療法がある⁹⁾が、効果が限定的であり、再度出血することが多い。高圧酸素療法が有効であったとする報告^{2,10)}やステロイド治療で改善したという報告¹¹⁾もあり、今回われわれも試みたが改善を認めなかった。高圧酸素療法は、100%酸素を2~3絶対気圧で60~90分を1回として、施行する。施行回数について、10回未満の治療でも奏効した報告があるが²⁾、30~40回の施行において80~90%の患者に治療効果があるとされる¹⁾。今回1回目の治療は10回と回数が少なかったため、一時的な治療効果があったものの奏功には至らず再度血尿が増悪した。また2回目の治療の際はカテーテル閉塞により60分間の安静が保てず十分な治療ができなかった。結果的には1回目の高圧酸素療法の時に施行回数をもう少し増やした方が良かったかもしれない。ただ、適切な施行回数に関してはいまだ十分なエビデンスがないのが現状である。

最終手段として、内腸骨動脈塞栓術¹²⁾あるいは膀胱全摘除術¹³⁾や尿路変向⁶⁾が行われる。今回、われわれが膀胱全摘に至るまでに保存的治療をいくつか試みたように、これらは最終手段であり、これまでの報告でも治療に難渋した場合に選択されている^{6,13)}。しかし時期を逸すると致命的となる可能性があり、タイミングを考慮すべきである。

それでは、どのタイミングで膀胱全摘を決断すべきだったのだろうか? Liangらは、出血のコントロールがつくまでの治療期間は平均で39.5日であったと報告している⁵⁾。これまでの報告の多くも1~3カ月ほどの治療期間であった。今回4カ月におよぶ治療期間となり入退院を繰り返し、その間貧血により輸血を繰り返し総輸血量は100単位に及んだ。また消耗性にアルブミンが低下したため、回腸導管のリスクが高いと判断し尿管皮膚瘻を選択せざるを得なかった。全身状態が悪化する前に膀胱全摘が施行できていれば、回腸導管造設術も可能であったと考える。これまでの報告と治療経過を総合すると、1回目の高圧酸素療法後に再発した時点で膀胱全摘に踏み切るべきであったと思われる。

結 語

今回、シクロホスファミド誘発性出血性膀胱炎治療に難渋し、最終的に膀胱全摘により出血をコントロールすることができた。膀胱全摘は最終手段であるが、治療が長くなると患者の全身状態の悪化によりQOLも損なわれるので、そのタイミングを十分考慮すべきである。

文 献

- 1) Stephen AB, Jay DR and Daniel AB: Evaluation and management of hematuria. In: CAMPBELL-WALSH UROLOGY. Edited by Alan JW, Louis RK, Alan WP, et al. 11th ed, pp 188-191, Elsevier, Philadelphia, 2016
- 2) 林 美樹, 高田 聡, 武長真保, ほか: 治療に難渋した出血性膀胱炎の1例. 多根病医誌 **2**: 41-44, 2013
- 3) 伊藤健司, 広畑俊成: 出血性膀胱炎(エンドキサンによる). 医のあゆみ **173**: 57-60, 1995
- 4) 市原浩司, 高橋 敦, 井上隆太, ほか: Cyclophosphamide 長期投与後に発症した膀胱癌の1例. 泌尿器外科 **20**: 699-701, 2007
- 5) Liang L, Chen D, Wang X, et al.: Rare cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in a Chinese population with rheumatic diseases. Drugs Real World Outcomes **4**: 175-182, 2017
- 6) 高木公暁, 小島圭太郎, 柚原一哉, ほか: 尿管皮膚瘻によって治療しえた Cyclophosphamide 低用量長期内服による出血性膀胱炎の1例. 泌尿器要

- 58** : 687-690, 2012
- 7) 木島敏樹, 増田 均, 鈴木理仁, ほか : Cyclophosphamide 誘発性と考えられる膀胱癌の3例. 泌尿紀要 **49** : 483-486, 2003
 - 8) Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. : Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst **87** : 524-530, 1995
 - 9) 川村憲彦, 角田洋一, 福原慎一郎, ほか : 水酸化アルミニウム・マグネシウム合剤の膀胱内注入療法が奏効した出血性膀胱炎の1例. 泌尿紀要 **54** : 239-241, 2008
 - 10) 吉川慎一, 鮫島 剛, 伊藤貴章, ほか : 高圧酸素療法が奏効したシクロホスファミドによる出血性膀胱炎. 臨泌 **61** : 449-451, 2007
 - 11) 柳 雅人, 西村泰司, 栗田 晋, ほか : 放射線性出血性膀胱炎にプレドニゾロンが有効であった1例. 日泌尿会誌 **102** : 600-602, 2011
 - 12) 田中陽一, 川村寿一, 荒井陽一, ほか : 難治性膀胱出血に対する両側内腸骨動脈分枝の選択的塞栓術. 泌尿紀要 **26** : 179-186, 1980
 - 13) 長田恵弘, 橋本達也, 川上 隆 : 膀胱全摘を必要とした cyclophosphamide による出血性膀胱炎. 泌尿器外科 **7** : 497-499, 1994

(Received on March 26, 2018)

(Accepted on June 5, 2018)